

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 842085 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **842085**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.05.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.05.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.11.1984**

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

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

27.05.1983 GB 8314803

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst UK Limited, Hoechst House, Salisbury Road, Hounslow Middlesex, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Blumbach, Jürgen, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Ross, Barry Clive, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Johnson, Graham, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

7-okso-4-tia-1-atsabisyklo/3,2,0/hept-2- eeni- johdannaisia.

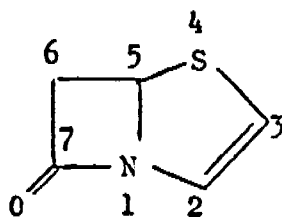
7-oxo-4-tia-1-azabicyklo/3,2,0/hept-2- en-derivat.

7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-johdannaisia

Tämä keksintö koskee tiettyjä 7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-johdannaisia, menetelmää niiden valmistamiseksi, ja niitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita.

7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eenin rakennekaava on seuraava:

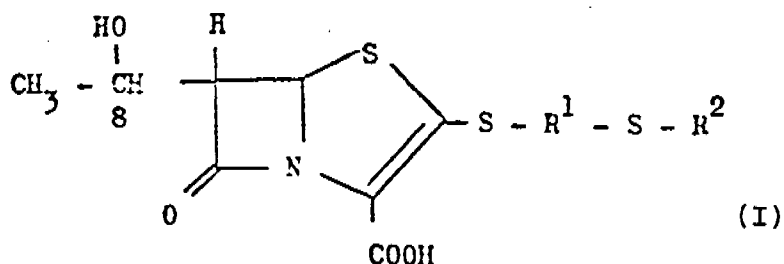
10



15

Tämän keksinnön kohteena on yhdiste, jonka yleiskaava I on:

20



jossa R^1 merkitsee suora- tai sivuketjuista alkyleeni-, alkenyleeni- tai alkinyleeniryhmää, tai sykloalkyleeni- tai sykloalkenyleeniryhmää, ja R^2 merkitsee substituomaton tai substituoitua heterosyklistä ryhmää.

Tämän keksinnön kohteena on myös kaavan I mukaisen yhdisteen esterit ja suolat, erityisesti fysiologisesti hyväksyttävät esterit ja suolat, ja tässä esiintyvien viitteiden "yhdiste, joka on kaavan I mukainen" piiriin sisältyvät sen suolat ja esterit.

Alkyleeni-, alkenyleeni- ja alkinyleeni-ryhmissä R^1 on tavallisesti enintään 6 hiiliatomia, ja erityisesti enintään 4 hiiliatomia, esimerkkeinä metyleeni-, etyleeni- ja vinyleeniryhmät.

Sykloalkyleeni- ja sykloalkenyleeniryhmissä R^1 on tavallisesti 3-7 hiiliatomia. Sykloalkyleeni- tai sykloalkenyleeniryhmä R^1 voi olla liittyneenä viereisiin atomeihin missä tahansa yhdessä tai kahdessa kohdassa
 5 rengasta, se on, ryhmä voi olla spiro-ryhmä tai toisaalta, esimerkiksi R^1 voi olla sopiva 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6- tai 1,7-ryhmä.

R^2 merkitsee monosyklistä tai polysyklistä heterosyklistä ryhmää, ja se on liittynään viereiseen rikki-
 10 atomiin rengashiiliatomin välityksellä.

Heterosyklinen ryhmä R^2 voi olla kokonaan tai osittain hydrattu, mutta ensisijaisesti se on hydraamaton.

Ensisijaiset monosykliset ryhmät R^2 ovat valinnaisesti substituoituja viisijäsenisiä tai kuusijäsenisiä
 15 renkaita, joissa on 1-4 heteroatomia, esimerkiksi happi-, rikki- ja typpiatomien muodostamasta ryhmästä, erityisesti typpiatomia, valinnaisesti yhdessä rikki- ja/tai happiatomien kanssa.

Polysyklisessä rengassysteemissä R^2 voi olla kondensoituneita renkaita, esimerkiksi monosyklinen heterosyklinen ryhmä voi olla kondensoituneena aromaattiseen
 20 5-jäseniseen tai 6-jäseniseen renkaaseen, joka voi olla karbosyklinen tai heterosyklinen, esimerkiksi pyridiini-, triatsoli- tai bentseenirengas. Ensisijaisesti monosyklinen rengas on edellä määriteltä.

Polysyklisen ryhmän R^2 rengassysteemissä voi olla enintään 8 heteroatomia.

Esimerkkeinä radikaalista R^2 voidaan mainita seuraavat perus-rengassysteemit: Tienyyli, furyyli, pyrrolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, tiatsolyyli, isotiat-
 30 solyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, triatsolyyli, tiadiatsolyyli, oksadiatsolyyli, tetratsolyyli, tiatriatsolyyli, oksatriatsolyyli, pyridyyli, pyrimidyyli, pyratsinyyli, pyridatsinyyli, tiatsinyyli, oksatsinyyli, triatsinyyli, tiadiatsinyyli, oksadiatsinyyli, ditiatsinyyli, di-
 35 nyli, tiadiatsinyyli, oksadiatsinyyli, ditiatsinyyli, di-

oksatsinyyli, oksatiatsinyyli, tetrasinyyli, triatsi-
 nyyli, oksatriatsinyyli, ditiadiatsinyyli, imidatsoli-
 nyyli, dihydropyrimidyyli, tetrahydropyrimidyyli ja puri-
 nyyli, samoin kuin niiden bentso-kondensoituneet johdan-
 5 naiset, esimerkiksi bentsoksatsolyyli, bentstiatsolyyli,
 bentsimidatsolyyli ja indolyyli, ja myös kondensoitu-
 neet heterosykliset renkaat, so. tetratsolopyridatsinyy-
 li, triatsolotetratsinyyli, triatsolotriatsolyyli, tri-
 atsolotiadiatsolyyli, triatsolopyrimidinyyli, pyratso-
 10 lopyrimidinyyli ja triatsolopyridinyyli.

Ensisijaisia ovat 5-jäseniset rengassysteemit,
 joissa on rikki- tai happiatomi ja 1-3 typpiatomia, esi-
 merkiksi tiatsolyyli, erityisesti tiatsol-2-yyli ja tiat-
 sol-2-yyli-N-oksidi; tiadiatsolyyli, erityisesti 1,3,4-
 15 tiadiatsol-5-yyli ja 1,2,4-tiadiatsol-5-yyli; oksatsolyy-
 li, ensisijaisesti oksatsol-2-yyli; ja oksadiatsolyyli,
 esimerkiksi 1,3,4-oksadiatsol-5-yyli. Ensisijaisia ovat
 edelleen 5-jäseniset rengassysteemit, joissa on 2-4 typpi-
 atomia, esimerkiksi imidatsolyyli, ensisijaisesti imid-
 20 atsol-2-yyli; triatsolyyli, ensisijaisesti 1,3,4-triatsol-
 5-yyli ja 1,2,3- ja 1,2,4-triatsol-5-yyli; ja tetratso-
 lyyli, ensisijaisesti 1H-tetratsol-5-yyli ja 2H-tetratso-
 lyyli. Ensisijaisia ovat myös bentso-kondensoituneet joh-
 dannaiset, erityisesti bentsoksatsol-2-yyli, bentstiatsol-
 25 2-yyli ja bentsimidatsol-2-yyli.

Ensisijaisia rengassysteemejä ovat edelleen 6-jäse-
 niset rengassysteemit, joissa on 1-3, ensisijaisesti 1
 tai 2 typpiatomia, esimerkiksi pyridyyli, esimerkiksi
 pyrid-2-yyli, pyrid-3-yyli ja pyrid-4-yyli; pyrimidyyli,
 30 ensisijaisesti pyrimid-2-yyli ja pyrimid-4-yyli; triatsi-
 nyyli, ensisijaisesti 1,3,4-triatsin-2-yyli ja 1,3,5-
 triatsin-4-yyli; ja pyridatsinyyli, erityisesti pyridat-
 sin-3-yyli ja pyratsinyyli. Pyridyyli-, pyrimid-2-yyli-,
 pyrimid-4-yyli- ja pyridatsinyyli-radikaalit.

35 Ensisijaisia rengassysteemejä ovat edelleen 5- ja
 6-jäseniset kondensoituneet heterosykliset rengassysteemit,

esimerkiksi tetratsolo/ $\bar{1},5-b$ /pyridatsin-6-yyli; 1,2,4-triatsolo/ $\bar{4},3-b$ /tetratsin-7-yyli; 1,2,4-triatsolo/ $\bar{3},4-b$ -1,3,4-tiadiatsolo/ $\bar{2},3-b$ /tetratsol-5-yyli; pyratsolo/ $\bar{3},4-d$ /pyrimidin-4-yyli; 1,2,4-triatsolo/ $\bar{4},3-a$ /pyridin-3-yyli;
 5 1,2,4-triatsolo/ $\bar{4},3-b$ /pyridatsin-6-yyli; tetratsolo/ $\bar{1},5-c$ /pyrimidin-5-yyli; 1,2,3-triatsolo/ $\bar{4},5-d$ /pyrimidin-4-yyli; 1,2,3-triatsolo/ $\bar{4},5-d$ /pyridatsin-4-yyli; 1,2,4-triatsolo/ $\bar{1},5-a$ /pyrimidin-2-yyli.

- R^2 voi olla monosubstituoitu tai polysubstituoitu,
 10 jolloin esimerkkeinä substituentaista ovat seuraavat:
- (i) Suora- tai sivuketjuiset alkyyliryhmät, joissa on, esimerkiksi 1-15 hiiliatomia, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, i-propyyli-, n-butyli-, tert.-butyyli-, n-heksyyli-, undekyyli- ja penta-dekyyliryhmät, ensisi-
 - 15 jaisesti ryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi metyyli- ja etyyli-
 - (ii) alkyyliryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi metyyli-
 - 20 ryhmät, joissa on substituentteina yksi tai useampia substituentteja, esimerkkeinä aromaattiset
 - ryhmät, esimerkiksi fenyyli- tai tienyyli-
 - 25 ryhmät, esimerkiksi fenoksi- ja etoksi-
 - alkoksikarbonyyliryhmät, esimerkiksi metoksi- ja etoksi-
 - karbonyyliryhmät; halogeeniatomit, esimerkiksi kloori-
 - 25 ja bromiatomit; hydroksiryhmät; alifaattiset asyyliamido-
 - ryhmät, ensisijaisesti joissa on 1-4 hiiliatomia, esi-
 - 30 merkiksi asetamidoryhmät; aromaattiset asyyliamidoryh-
 - mät, esimerkiksi bentsamidoryhmät; aminoryhmät; alkyylia-
 - aminoryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi me-
 - 30 tyyliamino- ja etyyliaminoryhmät; dialkyylia-
 - aminoryhmät, joiden kummassakin alkyyliosassa on 1-4 hiiliatomia, esi-
 - 35 merkiksi dimetyyli- tai dietyyliamino, jolloin on mahdol-
 - lista, että dialkyylia-
 - aminoryhmän alkyyliradikaalit ovat sulkeutuneina yhteen muodostaen 5-jäsenisen - 7-jäsenisen
 - 35 renkaan, joka on valinnaisesti yhden tai useamman hetero-

atomin, esimerkiksi, happi- ja/tai typpiatomien katkai-
 sema, jolloin muodostuu, esimerkiksi, morfoliino- tai
 piperatsinoryhmä; trifluorimetyyli-ryhmät, syanoryhmät;
 karbamoyyli-ryhmät; karboksyyli-ryhmät; karbalkoksialkoksi-
 5 ryhmät, joissa on 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi
 karboksimetoksi-ryhmät; syanoalkoksi-ryhmät, joissa on
 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi syanometoksi-ryhmät;
 karbamoyylialkoksi-ryhmät, joissa on 1-4 alkyylihiiliato-
 mia, esimerkiksi karbamoyylimetoksi-ryhmät; alkoksikarbo-
 10 nylioksi-ryhmät, joissa on 1-4 alkyylihiiliatomia, esi-
 merkiksi metoksikarbonyylioksi-ryhmät; sulforyhmät; alkyylisulforyhmät,
 ensisijaisesti joissa on 1-4 alkyylihiiliatomia,
 esimerkiksi metyyli-sulfonyyli-ryhmät; sulfamoyyli-
 ryhmät; fosfonyyli-ryhmät; alkyylikarbamoyyli-ryhmät, jois-
 15 sa on 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi metyylikarbamo-
 yyli-ryhmät; dialkyylikarbamoyyli-ryhmät, joiden kummassa-
 kin alkyyliryhmässä on 1-4 alkyylihiiliatomia, esimer-
 kiksi dimetyylidikarbamoyyli-ryhmät; alkyyli- ja dialkyyli-
 sulfamoyyli-ryhmät, joiden kussakin alkyyli-ryhmässä on 1-4
 20 hiiliatomia, esimerkiksi metyyli- ja dimetyylisulfamo-
 yyli-ryhmät; karboksialkyylidikarboksiamidoryhmät, ensisi-
 jaisesti joissa on 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi
 meripihkahappo-puoliamidin johdannaiset; syaani-alkyyli-
 karboksiamidoryhmät, ensisijaisesti joissa on 1-4 alkyyl-
 25 lihiiliatomia, esimerkiksi, malonihappo-mononitriili-
 amidi-johdannaiset; ja alkoksikarbonyyli-alkyylikarboksi-
 amidoryhmät, ensisijaisesti joiden kussakin alkyyliryh-
 mässä on 1-4 hiiliatomia, jolloin on mahdollista että
 karboksiamido-typpi-atomit itsekkin on substituoitu, esi-
 30 merkiksi metyyli-sukkinamaatin ja metyyli-N-metyyli-
 sukkinamaatin johdannaiset;
 (iii) sykloalkyyli-ryhmät, joissa on 3-8 hiiliatomia,
 esimerkiksi syklopentyyli- ja sykloheksyyli-ryhmät;
 (iv) alkoksi-ryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, esi-
 35 merkiksi metoksi- ja etoksi-ryhmät;

- (v) alkenyyyliryhmät, joissa on 2-4 hiiliatomia, esimerkiksi allyyliryhmät;
- (vi) alkenyylioksiryhmät, joissa on 3-5 hiiliatomia, esimerkiksi allyylioksiryhmät;
- 5 (vii) alkyylitio- ja alkenyyilitioryhmät, joissa on enintään 4 hiiliatomia, esimerkiksi metyylitio- ja allyylitioryhmät;
- (viii) alkyylisulfinyyli- ja alkyylisulfonyyliryhmät, joissa on enintään 4 hiiliatomia, esimerkiksi metyyli-
- 10 sulfinyyli-, metyylisulfonyyli-, etyylisulfinyyli- ja etyyli-
- lisulfonyyliryhmät;
- (ix) alkoksikarbonyyliryhmät joissa on 1-4 alkyyli-hiili-
- atomia, esimerkiksi metoksikarbonyyliryhmät;
- (x) alkyylikarbonyyliryhmät, joissa on 1-4 alkyyli-hii-
- 15 liatomia, esimerkiksi asetyyliryhmät;
- (xi) aryylikarbonyyliryhmät, esimerkiksi bentsoyyliryh-
- mät;
- (xii) karboksialkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 1-4
- alkyyli-hiiliatomia, esimerkiksi karboksimetoksikarbonyy-
- 20 liryhmät;
- (xiii) syaanoalkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 1-4 alky-
li-hiiliatomia, esimerkiksi syaanometoksikarbonyyliryhmät;
- (xiv) karbamoyylialkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 1-4
- alkyyli-hiiliatomia, esimerkiksi karbamoyylioksikarbo-
- 25 nyyliryhmät;
- (xv) alkoksikarbonyyliaminoryhmät, joissa on 1-4 alkyyli-
- hiiliatomia, esimerkiksi etoksikarbonyyliaminoryhmät;
- (xvi) karboksialkyylitioryhmät, joissa on 1-4 alkyyli-
- hiiliatomia, esimerkiksi karboksimetyyilitioryhmät;
- 30 (xvii) aminoryhmät;
- (xviii) aryyliaminoryhmät, esimerkiksi fenyyliaminoryhmät;
- (xix) heteroaryyliaminoryhmät, esimerkiksi pyrid-2-yyli-
- amino- ja pyrid-4-yyli-aminoryhmät;
- (xx) monoalkyyli- ja dialkyyliaminoryhmät, joissa on
- 35 1-4 hiiliatomia alkyylisosassa tai kussakin alkyylisosassa,

- esimerkiksi metyyliamino-, dimetyyliamino-, etyyliamino- ja dietyyliaminoryhmät, jolloin on myös mahdollista, että kaksi alkyylisubstituenttia on liittynyt yhteen muodostaen 5-jäsenisen - 7-jäsenisen renkaan, joka on valinnaisesti yhden tai useamman heteroatomin, esimerkiksi happi- ja/tai typpi-atomien katkaisema, esimerkiksi morfoliino-, piperidiino-, pyrrolidiino- ja piperatsiinoryhmät;
- (xxi) karboksialkyyliaminoryhmät, joissa on 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi karboksimetyyliaminoryhmät;
- 10 (xxii) syaanoalkyyliaminoryhmät, joissa on 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi syaanometyyliaminoryhmät;
- (xxiii) alkoksikarbonyyliaminoryhmät, joissa on 1-4 alkoksi- ja 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi metoksikarbonyylimetyyliaminoryhmät;
- 15 (xxiv) sulfoalkyyliaminoryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi sulfometyyli-ryhmät;
- (xxv) sulfamoyyialkyyliaminoryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi sulfamoyylimetyyliaminoryhmät;
- (xxvi) alkyylisulfamoyyialkyyliaminoryhmät, joissa on
- 20 1-4 hiiliatomia kussakin alkyylisosassa, esimerkiksi metyyli-sulfamoyylimetyyliaminoryhmät;
- (xxvii) dialkyylisulfamoyyialkyyliaminoryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia kussakin alkyylisosassa, esimerkiksi dimetyyli-sulfamoyylimetyyliaminoryhmät;
- 25 (xxviii) alkoksisulfonyyialkyyliaminoryhmät, joissa on 1-4 alkoksihiiliatomia ja 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi metoksisulfonyylimetyyliaminoryhmät;
- (xxix) oksidoryhmät ja oksoryhmät;
- (xxx) hydroksiryhmät;
- 30 (xxxi) hydroksialkyyliryhmät, joissa on 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi hydroksimetyyli- ja hydroksietyyli-ryhmät;
- (xxxii) karboksialkyylisulfonyylioksidiryhmät, joissa on 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi karboksimetyylikarbonyylioksidiryhmät;
- 35

- (xxxiii) syaanoalkyylikarbonyylioksiryhmät, joissa on 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi syaanometyylikarbonyylioksiryhmät;
- (xxxiv) alkoksikarbonyylialkyylikarbonyylioksiryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia kussakin alkyylisosassa, esimerkiksi metoksikarbonyylimetyylikarbonyylioksiryhmät;
- (xxxv) karboksialkoksiryhmät, joissa on 1-4 alkyyli-hiiliatomia, esimerkiksi karboksimetoksiryhmät;
- (xxxvi) syaanoalkoksiryhmät, joissa on 1-4 alkyyli-hiiliatomia, esimerkiksi syaanometoksiryhmät;
- (xxxvii) alkoksikarbonyylialkoksiryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia kussakin alkoksiosassa, esimerkiksi metoksikarbonyylimetoksiryhmät;
- (xxxviii) karhamoyylialkoksiryhmät, joissa on 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi karbamoyylimetoksiryhmät;
- (xxxix) karbamoyylialkyylikarbonyylioksiryhmät, joissa on 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi karbamoyylimetyyli-karbonyylioksiryhmät;
- (xl) sulfoalkoksiryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi sulfometyyliiryhmät;
- (xli) sulfamoyylialkoksiryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi sulfamoyylimetoksiryhmät;
- (xlii) nitroryhmät;
- (xliii) syaanoryhmät;
- (xliv) halogeeniatomit, ensisijaisesti klooriatomit;
- (xlv) trifluorimetyyliiryhmät;
- (xlvi) merkaptoryhmät;
- (xlvii) karboksyyliiryhmät;
- (xlviii) karbamoyyliiryhmät;
- (xlix) karboksialkyyliaminokarbonyyliiryhmät, joissa on 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi karboksimetyyliamino-karbonyyliiryhmät;
- (l) karbamoyylialkyyliaminokarbonyyliiryhmät, joissa on 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi karbamoyylimetyyliaminokarbonyyliiryhmät;
- (li) alkoksikarbonyylialkyyliaminokarbonyyliiryhmät, jois-

sa on 1-4 alkoksi- ja 1-4 alkyyli-hiiliatomia, esimerkiksi metoksikarbonyylimetyyliaminokarbonyyliryhmät;
 (lii) aromaattiset ryhmät, esimerkiksi fenyyliiryhmät;
 ja substituoidut fenyyliiryhmät, esimerkiksi alkoksifenyyli-
 5 liryhmät, joissa on 1-4 alkoksihiiliatomia, esimerkiksi metoksifenyyli- ja etoksifenyyliiryhmät; alkyylitiofenyyli-
 ryhmät, joissa on 1-4 alkyylitio-hiiliatomia, esimerkiksi metyyli-
 tiofenyyliiryhmät; halogeenifenyyliiryhmät, esimerkiksi kloorifenyyliiryhmät; hydroksifenyyliiryhmät;
 10 aminofenyyliiryhmät; alkyyliamino- ja dialkyyliaminofenyyli-
 liryhmät, joissa on 1-4 alkyyli-hiiliatomia alkyylisosassa tai kussakin alkyylisosassa, esimerkiksi metyyliamino-
 ja dimetyyliaminofenyyliiryhmät; alkyylifenyyliiryhmät, erityisesti alkyylifenyyliiryhmät, joissa on 1-4 alkyyli-hiili-
 15 liatomia, esimerkiksi tert.-butyyli- ja setyyli-
 fenyyliiryhmät; hydroksialkyylifenyyliiryhmät, joissa on 1-4 alkyyli-hiiliatomia, esimerkiksi hydroksietyyli-
 fenyyliiryhmät; halogeenialkyylifenyyliiryhmät, joissa on 1-4 alkyyli-hiiliatomia, esimerkiksi trifluorimetyyli-
 20 fenyyli- ja kloorimetyylifenyyliiryhmät; alkoksialkyylifenyyli-
 iryhmät, joissa on 1-4 alkoksi- ja 1-4 alkyyli-hiiliatomia, esimerkiksi metoksimetyylifenyyliiryhmät;
 alkenyyli- ja alkyylialkenyyliiryhmät, joissa on 2-6, ensisijaisesti 3-5 alkenyylihiiliatomia, esimerkiksi allyylifenyyli-
 25 iryhmät; alkenyylioksifenyyliiryhmät, joissa on 2-6, ensisijaisesti 3-5 alkenyylioksi-hiiliatomia, esimerkiksi allyyli-
 oksifenyyliiryhmät; syaanofenyyliiryhmät; karbamoyylifenyyli-
 iryhmät; karboksifenyyliiryhmät; alkoksikarbonyylifenyyli-
 iryhmät, joissa on 1-4 alkyyli-hiiliatomia, esimerkiksi met-
 30 oksikarbonyylifenyyliiryhmät; alkyylialkenyylioksifenyyli-
 iryhmät, joissa on 1-4 alkyylihiiliatomia, esimerkiksi asetoksifenyyliiryhmät; sulfofenyyliiryhmät; alkoksisulfofe-
 nyyliryhmät, joissa on 1-4 alkoksi-hiiliatomia, esimerkiksi metoksisulfofenyyliiryhmät; sulfamoyylifenyyliiryhmät;
 35 nitrofenyyliiryhmät; bifenyyliiryhmät, ja valinnaisesti vas-

- taavasti substituoidut naftyyli- ja heterosykliset radikaalit, jotka ovat heterosyklisten 5-jäsenisten tai 6-jäsenisten renkaiden johdannaisia, joissa on 1-4 heteroatomia, erityisesti typpi, rikki ja/tai
- 5 happi, esimerkiksi pyridyyli-, furyyli-, kinolyyli-, isokinolyyli-, tienyyli-, tiatsolyyli-, N-pyrrolyyli-, pyrrolyyli-, imidatsolyyli-, pyratsolyyli-, isoksatsolyyli-, tetratsolyyli- ja triatsolyyli-ryhmät;
- (liii) syaanoalkyyliaminokarbonyyli-ryhmät, joissa on 1-4
- 10 hiiliatomia, esimerkiksi syaanometyyliaminokarbonyyli-ryhmät;
- (liv) karboksialkyylikarboksiamidoryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi meripihkahapon puoliamidin johdannaiset;
- 15 (lv) alkoksialkyylikarboksiamidoryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi metyyliisukkinamaatti-ryhmien johdannaiset;
- (lvi) syaanoalkyylikarboksiamidoryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi malonihapponitriili-monoamidin
- 20 johdannaiset;
- (lvii) alkyylikarbonyyli-ryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi metyyliaminokarbonyyli-ryhmät;
- (lviii) dialkyylikarbamoyyli-ryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi dimetyyliaminokarbonyyli-ryhmät, jol-
- 25 loin on myös mahdollista, että kaksi alkyyli- ja/tai alkyliradikaalia on liittynyt yhteen muodostaen karbosyklisen renkaan, jossa on 5-7 hiiliatomia, joka voi olla typpi-, rikki- ja/tai happiatomien katkaisema, esimerkiksi morfoliino-
- karbonyyli-ryhmät;
- 30 (lix) alkoksikarbonyli-alkoksialkyyli-ryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia kussakin alkyyliosassa, esimerkiksi metoksikarbonyli-alkoksialkyyli-ryhmät;
- (lx) alkyylikarbamoyli-alkoksialkyyli-ryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi metyylikarbamoyli-
- 35 metyyli-ryhmät;

(lxi) alkoksialkyyliaminokarbonyyialkyyliiryhmät, esimerkiksi metoksimetyyliaminokarbonyylimetyyliiryhmä;

(lxii) aminoryhmät ja aminoryhmät, joissa on mono-substituentteina alempialkyyliiryhmä, jolloin on mahdollista, että aminoryhmä on asyloitu alemmalla alifaattisella tai aromaattisella karboksyylihapolla, esimerkiksi asetamido- tai bentsamidoryhmä, tai aryyli- tai heteroaro-

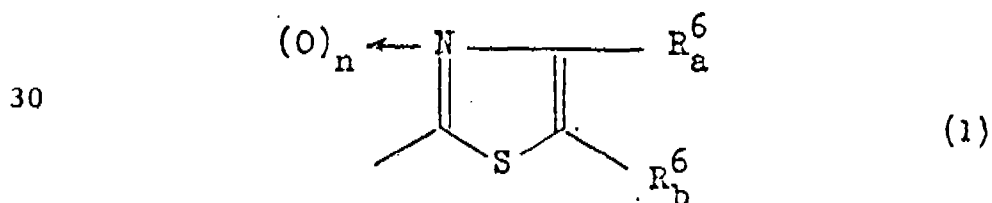
maattinen radikaali, jossa on substituenttina trifluorimetyyli tai alkyylikarboksyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia.

Edellä esitetyssä ryhmän R^2 substituenttien osalta alkyyli-hiiliatomien lukumäärä (1-4) koskee alkyyliiryhmää tai kutakin alkyyliiryhmää, joka on läsnä tietyssä selostetussa substituentissa.

Alla olevassa selostuksessa, kappaleen (m) loppuun asti, kussakin alkyyli-, alkenyyli-, alkanyyli- tai muussa alifaattisessa ryhmässä on enintään 6 ja ensisijaisesti enintään 4 hiiliatomia, siitä riippumatta onko tuo ryhmä itsessään ryhmä tai osa suuremmasta ryhmästä.

5-jäsenisistä renkaista, joissa on 2-4 heteroatomia, kuten typpi-, rikki- ja/tai happiatomeja, ensisijaisesti ainakin yhden heteroatomin ollessa typpi, ja 6-jäsenisistä renkaista, joissa on 1-3 heteroatomia, erityisesti typpi-atomeja, jotka ovat keksinnön mukaisesti ensisijaisia, R^2 :n osalta esimerkkeinä erityisen ensisijaisista radikaaleista voidaan mainita seuraavat yleiskaavojen 1-12 mukaiset radikaalit:

(a) Tiatsolyyli-radikaali, jonka yleiskaava 1 on

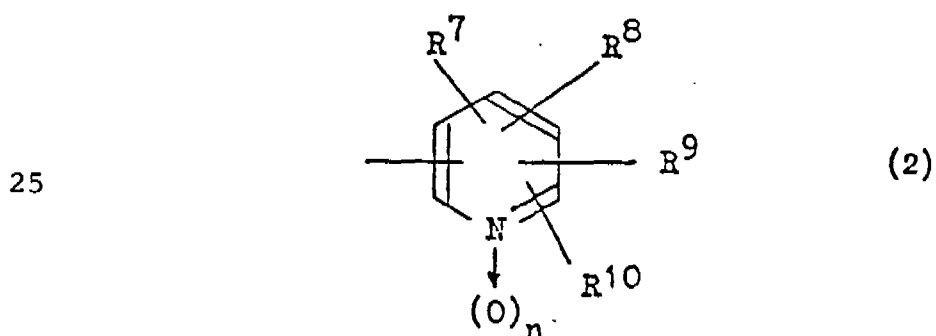


jossa R_a^6 ja R_b^6 voivat olla identtiset tai erilaisia ja kumpikin merkitsee vetyatomia; suoraketjuista tai sivuket-

Mainittavia esimerkkejä ovat erityisesti ryhmät:
1,3-tiatsol-2-yyli, 4-metyyli-1,3-tiatsol-2-yyli, 4-tert.-
30 butyyli-1,3-tiatsol-2-yyli, 4-n-propyyli-1,3-tiatsol-2-yyli,
4-etyyli-1,3-tiatsol-2-yyli, 5-amino-1,3-tiatsol-2-yyli,
5-asetamido-1,3-tiatsol-2-yyli, 5-metyyliamino-1,3-tiatsol-
2-yyli, bentsotiatsol-2-yyli, 5-kloori-bentsotiatsol-2-
yyli, 4-metyyli-3-oksi-1,3-tiatsol-2-yyli, 3-oksi-4-fenyy-
35 li-1,3-tiatsol-2-yyli, 4-(4-kloorifenyyli)-3-oksi-1,3-

1,3-tiatsol-2-yyli, 4-metyyli-1,3-tiatsol-2-yyli, 4-tert.-
30 butyyli-1,3-tiatsol-2-yyli, 4-n-propyyli-1,3-tiatsol-2-yyli,
4-etyyli-1,3-tiatsol-2-yyli, 5-amino-1,3-tiatsol-2-yyli,
5-asetamido-1,3-tiatsol-2-yyli, 5-metyyliamino-1,3-tiatsol-
2-yyli, bentsotiatsol-2-yyli, 5-kloori-bentsotiatsol-2-
yyli, 4-metyyli-3-oksi-1,3-tiatsol-2-yyli, 3-oksi-4-fenyy-
35 li-1,3-tiatsol-2-yyli, 4-(4-kloorifenyyli)-3-oksi-1,3-

- tiatsol-2-yyli, 3-oksi-1,3-tiatsol-2-yyli, 4-(4-bromi-
 fenyyli)-3-oksi-1,3-tiatsol-2-yyli, 3-oksi-4-(p-tolyy-
 li)-1,3-tiatsol-2-yyli, 4-(p-metoksifenyyli)-3-oksi-1,3-
 tiatsol-2-yyli, 4-metyyli-3-oksi-5-fenyyli-1,3-tiatsol-
 5 2-yyli, 5-metyyli-3-oksi-4-fenyyli-1,3-tiatsol-2-yyli,
 5-metyyli-1,3-tiatsol-2-yyli, 4-trifluorimetyyli-1,3-
 tiatsol-2-yyli, 4-fenyyli-1,3-tiatsol-2-yyli, 4,5-dime-
 tyyli-1,3-tiatsol-2-yyli, 4-(3-pyridyyli)-1,3-tiatsol-
 2-yyli, 4-karboksimetyyli-1,3-tiatsol-2-yyli, 3-karboksi-
 10 4-metyyli-1,3-tiatsol-2-yyli, 4-karboksi-1,3-tiatsol-2-
 yyli, 4-etoksikarbonyyli-5-amino-1,3-tiatsol-2-yyli, 5-ami-
 no-4-karboksi-1,3-tiatsol-2-yyli, 5-karboksimetyyliami-
 nokarbonyyli-1,3-tiatsol-2-yyli, 5-karboksimetyylikarbok-
 siamido-1,3-tiatsol-2-yyli, 5-karboksimetyyli-4-fenyyli-
 15 1,3-tiatsol-2-yyli, 4-(5-nitrotien-2-yyli)-1,3-tiatsol-
 2-yyli, 4-(4-karboksitien-2-yyli)-1,3-tiatsol-2-yyli,
 4-(1-metyyli-pyrrol-2-yyli)-1,3-tiatsol-2-yyli, 4-(5-kar-
 bamoyylifur-2-yyli)-1,3-tiatsol-2-yyli ja 5-karboksi-3-
 metyyli-1,3-tiatsol-2-yyli.
- 20 (b) Pyridyyli-radikaali, jonka yleiskaava 2 on:

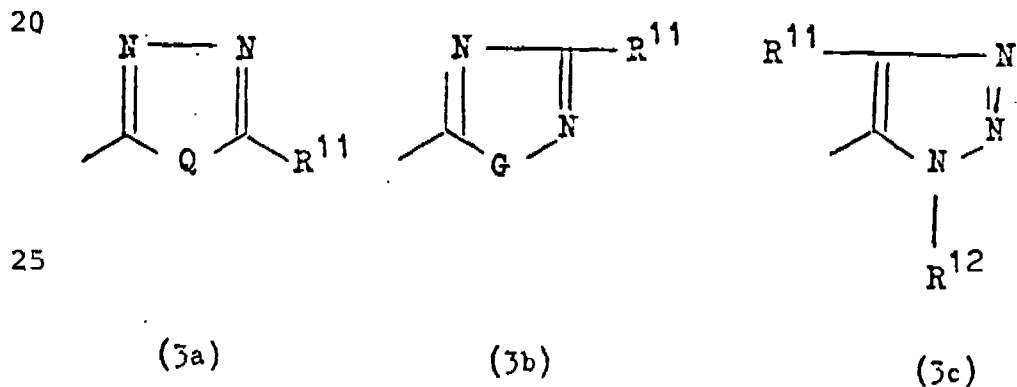


- 30 jossa R^7 - R^{10} , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia,
 merkitsevät kukin vetyä tai halogeeniatomia, suoraketjuis-
 ta tai sivuketjuista alkyyli- tai alkenyyli-ryhmää, trifluo-
 rimetyyli-ryhmää, alkyylikarbonyyli-ryhmää, aminoryhmää,
 alkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmää, karboksyyli-,
 35 karbamoyyli- tai syaanoryhmää, alkyyliaminokarbonyyli-

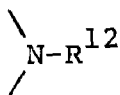
tai dialkyyliaminokarbonyyliryhmää, alkoksikarbonyyli-ryhmää, hydroksyyli-ryhmää, alkoksiryhmää, hydroksialkyyli-ryhmää, merkaptoryhmää, alkyyli-tyrioryhmää, tai nitro-ryhmää, ja n merkitsee lukua 0 tai 1.

- 5 Mainittavia esimerkkejä ovat erityisesti ryhmät
 1-okso-pyrid-2-yyli, 3-metyyli-1-okso-pyrid-2-yyli,
 4-metyyli-1-okso-pyrid-2-yyli, 1-okso-pyrid-4-yyli,
 5-metyyli-1-okso-pyrid-2-yyli, 6-metyyli-1-okso-pyrid-
 2-yyli, 3-etoksi-1-okso-pyrid-2-yyli, 5-bromi-1-okso-
 10 pyrid-2-yyli, pyrid-2-yyli, pyrid-3-yyli, pyrid-4-yyli,
 3-hydroksi-pyrid-2-yyli, 3-nitro-pyrid-2-yyli, 4-nitro-
 pyrid-2-yyli, 5-nitro-pyrid-2-yyli, 2-amino-6-metyyli-
 pyrid-3-yyli, 4-kloori-1-okso-pyrid-2-yyli, 2-karboksi-
 pyrid-4-yyli, 3-karboksi-pyrid-5-yyli, 4-karboksi-pyrid-
 15 5-yyli, 6-metyylipyrid-2-yyli, 5-metyylipyrid-2-yyli ja
 4-metyylipyrid-2-yyli.

(c) Oksadiatsolyyli-, tiadiatsolyyli- tai triatsolyyli-
 radikaali, jonka yleiskaava on 3a, 3b tai 3c:



30 joissa Q merkitsee happi- tai rikkiatomia tai ryhmää



ja G merkitsee happi- tai rikkiatomia, ja joissa R¹¹
 35 merkitsee vetyatomia, suoraketjuista tai sivuketjuista

alkyyli-, tai suoraketjuista tai sivuketjuista alkenyyliryhmää, karbosyklistä rengasta, jossa on 5-7 hiiliatomia, hydroksyyliiryhmää, hydroksialkyyliiryhmää, alkoksiryhmää, merkapto-, alkyyliitio-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli- tai alkoksialkyyliiryhmää, aminoryhmää, jossa voi valinnaisesti olla substituentteina 1 tai 2 alkyyliiradikaalia, jotka yhdessä typpiätomien kanssa voivat muodostaa renkaan, jossa on 5-7 rengasatomia, alifaattista tai aromaattista asyyliamidoryhmää, aminoalkyyliiryhmää, jossa voi olla valinnaisesti substituentteina yksi tai kaksi sivu- tai suoraketjuista alkyyliiradikaalia, jotka yhdessä typpiätomien kanssa voivat muodostaa renkaan, jossa on 5-7 rengasatomia, tai voi olla asyloitettu alifaattisella tai aromaattisella karboksyylihapolla, triluorimetyyliiryhmää, alkoksikarbonyylialkyyliamido-, karboksialkyyliamido- tai syaanoalkyyliamidoryhmää, alkoksikarboksialkoksialkyyli- tai karboksialkyyliiryhmää, alkoksikarbonyylialkyyli- tai syaanoalkyyliiryhmää, karboksyyli-, karbamoyyli- tai syaanoryhmää, karbamoyylialkyyliiryhmää, alkoksikarbonyyliiryhmää, alkyylikarbamoyyli- tai dialkyylikarbamoyyliiryhmää, sulfoalkyyli-, sulfamoyylialkyyli-, alkyylisulfamoyyli- tai dialkyylisulfamoyyliiryhmää, alkyylikarbamoyylialkyyli- tai dialkyylikarbamoyylialkyyliiryhmää, alkoksikarbonyylialkoksialkyyli- tai karboksialkoksialkyyliiryhmää, karbamoyylialkoksialkyyli- tai alkyylikarbamoyylialkoksialkyyliiryhmää, alkoksialkyyliaminokarbonyylialkyyliiryhmää, karboksialkyyliitioiryhmää, tai ariyyli- tai heterosyklistä radikaalia, ensisijaisesti fenyyli-, naftyyli-, tienyyli-, furyyli-, tiatsolyyli-, pyrrolyyli-, imidatsolyyli-, pyratsolyyli-, isoksatsolyyli-, kinolyyli-, isokinolyyli- tai pyridyyliiradikaalia, jossa on valinnaisesti substituentteina yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomit, hydroksiryhmät, alkoksiryhmät, suoraketjuiset ja sivuketjuiset alkyyli-, ja suoraketjuiset ja sivu-

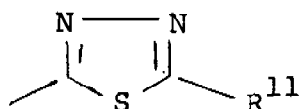
ketjuiset alkenyyli-ryhmät, trifluorimetyyli-, syano-, amino- ja karboksyyli-ryhmät, alkoksikarbonyyli-ryhmät, sulfo-, karbamoyyli- ja sulfamoyyli-ryhmät, alkyylikarbo-
oksi-, alkyylikarbonyyli- ja alkyyliaminoryhmät, nitro-
5 ryhmät ja dialkyyliaminoryhmät; aryyliamino-, heterosyk-
lisiä amino- ja aralkyyliaminoryhmiä, joissa on valinnai-
sesti edellä aryyli- ja heterosyklisten ryhmien osalta
selostettuja substituentteja ja joissa R^{12} voi olla vety-
atomi, suoraketjuinen tai sivuketjuinen alkyyli, tai suo-
10 raketjuinen tai sivuketjuinen alkenyyli-ryhmä, karboksi-
alkyyli-, alkoksikarbonyylialkyyli-, syanoalkyyli-, sul-
foalkyyli-, sulfamoyylialkyyli-, alkyylisulfamoyylialkyyy-
li-, dialkyylisulfamoyylialkyyli-, karbamoyylialkyyli-,
alkyylikarbamoyylialkyyli-, dialkyylikarbamoyylialkyyli-,
15 alkoksikarbonyylialkoksialkyyli-, karboksialkoksialkyyli-,
karbamoyylialkoksialkyyli- tai alkyylikarbamoyylialkoksi-
alkyyli-ryhmä, hydroksyyli-ryhmä, hydroksialkyyli-ryhmä,
amino- tai aminoalkyyli-ryhmä, joka voi valinnaisesti olla
asyloitu alifaattisella karboksyylihapolla, alkyloitu yh-
20 dellä tai kahdella alkyyliradikaalilla, tai siinä on subs-
tituenttina aryyli-ryhmä, alkoksialkyyli-ryhmä, karboksi-
linen rengas, jossa on 5-7 hiiliatomia, pyrrolyyli-radi-
kaali, jossa voi olla valinnaisesti substituentteina yksi
tai kaksi alkyyli-ryhmää, tai aryyli-, aralkyyli- tai hete-
25 rosyklinen radikaali, ensisijaisesti fenyyli-, bentsyyli-
tai pyridiiniradikaali, jossa voi valinnaisesti substitu-
entteina yksi tai useampia substituentteja ryhmästä, jon-
ka muodostavat karboksyyli-, syano-, trifluorimetyyli-,
karbamoyyli-, amino-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-,
30 alkyyli-, sulfo-, sulfamoyyli-, alkoksikarbonyyli-, hydr-
oksyyli-, hydroksialkyyli-, alkyylikarbonyyli-, alkoksi-
ja nitro-ryhmät, ja halogeeniatomit.

Mainittavia esimerkkejä ovat, erityisesti, ryhmän



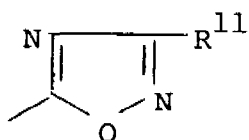
osalta ryhmät 1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-metoksi-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-etoksi-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-trifluorimetyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-karboksimetyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-metoksikarbonyylimetyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-aminokarbonyylimetyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-karboksi-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-aminometyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-dimetyyliaminometyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-aminokarbonyylimetoksimetyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-metoksimetyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-etoksimetyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-hydroksimetyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-fenyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-sykloheksyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(2-pyridyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(3-pyridyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(4-pyridyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(2-furyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(3-furyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(2-tienyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-propyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-butyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-etyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(3-tienyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(2-tiatsolyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-bentsyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(1-naftyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(2-pyrrolyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(N-metyylikarbamoyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(N-oksadiatsol-5-yyli, 2-(N-etyylikarbamoyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(N,N-dimetyylikarbamoyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(N,N-dimetyyliaminometyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(4-imidatsolyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(5-pyratsolyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(etoksikarbonyylimetoksimetyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-(karboksimetoksimetyyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli ja 2-karbamoyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli; ryhmän

35



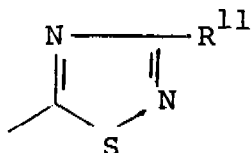
osalta ryhmät 1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-butylyli-1,3,4-
 tiadiatsol-5-yyli, 2-propyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli,
 2-fenyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-amino-1,3,4-tiadi-
 atsol-5-yyli, 2-etyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-di-
 5 metyyliamino-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-dimetyyliamino-
 metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-metyylisulfinyyli-1,3,
 4-tiadiatsol-5-yyli, 2-etyylitio-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli,
 2-etyylisulfinyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-metyyli-
 sulfonyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-etyylisulfonyyli-
 10 1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-karbamoyylimetyyli-1,3,4-tia-
 diatsol-5-yyli, 2-karbamoyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli,
 2-metoksimetyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-etoksimetyyli-
 1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-asetamido-1,3,4-tiadiatsol-
 5-yyli, 2-metyyliamino-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(N-met-
 15 yliasetamido)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-isobutyylimami-
 no-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-piperidiino-1,3,4-tiadiat-
 sol-5-yyli, 2-pyrrolidiino-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-ami-
 nometyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-asetamidometyyli-
 1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-bentsamido-1,3,4-tiadiatsol-5-
 20 yyli, 2-(β -piperidiinoetyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli,
 2-(2-pyridyyliamino)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(3-pyri-
 dyyliamino)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(1,3,4-tiatsol-2-
 yyli-amino)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(1,3,4-triatsol-
 yyli-2-amino)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(tetratsolyyli-
 25 5-amino)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-dimetyyliaminometyyli-
 1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-metyyliaminometyyli-1,3,4-tia-
 diatsol-5-yyli, 2-etyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-tri-
 fluorimetyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-merkpto-1,3,4-
 tiadiatsol-5-yyli, 2-metyylitio-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli,
 30 2-(2-pyridyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(3-pyridyyli)-
 1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(4-pyridyyli)-1,3,4-tiadiatsol-
 5-yyli, 2-(2-tienyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(2-furyy-
 li)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(3-furyyli)-1,3,4-tiadiat-
 sol-5-yyli, 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-iso-
 35 propyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(4-metoksifenyyli)-

- 1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(4-kloorifenyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(1-naftyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(2-kinolyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(1-isokinolyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(β -metoksikarbonyyli-propionyyliamido)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(β -karboksipropionyyli-amido)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-karboksimetoksimetyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-etoksikarbonyylimetyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(α -karboksiasetamido)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(α -syaanoasetamido)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(metoksikarbamoyyli)-asetamido-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(N,N-dietyylikarbamoyylimetyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(N,N-dipropylikarbamoyylimetyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(N,N-di-
 15 butyylikarbamoyylimetyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(2-asetamidoetyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(2-aminoetyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-hydroksimetyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(2-hydroksietyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(isobutyryylioksimetyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli,
 20 2-(etoksikarbonyylimetoksimetyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(karbamoyylimetoksimetyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(N-metyylikarbamoyyli)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-isobutyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-metoksipropyyliamino-karbonyylimetyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-karboksi-
 25 etyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-sulfoetyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-karboksi-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-fenyyliamino-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-o-karboksibentsoyyliamino-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-(1-karboksietyyllitio)-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli ja 2-(1-karboksi-1-metyyllietyyli)-
 30 1,3,4-tiadiatsol-5-yyli; ryhmän

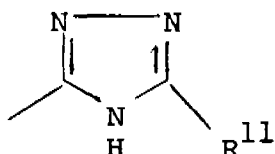


- 35 osalta ryhmät 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli, 3-metyyli-1,2,4-

oksadiatsol-5-yyli ja 3-fenyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli;
ryhmän



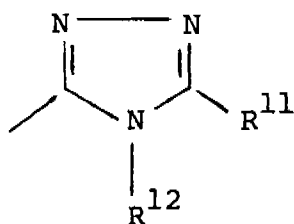
osalta ryhmät 1,2,4-tiadiatsol-5-yyli, 3-metyylitio-1,2,
4-tiadiatsol-5-yyli, 3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli,
3-etyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli ja 3-metyylisulfenyyli-
1,2,4-tiadiatsol-5-yyli; ryhmän



osalta ryhmät 2-metyyli-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-etyy-
li-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-amino-1H-1,3,4-triatsol-
5-yyli, 1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-trifluorimetyyli-1H-
1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-(β-piperidiinoetyyli)-1H-1,3,4-
20 triatsol-5-yyli, 2-(β-dietyyliaminoetyyli)-1H-1,3,4-tri-
atsol-5-yyli, 2-hydroksi-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-(4-
pyridyyli)-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-tert.-butyyli-1H-
1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-(3-pyridyyli)-1H-1,3,4-triatsol-
5-yyli, 2-(2-pyridyyli)-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-aset-
25 amido-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-propionyyliamido-1H-
1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-bentsamido-1H-1,3,4-triatsol-
5-yyli, 2-(2-tienyyli)-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-(2-fur-
yyli)-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-(3-furyyli)-1H-1,3,4-
triatsol-5-yyli, 2-metoksimetyyli-1H-1,3,4-triatsol-5-
30 yyli, 2-(4-sulfamoyylifenyyli)-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli,
2-fenyyli-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-(4-metoksifenyyli)-
1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-etoksimetyyli-1H-1,3,4-tri-
atol-5-yyli, 2-(2-etoksietyyli)-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli,
2-aminoetyyli-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-asetamidometyy-
35 li-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 5-etoksikarbonyylimetyyli-

1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-(β -karbometoksiopropionyyli-amido)-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-karboksimetyyli-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-karboksimetoksimetyyli-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-etoksikarbonyylimetoksimetyyli-1H-
 5 1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-etoksikarbonyyli-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-karbamoyyli-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-karbamoyylimetoksimetyyli-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-(N-etyylikarbamoyylimetoksimetyyli)-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-hydroksi-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-amino-
 10 metyyli-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli ja 2-formamido-1H-1,3,4-triatsol-5-yyli; ryhmän

15

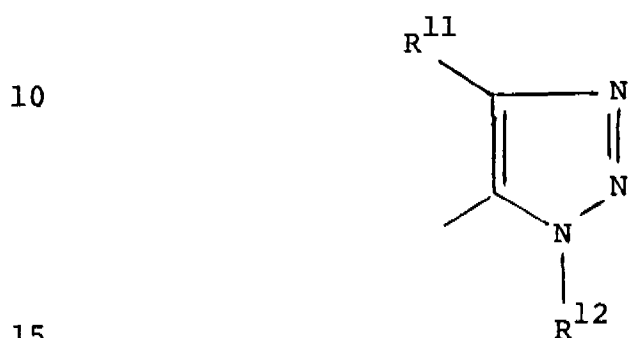


osalta, jossa $R^{12} \neq$ vety, ryhmät 2-amino-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-metyyli-2-trifluorimetyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1,2-dimetyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-hydroksi-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-metyyli-2-(3-pyridyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-metyyli-2-(4-pyridyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli,
 25 2-(2-furyyli)-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-metyyli-2-(2-tienyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-metyyli-2-(2-pyridyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-(3-furyyli)-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-metyyli-2-fenyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-etyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-etyyli-2-(3-pyridyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-etyyli-2-(4-pyridyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-etyyli-2-(2-pyridyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-(3-furyyli)-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-etyyli-2-trifluorimetyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-etyyli-2-(2-furyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli,
 30 1-etyyli-2-(2-tienyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1,2-di-

etyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-propyyli-2-(3-pyridyyli)-
 1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-(2-furyyli)-1-propyyli-1,3,4-tri-
 atsol-5-yyli, 1-propyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-isoprop-
 yyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-allyyli-1,3,4-triatsol-5-yy-
 5 li, 1-butyli-1-(2-furyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-syk-
 loheksyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-bentsyyli-1,3,4-tri-
 atsol-5-yyli, 1-hydroksi-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-metok-
 simetyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-fenyyli-1,3,4-triatsol-
 5-yyli, 2-metyyli-1-fenyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-(4-
 10 kloorifenyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-hydroksi-1-fenyy-
 li-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-amino-1-fenyyli-1,3,4-tri-
 atsol-5-yyli, 1-fenyyli-2-propyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli,
 2-(1-piperidiinometyyli)-1-fenyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli,
 2-(β -dietyyliaminoetyyli)-1-fenyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli,
 15 1-(4-etoksifenyyli)-2-(β -piperidiinoetyyli)-1,3,4-tri-
 atsol-5-yyli, 1-(4-kloorifenyyli)-2-dimetyyliaminometyy-
 li-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-fenyyli-2-(4-pyridyyli)-1,3,4-
 triatsol-5-yyli, 1-(3-pyridyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli,
 2-hydroksi-1-(2-pyridyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-(4-
 20 pyridyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-(2-pyridyyli)-1,3,4-
 triatsol-5-yyli, 1-(4-etoksifenyyli)-2-hydroksi-1,3,4-tri-
 atsol-5-yyli, 1-(4-kloorifenyyli)-2-hydroksi-1,3,4-tri-
 atsol-5-yyli, 1-amino-2-trifluorimetyyli-1,3,4-triatsol-
 5-yyli, 1-amino-2-(2-hydroksifenyyli)-1,3,4-triatsol-5-
 25 yyli, 1-amino-2-fenyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-amino-
 2-(4-fluorifenyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-amino-2-(2-
 bromifenyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-amino-2-(2-metoksi-
 fenyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-amino-2-(4-pyridyyli)-
 1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-amino-2-(2-tienyyli)-1,3,4-tri-
 30 atsol-5-yyli, 1-amino-2-sykloheksyyli-1,3,4-triatsol-5-
 yyli, 1-amino-2-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-etyyli-1-
 amino-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-fenyyli-1-fenyyliamino-
 1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-etyyli-1-etyyliamino-1,3,4-tri-
 atsol-5-yyli, 1-amino-2-metyylitio-1,3,4-triatsol-5-yyli,
 35 1-amino-2-merkaptio-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-amino-2-bents-

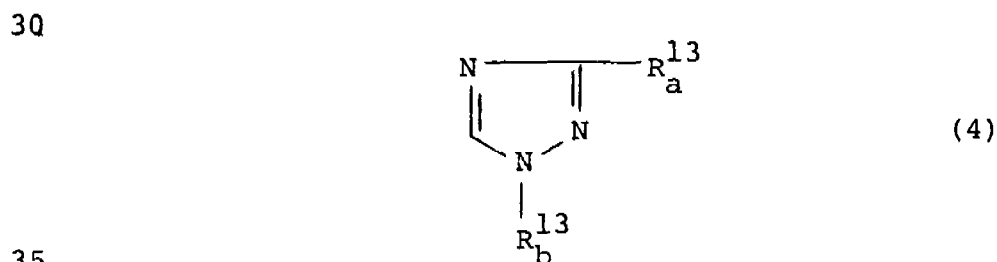
yyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-asetamido-2-etyyli-1,3,4-
 triatsol-5-yyli, 2-etyyli-1-(2,5-dimetyylipyrrol-1-yyli)-
 1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-etyyli-1-(pyrrol-1-yyli)-1,3,4-
 triatsol-5-yyli, 1-metyyli-2-(4-sulfamoyylifenyyli)-1,3,4-
 5 triatsol-5-yyli, 1-allyyli-2-(4-sulfamoyylifenyyli)-1,3,4-
 triatsol-5-yyli, 1-fenyyli-2-(4-sulfamoyylifenyyli)-1,3,4-
 triatsol-5-yyli, 1-amino-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-(4-etok-
 sifenyyli)-2-(4-pyridyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-(4-et-
 oksifenyyli)-2-(3-pyridyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-(4-
 10 metoksifenyyli)-2-(4-pyridyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli,
 1-(4-etoksifenyyli)-2-fenyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-(4-
 etoksifenyyli)-2-(4-aminofenyyli)-1,3,4-triatsol-5-yyli,
 1,2-difenyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1,2-di-p-tolyyli-
 1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-allyyli-2-fenyyli-1,3,4-triatsol-
 15 5-yyli, 1-amino-3-karboksimetyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli,
 2-karboksimetyyli-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-karb-
 oksimetoksimetyyli-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-karb-
 oksimetyyli-2-trifluorimetyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-
 sulfoetyyli-2-trifluorimetyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-
 20 etoksikarbonyylimetoksimetyyli-1-metyyli-1,3,4-triatsol-
 5-yyli, 2-karbamoyyli-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli,
 2-karbamoyylimetoksimetyyli-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-
 yyli, 2-etoksikarbonyyli-1-(4-metoksibentsyyli)-1,3,4-tri-
 atsol-5-yyli, 1-amino-2-karboksimetyyllitio-1,3,4-triatsol-
 25 5-yyli, 2-butyli-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-ami-
 no-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-asetamido-1-metyyli-
 1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-formimido-1-metyyli-1,3,4-tri-
 atsol-5-yyli, 2-metoksimetyyli-1-metyyli-1,3,4-triatsol-
 5-yyli, 2-etoksimetyyli-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli,
 30 2-aminometyyli-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-aset-
 amido-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-metoksikarbonyy-
 li-1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-karbamoyyli-metyyli-
 1-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-etyyli-2-metyyli-1,3,4-
 triatsol-5-yyli, 1-etyyli-2-hydroksi-1,3,4-triatsol-5-yyli,
 35 2-amino-1-etyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-asetamido-1-etyy-

li-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-karbamoyyli-1-etyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-etyyli-2-metoksimetyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 2-aminometyyli-1-etyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-amino-2-metyylisulfinyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, 1-asetamido-2-metyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, ja 1-karbamoyylimetyyli-2-trifluorimetyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli; ryhmän



osalta ryhmät 1H-1,2,3-triatsol-5-yyli, 1-metyyli-1,2,3-triatsol-5-yyli, 1,4-dimetyyli-1,2,3-triatsol-5-yyli, 1H-4-metyyli-1,2,3-triatsol-5-yyli, 1,4-dietyyli-1,2,3-triatsol-5-yyli, 4-karboksi-1H-1,2,3-triatsol-5-yyli, 4-(2-karboksietyyli)-1H-1,2,3-triatsol-5-yyli, 4-(3-karboksi-propyyli)-1H-1,2,3-triatsol-5-yyli, 4-(1-karboksi-1-metyylietyyli)-1H-1,2,3-triatsol-5-yyli, 4-(2-karboksi-2-metyyllipropyyli)-1H-1,2,3-triatsol-5-yyli, 4-N-metyylikarbamoyyli-1H-1,2,3-triatsol-5-yyli, 4-N-etyylikarbamoyyli-1H-1,2,3-triatsol-5-yyli, 4-N-propyylikarbamoyyli-1H-1,2,3-triatsol-5-yyli ja 4-N-butylikarbamoyyli-1H-1,2,3-triatsol-5-yyli.

(d) Triatsolyyli-radikaali, jonka yleiskaava 4 on:

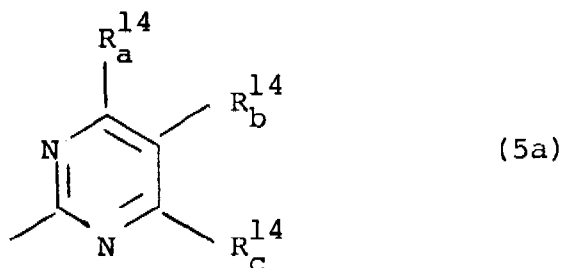


jossa R_a^{13} ja R_b^{13} , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät kumpikin suoraketjuista tai sivuketjuista alkyyliä tai suoraketjuista tai sivuketjuista alkenyyliä, alkoksialkyyliä, hydroksyyliä, hydroksialkyyliä, alkoksi- tai alkyylikarbonyyliä, tai valinnaisesti substituoitua fenyyliä, ja lisäksi R_b^{13} voi merkitä vetyatomia.

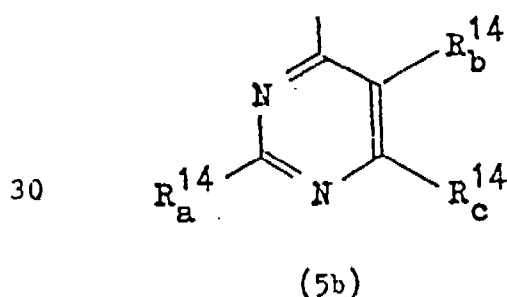
Mainittavia esimerkkejä ovat erityisesti ryhmät:
 1-metyyli-1,2,4-triatsol-5-yyli, 1-butyli-1,2,4-triatsol-
 10 5-yyli, 1-fenyyli-1,2,4-triatsol-5-yyli, 1-metoksimetyyli-
 1,2,4-triatsol-5-yyli, 1,3-dimetyyli-1,2,4-triatsol-5-
 yyli, 1-allyyli-1,2,4-triatsol-5-yyli, 3-hydroksi-1-
 metyyli-1,2,4-triatsol-5-yyli, 3-hydroksi-1-isopropyyli-
 1,2,4-triatsol-5-yyli, 3-hydroksi-1-fenyyli-1,2,4-tri-
 15 atsol-5-yyli, 3-etyyli-1-metyyli-1,2,4-triatsol-5-yyli
 ja 3-metyyli-1-fenyyli-1,2,4-triatsol-5-yyli.

(e) Yleiskaavojen 5a, 5b ja 5c mukainen pyrimidinyyli- tai pyridatsinyyliradikaali

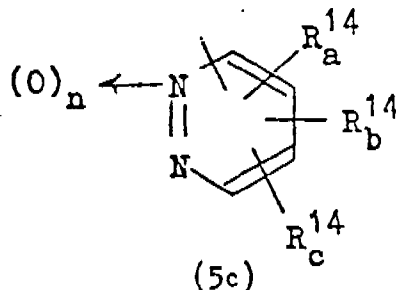
20



25



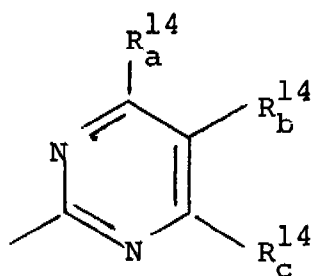
30



joissa kaavoissa R_a^{14} - R_c^{14} , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät kukin vety- tai halogeeni-

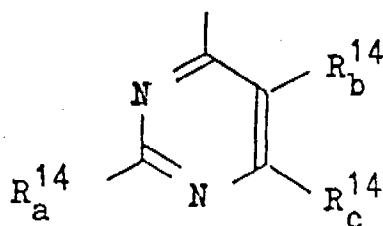
35

20

 γ

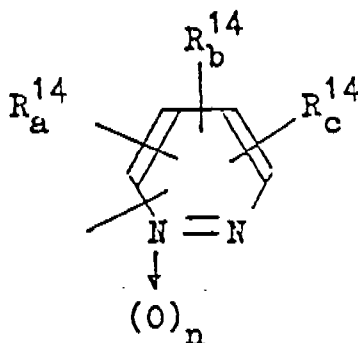
2-yyli, 4-hydroksi-5-karboksi-pyrimidin-2-yyli, 4-amino-
 5-karboksi-pyrimidin-2-yyli, 4-amino-5-metoksikarbonyy-
 li-pyrimidin-2-yyli, 4-amino-5-etoksikarbonyyli-pyrimidin-
 2-yyli, 4-hydroksi-5-karboksimetyyli-pyrimidin-2-yyli,
 5 4-hydroksi-5-piperidiinokarbonyylipyrimidin-2-yyli, 4-kloori-
 5-karboksi-pyrimidin-2-yyli, 4-(β -karboksipropionyyli-
 amido)-6-hydroksi-pyrimidin-2-yyli ja 5-syaanoetyyli-4-
 hydroksi-6-metyylipyrimidin-2-yyli; kaavan

10



15 osalta ryhmät: 2-hydroksi-pyrimidin-4-yyli, pyrimidin-4-
 yyli, 5-etoksikarbonyyli-6-metyyli-2-fenyyli-pyrimidin-
 4-yyli, 6-etoksi-5-etoksikarbonyyli-2-fenyyli-pyrimidin-
 4-yyli, 5-etoksikarbonyyli-6-amino-2-fenyyli-pyrimidin-
 4-yyli, 5-syaano-2-hydroksi-6-metyyli-pyrimidin-4-yyli,
 20 5-asetyyli-2,6-dimetyyli-pyrimidin-4-yyli, 5-etoksikarbo-
 nyyli-2,6-dimetyylipyrimidin-4-yyli, 2-hydroksi-6-metyyli-
 pyrimidin-4-yyli, 6-merkaptto-2-metyyli-pyrimidin-4-yyli,
 6-merkaptopyrimidin-4-yyli, 2-amino-6-merkaptto-pyrimidin-
 4-yyli, 6-merkaptto-2-metyyllitio-pyrimidin-4-yyli, 6-karb-
 25 oksimetyyllitio-pyrimidin-4-yyli, 6-karboksimetyyllitio-
 2-metyylipyrimidin-4-yyli, 2-amino-4-karboksimetyyllitio-
 pyrimidin-4-yyli, 6-metyyllitio-pyrimidin-4-yyli ja 6-metyy-
 lisulfinyyli-pyrimidin-4-yyli; ja kaavan

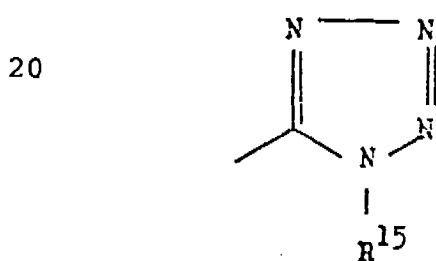
30



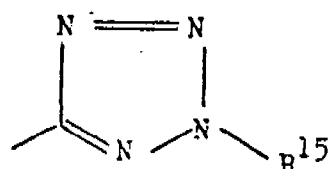
35

osalta ryhmät 6-metoksi-2-okso-pyridatsin-3-yyli,
 6-butoksi-2-okso-pyridatsin-3-yyli, 6-etoksi-2-okso-
 pyridatsin-3-yyli, 2-okso-pyridatsin-3-yyli, 6-metyy-
 5 li-1-okso-pyridatsin-3-yyli, 6-metyyli-2-okso-pyri-
 datsin-3-yyli, pyridatsin-3-yyli, 6-hydroksi-pyridatsin-
 3-yyli, 6-kloori-1-okso-pyridatsin-3-yyli, 5-etoksikarbo-
 nyyli-6-hydroksi-pyridatsin-3-yyli, 5-karboksi-6-hydr-
 oksi-pyridatsin-3-yyli, 4-etoksikarbonyyli-6-hydroksi-
 10 pyridatsin-3-yyli, 4-metyyli-6-hydroksi-pyridatsin-3-
 yyli, 4-etyyli-6-hydroksi-pyridatsin-3-yyli, 5-etoksi-
 karbonyyli-6-hydroksi-4-metyyli-pyridatsin-3-yyli, 5-
 etoksikarbonyyli-4-etyyli-6-hydroksi-pyridatsin-3-yyli,
 4-etoksikarbonyyli-5-etyyli-6-hydroksi-pyridatsin-3-
 yyli, 4-etoksikarbonyyli-6-hydroksi-5-metyylipyridatsin-
 15 3-yyli, 6-merkpto-pyridatsin-3-yyli ja 6-kloori-2-oksi-
 pyridatsin-3-yyli.

(f) Yleiskaavan 6a tai 6b mukainen tetratsolyyli-radikaa-
 li



(6a)



(6b)

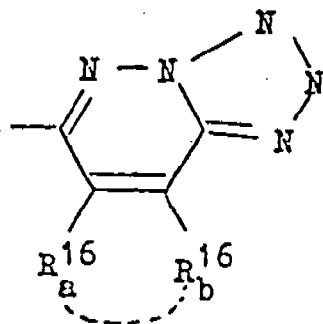
joissa R¹⁵ merkitsee vetyatomia, suoraketjuista tai sivu-
 ketjuista alkyylia tai sivuketjuista tai suoraketjuista
 30 alkenyyli-ryhmää, alkoksialkyyliryhmää, valinnaisesti
 substituotua aryyli- tai heteroaryyliradikaalia, karbo-
 syklistä rengasta, jossa on 5-7 C-atomia, aryylialkyylia,
 karboksialkyylia, syaanoalkyylia, tai alkoksikarbonyyli-
 alkyylia, sulfoalkyylia, sulfamoyylialkyylia, alkyylisul-
 35 foalkyylia, alkyylisulfamoyylialkyylia, dialkyylisulfamo-
 yylialkyylia, karbamoyylialkyylia, alkyylikarbamoyylialkyylia,

liä, dialkyylikarbamoyylialkyyliä, aminoalkyyliä, hydroksialkyyliä, alkyyliaminoalkyyliä, alkanoyyliokksialkyyliä, sulfamoyyliä, dialkyyliaminoalkyyliä, asyyliamidoalkyyliä tai alkoksialkyylikarbonyylioksiryhmää.

- 5 Mainittavia esimerkkejä ovat erityisesti ryhmät:
 Tetratsol-5-yyli, 1-etyylitetratsol-5-yyli, 1-allyyli-
 tetratsol-5-yyli, 1-fenyli-tetratsol-5-yyli, 1-butyli-
 tetratsol-5-yyli, 1-bentsyyli-tetratsol-5-yyli, 1-(4-fluo-
 rifenyli)-tetratsol-5-yyli, 1-isopropyli-tetratsol-5-
 10 yyli, 1-(2-pyridyyli)-tetratsol-5-yyli, 1-sykloheksyyli-
 tetratsol-5-yyli, 1-(2,4-dikloorifenyli)-tetratsol-5-
 yyli, 1-(2-tolyli)-tetratsol-5-yyli, 1-(4-nitrofenyyli)-
 tetratsol-5-yyli, 1-(4-dimetyyliaminofenyli)-tetratsol-
 5-yyli, 1-metoksimetyyli-tetratsol-5-yyli, 1-metyyli-
 15 tetratsol-5-yyli, 1-propyyli-tetratsol-5-yyli, 1-syklopen-
 tyyli-tetratsol-5-yyli, 1-(4-kloorifenyli)-tetratsol-5-
 yyli, 1-karboksimetyyli-tetratsol-5-yyli, 1-karboksietyy-
 li-tetratsol-5-yyli, 1-syaanometyyli-tetratsol-5-yyli,
 1-sulfometyyli-tetratsol-5-yyli, 1-sulfoetyyli-tetratsol-
 20 5-yyli, 1-sulfopropyli-tetratsol-5-yyli, 1-sulfamoyyli-
 tetratsol-5-yyli, 1-sulfamoyylietyyli-tetratsol-5-yyli,
 1-(2-N,N-dimetyyli-sulfamoyylietyyli)-tetratsol-5-yyli,
 1-(3-sulfamoyylipropyli)-tetratsol-5-yyli, 1-(2-sulfo-
 1-metyylietyyli)-tetratsol-5-yyli, 1-(4-sulfobutyli)-
 25 tetratsol-5-yyli, 1-(2-karbamoyylietyyli)-tetratsol-5-
 yyli, 1-(N-metyylikarbamoyylimetyyli)-tetratsol-5-yyli,
 1-(N,N-dimetyylikarbamoyylimetyyli)-tetratsol-5-yyli,
 1-(2-karbamoyylipropyli)-tetratsol-5-yyli, 1-(3-karboksi-
 propyyli)-tetratsol-5-yyli, 1-(2-karboksi-1-metyylietyyli)-
 30 tetratsol-5-yyli, 1-(4-dimetyyliaminofenyli)-tetratsol-
 5-yyli, 1-asetamidoetyyli-tetratsol-5-yyli, 1-(2-hydroksi-
 etyyli)-tetratsol-5-yyli, 1-etoksikarbonyylimetyyli-tetrat-
 sol-5-yyli, 1-(2-aminoetyyli)-tetratsol-5-yyli, 1-(3-met-
 oksipropyli)-tetratsol-5-yyli, 1-karboksimetyylitetratsol-
 35 5-yyli, 1-karbamoyylimetyylitetratsol-5-yyli, 1-dimetyyli-

aminoetyyli-tetratsol-5-yyli, 1-asetoksietyylitetratsol-5-yyli, 1-heksanoyylioksietyyli-tetratsol-5-yyli, 1-metoksiasetoksietyylitetratsol-5-yyli, ja 1-sulfamoyylimeetyylitetratsol-5-yyli.

- 5 (g) Yleiskaavan 7 mukainen tetratsolopyridatsinyyli-radikaali



(7)

- 10 jossa R_a^{16} ja R_b^{16} , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät kumpikin vetyä tai halogeeniatomia, suoraketjuista tai sivuketjuista alkyyyliryhmää tai sivuketjuista tai suoraketjuista alkenyyyliryhmää, alkoksialkyyyliryhmää, valinnaisesti substituoitua aryyli- tai heteroaryyliradikaalia, karbosyklistä rengasta, jossa on 5-7 C-atomia, aryylialkyyliä, karboksialkyyliä, syaanoalkyyliä tai alkoksikarbonyylialkyyliä, sulfoalkyyliä, sulfamoyylialkyyliä, alkyylisulfoalkyyliä, alkyylisulfamoyylialkyyliä, dialkyylisulfamoyylialkyyliä, karbamoyylialkyyliä, alkyylikarbamoyylialkyyliä, dialkyylikarbamoyylialkyyliä, aminoalkyyliä, alkyyliaminoalkyyliä, hydroksialkyyliä, alkyyliamidoalkyyliä, alkoksialkyylikarbonyyliaminoä, hydroksialkyyliaminoalkyyliä, hydroksialkyyllitioalkyyliä, alkyyllitioalkyyliä, alkyylisulfinyylialkyyliä tai alkyyli-
- 15 sulfonyylialkyyyliryhmää, tai ryhmää
 $-\text{NH}_2-$, $-\text{NHR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{NHCOR}^4$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^4$, $-\text{NHOR}^4$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$,
 $-\text{NHSO}_3\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CONH}$, $-\text{COR}^4$, $-\text{CONHR}^4$, $-\text{CONR}^4\text{R}^4$,
 $-\text{CN}$, $-\text{CNHNH}_2$, $-\text{CONHOH}$, NO_2 , $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$,
 $\text{NHCH}_2\text{CONH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CONHR}^4$,
- 20
 25
 30
 35 joissa R^4 -ryhmä tai kukin R^4 -ryhmä on, toisistaan riippu-

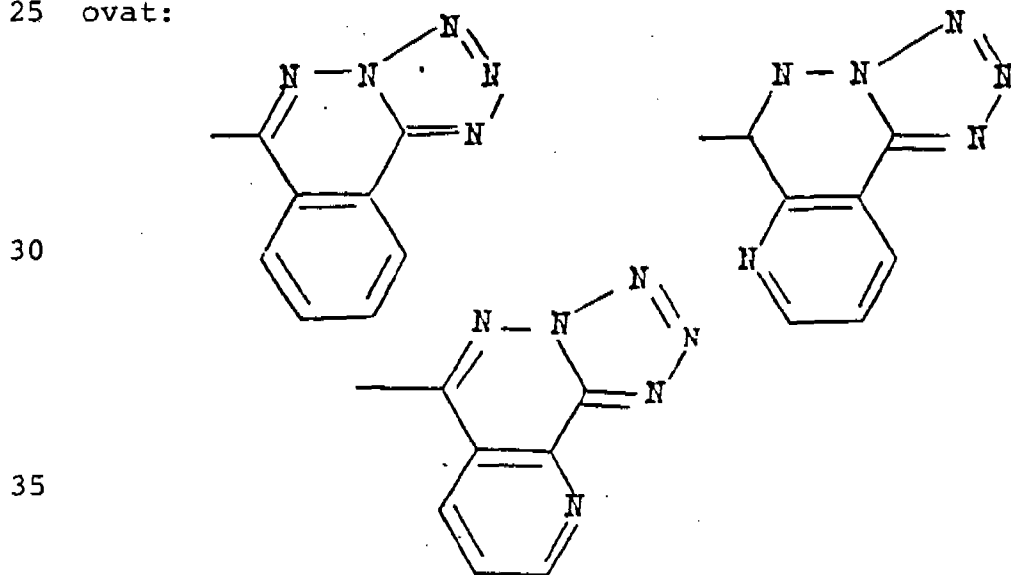
matta, edellä määritelty, so. merkitsee alkyyliryhmää, jossa on ensisijaisesti 1-4 hiiliatomia tai aryyliiryhmää, tai R^{19} ja R^{20} yhdessä hiiliatomien kanssa, johon ne ovat sitoutuneina, muodostavat aromaattisen tai ei-aromaattisen, karbosyklisen tai heterosyklisen renkaan.

Alkyyliryhmässä R^4 voi olla substituenttina, esimerkiksi, yksi tai useampia substituentteja ryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomit, aminoryhmät, hydroksiryhmät ja karbamoyyliryhmät.

10 Renkaassa, jonka ovat muodostaneet R_a^{16} , R_b^{16} ja hiiliatomit, joihin ne ovat liittyneinä, voi olla 5-9 jäsentä, yleensä 5, 6 tai 7 jäsentä. Renkaassa voi olla yksi tai useampia heteroatomeja, esimerkiksi typpi-, happi- ja rikkiatomien muodostamasta ryhmästä.

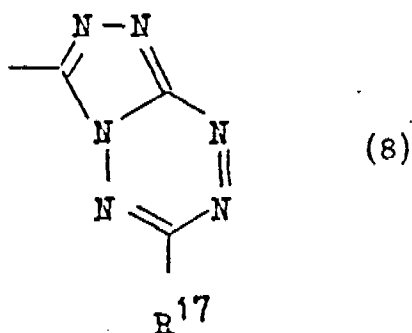
15 Rengas voi olla ei-aromaattinen karbosyklinen rengas, esimerkiksi sykloheksenyylirengas, tai aromaattinen karbosyklinen rengas, esimerkiksi bentsorengas. Heterosyklinen rengas voi olla myös ei-aromaattinen, esimerkiksi piperidiinirengas, tai aromaattinen, esimerkiksi pyridyyli-
20 rengas. Renkaassa voi olla haluttaessa esimerkiksi yksi tai useampia edellä R_a^{16} :n ja R_b^{16} :n osalta määriteltyjä ryhmiä.

Esimerkkejä tetratsolopyridatsinyyli-radikaaleista, joissa on lisäksi kondensoitunut rengas asemissa 7 ja 8,
25 ovat:



Esimerkkejä kaavan 7 mukaisista substituoiduista radikaaleista ovat 8-metyyli-, 8-etyyli-, 8-propyyli-, 8-kloori-, 8-fluori-, 8-bromi-, 8-amino-, 8-metyyliamino-, 8-etyyliamino-, 8-dimetyyliamino-, 8-asetyyliamino-,
 5 8-metoksisasetyyliamino-, 8-metoksikarbonyyliamino-, 8-metoksikarbonyylimetyyliamino-, 8-hydroksikarbonyylimetyyliamino-, 8-metaanisulfonyyliamino-, 8-hydroksisulfonyyliamino-, 8-syaano-, 8-hydroksikarbonyyli-, 8-metoksikarbonyyli-, 8-aminokarbonyyli-, 8-metyyliaminokarbonyyli-,
 10 8-(2,2,2-trifluorietyyliaminokarbonyyli)-, 8-(2-hydroksietyyliaminokarbonyyli)-, 8-(2-aminoetyyliaminokarbonyyli)-, 8-hydroksiaminokarbonyyli-, 8-aminokarbonyylimetyyliamino-, 8-metyyliamino-karbonyylimetyyliamino-, 8-nitro-, 8-metyylikarbonyyli-, 8-syaanometyyli-, 8-hydroksikarbonyylimetyyli-, 8-metoksikarbonyylimetyyli-, 8-aminokarbonyylimetyyli-, 8-metyyliaminokarbonyylimetyyli-, 8-metyyllitiometyyli-, 8-metyyllisulfonyylimetyyli-, 8-metyyllisulfonyylimetyyli-, 8-aminosulfonyylimetyyli-, 8-hydroksisulfonyylimetyyli-, 8-aminometyyli-, 8-asetyyliaminometyyli-,
 15 8-metoksimetyyli-, 8-metyyliaminometyyli-, 8-hydroksietyyliaminometyyli-, ja 8-hydroksietyyllitiometyyli-tetratsolo/1,5-b/pyridatsin-6-yyli-radikaalit, ja vastaavat 7-substituoidut radikaalit.
 (h) Yleiskaavan 8 mukainen 1,2,4-triatsolo/4,3-b/tetratsinyyli-radikaali
 25

30



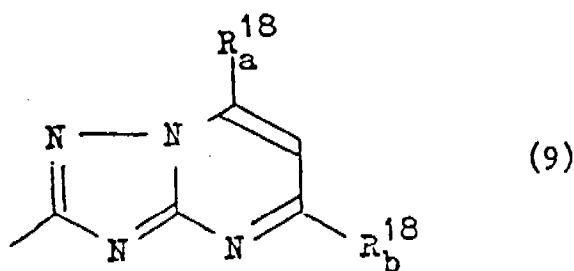
35 jossa R^{17} merkitsee vetyatomia, alkyyli- tai alkenyyli-

ryhmää, alkoksialkyyli- tai halogeeniryhmää, syaano- tai syaanoalkyyli-ryhmää, hydroksikarbonyyli- tai alkoksikarbonyyli-ryhmää, karbamoyyli- tai karboksiamidoryhmää, amino- tai alkanoyyliaminoryhmää, hydroksikarbonyylialk-
 5 yyli-ryhmää, karboksiamidoalkyyli-ryhmää, hydroksialkyyli-, alkanoyylioksikarbonyyli- tai trifluorimetyyli-ryhmää.

Mainittavia esimerkkejä ovat erityisesti ryhmät:
 1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-metyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-trifluorimetyyli-
 10 1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-etyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-allyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-metoksimetyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-etoksimetyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-syaano-1,2,4-triatsolo[4,3-b]-
 15 tetratsin-3-yyli, 8-syaanometyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-karboksi-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-metoksikarbonyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-karboksiamido-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-amino-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-
 20 3-yyli, 8-asetamido-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-karboksimetyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-karboksietyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-karboksiamidometyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli, 8-hydroksimetyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-
 25 3-yyli, ja 8-asetoksimetyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]tetratsin-3-yyli.

(i) Yleiskaavan 9 mukainen 1,2,4-triatsolo[2,3-a]pyrimidinyyli-radikaali

30

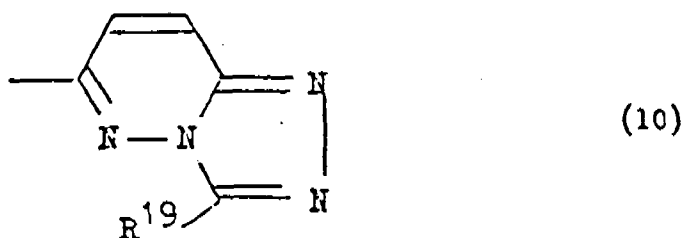


35 jossa R_a^{18} ja R_b^{18} , jotka voivat olla samanlaisia tai eri-

laisia, merkitsevät kumpikin vetyatomia, suora- tai sivuketjuista alkyyliryhmää, amino- tai alkanoyyliaminyhmää, tai fenyyli-ryhmää.

Mainittavia esimerkkejä ovat ryhmät: 1,2,4-triatsolo[2,3-a]pyrimidin-2-yyli, 4,6-dimetyyli-1,2,4-triatsolo[2,3-a]pyrimidin-2-yyli, 4,6-diamino-1,2,4-triatsolo[2,3-a]pyrimidin-2-yyli, ja 4,6-diasetamido-1,2,4-triatsolo[2,3-a]pyrimidin-2-yyli.

(k) Yleiskaavan 10 mukainen 1,2,4-triatsolo[3,4-b]pyridatsinyyli-radikaali



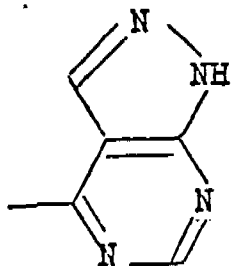
jossa R¹⁹ merkitsee hydroksiryhmää, alkyyli-, alkenyyli-, alkoksialkyyli-, halogeenialkyyli-, syaano- tai syaanoalkyyli-ryhmää, karboksiamido-, amino- tai alkanoyyliaminoryhmää, hydroksikarbonyylialkyyli-, karboksiamidoalkyyli-, hydroksialkyyli-, alkanoyylialkyyli-, alkanoylioksialkyyli- tai karbamoyyli-ryhmää.

Mainittavia esimerkkejä ovat ryhmät: 1,2,4-triatsolo[3,4-b]pyridatsin-6-yyli, 5-metyyli-1,2,4-triatsolo[3,4-b]pyridatsin-6-yyli, 5-trifluorimetyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]pyridatsin-6-yyli, 5-etyyli-1,2,4-triatsolo[3,4-b]pyridatsin-6-yyli, 5-metoksimetyyli-1,2,4-triatsolo[3,4-b]pyridatsin-6-yyli, 5-syaano-1,2,4-triatsolo[3,4-b]pyridatsin-6-yyli, 5-syaanometyyli-1,2,4-triatsolo[3,4-b]pyridatsin-6-yyli, 5-karboksiamido-1,2,4-triatsolo[3,4-b]pyridatsin-6-yyli, 5-amino-1,2,4-triatsolo[3,4-b]pyridatsin-6-yyli, 5-asetamido-1,2,4-triatsolo[3,4-b]pyridatsin-6-yyli, 8-karboksimetyyli-1,2,4-triatsolo[3,4-b]pyridatsin-6-yyli, 8-karboksiamidometyyli-1,2,4-triatsolo[3,4-b]py-

ridatsin-6-yyli, 8-hydroksimetyyli-1,2,4-triatsolo[3,4-b]-pyridatsin-6-yyli, ja 8-asetoksimetyyli-1,2,4-triatsolo[3,4-b]pyridatsin-6-yyli.

(1) Pyratsolo[3,4-c]pyrimidin-6-yyli-ryhmä, jonka kaava

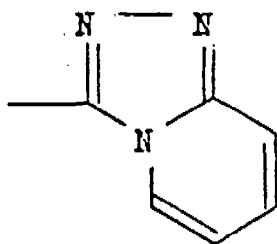
5 11 on



(11)

(m) 1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyridin-3-yyli-ryhmä, jonka kaava 12 on

15



(12)

20

Mikäli radikaalien R^5 - R^{19} määrittelyssä esiintyy substituentteja tai viittauksia tiettyihin rengassysteemeihin, joita ei ole selitetty yksityiskohtaisemmin, ne vastaavat edellä esitettyjä ilmoituksia, jotka käsittelevät radikaalin R^2 yleisiä substituotumismahdollisuuksia merkityksessä "heterosyklinen radikaali". Samanaikaisesti niitä valaistaan edelleen seuraavan yksityiskohtaisen spesifisten radikaalien kokoomataulukon yhteydessä.

30 Mainittavia lisäesimerkkejä heterosyklisistä R^2 -radikaaleista ovat ryhmät:

1,2,3-tiadiatsol-5-yyli, 1,2,4-tiadiatsol-3-yyli, 1,2,5-tiadiatsol-3-yyli, 1,2,3-oksadiatsol-5-yyli, 4,5-dimetyyli-oksatsol-2-yyli, 4-fenyylioksatsol-2-yyli, bentsoksatsol-2-yyli, oksatsolin-2-yyli, imidatsol-2-yyli, imidatso-

lin-2-yyli, bentsimidatsolin-2-yyli, 1-metyyli-imidatsolin-2-yyli, 2-furyyli, 2-tiofenyyli, 2-pyrrolyyli, 2-tiat-solinyyli, 3-isoksatsolyyli, 3-pyratsolyyli, tiatriatsol-5-yyli, purinyyli, pyratsinyyli, 2-metyylimerkapto-6-fe-
 5 nyyli-1,3,5-triatsin-4-yyli, 5-metyyli-6-hydroksi-1,3,4-triatsin-2-yyli, 5-fenyyli-4H-1,3,4-tiadiatsin-2-yyli, 5-hydroksi-4H-1,3,4-tiadiatsin-2-yyli, ja 3-hydroksi-
 [4,5-b]pyridatsin-6-yyli, 1-karbamoyylimetyylitetratsol-5-yyli, 1-hydroksi-aminokarbonyylimetyyli-tetratsol-5-
 10 yyli, 1-diatsanyylikarboksimetyyli-tetratsol-5-yyli, 1-(1-metyyli-1-etyleenidiatsaanikarboksimetyyli)-tetratsol-5-yy-
 li, 1-karbamimidoyylimetyyli-tetratsol-5-yyli, 1-(N-metyyli-karbamimidoyylimetyyli)-tetratsol-5-yyli, 1-(N,N,N-tri-
 metyylidikarbamimidoyylimetyyli)-tetratsol-5-yyli, 1-[(1-
 15 iminoetyyli)aminoetyyli]-tetratsol-5-yyli, 1-[(N-metyyli-
 iminometyyli)aminoetyyli]-tetratsol-5-yyli ja 1-(N,N,N-ety-
 leenikarbamimidoyylimetyyli)-tetratsol-5-yyli.

Tässä patenttiselityksessä termin halogeeni pii-
 riin sisältyvät kloori, bromi, fluori ja jodi; ja termi
 20 "alempi" tarkoittaa ryhmää tai molekyyliä, jossa on enin-
 tään 6 ja erityisesti enintään 4 hiiliatomia.

Kaavan I mukaisessa yhdisteessä karboksyyli-ryhmä
 voi olla esteröity karboksyylin esteröivällä R-ryhmällä.

Esteröity karboksyyli-ryhmä -COOR on, esimerkiksi,
 25 esteri, joka on muodostettu substituoimattoman tai subs-
 tituoituneen alifaattisen, sykloalifaattisen, sykloalifaattis-
 alifaattisen, aryyl-, aralifaattisen-, heterosyklisen tai
 heterosyklis-alifaattisen alkoholin kanssa, jossa on enin-
 tään 20 hiiliatomia, tai se on esimerkiksi silyyli- tai
 30 stannyyliesteri.

R voi merkitä esimerkiksi suora- tai sivuketjuis-
 ta substituoitua tai substituoimatonta alkyyli-, alkenyy-
 li- tai alkinyyli-ryhmää, jossa on enintään 18 hiiliatomia,
 ensisijaisesti enintään 8 hiiliatomia, ja erityisesti enin-
 35 tään 4 hiiliatomia esimerkiksi metyyli-, etyyli-, n-propyy-

li-, iso-propyyli-, n-butyyl-, sek-butyyl-, iso-butyyl-,
tert-butyyl-, n-pentyyl-, n-heksyyli-, allyyli-, tai
vinyyliryhmää.

Alifaattisessa R-ryhmässä, erityisesti metyyli-ryh-
5 mässä, voi olla substituenttina sykloalkyyli-, aryyli-
tai heterosyklinen ryhmä, tai R voi itse merkitä syklo-
alkyyli-, aryyli- tai heterosyklistä ryhmää.

Sykloalifaattisessa R-ryhmässä voi olla enintään 18 hiiliatomia ja se on esimerkiksi syklopentyyli-, sykloheksyyli- tai adamantyyli-ryhmä. Aryyli-ryhmässä voi olla enintään 12 hiiliatomia ja siinä voi olla kaksi tai useampia kondensoituneita renkaita. Aryyli-ryhmä R on, esimerkiksi, substituoimaton tai substituoitu fenyyli-ryhmä, ja substituentiton tai substituoitu aralkyyli-ryhmä on esimerkiksi bentsyyli-, p-nitrobentsyyli-, bentshydryyli- tai p-etoksibentsyyli-ryhmä.

Heterosyklisessä ryhmässä voi olla yksi tai useampia heteroatomeja ryhmästä, jonka muodostavat happi, typi ja rikki, ja kaikkiaan enintään 14 atomia.

20 Heterosyklinen ryhmä on esimerkiksi happipitoinen heterosyklinen ryhmä esimerkiksi tetrahydropyranyyli- tai ftalidyyli-ryhmä.

Stannyyli-ryhmässä R voi olla enintään 24 hiiliatomia esimerkiksi R voi merkitä stannyyliryhmää, jossa on kolme substituenttia, jotka voivat olla samoja tai erilaisia ryhmästä jonka muodostavat alkyyli-, alkenyyli-, sykloalkyyli-, aryyli-, aralkyyli-, alkoksi- ja aralkoksi-ryhmät, esimerkiksi alkyyliryhmät, joissa on enintään 4 hiiliatomia, esimerkiksi n-butyyliryhmät, fenyyli- ja bentsoyliryhmät, erityisesti kolme n-butyyliryhmää.

Myös silyyliiryhmässä R voi olla enintään 25 hiili-
atomia ja kolme substituenttia, jotka voivat olla samoja
tai erilaisia, ryhmästä, jonka muodostavat alkyyl-, alke-
nyyli-, sykloalkyyli-, ariyli- ja aralkyyliiryhmät, esi-
35 merkiksi alkyyliryhmät, joissa on enintään 4 hiiliatomia,

esimerkiksi metyyli- ja t-butyyliryhmät.

Jokainen substituoitavissa oleva R-ryhmä voidaan substituoida, esimerkiksi halogeeniatomilla, erityisesti kloori- tai bromiatomilla, tai nitroryhmällä.

- 5 R-ryhmä voi olla poistettavissa hydrolysoimalla, fotolyysiä käyttäen, pelkistämällä tai entsyymien vaikutuksen alaisena, jolloin saadaan vapaata happoa, tai voidaan käyttää kahta tai useampaa menetelmää, esimerkiksi, pelkistystä, jota seuraa hydrolysointi. R-ryhmä, joka on
- 10 helposti poistettavissa hajoittamatta oleellisesti jällellä olevaa molekyyliä, on erityisen käyttökelpoinen karboksyyli-ryhmänä. Esimerkkejä estereistä, jotka ovat helposti lohkaistavissa pelkistämällä, ovat eryylimetyyliesterit, esimerkiksi, bentsyyli-, p-nitrobentsyyli-, bents-
- 15 hydriyli- ja triityliesterit.

- Stannyyliesteri, esimerkiksi, tri-n-butyylitannyyliesteri, voidaan lohkaista helposti hydrolyysin avulla, esimerkiksi solvolyyysin avulla, esimerkiksi käyttämällä vettä, alkoholia, fenolia tai karboksyylihappoa, esimerkiksi
- 20 kiksi etikkahappoa.

Eräät esteriryhmät voidaan lohkaista hydrolysoimalla emäksellä, esimerkiksi asetyylimetyyli- ja asetoksi-metyyliesteriryhmät.

- On mahdollista käyttää esteröivää ryhmää, joka voi
- 25 poistua fysiologisissa olosuhteissa, se on esteröivä ryhmä lohkeaa pois in vivo, jolloin jää jällelle vapaata happoa tai karboksylaattia, esimerkkeinä asyylioksimetyyli-esteri, esim. asetoksimetyyli- tai pivaloyylioksimetyyli-esteri, aminoalkanyylioksimetyyliesteri, esimerkiksi L-
- 30 glysylioksimetyyli-, L-valyylioksimetyyli- tai L-leusyylioksimetyyliesteri, tai ftalidyliesteri, tai valinnaisesti substituoitu 2-aminoetyyliesteri, esimerkiksi 2-dietyyliamino-etyyli- tai 2-(1-morfoliino)-etyyliesteri.

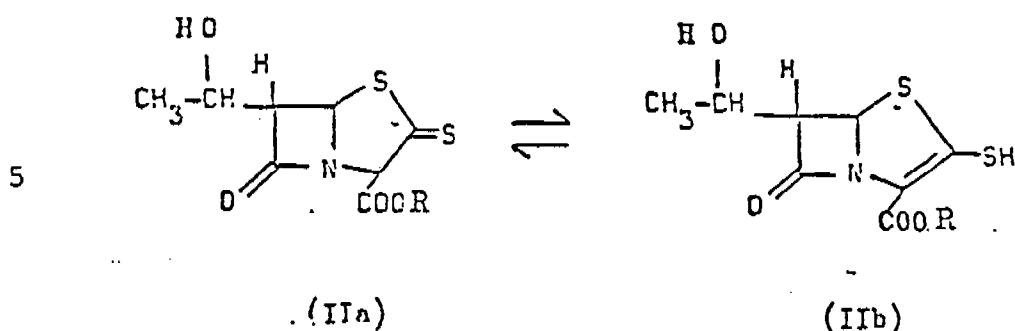
- Ensisijaisia estereitä ovat p-nitrobentsyyli-,
- 35 ftalidyli-, pivaloyylioksimetyyli-, asetyylimetyyli- ja asetoksi-metyyliesterit.

Tämän keksinnön kohteena ovat myös sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat, joissa on suolan muodostavia ryhmiä, erityisesti kaavan I mukaisten vapaiden happojen suolat ja emäksisen ryhmän sisältävien kaavan I
 5 mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat. Suolat ovat erityisesti fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja, esimerkiksi alkalimetalli- ja maa-alkalimetallisuolat, esimerkiksi natrium-, kalium-, litium-, kalsium- ja magnesiumsuolat, ammoniumsuolat ja suolat orgaanisen amiinin
 10 kanssa; myös fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat. Näitä voidaan valmistaa sopivien epäorgaanisten ja orgaanisten happojen, esimerkiksi kloorivetyhapon, rikkihapon, orgaanisten karboksyyli- ja orgaanisten sulfonihappojen, esimerkiksi trifluorietikkahapon ja p-tolueenisulfonihapon kanssa. Eräät kaavan I mukaiset yhdisteet,
 15 joissa on emäksinen keskus, voivat esiintyä kahtaisioneina; myös sellaiset suolat muodostavat osan tätä keksintöä.

Kaavan I mukaisen vapaan hapon suolaa voidaan valmistaa antamalla vapaan hapon reagoida sopivan emäksen
 20 kanssa liuottimessa, ensisijaisesti olosuhteissa, joissa suola saostuu. Ensisijainen emäs on kaliumetyyliheksanoaatti.

Suolaa voidaan valmistaa suoraan esteristä lohkaishemalla esteriryhmä sopivissa reaktio-olosuhteissa, esimerkiksi pelkistämällä esteri katalyyttisesti, esimerkiksi p-nitrobentsyyliesteri, vesipitoisessa/orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi seoksessa, joka sisältää vettä ja etyyliasetaattia, dioksaania, tai tetrahydrofuraania, metallisuolan, erityisesti vetykarbonaatin läsnäollessa,
 30 esimerkiksi käyttämällä sitä ekvivalenttimäärin tai hieman ylimäärin, saadaan suoraan suolaa.

Tämän keksinnön kohteena on myös menetelmä yleiskaavan I mukaisen yhdisteen tai sen esterin tai suolan valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yleiskaavan IIa mukaisen yhdisteen, yleiskaavan IIb mukaisen yhdisteen
 35 tai niiden seoksen:



- 10 joissa R on edellä määritelty, annetaan reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen



- 15 kanssa, jossa R^1 , R^2 , X, Y, m ja n ovat edellä määritellyt, ja L merkitsee poistuvaa ryhmää, joka on korvattavissa nukleofiilisellä ryhmällä, suorittamalla reaktio yleensä emäksen läsnäollessa; ja haluttaessa suoritetaan yksi tai useampi seuraavista vaiheista missä tahansa halutussa järjestyksessä muodostuneen kaavan I mukaisen yhdisteen osalta:
- 20 (i) kaavan I mukainen esteri muutetaan vastaavaksi vapaaksi hapoksi,
(ii) kaavan I mukainen vapaa happo muutetaan esterikseen,
25 (iii) suoritetaan kaavan I mukaisen yhdisteen esterin vaihtoesteröinti,
(iv) kaavan I mukainen vapaa happo tai esteri muutetaan suolaksi, tai suola vapaaksi hapoksi, esteriksi tai muuksi suolaksi,
30 (v) poistetaan kaikki muut läsnä olevat suojaavat ryhmät esteröintiryhmää lukuunottamatta,
(vi) ryhmän R^2 substituentti muutetaan sen muuksi substituentiksi.

Kaavassa III L merkitsee poistuvaa ryhmää, joka on korvattavissa nukleofiilisellä ryhmällä ja on esimerkiksi halogeeniatomi, esimerkiksi kloori-, bromi- tai jodi-

35

atomi, tai substituoitu, aktivoitu hydroksiryhmä, esi-
 merkiksi sulfonyylioksi-ryhmä, esimerkiksi radikaali, jon-
 ka kaava on $-\text{OSO}_2\text{R}^{20}$, jossa R^{20} merkitsee alifaattista,
 sykloalifaattista, aryyli- tai aralifaattista ryhmää,
 5 jossa on enintään 18 hiiliatomia, joka voi olla substi-
 tuoitu tai substituentiton, esimerkiksi kuten edellä
 R^2 :n osalta on selostettu. Alifaattinen ryhmä R^{20} on esi-
 merkiksi alkyyliryhmä, jossa on enintään 8 hiiliatomia,
 jossa voi olla substituenttina yksi tai useampia halogee-
 10 niatomeja, esimerkiksi kloori-, fluori- ja bromiatomeja.
 Aryyliryhmässä R^{20} on esimerkiksi enintään 15 hiiliato-
 mia, ja siinä voi olla substituenttina yksi tai useampia
 substituentteja, jotka voivat olla samoja tai erilaisia,
 ryhmästä, jonka muodostavat alkyyli- ja alkoksiryhmät,
 15 esimerkiksi metyyli- ja metoksiryhmät, nitroryhmät, ja
 halogeeniatomit, erityisesti bromiatomit; ensisijaisesti
 R^{20} merkitsee substituoimatonta tai substituoitua aryyli-
 ryhmää, jossa on enintään 18 hiiliatomia, esimerkiksi
 fenyyli-, p-tolyyli-, p-bromifenyyli- tai p-nitrofenyyli-
 20 ryhmää, tai substituentitonta tai substituoitua alkyyliryh-
 mää, erityisesti 1-4 hiiliatomista, ja ensisijaisesti me-
 tyyli- tai trifluorimetyyliryhmää.

L merkitsee ensisijaisesti bromi- tai jodiatomia
 tai metyyli-sulfonaatti-, trifluorimetyylisulfonaatti-,
 25 tolyylisulfonaatti- tai bentseenisulfonaattiryhmää.

Kaavan IIa mukaisen yhdisteen ja/tai kaavan IIb mu-
 kaisen yhdisteen reaktio kaavan III mukaisen yhdisteen
 kanssa suoritetaan tavallisesti liuottimessa tai laimentii-
 messa, joka on neutraali reaktio-olosuhteissa, esimerkik-
 30 si hapetetussa hiilivedyissä, esimerkiksi tetrahydrofuraa-
 nissa, dioksaanissa tai etyyliasetaatissa; klooratussa hii-
 livedyissä, esimerkiksi metyleenikloridissa tai klorofo-
 missa; tai polaarissa orgaanisessa liuottimessa, esi-
 merkiksi N,N-dimetyylasetamidissa, N,M-dimetyyli-formami-
 35 dissa; tai vedessä. Voidaan käyttää kahden tai useamman

liuottimen seosta, esimerkiksi veden ja muun liuottimen (joka on tai ei ole veden kanssa sekoittuva) seosta.

Kaavan II mukaisen yhdisteen ja kaavan III mukaisen yhdisteen välinen reaktio suoritetaan tavallisesti emäksen, ensisijaisesti ei-nukleofiilisen emäksen, esimerkiksi orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen, esimerkiksi alkalimetallikarbonaatin tai -vetykarbonaatin, esimerkiksi natrium- tai kaliumkarbonaatin tai -vetykarbonaatin; alkalimetallihydridin, esimerkiksi natriumhydridin; alkalimetallialkoholaatin, esimerkiksi natriummetylaatin; tai tertiäärisen amiinin, esimerkiksi trietyyliamiinin, etyyliidi-isopropyyliamiinin. DABCO:n (diatsabisyklo[2,2,2]oktaani), pyridiinin tai alkyyli-, dialkyyli- tai amino-substituoidun pyridiinin, esimerkiksi N,N-dimetyyliaminopyridiinin tai kollidiinin läsnäollessa.

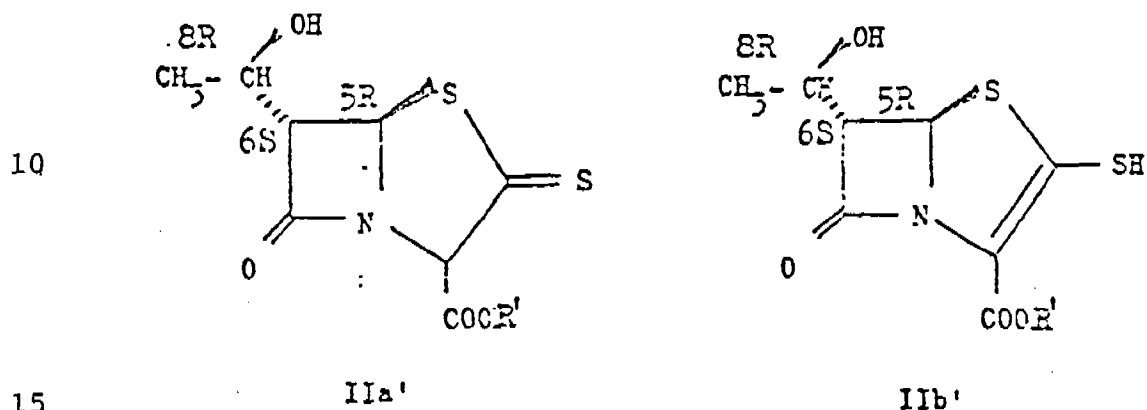
Reaktio suoritetaan tavallisesti lämpötilan ollessa rajoissa $-80 - +30^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä $-40 - +30^{\circ}\text{C}$.

Yleiskaavan II mukaista yhdistettä on selostettu ja vaadittu suojattavaksi UK-patenttiselityksessämme nro 2 087 880A, samoin sen valmistusmenetelmää.

Yleiskaavan I mukaisessa yhdisteessä R- tai S-stereokemiaa voi esiintyä toisistaan riippumatta asemien 5, 6 ja 8 kohdilla (R ja S määriteltynä Cahn-Ingold/Prelog-nimistösystemiä käyttäen). Ensisijainen stereokemiallinen muoto 5-asemassa vastaa R-muotoa, 6-asemassa S-muotoa, ja 8-asemassa R-muotoa. 5R-stereokemiallinen muoto on muoto, jota on todettu luonnossa esiintyvässä penisilliinissä ja on yleensä ensisijainen 5S-stereokemialliseen muotoon nähden, useampien 5R-yhdisteiden ollessa antibioot-
tisesti aktiivisempia kuin 5S-yhdisteet. Jotta saataisiin valmistetuksi pääasiallisesti haluttua kaavan I mukaista 5R-yhdistettä, keksinnön mukaisessa menetelmässä on erityisen edullista käyttää lähtöaineena kaavan II mukaisen yhdisteen 5R-isomeeria.

Yleiskaavan II mukaisen yhdisteen 5R-isomeeria ja menetelmää sen valmistamiseksi on selostettu ja vaadittu suojattavaksi UK-patenttihakemuksessamme nro 83.08276, vastaten EPO-patenttihakemusta nro 91576, seuraavasti:

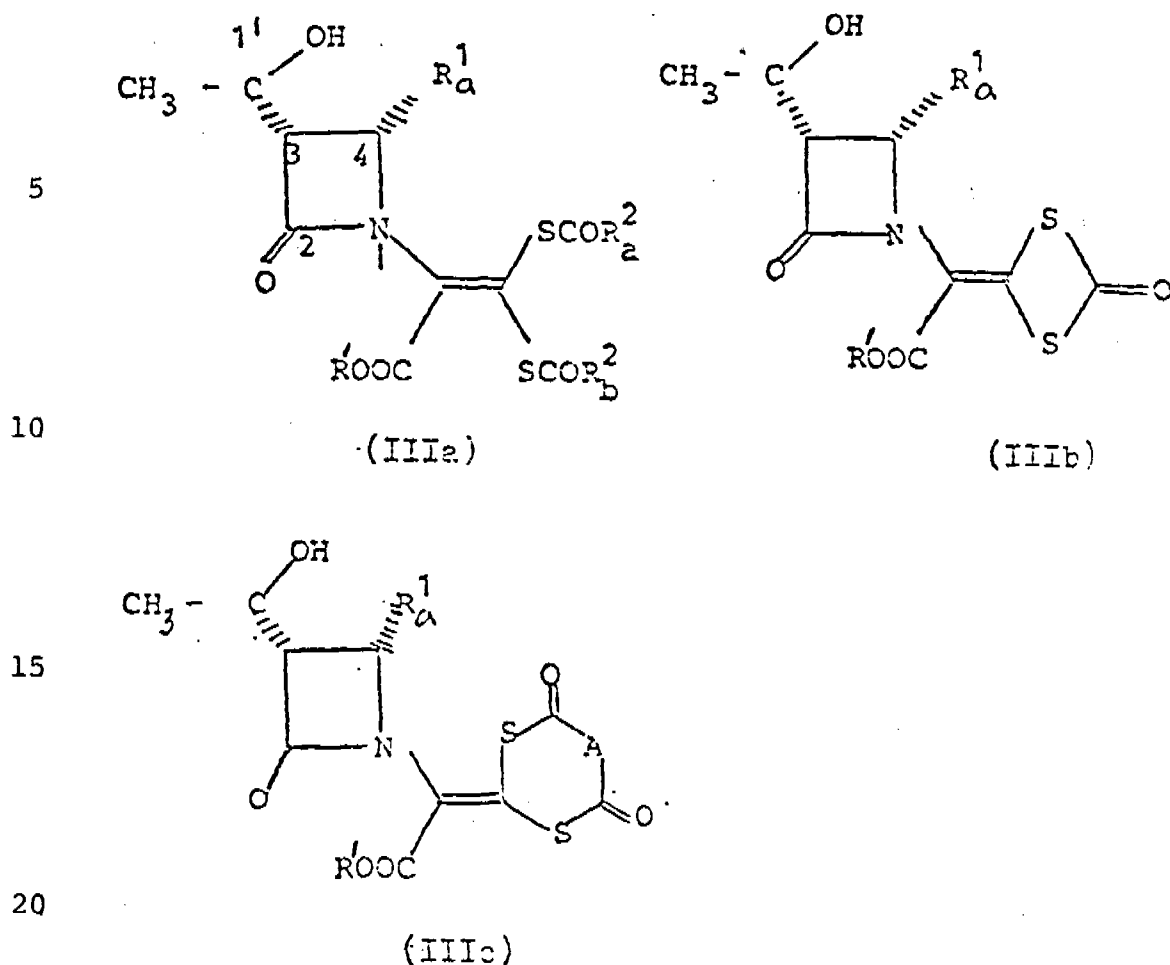
- 5 Yleiskaavan IIa' mukainen yhdiste tai sen kaavan IIb' mukainen tautomeeri, tai niiden seos



- joissa kaavoissa R' merkitsee karboksyylin esteröivää ryhmää, esimerkiksi karboksyylin esteröivää ryhmää, joka on poistettavissa hydrolyysin, fotolyysin, pelkistyksen tai entsymaattisen vaikutuksen avulla, jolloin saadaan
- 20 vapaata happoa.

- Sanontaa "yleiskaavan II' mukainen yhdiste" ja "kaavan II' mukainen yhdiste" käytetään kumpaakin tässä merkitsemään yleiskaavan IIa' mukaista yhdistettä, yleiskaavan IIb' mukaista yhdistettä, tai mitä tahansa niiden
- 25 seosta. Termiä "kaavan III mukainen yhdiste" käytetään merkitsemään kollektiivisesti kaavojen IIa, IIb ja IIc mukaisia yhdisteitä. Termejä "kaavan IV mukainen yhdiste" ja "kaavan V mukainen yhdiste" käytetään vastaavalla tavalla.

- 30 Tämän keksinnön kohteena on myös menetelmä yleiskaavan II mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, johon menetelmään sisältyy yleiskaavan IIIa, IIIb tai IIIc mukaisen yhdisteen:



joissa R' on edellä määriteltä, R^1_a merkitsee kloori- tai
 25 bromiatomia, radikaalit R^2_a ja R^2_b , jotka voivat olla samo-
 ja tai erilaisia, merkitsevät kumpikin alkyyliryhmää,
 jossa on 1-4 hiiliatomia, erityisesti metyyli- tai t-bu-
 tyyliryhmää, aryyli-ryhmää, erityisesti fenyyli-ryhmää, tai
 aralkyyli-ryhmää, erityisesti bentsyyli-ryhmää, ja A merkit-
 30 see suoraa sidosta tai dikarboksyyliliapon tähdettä, kä-
 sittely emäksen kanssa.

Edellä mainitussa reaktiossa käytettävän emäksen
 on pystyttävä lohkaisemaan rikki-karbonyyli-sidos kaavan
 III mukaisessa yhdisteessä ja aiheuttamaan renkaan sulkeu-
 35 tuminen. Emäs voi olla epäorgaaninen tai orgaaninen, esi-
 merkiksi ammoniakki, tai alkalimetalli (erityisesti natrium

tai kalium)-karbonaatti, -vetykarbonaatti tai -hydroksidi; primäärinen amiini, esimerkiksi metyyliamiini, etyyliamiini, aniliini tai bentsyyliamiini; alkalimetallialkoholaatti, esimerkiksi natriummetylaatti; tai heterosykli-

5 nen emäs, esimerkiksi sellainen, jonka pK_a on rajoissa 5-9, esimerkiksi imidatsoli tai pyridiini tai substituoitu pyridiini, esimerkiksi alkyyli-, amino- tai alkyyliamino-substituoitu pyridiini, esimerkiksi 4-metyyli- tai 4-dimetyyliamino-pyridiini. Erityisen ensisijainen on imid-

10 atsoli.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa tai laimentimessa, jonka valinta on avarissa rajoissa, edellyttäen, että se on neutraali reaktio-olosuhteissa. Esimerkkejä liuottimista ja laimentimista ovat hapetetut hiilivedyt, esimerkiksi alkoholit, esimerkiksi enintään 4-hiili-

15 atomiset, esimerkiksi metanoli, ja etanoli; eetterit, esimerkiksi enintään 4-hiiliatomiset, esimerkiksi dietyyli-eetteri, myöskin tetrahydrofuraani ja dioksaani; ketonit, esimerkiksi enintään 4-hiiliatomiset, esimerkiksi asetonit

20 ja metyylietyyliketoni; esterit, esimerkiksi metyyliasettaatti ja etyyliasettaatti; ja amidit, esimerkiksi dimetyylliformamidi ja dimetyyliasetamidi; myös klooratut hiilivedyt, esimerkiksi kloroformi, metyleenikloridi ja hiilitetrakloridi; aromaattiset hiilivedyt, esimerkiksi bentseeni ja tolueeni; ja muut liuottimet, esimerkiksi asetonit-

25 riili ja nitrometaani. Tällöin voidaan käyttää mitä tahansa kahden tai useamman liuottimen seosta, ja liuottimia käytetään ensisijaisesti seoksena veden kanssa, ensisijaisesti veden kanssa sekoittuvaa liuotinta seoksena

30 5-20 %:n (til./til.) kanssa vettä, erityisesti dioksaanin ja veden seosta, jossa on ensisijaisesti 5-10 % (til./til.) vettä.

Reaktio suoritetaan tavallisesti lämpötilan ollessa rajoissa $0-40^{\circ}\text{C}$ ensisijaisesti välillä $0-20^{\circ}\text{C}$.

35 Esteröity karboksyyliyryhmä $-\text{COOR}'$ on, esimerkiksi

esteri, joka on muodostettu substituoimattoman tai substituoidun alifaattisen, sykloalifaattisen, sykloalifaattis-alifaattisen, aryyli-, aralifaattisen, heterosyklisen tai heterosyklis-alifaattisen alkoholin kanssa,
 5 jossa on enintään 20 hiiliatomia, tai on esimerkiksi siilyyli- tai stannyyliesteri.

R' voi merkitä esimerkiksi suora- tai sivuketjuista substituoitua tai substituoimatonta alkyyli-, alkenyyli- tai alkenyyli-ryhmää, jossa on enintään 18 hiiliatomia, en-
 10 sisijaisesti enintään 8 hiiliatomia, ja erityisesti enintään 4 hiiliatomia, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, iso-propyyli-, n-butyli-, sek-butyli-, iso-butyli-, tert-butyli-, n-pentyli-, n-heksyyli-, allyyli- tai vinyyliryhmää.

15 Alifaattinen ryhmä R', erityisesti metyyli-ryhmä, voi olla substituoitu, substituenttina sykloalkyyli-, aryyli- tai heterosyklinen ryhmä, tai R' voi itse merkitä sykloalkyyli-, aryyli- tai heterosyklistä ryhmää.

Sykloalifaattisessa ryhmässä R' voi olla enintään
 20 18 hiiliatomia ja se on esimerkiksi syklopentyli-, sykloheksyyli- tai adamantyyli-ryhmä. Aryyli-ryhmässä voi olla enintään 12 hiiliatomia ja siinä voi olla kaksi tai useampia kondensoituneita renkaita. Aryyli-ryhmä R' on esimerkiksi substituoimaton tai substituoitu fenyyli-ryhmä, ja substituoidun tai substituoitu aralkyyli-ryhmä, esimerkiksi
 25 bentsyyli-, p-nitrobentsyyli- tai bentshydryyli-ryhmä.

Heterosyklisessä ryhmässä voi olla yksi tai useampia heteroatomeja ryhmästä, jonka muodostavat happi, typpi ja rikki, ja kaikkiaan enintään 14 atomia. Heterosyklinen
 30 ryhmä on esimerkiksi happipitoinen heterosyklinen ryhmä, esimerkiksi tetrahydropyranyyli- tai ftalidyyliryhmä.

Stannyyli-ryhmässä R' voi olla enintään 24 hiiliatomia, esimerkiksi R' voi merkitä stannyyli-ryhmää, jossa on kolme substituenttia, jotka voivat olla samoja tai erilaisia ryhmästä, jonka muodostavat alkyyli-, alkenyyli-, syk-

loalkyyli-, aryyli-, aralkyyli-, alkoksi- ja aralkoksi-ryhmät, esimerkiksi alkyyli-ryhmät, joissa on enintään 4 hiiliatomia, esimerkkeinä n-butyyliryhmät, fenyyli- ja bentsyyli-ryhmät, erityisesti kolme n-butyyliryhmää.

- 5 Myöskin silyyli-ryhmässä R' voi olla enintään 24 hiiliatomia ja kolme substituenttia, jotka voivat olla samoja tai erilaisia ryhmän jäseniä, jonka muodostavat alkyyli-, alkenyyli-, sykloalkyyli-, aryyli- ja aralkyyli-ryhmät, esimerkiksi alkyyli-ryhmiä, joissa on enintään 4
10 hiiliatomia, esimerkiksi metyyli- ja t-butyyliryhmiä.

Jokaisessa R'-ryhmässä, joka on substituoitavissa, voi olla substituentti, esimerkiksi halogeeniatomi, erityisesti kloori- tai bromiatomi, tai nitro-ryhmä.

- R'-ryhmä voi olla poistettavissa hydrolysoimalla,
15 fotolyysin avulla, pelkistämällä tai entsyymien vaikutuksen alaisena, jolloin saadaan vapaata happoa, tai voidaan käyttää kahta tai useampaa menetelmää, esimerkiksi pelkistystä ja sen jälkeen hydrolysointia. R-ryhmä, joka voi olla poistettavissa helposti hajoittamatta oleellisesti jällel-
20 lä olevaa molekyylia, on erityisen käyttökelpoinen karboksyyli-suojaryhmänä. Esimerkkejä estereistä, jotka ovat helposti lohkaistavissa pelkistämällä, ovat aryyli-metyyli-esterit, esimerkiksi bentsyyli-, p-nitrobentsyyli-, bentshydroyli- ja trityyli-esterit.

- 25 Stannyyli-esteri, esimerkiksi tri-n-butyylitannyyli-esteri, voidaan lohkaista helposti hydrolysoimalla, esimerkiksi solvolyyysin avulla, esimerkiksi käyttämällä vettä, alkoholia, fenolia tai karboksyylihappoa, esimerkiksi etikkahappoa.

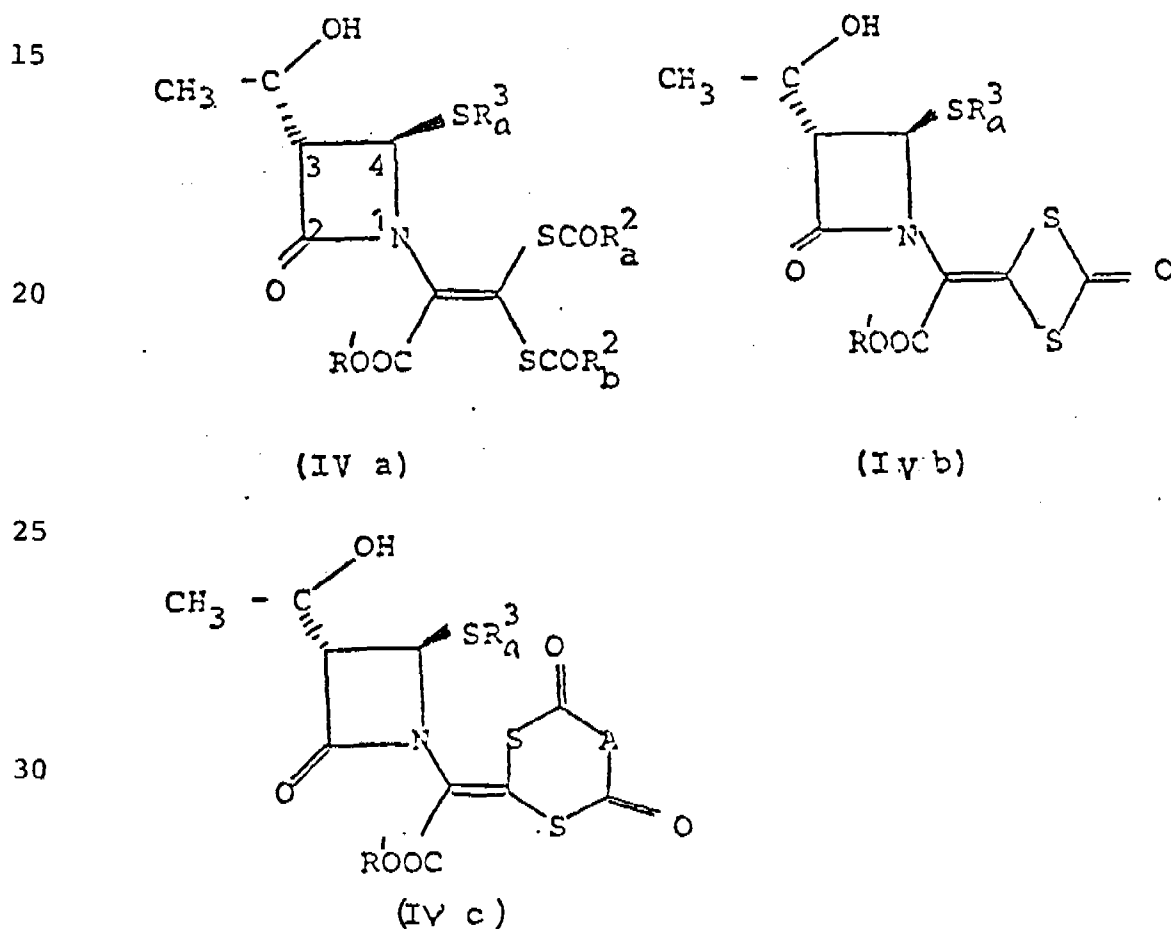
- 30 Eräät esteriryhmät voidaan lohkaista hydrolysoimalla emäksellä, esimerkiksi asetyyli-metyyli- ja asetoksi-metyyli-esteriryhmät.

- Voidaan käyttää myös esteröintiryhmää, joka on helposti poistettavissa fysiologisissa olosuhteissa, se on,
35 esteröintiryhmä lohkeaa in vivo, jolloin saadaan vapaata happoa tai karboksylaattia, esimerkiksi asyylioksimetyyli-

esteriä, esim. asetoksimetyyli- tai pivaloyylioksi-
 metyyliesteriä, aminoalkanyylioksimetyyliesteriä, esi-
 merkiksi L-glysylylioksimetyyli-, L-valyylioksimetyyli-
 tai L-leusyylioksimetyyliesteriä, tai ftalidyliesteriä,
 5 tai valinnaisesti substituotua 2-aminoetyyliesteriä,
 esimerkiksi 2-dietyyliamino-etyyli- tai 2-(1-morfoliino)-
 etyyliesteriä.

Ensisijaisia estereitä ovat p-nitrobentsyyli-, fta-
 lidyyli-, pivaloyylioksimetyyli-, asetyylimetyyli- ja aset-
 10 oksimetyyliesterit.

Yleiskaavan IIIa, IIIb tai IIIc mukaista yhdistet-
 tä valmistetaan ensisijaisesti halogenoimalla vastaavasti
 yleiskaavan IVa, IVb tai IVc mukaista yhdistettä



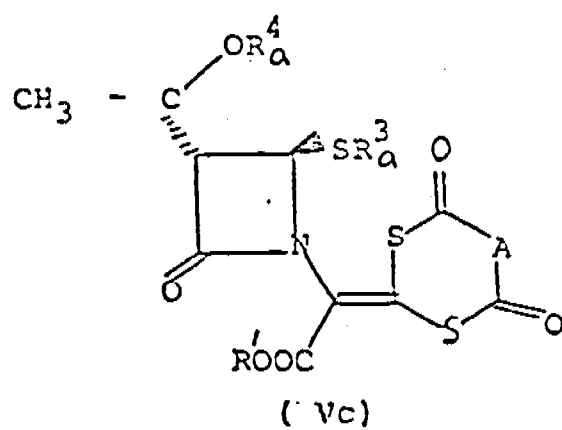
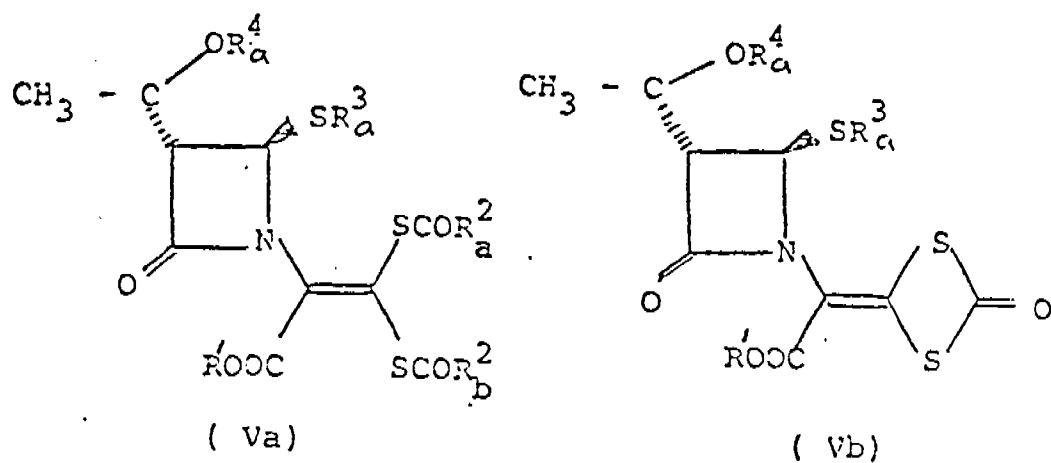
35 joissa R^1 , R^2_a , R^2_b ja A ovat edellä määriteltäviä, ja R^3_a

merkitsee alkyyliryhmää, jossa on 1-8, ensisijaisesti 1-6, ja erityisesti 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi etyyli-ryhmää, tai alkenyyli-ryhmää, jossa on enintään 6 hiiliatomia, erityisesti allyyli-ryhmää.

- 5 Kaavan IVa, IVb tai IVc mukaisen yhdisteen halogenointi suoritetaan aineella, joka pystyy lohkaisemaan hiili-rikki-sidoksen ja liittämään halogeeniatomin. Sellaiset aineet ovat alalla hyvin tunnettuja ja niitä ovat esimerkiksi kloori-molekyyli, bromi-molekyyli, sulfuryyli-
- 10 kloridi, sulfuryylibromidi, t-butyylhypokloriitti ja syaanikloridi.

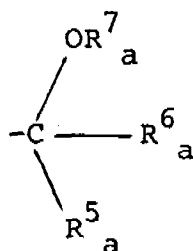
- Halogenointiainetta käytetään tavallisesti 1-2 mooliekvivalenttisin määrin, laskettuna yhtä kaavan IV mukaisen yhdisteen ekvivalenttia kohden. Reaktio suoritetaan tavallisesti lämpötilan ollessa rajoissa $-40 - +20^{\circ}\text{C}$.
- 15 Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa tai laimentimessa, joka on aproottinen ja neutraali reaktio-olosuhteissa, esimerkiksi eetterissä, hiilivedyissä tai halogenoidussa hiilivedyissä, esimerkiksi dioksaanissa, bentseenissä, kloroformissa tai metyleenikloridissa. Tällöin voidaan käyttää kahden tai useamman liuottimen seosta. Esimerkkejä halogenointisysteemeistä ovat: kloori kloroformissa ja erityisesti kloori bentseenissä ja t-butyylhypokloriitti bentseenissä. Kahdessa jälkimmäisessä tapauksessa lämpötila on ensisijaisesti välillä $5-20^{\circ}\text{C}$,
- 20 ja erityisesti välillä $5-10^{\circ}\text{C}$.

Kaavan IVa, IVb tai IVc mukaista yhdistettä valmistetaan ensisijaisesti poistamalla suojaava ryhmä vastavasti kaavan Va, Vb tai Vc mukaisesta yhdisteestä,



joissa R^1 , R_a^2 , R_b^2 , R_a^3 ja A ovat edellä määriteltyjä, ja R_a^4 merkitsee hydroksi-suojaryhmää.

Ensisijaisia R_a^4 -ryhmiä ovat ryhmät, jotka soveltuvat kaavan V mukaisten yhdisteiden synteesien yhteydessä ja jotka voidaan poistaa reaktio-olosuhteissa, joissa muodostuva yhdiste IV on stabiili. Yhdisteen IV on todettu säilyvän protonilähteen, esimerkiksi kloorivedyn, vesipitoisen suolahapon tai vesipitoisen fluorivetyhapon läsnäollessa. Tämän mukaisesti eräänä tyyppinä ensisijaisista hydroksisuojaryhmistä R_a^4 ovat ryhmät, jotka ovat poistettavissa happamissa olosuhteissa. Sellaiset ryhmät ovat alalla hyvin tunnettuja ja niitä ovat esimerkiksi tetrahydropyranyyli- ja tetrahydrofuranyyliryhmät; asetaali- ja ketaaliryhmät, esimerkiksi ryhmä, jonka kaava on:



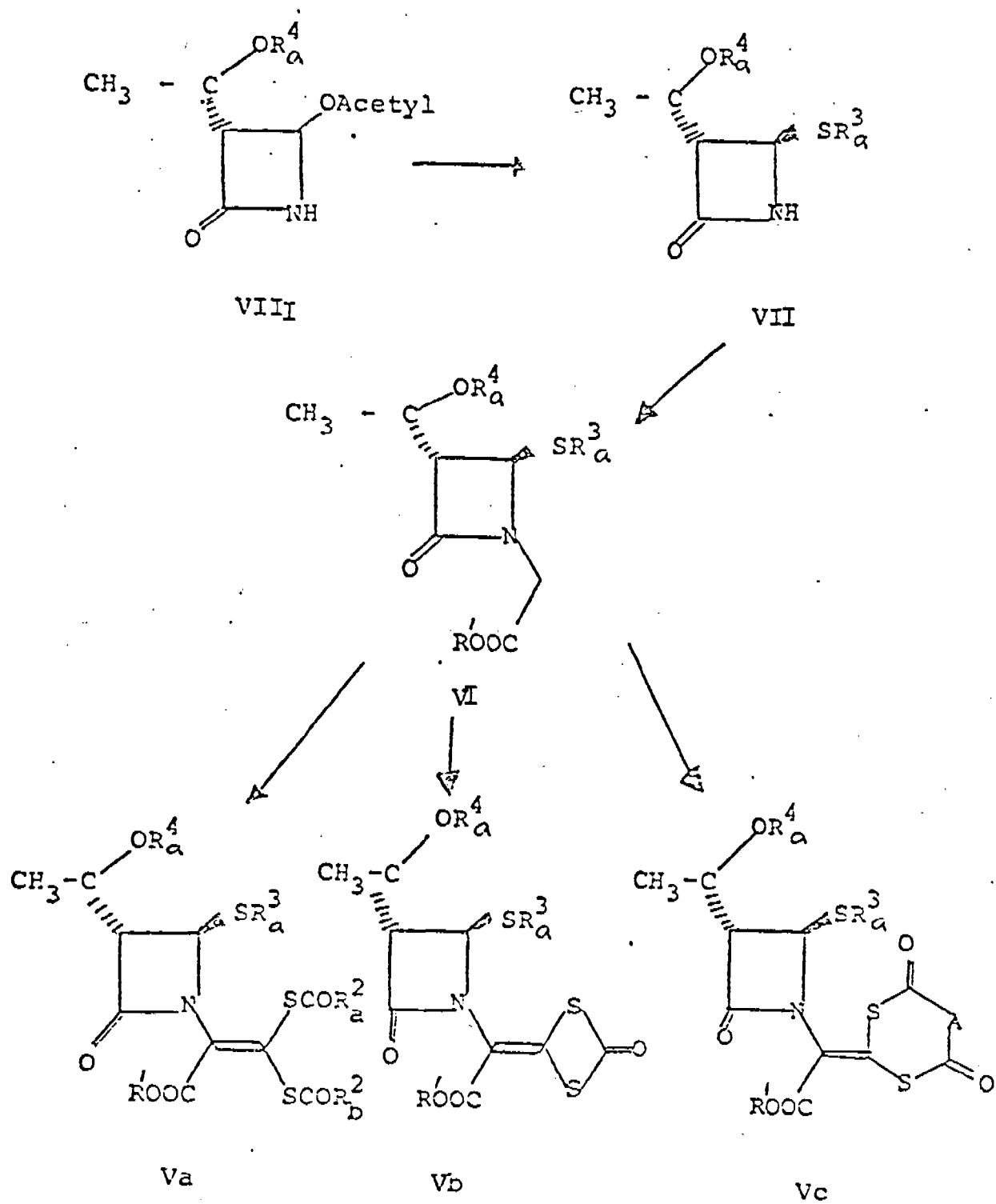
jossa R_a^6 ja R_a^7 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät kumpikin vetyatomia tai alempaa alkyyliryhmää, ensisijaisesti metyyliryhmää, tai R_a^6 ja R_a^7 merkitsevät yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneina, rengasta, jossa on 4-7 hiiliatomia, esimerkiksi tetrahydropyranyyli- tai tetrahydrofuranyylirengasta ja R_a^5 merkitsee alempaa alkyyliryhmää, ensisijaisesti metyyli- tai etyyli-ryhmää.

R_a^4 voi merkitä myös silyyliryhmää, esimerkiksi edellä R:n yhteydessä selostettua ryhmää, esimerkiksi $\text{SiR}_a^8 \text{R}_a^9 \text{R}_a^{10}$ -ryhmiä, joissa R_a^8 , R_a^9 ja R_a^{10} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät kukin alempaa alkyyliryhmää tai aryyli-ryhmää, esimerkiksi trietyylisilyyli-, t-butyylidimetyylisilyyli- ja metyylidifenyyli-

lyyliryhmiä; ja stannyylliryhmiä, esimerkiksi joita on¹²
 selostettu edellä R:n yhteydessä, esimerkiksi $\text{SnR}^{11}_a\text{R}^{12}_a$
 R^{13}_a -ryhmiä, joissa R^{11}_a , R^{12}_a ja R^{13}_a , jotka voivat olla
 samoja tai erilaisia, merkitsevät kukin alempaa alkyyli-
 5 ryhmää, esimerkiksi tri-n-butyylitannyylliryhmää. Ensi-
 sijaisia R^4_a -ryhmiä ovat tetrahydropyranyyli-, 2-metoksi-
 prop-2-yyli- ja t-butyylidimetyylisilyyliryhmät.

t-butyylidimetyylisilyyliryhmä voidaan poistaa tun-
 netulla tavalla hydrolysoimalla hapolla, esimerkiksi käyt-
 10 tämällä kohtalaisen konsentroitua suolahappoa, esimerkiksi
 6-mol. HCl:a, tetrahydrofuraanissa (vrt. BE-patenttiselit-
 tykseen nro 881 012), tai kloorivetyä tetrahydrofuraanis-
 sa, dimetyyliformamidissa, dioksaanissa, alemmassa alka-
 nolissa tai asetonitriilissä; tetra(n-butyyli)ammonium-
 15 fluoridia happamessa väliaineessa, esim. etikkahapossa
 (vrt. BE-patenttiselitykseen nro 882 764); tai vesipi-
 toista fluorivetyä esim. asetonitriilin läsnäollessa
 (vrt. artikkeliin J. Chem. Soc. Perkin 1, 1981,2055).
 (Termiä "tunnettu" käytetään tässä tarkoittamaan alalla
 20 todella käytössä olevaa tai alan kirjallisuudessa selos-
 tettua tapaa).

Yleiskaavan V mukaista yhdistettä voidaan valmistaa
 seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:



jossa R^1 , R_a^2 , R_b^2 , R_a^3 , R_a^4 ja A ovat edellä määriteltäviä.

Kaavan VIII mukaista yhdistettä voidaan valmistaa BE-patenttiselityksessä nro 882 764 selostetulla tavalla.

Kaavan VIII mukainen yhdiste voidaan muuttaa kaavan VII mukaiseksi yhdisteeksi antamalla sen reagoida
 5 van VII mukaisen yhdisteen kanssa
 kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa



10 jossa R_a^3 on edellä määriteltä ja R_a^{14} merkitsee vety-atomia tai alkalimetalliatomia, erityisesti natrium- tai kaliumatomia. R_a^3 merkitsee ensisijaisesti suoraketjuista
 15 alemmaa alkyyliryhmää, erityisesti etyyli- tai suoraketjuista alemmaa alkenyyliryhmää, erityisesti allyyli-ryhmää.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, ensisijaisesti proottisessa liuottimessa, esimerkiksi vedessä tai alkoholissa, tai aproottisessa, veden kanssa
 20 sekoittuvassa liuottimessa, joka on ensisijaisesti polaarinen, esimerkiksi dimetyyli-formamidi, dimetyylisulfoksidi, tetrahydrofuraania tai dioksaani. Reaktiolämpötila on esimerkiksi välillä $-20 - +50^\circ\text{C}$, ensisijaisesti välillä $-10 - +20^\circ\text{C}$.

Kaavan VIa mukaisen yhdisteen saamiseksi kaavan
 25 VII mukaisen yhdisteen voidaan antaa reagoida, emäksen läsnäollessa, kaavan X mukaisen yhdisteen kanssa



30 jossa R^1 on edellä määriteltä ja Y^1 merkitsee ryhmää, joka on korvattavissa nukleofiilisella ryhmällä, ja on esimerkiksi halogeeniatomi, ensisijaisesti bromi- tai jodiatomi, tai modifioitu hydroksiryhmä, ensisijaisesti sulfonyylioksi-
 35 fonyylioksi-ryhmä, jonka kaava on $\text{SO}_3R^{16}_a$, jossa R^{16}_a merkitsee alemmaa alkyyli- tai $-\text{CF}_3$ -ryhmää, tai fenyyli-

mä, joka on substituentiton tai jossa on substituenttina p-nitro-, p-bromi- tai p-metyyliryhmä.

Y^1 merkitsee ensisijaisesti bromi- tai jodiatomia tai metyyllisulfonaatti-, trifluorimetyylisulfonaatti-,
5 tolyylisulfonaatti- tai bentseenisulfonaattiryhmää.

Emäs voi olla epäorgaaninen, orgaaninen tai metallo-
orgaaninen, esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkalime-
tallihydroksidi, -oksidi, -karbonaatti, -vetykarbonaatti
tai -hydridi, esimerkiksi natriumhydroksidi, magnesium-
10 oksidi, kaliumkarbonaatti, kaliumvetykarbonaatti tai nat-
riumhydridi; tertiäärinen amiini, esimerkiksi trialkyyli-
amiini, esimerkiksi trietyyliamiini, DABCO (diatsabisyklo-
/2,2,2/oktaani), pyridiini, tai alkyylisubstituoitu tai
amino-substituoitu tai dialkyyliamino-substituoitu pyri-
15 diini, esimerkiksi N,N-dimetyyliaminopyridiini, tai kol-
lidiini; guanidiini, esimerkiksi tetrametyyliguanidiini;
DBN (diatsabisyklo/4,3,0/non-5-eeni) tai DBU (diatsabi-
syklo/3,4,0/undek-7-eeni), polymeerinen emäs, so. emäs,
joka on sitoutunut neutraaliin polymeerikantajaan, esim.
20 Hunig'in emäs (di-isopropyylietyyliamiini, joka on sitou-
tuneena esim. polystyreeniin); metalloitu amiini, esimer-
kiksi metalloitu alkyylisubstituoitu tai aryyliamiini, esimerkiksi
litiumdi-isopropyyliamidi (LDA), litiumheksametyylidisi-
latsidi, litiumpiperididi, litium-2,2,6,6-tetrametyyli-
25 piperididi, tai Grignard-reagenssi, esimerkiksi metyyli-
magnesiumbromidi. Ensisijaisia emäksiä ovat, esimerkiksi,
kaliumkarbonaatti, natriumhydridi, litiumdi-isopropyyli-
amidi ja trietyyliamiini.

Reaktio suoritetaan tavallisesti aproottisessa
30 liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi tertiäärises-
sä amidissa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa, dimetyy-
liasetamidissa tai heksametyylifosforiamidissa; hiili-
vedyssä, esimerkiksi bentseenissä tai tolueenissa; tai
eetterissä, esimerkiksi dietyylieetterissä, tetrahydrofu-
35 raanissa tai dioksaanissa; tai asetonitriilissä, dimetyy-

lisulfoksidissa tai sulfolaanissa. Ensisijaisia ovat dimetyyliformamidi ja dimetyyliasetamidi. Tällöin voidaan käyttää kahden tai useamman liuottimen ja/tai laimentimen seosta.

- 5 Reaktio voidaan suorittaa lämpötilan ollessa tavallisesti rajoissa -80°C - $+30^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä -40 - $+30^{\circ}\text{C}$, ja erityisesti välillä -20 - $+20^{\circ}\text{C}$.

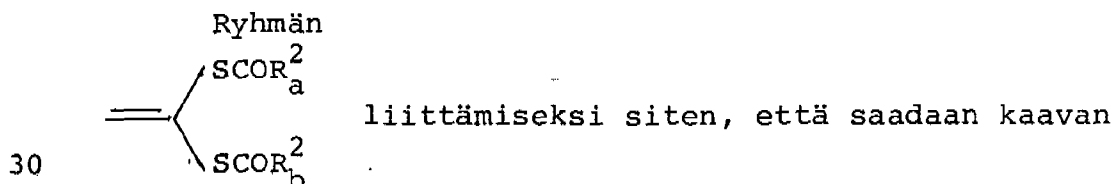
- Moolia kohden yhdistetty VII käytetään ensisijaisesti 1-1,5 moolia yhdistettä X, erityisesti 1-1,1 moolia yhdistettä X moolia kohden yhdistettä VII. Käytettävä emäsmäärä on, esimerkiksi, 1-4 moolia emästä moolia kohden yhdistettä VII.
- 10

- Reaktio suoritetaan ensisijaisesti liuottamalla yhdiste VII liuottimeen, edullisesti dimetyyliformamidiin, sekoittaen, lisäämällä emäs, lisäämällä kaavan X mukainen yhdiste ja antamalla reaktion tapahtua halutussa lämpötilassa. Saatu kaavan VI mukainen yhdiste voidaan jatkokäsitellä ja eristää tavalliseen tapaan, esimerkiksi käyttämällä kromatograafisia ja/tai kiteytysmenetelmiä, tai
- 15
- 20 saadun reaktioseoksen jatkokäsittely voidaan suorittaa suoraan jokaisen liuottimen poistamisen jälkeen, joka ei ole sopiva jatkoreaktiossa käytettäväksi.

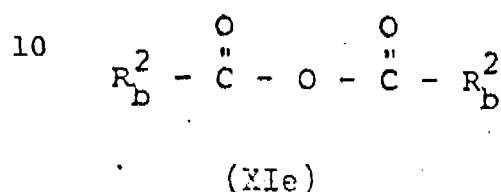
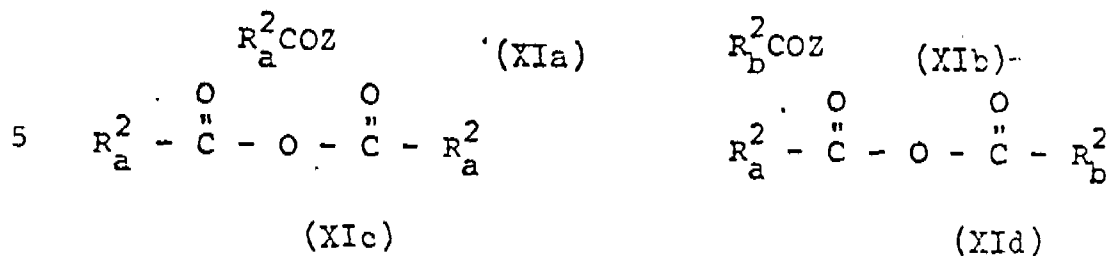
- Jos R' kaavassa VI merkitsee karboksyylin esteröintiryhmää, tämä ryhmä voidaan muuttaa toiseksi esteröintiryhmäksi R' , esimerkiksi R-ryhmän liittämiseksi, joka on helpommin poistettavissa halutuissa olosuhteissa. Tämä vaihtoesteröinti suoritetaan tavallisesti seuraavasti: Kaavan VI mukainen esteri hydrolysoidaan tunnetulla tavalla käyttämällä, esimerkiksi happo- tai alkalihydrolysointia, ensisijaisesti käyttämällä alkalimetallihydroksidia, erityisesti natrium- tai kaliumhydroksidia. Kaavan VI mukainen esteri, esimerkiksi metyyliesteri, hydrolysoidaan ensisijaisesti käyttämällä alkalimetallihydroksidia, erityisesti yksi mooli tätä kaavan VI mukaista esteri-moolia kohden, liuottimeessa, esimerkiksi etanolissa,
- 25
- 30
- 35

metanolissa tai vedessä, tai vesipitoisessa orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraani/vesi-seoksessa, etanoli/vesi-seoksessa tai asetonitriili/vesi-seoksessa.

- 5 Reaktioseos voidaan sitten tehdä happameksi siten, että saadaan liuosta, jonka pH on 1-5, ensisijaisesti 2-4, ja vapaa happo voidaan sitten eristää, ja haluttaessa vapaa happo esteröidään sen jälkeen esteröintiaineella, joka mahdollistaa erilaisen esteröintiryhmän R' liittämisen, esimerkiksi alkoholilla R'OH hapon tai muun aktivoivan aineen, esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa, tai alkylointiaineella R'Y¹, jossa Y¹ on edellä määriteltä. Ensisijaisesti suola voidaan eristää ja esteröidä suoraan.
- 10 Kaavan VI mukainen yhdiste voidaan muuttaa kaavan V mukaiseksi yhdisteeksi käsittelemällä emäksen kanssa rikkihiilen läsnäollessa, minkä jälkeen seuraa reaktio asylointiaineen kanssa, tai käsittelemällä emäksen kanssa, sitten rikkihiilen kanssa, ja antamalla lopuksi reaktion tapahtua asylointiaineen kanssa. Asylointiaine on tavallisesti aktivoitu karboksyylihappo.
- 15 Aktivoitu karboksyylihappo voi olla mikä tahansa aktivoitu happojohdannainen, jossa on ryhmä R²_{a/b}. Sellaiset johdannaiset ovat alalla hyvin tunnettuja, ja niitä
- 20 ovat happohaloidit, happoanhydridit ja aktivoitut esterit. Anhydridi voi olla symmetrinen tai epäsymmetrinen.



IVa mukaistayhdistettä, asylointiaine on ensisijaisesti kaavan mukainen, joka on jokin kaavoista XIa-XIe:



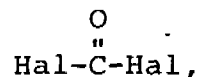
15 joissa R_a^2 ja R_b^2 ovat edellä määriteltäviä, ja Z merkitsee halogeeniatomia, erityisesti kloori- tai bromiatomia tai merkitsee aktivoitua esterä tai amidia, tai radikaalia, joka on happoatsidin johdannainen. Sellaiset kytkentä-

20 täreagenssit ovat peptidikemian alalla hyvin tunnettuja.

Kun kyseessä on kaava Vb, ryhmä



voidaan liittää asylointiaineen avulla, jonka kaava XII on



30 jossa Hal merkitsee halogeeniatomia, erityisesti klooriatomia.

Ryhmän



liittämiseksi siten, että saadaan kaavan Vc mukaista yhdistettä, käytetään kaavan XIII mukaista dikarboksyylihappo-johdannaista



jossa A ja Z ovat edellä määriteltäjiä, ja Z merkitsee ensisijaisesti halogeeniatomia, erityisesti klooriatomia. Kuten edellä on mainittu, A merkitsee dikarboksyylihapon
10 tähdettä tai merkitsee suoraa sidosta. A on, esimerkiksi malonihapon, dimetyylimalonihapon, meripihkahapon, glutaarihapon, adipiinihapon, pimeliinihapon tai ftaalihapon johdannainen.

Kaavan VI mukaisen yhdisteen annetaan ensisijaisesti reagoida ensin emäksen kanssa, sitten rikkihiilen kanssa, ja sitten lopuksi asylointiaineen kanssa.

Emäksen pK on ensisijaisesti 20, ja ensisijaisesti se on amiinin metalliyhdiste. Esimerkkejä ensisijaisista emäksistä ovat litiumdi-isopropyyliamidi, litium-
20 2,2,6,6-tetrametyyli-piperididi, litiumsykloheksyyliisopropyyliamidi, litiumheksametyyli-disilatsidi, ja natriumamidi.

Reaktio suoritetaan tavallisesti neutraalissa liuottimessa, esimerkiksi hapetetussa hiilivedyissä, ensisijaisesti eetterissä, esimerkiksi dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, etyleeniglykolidimetyylieetterissä tai dietyleeniglykolidimetyylieetterissä. Reaktiolämpötila on, esimerkiksi välillä $-120 - +30^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä $-100^{\circ} - -20^{\circ}\text{C}$.

Käytettävä emäsmäärä on esimerkiksi 1-4 moolia, laskettuna moolia kohden yhdistettä VI, ensisijainen emäsmäärä on 2,0-3,0 moolia. Rikkihiiltä käytetään ensisijaisesti määrin 1-5 moolia, erityisesti 2-3 moolia moolia kohden yhdistettä VI.

35 Reaktio suoritetaan ensisijaisesti seuraavasti:

Sekoitettuun yhdisteen VI liuokseen lisätään neutraalin
atmosfäärin suojaamana emäs, sitten rikkihiili, halut-
taessa liuoksena samassa liuottimessa kuin yhdiste VI
tai erilaisessa liuottimessa, ja lopuksi asylointiaine
5 reaktion täydellistämiseksi.

Sitten seoksen joukkoon voidaan sekoittaa proot-
tista lähdeainetta, jonka pK on pienempi kuin 10, ja eri-
tyisesti välillä 5-2, esimerkiksi etikkahappoa, sitruuna-
happoa, oksaalihappoa tai muurahaishappoa.

10 Yleiskaavan II' mukaisen yhdisteen R-stereokemiaa
esiintyy asemassa 5. Tätä stereokemiaa esiintyy luonnossa
esiintyvissä penisilliineissä ja on yleensä ensisijainen
5S-stereokemiaan verraten, useampien 5R-yhdisteiden olles-
sa antibioottisesti aktiivisempia kuin 5S-yhdisteet ovat.

15 Olemme keksineet menetelmän, jolla saadaan pääasial-
lisesti haluttua kaavan II mukaista 5R-yhdistettä. Ai-
kaisemmin on ehdotettu (englantilainen patenttihakemus
BPA 2074563A) halogenoitavaksi kaavan V mukaista yhdistet-
tä, se on yhdistettä, jossa on suojattu hydroksiryhmä si-
20 vuketjussa, joka on liittynyt 3-asemaan, mutta me olemme
keksineet, että tällä menetelmällä saadaan ainoastaan 4R-
halogenoitua yhdistettä, josta vuorostaan saadaan kaavan
II mukaisen yhdisteen kanssa analogista yhdistettä, mut-
ta joka on stereokemiallisesti ei-toivottua 5S-muotoa vas-
25 taava. Olemme todenneet, hyvin yllättyneinä, että jos
suojaava ryhmä poistetaan yhdisteestä V ennen halogenoin-
tia, muodostuva halogenoitu kaavan II mukainen yhdiste on
pääasiallisesti 4S-muotoa. Halogenoinnin seurauksena muo-
dostuvan yhdisteen III isomeerisuhde 4S:4R vaihtelee reak-
30 tio-olosuhteista riippuen, mutta on, esimerkiksi alkaen
suhteesta 3:1 jopa niinkin suuri kuin 9:1. Lisäksi kaa-
van III mukaiset 4R- ja 4S-isomeerit voidaan erottaa hel-
posti toisistaan, esimerkiksi kromatografioimalla.

Kaavan III mukaisista 4S-halogenoiduista välituot-
35 teista saadaan käytännöllisesti katsoen yksinomaan II mu-

mukaista yhdistettä, joka on esitetyn 5R-stereokemian mukainen. Kaavan III mukaisen yhdisteen sivuketjun vapaan hydroksyyli-ryhmän oletettu osallistuminen myötävaikuttamaan steerisesti estetymmän kaavan II mukaisen yhdisteen saamiseen on muöskin odottamatonta ja on arvokas edistys-askel kaavan II mukaisten penem-yhdisteiden valmistuksessa.

Esteröintiryhmä R^1 voidaan poistaa kaavan II' mukaisesta yhdisteestä ennen reaktiota kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, mutta suositeltavampaa on suojata kaavan II mukaisessa yhdisteessä oleva karboksyyli-ryhmä. Kaavan I mukaisen yhdisteen synteessin jälkeen esteröintiryhmä voidaan poistaa, jolloin saadaan vapaata happoa, joka voidaan sitten muuttaa suolaksi, haluttaessa, tai esteri voidaan muuttaa suoraan suolaksi, esimerkiksi edellä selostetulla tavalla.

Menetelmät esteriryhmien poistamiseksi ja liittämiseksi, ja suolojen ja vapaiden happojen valmistamiseksi ovat hyvin tunnettuja.

Yhdisteen esteri voidaan vaihtoesteröidä, tai kaavan I mukainen vapaa happo voidaan esteröidä, jolloin saadaan tietyt halutut ominaisuudet omaavaa esteriä, esimerkiksi fysiologisissa olosuhteissa tapahtuvan poistamisen helppouden huomioon ottaen.

Keksintö koskee myös keksinnön mukaisen menetelmän muunnelmia, jossa kaavan I mukaisessa yhdisteessä R^2 -ryhmän substituentti muutetaan toiseksi R^2 :n substituentiksi.

Seuraavassa on esimerkkejä R^2 :n substituenttien kesken tapahtuvista konversioista: (R^4 :n ollessa edellä määritetty):

R^4S -ryhmäksi R^4SO -
 R^4S - tai R^4SO -ryhmäksi R^4SO_2 ,
 NO_2 -ryhmäksi NH_2 - joka voidaan sitten alkyloida tai asyloida;
 $-CN$ -ryhmäksi $-CH_2NH_2$, joka voidaan sitten alkyloida tai asyloida;

N_3 -ryhmäksi NH_2 -, joka voidaan sitten alkyloida tai asyloida;

HO - voidaan alkyloida tai asyloida,

R^4CO-O -ryhmäksi HO -, joka voidaan sitten alkyloida tai

5 asyloida;

halogeeni-ryhmäksi $-SH$, $-SR^4$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-CN$, CO_2H tai H_3 ;

joita voidaan käsitellä edelleen edellä selostetulla tavalla sopivan ryhmän saamiseksi.

- 10 Menetelmät sellaisten reaktioiden suorittamiseksi ovat alalla tunnettuja, esimerkiksi alkyylitio-ryhmä voidaan hapettaa, ensisijaisesti karboksyyli-perhapolla, erityisesti m-klooriperbentsoehapolla, jolloin saadaan vastaava alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyyliryhmä;
- 15 nitroryhmä voidaan pelkistää aminoryhmäksi jalometallikatalysoitua hydrausta käyttäen, esimerkiksi käyttämällä platinaa tai 10 % palladium/hiiltä, vrt. M. Freifelder, Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Willey Interscience, 1978, sivu 26, ja P.N. Rylander, Catalytic Hydro-
- 20 genation over Platinum Metals, Academic Press, 1967 Chapter 11; aminoryhmä voidaan alkyloida tavallisella alkylointiaineella, esimerkiksi alemmalla alkyylihaloidilla, esimerkiksi metyylijodidilla, tai asyloida, esimerkiksi, happokloridilla tai happo-anhydridillä, esimerkik-
- 25 si asetyylikloridilla tai etikkahappoanhydridillä, syaano-ryhmä voidaan muuttaa aminoryhmäksi pelkistämällä, esimerkiksi käyttämällä metallihydridiä; atsidiryhmä voidaan muuttaa aminoryhmäksi pelkistämällä, esimerkiksi käyttämällä rikkivetyä tai katalyyttistä pelkistystä; ja hydrok-
- 30 siryhmä voidaan alkyloida tai asyloida edellä selostetulla tavalla; ja haloidi, erityisesti jodidi, voidaan korvata nukleofiilisella ryhmällä, esimerkiksi ryhmällä CN -, R^4S -, R^4SO_2 - tai N_3 . Kussakin tapauksessa muodostunutta ryhmää voidaan käsitellä edelleen, mikäli sopivaksi katsotaan.
- 35

Nämä keksinnön mukaisen menetelmän muunnelmät ovat erityisen käyttökelpoisia valmistettaessa kaavan I mukais-
ta yhdistettä, joissa on R^2 -ryhmä, jossa on 1, 2 tai 3
substituenttia, joista yksi tai useampi on mahdollisesti
5 pysymätön tai yhteen sopimaton yhden tai useamman edellä
selostetun reaktiosarja-vaiheen aikana. Tämän mukaisesti
konversiovaihe suoritetaan vaiheen jälkeen, jossa substi-
tuentti on mahdollisesti epävakaa tai yhteen sopimaton.

On täysin ymmärrettävää, että vaikkakin nämä modi-
10 fioinnit ovat erityisen käyttökelpoisia kaavan I mukais-
ten yhdisteiden valmistamiseksi, joiden R^2 :ssa on mahdol-
lisesti epävakaita substituentteja valmistusmenetelmässä,
menetelmää eivät rajoita sellaiset ryhmät, ja keksinnön
mukaisen menetelmän lisämuunnelmassa R^2 :n substituentti
15 voidaan muodostaa muuttamalla siksi toinen substituentti,
joka itse ei sisälly R^2 :n substituentin määritelmän piiriin,
esimerkiksi substituentiton tai substituoitu, ensisijaises-
ti p-nitrosubstituoitu, bentsyylioksikarbonyyliaminoryhmä
voidaan muuttaa vapaaksi aminoryhmäksi, esimerkiksi hyd-
20 raamalla jalometallikatalyytilla, vrt. M. Freifelder,
loc.cit., sivu 111, P.N. Rylander, loc.cit., sivu 455, ja
C. Berse ym., J. Org. Chem. 22, 805, 1957.

Kaikki keksinnön kohteina olevat yhdisteet voivat
esiintyä minä tahansa edellä mainittuna isomeerimuotona,
25 joko puhtaana isomeerina tai minkä tahansa kahden tai useam-
man isomeerin seoksena.

Kaavan I mukaisessa yhdisteessä R- tai S-stereo-
kemiallista rakennetta voi esiintyä toisistaan riippumatta
asemien 5, 6 ja 8 kohdalla. Muita isomeerimuotoja esiintyy
30 kun missä tahansa substituentissa on kiertävä hiiliatomi.
Mikä tahansa kahden tai useamman isomeerimuodon seos on
erotettavissa haluttaessa, tai kaavan I mukaista yhdistet-
tä voidaan käyttää isomeeriseoksen muodossa. R-stereo-
kemiallinen muoto on tavallisesti ensisijainen yhdiste I
35 5-aseman kohdalla (kuten luonnossa esiintyvissä penisillii-

neissä ja kefalosporiineissa). Asemassa 6 S-stereokemiallinen muoto on tavallisesti ensisijainen, ja asemassa 8 R-muoto on tavallisesti ensisijainen. Vaikuttaa siltä, että stereokemiallinen muoto aseman 5 kohdalla on merkittävin.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on bakteerien vastaisia ominaisuuksia, ja niiden hyötyosuus on lisääntynyt. Niitä voidaan käyttää ihmisissä ja muissa elollisissa olennoissa, esimerkiksi bakteeri-infektioiden hoitamiseen, joita ovat aiheuttaneet gram-positiiviset ja gram-negatiiviset bakteerit, esimerkiksi *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, ja *Proteus morganii*, joista eräät kannat ovat penisilliinin kestäviä. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös β -laktamaasi-inhibiittoreita, ja yhdisteet ovat tavallisesti vastustuskykyisiä β -laktamaasien vaikutukselle, joita tuottavat gram-positiiviset organismit, esimerkiksi *Staphylococcus aureus* ja gram-negatiiviset organismit, esimerkiksi *Enterobacter cloacae*.

Tämän mukaisesti keksintö koskee farmaseuttista valmistetta, joka sisältää kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa, tai kahden tai useamman sellaisen aineen seosta aktiivisena aineosana, seoksena farmaseuttisesti sopivan kantajan kanssa tai tämän yhteydessä. Valmiste voi sisältää myös yhtä tai useampaa muuta farmaseuttisesti vaikuttavaa ainetta, esimerkiksi toista bakteerien vastaista ainetta, erityisesti sellaista, jossa on β -laktaami-rengas. Valmisteet voivat olla muodossa, joka soveltuu annettavaksi suoneen tai parenteraalisesti, esimerkiksi annettavaksi suun kautta, laskimonsisäisesti tai lihaksensisäisesti, esimerkiksi tabletteina, kapseleina, siirappeina tai steriileinä injektio- tai infuusioliuoksina. Valmisteet ovat edullisia annosyksikkömuodossa ja sisältävät ensisijaisesti 10-2000 mg aktiivista aineosaa. Päivittäinen aktiivisen aineosan

annostus on tavallisesti 20-8000 mg, erityisesti 50-5000 mg, ensisijaisesti 50-500 mg, jaettuina annoksina, tavallisesti enintään 4 annoksena, 75 kg:n kehonpainoa kohti.

- 5 Keksintö koskee myös edellä määritellyn aktiivisen aineosan käyttöä β -laktamaasi-inhibiittoreina ja/tai bakteerien vastaisena aineena.

 Keksintö koskee edelleen farmaseuttista valmistetta, joka sisältää edellä määriteltäviä aktiivista aineosaa, annosyksikön muodossa.

- Keksintö koskee myös farmaseuttista valmistetta, joka sisältää edellä määriteltäviä aktiivista aineosaa, tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa tai kahden tai useamman sellaisen aineen seosta, ja yhtä tai useampaa muuta farmaseuttisesti aktiivista ainetta, esimerkiksi edellä selostettuja, ja joka on esimerkiksi annosyksikkömuodossa.

 Annosyksiköt ovat ensisijaisesti edellä selostetun kaltaisia.

- 20 Seuraavat esimerkit 1-96 valaisevat keksintöä. Valmistukset 1-2,41 kuvaavat esimerkeissä tarvittavien lähtöaineiden valmistusta.

Valmistus 1

- 1-metyyli-5-kloorimetyyli-tio-1,2,3,4-tetratsoli
25 Liuokseen, jossa oli 1,93 g 1-metyyli-5-merkaptotetratsoli-natriumsuolaa 5 ml:ssa DMF:a 0^o:ssa, lisättiin 3,74 g kloorijodimetaania. Reaktioseoksen annettiin lämmentä huoneen lämpötilaan, sekoitettiin 16 tuntia ja kaadettiin 50 ml:aan etyyliasetaattia ja 50 ml:aan vettä.
- 30 Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin 1,36 g otsikon yhdistettä kermanvärisenä kiteisenä kiinteänä aineena.

(CDCl₃) 4,01 (3H,s) 5,28 (2H,s).

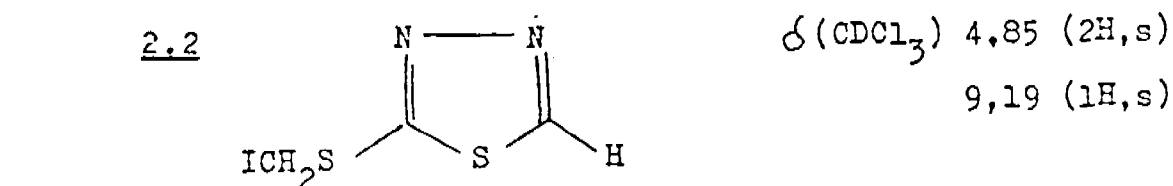
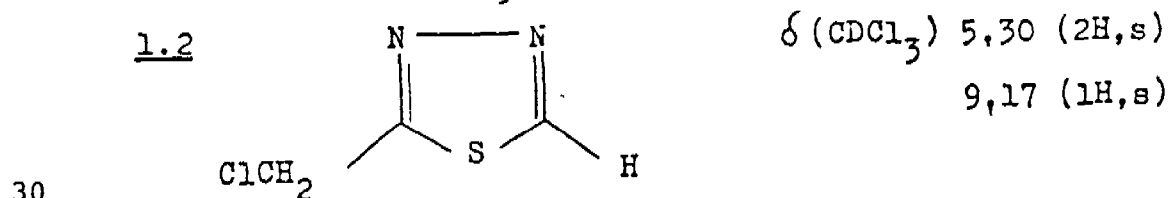
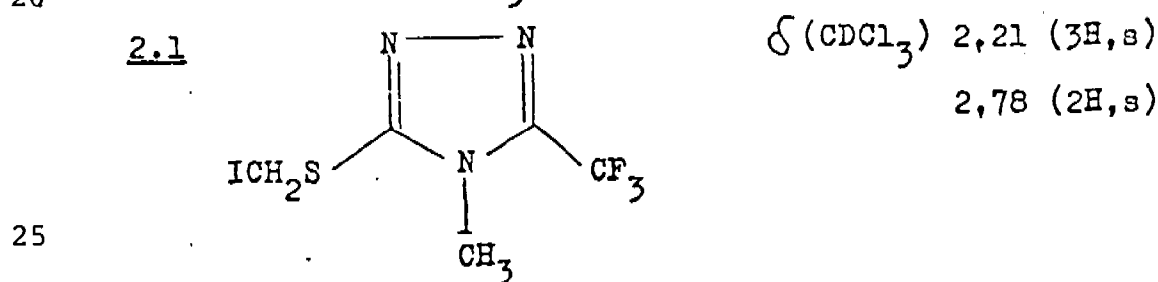
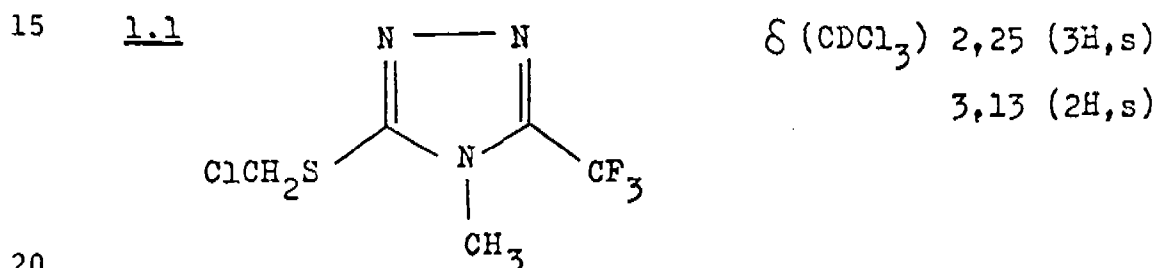
Valmistus 2

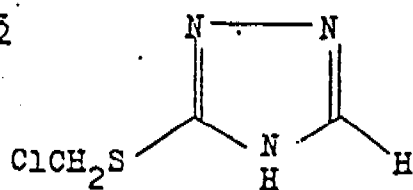
1-metyyli-5-jodimetyyli-tio-tetratsoli

Liuokseen, jossa oli 2,41 g 1-metyyli-5-kloori-metyyli-tio-1,2,3,4-tetratsolia 30 ml:ssa asetonia, lisättiin 4,38 g natriumjodidia ja seosta lämmitettiin kie-
 5 huttaen 16 tuntia. Reaktioseos kaadettiin 50 ml:aan etyyliasetaattia, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja liuotin haihdutettiin pois. Kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina etyyliasetatti/-
 10 heksaani-seoksia saatiin 2,11 g otsikon yhdistettä puhdistetussa muodossa.

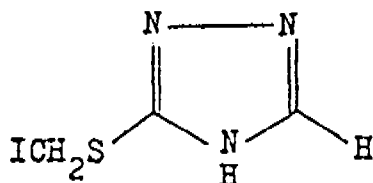
(CDCl₃) 3,98 (3H,s), 4,77 (2H,s).

Valmistuksissa 1 ja 2 selostettujen menetelmien mukaisesti valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

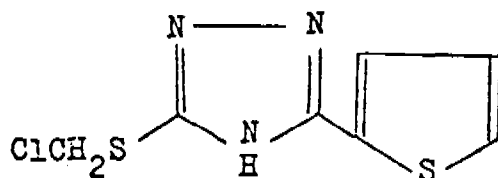


1.3

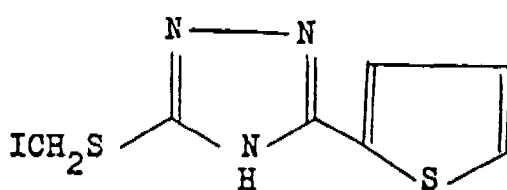
δ (CD₃CN) 5,25 (2H,s)
8,15 (1H,s)
8,40 (1H,brs)

2.3

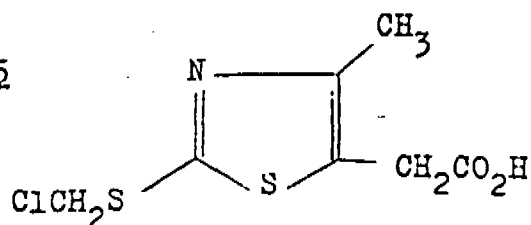
δ (CD₃CN) 4,80 (2H,s)
6,26 (1H,s)
8,24 (1H,brs)

1.4

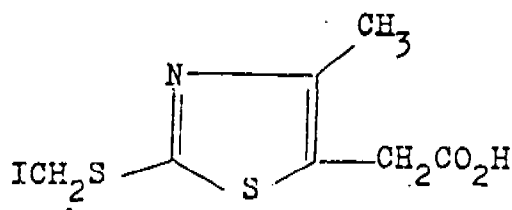
δ (CDCl₃) 5,23 (2H,s)
6,81-7.59 (3H,m)

2.4

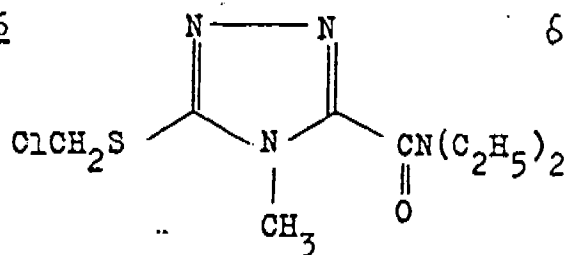
δ (CD₃CN) 4,71 (2H,s)
6,90-7.53 (3H,m)

1.5

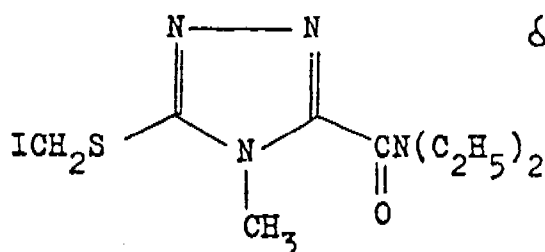
δ (CD₃OH) 2,38 (3H,s)
3,82 (2H,s)
5,29 (2H,s)

2.5

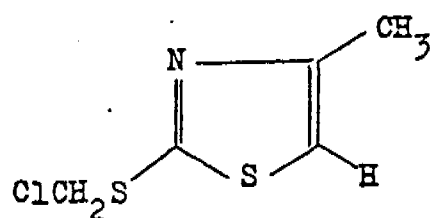
δ (CD₃OH) 2,39 (3H,s)
3,86 (2H,s)
4,85 (2H,s)

1.6

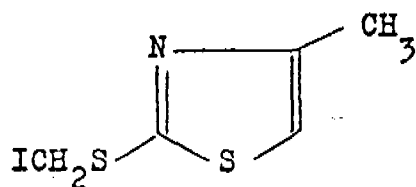
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,22 (3H,t)
 1,27 (3H,t)
 3,50 (2H,q)
 3,51 (3H,s)
 3,70 (2H,q)
 5,12 (2H,s)

2.6

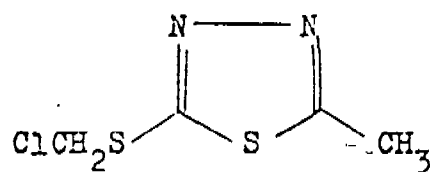
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,22 (3H,t)
 1,30 (3H,t)
 3,52 (2H,q)
 3,75 (3H,s)
 3,80 (2H,q)
 4,72 (2H,s)

1.7

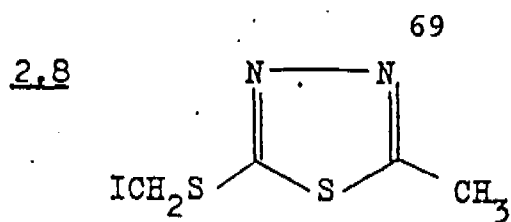
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,43 (3H,s)
 5,12 (2H,s)
 6,85 (1H,s)

2.7

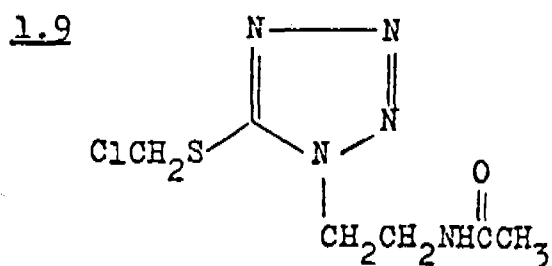
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,44 (3H,s)
 4,68 (2H,s)
 6,83 (1H,s)

1.8

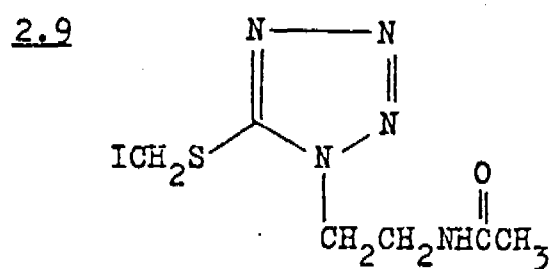
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,80 (3H,s)
 5,25 (2H,s)



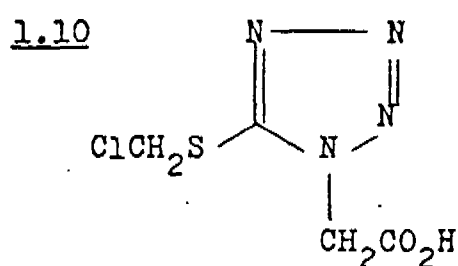
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,80 (3H,s)
4,78 (2H,s)



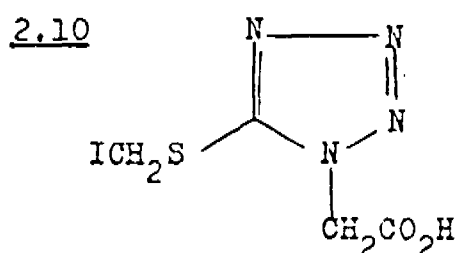
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,99 (3H,s)
3,71 (2H,m)
4,45 (2H,m)
5,26 (2H,s)
7,26 (1H,brs)



$\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,02 (3H,s)
3,71 (2H,m)
4,42 (2H,m)
4,75 (2H,s)
6,70 (1H,brs)

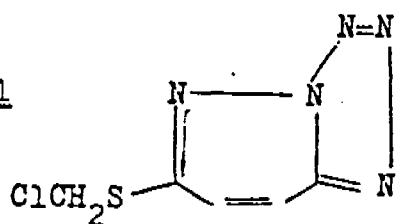


$\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 5,38 (2H,s)
5,43 (2H,s)

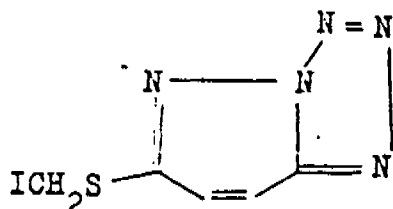


$\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 4,93 (2H,s)
5,35 (2H,s)

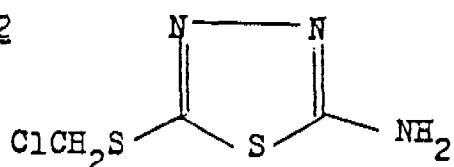
70

1.11 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 5,38 (2H,s)

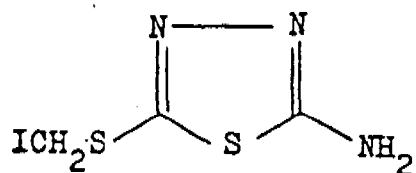
7,48-8,40 (2H,AB)

2.11 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 4,75 (2H,s)

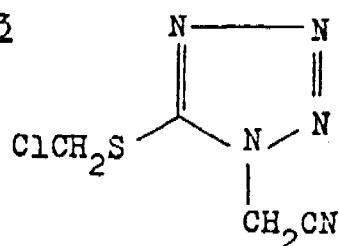
7,25-8,15 (2H,AB)

1.12 $\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 5,28 (2H,s)

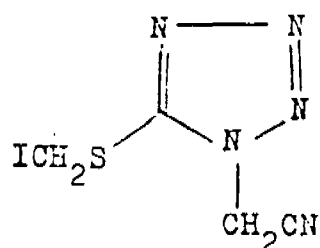
6,87 (2H,brs)

2.12 $\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 4,86 (2H,s)

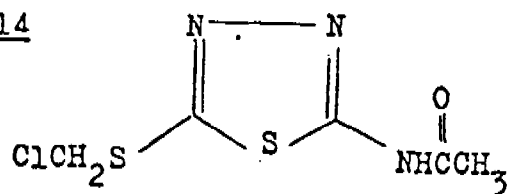
6,84 (2H,brs)

1.13 $\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 5,55 (2H,s)

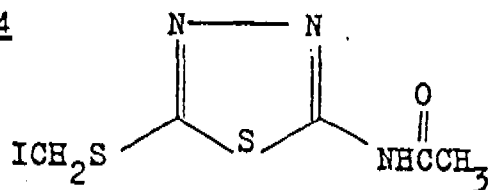
5,85 (2H,s)

2.13 $\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 4,99 (2H,s)

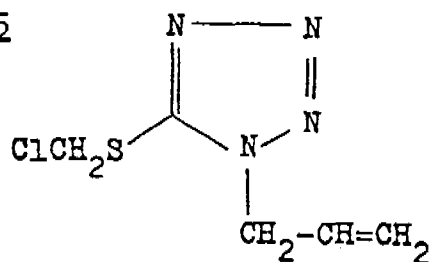
5,78 (2H,s)

1.14

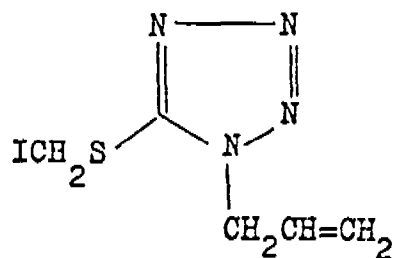
$\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 2,31 (3H, s)
5,44 (2H, s)

2.14

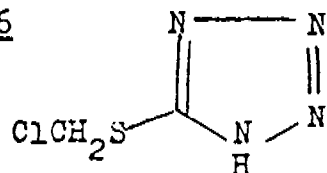
$\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 2,33 (3H, s)
4,99 (3H, s)

1.15

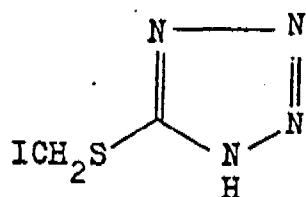
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 4,85 (2H, d)
5,20 (2H, s)
5,25 (2H, d)
5,73 (1H, m)

2.15

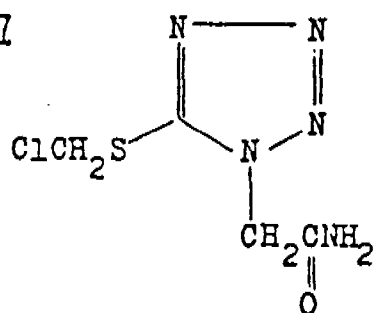
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 4,80 (2H, s)
4,95 (2H, d)
5,45 (2H, d)
5,95 (1H, m)

1.16

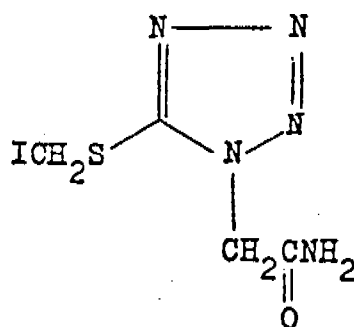
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 5,21 (2H, s)
8,00 (1H, brs)

2.16

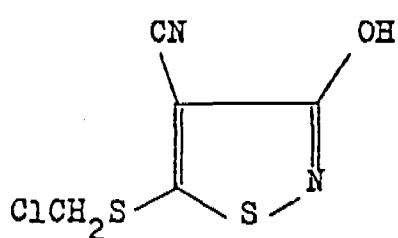
$\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 5,00 (2H,s)
5,55 (1H,brs)

1.17

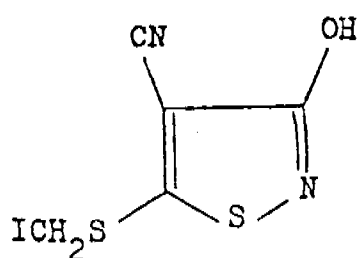
$\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 4,93 (2H,s)
5,52 (2H,s)

2.17

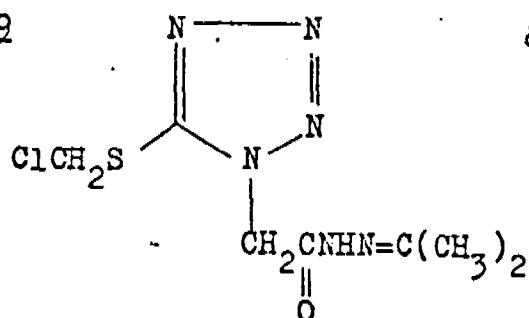
$\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 4,93 (2H,s)
5,27 (2H,s)

1.18

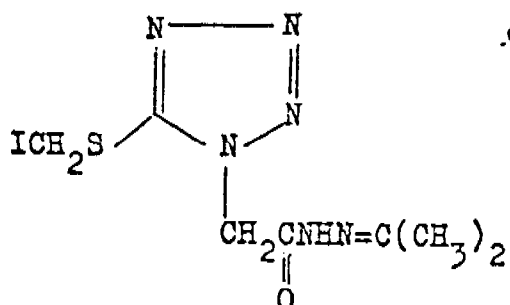
$\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 5,47 (2H,s)
11,5 (1H,brs)

2.18

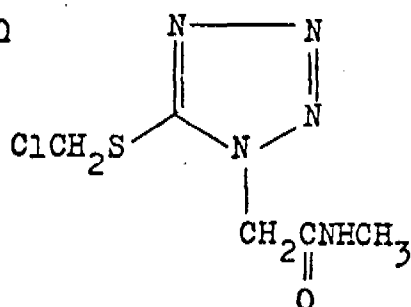
$\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 4,96 (2H,s)
11,3 (1H,brs)

1.19

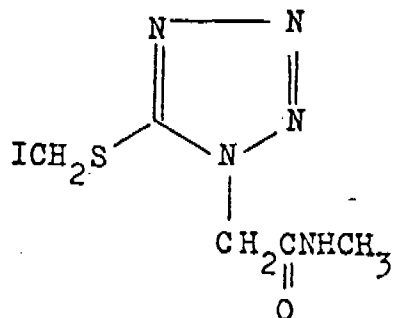
$\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1,80 (3H, s)
 2,05 (3H, s)
 5,15 (2H, s)
 5,51 (2H, s)

2.19

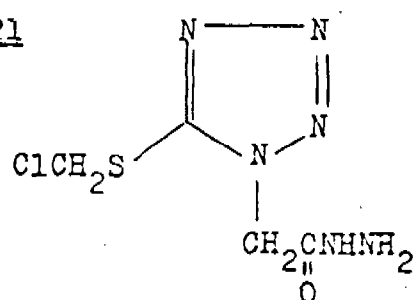
$\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 1,95 (3H, s)
 2,05 (3H, s)
 4,90 (2H, s)
 5,58 (2H, s)

1.20

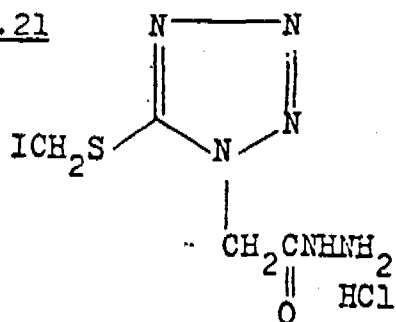
$\delta(\text{CD}_3\text{CN})$ 2,85 (3H, d)
 5,15 (2H, s)
 5,41 (2H, s)

2.20

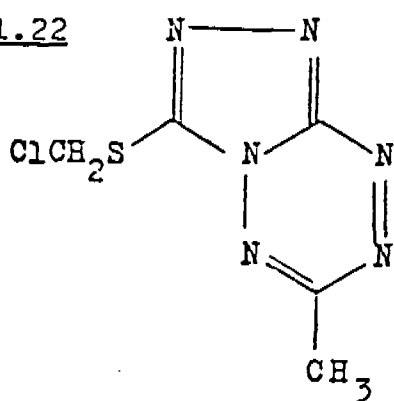
$\delta(\text{CD}_3\text{CN})$ 2,83 (3H, d)

1.21

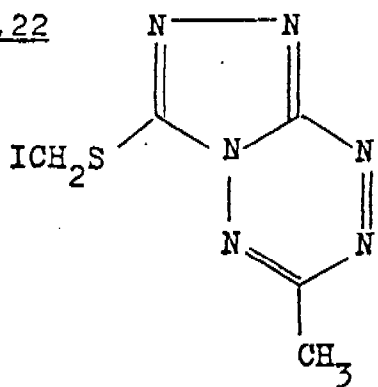
$\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 2,90 (3H, hrs)
 5,41 (2H, s)
 5,60 (2H, s)

2.21 $\delta(\text{D}_2\text{O})$ 4,79 (2H,s)

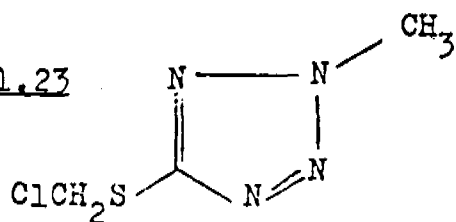
5,41 (2H,s)

1.22 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3,08 (3H,s)

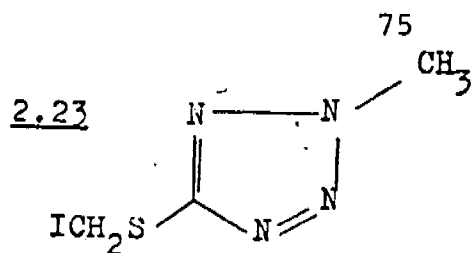
5,40 (2H,s)

2.22 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3,10 (3H,s)

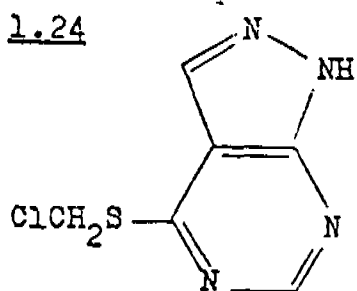
4,94 (2H,s)

1.23 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,63 (3H,s)

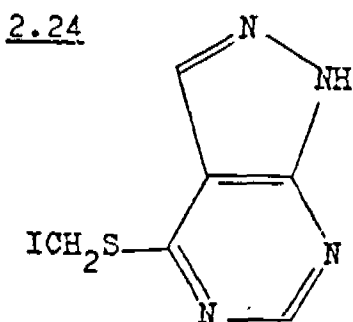
6,65 (2H,s)



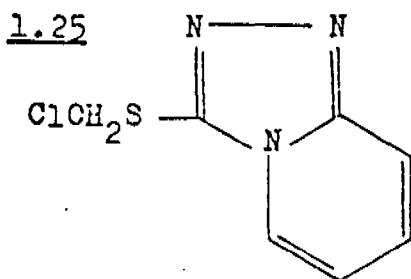
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,65 (3H,s)
6,18 (2H,s)



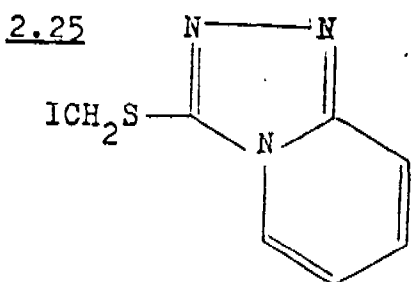
$\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ 5,65 (2H,s)
8,10 (1H,s)
8,67 (1H,s)



$\delta(\text{CD}_3\text{CN})$ 5,15 (2H,s)
8,18 (1H,s)
8,80 (1H,s)

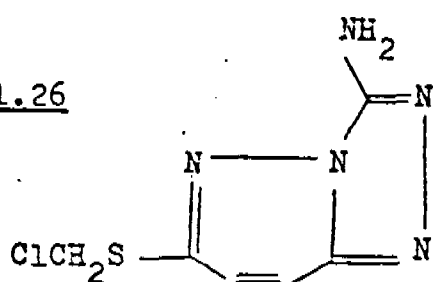


$\delta(\text{CD}_3\text{CN})$ 5,05 (2H,s)
6,75-8,45 (4H,m)



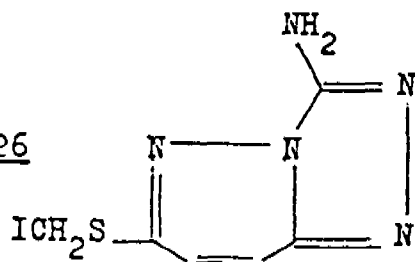
$\delta(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$ 4,84 (2H,s)
7,00-8,64 (4H,m)

76

1.26 $\delta(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$ 5,66 (2H,s)

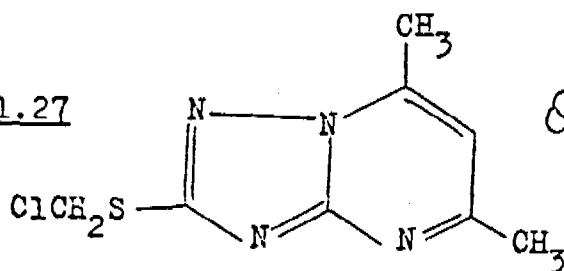
6,64 (2H,brs)

7,04,7,99 (2H,AB)

2.26 $\delta(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$ 5,21 (2H,s)

6,61 (2H,brs)

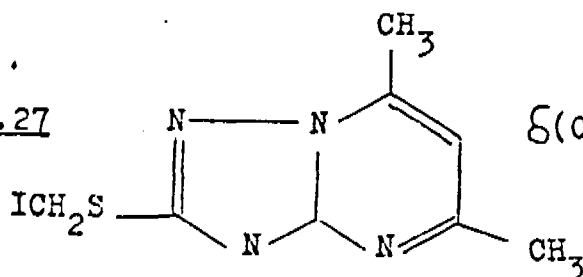
7,01, 7,96 (2H,AB)

1.27 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,60 (3H,s)

2,70 (3H,s)

5,38 (2H,s)

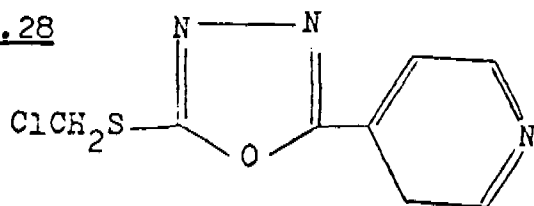
6,71 (1H,s)

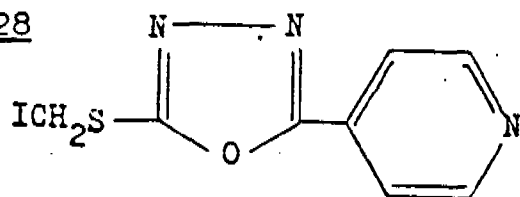
2.27 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,63 (3H,s)

2,75 (3H,s)

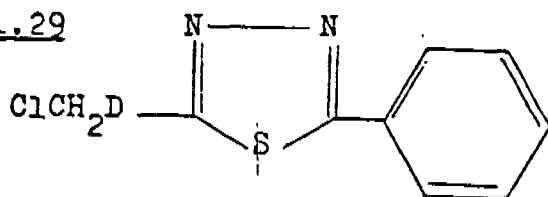
4,89 (2H,s)

6,70 (1H,s)

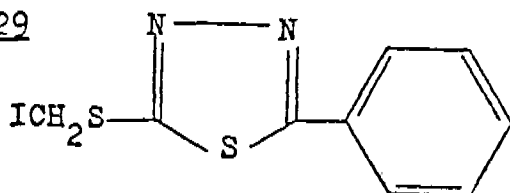
1.28 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 5,25 (2H,s)7,82, 8,75
(4H, A_2B_2)

2.28

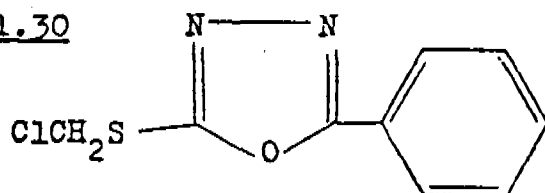
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 4.65 (2H, s)
7.78, 8.70
(4H, A₂B₂)

1.29

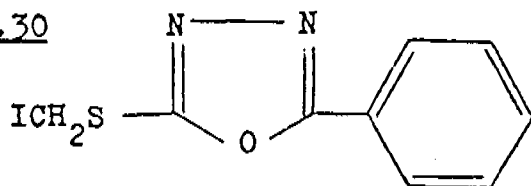
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 5.31 (2H, s)
7.51-7.95 (5H, m)

2.29

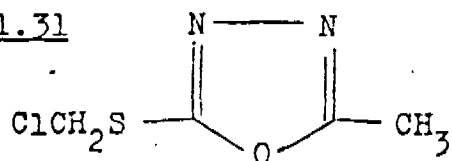
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 4.70 (2H, s)
7.50-8.10 (5H, m)

1.30

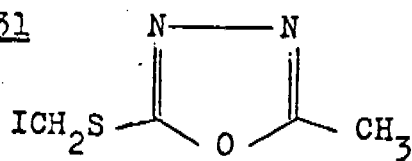
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 5.26 (2H, s)
7.40-8.10 (5H, m)

2.30

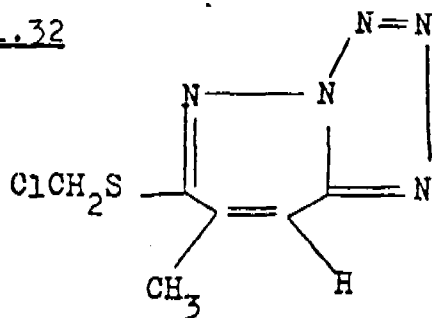
$\delta(\text{CDCl}_3)$ 4.65 (2H, s)
7.41-8.10 (5H, m)

1.31

$\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.56 (3H, s)
5.35 (2H, s)

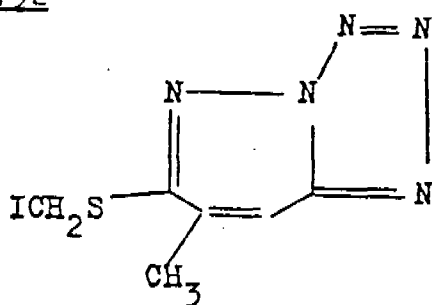
2.31 $\delta(\text{CD}_3\text{CN})$ 2,68 (3H, s)

4,85 (2H, s)

1.32 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,50 (3H, s)

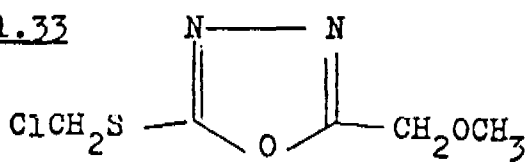
5,39 (2H, s)

8,09 (1H, m)

2.32 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,44 (3H, s)

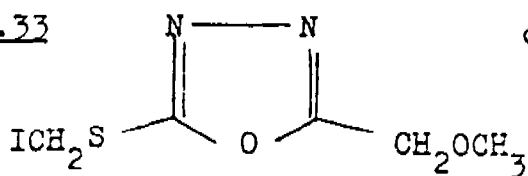
4,74 (2H, s)

8,00 (1H, m)

1.33 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3,53 (3H, s)

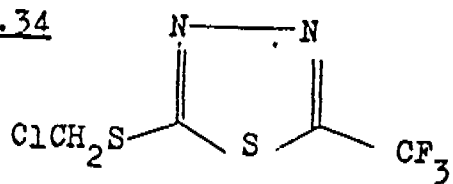
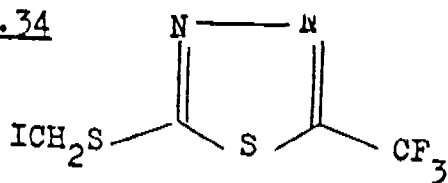
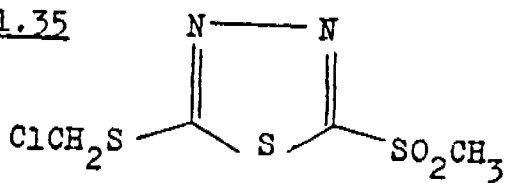
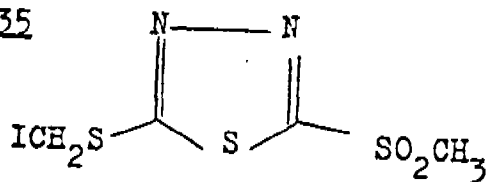
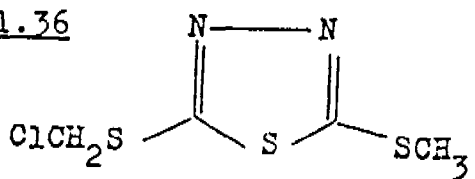
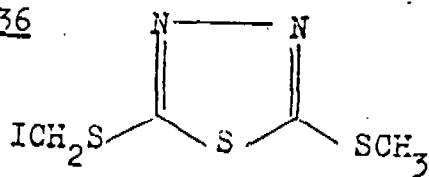
4,60 (2H, s)

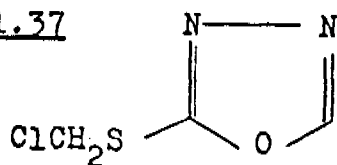
5,24 (2H, s)

2.33 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3,45 (3H, s)

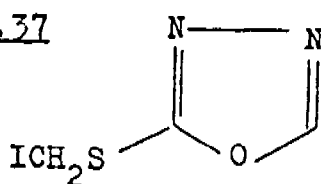
4,05 (2H, s)

4,60 (2H, s)

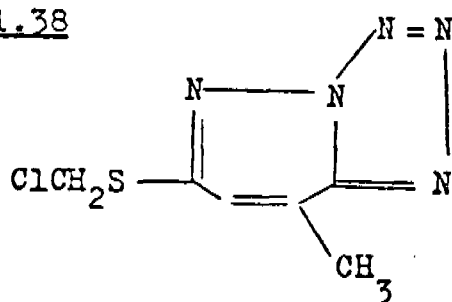
1.34 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 5,33 (2H,s)2.34 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 4,90 (2H,s)1.35 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3,12 (3H,s)
5,26 (2H,s)2.35 $\delta(\text{CD}_3\text{CN})$ 3,05 (3H,s)
4,75 (2H,s)1.36 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,80 (3H,s)
5,25 (2H,s)2.36 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,85 (3H,s)
4,85 (2H,s)

1.37 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 5.05 (2H, s)

8.35 (1H, s)

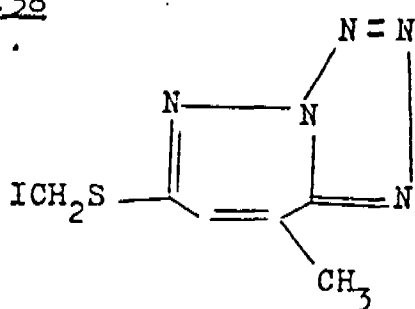
2.37 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 4.75 (2H, s)

8.57 (1H, s)

1.38 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.86 (3H, s)

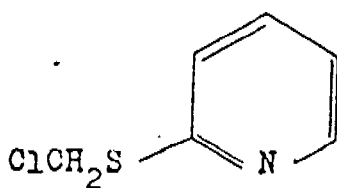
5.40 (2H, s)

7.22 (1H, m)

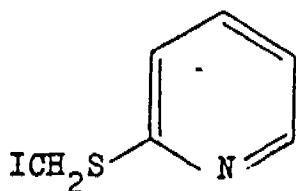
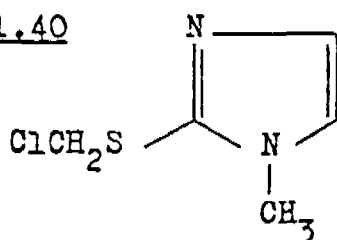
2.38 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.74 (3H, s)

4.81 (2H, s)

7.18 (1H, m)

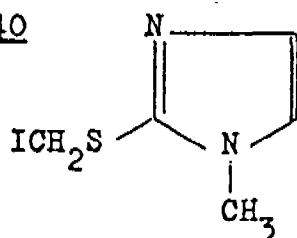
1.39 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 5.03 (2H, s)

6.80-8.50 (4H, m)

2.39 $\delta(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$ 5.01 (2H, s)7.10-8.64
(4H, m)1.40 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.70 (3H, s)

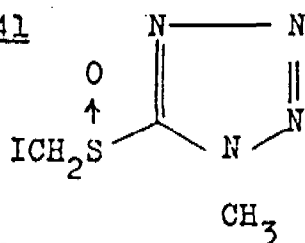
4.97 (2H, s)

7.25-7.71 (2H, m)

2.40 δ 3.68 (3H, s)

4.59 (2H, s)

7.23-7.69 (2H, m)

2.41 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 4.35 (3H, s)

4.88 (2H, s)

Esimerkki 1

4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-
3-(1-metyyli-tetratsol-5-yyli-tio-metyylitio)-7-
okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-
5 karboksylaatti

Sekoitettiin liuokseen, jossa oli 154,2 mg 4-nitro-
bentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-
tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia
10 ml:ssa kuivaa THF:a, lisättiin 107 mg 5-(jodimetyyli-
10 tio)-1-metyyli-tetratsolia ja 57 mg di-isopropylietyyli-
amiinia. Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tun-
tia ja liuottimet haihdutettiin pois vakuuissa. Jäännös
kromatografioitiin silikageelillä eluomalla heksaani-
etyyliasettaatti-seoksilla, jolloin saatiin otsikon yhdis-
15 tettä vaaleankeltaisena hartsina (118 mg).

ν maks. (KBr) 1777 cm⁻¹, δ (d⁶-DMSO) 1,17 (3H, d,
J=6,2H_z), 3,93 (1H, dd, J=5,8, 1,2H_z), 3,97 (3H, s),
4,00-4,09 (1H, m), 4,66, 4,94, (2H, ABq, J=13,9 H_z),
5,29, 5,44, (2H, ABq, J=14,1H_z), 5,79 (1H, d, J=1,2H_z),
20 7,62-8,27 (4H,m).

Esimerkki 2

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(1-metyy-
li-tetratsoli-5-yyli-tio-metyylitio)-7-okso-4-
tia-1-atsabisylo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

25 Seosta, jossa oli 97,1 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-
6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(1-metyylitetratsol-5-yyli-tio-
metyylitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-
2-karboksylaattia 10 ml:ssa etyyliasettaattia, 19 mg kalium-
vetykarbonaattia vedessä (10 ml) ja 200 mg 10-prosenttis-
30 ta palladium/puuhiili-katalyyttiä, hydrattiin 50 psi:n
paineessa kunnes tlc-analyysi osoitti reaktion tapahtu-
neen loppuun. Seos suodatettiin "Hyflo" (kauppanimi)-pat-
jan läpi ja vesipitoinen kerros erotettiin ja kylmäkui-
vattiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä harmahtavan
35 valkeana kiinteänä aineena (55 mg).

ν maks. (Nujol) 1785 cm^{-1} , δ (D_2O) 1,25 (3H, d, $J=6$, 4H_2), 3,86 (1H, dd, $J=5,9$, $1,3\text{H}_2$), 4,00 (3H, s), 4,13-4,26 (1H, m), 4,74-4,92 (2H, m), 5,54 (1H, d, $J=1,3\text{H}_2$).

5 Esimerkki 3

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(4-metyyli-5-trifluorimetyyli-1,2,4-triatsol-3-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

10 72,4 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 100 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 93 mg 3-jodimetyyllitio-4-metyyli-5-trifluorimetyyli-1,2,4-triatsolia ja 55 μl diisopropyylietiylamiinia.

20 ν maks. (KBr) 1781 cm^{-1} , (CDU_3) 1,39 (3H, d, $J=6,3\text{H}_2$), 3,68 (3H, s), 3,81 (1H, dd, $J=6,4$, $1,5\text{H}_2$), 4,24-4,35 (1H, br m), 4,73, 4,86, (2H, ABq, $J=13,8\text{H}_2$), 5,21, 5,46, (2H, ABq, $J=13,7\text{H}_2$), 5,74 (1H, d, $J=1,5\text{H}_2$), 7,39-8,24 (4H, m).

Esimerkki 4

25 Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(4-metyyli-5-trifluorimetyyli-1,2,4-triatsol-3-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

29 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 67,5 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 3) samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 11,7 mg kaliumvetykarbonaattia.

35 δ (d^6 -DMSO) 1,15 (3H, d, $J=6\text{H}_2$), 3,54 (1H, dd, $J=6,9$, $1,3\text{H}_2$), 3,70 (3H, s), 3,88-3,95 (1H, m), 4,51, 4,63, (2H, ABq, $J=13,6\text{H}_2$), 5,50 (1H, d, $J=1,3\text{H}_2$).

Esimerkki 5

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-
 7-okso-3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-tio-metyyllitio)-
 4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksy-
 laatti

5

73,7 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
 laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1
 käyttämällä 92,5 mg 4-nitroben tsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydr-
 oksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo/3,2,0/hept-
 2-eeni-2-karboksylaattia, 68,6 mg 2-jodimetyyllitio-1,3,4-
 tiadiatsolia ja 46,3 μ l di-isopropylietyyliamiinia.

10

ν maks. (kalvo) 1790 cm^{-1} , δ (CDCl_3) 1,39 (3H, d,
 $J=6,3\text{H}_z$), 3,81 (1H, dd, $J=6,6, 1,6\text{H}_z$), 4,22-4,36 (1H, m),
 4,81, 4,91 (2H, ABq, $J=13,9\text{H}_z$), 5,21, 5,46 (2H, ABq, $J=$
 15 13,8 H_z), 5,74 (1H, d, $J=1,6\text{H}_z$), 7,55-8,26 (4H, m), 9,09
 (1H, s).

Esimerkki 6

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-
 (1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-tio-metyyllitio)-4-tia-1-
 20 atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

55,4 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 68,4
 mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso
 esimerkki 5) samanlaisella menetelmällä, jota on selostet-
 tu esimerkissä 2, käyttämällä 13,4 mg kaliumvetykarbo-
 25 naattia.

ν maks. (Nujol) 1770 cm^{-1} , δ (D_2O) 1,27 (3H, d,
 $J=6,4\text{H}_z$), 3,89 (1H, dd, $J=5,9, 1,2\text{H}_z$), 4,14-4,29 (1H, m),
 4,63, 4,85 (2H, ABq, $J=14,0\text{H}_z$), 5,60 (1H, d, $J=1,2\text{H}_z$),
 9,42 (1H, s).

30

Esimerkki 7

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-
 7-okso-3-(1H, 3,4-triatsol-2-yyli-tio-metyyllitio)-
 4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksy-
 laatti

35

77 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
 laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1

käyttämällä 100 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 78,5 mg 2-jodimetyyli-tio-1H,3,4-triatsolia ja 50,2 μ l di-isopropyylietyyli-amiinia.

ν maks. (KBr) 1784 cm^{-1} , δ ((CD₃)₂CO) 1,36 (3H, d, J=6,2H_z), 3,94, (1H, dd, J=6,2, 1,2H_z), 4,18-4,28 (1H,m), 4,74, 4,84, (2H, ABq, J=14,2H_z), 5,29, 5,51 (2H, ABq, J=14H_z), 5,89 (1H, d, J=1,2H_z), 7,74-8,26 (4H, m), 8,51 (1H, s), 8,53 (1H, br, s).

Esimerkki 8

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-(1H,3,4-triatsol-2-yyli-tio-metyylitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti
43 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 70 mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 7) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 14,2 mg kaliumvetykarbonaattia.

δ (d⁶-DMSO) 1,26 (3H, d, J=6,4H_z), 3,94 (1H, dd, J=6,4, 1,4H_z), 4,57, 4,70 (2H, ABq, J= 13,6H_z), 5,03-5,14 (1H, m), 5,59 (1H, d, J=1,4H_z), 9,36 (1H, s).

Esimerkki 9

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-(5-(2-tienyyli)-1,2,4-triatsol-3-yyli-tio-metyylitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

134 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 125 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 158,5 mg 3-jodimetyylitio-5-(2-tienyyli)-1,2,4-triatsolia ja 68,3 μ l di-isopropyyliamiinia.

ν maks. (kalvo) 1790 cm^{-1} , δ (CDCl₃) 1,38 (3H, d, J=6,3H_z), 3,80 (1H, dd, J= 6,3, 1,5H), 4,24-4,33, (1H, m)

4,60, 4,72 (2H, ABq, $J=14,2H_z$), 5,23, 5,48 (2H, ABq, $J=14H_z$), 5,70 (1H, d, $J=1,5H_z$), 7,13-8,26 (7H, m).

Esimerkki 10

5 Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-(5-(2-tienyyli)-1,2,4-triatsol-3-yyli-tio-metyyli-tio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

54 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 125 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyliesteriä (katso esimerkki 9) 10 samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 22 mg kaliumvetykarbonaattia.

$\lambda_{\text{maks.}}$ (KBr) 1774 cm^{-1} , δ (d^6 -DMSO) 1,15 (3H, d, $J=6,4H_z$), 3,54 (1H, dd, $J=6,4, 1,3H_z$), 3,85-3,95 (1H, m), 4,39, 4,45, (2H, ABq, $J=14,5H_z$), 5,10-5,12 (1H, br s), 15 5,49 (1H, d, $J=1,3H_z$), 7,04 (1H, dd, $J=3,6, 4,9H_z$), 7,37-7,44 (2H, m).

Esimerkki 11

20 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(4-metyylitiatsol-2-yyli-tio-metyylitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

63 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 111,5 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 87,1 mg 2-jodimetyylitio-4-metyylitiatsolia ja 59 μ l di-isopropylietyyliamiinia.

δ ($CDCl_3$) 1,39 (3H, d, $J=6,3H_z$), 2,44 (3H, d, $J=1,0H_z$), 3,81 (1H, dd, $J=6,6, 1,5H_z$), 4,24-4,31 (1H, m), 30 4,62, 4,71 (2H, ABq, $J=13,8H_z$), 5,21, 5,46 (2H, ABq, $J=13,8H_z$), 5,72 (1H, d, $J=1,5H_z$), 6,85 (1H, q, $J=1,0H_z$), 7,59-8,25 (4H, m).

Esimerkki 12

35 Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(4-metyylitiatsol-2-yyli-tio-metyylitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

37,4 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 60 mg. sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 11) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 11,4 mg kaliumvetykarbonaattia.

ν maks. (KBr) 1788 cm^{-1} , δ (d^6 -DMSO) 1,15 (3H, d, $J=6,0H_z$), 2,34, (3H, d, $J=0,9H_z$), 3,54 (1H, dd, $J=6,2, 1,3H_z$), 3,88-3,95 (1H, m), 4,48, 4,63, (2H, ABq, $J=13,6H_z$), 5,52 (1H, d, $J=1,3H_z$), 7,28 (1H, q, $J=0,9H_z$).

10 Esimerkki 13

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-(1H,2,3,4-tetratsol-5-yyli-tiometyyllitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

118 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 154 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 107 mg 5-jodimetyyllitio-1H, 2,3,4-tetratsolia ja 77 μ l di-isopropylietyyliamiinia.

20 ν maks. (KBr) 1772 cm^{-1} , δ (d^6 -Me₂CO), 1,32 (3H, d, $J=6,4H_z$), 3,93 (1H, dd, $J=6,2, 1,5H_z$), 4,15-4,26 (1H, m), 4,86, 4,94 (2H, ABq, $J=14,0H_z$), 5,28, 5,50 (2H, ABq, $J=13,6H_z$), 5,88 (1H, d, $J=1,5H_z$), 7,74-8,26 (4H, m).

Esimerkki 14

25 Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-(1H,2,3,4-tetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

67 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 110 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso 30 esimerkki 13) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 22 mg kaliumvetykarbonaattia.

35 δ (d^6 -DMSO) 1,15 (3H, d, $J=6,3H_z$), 3,60 (1H, dd, $J=6,7, 1,4H_z$), 3,86-3,96 (1H, m), 4,36, 4,44 (2H, ABq, $J=13,1H_z$), 5,55 (1H, d, $J=1,4H_z$).

Esimerkki 15

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-3-(1-karbamoyylimetyyli)-
 tetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio-6-(1(R)-hydroksi-
 etyyli)-7-okso-4-tia-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-
 2-karboksylaatti

97,7 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
 laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1,
 käyttämällä 150 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydr-
 oksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-
 2-eeni-2-karboksylaattia, 129 mg 1-karbamoyylimetyyli-5-
 jodimetyyllitio-tetratsolia ja 75 μ l di-isopropyylietyyli-
 amiinia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1790 cm^{-1} , δ (d^6 -DMSO) 1,16 (3H, d, $J=6,2\text{H}_z$), 3,93 (1H, dd, $J=5,8, 1,4\text{H}_z$), 3,98-4,06 (1H, m),
 4,82, 4,90 (2H, ABq, $J=13,7\text{H}_z$), 5,10 (2H, s), 5,29, 5,40
 (2H, ABq, $J=14,1\text{H}_z$), 5,79 (1H, d, $J=1,4\text{H}_z$), 7,63-8,25
 (4H, m).

Esimerkki 16

Kalium(5R,6S)-3-(1-karbamoyylimetyyli-tetratsol-5-
 yyli-tio-metyyllitio)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-
 okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-
 karboksylaatti

56 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 90 mg:sta
 vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerk-
 ki 15) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esi-
 merkissä 2, käyttämällä 16,3 mg kaliumvetykarbonaattia.

δ (d^6 -DMSO) 1,14 (3H, d, $J=5,8\text{H}_z$), 3,56 (1H, dd, $J=6,8, 1,3\text{H}_z$), 3,86-3,96 (1H, m), 5,52, 4,64 (2H, ABq, $J=13,5\text{H}_z$), 5,12 (2H, s), 5,50 (1H, d, $J=1,3\text{H}_z$), 7,55 (1H, br s), 8,07 (1H, br s).

Esimerkki 17

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-
 (1(N-metyylikarbamoyylimetyyli)-tetratsol-5-yyli-
 tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]-
 hept-2-eeni-2-karboksylaatti

140 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 137 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 123 mg 5-(jodimetyyllitio)-1-(N-metyylikarbamoyylimetyyli)-tetratsolia ja 68,5 µl di-isopropyylitetyyliamiinia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (kalvo) 1781 cm^{-1} , δ ($\text{d}^6-(\text{CH}_3)_2\text{CO}$) 1,31, (3H, d, $J=6,3\text{H}_2$), 2,80 (3H, s), 3,93 (1H, dd, $J=6,2, 1,5\text{H}_2$), 4,17-4,29 (1H, m) 4,83, 4,91 (2H, ABq, $J=13,8\text{H}_2$) 5,18 (2H, s), 5,30, 5,51 (2H, ABq, $J=14,0\text{H}_2$), 5,88 (1H, d, $J=1,5\text{H}_2$), 7,57-7,71 (1H, br s), 7,74-8,29 (4H, m).

Esimerkki 18

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(1-N-metyylikarbamoyylimetyyli)-tetratsol-5-yyli-tiometyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

74 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 132 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 17) samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 23,2 mg kaliumvetykarbonaattia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1771 cm^{-1} (D_2O) 1,30 (3H, d, $J=6,4\text{H}_2$), 2,80 (3H, s), 3,92 (1H, dd, $J=6,0, 1,4\text{H}_2$) 4,18-4,32 (1H, m), 4,63, 4,79 (2H, ABq, $J=14,2\text{H}_2$), 5,29, (2H, s), 5,63 (1H, d, $J=1,4\text{H}_2$)

Esimerkki 19

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-3-(1-(diatsanyylikarboksietyyli)-tetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

160 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 1,62 mg 4-nitrobentsyyli (5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-5-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 163 M 1-(diatsanyylikarboksime-

tyyli)-5-jodimetyylitio-tetratsolia ja 81 μ l di-isopropyyliamiinia.

- 5 δ (CD_3CN) 1,24 (3H, d, $J=6,3\text{H}_z$), 3,28-3,41 (1H, br s), 3,87 (1H, dd, $J=6,4, 1,4\text{H}_z$), 4,10-4,17 (1H, m), 4,70, 4,79, (2H, ABq, $J=13,9\text{H}_z$), 4,97 (2H, s), 5,23, 5,43 (2H, ABq, $J=13,8\text{H}_z$), 5,75 (1H, d, $J=1,4\text{H}_z$), 7,63-8,23 (2H, m), 7,90-8,2 (1H, br s).

Esimerkki 20

- 10 Kalium(5R,6S)-3-(1-(diatsanyylikarboksimetyyli)-tetratsol-5-yyli-tio-metyylitio)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

- 15 82 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 160 mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esim. 19) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 28,2 mg kaliumvetykarbonaattia.

- 20 δ (d^6 -DMSO) 1,14 (3H, d, $J=6,4\text{H}_z$), 3,57, (1H, dd, $J=6,8$), 1,3 H_z), 3,85-3,95 (1H, m), 4,46-4,73 (2H, m), 5,08 (2H, s), 5,35-5,47 (1H, br m), 5,51 (1H, d, $J=1,3\text{H}_z$), 9,60-9,96 (2H, br s).

Esimerkki 21

- 25 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-(5-fenyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio-metyylitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

- 30 190 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 202 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 185 mg 2-jodimetyylitio-5-fenyyli-1,3,4-oksadiatsolia ja 107 μ l di-isopropyylietyyliamiinia.

- 35 δ (d^6 -DMSO) 1,16 (3H, d, $J=6,2\text{H}_z$), 3,94 (1H, dd, $J=6,0, 1,4\text{H}_z$), 3,98-4,05 (1H, m), 4,95, 5,03 (2H, ABq, $J=14,1\text{H}_z$), 5,28, 5,43, (2H, ABq, $J=14,1\text{H}_z$), 5,80 (1H, d, $J=1,4\text{H}_z$), 7,57,8,23 (9H, m).

Esimerkki 22

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-(5-fenyyl-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio-metyyli-tio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

5

68 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 184 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 21) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 32,2 mg kaliumvetykarbonaattia.

10

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1774 cm^{-1} , δ (d^6 -DMSO) 1,13 (3H, d, $J=6,2\text{H}_z$), 3,56 (1H, dd, $J=6,4$, $1,3\text{H}_z$), 3,85-3,94 (1H, m), 4,67, 4,79 (2H, ABq, $J=13,7\text{H}_z$), 5,10-5,136 (1H, br s), 5,53 (1H, d, $J=1,3\text{H}_z$), 7,60-8,02 (5H, m).

15

Esimerkki 23

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-metoksimetyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio-metyylitio)-7-okso-4-tia-1-atsobisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

20

120 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 179 mg 4-nitrobentsyyli (5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 147 mg 2-jodimetyyllitio-5-metoksimetyyli-1,3,4-oksadiatsolia ja 89,5 μl diisopropyylietyyliamiinia.

25

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1780 cm^{-1} , δ (d^6 -asetoni), 1,18 (3H, d, $J=6,0\text{H}_z$), 3,32 (3H, s), 3,94 (1H, dd, $J=6,0$, $1,4\text{H}_z$), 3,98-4,07 (1H, m), 4,66 (2H, s), 4,88, 4,96 (2H, ABq, $J=14\text{H}_z$), 5,29, 5,44 (2H, ABq, $J=14\text{H}_z$), 5,80 (1H, d, $J=1,4\text{H}_z$), 7,65-8,25 (4H, m).

30

Esimerkki 24

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-metoksimetyyli)-1,3,4-oksadiatsol-1-yyli-tio-metyylitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

35

54,5 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 111 mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 23) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 20,6 mg kaliumvetykarbonaattia.

δ (d^6 -DMSO), 1,14 (3H, d, $J=6,4H_z$), 3,40 (3H, s), 3,57 (1H, dd, $J=7,6$ 1,4 H_z), 4,65 (2H, s), 4,58, 4,73 (2H, ABq, $J=14H_z$), 5,52 (1H, d, $J=1,4H_z$).

Esimerkki 25

10 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-(5-fenyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-tio-metyylitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

118 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 187 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 179 mg 2-jodimetyylitio-5-fenyyli-1,3,4-tiadiatsolia ja 94 μ l di-isopropyylietyyliamiinia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (kalvo) 1800 cm^{-1} , δ (d^6 -DMSO) 1,17 (3H, d, $J=6,0H_z$), 3,94 (1H, dd, $J=6,0$ 1,4 H_z), 3,98-4,05 (1H, m), 4,97, 5,05, (2H, ABq, $J=14,0H_z$), 5,29, 5,44 (2H, ABq, $J=14,0H_z$), 5,81 (1H, d, $J=1,4H_z$), 7,55-8,23 (9H, m).

25 Esimerkki 26

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-(5-fenyyli-1,3,4-tia-diatsol-2-yyli-tio-metyylitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

49 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 115 mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 25) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 19,6 mg kaliumvetykarbonaattia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1774 cm^{-1} , δ (d^6 -DMSO), 1,14 (3H, d, $J=6,0H_z$), 3,54 (1H, dd, $J=8,1$ 1,3 H_z), 3,85-3,95 (1H, m),

4,67, 4,82 (2H, ABq, $J=13,8H_z$), 5,22 (1H, d, $J=1,3H_z$),
7,55-7,98 (5H, m).

Esimerkki 27

5 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-(5-(4-pyridyyli)-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio-metyyllitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

10 131,5 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samantalaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 209 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 192 mg 2-(jodimetyyllitio-5-(4-pyridyyli)-1,3,4-oksadiatsolia ja 105 µl di-isopropylietyyliamiinia.

15 $\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1778 cm^{-1} , δ (d^6 -DMSO), 1,17 (3H, d, $J=6,5H_z$), 3,94 (1H, dd, $J=6,0, 1,3H_z$), 3,99-4,03 (1H, m), 4,96, 5,06 (2H, ABq, $J=14,1H_z$), 5,27, 5,44 (2H, ABq, $J=13,7H_z$), 5,81 (1H, d, $J=1,3H_z$), 7,64-8,85 (8H, m).

Esimerkki 28

20 Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli-7-okso-3-(5-(4-pyridyyli)-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio-metyyllitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

25 52,5 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 127 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 27) samantalaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 22,2 mg kaliumvetykarbonaattia.

30 $\nu_{\text{maks.}}$ (kalvo) 1779 cm^{-1} , δ (D_2O), 1,22 (3H, d, $J=6,5H_z$), 3,83 (1H, dd, $J=5,9, 1,4H_z$), 4,12-4,23 (1H, m), 4,72, 4,87 (2H, ABq, $J=14H_z$), 5,57 (1H, d, $J=1,4H_z$), 7,93-8,73 (4H, m).

Esimerkki 29

35 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-(1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyridin-3-yyli-tio-metyyllitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

169 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 150 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 126 mg 3-jodimetyyllitio-1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyridiiniä ja 75 µl di-isopropyylietyyliamiinia.

δ (CDCl₃), 1,39 (3H, d, J=6,4H_z), 2,47-2,61 (1H, br s), 3,76 (1H, dd, J=6,8, 1,4H_z), 4,22-4,32 (1H, m), 4,51, 4,66 (2H, ABq, J=13,9H_z), 5,16, 5,41 (2H, ABq, J=13,7H_z), 5,66 (1H, d, J=1,4H_z), 6,90-8,26 (8H, m).

Esimerkki 30

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-(1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyridin-3-yyli-tio-metyyllitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

80 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 160 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 29) samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 29,4 mg kaliumvetykarbonaattia.

δ (d⁶-DMSO), 1,14 (3H, d, J=5,2H_z), 3,51 (1H, dd, J=5,9, 1,4H_z), 3,84-3,95 (1H, m), 4,38, 4,50 (2H, ABq, J=13,5H_z), 5,40 (1H, d, J=1,4H_z), 7,07-8,50 (4H, m).

Esimerkki 31

4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

110 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 183 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 134 mg 2-jodimetyyllitio-5-metyyli-1,3,4-oksadiatsolia ja 91,6 µl di-isopropyylietyyliamiinia.

δ (d^6 DMSO), 1,17 (3H, d, $J=6,0H_z$), 2,50 (3H, s), 3,94 (1H, dd, $J=1,2, 6,0H_z$), 3,99-4,05 (1H, m), 4,83, 4,91 (2H, AB, $J=11,0H_z$), 5,29, 5,45 (2H, AB, $J=15,0H_z$), 5,80 (1H, d, $J=1,2H_z$), 7,62, 8,27 (4H, m).

5 Esimerkki 32

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

56 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 104 mg:
10 sta vastaavaa 4-nitro-bentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 31) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 20,5 mg kaliumvetykarbonaattia.

δ (d^6 -DMSO), 1,17 (3H, d, $J=7,0H_z$), 2,49 (3H, s),
15 3,50 (1H, dd, $J=1,4H_z, 7,0H_z$), 3,86-3,96 (1H, m), 4,53, 4,67 (2H, AB, $J=14,0H_z$), 5,53 (1H, d, $J=1,4H_z$).

Esimerkki 33

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(1-karboksimetyyllitetratsol-5-yyli-tiometyyllitio)-
20 7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

67 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 150 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 171 mg 1-karboksimetyyli-5-jodiotiometyyli-tetratsolia ja 82 μ l di-isopropylietyyliamiinia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1789 cm^{-1} , δ (CD_3COCD_3), 1,32 (3H, d, $J=6,0H_z$), 3,94 (1H, dd, $J=6,2, 1,5H_z$), 4,15-4,27 (1H, m),
30 4,88, 4,96 (2H, AB, $J=13,8H_z$), 5,29, 5,52 (2H, AB, $J=14,0H_z$), 5,39 (2H, s), 5,88 (1H, d, $J=1,5H_z$), 7,74-8,27 (4H, m).

Esimerkki 34

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(1-karboksimetyyli-tetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-
35 4-tia-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

27 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 61 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 33) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 11 mg kaliumvetykarbonaattia.

δ (d^6 -DMSO) 1,15 (3H, d, $J=6,0H_z$), 3,46 (1H, dd, $J=5,8, 1,2H_z$), 3,86-3,96 (1H, m), 4,53, 4,64 (2H, AB, $J=16,1H_z$), 4,58 (2H, s), 5,53 (1H, d, $J=1,2H_z$).

Esimerkki 35

4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(2-metyylitetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

125 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 127 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 93,5 mg 5-jodimetyyllitio-2-metyylitetratsolia ja 63,6 μ l di-isopropyliamiinia.

δ (d^6 -DMSO) 1,17 (3H, d, $J=6,4H_z$), 2,85 (3H, s), 3,94 (1H, dd, $J=6,3, 1,2H_z$), 3,97-4,06 (1H, m), 4,85, 5,00 (2H, ABq, $J=14,0H_z$), 5,29, 5,48 (2H, ABq, $J=13,8H_z$), 5,82 (1H, d, $J=1,2H_z$), 7,61, 8,33 (4H, m).

Esimerkki 36

Kalium-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(2-metyylitetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

72 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 120,7 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 35) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 23,7 mg kaliumvetykarbonaattia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1774 cm^{-1} , δ (d^6 DMSO) 1,13 (3H, d, $J=6,5H_z$), 2,66 (3H, s), 3,51 (1H, dd, $J=1,3, 7,3H_z$), 3,62-3,96 (1H, m), 5,45 (1H, d, $J=1,3H_z$), 5,89, 6,20 (2H, ABq, $J=14,4H_z$).

Esimerkki 37

5 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-
3-(1-metyylitetratsol-5-yyli-sulfinyyli-metyylitio)-
7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-
karboksylaatti

214 mg edellä mainittua yhdistettä (eristetty R-
ja S-sulfoksidien seoksena 1:1) saatiin samanlaisella
menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä
300 mg 4-nitrobentsyyli (5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-
10 7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-
karboksylaattia, 270 mg 5-jodimetyylisulfinyyli-1-metyyli-
tetratsolia ja 149 µl di-isopropylietyyliamiinia.

δ (CDCl₃) 1,38 (3H, d, J=6,0H_z), 3,83 (3H, dd,
J=6,0, 1,2H_z), 4,20-4,32 (1H, m), 4,34 (3H, s),
15 4,58, 5,18 $\left\{ \begin{array}{l} \text{ABq, J=15,0H}_z \\ \text{ABq, J=15,0H}_z \end{array} \right\}$
4,77, 4,92 $\left\{ \begin{array}{l} \text{ABq, J=15,0H}_z \\ \text{ABq, J=15,0H}_z \end{array} \right\}$
5,23, 5,50 (2H, ABq, J=10,0H_z),
5,71 $\left\{ \begin{array}{l} \text{d, J=1,2H}_z \\ \text{d, J=1,2H}_z \end{array} \right\}$
20 5,74 $\left\{ \begin{array}{l} \text{d, J=1,2H}_z \\ \text{d, J=1,2H}_z \end{array} \right\}$
7,58, 8,25 (4H, m).

Esimerkki 38

25 Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(1-metyyli-
tetratsol-5-yyli-sulfinyyli-metyylitio)-7-okso-
4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksy-
laatti

122 mg edellä mainittua yhdistettä (eristetty R-
ja S-sulfoksidien seoksena 1:1) saatiin 200 mg:sta vas-
30 taavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki
37) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esi-
merkissä 2, käyttämällä 37 mg kaliumvetykarbonaattia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1774, δ (d⁶-DMSO) 1,14 (3H, d. J=
6,2H_z), 3,83-3,94 (1H, m),

- 4,10 ((s))
 (3H)
 4,24 ((s))
 4,69, 4,97, (2H, ABq, J=13,6H_z),
 5 5,40 ((d, J=1,1H_z)
 (1H)
 5,46 ((d, J=1,1H_z))

Esimerkki 39

- 10 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(3-amino-1,2,4-triatsolo[4,3-b]pyridatsin-6-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-karboksylaatti

- 91 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1,
 15 käyttämällä 87 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 67 mg 3-amino-6-jodimetyyllitio-1,2,4-triatsolo[4,3-b]pyridatsiinia ja 40 µl di-isopropyylitetyyliamiinia.

- 20 δ (d⁶-DMSO), 1,15 (3H, d, J=6,0H_z), 3,92 (1H, dd, J=6,0, 1,2H_z), 3,99-4,05 (1H, m), 4,91, 4,97 (2H, ABq, J=14,5H_z), 5,26, 5,41 (2H, ABq, J=14,0H_z), 5,79 (2H, d, J=1,2H_z), 6,70 (2H, br s), 6,95, 7,95 (2H, ABq, J=8,0H_z), 7,61, 8,24 (4H, m).

- 25 Esimerkki 40

- Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(3-amino-1,2,4-triatsolo[4,3-b]pyridatsin-6-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

- 30 50 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 84,6 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 39) samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 15,1 mg kaliumvetykarbonaattia.

- ν maks. (KBr) 1786 cm⁻¹ δ (d⁶-DMSO) 1,14 (3H, d, J=5,3H_z), 3,53 (1H, dd, J=6,9, 1,3H_z), 3,85-3,95 (1H, m), 35 4,67 (2H, s), 5,50 (1H, d, J=1,3H_z), 6,66 (2H, br s), 6,94, 7,88 (2H, ABq, J=9,6H_z).

Esimerkki 41

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-3-(4-syaano-3-hydroksi-
isotiatsol-5-yyli-tiometyyllitio)-6-(1(R)-hydroksi-
etyyli)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-
eeni-2-karboksylaatti

5

219 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1,
käyttämällä 210 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydr-
oksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-
2-eeni-2-karboksylaattia, 180 mg 4-syaano-3-hydroksi-5-jo-
dimetyyllitio-isotiatsolia ja 105 µl di-isopropyylietyyli-
amiinia.

ν maks. (KBr) 2202, 1786 cm^{-1} , δ (CD_3COCD_3) 1,35
(3H, d, $J=6,2\text{H}_z$), 3,96 (1H, dd, $J=6,2, 1,5\text{H}_z$), 4,17-4,29
15 (1H, m), 4,67, 4,75 (2H, ABq, $J=14,0\text{H}_z$), 5,31, 5,52 (2H,
ABq, $J=14,1\text{H}_z$), 5,90 (1H, d, $J=1,5\text{H}_z$), 7,76-8,29 (4H, m).

Esimerkki 42

Kalium(5R,6S)-3-(4-syaano-3-hydroksi-isotiatsol-5-
yyli-tio-metyyllitio)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-
20 4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksy-
laatti

90 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 194 mg:
sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso
esimerkki 41) samanlaisella menetelmällä, jota on selos-
25 tettu esimerkissä 2, käyttämällä 35,2 mg kaliumvetykarbo-
naattia.

δ (d^6 -DMSO) 1,15 (3H, d, $J=5,2\text{H}_z$), 3,60 (1H, dd,
 $J=6,2, 1,4\text{H}_z$), 3,85-3,97 (2H, m), 4,50, 4,60 (2H, ABq,
 $J=13,8\text{H}_z$), 5,53 (1H, d, $J=1,4\text{H}_z$), 9,70-9,81 (1H, br s).

30

Esimerkki 43

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-3-(5,7-dimetyyli-1,2,4-
triatsolo/1,5-a/pyrimidin-2-yyli-tio-metyyllitio)-
6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo-
[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

35

48 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlai-
sella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyt-

tämällä 84 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsobisyklo/3,2,0/hept-2-
eeni-2-karboksylaattia, 77 mg 5,7-dimetyyli-2-jodimetyyli-
tio-1,2,4-triatsolo/1,5-a/pyrimidiiniä ja 41 µl di-iso-
5 propyylietyyliamiinia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1776 cm^{-1} δ (d^6 -DMSO) 1,18 (3H, d, $J=6,2\text{H}_2$), 2,56 (3H, s), 2,67 (3H, s), 3,94 (1H, dd, $J=5,7, 1,4\text{H}_2$), 3,98-4,08 (1H, m), 4,85, 4,94 (2H, ABq, $J=13,8\text{H}_2$), 5,26, 5,41 (2H, ABq, $J=13,1\text{H}_2$), 5,81 (1H, d, $J=1,4\text{H}_2$), 7,17 (1H, s), 7,63-8,23 (4H, m).

Esimerkki 44

Kalium(5R,6S)-3-(5,7-dimetyyli-1,2,4-triatsolo-
/1,5-a/pyrimidin-2-yyli-tio-metyylitio)-6-(1(R)-
hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo/3,2,0/-
15 hept-2-eeeni-2-karboksylaatti

23 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 45,6 mg:
sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esi-
merkki 43) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu
esimerkissä 2, käyttämällä 8 mg kaliumvetykarbonaattia.

20 (d^6 -DMSO), 1,13 (3H, d, $J=6,1\text{H}_2$), 2,55 (3H, s),
2,68 (3H, s), 3,53 (1H, dd, $J=6,7, 1,3\text{H}_2$), 3,80-3,94
(1H, m), 4,55, 4,65 (2H, ABq, $J=13,6\text{H}_2$), 5,51 (1H, d, $J=1,3\text{H}_2$), 7,13 (1H, s).

Esimerkki 45

25 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-
7-okso-3-(pyratsolo/3,4-d/pyrimidin-4-yyli-tio-
metyylitio)-4-tia-1-atsabisyklo/3,2,0/hept-2-
eeni-2-karboksylaatti

109 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
30 laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1,
käyttämällä 150 mg 4-nitrobentsyyli (5R,6S)-6-(1(R)-hydr-
oksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo/3,2,0/-
hept-2-eeeni-2-karboksylaattia, 13 mg 4-jodimetyylitio-1H-
pyratsolo/3,4-d/pyrimidiiniä ja 75 µl di-isopropyylietyy-
35 liamiinia.

- $\nu_{\text{maks.}}$ (kalvo) 1780 cm^{-1} ζ (d^6 -DMSO) 1,18 (3H, d, $J=6,2\text{H}_z$), 3,94 (1H, dd, $J=5,7, 1,3\text{H}_z$), 3,98-4,06 (1H, m), 4,98, 5,06 (2H, ABq, $J=13,8\text{H}_z$), 5,26, 5,42 (2H, ABq, $J=14,0\text{H}_z$), 5,82 (1H, d, $J=1,3\text{H}_z$), 7,63-8,23 (m, 4H),
 5 8,37 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

Esimerkki 46

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-(pyratsolo[3,4-d]pyrimidin-4-yyli-tio-metyyllitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

- 10 31 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 100 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 45) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 18 mg kaliumvetykarbonaattia.

- 15 $\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1778 cm^{-1} ζ (d^6 -DMSO) 1,15 (3H, d, $J=6,2\text{H}_z$), 3,55 (1H, dd, $J=6,8, 1,2\text{H}_z$), 3,87-3,97 (1H, m), 4,68, 4,75 (2H, ABq, $J=13,6\text{H}_z$), 5,53 (1H, d, $J=1,0\text{H}_z$), 8,17 (1H, s), 8,59 (1H, s).

Esimerkki 47

- 20 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-((propylideenidiatsaani)karboksimetyyli-tetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

- 25 144 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 120 mg 4-nitrobentsyyli (5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 111 mg 5-jodimetyyllitio-1-((2-propylideeni-diatsaani)-karboksimetyyli)-tetratsolia (katso nro 1.19, sivu 73) ja 60 μl di-isopropylietyyliamiinia.

- 35 $\nu_{\text{maks.}}$ (kalvo) 1790 cm^{-1} , ζ (CD_3COCD_3) 1,31 (3H, d, $J=6,3\text{H}_z$), 2,03 (3H, s), 2,07 (3H, s), 3,92 (1H, dd, $J=6,0, 15\text{H}_z$), 4,13-4,26 (1H, m), 4,45-4,57 (1H, br s), 4,82, 4,90 (2H, ABq, $J=13,3\text{H}_z$), 5,30, 5,51 (2H, ABq, $J=14,0\text{H}_z$), 5,56 (2H, s), 5,86 (1H, d, $J=1,5\text{H}_z$), 7,74-

8,27 (4H, m), 9,76-9,84 (1H, br s).

Esimerkki 48

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-((2-propylideeni-diatsoani)-karboksietyyli-tetratsol-5-
5 yyli-tiometyyli)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

68 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 134 mg:
sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso
esimerkki 47) samanlaisella menetelmällä, jota on selos-
10 tettu esimerkissä 2, käyttämällä 22 mg kaliumvetykarbonaat-
tia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1774 cm^{-1} δ (D_2O) 1,25 (3H, d, $J=6,4\text{H}_z$), 2,01 (3H, s), 2,06 (3H, s), 3,88 (1H, dd, $J=5,7,1,3\text{H}_z$), 4,17-4,25 (1H, m), 4,63, 4,80 (2H, ABq, $J=13,6\text{H}_z$),
15 5,41 (2H, s), 5,60 (1H, d, $J=1,4\text{H}_z$).

Esimerkki 49

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-
(1-metyylitetratsol-5-yyli-tio-etyylitio)-7-okso-4-tia-1-
atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti
20 82 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlai-
sella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyt-
tämällä 102 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksi-
etyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-
2-eeni-2-karboksylaattia, 79 mg 5-(2-jodietyyli)-tio-1-
25 metyyli-tetratsolia ja 51 μl di-isopropyylietyyliamiinia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1797 cm^{-1} δ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) 1,17 (3H, d, $J=6,2\text{H}_z$), 3,24-3,68 (4H, m), 3,88 (1H, dd, $J=5,8,13\text{H}_z$),
3,94 (3H, s), 3,95-4,09 (1H, m), 5,29, 5,44 (2H, ABq, $J=14,9\text{H}_z$), 5,76 (1H, d, $J=1,3\text{H}_z$), 7,64-8,29 (4H, m).

30 Esimerkki 50

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(1-metyyli-
tetratsol-5-yyli-tio-etyylitio)-7-okso-4-tia-1-
atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

31,3 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 76 mg:
35 sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esi-

merkki 49) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 14,5 mg kaliumvetykarbonaattia.

5 $\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1770 cm^{-1} δ (D_2O) 1,28 (3H, d, $J=6,5\text{H}_z$), 3,05-3,75 (4H, m), 3,86 (1H, dd, $J=6,0, 1,1\text{H}_z$), 4,00 (3H, s), 4,12-4,30 (1H, m), 4,79, 4,90 (2H, ABq, $J=13,9\text{H}_z$), 5,60 (1H, d, $J=1,1\text{H}_z$).

Esimerkki 51

10 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(2-metyylisulfonyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli-tio-metyylitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hepteeni-2-karboksylaatti

15 155 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 148 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 122 mg 5-jodimetyylitio-2-metyyli-sulfonyyli-1,3,4-tiadiatsolia ja 73 μl di-isopropyylietyyliamiinia.

20 $\nu_{\text{maks.}}$ (kalvo) 1787 cm^{-1} δ (d^6DMSO) 1,17 (3H, d, $J=6\text{H}_z$), 3,13 (3H, s), 3,95 (1H, dd, $J=6,0, 1,2\text{H}_z$), 3,98-4,07 (1H, m), 4,97, 5,07 (2H, ABq, $J=15\text{H}_z$), 5,29, 5,45 (2H, ABq, $J=14\text{H}_z$), 5,60 (1H, d, $J=1,2\text{H}_z$), 7,65-8,25 (4H, m).

Esimerkki 52

25 Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(2-metyylisulfonyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli-tio-metyylitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

30 180 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 150 mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 51) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 26 mg kaliumvetykarbonaattia.

35 $\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1772 cm^{-1} δ (d^6DMSO) 1,14 (3H, d, $J=6\text{H}_z$), 3,14 (3H, s), 3,56, (1H, dd, $J=6,8, 1,2\text{H}_z$), 3,86-3,95 (1H, m), 4,62, 4,88 (2H, ABq, $J=13\text{H}_z$), 5,52 (1H, d, $J=1,2\text{H}_z$).

Esimerkki 53

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-
3-(5-trifluorimetyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-
tio-metyylitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-
eeni-2-karboksylaatti

5

221 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1,
käyttämällä 173 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydrok-
sietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-
2-
10 2-
eeni-2-karboksylaattia, 162 mg 2-jodimetyylitio-5-tri-
fluorimetyyli-1,3,4-tiadiatsolia ja 87 µl di-isopropyli-
etyyliamiinia.

✓ maks. (kalvo) 1780 cm^{-1} δ ($d^6\text{DMSO}$) 1,18 (3H, d,
J=6,0H_z), 3,94 (1H, dd, J=6,0, 1,3H_z), 3,99-4,05 (1H, m),
15 5,01, 5,10 (2H, ABq, J=14,0H_z), 5,29, 5,44 (2H, ABq,
J=14,0H_z), 5,81 (1H, d, J=1,3H_z), 7,63-8,27 (4H, m).

Esimerkki 54

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-tri-
fluorimetyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-tio-metyyli-
tio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-
20 eeni-2-karboksylaatti

76 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 209 mg:
sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso
esimerkki 53) samanlaisella menetelmällä, jota on selos-
tettu esimerkissä 2, käyttämällä 36 mg kaliumvetykarbo-
25 naattia.

✓ maks. (KBr) 1784 cm^{-1} δ ($d^6\text{DMSO}$) 1,14 (3H, d,
J=6,0H_z), 3,57 (1H, dd, J=6,0, 1,2H_z), 3,86-3,96 (1H, m),
4,73, 4,89 (2H, ABq, J=14,2H_z), 5,53 (1H, d, J=1,2H_z).

Esimerkki 55

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-
(5-metyylitio-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-tio-metyyli-
tio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-
30 eeni-2-karboksylaatti

58 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1,

käyttämällä 175 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 174 mg 2-jodimetyyllitio-5-metyyllitio-1,3,4-tiadiatsolia ja 100 μ l di-isopropyylimiinia.

5 $\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1755 cm^{-1} δ (d^6_{DMSO}), 1,18 (2H, d, $J=6,2H_z$), 2,76 (3H, s), 3,93 (1H, dd, $J=6,5, 1,2H_z$), 3,97-4,08 (1H, m), 4,86, 4,95 (2H, ABq, $J=14,0H_z$), 5,29, 5,44 (2H, ABq, $J=14,2H_z$), 5,79 (1H, d, $J=1,2H_z$), 7,62-
10 8,29 (4H, m).

Esimerkki 56

Kalkum(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-metyyllitio-tiadiatsol-2-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti
15 laatti

28 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 55 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 55) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 10 mg kaliumvetykarbonaattia.
20 naattia.

δ (d^6_{DMSO}), 1,14 (3H, d, $J=6,2H_z$), 2,76 (3H, s), 3,57 (1H, dd, $J=6,0, 1,2H_z$), 3,86-3,97 (1H, m), 4,57, 4,72 (2H, ABq, $J=14H_z$), 5,52 (1H, d, $J=1,2H_z$).

Esimerkki 57

25 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

286 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
30 laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 285 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 190 mg 2-jodimetyyllitio-1,3,4-oksadiatsolia ja 137 μ l di-isopropyylietyyliamiinia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (kalvo) 1770 cm^{-1} , δ ($d^6\text{DMSO}$) 1,17 (3H, d, $J=6,1\text{H}_2$), 3,94 (1H, dd, $J=5,7, 1,4\text{H}_2$), 3,99-4,07 (1H, m), 4,89, 4,96 (2H, ABq, $J=14\text{H}_2$) 5,29, 5,44 (2H, ABq, $J=14,1\text{H}_2$), 5,80 (1H, d, $J=1,4\text{H}_2$), 7,5-8,27 (4H, m), 9,40 (1H, s).

Esimerkki 58

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(1,3,4-ok-sadiatsol-2-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-karboksylaatti
 145,5 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 282 mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 57) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 57,2 mg kaliumvetykarbonaattia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1773 cm^{-1} , δ ($d^6\text{DMSO}$) 1,14 (3H, d, $J=5,9\text{H}_2$), 3,56 (1H, dd, $J=6,8, 1,1\text{H}_2$), 3,86-3,96 (1H, m), 4,58, 4,73 (2H, ABq, $J=137\text{H}_2$), 5,53 (1H, d, $J=1,1\text{H}_2$), 9,35 (1H, s).

Esimerkki 59

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-(1-(1-(1-prop-2-enyyli)-tetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

164 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 150 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 121,7 mg 1-(2-propenyli)-5-jodimetyyllitio-tetratsolia ja 75 μl di-isopropylietyyliamiinia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1790 cm^{-1} , δ ($d^6\text{-DMSO}$) 1,16 (3H, d, $J=6,5\text{H}_2$), 3,93, (1H, dd, $J=5,8, 1,3\text{H}_2$), 3,97-4,10 (1H, m), 4,90-5,48 (8H, m), 5,79 (1H, d, $J=1,3\text{H}_2$), 5,86-6,07 (1H, m), 7,63-8,33 (4H, m).

Esimerkki 60

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-
3-(1-propyyli)-tetratsol-5-yyli-tio-metyylitio)-
4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksy-
laatti

5 86,3 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 156,7
mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso
esimerkki 59) samanlaisella menetelmällä, kota on selos-
tettu esimerkissä 2, käyttämällä 29,2 mg kaliumvetykarbo-
10 naattia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1772 cm^{-1} , δ (D_2O) 0,86 (3H, t, $J=7,5\text{H}_z$), 1,28 (3H, d, $J=6,5\text{H}_z$), 1,79-2,00 (2H, m), 3,89
(1H, dd, $J=5,9, 1,3\text{H}_z$), 4,17-4,28 (1H, m), 4,36 (2H, t,
 $J=7,1\text{H}_z$), 4,64, 4,79 (2H, ABq, $J=13,6\text{H}_z$), 5,61 (1H, d,
15 $J=1,3\text{H}_z$).

Esimerkki 61

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-3-(1-(2-asetyyliamino-
etyyli)-tetratsol-5-yyli-tio-metyylitio)-6-(1(R)-
hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]-
20 hept-2-eeni-2-karboksylaatti

118,2 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1,
käyttämällä 100,3 mg 4-nitrobentsyyli (5R,6S)-6-(1(R)-
hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]-
25 hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 94,3 mg 1-(2-asetyyli-
aminoetyyli)-5-jodimetyylitio-tetratsolia ja 50 μl di-
isopropyylietyyliamiinia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (kalvo) 1778 cm^{-1} , δ (CDCl_3) 1,39 (3H, d,
 $J=6,3\text{H}_z$), 1,98 (3H, s), 3,70-3,83 (2H, m), 3,84 (1H, dd,
30 $J=7,1, 1,3\text{H}_z$), 4,20-4,33 (1H, m), 4,40 (2H, t, $J=5,7\text{H}_z$),
4,74, 4,84 (2H, ABq, $J=13,8\text{H}_z$), 5,21, 5,45 (2H, ABq,
 $J=13,6\text{H}_z$), 5,76 (1H, d, $J=1,3\text{H}_z$), 5,92 (1H, br s), 7,56-
8,27 (4H, m).

Esimerkki 62

35 Kalium(5R,6S)-3-(1-(2-asetyyliaminoetyyli)-tetratsol-5-yyli-tio-metyylitio)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

sol-5-yyli-tiometyyllitio)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-
7-okso-4-tia-1-atsabisyklo/3,2,0/hept-2-eeni-2-
karboksylaatti

55,3 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin

- 5 114,6 mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia
(katso esimerkki 61) samanlaisella menetelmällä, jota
on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 19,7 mg kalium-
vetykarbonaattia.

10 $\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1770 cm^{-1} δ (D_2O) 1,27 (3H, d,
J=6,4 H_z), 1,87 (3H, s), 3,55-3,73 (2H, m), 3,91 (1H, dd,
J=5,6, 1,3 H_z), 4,15-4,30 (1H, m), 4,48-4,64 (2H, m),
4,67, 4,83 (2H, ABq, J=13,7 H_z), 5,64 (1H, d, J=1,3 H_z).

Esimerkki 63

- 15 4-nitrobentsyyli (5R,6S)-3-(5-amino-1,3,4-tiadi-
atsol-2-yyli-tiometyyllitio)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-
7-okso-4-tia-1-atsobisyklo/3,2,20/hept-2-eeni-2-
karboksylaatti

- 125 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1,
käyttämällä 151 mg 4-nitrobentsyyli (5R,6S)-6-(1(R)-hydr-
20 oksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo/3,2,0/hept-
2-eeni-2-karboksylaattia, 119 mg 5-amino-2-jodimetyyllitio-
1,3,4-tiadiatsolia ja 76 μl di-isopropyylitetyyliamiinia.

25 $\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1781 cm^{-1} δ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) 1,16 (3H, d,
J=6,2 H_z) 3,90, (1H, dd, J=5,8, 1,4 H_z), 3,94-4,06 (1H, m),
4,64, 4,73 (2H, ABq, J=13,7 H_z), 5,28, 5,43 (2H, ABq, J=
14,1 H_z), 5,76 (1H, d, J=1,4 H_z), 7,62-8,27 (4H, m).

Esimerkki 64

- 30 Kalium(5R,6S)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-
tio-metyyllitio)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-
4-tia-1-atsabisyklo/3,2,0/hept-2-eeni-2-karboksy-
laatti

- 65 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 116 mg:
sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esi-
merkki 63) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu
35 esimerkissä 2, käyttämällä 22 mg kaliumvetykarbonaattia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1769 cm^{-1} δ (D_2O) 1,27 (3H, d, $J=6,3\text{H}_z$), 3,85 (1H, dd, $J=5,7, 1,3\text{H}_z$), 4,14-4,29 (1H, m), 4,61, 4,83 (2H, ABq, $J=13,9\text{H}_z$), 5,55 (1H, d, $J=1,3\text{H}_z$).

Esimerkki 65

- 5 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-3-(1-syaanometyyli-tetratsol-5-yyli-tiometyyllitio)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-
eeni-2-karboksylaatti

241 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samantyyppisellä menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 250 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-
10 eeni-2-karboksylaattia, 161 mg 1-syaanometyyli-5-jodimetyyllitio-tetratsolia ja 100 μl di-isopropylietyyli-
15 amiinia.

δ (d^6 -asetoni) 1,31 (3H, d, $J=6,4\text{H}_z$), 3,94 (1H, dd, $J=6,0, 1,2\text{H}_z$), 4,16-4,28 (1H, m), 4,94, 5,03 (2H, ABq, $J=13,6\text{H}_z$), 5,30, 5,52 (2H, ABq, $J=14,0\text{H}_z$), 5,80 (2H, s), 5,89 (1H, d, $J=1,3\text{H}_z$), 7,76-8,36 (4H, m).

20 Esimerkki 66

Kalium (5R,6S)-3-(1-syaanometyyli-tetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-
eeni-2-karboksylaatti

- 25 58 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 200 mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 65) samantyyppisellä menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 37 mg kaliumvetykarbonaattia.

30 $\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1767 cm^{-1} δ (D_2O) 1,28 (3H, d, $J=6,4\text{H}_z$), 3,91, (1H, dd, $J=6,9, 1,4\text{H}_z$), 4,18-4,32 (1H, m), 4,92-5,04 (2H, ABq, $J=13,9\text{H}_z$), 4,52-4,98 (2H, m), 5,64 (1H, d, $J=1,4\text{H}_z$).

Esimerkki 67

- 35 4-nitrobentsyyli (5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-tio-metyyli-

tio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

87 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 104 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 85 mg 2-jodimetyyllitio-5-metyyli-1,3,4-tiadiatsolia ja 52 µl di-isopropylietyyliamiinia.

10 $\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1779 cm^{-1} δ (d^6 -DMSO) 1,18 (3H, d, $J=6,2\text{H}_z$), 2,71 (3H, s), 3,93 (1H, dd, $J=5,6, 1,3\text{H}_z$), 3,98-4,08 (1H, m), 4,87, 4,96, (2H, ABq, $J=14,0\text{H}_z$), 5,28, 5,44 (2H, ABq, $J=14,2\text{H}_z$), 5,79 (1H, d, $J=1,3\text{H}_z$), 7,62-8,27 (4H, m).

Esimerkki 68

15 Kalium (5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

49,2 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 84 mg: sta vastaavaa 4-nitro-bentsyyli-karboksylaattia (katso
20 esimerkki 67) samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 15,9 mg kaliumvetykarbonaattia.

25 $\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1770 cm^{-1} δ (D_2O) 1,27 (3H, d, $J=6,4\text{H}_z$), 2,73 (3H, s), 3,87 (1H, dd, $J=5,7, 1,0\text{H}_z$), 4,14-4,31 (1H, m), 4,69-5,03 (2H, m), 5,57 (1H, d, $J=1,0\text{H}_z$).

Esimerkki 69

30 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-3-(5-asetamido-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-tio-metyyllitio)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

123 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 157 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-
35 2-eeni-2-karboksylaattia, 142 mg 5-asetamido-2-jodimetyyli-

tio-1,3,4-tiadiatsolia ja 79,1 µl di-isopropyylietyyliamiinia.

5 $\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1610, 1793 cm^{-1} δ (d^6 -DMSO) 1,15 (3H, d, $J=6,4\text{H}_z$), 2,17 (3H, s), 3,91 (1H, dd, $J=5,8$, 1, OH_z), 3,96-4,06 (1H, m) 4,80, 4,89, (2H, ABq, $J=13,9\text{H}_z$), 5,27, 5,42 (2H, ABq, $J=14,1\text{H}_z$), 5,76 (1H, d, $J=1,0\text{H}_z$), 7,60-8,25 (4H, m), 12,70 (1H, s).

Esimerkki 70

10 Kalium(5R,6S)-3-(5-asetamido-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-tio-metyyllitio)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

71,4 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 123 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 69) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu 15 esimerkissä 2, käyttämällä 21,5 mg kaliumvetykarbonaattia.

20 $\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1769 cm^{-1} δ (D_2O) 1,26 (3H, d, $J=6,4\text{H}_z$), 2,24 (3H, s), 3,81 (1H, dd, $J=5,9$, 1, 3H_z), 4,13-4,29 (1H, m), 4,46, 4,68 (2H, ABq, $J=14,2\text{H}_z$), 5,50 (1H, d, $J=1,3\text{H}_z$), 9,02 (1H, s).

Esimerkki 71

25 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-karboksimetyyli-4-metyyllitiatsol-2-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

117,2 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 100,2 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo- 30 [3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 95 mg 5-karboksimetyyli-2-jodimetyyllitio-4-metyyllitiatsolia ja 50,2 µl di-isopropyylietyyliamiinia.

35 $\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1781 cm^{-1} δ (d^6 -DMSO) 1,16 (3H, d, $J=6,5\text{H}_z$), 2,24 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,91 (1H, dd, $J=5,9$, 1, 3H_z), 3,95-4,07 (1H, m), 4,74, 4,83 (2H, ABq, $J=14,0\text{H}_z$),

5,27, 5,42 (2H, ABq, $J=13,7\text{H}_z$), 5,77 (1H, d, $J=1,3\text{H}_z$),
7,60-8,26 (4H, m).

Esimerkki 72

(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-karboksi-
5 metyyli-4-metyylitiatsol-2-yyli-tio-metyylitio)-7-
okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeeni-2-
karboksyylihappo-monokaliumsuola

77,8 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 112,4
mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso
10 esimerkki 71) samanlaisella menetelmällä, jota on selos-
tettu esimerkissä 2, käyttämällä 20,2 mg kaliumvetykarbo-
naattia.

δ (D_2O) 1,26 (3H, d, $J=6,5\text{H}_z$), 2,28 (3H, s), 3,63
(2H, s), 3,81 (1H, dd, $J=5,9, 1,1\text{H}_z$), 4,14-4,27 (1H, m),
15 4,39-4,63 (2H, ABq, $J=14,3\text{H}_z$), 5,47 (1H, d, $J=1,1\text{H}_z$).

Esimerkki 73

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-
(8-metyylitetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tio-
20 metyyli-tio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-
2-eeeni-2-karboksylaatti

150 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1,
käyttämällä 200 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydr-
oksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]-
25 hept-2-eeeni-2-karboksylaattia, 177 mg 6-jodimetyylitio-8-
metyylitetratsolo[1,5-b]pyridatsiinia ja 100 μl di-iso-
propyylietyyliamiinia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1785 cm^{-1} δ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) 1,18 (3H, d,
 $J=6,2\text{H}_z$), 2,66, (3H, d, $J=1,1\text{H}_z$), 3,94 (1H, dd, $J=5,7,$
30 $1,3\text{H}_z$), 3,97-4,08 (1H, m), 4,88, 4,97 (2H, ABq, $J=14,4\text{H}_z$),
5,26, 5,42 (2H, ABq, $J=14,0\text{H}_z$), 5,82 (1H, d, $J=1,3\text{H}_z$),
7,60-8,25 (4H, m), 7,70 (1H, q, $J=1,2\text{H}_z$).

Esimerkki 74

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(8-metyyli-
35 tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tio-metyylitio)-

7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

40,8 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 143 mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso
5 esimerkki 73) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 26 mg kaliumvetykarbonaattia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1781 cm^{-1} δ (D_2O) 1,28 (3H, d, $J=6,4\text{H}_z$), 2,65 (3H, d, $J=0,9\text{H}_z$), 3,91 (1H, dd, $J=6,0, 1,3\text{H}_z$), 4,17-
10 4,28 (1H, m), 4,62, 4,81 (2H, ABq, $J=13,7\text{H}_z$), 5,70 (1H, d, $J=1,3\text{H}_z$), 7,40 (1H, q, $J=0,9\text{H}_z$).

Esimerkki 75

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(7-metyylitetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tio-
15 metyyli-tio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

128 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 111 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydrok-
20 siettyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 98 mg 6-jodimetyyli-tio-7-metyylitetratsolo[1,5-b]pyrimidatsiinia ja 56 μl di-isopropylietyyliamiinia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (Nujol) 1779 cm^{-1} δ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) 1,18 (3H, d, $J=6,0\text{H}_z$), 2,40 (3H, d, $J=0,7\text{H}_z$), 3,95 (1H, dd, $J=5,6, 1,0\text{H}_z$),
25 3,99-4,10 (1H, m), 4,92, 5,01 (2H, ABq, $J=14,2\text{H}_z$), 5,27, 5,42 (2H, ABq, $J=14,0\text{H}_z$), 5,83 (1H, d, $J=1,1\text{H}_z$), 7,61-8,25 (4H, m), 8,57 (1H, d, $J=0,7\text{H}_z$).

Esimerkki 76

30 Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(7-metyylitetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tio-metyyli-tio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

53 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 114 mg:
35 sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esi-

merkki 75) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 20,3 mg kaliumvetykarbonaattia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1779 cm^{-1} δ (D_2O) 1,27 (3H, d, $J=6,4\text{H}_z$), 2,44 (3H, d, $J=1,1\text{H}_z$), 3,91 (1H, dd, $J=6,0, 1,3\text{H}_z$),
 5 4,15-4,30 (1H, m), 4,66-5,00 (2H, m), 5,69 (1H, d, $J=1,3\text{H}_z$),
 8,16 (1H, q, $J=1,1\text{H}_z$).

Esimerkki 77

4-nitrobentsyyli (5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tio-metyylitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

86,6 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 110,2 mg 4-nitrobentsyyli (5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 79 mg 6-jodimetyylitio-tetratsolo[1,5-b]pyridatsiinia ja 55 μl di-isopropyylietyyliamiinia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1780 cm^{-1} δ (CDCl_3) 1,40 (3H, d, $J=6,3\text{H}_z$), 3,83 (1H, dd, $J=6,6, 1,5\text{H}_z$), 4,23-4,36 (1H, m),
 20 4,74, 4,85 (2H, ABq, $J=14,2\text{H}_z$), 5,20, 5,45 (2H, ABq, $J=13,7\text{H}_z$), 5,76 (1H, d, $J=1,5\text{H}_z$), 7,28 (1H, d, $J=9,5\text{H}_z$),
 7,55-8,20 (4H, m), 8,23 (1H, d, $J=9,5\text{H}_z$).

Esimerkki 78

25 Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tio-metyylitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

46,4 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 81,7 mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso
 30 esimerkki 77) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 15,9 mg kaliumvetykarbonaattia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1770 cm^{-1} δ (D_2O) 1,28 (3H, d, $J=6,4\text{H}_z$), 3,93 (1H, dd, $J=6,0, 1,5\text{H}_z$), 4,15-4,31 (1H, m),
 35

4,55-4,87 (2H, m), 5,70 (1H, d, $J=1,5H_z$), 7,63 (1H, d, $J=9,5H_z$), 8,35 (1H, d, $J=9,5H_z$).

Esimerkki 79

5 4-nitrobentsyyli (5R,6S)-3-(N,N-dietyylikarbamo-
yyli)-4-metyyli-1,2,4-triatsol-3-yyli-tio-metyyli-
tio)-1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-1-atsa-
bisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

110,1 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1,
10 käyttämällä 100,9 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydr-
oksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-
2-eeni-2-karboksylaattia, 102,7 mg 5-(N,N-dietyylikarbamo-
yyli)-2-jodimetyylitio-1-metyyli-1,3,4-triatsolia ja 50,5
μl di-isopropyylietyyliamiinia.

15 $\checkmark$ maks. (kalvo) 1791 cm^{-1} δ (CDCl_3) 1,25 (3H, t,
 $J=7,1H_z$), 1,32 (3H, t, $J=7,1H_z$), 1,38 (3H, d, $J=6,3H_z$),
3,55 (2H, q, $J=7,1H_z$), 3,73 (3H, s), 3,76 (2H, q, $J=7,1H_z$),
3,81 (1H, dd, $J=6,6$ $1,5H_z$), 4,20-4,36 (1H, m), 4,71, 4,84
(2H, ABq, $J=13,7H_z$) 5,21, 5,46 (2H, ABq, $J=13,7H_z$), 5,74
20 (1H, d, $J=1,5H_z$), 7,58-8,28 (4H, m).

Esimerkki 80

25 Kalium(5R,6S)-3-(5-(N,N-dietyylikarbamo-
metyyli-1,2,4-triatsol-3-yyli-tio-metyylitio)-6-
(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo-
[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

58,4 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 98,3
mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso
esimerkki 79) samanlaisella menetelmällä, jota on selos-
tettu esimerkissä 2, käyttämällä 16,2 mg kaliumvetykarbo-
30 naattia.

$\checkmark$ maks. (KBr) 1770 cm^{-1} δ (D_2O) 1,17 (3H, t, $J=7,1H_z$),
1,23 (3H, t, $J=7,2H_z$), 1,26 (3H, d, $J=6,3H_z$), 3,40 (2H, q,
 $J=7,1H_z$), 3,57 (2H, q, $J=7,1H_z$), 3,69 (3H, s), 3,86 (1H,
dd, $J=5,9$ $1,4H_z$), 4,12-4,27 (1H, m), 4,45, 4,62 (2H,
35 ABq, $J=14,5H_z$), 5,55 (1H, d, $J=1,4H_z$).

Esimerkki 81

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(3-metyyli-1,2,4-triatsolyyli/ $\sqrt{3,4-b}$)-1,2,4,5-tetratsin-5-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo/ $\sqrt{3,2,0}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti

286 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1, käyttämällä 200 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-3-tiokso-1-atsabisyklo/ $\sqrt{3,2,0}$ hept-2-eeni-2-karboksylaattia, 161 mg 3-metyyli-5-joditiometyyli-1,2,4-triatsolyyli/ $\sqrt{3,4-b}$ -1,2,4,5-tetratsiinia ja 109,1 g di-isopropyylitetyyliamiinia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1780 cm^{-1} δ (CD_3CN) 1,24 (3H, d, $J=6,4\text{H}_z$), 3,00 (3H, s), 3,86 (1H, dd, $J=5,2, 1,5\text{H}_z$), 4,07-4,20 (1H, m), 4,83, 4,93 (2H, ABq, $J=14,0\text{H}_z$), 5,20, 5,41 (2H, ABq, $J=13,9\text{H}_z$), 5,75 (1H, d, $J=1,5\text{H}_z$).

Esimerkki 82

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(3-metyyli-1,2,4-triatsolyyli/ $\sqrt{3,4-b}$)-1,2,4,5-tetratsin-5-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo/ $\sqrt{3,2,0}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti

118 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 191,3 mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 81) samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 34 mg kaliumvetykarbonaattia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1771 cm^{-1} δ (D_2O) 1,25 (3H, d, $J=6,3\text{H}_z$), 3,02 (3H, s), 3,92 (1H, dd, $J=6,9, 1,4\text{H}_z$), 4,25-4,35 (1H, m), 4,86, 5,00 (2H, ABq, $J=13,9\text{H}_z$), 5,61 (1H, d, $J=1,4\text{H}_z$).

Esimerkki 83

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-asetoksietyyli)-3-(1-metyyllitetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo/ $\sqrt{3,2,0}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 87,2 mg 4-nitrobentsyyli (5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(1-metyyli-tetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (katso esimerkiksi 1) 2,5 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 80,7 µl etikkahappoanhydridiä ja 2,1 mg 4-N,N-dimetyyliaminopyridiiniä. 10 minuutin kuluttua reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaatti-liuoksella, vedellä ja orgaaninen osa erotettiin ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin pois saatiin raakaa öljyä, joka puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoimalla etyyliasetaat-ti/heksaani-seoksin. Otsikon yhdiste eristettiin homogeenisena öljynä, 104 mg.

15 δ (CDCl₃) 1,43 (3H, d, J=6,4H_z), 2,08 (3H, s), 3,93 (1H, dd, J=7,6, 1,6H_z), 3,96 (3H, s), 4,76, 4,86 (2H, ABq, J=13,8H_z), 5,20-5,30 (1H, m), 5,25, 5,44 (2H, ABq, J=13,6H_z), 5,71 (1H, d, J=1,6H_z), 7,56-8,27 (4H, m).

20 Esimerkki 84

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-asetoksietyyli)-3-(1-metyyllitetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti
45 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 100 mg:
25 sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 83) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 18,1 mg kaliumvetykarbonaattia.

30 δ (D₂O) 1,27 (3H, d, J=6,3H_z), 2,02 (3H, s), 3,94-3,99 (4H, m), 3,96 (1H, dd, J=6,0, 1,6H_z), 3,97 (3H, s), 4,57, 4,70 (2H, ABq, J=13,5H_z), 5,03-5,15 (1H, m), 5,59 (1H, d, J=1,6H_z).

Esimerkki 85

35 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-fenyyliasetoksietyyli)-3-(1-metyyllitetratsol-5-yyli-tiometyyllitio)-7-

okso-4-tia-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

92 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 83, käyttämällä 90 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(1-metyylitetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (katso esimerkki 1), 224 mg fenyylietikka-happoanhydridiä, ja 4,3 mg 4-N,N-dimetyyliaminopyridiiniä
2 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidi-liuotinta.

δ maks. δ (CDCl₃) 1,42 (3H, d, J=6,4H_z), 3,62 (2H, s), 3,88 (1H, dd, J=7,9, 1,5H_z), 3,96 (3H, s), 4,75, 4,84 (2H, ABq, J=14H_z), 5,20, 5,41 (2H, ABq, J=13,6H_z), 5,18-5,32 (1H, m), 5,55 (1H, d, J=1,5H_z), 7,19-7,32 (5H, m), 7,57-8,27 (4H, m).

Esimerkki 86

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-fenyyliasetoksietyyli)-3-(1-metyylitetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

15 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 77 mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso esimerkki 85) samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 12,3 mg kaliumvetykarbonaattia.

δ (d⁶DMSO) 1,27 (3H, d, J=6,4H_z), 3,67 (2H, s), 3,95 (1H, dd" J=6,6, 1,5H_z), 3,97 (3H, s), 4,70, 4,57 (2H, ABq, J=13,6H_z), 5,07-5,18 (1H, m), 5,53 (1H, d, J=1,5H_z), 7,18-7,36 (5H, m).

Esimerkki 87

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-{1,3-ditiolan-2-yyli}karbonyylioksietyyli)-3-(1-metyylitetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

142 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 83 käyttämällä 100 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(1-metyylitetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (katso esimerkki 1), 304 mg bis-(2-{1,3-ditiolan-2-yyli}-etikkahappo)anhydridiä, 5 mg 4-N,N-dimetyyliamino-pyridiiniä 3 ml:ssa tetrahydrofuraani-liuotinta.

δ (CDCl₃) 1,49 (3H, d, J=6,4H_z), 1,88-2,19 (2H, m), 2,50-2,62 (2H, m), 3,23-3,46 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,99 (1H, dd, J=1,5, 6, /H_z), 4,12 (1H, s), 4,75, 4,86 (2H, ABq, J=14H_z), 5,22, 5,44 (2H, ABq, J=13,6H_z), 5,26, 5,38 (1H, m), 5,73 (1H, d, J=1,5H_z), 7,55-8,28 (4H, m).

Esimerkki 88

15 Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-{1,3-ditiolan-2-yyli}-karbonyylioksietyyli)-3-(1-metyylitetratsol-5-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

27 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 124 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso
20 esimerkki 87) samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 18,9 mg kaliumvetykarbonaattia.

δ (D₂O) 1,42 (3H, d, J=6,4H_z), 1,69-2,16 (2H, m),
25 2,68-2,80 (2H, m), 3,13-3,26 (2H, m), 3,96-4,09 (2H, m), 4,07 (3H, s), 4,18 (1H, dd, J=5,8, 1,5H_z), 4,47-4,92 (2H, m), 5,65 (1H, d, J=1,4H_z).

Esimerkki 89

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-asetoksietyyli)-
30 7-okso-3-(tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tio-metyyllitio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

95,5 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin samantaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 83,
35 käyttämällä 89,1 mg 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-hydrok-

sietyyli)-7-okso-3-(tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-
tio-metyyllitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-
2-karboksylaattia (katso esimerkki 77), 83_{ul} etikka-
happoanhydridiä, 1,9 mg 4-N,N-dimetyyliaminopyridiiniä
5 8 ml:ssa tetrahydrofuraaniliuotinta.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1791, 1739 cm^{-1} δ (CDCl_3) 1,43 (3H, d, $J=6,4\text{H}_z$), 2,08 (3H, s), 3,93 (1H, dd, $J=7,4, 1,5\text{H}_z$), 4,74, 4,85 (2H, ABq, $J=14,2\text{H}_z$), 5,21-5,36 (1H, m), 5,21, 5,43 (2H, ABq, $J=13,8\text{H}_z$), 5,77 (1H, d, $J=1,5\text{H}_z$), 7,35,
10 8,27 (2H, ABq, $J=9,5\text{H}_z$), 7,53-8,26 (4H, m).

Esimerkki 90

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-asetoksietyyli)-7-okso-3-
(tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tio-metyyli-
tio)-4-tial-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-
15 karboksylaatti
33,8 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 99,4
mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso
esimerkki 89) samanlaisella menetelmällä, jota on selos-
tettu esimerkissä 2, käyttämällä 16,3 mg kaliumvetykarbo-
20 naattia.

$\nu_{\text{maks.}}$ 1775, 1734 cm^{-1} δ (D_2O) 1,34 (3H, d, $J=6,4\text{H}_z$), 2,09 (3H, s), 4,14 (1H, dd, $J=5,0, 1,4\text{H}_z$), 4,63-5,00 (2H, m), 5,15-5,30 (1H, m), 5,76 (1H, d, $J=1,4\text{H}_z$), 7,63, 8,35 (2H, ABq, $J=9,6\text{H}_z$).

Esimerkki 91

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-heksanoyylioksi-
etyyli)-7-okso-3-(tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-
6-yyli-tio-metyyllitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]-
hept-2-eeni-2-karboksylaatti
30 105,8 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 83,
käyttämällä 92 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydrok-
sietyyli)-7-okso-3-tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-
tio-metyyllitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-
35 karboksylaattia (katso esimerkki 77), 389_{ul} heksaani-

happoanhydridiä, 10,2 mg 4-N,N-dimetyyliaminopyridiiniä
5 ml:ssa tetrahydrofuraani-liuotinta.

5 δ (CDCl₃) 0,87 (3H, t, J=6,8H₂), 1,15-1,38 (4H, m),
1,43 (3H, d, J=6,4H₂), 1,53-1,72 (2H, m), 2,31 (2H, t,
J=7,5H₂), 3,97 (1H, dd, J=7,3, 1,5H₂), 4,74, 4,84 (2H,
ABq, J=13,8H₂), 5,22-5,38 (1H, m), 5,76 (1H, d, J=1,5H₂),
7,34, 8,25 (2H, ABq, J=9,4H₂), 7,52-8,27 (4H, m).

Esimerkki 92

10 Kalium(5R,6S)-5-(1(R)-heksanoyylioksietyyli)-7-okso-3-(tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tio-metyyllitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

26 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 105 mg:
sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso
15 esimerkki 91) samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 2, käyttämällä 10,2 mg kaliumvetykarbonaattia.

20 ν maks. (KBr) 1774, 1734 cm⁻¹ δ (D₂O) 0,70-0,90
(3H, m), 1,15-1,33 (4H, m), 1,35 (3H, d, J=6,4H₂), 1,48-
1,68 (2H, m), 2,39 (2H, t, J=7,3H₂), 4,14 (1H, dd, J=5,4,
1,4H₂), 4,57-5,07 (2H, m), 5,20-5,35 (1H, m), 5,76 (1H,
d, J=1,4H₂), 7,62, 8,37 (2H, ABq, J=9,5H₂).

Esimerkki 93

25 4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-dekanoyylioksietyyli)-7-okso-3-(tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tio-metyyllitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

110,3 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä
30 83, käyttämällä 89,9 mg 4-nitrobentsyyli (5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-3-tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tio-metyyllitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (katso esimerkki 77), 588,3 mg kapriinihappoanhydridiä, 10 mg 4-N,N-dimetyyliaminopyri-
35 diiniä 8 ml:ssa tetrahydrofuraani-liuotinta.

δ (CDCl₃) 0,87 (3H, t, J=6,6H_z), 1,11-1,40 (9H, m),
 1,42 (3H, d, J=6,5H_z), 1,51-1,72 (5H, m), 2,30 (2H,
 t, J=7,5H_z), 3,94 (1H, dd, J=7,7, 1,5H_z), 4,73, 4,84
 (2H, ABq, J=14,1H_z), 5,21, 5,43 (2H, ABq, J=13,7H_z),
 5 5,22-5,37 (1H, m), 5,74 (1H, d, J=1,5H_z), 7,28, 8,23
 (2H, ABq, J=9,5H_z), 7,52-8,28 (4H, m).

Esimerkki 94

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-dekanoyylioksietyyli)-7-
 okso-3-(tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tio-
 10 metyyilitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-
 eeni-2-karboksylaatti

12 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 108,3
 mg:sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso
 esimerkki 93) samanlaisella menetelmällä, jota on selos-
 15 tettu esimerkissä 2, käyttämällä 15,4 mg kaliumvetykarbo-
 naattia.

ν maks. (KBr) 1775, 1738 cm⁻¹, δ (D₂O) (3H, t,
 J=6,8H_z), 1,14-1,36 (9H, m), 1,38 (3H, d, J=6,4H_z),
 1,45-1,70 (5H, m), 2,38 (2H, d, J=7,3H_z), 3,99 (1H, dd,
 20 J=5,5, 1,3H_z), 4,75, 4,85 (2H, ABq, J=14,0H_z), 5,21-
 5,52 (1H, m), 5,75 (1H, d, J=1,3H_z), 7,47, 8,39 (2H,
 ABq, J=9,4H_z).

Esimerkki 95

4-nitrobentsyyli(5R,6S)-6-(1(R)-etoksiasetoksi-
 25 etyyli)-7-okso-3-(tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-
 yyli-tio-metyylitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]-
 hept-2-eeeni-2-karboksylaatti

67,1 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin saman-
 laisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 83,
 30 käyttämällä 110 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydr-
 oksietyyli)-7-okso-3-tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-
 tio-metyylitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeeni-2-
 karboksylaattia (katso esimerkki 77), 380 mg bis(etoksi-
 etikkahappo)anhydridiä, 10 mg 4-N,N-dimetyyliaminopyridiiniä
 35 niä 10 ml:ssa tetrahydrofuraani-liuotinta.

δ (CDCl₃) 1,24 (3H, t, J=7,0H_z), 1,47 (3H, d, J=6,4H_z), 3,50-3,68 (2H, m), 3,98 (1H, dd, J=1,5, 7,7H_z), 4,06 (2H, s), 4,73, 4,84 (2H, ABq, J=14,1H_z), 5,21, 5,43 (2H, ABq, J=13,7H_z), 5,30-5,45 (1H, m), 5,77 (1H, d, J=1,5H_z), 7,29, 8,23 (2H, ABq, J=9,5H_z), 7,52-8,28 (4H, m).

Esimerkki 96

Kalium(5R,6S)-6-(1(R)-etoksiasetoksietyyli)-7-okso-3-(tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tio-metyylitio)-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-
10 eeni-2-karboksylaatti

10 mg edellä mainittua yhdistettä saatiin 65 mg: sta vastaavaa 4-nitrobentsyyli-karboksylaattia (katso
15 esimerkki 95) samanlaisella menetelmällä, jota on selos-
tettu esimerkissä 2, käyttämällä 7,5 mg kaliumvetykarbo-
naattia.

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1763 cm⁻¹ δ (D₂O) 1,12-1,26 (3H, m),
1,38 (3H, d, J=6,5H_z), 3,49-3,71 (2H, m), 3,88 (2H, s),
4,22 (1H, dd, J=4,2, 1,5H_z), 4,70-4,90 (2H, m), 5,32-
20 5,47 (1H, m), 5,78 (1H, d, J=1,5H_z), 7,63, 8,35 (2H,
ABq, J=9,5H_z).

Esimerkki 97

4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-
3-(1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio-etyyli-2-tio)-7-
25 okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeeni-2-
karboksylaatti

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 85 mg 4-nitro-
bentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-
3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeeni-2-karboksy-
30 laattia 2 ml:ssa kuivaa THF:a, lisättiin 60 mg 2-(2-jodi-
etyylitio)-1,3,4-oksadiatsolia ja 35 mg di-isopropyyli-
etyyliamiinia. Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa
16 tuntia ja liuottimet haihdutettiin pois vakuuissa.
Jäännös kromatografioitiin silikageelillä eluoimalla
35 heksaani-etyyliasetatti-seoksin, jolloin saatiin otsi-

kon yhdistettä vaaleankeltaisena hartsina (32 mg).

5 δ (d^6 -DMSO) 1,17 (3H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 3,22-3,65 (4H, m),
3,89 (1H, m), 3,94-4,06 (1H, m), 5,29, 5,44 (2H, ABq,
 $J=14,1\text{Hz}$), 5,77 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,67-8,26 (4H, m),
9,31 (1H, s).

Esimerkki 98

10 Kalium-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(1,3,4-
oksadiatsol-2-yyli-tio)-7-okso-4-
tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksy-
laatti

Seosta, jossa oli 32 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-
6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio)-
etyyli-2-tio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-
eeni-2-karboksylaattia 10 ml:ssa etyyliasetaattia, 6,3
15 mg kaliumvetykarbonaattia vedessä (10 ml), ja 64 mg
10-prosenttista palladium/puuhiili-katalyyttiä, hydrat-
tiin 50 psi:n paineessa kunnes TLC-analyysi osoitti
reaktion päättyneen. Seos suodatettiin "Hyflo" (kauppa-
nimi)-patjan läpi ja vesikerros erotettiin ja kylmä-
20 kuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä harmah-
tavan valkeana kiinteänä aineena (15 mg).

ν_{maks} (KBr) 1772 cm^{-1}

δ (d^6 -DMSO) 1,14 (3H, d, $J=6,3\text{Hz}$), 2,92-3,60 (4H, m),
3,83-4,02 (2H, m), 5,46 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 9,26 (1H, s).

25 Esimerkki 99

4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-
3-(5-metoksimetyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio)-
etyyli-2-tio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]-
hept-2-eeni-2-karboksylaatti

30 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 158,5 mg 4-nitro-
bentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-
3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti
tia 10 ml:ssa kuivaa THF:a, lisättiin 131 mg 2-(2-jodi-
etyylitio)-5-metoksimetyyli-1,3,4-oksadiatsolia ja
35 59 mg di-isopropylietyyliamiinia. Liuosta sekoitettiin

huoneen lämpötilassa 16 tuntia ja liuottimet haihdu-
tettiin pois vakuuissa. Jäännös kromatografioitiin sili-
kageelillä eluoimalla heksaani-etyyliasettaatti-seoksin,
jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena

5 hartsina (132,5 mg).

δ (d^6 -DMSO) 1,17 (3H, d, $J=6,3\text{Hz}$), 3,35 (3H, s), 3,31-3,64
(4H, m), 3,89 (1H, dd, $J=5,8, 1,3\text{Hz}$), 3,96-4,08 (1H, m),
4,65 (2H, s), 5,45, 5,29 (2H, ABq, $J=14,1\text{Hz}$), 5,77 (1H,
d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,67-8,27 (4H, m).

10 Esimerkki 100

Kalium-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-met-
oksimetyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio-etyyli-2-
tio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-
2-karboksylaatti

15 Seosta, jossa oli 158,5 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-
6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-metoksimetyyli-1,3,4-oks-
adiatsol-2-yyli-tioetyyli-2-tio)-7-okso-4-tia-1-atsabi-
syklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia 10 ml:ssa
etyyliasettaattia, 24 mg kaliumvetykarbonaattia vedessä
20 (10 ml), ja 260 mg 10-prosenttista palladium/puuhiili-
katalyyttiä, hydrattiin 50 psi:n paineessa kunnes TLC-
analyysi osoitti reaktion päättyneen. Seos suodatettiin
"Hyflo" (kauppanimi)-patjan läpi ja vesikerros erotettiin
ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä
25 harmahtavan valkeana kiinteänä aineena (46 mg).

δ (D_2O) 1,31 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 3,33 (3H, s), 3,19-3,66
(4H, m), 3,91 (1H, dd, $J=6,0, 1,3\text{Hz}$), 4,20-4,27 (1H, m),
4,65 (2H, s), 5,61 (1H, d, $J=1,2\text{Hz}$).

Esimerkki 101

30 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-
3-(5-fenyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio-etyyli-
1-tio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-
eeni-2-karboksylaatti

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 116 mg 4-nitro-
35 bentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-

3-tiokso-1-atsabisyklo/ $\overline{3,2,0}$ /hept-2-eeni-2-karboksy-
laattia 10 ml:ssa kuivaa THF:a, lisättiin 106 mg 5-(1-
jodietyyli-2-fenyyli-1,3,4-oksadiatsolia ja 41 mg
di-isopropyylietyyliamiinia. Liuosta sekoitettiin huo-
neen lämpötilassa 2,5 tuntia ja liuottimet haihdutettiin
5 pois vakuuissa. Jäännös kromatografioitiin silikagee-
lillä eluoimalla heksaani-etyyliasetatti-seoksin, jol-
loin saatiin otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena hart-
sina (66 mg).

10 δ (CDCl₃) 1,36 (3H, d, J=6,3Hz), 1,96-2,05 (3H, m), 3,81
(1H, m), 4,26-4,38 (1H, m), 5,19-5,50 (3H, m), 5,73 (1H,
d, J=1,6Hz), 7,57-8,31 (4H, m), 7,65-8,11 (5H, m).

Esimerkki 102

15 Kalium-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-fen-
yyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tioetyyli-1-tio)-
7-okso-4-tia-1-atsabisyklo/ $\overline{3,2,0}$ /hept-2-eeni-2-
karboksylaatti

Seosta, jossa oli 66 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-
6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-fenyyli-1,3,4-oksadiatsol-
20 2-yyli-tio-etyyli-1-tio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo-
 $\overline{3,2,0}$ /hept-2-eeni-2-karboksylaattia 10 ml:ssa etyyli-
asetattia, 11,3 mg kaliumvetykarbonaattia vedessä (10
ml), ja 130 mg 10-prosenttista palladium/puuhiili-kata-
lyyttiä, hydrattiin 50 psi:n paineessa kunnes TLC-ana-
25 lyysi osoitti reaktion päättyneen. Seos suodatettiin
"Hyflo" (kauppanimi)-patjan läpi ja vesikerros erotet-
tiin ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdis-
tettä harmahavan valkeana kiinteänä aineena (32 mg).

ν maks. (KBr) 1765 cm⁻¹

30 δ (D₂O) 1,20 (3H, d, J=6,3Hz), 1,85-1,95 (3H, m),
3,75-3,66 (1H, m), 4,13-4,26 (1H, m), 5,19-5,42 (1H, m),
5,62-(1H, d, J=1Hz), 7,60-8,12 (5H, m).

Esimerkki 103

35 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-
3-(5-fenyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio-etyyli-2-
tio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo/ $\overline{3,2,0}$ /hept-2-eeni-2-
karboksylaatti

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 218 mg 4-nitro-
bentsyyli-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-7-okso-4-tia-
3-tiokso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksy-
laattia 5 ml:ssa kuivaa THF:a, lisättiin 189 mg 2-(2-
5 jodietyyli-5-fenyyli-1,3,4-oksadiatsolia ja 81 mg
di-isopropyylietyyliamiinia. Liuosta sekoitettiin huo-
neen lämpötilassa 2 tuntia ja liuottimet haihdutettiin
pois vakuuissa. Jäännös kromatografioitiin silikageelil-
lä eluoimalla heksaani/etyyliasetaatti-seoksin, jolloin
10 saatiin otsikon yhdistettä vaaleanruskeana hartsina
(176 mg).
 ν_{maks} (CHCl₃) 1791 cm⁻¹
 δ (CDCl₃) 1,36 (3H, d, J=6,3Hz), 3,41-3,63 (4H, m), 3,77
(1H, dd, J=6,6, 1,4Hz), 4,19-4,35 (1H, m), 5,21, 5,47
15 (2H, ABq, J=13,7Hz), 5,70 (1H, d, J=1,4Hz), 7,46-8,28
(9H, m).

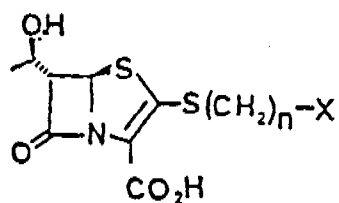
Esimerkki 104

Kalium-(5R,6S)-6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-fenyy-
li-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli-tio-etyyli-2-tio)-7-
20 okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-
karboksylaatti

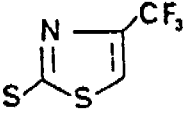
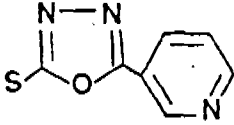
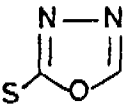
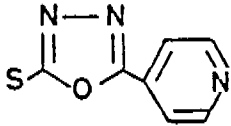
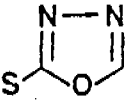
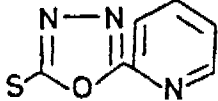
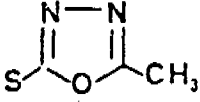
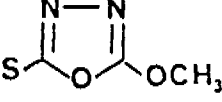
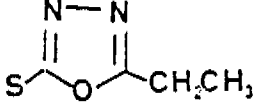
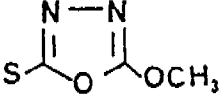
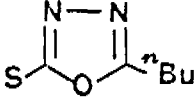
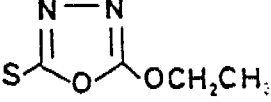
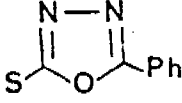
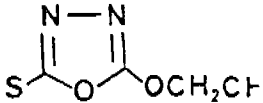
Seosta, jossa oli 166 mg 4-nitrobentsyyli-(5R,6S)-
6-(1(R)-hydroksietyyli)-3-(5-fenyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-
yyli-tio-etyyli-2-tio)-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]-
25 hept-2-eeni-2-karboksylaattia 10 ml:ssa etyyliasetaattia,
28 mg kaliumvetykarbonaattia vedessä (10 ml), ja 332 mg
10-prosenttista palladium/puuhiili-katalyyttiä, hydrat-
tiin 50 psi:n paineessa kunnes TLC-analyysi osoitti reak-
tion päättyneen. Seos suodatettiin "Hyflo" (kauppanimi)-
30 patjan läpi ja vesikerros erotettiin ja kylmäkuivattiin,
jolloin saatiin otsikon yhdistettä tummana kiinteänä ai-
neena (73 mg).

$\nu_{\text{maks.}}$ (KBr) 1786 cm⁻¹
 δ (D₂O) 1,9 (3H, d, J=6,4Hz), 3,16-3,68 (4H, m), 3,71 (1H,
35 dd, J=5,7, 1,3Hz), 4,11-4,22 (1H, m), 5,51 (1H, d, J=1,3Hz),
7,53-8,06 (5H, m).

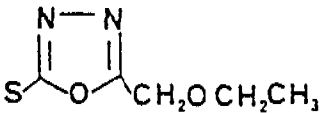
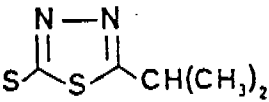
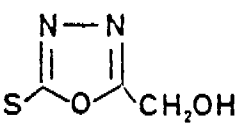
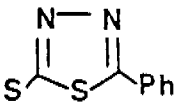
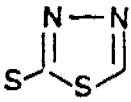
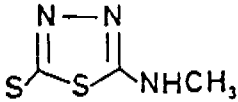
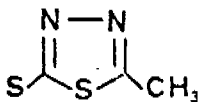
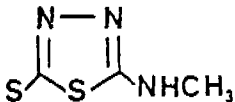
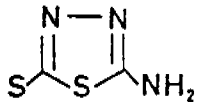
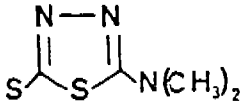
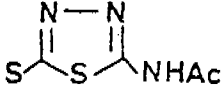
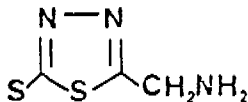
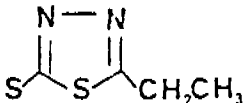
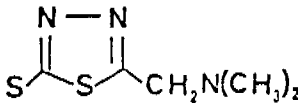
Seuraava taulukko esittää lisäesimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä, joita on valmistettu samalla tavalla kuin edellä olevissa esimerkeissä selostettuja yhdisteitä.

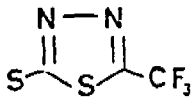
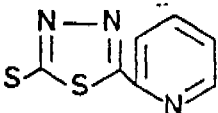
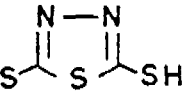
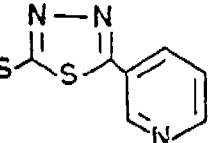
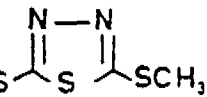
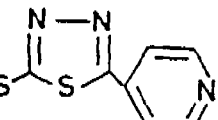
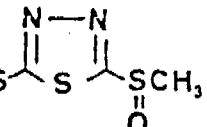
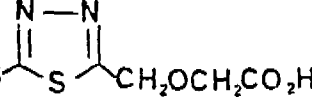
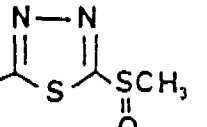
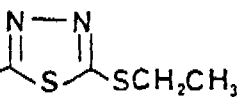
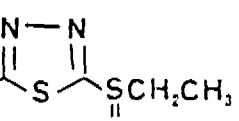
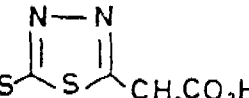


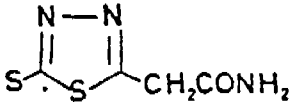
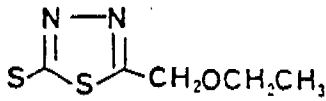
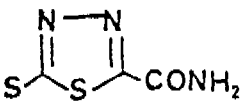
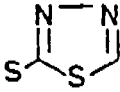
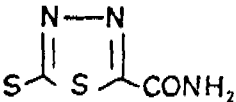
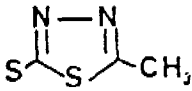
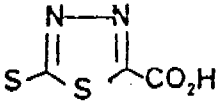
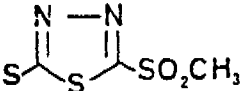
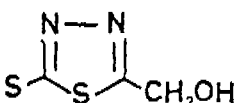
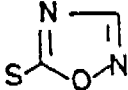
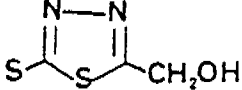
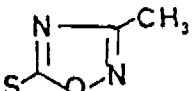
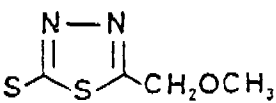
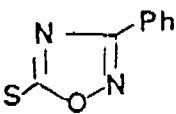
n	X	n	X
1		1	
2		2	
1		1	
1		1	
1		1	
2		1	

n	X	n	X
2		1	
1		2	
2		1	
2		1	
1		2	
1		1	
2		2	

n	X	n	X
1	<chem>FC(F)(F)C1=CN=NS1=S</chem>	1	<chem>NCNC1=NS=NC1=S</chem>
1	<chem>OC(=O)CC1=CN=NS1=S</chem>	1	<chem>CN(C)CC1=NS=NC1=S</chem>
1	<chem>CCOC(=O)CC1=CN=NS1=S</chem>	1	<chem>OC(=O)COCC1=NS=NC1=S</chem>
1	<chem>NC(=O)CC1=NS=NC1=S</chem>	2	<chem>OC(=O)COCC1=NS=NC1=S</chem>
1	<chem>NC(=O)C1=NS=NC1=S</chem>	1	<chem>CCOC(=O)COCC1=NS=NC1=S</chem>
1	<chem>OC(=O)C1=NS=NC1=S</chem>	1	<chem>NC(=O)COCC1=NS=NC1=S</chem>
2	<chem>NC(=O)C1=NS=NC1=S</chem>	2	<chem>COCC1=NS=NC1=S</chem>

n	X	n	X
1	 <chem>CCOc1cnc(s1)S</chem>	1	 <chem>CC(C)Cc1cnc(s1)S</chem>
1	 <chem>OCc1cnc(s1)S</chem>	2	 <chem>c1ccccc1c2cnc(s2)S</chem>
2	 <chem>*c1cnc(s1)S</chem>	1	 <chem>CNC(=O)c1cnc(s1)S</chem>
2	 <chem>Cc1cnc(s1)S</chem>	2	 <chem>CNC(=O)c1cnc(s1)S</chem>
1	 <chem>Nc1cnc(s1)S</chem>	1	 <chem>CN(C)C(=O)c1cnc(s1)S</chem>
1	 <chem>CC(=O)Nc1cnc(s1)S</chem>	1	 <chem>NCCc1cnc(s1)S</chem>
2	 <chem>CCc1cnc(s1)S</chem>	1	 <chem>CN(C)CCc1cnc(s1)S</chem>

n	X	n	X
2		1	
1		1	
1		1	
1		1	
2		1	
1		1	
1		1	

n	X	n	X
1		1	
1		1	
2		1	
1		1	
1		1	
2		1	
1		1	

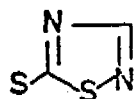
n

X

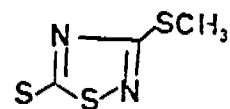
n

X

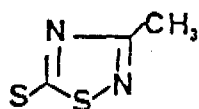
1



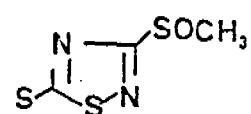
1



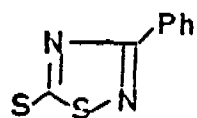
1

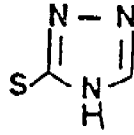
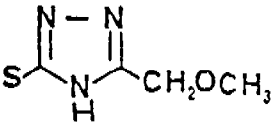
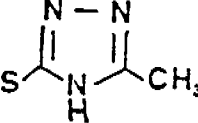
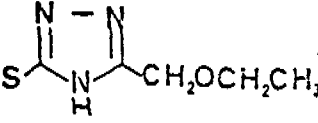
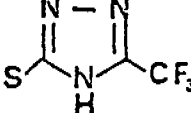
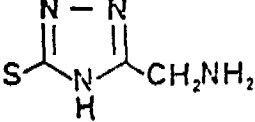
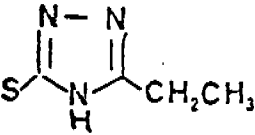
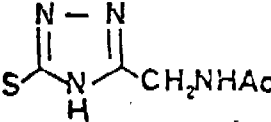
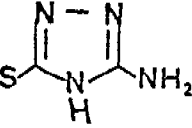
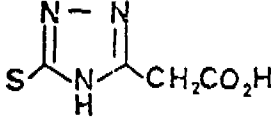
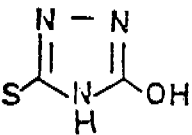
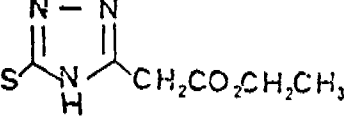
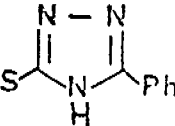
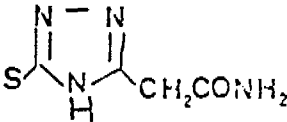


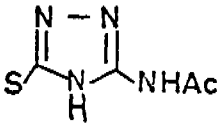
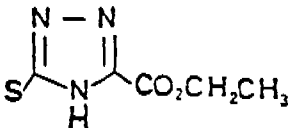
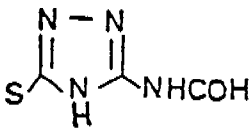
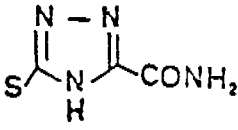
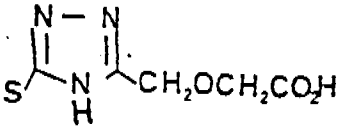
1

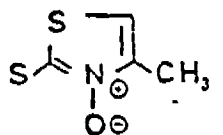
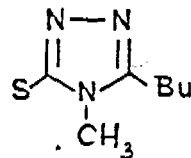
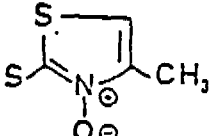
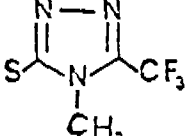
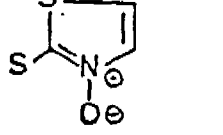
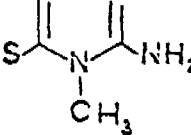
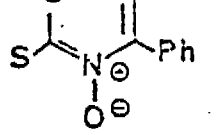
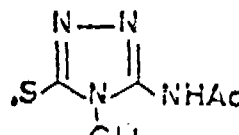
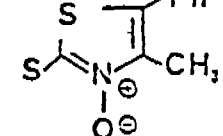
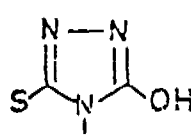
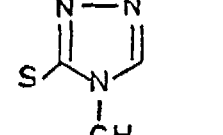
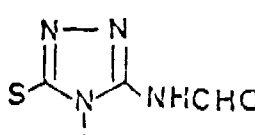
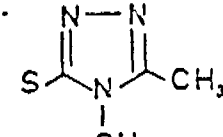
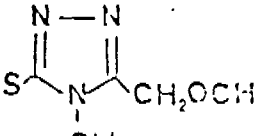


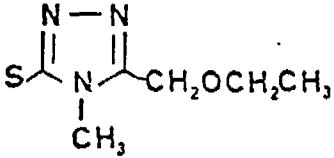
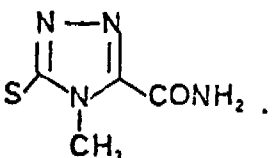
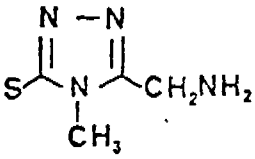
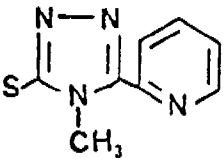
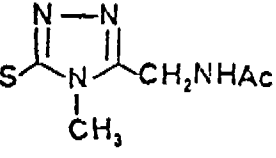
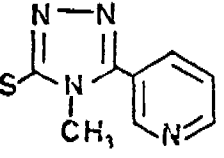
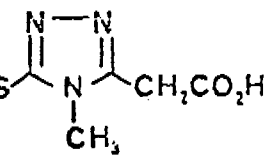
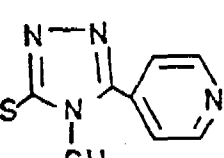
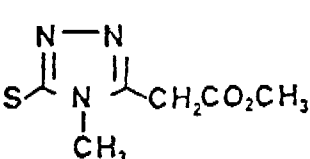
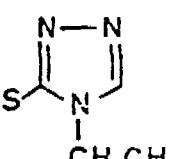
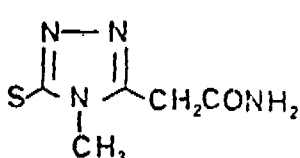
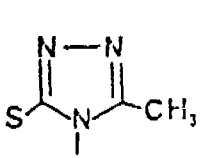
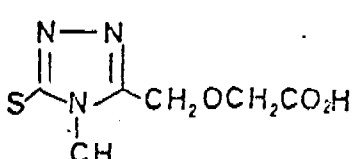
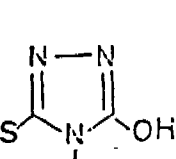
1

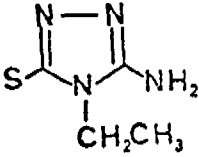
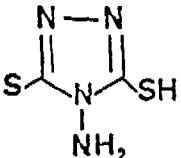
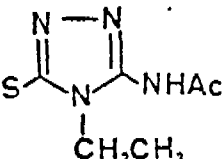
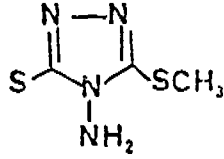
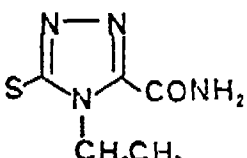
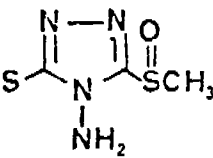
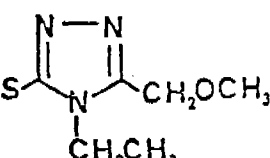
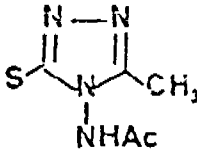
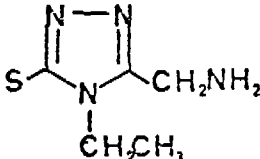
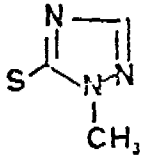
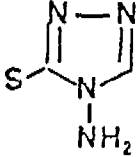
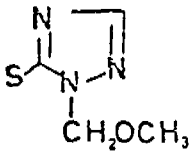
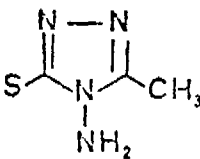
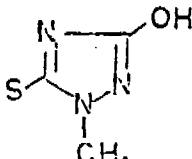


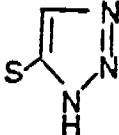
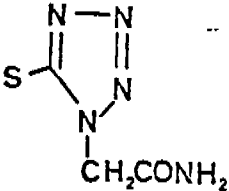
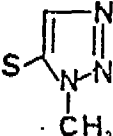
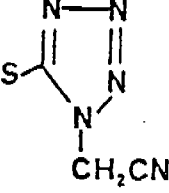
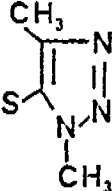
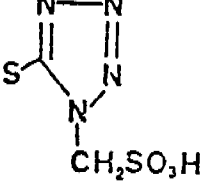
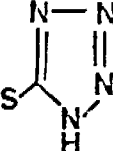
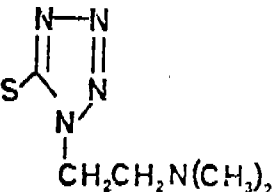
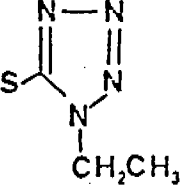
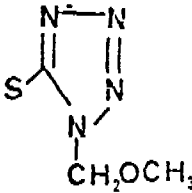
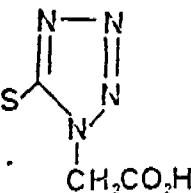
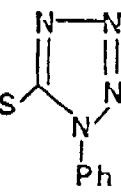
n	X	n	X
2		1	
1		1	
1		1	
1		1	
1		1	
1		1	
1		1	

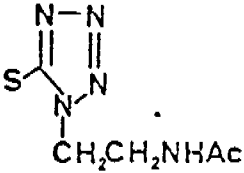
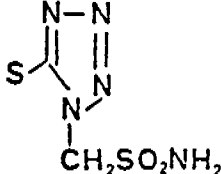
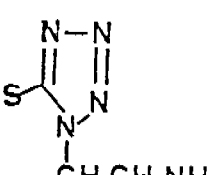
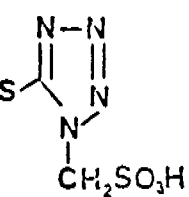
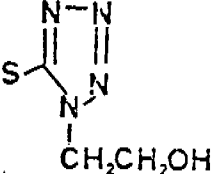
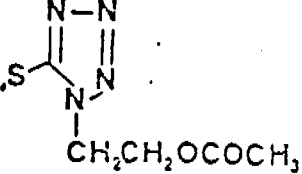
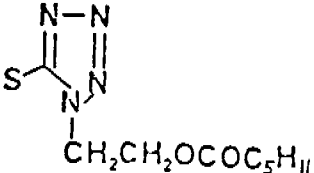
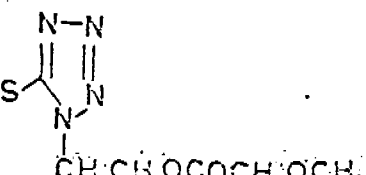
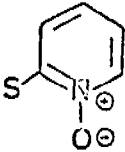
n	X	n	X
1		1	
1		1	
1			

n	X	n	X
1		1	
2		2	
1		1	
1		1	
1		1	
1		1	
1		1	

n	X	n	X
1	 <chem>CCSC1=NC(=C(C1)COC)N(C)=N</chem>	1	 <chem>CC1=NC(=C(C1)C(=O)N)N=N</chem>
1	 <chem>CC1=NC(=C(C1)CN)N=N</chem>	1	 <chem>CC1=NC(=C(C1)c2ccncc2)N=N</chem>
1	 <chem>CC1=NC(=C(C1)CNC(=O)C)N=N</chem>	1	 <chem>CC1=NC(=C(C1)c2ccncc2)N=N</chem>
1	 <chem>CC1=NC(=C(C1)CC(=O)O)N=N</chem>	1	 <chem>CC1=NC(=C(C1)c2ccncc2)N=N</chem>
1	 <chem>CC1=NC(=C(C1)CC(=O)OC)N=N</chem>	1	 <chem>CCSC1=NC(=C(C1)N)N=N</chem>
1	 <chem>CC1=NC(=C(C1)C(=O)N)N=N</chem>	1	 <chem>CCSC1=NC(=C(C1)C)N(C)=N</chem>
1	 <chem>CC1=NC(=C(C1)CC(=O)OCC)N=N</chem>	1	 <chem>CCSC1=NC(=C(C1)O)N=N</chem>

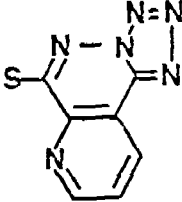
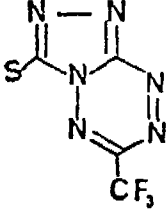
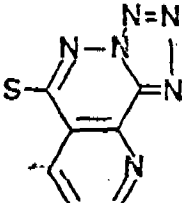
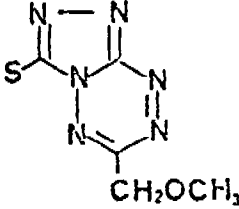
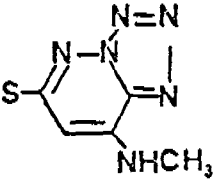
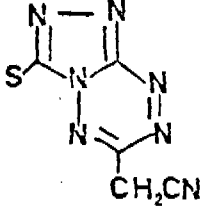
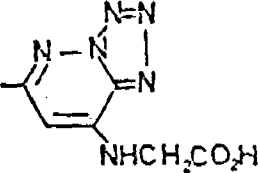
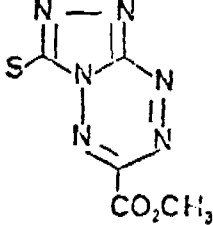
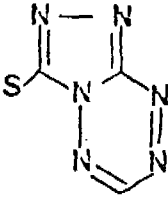
n	X	n	X
1	 <chem>CCN1C(S)=NN=C1</chem>	1	 <chem>NC1C(S)=NN=C1S</chem>
1	 <chem>CCNC(=O)N1C(S)=NN=C1</chem>	1	 <chem>CN1C(S)=NN=C1SC</chem>
1	 <chem>CCNC(=O)N1C(S)=NN=C1</chem>	1	 <chem>NC1C(S)=NN=C1S(=O)(=O)C</chem>
1	 <chem>CCN1C(S)=NN=C1CO</chem>	1	 <chem>CC(=O)N1C(S)=NN=C1CO</chem>
1	 <chem>CCN1C(S)=NN=C1CN</chem>	1	 <chem>CN1C(S)=NN=C1</chem>
1	 <chem>NC1C(S)=NN=C1</chem>	1	 <chem>COCN1C(S)=NN=C1</chem>
1	 <chem>CN1C(S)=NN=C1</chem>	1	 <chem>CN1C(S)=NN=C1O</chem>

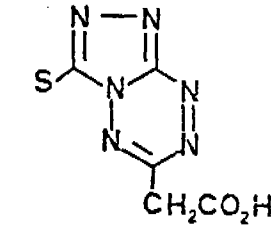
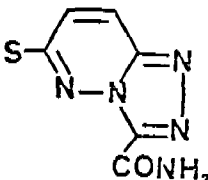
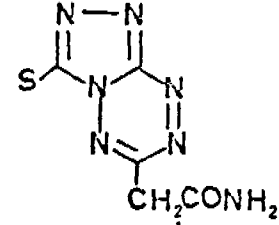
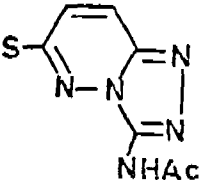
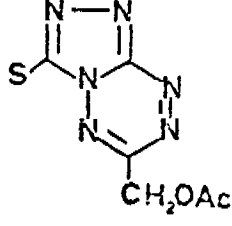
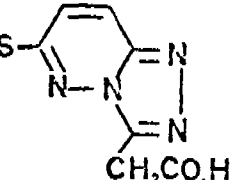
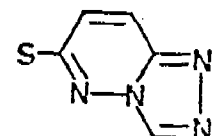
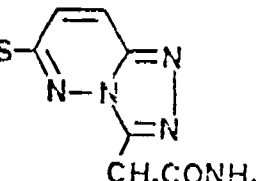
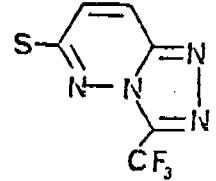
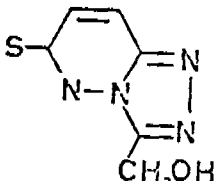
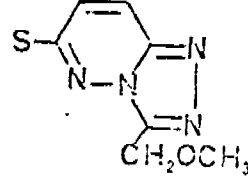
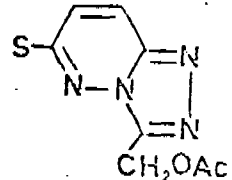
n	X	n	X
1		2	
1		2	
1		1	
2		1	
1		1	
1		1	

n	X	n	X
2	 <chem>CC(=O)NCCc1nn[n-]c1S</chem>	1	 <chem>NS(=O)(=O)CCc1nn[n-]c1S</chem>
1	 <chem>NCCc1nn[n-]c1S</chem>	2	 <chem>OS(=O)(=O)CCc1nn[n-]c1S</chem>
1	 <chem>OCCc1nn[n-]c1S</chem>		
1	 <chem>CC(=O)OCCc1nn[n-]c1S</chem>		
1	 <chem>CCCC(=O)OCCc1nn[n-]c1S</chem>		
1	 <chem>COC(=O)OCCc1nn[n-]c1S</chem>	1	 <chem>c1cc[n-]c1c2nn[n-]c2S</chem>

n	X	n	X
1		1	
1		1	
1		1	
1		1	
1		1	
1		1	
1		1	

n	X	n	X
2		1	
2		1	
1		1	
1		1	
1		1	
1		1	
1			

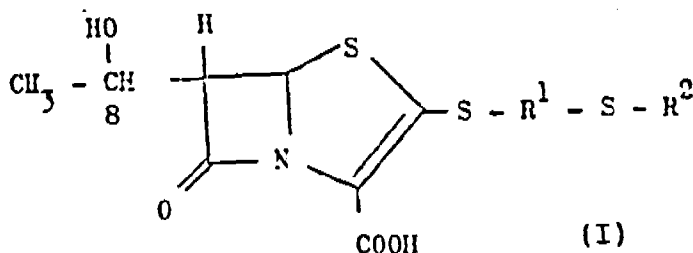
n	X	n	X
1		1	
1		1	
1		1	
1		1	
1			

n	X	n	X
1	 <chem>Nc1nc2nc(nc2n1)C(=S)S</chem>	1	 <chem>NC(=O)CN1C=NC2=C(N1)N=CN2S</chem>
1	 <chem>Nc1nc2nc(nc2n1)C(=S)S</chem>	2	 <chem>CC(=O)Nc1nc2nc(nc2n1)C(=S)S</chem>
1	 <chem>CC(=O)OCc1nc2nc(nc2n1)C(=S)S</chem>	1	 <chem>Nc1nc2nc(nc2n1)C(=S)S</chem>
1	 <chem>Nc1nc2nc(nc2n1)C(=S)S</chem>	1	 <chem>Nc1nc2nc(nc2n1)C(=S)S</chem>
1	 <chem>C(F)(F)Fc1nc2nc(nc2n1)C(=S)S</chem>	1	 <chem>OCc1nc2nc(nc2n1)C(=S)S</chem>
1	 <chem>COCc1nc2nc(nc2n1)C(=S)S</chem>	1	 <chem>CC(=O)OCc1nc2nc(nc2n1)C(=S)S</chem>

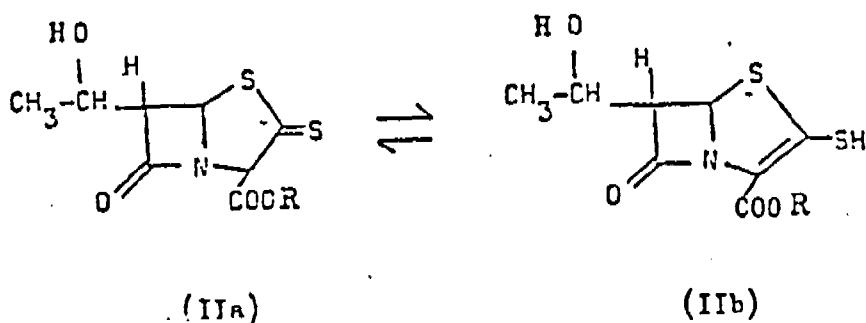
n	X	n	X
1		1	
2		2	
1		1	
1		1	
1		1	
1		1	
1		1	

Patenttivaatimukset:

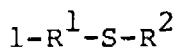
1. Menetelmä yhdisteen, jonka yleiskaava I on



10 jossa R^1 merkitsee alkyleeni-, alkenyleeni- tai alkiny-
leeniryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja R^2 merkitsee
heterosyklistä ryhmää, jossa on viisi-jäseninen tai
6-jäseninen rengas, jossa on enintään 4 heteroatomia
15 ryhmästä happi, rikki ja typpi, ja joka on liittynyt
viereiseen rikkiatomiin rengas-hiiliatomin välityksellä,
ja sen fysiologisesti hyväksyttävien esterien ja suolo-
jen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yleis-
kaavan IIa mukaisen yhdisteen tai yleiskaavan IIb mukai-
20 sen yhdisteen tai niiden seoksen



30 joissa R on ryhmä, joka on poistettavissa hydrolysoimalla,
fotolysoimalla, pelkistämällä tai entsyymien vaikutuksen
alaisena, annetaan reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen



35 kanssa, jossa R^1 , R^2 ovat edellä määritellyjä ja L mer-

- kitsee poistuvaa ryhmää, joka on korvattavissa nukleo-
fiilisella ryhmällä, suorittamalla reaktio yleensä emäk-
sen läsnäollessa; ja haluttaessa suorittamalla yksi tai
useampi seuraavista vaiheista missä tahansa halutussa jär-
5 jestyksessä muodostuneen kaavan I mukaisen yhdisteen osalta:
- (i) kaavan I mukainen esteri muutetaan vastaavaksi vapaak-
si hapoksi,
 - (ii) kaavan I mukainen vapaa happo muutetaan esterikseen,
 - (iii) suoritetaan kaavan I mukaisen yhdisteen esterin vaih-
10 toesteröinti,
 - (iv) kaavan I mukainen vapaa happo tai esteri muutetaan
suolaksi, tai suola vapaaksi hapoksi, esteriksi tai muuk-
si suolaksi,
 - (v) poistetaan kaikki muut läsnäolevat suojaavat ryhmät
15 esteröintiryhmää lukuunottamatta,
 - (vi) ryhmän R^2 substituentti muutetaan muuksi substituen-
tikseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan liuottimessa,
20 joka on neutraali reaktio-olosuhteissa.

3. Patenttivaatimusten 1 ja/tai 2 mukainen menetel-
mä, t u n n e t t u siitä, että siinä käytetään ei-nuk-
leofiilista emästä.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-3 mukainen
25 menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktiolämpötila
on välillä $-80 - +30^{\circ}\text{C}$.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-4 mukainen
menetelmä, jossa R^1 merkitsee metyleeniryhmää.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-5 mukainen
30 menetelmä, jossa R^2 on viisi-jäseninen tai 6-jäseninen
rengas, jossa on 1-4 heteroatomia.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-6 mukainen
menetelmä, jossa R^2 merkitsee tiatsolyyli-radikaalia.

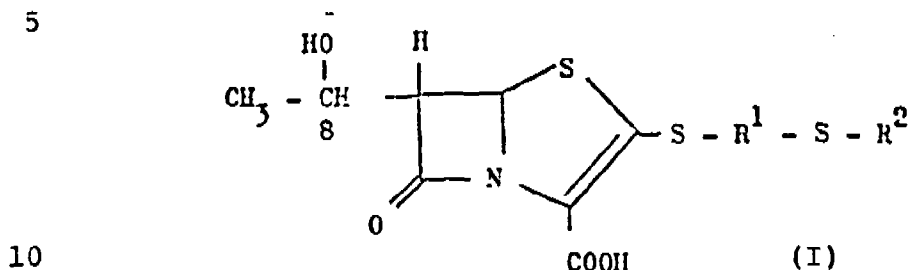
8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-6 mukainen
35 menetelmä, jossa R^2 merkitsee oksadiatsolyyli-radikaalia.

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, jossa R^2 merkitsee tiadiatsolyyli-radikaalia.

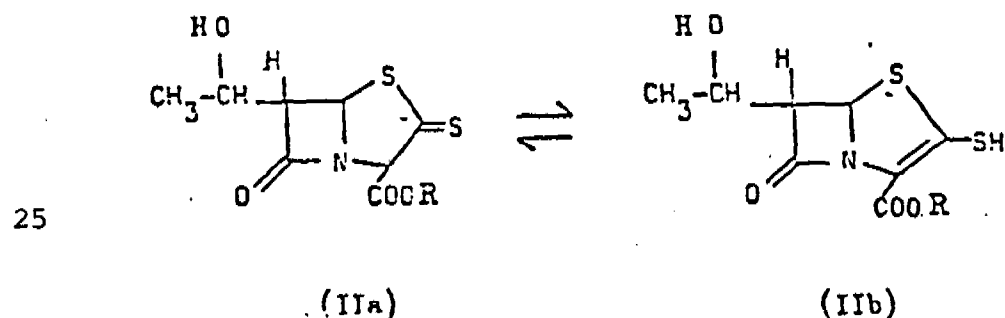
10. Menetelmä farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 mukaisen yleiskaavan I mukainen vaikuttava aineosa
5 sekoitetaan farmaseuttisesti sopivan kantajan kanssa.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med den allmänna formeln I



vari R^1 betecknar en alkylen-, alkenylen- eller alkynylen-grupp med 1-4 kolatomer, och R^2 är en heterocyklisk grupp med 5- eller 6-komponentig ring och med upp till 4 heteroatomer, vilka valts bland syre, svavel och kväve, och bunden vid den närliggande svavelatomen via en ringkolatom; och av fysiologiskt fördragbara estrar och salt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar en förening med den allmänna formeln IIa eller en förening med den allmänna formeln IIb eller en blandning av dessa



vari R är en genom hydrolysis avspjälkbar grupp, genom fotolys, genom reduktion eller genom enzyminverkan med en förening med formeln III



vari R^1 , R^2 är som ovan angivits och L betecknar en avgående grupp, vilken kan ersättas med en nukleofilisk grupp, under huvudsakligt utförande av reaktionen i närvaro av en bas;

och, ifall önskvärt, utför ett eller flera av de nedanstående stegen i valfri ordning med en resulterande förening med formeln I:

- (i) omvandlar en ester med formeln I till motsvarande fria syra;
- (ii) omvandlar en fri syra med formeln I till en ester därav;
- (iii) transföreststrar en ester av en förening med formeln I;
- (iv) omvandlar en fri syra eller en ester med formeln I till ett salt, eller ett salt till en fri syra, en ester eller ett annat salt;
- (v) avlägsnar eventuella andra närvarande skyddsgrupper än en föreststringsgrupp;
- (iv) omvandlar en substituent på en grupp R^2 till en annan substituent.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför reaktionen i ett lösningsmedel, vilket är inert under reaktionsförhållandena.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 och/eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder en icke-nukleofilisk bas.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionstemperaturen är från -80° till $+30^{\circ}\text{C}$.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 betecknar en metylengrupp.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 är en 5- eller 6-komponentig ring med 1-4 heteroatomer.

7. Förfarande enligt patentkraven 1-6, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 betecknar en tiazolyradikal.

8. Förfarande enligt patentkraven 1-6, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 är en oxadiazolyradikal.

9. Förfarande enligt patentkraven 1-6, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 är en oxadiazolyradikal.

t e c k n a t därav, att R^2 är en tiadiazolyradikal.

10. Förfarande för framställning av ett farmaceutiskt preparat, k ä n n e t e c k n a t därav, att en aktiv ingrediens med den allmänna formeln I enligt
- 5 patentkravet 1 blandas med en farmaceutiskt lämplig bärare.