

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 791991 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 791991

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 21.06.1979

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 21.06.1979

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

22.06.1978 JP 74868/1978 11.09.1978 JP 110627/1978

26.04.1979 JP 50841/1979

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha**, 5-1, 5-Chome, Ukima, Kita-ku, Tokio Japan, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Nebashi, Toshiyuki**, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

**2 •Harada, Yusuke**, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

**3 •Endo, Hisao**, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

**4 •Kimura, Takao**, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

**5 •Okazaki, Hiroshi**, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

**6 •Ogawa, Haruki**, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

**7 •Shindo, Minoru**, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

**8 •Oi, Nobuhiro**, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

**9 •Aoki, Bunya**, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

**10 •Shinozaki, Teizo**, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

**11 •Moro, Kanji**, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

**12 •Matsunaga, Isao**, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

**13 •Noto, Takao**, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Kefalosporiinijohdannaisia.**

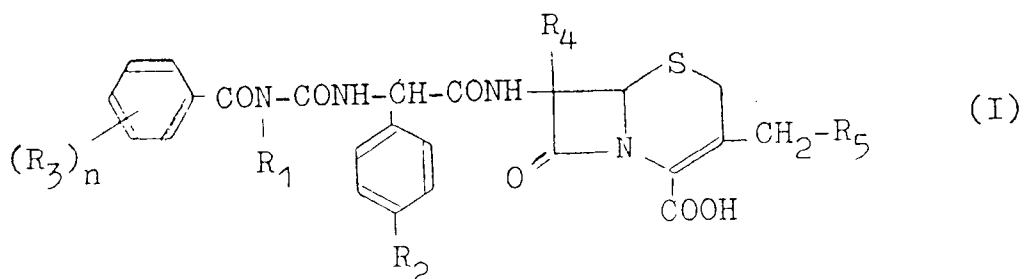
**Kefalosporinderivat.**

Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 5-1, 5-chome, Ukima,  
Tokio, Japani

# Kefalosporiinijohdannaisia - Kefalosporinderivat

Tämä keksintö koskee kefalosporiinijohdannaisia, jolla on laaja bakteerien vastainen spektri ja bakteerien vastainen vaikutus erilaisiin gram-negatiivisiin ja gram-positiivisiin bakteereihin.

Erityisesti tämä keksintö koskee seuraavan kaavan omaavaa kefalosporiinijohdannaista ja sen suolaa



jossa  $R_1$  on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä,  $R_2$  on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmä,  $R_3$  on hydroksyyli-ryhmä tai alempi-alkanoyyli-oksyyli-ryhmä,  $n$  on 2 tai 3, vähintään kaksi ryhmistä  $R_3$  liittyvät

viereisiin hiiliatomeihin, substituentti  $R_3$  on 3-5-asemassa, kun  $R_1$  on alempi alkyyliryhmä ja  $R_3$  on hydroksyyliiryhmä ja 2-6-asemassa, kun  $R_1$  ja  $R_3$  ovat muita substituentteja,  $R_4$  on vetyatomi tai metoksyyliryhmä ja  $R_5$  on asetoksyyliryhmä tai  $-S-R_6$  (jossa  $R_6$  on viisijäseninen heterosyklinen rengas, jossa on yksi tai useampi typpi-atomi ja valinnaisesti rikki-atomi renkaan ollessa substituomaton tai substituoitu alempi-alkyyli-ryhmällä).

Kefalosporiinijohdannaisia, joiden 7-asyyliamidosivuketjun  $\lambda$ -asemassa on bentsoyyliureidoryhmä, on kuvattu esim. US-patenteissa 3 925 368 ja 4 061 630, brittiläisissä patenteissa 1 479 711, 1 498 025, 1 505 885, 1 508 314, 1 518 722 ja 1 521 073 ja länsisaksalaisessa hakemusjulkaisussa 2 653 621. Mutta mikään näistä viitteistä ei käsittele hydroksyyli-ryhmää tai alempi-alkanoyylioksyyliryhmää vastaavan bentsoyyli-ryhmän substituenttina.

Joskin US-patentissa 3 687 949, brittiläisessä patentissa 1 525 626 ja japanilaisessa patenttijulkaisussa 5787/77 mainitaan substituenttina alempi-alkanoyylioksyyliryhmä, ne eivät mainitse hydroksyyli-ryhmää. Mutta kolme yllä olevaa viitettä julkistavat vain yleiskuvauksessaan alempi-alkanoyylioksyyliryhmän yhtenä monista substituentteista ja niissä ei ole julkistettu kahta [tai kolmea] alempi-alkanoyylioksyyliryhmää, joista ainakin kaksi liittyy viereisiin hiiliatomeihin. Lisäksi viitteissä ei ole julkistettu erityistä yhdistettä, jossa bentsoyyli-ryhmän substituenttina olisi alempi-alkanoyylioksyyliryhmä (-ryhmiä).

Kuten yllä on esitetty tämän keksinnön kaavan (I) edustama kefalosporiinijohdannainen on uusi.

Tämän keksinnön johdannaisella on huomattava bakteerien vastainen vaikutus sekä gram-positiivisiin että gram-negatiivisiin bakteereihin. Erityisesti lajeihin *Pseudomonas* ja *Serratia* kuuluihin bakteereihin tämän keksinnön yhdisteellä on selvästi suurempi bakteerien vastainen vaikutus kuin kefatsoriinilla, kefaloridiinillä tai muilla laajasti käytetyillä kefalosporiiniantibiooteilla.

Tämän keksinnön kohdeyhdisteen toiminta, esim. imeytyminen, poistuminen, jakautuminen, aineenvaihdunta jne. on erinomainen in vivo annon jälkeen. Sillä on myös huomattava kyky estää bakteeri-infektiota. Näiden ominaisuuksien ansiosta tämän keksinnön

yhdisteet ovat käyttökelpoisia bakteerien vastaisia aineita.

Tämän keksinnön yhdisteistä kaavan (I) yhdiste, jossa  $R_3$  on alempi-alkanoyylioksyyliryhmä, ei vain sinänsä ole käyttökelpoinen vaan myös käyttökelpoinen välituote, koska poistamalla alempi-alkanoyyliryhmä saadaan kaavan (I) yhdiste jossa  $R_3$  on hydroksyyli-ryhmä.

Kaavassa (I)  $R_1$ :n edustama alempi alkyyliryhmä on 1-4 hiiliatomia sisältävä, haarautunut tai haarautumaton ryhmä, esim. metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyyl-, isobutyyl- tai tert.-butyyliryhmä. Suositeltavia ovat metyyli- ja etyyliryhmä.  $R_3$ :n edustaman alempi-alkanoyylioksyyliryhmän alempi-alkanoyyliryhmä on 2-4 hiiliatomia sisältävä, haarautunut tai haarautumaton ryhmä, jonka esimerkkejä ovat asetyyli-, propionyyli-, n-butyryyli- ja isobutyryyliryhmä. Suositeltava on asetyyli-ryhmä.

Kun  $R_1$  on alempi alkyyliryhmä ja  $R_3$  on hydroksyyli-ryhmä ja jos hydroksyyli-ryhmä on bentsoyyliytimen 2- tai 6-asemassa, ureidoryhmä tulee pysymättömäksi rajoittaen siten substituentin  $R_3$  asemaa. Niinpä kun  $R_1$  on alempi alkyyliryhmä ja  $R_3$  on hydroksyyli-ryhmä, substituentin  $R_3$  pitää olla joko 3- tai 4-asemassa tai 3-, 4- tai 5-asemassa.  $R_1$ :n ja  $R_3$ :n muilla yhdistelmillä substituentti  $R_3$  on joko 2- tai 3-asemassa, 3- ja 4-asemassa, 2-, 3- ja 4-asemassa, 3-, 4-, ja 5-asemassa, 2-, 4- ja 5-asemassa, 2-, 3- ja 5-asemassa tai 2-, 3- ja 6-asemassa ja suositeltavia ovat 2- ja 3-asema, 3- ja 4-asema tai 3-, 4- ja 5-asema.

Kaavan (I)  $R_6$ :n edustama viisijäseninen heterosyklinen ryhmä on esim. 1,3,4-tiadiatsoli, triatsoli tai tetratsoli, jotka voivat olla substituoimattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla alemmalla alkyyliryhmällä. Alempi alkyyli on 1-3 hiiliatomia sisältävä, haarautunut tai haarautumaton ryhmä, jonka esimerkkejä ovat metyyli-, etyyli-, n-propyyli- ja isopropyyli-ryhmä. Metyyli-ryhmä on suositeltava.

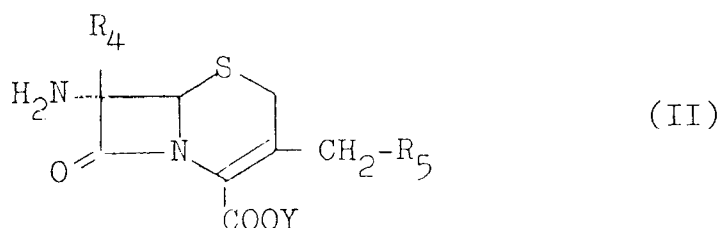
Koska tämän keksinnön kefalosporiinijohdannaisissa on karboksyyli-ryhmä, tämä pystyy muodostamaan suoloja erilaisten emäksisten aineiden kanssa. Myös kaikki tällaiset suolat kuuluvat tämän keksinnön patenttisuojapiiriin. Esimerkkejä tämän keksinnön yhdisteen suolasta ovat epäorgaaniset emässuolat kuten alkalimetallien, esim.

natriumin ja kaliumin suolat, maa-alkalimetallien, esim. kalsiumin suolat ja orgaaniset emässuolat kuten prokaiini- ja dibentsyylietyleenidiamiinisuolet. Nämä suolat voidaan valmistaa tavalliseen tapaan, so. käsittelemällä kefalosporiinijohdannaisen vapaata karboksyyliiryhmää yllä kuvatuilla epäorgaanisilla tai orgaanisilla emäksillä.

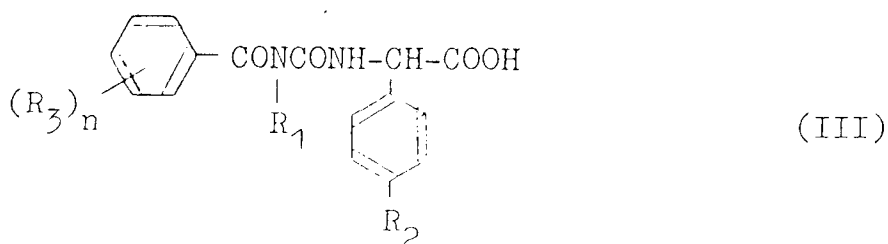
Koska 7-asetamidoryhmässä on epäsymmetrinen hiiliatomi tämän keksinnön eräät lopulliset yhdisteet ovat optisina isomeereinä, esim. DL-, D- ja L-isomeereinä. Myös kaikki nämä isomeerit kuuluvat tämän keksinnön patenttisuojapiiriin.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää kaavan (I) kefalosporiinijohdannaisen tai sen suolan valmistamiseksi.

Tämän keksinnön erään toteuttamismuodon mukaan menetelmä tunnetaan siitä, että annetaan 7-aminokefalosporiinin, joka on kaavaa



jossa  $R_4$  ja  $R_5$  merkitsevät kuten yllä ja Y on vetyatomi tai karboksyyliiryhmän suojaryhmä tai sen reaktiokykyisen johdannaisen reagoida substituoidun ureidofenyylitikkahapon kanssa, joka on kaavaa



jossa  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ja n merkitsevät kuten yllä, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa ja kun Y on suojaryhmä, poistetaan tämä ryhmä.

1

1

~~it~~

(III)  $R_3$  on alemp-alkanoyylioksyyliryhmä ja  $R_2$  on vetyatomi.

Käytettäessä kaavan (II) yhdistettä, jossa Y on karboksyyli-ryhmän suojaryhmä, imidinmuodostusreaktio voidaansuorittaa tehokkaasti käyttämällä kondensoimisainetta kuten karbodi-imidiä, esim. N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä, N,N'-dietyylikarbodi-imidiä,

N-sykloheksyyli-N'-morfolinoetyylikarbodi-imidiä, N,N'-di-isopropylikarbodi-imidiä tai vastaavia muuttamatta ennalta substituoitu ureidofenyylitikkahappo reaktiokykyiseksi johdannaisekseen.

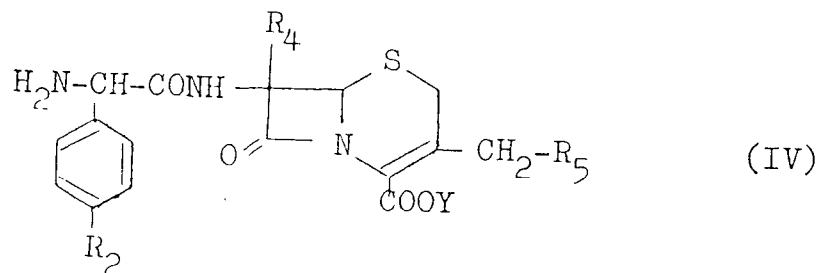
Yleensä amidinmuoðstusreaktio suoritetaan liuottimessa. Tässä reaktiossa käyttökelpoinen liuotin on reagoimaton orgaaninen liuotin kuten asetoni, tetrahydrofuraani, dimetyyöiformamidi, pyridiini, asetonitriili, dioksaani, kloroformi, dikloorimetaani ja etyyliasetaatti. Veteen sekoittuvia liuottimia voidaan käyttää vesiseoksena.

Joskin reaktio yleensä suoritetaan jäähdyttären tai ympäristölämpötilassa, se voidaan suorittaa lämmittäen ko. reaktanteista riippuen. Lämpötila on kuitenkin tavallisesti alueella  $-30-35^{\circ}\text{C}$  ja mieluiten  $-20^{\circ} - 20^{\circ}\text{C}$ . Joskin reaktioaika vaihtelee käytetystä reaktiolämpötilasta, ko. reaktantista ja liuottimesta riippuen, se voi olla useasta kymmenestä minuutista useaan kymmeneen tuntiin. Tavallisesti se on 0,5 - 48 tuntia ja mieluiten 1 - 24 tuntia.

Kohdeyhdisteen eristäminen reaktioseoksesta voidaan suorittaa tavalliseen tapaan, esim. uuttamalla orgaanisella liuottimella kuten dikloorimetaanilla, kloroformilla tai etyyliasetaatilla sekä kromatografioimalla silikageelillä, ioninvaihtohartsilla, silloitettulla dekstraanilla styreenin tai akryyliesterin erittäin huokoisella polymeerillä jne.

Kaavan (III) substituoitu ureidofenyylitikkahappo on uusi ja se voidaan helposti valmistaa esim. antamalla vastaavan  $\alpha$ -aminofenyylitikkahapon reagoida vastaavan bentsoyyli-isosyanaatin tai N-bentsoyyli-N-alempi-alkyylikarbamoyylihapogenidin kanssa, joiden karboksyyli-ryhmä on suojattu ja haluttaessa poistamalla suojaryhmät. Käyttökelpoista suojaryhmää ja menetelmää ryhmän poistamiseksi kuvataan yksityiskohtaisesti kaavan (IX) yhdisteen selityksen yhteydessä koskien erityisesti ryhmiä  $R_{21}$  ja  $R_{32}$ .

Tämän keksinnön toinen toteuttamismuoto koskee menetelmää kaavan (I) yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R_3$  on alempi-alka-noyylioksyyliryhmä, tai sen suolan valmistamiseksi. Tarkemmin menetelmä tunnetaan siitä, että annetaan  $\alpha$ -aminobentsyylikefalosporiinin, joka on kaavaa



jossa  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  ja Y merkitsevät kuten yllä, tai sen reaktio-  
kykyisen johdannaisen reagoida bentsoyyli-isosyanaatin kanssa.  
joka on kaavaa



jossa n merkitsee kuten yllä ja  $R_{31}$  on alempi-alkanoyylioksyyliryhmä, tai karbamoyylihalogenidin kanssa, joka on kaavaa



jossa n ja  $R_{31}$  merkitsevät kuten yllä,  $R_{11}$  on alempi alkyyyliryhmä ja  $X_1$  on halogeeniatomi ja sitten muutetaan tarvittaessa Y vetyatomiksi.

$\alpha$ -aminobentsyylikefalosporiinin reaktiokykyisellä johdannaisella tarkoitetaan johdannaista, jonka asyyyliryhmä  $\alpha$ -aminoryhmä on aktivoitu reaktiokykyiseen muotoon. Esim. trimetyylisilyyliryhmän liittäminen aminoryhmään riittää tarvittavaan amidinmuodostusreaktioon.

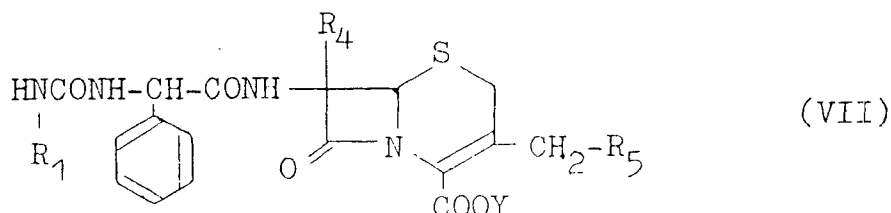
Kun Y kaavassa (IV) on suojaryhmä, ko. suojaryhmä ja menetelmä sen poistamiseksi, jotka tässä yhteydessä ovat käyttökelpoisia, ovat samat kuin kaavan (II) 7-aminokefalosporiinin yhteydessä.

Jos annetaan kaavan (V) bentsoyyli-isosyanaatin reagoida saadaan kaavan (I) kohdeyhdiste, jossa  $R_1$  on vetyatomi. Annettaessa reagoida karbamoyylihalogenidin kanssa muodostuu kaavan (I) yhdiste, jossa  $R_1$  on alempi alkyyyliryhmä.

Yleensä reaktio suoritetaan liuottimessa. Tässä reaktiossa käyttökelpoinen liuotin on reagoimaton orgaaninen liuotin kuten dikloorimetaani, 1,2-dikloorietaani, kloroformi, asetonitriili, asetoni, tetrahydrofuraani, etyyliasetatti, dioksaani jne. Voidaan käyttää jokaista veteen sekoittuvaa liuotinta vesiseoksena. Yleensä reaktio suoritetaan jäähdyttäen tai ympäristölämpötilassa. Tavallisesti lämpötila on alueella  $-30 - 35^{\circ}\text{C}$  ja mieluiten  $-20^{\circ} - 20^{\circ}\text{C}$ . Joskin reaktioaika vaihtelee käytetystä reaktiolämpötilasta, ko. reaktantista ja liuottimesta riippuen, se on tavallisesti useasta kymmenestä minuutista 24 tuntiin ja mieluiten 0,5 - 5 tuntia.

Kohdeyhdisteen eristäminen reaktioseoksesta on helposti suoritettavissa yllä kuvattuun tavalliseen tapaan.

Tämän keksinnön lisätoteuttamismuoto koskee menetelmää kaavan (I), jossa  $R_2$  on vetyatomi ja  $R_3$  on alempi-alkanoyylioksyli-ryhmä, kefalosporiinijohdannaisen ja sen suolojen valmistamiseksi. Tarkemmin menetelmä tunnetaan siitä, että annetaan  $\Delta$ -ureidobentsoylikefalosporiinin, joka on kaavaa



jossa  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  ja Y merkitsevät kuten yllä, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen reagoida bentsoyylihalogenidin kanssa, joka on kaavaa



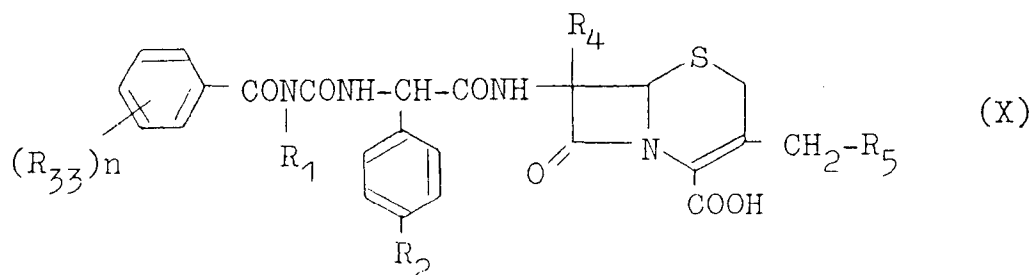
jossa n ja  $R_{31}$  merkitsevät kuten yllä ja  $X_2$  on halogeeniatomi ja muutetaan tarvittaessa Y vetyatomiksi.

Kaavan (VII)  $\gamma$ -ureidobentsyylikefalosporiinin reaktiokykyisellä johdannaisella tarkoitetaan johdannaista, jonka 7-aseman asyyyliryhmän ureidoryhmä on aktivoitu reaktiokykyiseen muotoon.

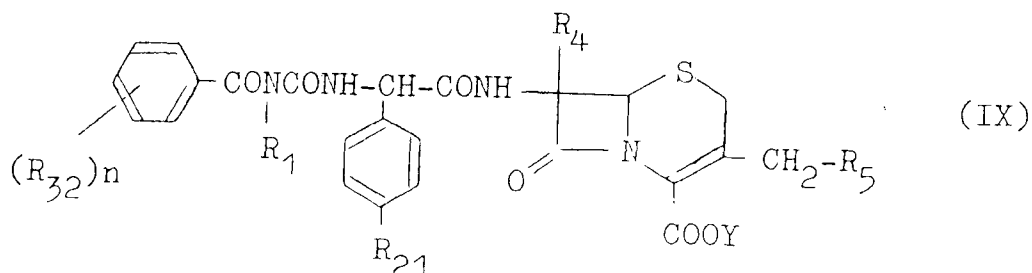
Reaktio suoritetaan mukavasti liuottimessa. Tässä reaktiossa käyttökelpoinen liuotin on reagoimaton orgaaninen liuotin kuten kloroformi, dikloorimetaani, tetrahydrofuraani, etyyliasetaatti, dioksaani, asetonitriili jne. Tavallisesti reaktiolämpötila on alueella  $-10 - 25^{\circ}\text{C}$  ja mieluiten  $0 - 10^{\circ}\text{C}$ . Joskin reaktioaika vaihtelee käytetystä reaktiolämpötilasta, ko. reaktanteista ja liuotimesta riippuen se tavallisesti on 1-48 tuntia ja mieluiten 1 - 10 tuntia.

Kohdeyhdisteen eristäminen seoksesta tapahtuu helposti yllä kuvattuun tavalliseen tapaan.

Tämän keksinnön lisätoteuttamismuoto koskee menetelmää kaavan (I) kefalosporiinijohdannaisen valmistamiseksi, jossa  $R_3$  on hydroksyyli-ryhmä. Tarkemmin menetelmä kefalosporiinijohdannaisen valmistamiseksi, joka on kaavaa



jossa  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  ja  $n$  merkitsevät kuten yllä ja  $R_{33}$  on hydroksyyli-ryhmä edellyttäen, että substituenttien  $R_{33}$  jokainen asema on sama kuin alla kuvatulla  $R_{33}$ :lla, tunnetaan siitä, että poistetaan suojaryhmä yhdisteestä, joka on kaavaa



jossa  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $Y$  ja  $n$  merkitsevät kuten yllä,  $R_{21}$  on vetyatomi, hydroksyyli-ryhmä tai suojattu hydroksyyli-ryhmä,  $R_{32}$  on hydroksyyli-ryhmä tai suojattu hydroksyyli-ryhmä edellyttäen, että ainakin kaksi ryhmistä  $R_{32}$  ovat liittyneet viereisiin hiiliatomeihin, substituentti  $R_{32}$  on 3-5-asemassa, kun  $R_1$  on alempi alkyyliryhmä ja 2-6-asemassa, kun  $R_1$  on vetyatomi ja edellyttäen, että ainakin yksi ryhmistä  $R_{21}$ ,  $R_{32}$  ja  $Y$  on suojaryhmä tai on suojattu.

Kaavassa (IX)  $R_{21}$ :n tai  $R_{32}$ :n hydroksyylin suojaryhmänä on varovissa olosuhteissa helposti poistettavissa oleva ryhmä. Esimerkkejä tällaisesta suojaryhmästä ovat alempi alkanoyyli-ryhmä kuten asetyyli, propionyyli, butyryyli ja isobutyryyli.

Joskin tällainen alempi alkanoyyli-ryhmä on poistettavissa tavalliseen tapaan on toivottavaa suorittaa poisto emäksellä. Tässä menetelmässä käyttökelpoisia ovat epäorgaaniset ja orgaaniset emäkset. Esimerkkejä epäorgaanisista emäksistä ovat heikon hapon kuten karbonihapon, etikkahapon, fosforihapon jne. ammonium- tai alkalimetallisuola, heikosti happaman ioninvaihtohartsin ammoniummuoto ja ammoniakki. Esimerkkejä orgaanisista emäksistä ovat primaarinen, sekundaarinen tai tertiäärinen, 1-3 alempi-alkyyliryhmää tai hydroksialkyyliryhmää sisältävä amiini ja alisykliset amiinit kuten piperidiini ja morfoliini.

Toteuttamismuoto suojaryhmän poistamiseksi tunnetaan siitä, että annetaan emäksen vaikuttaa suojaryhmän sisältävään yhdisteeseen liuottimessa alkoholisen hydroksyyli-ryhmän (-ryhmiä) sisältävän aineen läsnäollessa. Tässä toteuttamismuodossa käyttökelpoinen emäs on epäorgaaninen tai orgaaninen, alkoholisen hydroksyyli-ryhmän (-ryhmiä) sisältävään aineeseen ja liuottimeen liukeneva emäs ja mieluiten sellainen, jossa on ainakin yksi emäksinen typpi-atomi, esim. ammoniakki, propyyliamiini, dietyyliamiini, trietyyliamiini, dietyyliaminoetanoli, etanoliamiini, trietanoliamiini, piperidiini tai morfoliini. Näiden emästen lisäksi voidaan käyttää heikosti happaman ioninvaihtohartsin ammoniummuotoa suspensiona liuottimessa.

Käyttökelpoinen alkoholisen hydroksyyli-ryhmän (-ryhmiä) sisältävä aine on alkoholi kuten metanoli, etanoli, etyleeniglykoli tai glyseriini tai hydroksyyli-alempi-alkyylamiini kuten dietyyliaminoetanoli, etanoliamiini tai trietanoliamiini.

Voidaan käyttää liuotinta, joka liuottaa emäksen ja suojatun kefalosporiinijohdannaisen suolan ja kefalosporiinijohdannaisen eli kohdetuotteen ja emäksen suolan. Esimerkkejä tällaisista liuottimista ovat aproottiset polaariset liuottimet kuten dimetyyli-formamidi ja polaarittomat liuottimet kuten dikloorimetaani ja kloroformi. Lisäksi voidaan alkoholisen hydroksyyli-ryhmän (-ryhmiä) sisältävistä aineista käyttää haluttuuna liuottimena, edellyttäen tämä täyttää yllä liuottimelle asetetut vaatimukset, esim. metanolin ja glyseriiniä.

Suositteluvia yhdistelmiä suojaryhmän poistamiseksi ovat metanoli-ammoniakki, trietyyliamiini-trietanoliamiini-dimetyyli-formamidi, dietyyliaminoetanoli-dimetyyli-formamidi jne. Emäksen määrä vaihtelee suojatun kefalosporiinijohdannaisen suojaryhmien määrästä ja reaktiosysteemissä olevan emäksisen aineen kokonaismäärästä riippuen. Tavallisesti emästä on kuitenkin k, l-30 moolia, mieluiten 3-20 moolia suojatun kefalosporiinijohdannaisen moolia kohti.

Liuottimena tällaista ainetta käytetään tavallisesti suurena ylimääräinä, mutta sitä voidaan käyttää 2-30 moolia suojatun kefalosporiinijohdannaisen moolia kohti käytettäessä myös liuotinta. Käytettäessä erästä suositeltavaa yhdistelmää eli trietyyliamiini-trietanoliamiini-dimetyyli-formamidisysteemiä trietyyliamiinia käytetään tavallisesti määränä 0, l-10 moolia, mieluiten 2-4 moolia ja trietanoliamiinia tavallisesti 0,7 - 10 moolia, mieluiten 3-5 moolia suojatun kefalosporiinijohdannaisen moolia kohti. Käytettäessä metanoli-ammoniakkisysteemiä ammoniakin määrä on 1, l - 30 moolia, mieluiten 2-10 moolia suojatun kefalosporiinijohdannaisen moolia kohti ja metanolia käytetään riittävästi toimimaan liuottimena. Käytettäessä dietyyliaminoetanoli-dimetyyli-formamidisysteemiä dietyyliaminoetanolin määrä on tavallisesti 2-30 moolia, mieluiten 5-20 moolia suojatun kefalosporiinijohdannaisen moolia kohti ja dimetyyli-formamidia käytetään riittävästi toimimaan liuottimena.

Joskin reaktiolämpötila vaihtelee käytetystä alkoholisen hydroksyyli-ryhmän (-ryhmiä) sisältävästä ko. aineesta, emäksestä ja liuottimesta riippuen, se on tavallisesti alueella  $-30-40^{\circ}\text{C}$ . Erityisesti kun hydroksyyli-ryhmän (-ryhmiä) sisältävä aine toi-

mii myös emäksenä lämpötila on tavallisesti  $10-40^{\circ}\text{C}$ , mieluiten  $20-35^{\circ}\text{C}$  ja hydroksyyli-ryhmän (-ryhmiä) sisältävän aineen toimies-  
sa myös liuottimena lämpötila on tavallisesti  $-30 - 40^{\circ}\text{C}$ , mielui-  
ten  $-25-35^{\circ}\text{C}$ .

Reaktioaika on tavallisesti 30 minuutista 20 tuntiin ja  
mieluiten 1-10 tuntia.

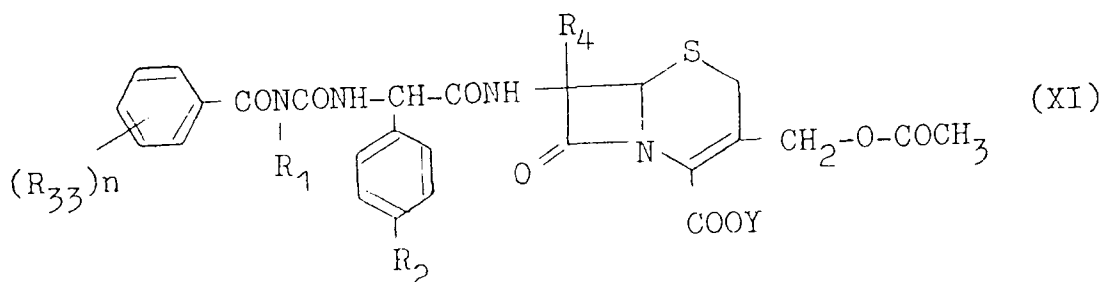
Yllä kuvatun toteuttamismuodon lisäksi suojaryhmien poista-  
miseksi voidaan käyttää muitakin menetelmiä suojaryhmien poistami-  
seksi suojatusta kefalosporiinijohdannaisesta. Eräs tällainen me-  
netelmä suoritetaan käyttämällä typpiatomipitoisen emäksen kuten  
ammoniakin tai primaarisen tai sekundaarisen alempi-alkyyliamiin-  
in ja aproottisen liuottimen kuten dimetyyliformamidin yhdistel-  
mää, joka pystyy liuottamaan kefalosporiinijohdannaisen ja täl-  
laisten emästen suolan.

Toisessa menetelmässä käytetään a) emästä, esim. epäorgaa-  
nista emästä kuten ammoniakkia, ammoniumbikarbonaattia, ammoniumkar-  
bonaattia, ammoniumfosfaattia, ammoniumasettaattia, natriumase-  
ttaattia, alkalimetallibikarbonaattia tai maa-alkalimeta-likarbo-  
naattia, orgaanista emästä kuten etyyliamiinia, dietyyliamiinia,  
trietyyliamiinia, piperidiinia tai morfoliinia tai heikosti happa-  
man ioninvaihtohartsin ammoniummuotoa ja b) liuotinta kuten vet-  
tä tai hydrofiilisen, aproottisen liuottimen kuten dioksaanin  
vesiseosta.

Kun Y kaavassa (IX) on suojaryhmä, ko. suojaryhmä ja mene-  
telmä sen poistamiseksi ovat samat kuin kaavan (II) 7-aminokefa-  
losporiinin Y:n selityksessä kuvatut.

On helposti havaittavissa, että kun sekä  $R_{21}$  että  $R_{31}$  ovat  
suojaryhmiä ne poistetaan samalla menetelmällä. Y:n suojaryhmä  
sen sijaan poistetaan eri menetelmällä kuin  $R_{21}$ :stä ja  $R_{32}$ :sta.  
Jos on välttämätöntä poistaa  $R_{21}$ :n ja  $R_{32}$ :n suojaryhmän lisäksi  
Y:n suojaryhmä, jälkimmäinen on poistettava ensiksi kaavan (IX)  
yhdisteen kefamrenkaan pysyttämiseksi stabiilina.

Tämän keksinnön lisätoteuttamismuoto koskee menetelmää kaa-  
van (I) kefalosporiinijohdannaisen valmistamiseksi, jossa  $R_3$  on  
hydroksyyli-ryhmä ja  $R_5$  on  $-S-R_6$ , jossa  $R_6$  merkitsee kuten kaa-  
vassa (I). Erityisesti menetelmä tunnetaan siitä, että annetaan  
3-asetoksimetyylikefalosporiini-johdannaisen, joka on kaavaa



jossa  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  ja  $n$  merkitsevät kuten yllä,  $R_{33}$  on hydroksyyli-ryhmä ja ainakin kaksi ryhmistä  $R_{33}$  liittyvät viereisiin hiiliatomeihin substituentin  $R_{33}$  ollessa 3-5-asemassa, kun  $R_1$  on alempi alkyyliryhmä ja 2-6-asemassa, kun  $R_1$  vetyatomi, reagoida tiolin tai sen suolan kanssa, joka on kaavaa



jossa  $R_6$  merkitsee kuten kaavassa (I) ja tarvittaessa muutetaan Y vetyatomiksi.

Tässä reaktiossa tioli käytetään yleensä natrium- tai kaliumsuolan muodossa. Tiolia voidaan kuitenkin käyttää vapaassa muodossa epäorgaanisen emäksen kuten alkalihydroksidin, alkali-karbonaatin, jne. tai orgaanisen emäksen kuten trialkyyliamiinin jne. läsnäollessa.

Tavallisesti reaktio suoritetaan liuottimessa. Tavallisesti käytettyjä liuottimia ovat asetoni, metanoli, etanoli, tetrahydrofuraani jne. Näitä voidaan käyttää vesiliuoksena.

Tavallisesti reaktio suoritetaan lämmittäen tai ympäristölämpötilassa. Tällöin reaktiolämpötila on tavallisesti 20-70°C, mieluiten 45-55°C. Tavallisesti reaktioaika on 5-60 tuntia, mieluiten 15-30 tuntia.

Kohdeyhdisteen eristäminen reaktioseoksesta voidaan helposti suorittaa tavalliseen tapaan.

Kaavan (I) kohdeyhdisteen optinen isomeeri kuten D- tai L-isomeeri voidaan valmistaa käyttämällä L-aminofenyylitikkahappona tai substituoituna ureidofenyylitikkahappona optisesti aktiivista lähtöyhdistettä, joka valmistetaan tavanomaisen optisen erotusmenetelmän avulla, jollaista ovat esim. kuvanneet J.P.Greens-

tein ja M.Winitz, "Chemistry of the Amino Acids", Vol. 1, s. 715 - 760, John Wiley and Sons, N.Y. (1961).

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida erilaisiksi farmaseuttisiksi valmisteiksi, joita voidaan antaa potilaille eri tavoilla. Valmisteissa käytetään tavanomaisia farmaseuttisia kantajia, laimentimia ja/tai apuaineita.

Erityisesti voidaan ruisketta varten formuloida emulsio, liuos tai suspensio vesi- tai öljyväliaineessa. Voidaan myös valmistaa peräpuikko käyttäen tavanomaista peräpuikkoperusmassaa kuten kookosöljyä tai muita glyseridejä.

Tehoyhdisteen määrä vaihtelee antotavasta riippuen mutta yleensä se on yli 0,1 %, esim. 5-99 % ja mieluiten 10-60 %.

Annoksen määrä ihmiselle on tavallisesti 100-3000 mg päivässä aikuiselle. Aikuiselle suositeltava annos on päivässä 500-2000 mg, joskin määrä vaihtelee kehonpainosta, iästä, oireista, antotavasta ja antotiheydestä riippuen.

Määritettiin tämän keksinnön esimerkkien 1-11 mukaan valmistettujen yhdisteiden minimiestokonsentraatio (MIC) useiden bakteerilajien suhteen ja tulokset ilmenevät seuraavasta taulukosta. Siinä käytetyt bakteerit on ilmaistu alla olevin numeroin.

- |                                       |                                                    |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 1. <u>Bacillus subtilis</u> PCI-219   | 11. <u>Pseudomonas aeruginosa</u> J-272            |
| 2. <u>Staphylococcus aureus</u> 209 P | 12. <u>Pseudomonas aeruginosa</u> J-169            |
| 3. <u>Staphylococcus aureus</u> JU-5  | 13. <u>Pseudomonas aeruginosa</u><br>J-169-CM222   |
| 4. <u>Sarcina lutea</u> B             | 14. <u>Pseudomonas aeruginosa</u><br>GNB-75        |
| 5. <u>Escherichia coli</u> NIHJ       | 15. <u>Pseudomonas aeruginosa</u><br>GNB-75-M57740 |
| 6. <u>Shigella flexneri</u> 2b        | 16. <u>Pseudomonas aeruginosa</u> KAN-2            |
| 7. <u>Salmonella paratyphi</u> A      | 17. <u>Pseudomonas aeruginosa</u> Ps-6             |
| 8. <u>Klebsiella pneumoniae</u> 15C   | 18. <u>Serratia marcescens</u> Ser-25b             |
| 9. <u>Proteus mirabilis</u> 1287      | 19. <u>Serratia marcescens</u> FU-104              |
| 10. <u>Proteus morgani</u> JU-244     | 20. <u>Enterobacter cloacae</u> FU-250             |

| Koeyhdis-<br>te<br>Bakteeri | A          | B          | C          | D          | E          | F          | G          |
|-----------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1                           | 0,4        | 0,4        | 0,4        | 0,78       | 0,4        | 0,78       | 0,4        |
| 2                           | 0,78       | 0,78       | 0,4        | 0,78       | 0,4        | 0,78       | 0,2        |
| 3                           | 3,12       | 6,25       | 3,12       | 3,12       | 3,13       | 3,13       | 1,56       |
| 4                           | 0,78       | 0,78       | 0,4        | 0,4        | 0,2        | 0,2        | 0,2        |
| 5                           | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | 0,1        | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ |
| 6                           | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ |
| 7                           | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ |
| 8                           | 0,2        | 0,2        | $\leq 0,1$ | 0,4        | 0,1        | 0,1        | $\leq 0,1$ |
| 9                           | 0,78       | 0,78       | 0,4        | 0,78       | 0,4        | 0,78       | 0,4        |
| 10                          | 1,56       | 1,56       | 0,4        | 0,78       | 0,4        | 0,4        | 0,4        |
| 11                          | 0,4        | 0,2        | 0,4        | 6,25       | 0,78       | 0,78       | 0,78       |
| 12                          | 3,12       | 1,56       | 1,56       | 1,56       | 1,56       | 1,56       | 1,56       |
| 13                          | 3,12       | 3,12       | 3,12       | 6,25       | 3,12       | 3,12       | 6,25       |
| 14                          | $\leq 0,1$ | 0,2        | 0,2        | 0,78       | 0,39       | 0,78       | 0,4        |
| 15                          | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | 0,4        | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ |
| 16                          | 0,4        | 0,2        | 0,4        | 0,78       | 0,78       | 0,78       | 0,78       |
| 17                          | 0,78       | 0,78       | 0,78       | 1,56       | 0,78       | 1,56       | 0,78       |
| 18                          | 0,78       | 1,56       | 0,4        | 0,78       | 0,4        | 0,78       | 0,4        |
| 19                          | 1,56       | 6,25       | 0,78       | 1,56       | 0,78       | 1,56       | 0,78       |
| 20                          | 0,4        | 0,78       | 0,4        | 1,56       | 0,78       | 1,56       | 0,78       |

| H          | I          | J          | K    | L    | M    | N    | O           | P    |
|------------|------------|------------|------|------|------|------|-------------|------|
| 0,78       | 0,78       | 0,78       | 3,12 | 1,56 | 3,12 | 0,4  | 0,2         | 0,78 |
| 0,4        | 0,78       | 0,4        | 1,56 | 0,78 | 0,78 | 0,78 | 1,56        | 0,78 |
| 3,12       | 3,12       | 3,12       | 6,25 | 3,12 | 6,25 | 3,12 | 6,25        | 1,56 |
| 0,4        | 0,4        | 0,2        | 0,78 | 0,4  | 0,4  | 0,4  | 0,4         | 0,78 |
| 0,39       | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | 0,78 | 0,78 | 0,78 | 0,1  | $\leq 0,05$ | 0,2  |
| $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 0,1  | $\leq 0,05$ | 0,2  |
| $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | 1,56 | 0,78 | 1,56 | 0,2  | $\leq 0,05$ | 0,2  |
| 0,2        | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 0,2  | 0,1         | 0,4  |
| 0,78       | $\leq 0,1$ | $\leq 0,1$ | 6,25 | 25   | 6,25 | 1,56 | 1,56        | 3,12 |
| 0,4        | 0,2        | 0,4        | 12,5 | 25   | 12,5 | 0,78 | 1,56        | 1,56 |
| 1,56       | 3,12       | 3,12       | 0,2  | 1,56 | 0,2  | 0,4  | 0,2         | 1,56 |
| 0,78       | 25         | 25         | 0,2  | 6,25 | 0,2  | 3,12 | 0,4         | 3,12 |
| 6,25       | 50         | 50         | 0,1  | 6,25 | 0,1  | 6,25 | 3,12        | 6,25 |
| 0,4        | 0,78       | 1,56       | 6,25 | 1,56 | 12,5 | 0,2  | $\leq 0,05$ | 0,4  |
| 0,2        | $\leq 0,1$ | 0,1        | 12,5 | 0,1  | 12,5 | 0,1  | $\leq 0,05$ | 0,2  |
| 0,78       | 1,56       | 1,56       | 0,2  | 1,56 | 0,2  | 0,4  | 0,4         | 1,56 |
| 0,78       | 6,25       | 6,25       | 0,78 | 6,25 | 0,78 | 1,56 | 0,78        | 3,13 |
| 0,78       | 0,4        | 0,4        | 6,25 | 50   | 6,25 | 0,78 | 1,56        | 1,56 |
| 1,56       | 0,78       | 0,78       | 100  | 200  | 100  | 1,56 | 1,56        | 1,56 |
| 3,13       | 0,4        | 0,4        | 6,25 | 50   | 6,25 | 0,39 | 0,39        | 0,78 |

| koe y h d i s t e<br>p a k t e e r i | Q           | R    | S           | T           | W           | Z    | AA          | Kefalosporididini | kefatso--riini |
|--------------------------------------|-------------|------|-------------|-------------|-------------|------|-------------|-------------------|----------------|
| 1                                    | 0,2         | 0,78 | 0,4         | 3,12        | 3,12        | 6,25 | 3,12        | $\leq 0,025$      | 0,20           |
| 2                                    | 0,78        | 1,56 | 1,56        | 1,56        | 3,12        | 6,25 | 1,56        | $\leq 0,013$      | 0,10           |
| 3                                    | 3,12        | 3,12 | 6,25        | 1,56        | 1,56        | 6,25 | 3,12        | 0,2               | 0,78           |
| 4                                    | 0,2         | 0,78 | 0,2         | 0,4         | 0,4         | 1,56 | 0,4         | 0,025             | 0,40           |
| 5                                    | $\leq 0,05$ | 0,2  | $\leq 0,05$ | $\leq 0,05$ | $\leq 0,05$ | 0,1  | 0,1         | 6,25              | 1,56           |
| 6                                    | $\leq 0,05$ | 0,2  | $\leq 0,05$ | $\leq 0,05$ | $\leq 0,05$ | 0,2  | $\leq 0,05$ | 1,56              | 1,56           |
| 7                                    | $\leq 0,05$ | 0,4  | 0,1         | $\leq 0,05$ | $\leq 0,05$ | 0,2  | 0,1         | 3,13              | 1,56           |
| 8                                    | 0,1         | 0,4  | 0,1         | 0,1         | 0,1         | 0,4  | 0,2         | 3,13              | 1,56           |
| 9                                    | 0,78        | 3,12 | 1,56        | 1,56        | 3,12        | 3,12 | 1,56        | 6,25              | 3,12           |
| 10                                   | 0,39        | 1,56 | 0,78        | 0,39        | 0,39        | 1,56 | 0,78        | 400               | 100            |
| 11                                   | 0,2         | 1,56 | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 1,56 | 0,4         | $> 400$           | $> 400$        |
| 12                                   | 0,4         | 3,12 | 0,78        | 0,78        | 0,78        | 3,12 | 0,78        | $> 400$           | $> 400$        |
| 13                                   | 1,56        | 6,25 | 1,56        | 0,78        | 0,78        | 6,25 | 1,56        | $> 400$           | $> 400$        |
| 14                                   | 0,1         | 0,78 | 0,2         | 0,1         | 0,2         | 0,4  | 0,1         | 800               | $> 800$        |
| 15                                   | $\leq 0,05$ | 0,4  | 0,1         | $\leq 0,05$ | $\leq 0,05$ | 0,78 | 0,1         | 1,56              | 3,12           |
| 16                                   | 0,2         | 1,56 | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 1,56 | 0,4         | $> 400$           | $> 400$        |
| 17                                   | 0,78        | 3,13 | 0,78        | 0,78        | 1,56        | 6,25 | 1,56        | $> 400$           | $> 400$        |
| 18                                   | 0,39        | 1,56 | 0,78        | 0,20        | 0,4         | 1,56 | 0,39        | 50                | 400            |
| 19                                   | 0,78        | 3,13 | 0,78        | 0,39        | 0,39        | 3,13 | 0,78        | $> 400$           | $> 400$        |
| 20                                   | 0,39        | 0,39 | 0,20        | 0,20        | 0,4         | 0,78 | 0,20        | $> 400$           | 400            |

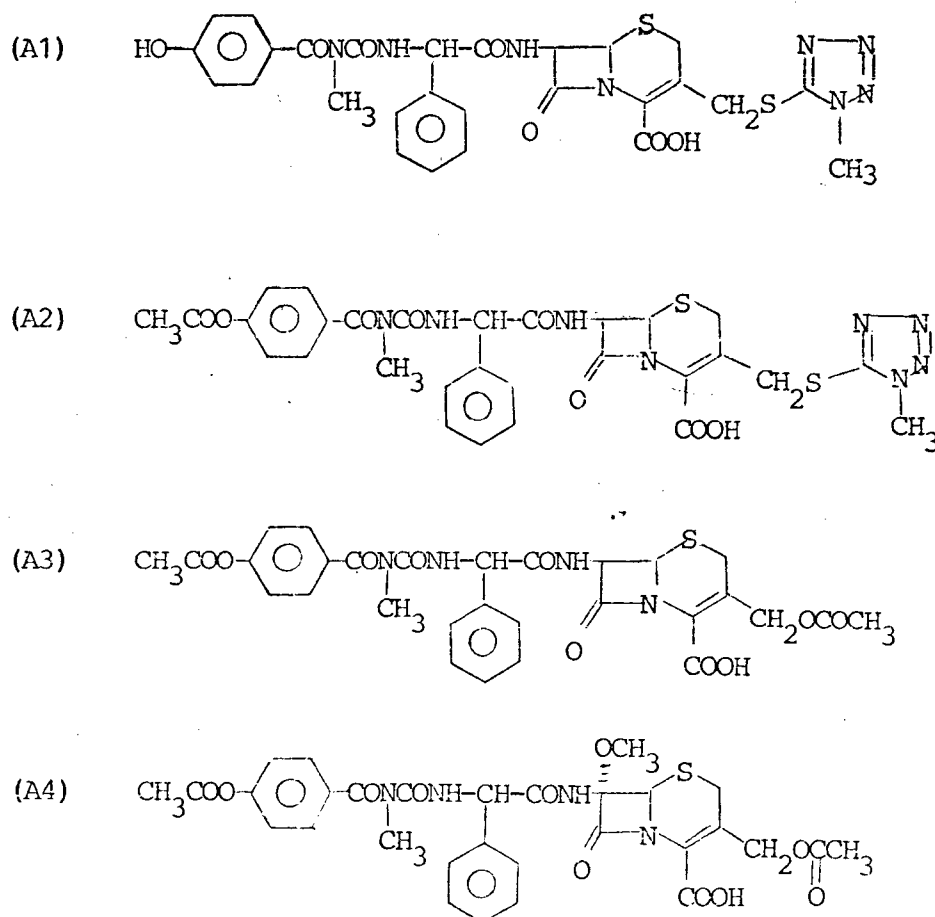
### Terapeuttiset vertailukokeet

Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden voimakas antibakte-  
riaalinen aktiivisuus perustuu todennäköisesti niiden erikoiseen  
rakenteeseen: (a)  $R_3$ -substituentti on hydroksi tai alempi alka-  
noyylioksiryhmä, (b)  $n$  on 2, ja (c) ainakin kaksi fenyyliiryhmän  
substituenteista sijaitsee viereisissä hiiliatomeissa. Tämän  
osoittamiseksi valmistettiin rakenteeltaan esillä olevan keksin-  
nön mukaisia yhdisteitä läheisesti muistuttavia yhdisteitä, ja  
niiden MIC-arvoja verrattiin esillä olevan keksinnön mukaisten  
yhdisteiden vastaaviin arvoihin.

### Vertailuyhdisteet (kaikki D-muodossa)

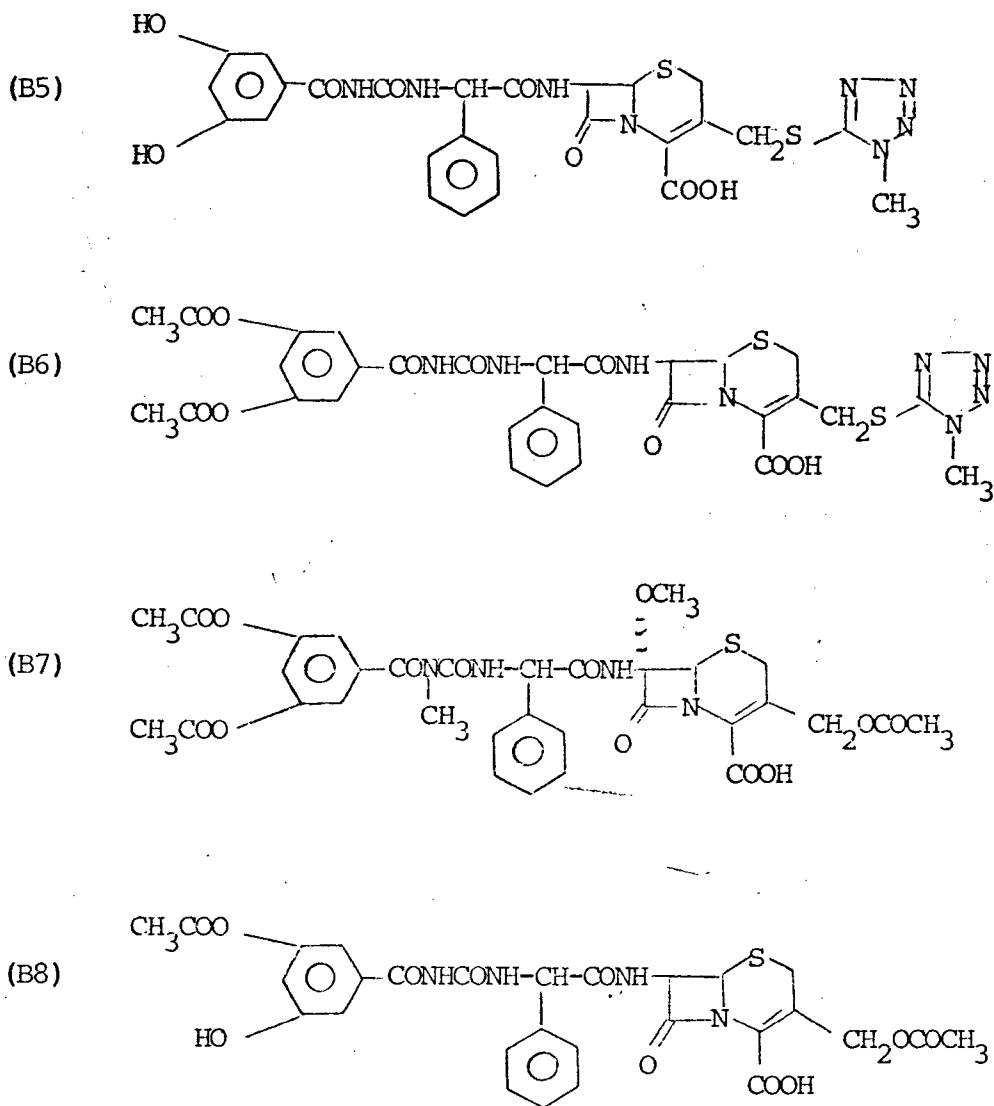
Ryhmä A:

Bentsoyyliiryhmän substituentti on hydroksi tai alempi  
alkanoyylioksi, ja substituentteja on vain yksi.



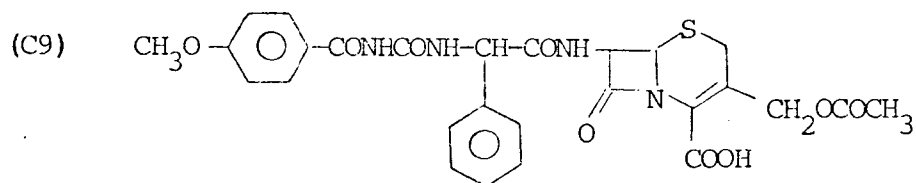
## Ryhmä B:

Bentsoyyliryhmä on substituoitu kahdella hydroksi- tai alkanoyylioksiryhmällä, mutta ne eivät ole viereissä asemissa.

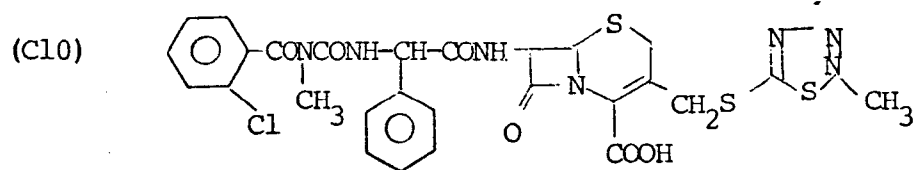


## Ryhmä C:

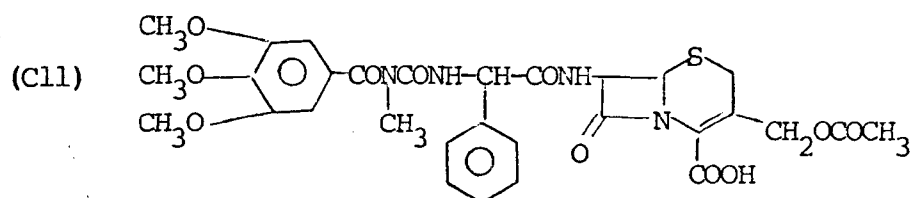
Bentsoyyliryhmän substituentit ovat muita kuin hydroksi tai alempi alkanoyylioksiryhmä.



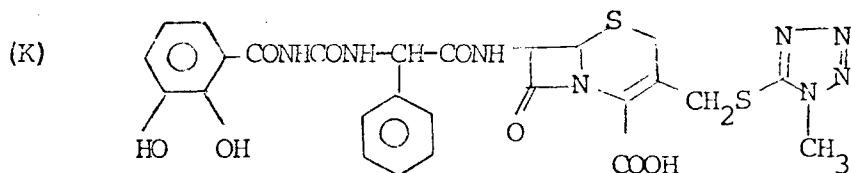
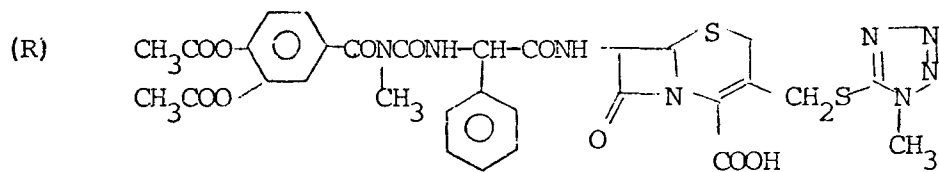
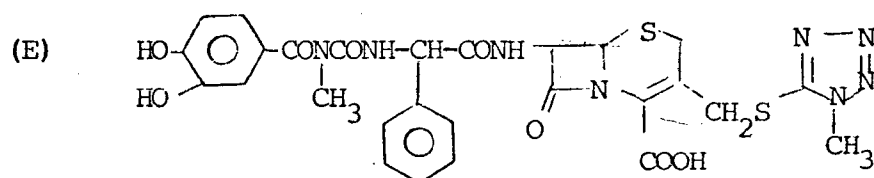
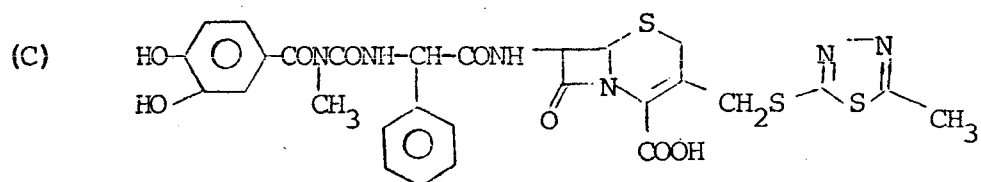
(US 3 687 949)

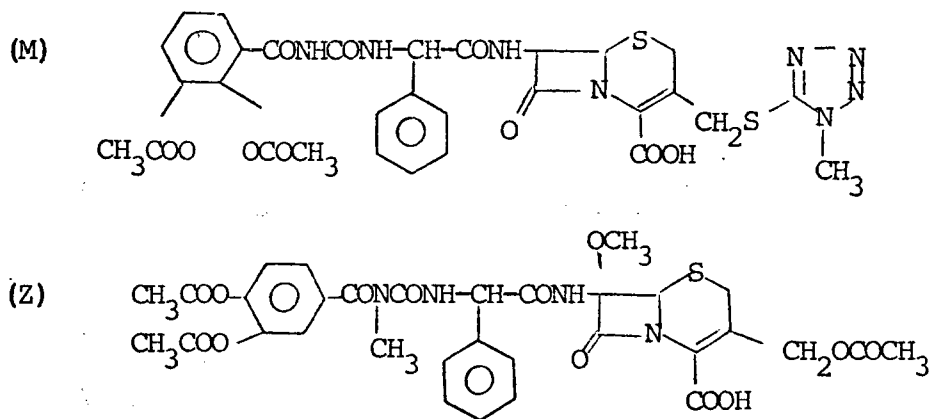


(US 3 925 368)



Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet:





Tutkitut bakteerikannat olivat samat kuin sivulla 16 olevassa luettelossa.

Terapeuttisten vertailukokeiden tulokset

| Vertailuyhdisteet |      |      |       |      |       |       |      |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      | Keksinnön mukaiset yhdisteet |  |  |  |  |
|-------------------|------|------|-------|------|-------|-------|------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------------------------------|--|--|--|--|
| Bakteeri          | A1   | A2   | A3    | A4   | B5    | B6    | B7   | B8    | C9    | C10  | C11  | C    | E    | K    | M    | R    | Z    |                              |  |  |  |  |
| 1.                | 0,1  | 0,2  | 1,56  | 6,25 | 0,1   | 0,1   | 3,12 | 0,1   | 0,39  | 0,78 | 3,12 | 0,4  | 0,4  | 3,12 | 3,12 | 0,78 | 6,25 |                              |  |  |  |  |
| 2.                | 0,4  | 0,4  | 0,78  | 3,12 | 0,2   | 0,1   | 3,12 | 0,2   | 0,39  | 0,4  | 1,56 | 0,4  | 0,4  | 1,56 | 0,78 | 1,56 | 6,25 |                              |  |  |  |  |
| 3.                | 1,56 | 1,56 | 1,56  | 3,13 | 0,78  | 0,78  | 3,13 | 0,78  | 0,78  | 1,56 | 6,25 | 3,12 | 3,12 | 6,25 | 6,25 | 3,12 | 6,25 |                              |  |  |  |  |
| 4.                | 0,1  | 0,1  | -     | 1,56 | ≤0,05 | ≤0,05 | 1,56 | ≤0,05 | ≤0,05 | 0,78 | 0,78 | 0,4  | 0,2  | 0,78 | 0,4  | 0,78 | 1,56 |                              |  |  |  |  |
| 5.                | 0,1  | 0,1  | ≤0,39 | 1,56 | 0,2   | ≤0,05 | 1,56 | 0,2   | 0,1   | 6,25 | 0,39 | ≤0,1 | 0,1  | 0,78 | 0,78 | 0,2  | 0,1  |                              |  |  |  |  |
| 6.                | 0,78 | 0,78 | 1,56  | 6,25 | 1,56  | 1,56  | 3,12 | 1,56  | 3,12  | 6,25 | 6,25 | ≤0,1 | ≤0,1 | 1,56 | 1,56 | 0,2  | 0,2  |                              |  |  |  |  |
| 7.                | 1,56 | 1,56 | 12,5  | 12,5 | 6,25  | 6,25  | 12,5 | 6,25  | -     | 12,5 | -    | ≤0,1 | ≤0,1 | 1,56 | 1,56 | 0,4  | 0,2  |                              |  |  |  |  |
| 8.                | 3,12 | 3,12 | 25    | 50   | 6,25  | 3,12  | 50   | 6,25  | 6,25  | 25   | 25   | ≤0,1 | 0,1  | 6,25 | 6,25 | 0,4  | 0,4  |                              |  |  |  |  |
| 9.                | 1,56 | 3,12 | 6,25  | 25   | 6,25  | 6,25  | 25   | 6,25  | -     | 3,12 | -    | 0,4  | 0,4  | 6,25 | 6,25 | 3,12 | 3,12 |                              |  |  |  |  |
| 10.               | 1,56 | 1,56 | 12,5  | 50   | 6,25  | 3,12  | 50   | 6,25  | 12,5  | 6,25 | 25   | 0,4  | 0,4  | 12,5 | 12,5 | 1,56 | 1,56 |                              |  |  |  |  |
| 11.               | 100  | 100  | 200   | >100 | 50    | 50    | >200 | 50    | 50    | 200  | >200 | 0,4  | 0,78 | 0,2  | 0,2  | 1,56 | 1,56 |                              |  |  |  |  |
| 12.               | 100  | ≤100 | >200  | >100 | 50    | 25    | >200 | 100   | 50    | 200  | >200 | 1,56 | 1,56 | 0,2  | 0,2  | 3,12 | 3,12 |                              |  |  |  |  |
| 13.               | 100  | 100  | >200  | >100 | 25    | 3,12  | >200 | 50    | 3,12  | 100  | 100  | 3,12 | 3,12 | 0,1  | 0,1  | 6,25 | 6,25 |                              |  |  |  |  |
| 14.               | 3,12 | 3,12 | 6,25  | 25   | 1,56  | 1,56  | 12,5 | 1,56  | 3,12  | 50   | 12,5 | 0,2  | 0,39 | 6,25 | 12,5 | 0,78 | 0,4  |                              |  |  |  |  |
| 15.               | 0,78 | 1,56 | 3,12  | 12,5 | 0,78  | 0,78  | 12,5 | 0,78  | 0,78  | 1,56 | 6,25 | ≤0,1 | ≤0,1 | 12,5 | 12,5 | 0,4  | 0,78 |                              |  |  |  |  |
| 16.               | 25   | 50   | 100   | >100 | 25    | 12,5  | >200 | 25    | 25    | 50   | 200  | 0,4  | 0,78 | 0,2  | 0,2  | 1,56 | 1,56 |                              |  |  |  |  |
| 17.               | 50   | 50   | 200   | ≥400 | 50    | 25    | 400  | 50    | 25    | 50   | 400  | 0,78 | 0,78 | 0,78 | 0,78 | 3,12 | 6,25 |                              |  |  |  |  |
| 18.               | 3,12 | 3,12 | 12,5  | 50   | 12,5  | 6,25  | 50   | 12,5  | 25    | 6,25 | 50   | 0,4  | 0,4  | 6,25 | 6,25 | 1,56 | 1,56 |                              |  |  |  |  |
| 19.               | 3,12 | 3,12 | 25    | 100  | 25    | 6,25  | 100  | 25    | 25    | 12,5 | 50   | 0,78 | 0,78 | 100  | 100  | 3,12 | 3,13 |                              |  |  |  |  |
| 20.               | 6,25 | 6,25 | 25    | 100  | 12,5  | 6,25  | 100  | 12,5  | 12,5  | 50   | 50   | 0,4  | 0,78 | 6,25 | 6,25 | 0,39 | 0,78 |                              |  |  |  |  |

Tuloksista havaitaan, että esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on voimakas antibakteriaallinen aktiivisuus *Pseudomonas*-suvun bakteereja vastaan, mikä todennäköisesti johtuu yhdisteiden rakenteesta. Keksinnön mukaiset yhdisteet eroavat esim. ryhmän C yhdisteistä rakenteeltaan siinä, että ryhmän C yhdisteillä ei ole hydroksi- tai alkanoyylioksisubstituentteja bentsoyyliryhmässä. Ryhmän A ja B yhdisteillä puolestaan ei ole useita hydroksi- tai alkanoyylioksisubstituentteja tai viereisiä substituentteja bentsoyyliryhmässä.

Yhteenvedona voidaan sanoa, että millään tekniikan tasosta tunnetuilla yhdisteillä ei ole kaikkia kolmea rakenteellista tunnusmerkkiä (a), (b) ja (c) yhtä aikaa. Tästä puolestaan voidaan vetää se johtopäätös, että esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden voimakas antibakteriaallinen aktiivisuus aiheutuu juuri näistä kolmesta rakenteellisesta tunnusmerkistä.

Seuraavat esimerkit selventävät tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmää.

Esimerkeissä ohutkerroskromatografia suoritettiin käyttämällä kantajana silikageeliä 60 F<sub>254</sub> (esipäällästetty levy, valmistaja E. Merck, Darmstadt) ja eluentit olivat:

(I) etyyliasetaatti-etanoli-etikkahappo (tilavuussuhde 25:5:1)

(II) etyyliasetaatti-etanoli-etikkahappo-vesi (tilavuussuhde 10:4:2:1)

#### Esimerkki 1

Liuos, jossa oli 6,04 g trietyyliamiinia 20 ml:ssa kuivaa dikloorimetania, lisättiin tiputtaen huoneen lämpötilassa liuokseen, jossa oli 15,0 g N-metyyli-3,4-diasetoksibentsamidia ja 6,49 g trimetyylisilyylikloridia 70 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania. Seosta kuumennettiin pystyjäähdyttään 30 minuuttia ja siihen lisättiin -5<sup>o</sup>-5<sup>o</sup>C:ssa liuos, jossa oli 82 ml fosgeenia 42 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania ja sitten annettiin lämpötilan vähitellen kohota huoneen lämpötilaan. Fosgeenin ylimäärä ja liuotin poistettiin haihduttamalla vakuuissa ja saatiin epäpuhtas N-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-N-metyylikarbamoyylikloridi. Tuote liuotettiin 50 ml:aan kylmää, kuivaa dikloorimetaania ja kun liukenematon

aines oli poistettu suodattamalla se oli valmis seuraavaa reaktiota varten.

2) Jäännökseen lisättiin 500 ml etyyliasettaattia ja kylmää 1-n kloorivetyhappoa ja orgaaninen kerros eristettiin. Kerrosta pestiin 500 ml:lla natriumkloridin kylmää, kyllästettyä vesiliuosta ja uutettiin kolmasti natriumbikarbonaatin kylmällä, kyllästetyllä vesiliuoksella kokonaistilavuuden ollessa 700 ml. Vesikerros eristettiin ja sitä pestiin 100 ml:lla etyyliasettaattia. Vesikerroksen pH säädettiin arvoon n. 2,5 kylmällä 2-n kloorivetyhapolla ja uutettiin 500 ml:lla etyyliasettaattia. Eristettyä orgaanista kerrosta pestin natriumkloridin kylmällä, kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, haihdutettiin kuiviin <sup>20</sup>°C:ssa ja saatiin 15,0 g D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\gamma$ - $\alpha$ -fenyylietikkahappoa valkoisena jauheena.

TLC:  $R_f = 0,52$ , eluentti (I)

IR-spektri:  $\nu_{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3700-2400, 1775, 1740, 1700, 1510 maks

NMR-spektri: (DMSO- $d_6$ , 60 MHz)  $\delta$  (ppm) 2,29 (6H,s), 3,12 (3H,s), 5,35 (1H, d, J = 7 Hz), 7,2-7,6 (8H,m), 9,65 (1H,d, J = 7 Hz).

Yllä oleva yhdiste valmistettiin myös seuraavan menetelmän avulla. Seokseen, jossa oli 50 ml tetrahydrofuraania, 7 g trimetyyllisilyylikloridia ja 6,4 g D-(-)- $\alpha$ -(3-metyyli-1-ureido)-fenyylietikkahappoa valmistettuna antamalla D-(-)-fenyyliiglysiinin reagoida metyyli-isosyanaatin kanssa, lisättiin tiputtaen lämpötilassa alle 10°C ja sekoittaen 6,4 g trietyyliamiinia. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin tunti 40-50°C:ssa ja jäähdytettiin alle 10°C. Seokseen lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 7,9 g 3,4-diasetoksibentsoyylikloridia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia 50°C:ssa. Kun oli jäähdytetty alle 10°C seokseen lisättiin pieni määrä metanolia ja liukenematon aines poistettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin kuiviin huoneenlämpötilassa ja vakuuissa, jäännös puhdistettiin pylväskromatografioidalla silikageelillä (Wako-gel C-200, valmistaja Wako Junyaku K.K., Japani) 3-4 %:lla metanolilla kloroformissa ja saatiin 5 g tuotetta valkoisena jauheena.

3) Liuokseen, jossa oli 2,0 g D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\gamma$ -fenyylietikkahappoa 20 ml:ssa metanolia, lisättiin tiputtaen ja jäävedessä jäähdyttäen 4 ml 29%:sta ammoniakivovesiliuosta. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia samalla

antaen lämpötilan vähitellen kohota huoneenlämpötilaan ja sitten konsentroitiin huoneenlämpötilassa ja vakuuissa. Jäännökseen lisättiin 100 ml etyyliasettaattia ja 70 ml natriumbikarbonaatin kylmää, kyllästettyä vesiliuosta ja vesikerroksen pH säädettiin arvoon 8,5. Vesikerros eristettiin ja kun sen pH oli säädetty arvoon n. 2,5 kylmällä 2-n kloorivetyhapolla uutettiin 200 ml:lla etyyliasetattia. Eristettyä orgaanista kerrosta pestiin natriumkloridin kylmällä, kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja saatiin 1,3 g D-(-)-1- $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido-7-fenyylitikkahappoa valkoisena jauheena.

4) Liuotettiin 4,0 g fosforipentoksidin päällä perusteellisesti kuivattua D-(-)-1- $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido-7-fenyylitikkahappoa 60 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania, jossa oli 1,57 g 1-hydroksibentsotriatsolia. Liuokseen lisättiin tiputtaen 0°C:ssa jäähauteessa ja typpisuojaossa 20 ml liuosta, jossa oli 2,87 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä kuivassa tetrahydrofuraanissa. Sekoitusta jatkettiin kaksi tuntia antaen lämpötilan samalla kohota huoneenlämpötilaan ja muodostunut sakka (N,N'-disykloheksyyliurea) poistettiin suodattamalla. Suodos, joka sisälsi D-(-)-1- $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-~~ureido~~-7-fenyylitikkahapon 1-bentsotriatsolyyliesteriä, oli valmis seuraavaa reaktiota varten.

5) Lisättiin typpisuojaossa ja huoneenlämpötilassa 11,5 ml N,0-bis-(trimetyylisilyyli)-asetamidia suspensioon, jossa oli 6,32 g 7-amino-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihappoa 100 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania ja sitten seos sekoitettiin tasalaatuiseksi. Liuokseen lisättiin tiputtaen aikaisemmin kohdassa 4) saatu tetrahydrofuraaniliuos kokonaan pitäen seoksen lämpötila 5-10°C:ssa ja sitten sekoitettiin kahdeksan tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin huoneenlämpötilassa ja vakuuissa ja kun jäännökseen oli lisätty kuivaa metanolia haihdutettiin uudelleen kuiviin vakuuissa. Jäännökseen lisättiin 100 ml etyyliasettaattia ja 150 ml natriumbikarbonaatin kylmää, kyllästettyä vesiliuosta ja seosta sekoitettiin perusteellisesti. Kun liukenemaotn aines oli poistettu suodattamalla suodoksen pH säädettiin arvoon n.1,0 kylmällä 2-n kloorivetyhapolla. Sakka eristettiin suodattamalla, pestin 100 ml:lla vettä ja liuotettiin 70 ml:aan asetonia. Liuosta

käsiteltiin aktiivihieilellä ja haihdutettiin kuiviin huoneenlämpötilassa ja vakuuissa. Jäännökseen lisättiin 5 ml asetonia, seosta käsiteltiin 50 ml:lla dietyylieetteriä ja saatiin 3,5 g 7- $\bar{D}$ -(-)- $\Delta$ -{3-(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\Delta$ -fe-nyyliasetamido-7-3-asetoksimetyyli-~~3-asetoksimetyyli~~-3-kefem-4-karboksyylihappoa (seuraavassa nimellä yhdiste A) vaalean keltaisena, amorfisena kiintoaineena.

TLC: Rf 0.45, eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\text{maks}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3,700 - 2,300, 1,775, 1,675, 1,520

NMR-spektri: (DMSO-d<sub>6</sub>, 60 MHz)  $\delta$ (ppm) 2.02(3H,s), 3.12(3H,s), 3.47(2H,lev.), 4.7-5.2(3H,m), 5.5-5.9(2H,m), 6.8-7.6(8H,m),

UV-spektri: (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 265, 290 (olkapää)

Värireaktio ferrikloridilla: positiivinen (tumman vihreä).

a) Yllä kuvattu menetelmä toistettiin sillä erolla, että valmistettiin välituote D-(-)- $\Delta$ -7-3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido-7- $\Delta$ -(4-hydroksifenyyli)-etikkahappo, jolla oli seuraavat ominaisuudet:

TLC: Rf 0.51, eluentti (I)

IR-spektri:  $\nu_{\text{maks}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3,700 - 2,300, 1,770, 1,740, 1,700 - 1,680, 1,510

NMR-spektri: (DMSO-d<sub>6</sub>, 60 MHz)  $\delta$ (ppm) 2.2 (6H,s), 3.12(3H,s), 5.23(1H,d, J=7Hz), 6.6-7.6(7H,m), 9.50(1H,d, J=7Hz),

ja saatiin siten 7- $\bar{D}$ -(-)- $\Delta$ -{3-(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\Delta$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido-7-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste B) vaalean keltaisena, amorfisena kiintoaineena.

TLC: Rf 0.42, eluentti (II)

IR -spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3,700 - 2,300, 1,775  
1,675, 1,510

NMR-spektri: (DMSO- $d_6$ , 60 MHz)  $\delta$ (ppm) 2.01(3H,s),  
3.19(3H,s), 3.5(2H,lev.), 4.80-5.15(3H,m),  
5.5-6.1(2H,m), 6.7-7.6(7H,m)

UV spektri: (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 267, 292 (olkapää)

Värireaktio ferrikloridilla: positiivinen (tumman vihreä).

b) Esimerkissä 1 (3) saatu D(-)- $\alpha$ - $\beta$ ,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\beta$ -fenyylitikkahappo saatettiin reagoimaan 7-amino-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihapon kanssa edellä kuvatulla tavalla, jolloin saatiin vaaleankeltaisena amorfisena kiinteänä aineena 7- $\beta$ (-)- $\alpha$ -{3-(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -fenyyliaasetamido- $\beta$ -3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa (jota seuraavassa nimitetään yhdisteeksi C).

TLC: Rf 0.40, eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3,700 - 2,300, 1,775  
1,680, 1,515

NMR-spektri: (DMSO- $d_6$ , 60 MHz)  $\delta$ (ppm) 2.69(3H,s),  
3.19(3H,s), 3.68(2H,lev.), 4.4(2H,br),  
5.04(1H,d, J=5Hz), 5.6-6.1(2H,m),  
6.9-7.7(8H,m)

UV-spektri: (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 272

Värireaktio ferrikloridilla: positiivinen (tumman vihreä).

c) Yllä kuvatun menetelmän mukaan annettiin reagoida D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\gamma$ - $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-etikkahappo ja 7-amino-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo<sup>6</sup> ja saatiin 7- $\beta$ -(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\gamma$ - $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido- $\gamma$ -3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste D) vaalean keltaisena, amorfisena kiintoaineena.

TLC: Rf 0.39, eluentti (II)

IR -spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3,700 - 2,300, 1,775  
1,680, 1,510

NMR -spektri: (DMSO- $d_6$ , 60MHz)  $\delta$ (ppm) 2.70(3H,s),  
3.18(3H,s), 3.7(2H,lev.), 4.4(2H,lev.)  
5.05(1H,d, J=5Hz), 5.5-6.0(2H,m),  
6.7-7.5(7H,m)

UV -spektri: (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 270, 280 (olkapää)

Värireaktio ferrikloridilla: positiivinen (tumman vihreä)

d) Annettiin reagoida D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-ureido- $\gamma$ -fenyylietikkahappo ja 7-amino-3-(1-metyyli-1H-tetrasol-5-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo esimerkissä<sup>5</sup> kuvatulla tavalla ja saatiin 7- $\beta$ -(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\gamma$ - $\alpha$ -fenyyliasetamido- $\gamma$ -3-(1-metyyli-1H-tetrasol-5-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste E) vaalean keltaisena, amorfisena kiintoaineena.

TLC:  $R_f = 0,40$ , eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\text{KBr max}} (\text{cm}^{-1})$  3,700-2,300, 1,775  
1,680, 1,515

NMR-spektri: (DMSO- $d_6$ , 60 MHz)  $\delta$ (ppm) 3.10(3H,s),  
3.6(2H,lev), 3.93(3H,s), 4.31(2H,lev),  
5.1(1H,d, J=5Hz), 5.4-5.8(2H,m),  
6.8-7.6(8H,m)

UV-spektri: (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 265, 285 (olkapää).

Värireaktio ferrikloridilla: positiivinen (tumman vihreä).

e) Yllä olevan esimerkin <sup>5)</sup>1. menetelmän avulla annettiin reagoida D-(-)-2- $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido-7-2-(4-hydroksifenyyli)-etikkahappo ja 7-amino-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo ja saatiin 7- $\beta$ -D-(-)-2- $\beta$ -{3-(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}-2-(4-hydroksifenyyli)-asetamido-7-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste F) vaalean keltaisena, amorfisena kiintoaineena.

TLC:  $R_f$  0.39, eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\text{KBr max}} (\text{cm}^{-1})$  3,700 - 2,300, 1,770,  
1,675, 1,510

NMR-spektri: (DMSO- $d_6$ , 60MHz)  $\delta$ (ppm) 3,11(3H,s),  
3,6(2H,lev) 3.95(3H,s), 4.31(2H,lev.)  
5.1(1H,d, J=5Hz), 5.3-5.9(2H,m), 6.5-  
7.5(7H,m)

UV -spektri: (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 265, 280 (olkapää)  
290 (olkapää)

Värireaktio ferrikloridilla: positiivinen (tumman vihreä).

f) Annettiin reagoida D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido $\beta$ -fenyylietikkahappo ja 7-amino-3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo esimerkissä 1<sup>5</sup> kuvatulla tavalla ja saatiin 7- $\beta$ -D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido $\beta$ - $\alpha$ -fenyyliasetamido $\beta$ -3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste G) vaalean keltaisena, amorfisena kiintoaineena.

TLC: R<sub>f</sub> 0.40, eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3,700 - 2,300, 1,775  
1,680, 1,520

NMR-spektri: (DMSO-d<sub>6</sub>, 60 MHz)  $\delta$  (ppm) 3.17(3H, s),  
3.7(2H, lev), 4.5(2H, lev), 5.04(1H, d, J=5Hz),  
5.6-6.0(2H, m), 6.9-7.7(8H, m), 9.36(1H, s)

UV-spektri: (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 268

Värireaktio ferrikloridilla: positiivinen (tumman vihreä)

g) Annettiin reagoida kuten esimerkissä 1<sup>5</sup>  $\beta$ -D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido $\beta$ - $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-etikkahappo ja 7-amino-3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo ja saatiin 7- $\beta$ -D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido $\beta$ - $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido $\beta$ -3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste H) vaalean keltaisena, amorfisena kiintoaineena.

TLC: R<sub>f</sub> = 0,38, eluentti (II)

IR-spektri :  $\nu_{\text{maks}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3700-2300, 1775  
1,680, 1510

NMR-spektri:

(DMSO- $d_6$ , 60MHz)  $\delta$ (ppm) 3.18 (3H,s),  
 3.7(2H,lev.), 4.5(2H,lev.) 5.05(1H,d,  
 $J=5\text{Hz}$ ), 5.5-6.0(2H,m), 6.7-7.5(7H,m),  
 9.37(1H,s)

UV-spektri:

(EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 270, 280 (olkapää)

Värireaktio ferrikloridilla: positiivinen (tumman vihreä)

h) Annettiin reagoida kuten yllä esimerkissä  $\sqrt{4}$ / $\bar{D}$ -(-)- $\lambda$ -  
 $\bar{3}$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido $\bar{7}$ - $\lambda$ -(4-hydroksi-  
 fenyyli)-etikkahappo ja 7-amino-3-(1,2,3-triatsol-5-yyliotiometyy-  
 li)-3-kefem-4-karboksyylihappo ja saatiin 7- $\bar{D}$ -(-)- $\lambda$ - $\{3$ -(3,4-  
 dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido $\bar{7}$ - $\lambda$ -(4-hydroksifenyyli)-  
 asetamido $\bar{7}$ -3-(1,2,3-triatsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-kar-  
 boksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste I) vaalean keltaisena  
 jauheena.

TLC:  $R_f$  0.39, eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3,700 - 2,300, 1,770  
 1,680, 1,515

NMR-spektri: (DMSO- $d_6$ , 60MHz)  $\delta$ (ppm) 3.11(3H,s),  
 3.6(2H, lev.) 3.95(2H, lev.) 5.03(1H,d,  
 $J=5\text{Hz}$ ), 5.4-5.9(2H,m), 6.6-7.5(7H,m),  
 7.95(1H,s)

UV-spektri: (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 272, 280 (olkapää)

Värireaktio ferrikloridin kanssa: positiivinen (tumman vihreä)

i) Annettiin reagoida kuten esimerkissä  $\sqrt{4}$ / $\bar{D}$ -(-)- $\lambda$ - $\bar{3}$ ,4-di-  
 asetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido $\bar{7}$ - $\lambda$ -(4-hydroksifenyyli)-  
 etikkahappo ja 7-amino-3-(1,2,3-triatsol-5-yyliotiometyyli)-3-ke-  
 fem-4-karboksyylihappo ja saatiin 7- $\bar{D}$ -(-)- $\lambda$ - $\{3$ -(3,4-diasetoksi-

TLC: Rf 0.40, eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3,700 - 2,300, 1,770  
1,760, 1,680, 1,510

NMR -spektri: (asetoni- $d_6$ , 60MHz)  $\delta$ (ppm) 2.26(6H,s),  
3.20(3H,s), 3.6(2H,lev.) 4.1(2H, lev.)  
5.01(1H,d, J=5Hz), 5.5-6.0(2H,m),  
6.7-7.7(7H,m), 7.86(1H,s)

UV-spektri: (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 268

### Esimerkki 2

1) Lisättiin 5,3 g oksalyylikloridia jäähdyttäen ja sekoittamisen liuokseen, jossa oli 4,0 g 2,3-diasetoksibentsamidia 40 ml:ssa 1,2-dikloorietaania. Seosta kuumennettiin vähitellen palautuslämpötilaan ja annettiin reagoida tässä lämpötilassa 10 tuntia. Sitten liuotin ja oksalyylikloridin ylimäärä poistettiin tislamalla vakuumissa ja saatiin 2,3-diasetoksibentsoyyli-isosyanaatti, joka liuotettiin 40 ml:aan kuivaa dikloorimetaania seuraavaa reaktiota varten.

2) Lisättiin tiputtaen huoneenlämpötilassa 19 ml N,0-bis-(timetyylisilyyli)-asetamidia suspensioon, jossa oli 5,3 g D-(-)-fenyyloglysiiniä 100 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania huoneenlämpötilassa ja seos sekoitettiin tasalaatuiseksi. Aikaisemmin yllä kohdassa 1) saatu liuos lisättiin tiputtaen kirkkaaseen liuokseen lämpötilassa 5 - 10°C. Kun seosta oli sekoitettu 1,5 tuntia samassa lämpötilassa seos haihdutettiin kuiviin huoneenlämpötilassa ja vakuumissa. Jäännökseen lisättiin 200 ml kylmää, laimeaa kloorivetyhappovesiliuosta ja seosta sekoitettiin 5-10 minuuttia. Muodostunut valkoinen sakka eristettiin suodattamalla ja liuotettiin 250 ml:aan natriumbikarbonaatin kylmää, kyllästettyä vesiliuosta ja liukenematon aines poistettiin suodattamalla. Suodosta pestiin 250 ml:lla etyyliasetaattia, sen pH säädettiin arvoon n. 1 kylmällä 2-n kloorivetyhapolla, muodostunut valkoinen sakka eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja sitten dietyylieetterillä, kuivattiin ilmassa ja saatiin 4,5 g D-(-)- $\beta$ -(2,3-diasetoksibentsoyyli)-l-ureido- $\gamma$ -fenyylietikkahappoa valkoisena jauheena, so. 200 - 201°C (hajoaa).

Analyysi  $C_{20}H_{18}N_2O_8$

Laskettu: C 57,64 H 4,39 N 6,65 %

Saatu: C 57,64 H 4,39 N 6,65 %

3) Suspendoitiin 2,0 g D-(-)- $\Delta$ - $\bar{\Delta}$ -(2,3-diasetoksibentsoyyli)-1-ureido $\bar{\Delta}$ -fenyylietikkahappoa 20 ml:aan metanolia ja liuokseen lisättiin tiputtaen jäävedessä jäädyttäen 2,5 ml 29 %:sta ammoniakkivesiliuosta. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia 5-10°C:ssa ja konsentrotiin huoneenlämpötilassa ja vakuuimissa. Jäännökseen lisättiin 50 ml etyyliasetaattia ja 100 ml natriumbikarbonaatin kylmää, kyllästettyä vesiliuosta. Vesikerros eristettiin ja kun liukenematon aines oli poistettu suodattamalla kerroksen pH säädettiin arvoon n. 2,5 kylmällä 2-n kloorivetyhapolla. Muodostunut valkoinen sakka eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja sitten dietyylieetterillä, kuivattiin ilmassa ja saatiin 1,4 g D-(-)- $\Delta$ - $\bar{\Delta}$ -(2,3-dihydroksibentsoyyli)-1-ureido $\bar{\Delta}$ -fenyylietikkahappoa valkoisena jauheena, sp. 211-212°C (hajoaa).

Analyysi  $C_{16}H_{14}N_2O_6 \cdot H_2O$

Laskettu: C 55,17 H 4,63 N 8,04 %

Saatu: C 55,44 H 4,38 N 8,08 %

4) Liuotettiin 4,00 g D-(-)- $\Delta$ - $\bar{\Delta}$ -(2,3-dihydroksibentsoyyli)-1-ureido $\bar{\Delta}$ -fenyylietikkahappoa ja 1,63 g 1-hydroksibentsotriatsolia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania ja liuokseen lisättiin tiputtaen 0-5°C:ssa liuokseen, jossa oli 2,99 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitettiin ja samalla annettiin lämpötilan vähitellen kohota huoneenlämpötilaan ja n. 2,5 tuntia myöhemmin saostunut disykloheksyyliurea poistettiin suodattamalla. D-(-)- $\Delta$ - $\bar{\Delta}$ -(2,3-dihydroksibentsoyyli)-ureido $\bar{\Delta}$ -fenyylietikkahapon 1- bentsotriatsolyyliesteriä sisältävä suodos käytettiin seuraavassa reaktiossa.

5) Lisättiin huoneenlämpötilassa 7,8 ml N,0-bis-(trimetyyli-silyyli)-asetamidia suspensioon, jossa oli 5,2 g 7-amino-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa 200 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania jonka jälkeen seos sekoitettiin tasalaatuiseksi. Tasalaatuiseen seokseen lisättiin tiputtaen ja sekoittaen 5 - 10°C:ssa yllä kohdassa 4) saatu tetrahydrofuraaniliuos ja muodostui sakka. Lisättiin niin paljon N,0-bis-(trime-

tyylisilyyli)-asetamidia, että seos tuli tasalaatuiseksi ja sekoitusta jatkettiin samassa lämpötilassa kahdeksan tuntia. Sitten seos haihdutettiin kuiviin huoneenlämpötilassa ja vakuuissa ja kun jäännökseen oli lisätty kuivaa metanolia seos haihdutettiin uudelleen kuiviin vakuuissa. Jäännökseen lisättiin 200 ml etyyliasetaattia ja 200 ml natriumbikarbonaatin kylmää, kyllästettyä vesiliuosta ja sitten sekoitettiin perusteellisesti. Liukenematon aines poistettiin suodattamalla vesikerroksen pH säädettiin arvoon n. 1,0 kylmällä 2-n kloorivetyhapolla. Sakka eristettiin suodattamalla, pestiin 100 ml:lla vettä ja liuotettiin 150 ml:aan asetonia. Liuosta käsiteltiin aktiivihiehillä ja haihdutettiin kuiviin huoneenlämpötilassa ja vakuuissa. Jäännöstä käsiteltiin 70 ml:lla dietyylieetteriä ja saatiin 4,0 g 7- $\overline{\text{D}}(-)-\alpha-\{3-(2,3\text{-dihydroksibentsoyyli})-1\text{-ureido}\}-\alpha\text{-fenyyliaasetamido}\overline{7}$ -3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa (seuraavassa nimellä yhdiste K) vaalean keltaisena jauheena.

TLC: Rf 0.38, eluentti (II)

IR-spektri  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$  3,700 - 2,300, 1,775  
1,680, 1,530, 1,490

NMR -spektri (asetoni- $\text{d}_6$ , 60MHz)  $\delta$ (ppm), 3.7(2H, lev.)  
3.96(3H, s), 4.37(2H, lev.) 5.05(1H, d,  
J=5Hz), 5.6-6.0(2H, M), 6.8-7.7(8H, m)

UV -spektri (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 256, 280 (olkapää)  
310 (olkapää)

Värireaktio ferrikloridin kanssa: positiivinen (tumman vihreä)

a) Toistettiin esimerkissä 2 1), 2), 3) ja 4) kuvattu menetelmä sillä erolla, että käytettiin 3,4-diasetoksibentsamidia yllä kohdassa 1) käytetyn 2,3-diasetoksibentsamidin asemasta ja saatiin D- $(-)-\alpha-\overline{7}$ -3-(3,4-dihydroksibentsoyyli)-1-ureido $\overline{7}$ - $\alpha$ -fenyylietikka-hapon 1-bentsotriatsolyyliesteri. Esterin annettiin reagoida 7-amino-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihapon kanssa ja käsiteltiin kuten esimerkissä 2 5), jolloin saatiin 7- $\overline{\text{D}}(-)-\alpha-\{3-(3,4\text{-dihydroksibentsoyyli})-1\text{-ureido}\}-\alpha\text{-fenyyliaasetamido}\overline{7}$ -3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste L) vaalean keltaisena jauheena.

TLC: Rf 0.36, eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3,700 - 2,200, 1,770  
1,675, 1,525

NMR-spektri: (asetoni -d<sub>6</sub>, 60 MHz)  $\delta$ (ppm) 2.69(3H,s),  
3.72(2H, lev.) 4.4(2H, lev) 5.13(1H,d,  
J=5Hz), 5.5-5.9(2H,m), 6.8-7.7(8H,m)

UV-spektri: (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 268, 290 (olkapää)

Värireaktio ferrikloridilla: positiivinen (tumman vihreä)

b) Annettiin reagoida esimerkissä 2 2) saat<sup>ma</sup> D-(-)- $\alpha$ - $\sqrt{3}$ -(2,3-diasetoksibentsoyyli)-1-ureido $\sqrt{7}$ - $\alpha$ -fenyylietikkahappoa ja 7-amino-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyyliahappo kuten esimerkissä 2 4) ja 5) ja saatiin 7- $\sqrt{D}$ -(-)- $\alpha$ - $\{3$ -(2,3-diasetoksibentsoyyli)-1-ureido $\sqrt{7}$ - $\alpha$ -fenyyliasetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyyliahappo (seuraavassa nimellä yhdiste M) vaalean keltaisena jauheena.

IR-spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3,700 - 2,300, 1,775  
1,690, 1,530, 1,490

NMR-spektri: (asetoni-d<sub>6</sub>, 60MHz)  $\delta$ (ppm) 2.28(6H,s),  
3.75(2H, lev.) 3.95(3H,s), 4.4(2H, lev),  
5.07(1H,d, J=5Hz), 5.6-6.0(2H,m),  
7.2-8.0(8H,m)

### Esimerkki 3

1) Lisättiin tiputtaen huoneenlämpötilassa 10,2 g trietyyliamiinia suspensioon, jossa oli 8,2 g 7-amino-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyyliahappoa 80 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia samassa lämpötilassa. Saatu seos käytettiin seuraavissa reaktioissa.

2) Liuotettiin 8,6 g esimerkissä 1 2) saatua D-(-)- $\alpha$ - $\sqrt{3}$ -(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido $\sqrt{7}$ -fenyylietikkahappoa ja 3,0 g pivaloyylikloridia 40 ml:aam kuivaa dikloorimetaania ja liuokseen lisättiin tiputtaen alle -15°C:ssa 2,4 g trietyyliamii-

nia. Kun liuosta oli sekoitettu tunti samassa lämpötilassa liuokseen lisättiin tiputtaen alle  $-10^{\circ}\text{C}$ :ssa yllä aikaisemmin kohdassa 1) valmistettu dikloorimetaaniliuos ja sekoitettiin 1-1,5 tuntia samassa lämpötilassa. Liuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännökseen lisättiin 200 ml etyyliasetaattia ja 200 ml natriumbikarbonaatin kylmää, kyllästettyä vesiliuosta. Kun liukenematon aines oli poistettu suodattamalla vesikerroksen pH säädettiin arvoon n. 1,0 kylmällä 2-n kloorivetyhapolla ja uutettiin 200 ml:lla etyyliasetaattia. Eristettyä orgaanista kerrosta pestiin natriumkloridin kylmällä, kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja tislattiin vakuuissa liuottimen poistamiseksi. Jäännös pylväskromatografioitiin pylväässä, jonka täytteenä oli Diaion HP-20 (kauppanimi käänteisfaasikromatografiassa käyttökelpoiselle hartsille, valmistaja Mitsubishi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha, Japani). Metanoli-vedellä (tilavuussuhde 3:1) eluoidut jakeet eristettiin, tislattiin vakuuissa käytetyn liuottimen poistamiseksi ja saatiin 7,0 g 7- $\text{D}(-)-\alpha$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -fenyyliasetamido-7-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihappoa (seuraavassa nimellä yhdiste N) valkoisena jauheena.

TLC: Rf 0.62, eluentti (II)

IR -spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$  3,700 - 2,300, 1,780  
1,745, 1,695, 1,510

NMR -spektri: (asetoni- $\text{d}_6$ , 60MHz)  $\delta$  (ppm) 2.00(3H,s)  
2.28(6H,s), 3.15(3H,s), 3.5(2H,lev.)  
4.6-5.3(3H,m), 5.5-6.0(2H,m),  
7.2-7.7(8H,m)

a) Kuten esimerkissä 3 annettiin reagoida 7-amino-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo, jota käytettiin N,0-bis-(trimetyylisilyyli)-asetamidin kanssa suoritetun silylointireaktion jälkeen sekä D- $(-)-\alpha$ - $\text{D}$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-etikkahappo, joka saatiin esimerkissä 1 a), käsiteltiin ja saatiin 7- $\text{D}(-)-\alpha$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido-7-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste 0) valkoisena jauheena. Puhdistus tapahtui pylväskro-

matografioimalla silikageelillä Diaion HP-20:n asemasta eluoiden metanoli-kloroformilla (tilavuussuhde 1:20).

TLC: Rf 0.54, eluentti (II)

IR -spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3,700 - 2,300, 1,775

1,740 - 1,670, 1,510

NMR -spektri: (asetoni- $\text{d}_6$ , 60MHz)  $\delta$  (ppm) 2.00(3H,s),

2.28(6H,s), 3.16(3H,s), 3.5(2H, lev.)

4.6-5.3(3H,m), 5.5-6.1(2H,m),

6.7-7.7(7H,m)

b) Esimerkissä 3 1) ja 2) kuvatulla tavalla käsiteltiin D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\beta$ -fenyylitikkahappoa ja 7-amino-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyllitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa ja saatiin 7- $\beta$ -(-)- $\alpha$ - $\{$ 3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido $\}$ - $\alpha$ -fenyyliaasetamido- $\beta$ -3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyllitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste P) vaalean keltaisena jauheena.

TLC: Rf 0.50, eluentti (II)

IR -spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3,700 - 2,300, 1,775,

1,690, 1,510

NMR -spektri: (asetoni- $\text{d}_6$ , 60MHz)  $\delta$  (ppm) 2.28(6H,s),

2.67(3H,s), 3.15(3H,s), 3.74(2H, lev.)

4.44(2H, AB<sub>q</sub>), 5.12(1H,d, J=5Hz), 5.6-

6.0(2H,m), 7.2-7.7(8H,m)

c) Yllä esimerkissä 3 a) kuvatulla tavalla käsiteltiin D-(-)- $\alpha$ - $\bar{3}$ -3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\bar{7}$ - $\alpha$ - (4-hydroksifenyyli)-etikkahappoa ja 7-amino-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa ja saatiin 7- $\bar{D}$ -(-)- $\alpha$ - $\{3(3,4\text{-diasetoksibentsoyyli})\text{-3-metyyli-1-ureido}\}$ - $\alpha$ - (4-hydroksifenyyli)-asetamido- $\bar{7}$ -3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste Q) valkoisena jauheena.

TLC: Rf 0.48, eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$  3,700 - 2,300, 1,775,  
1,685, 1,510

NMR-spektri: (asetoni- $d_6$ , 60MHz)  $\delta(\text{ppm})$  2.28(6H, s),  
2.68(3H, s), 3.14(3H, s), 3.65(2H, lev.)  
4.41(2H, AB<sub>q</sub>), 5.03(1H, d, J=5Hz), 5.5-  
6.0(2H, m), 6.6-7.6(7H, m)

d) Esimerkissä 3 1) ja 2) kuvatulla tavalla käsiteltiin D-(-)- $\alpha$ - $\bar{3}$ -(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido/-fenyyli-etikkahappoa ja 7-amino-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa ja saatiin 7- $\bar{D}$ -(-)- $\alpha$ - $\{3(3,4\text{-diasetoksibentsoyyli})\text{-3-metyyli-1-ureido}\}$ - $\alpha$ -fenyyliasetamido- $\bar{7}$ -3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste R) valkoisena jauheena.

TLC: Rf 0.55, eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$  3,700 - 2,300, 1,775  
1,690, 1,510

NMR-spektri: (asetoni- $d_6$ , 60MHz)  $\delta(\text{ppm})$  2.27(6H, s),  
3.13(3H, s), 3.75(2H, lev.) 3.93(3H, s),  
4.37(2H, lev.) 5.11(1H, d, J=5Hz),  
5.6 - 5.9(2H, m), 7.2 - 7.7(8H, m)

e) Esimerkeissä 3 a) kuvatulla tavalla käsiteltiin D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\gamma$ - $\alpha$ -(hydroksifenyyli)-etikkahappoa ja 7-amino-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli-tiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa ja saatiin 7- $\beta$ -(-)- $\alpha$ - $\beta$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido- $\gamma$ -3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli-tiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste S) valkoisena jauheena.

TLC: R<sub>f</sub> 0.52, eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3,700 - 2,300, 1,775, 1,690, 1,510

NMR-spektri: (asetoni-d<sub>6</sub>, 60MHz)  $\delta$ (ppm) 2.29(6H, s), 3.17(3H, s), 3.8(2H, lev.) 3.98(3H, s), 4.40(2H, lev. 5.09(1H, d, J=5Hz), 5.4 - 6.0(2H, m), 6.7 - 7.7(7H, m)

#### Esimerkki 4

Lisättiin tiputtaen lämpötilassa -10° - -15°C 1,14 g pivaloyylikloridia liuokseen, jossa oli 3,25 g D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\gamma$ -fenyylietikkahappoa, joka saatiin esimerkissä 1 3), ja 0,90 g kuivaa pyridiiniä 100 ml:ssa kuivaa etyyliasetaattia ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia samassa lämpötilassa. Seokseen lisättiin tiputtaen lämpötilassa -10° - -15°C liuos, jossa oli 3,3 g 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli-tiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappobentshydryyli-esteriä 35 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania, seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa kaksi tuntia, 0 - 10°C:ssa kaksi tuntia ja huoneenlämpötilassa tunti ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli 50 ml vettä ja 50 ml etyyliasetaattia ja liuoksen pH säädettiin arvoon n. 1,5 2-n kloorivetyhapolla. Eristettyä etyyliasetaattikerrosta pestiin natriumbikarbonaatin kylmällä, kyllästetyllä vesiliuoksella ja sitten natriumkporidin kylmällä, kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja tislattiin

vakuumissa käytetyn liuottimen poistamiseksi. Jäännös pylväskromatografioitiin silikageelillä, etyyliasetaat-bentseenillä (tilavuussuhde 1:1) eluoidut jakeet eristettiin ja tislattiin vakuumissa eluointiliuottimen poistamiseksi ja saatiin 3,30 g  $7\beta$ - $\angle\bar{D}$ -(-)- $\Delta$ - $\{3-(3,4\text{-dihydroksibentsoyyli})-3\text{-metyyli-1-ureido}\}$ - $\Delta$ -fenyyliaasetamido- $\bar{7}$ - $\Delta$ -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli-tiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappobentshydryyliesteriä vaalean keltaisena jauheena. Liuotettiin 0,50 g tuotetta 3 ml:aan kuivaa dikloorimetaania. Liuokseen lisättiin jäävedessä jäähdyttäen 1,5 ml anisolia ja 3,0 ml trifluorietikkahappoa ja kun oli sekoitettu 30 minuuttia 0 - 5°C:ssa seos haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännöstä käsiteltiin dietyylieetterillä ja saatiin  $7\beta$ - $\angle\bar{D}$ -(-)- $\Delta$ - $\{3-(3,4\text{-dihydroksibentsoyyli})-3\text{-metyyli-1-ureido}\}$ - $\Delta$ -fenyyliaasetamido- $\bar{7}$ - $\Delta$ -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli-tiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste T) vaalean keltaisena jauheena.

TLC: Rf 0.51, eluentti (II)

IR -spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3,700 - 2,300, 1,775, 1,680, 1,515

NMR -spektri: (asetoni- $d_6$ , 60MHz)  $\delta$ (ppm) 3.18(3H,s), 3.49(3H,s), 3.5(2H, lev. 3.94(3H,s), 4.37(2H,ABq), 5.03(1H,s), 5.70(1H,d, J=7Hz), 6.9 - 7.7(8H,m), 8.6(1H,s), 9.90(1H,d, J=7Hz)

UV :spektri: (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 272, 290 (olkapää)

a) Yllä esimerkissä 4 kuvatulla tavalla käsiteltiin D-(-)- $\Delta$ - $\angle\bar{3}$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\bar{7}$ -fenyyliaasetamido- $\bar{7}$ -fenyyliaasetamido- $\bar{7}$ - $\Delta$ -metoksi-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-tiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappobentshydryyliesteriä ja saatiin  $7\beta$ - $\angle\bar{D}$ -(-)- $\Delta$ - $\{3-(3,4\text{-dihydroksibentsoyyli})-3\text{-metyyli-1-ureido}\}$ - $\Delta$ -fenyyliaasetamido- $\bar{7}$ - $\Delta$ -metoksi-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-tiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste U) vaalean keltaisena jauheena.

TLC:  $R_f = 0,52$ , eluentti (II)

IR-spektri:  $\bigvee^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3700-2300, 1775, 1680, 1515  
maks

Värireaktio ferrikloridilla: positiivinen (tumman vihreä).

b) Yllä kuvatun menetelmän avulla käsiteltiin D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\gamma$ -fenyylietikkahappoa ja 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoksi-3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappobentshydryyliesteriä saatiin 7 $\beta$ - $\beta$ -D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -{3-(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -fenyyliasetamido- $\gamma$ -7 $\alpha$ -metoksi-3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste V) vaalean keltaisena jauheena.

TLC:  $R_f = 0,52$ , eluentti (II)

IR-spektri:  $\bigvee^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3700-2300, 1775, 1680, 1520  
maks

Värireaktio ferrikloridilla: positiivinen (tumman vihreä).

c) Yllä kuvatun menetelmän avulla käsiteltiin D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\gamma$ - $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-etikkahappoa ja 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappobentshydryyliesteriä ja saatiin 7 $\beta$ - $\beta$ -D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -{3-(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido- $\gamma$ -7 $\alpha$ -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste W) vaalean keltaisena jauheena.

TLC:  $R_f = 0,49$ , eluentti (II)

IR-spektri:  $\bigvee^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3700 - 2300, 1775, 1675, 1510  
maks

Värireaktio ferrikloridilla: positiivinen (tumman vihreä).

d) Yllä kuvatun menetelmän avulla käsiteltiin D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\gamma$ - $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-etikkahappoa ja 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoksi-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappobentshydryyliesteriä ja saatiin 7 $\beta$ - $\beta$ -D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -{3-(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido- $\gamma$ -7 $\alpha$ -metoksi-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste X) vaalean keltaisena jauheena.

TLC:  $R_f = 0,50$ , eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\text{maks}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3700-2300, 1775, 1680, 1510

Värireaktio ferrikloridilla: positiivinen (tumman vihreä).

e) Yllä kuvatun menetelmän avulla käsiteltiin D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\gamma$ - $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-etikkahappoa ja 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoksi-3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappobentshydriyliesteriä ja saatiin 7 $\beta$ - $\beta$ -D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -{3-(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido- $\gamma$ -7 $\alpha$ -metoksi-3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo (seuraavassa nimellä yhdiste Y) vaalean keltaisena jauheena.

TLC:  $R_f = 0,50$ , eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\text{maks}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3700-2300, 1775, 1680, 1510

Värireaktio ferrikloridilla: positiivinen (tumman vihreä).

#### Esimerkki 5

10 ml kuivaa dikloorimetaania, jossa oli 0,35 g etyyli-kloorikarbonaattia ja 10 ml kuivaa dikloorimetaania, jossa oli 0,32 g N-metyylimorfoliinia, lisättiin tässä järjestyksessä tiputtaen lämpötilassa  $-20^{\circ} - 15^{\circ}\text{C}$  liuokseen, jossa oli 1,38 g D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido- $\gamma$  fenyyli-etikkahappoa saatuna esimerkissä 1 2) yllä 30 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania, jonka jälkeen sekoitettiin tunti  $-10^{\circ} - -15^{\circ}\text{C}$ :ssa. Kun liuokseen oli lisätty tiputtaen  $-10^{\circ} - -15^{\circ}\text{C}$ :ssa liuos, jossa oli 1,50 g 7 $\beta$ -amino-3-asetoksimetyyli-7 $\alpha$ -metoksi-3-kefem-4-karboksyylihappobentshydriyliesteriä 10 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa kaksi tuntia,  $0^{\circ} - 10^{\circ}\text{C}$ :ssa tunti ja sitten huoneenlämpötilassa tunti ja haihduutettiin vakuumissa kuiviin. Jäännös liuotettiin sekaliuotteeseen, jossa oli 50 ml vettä ja 50 ml etyyliasetaattia ja sen pH säädettiin arvoon n. 1,5 2-n kloorivetyhapolla samalla jäähdyttäen jäävedessä. Eristettyä etyyliasetaattikerrosta pestiin ensin natriumbikarbonaatin kylmällä, kyllästetyllä vesiliuoksella ja sitten natriumkloridin kylmällä, kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin

vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja tislattiin vakuuissa käytetyn liuottimen poistamiseksi. Jäännös pylväskromatografioitiin silikageelillä, etyyliasetaatibentseenillä (tilavuussuhde 1:2) eluoidut jakeet eristettiin ja haihdutettiin vakuuissa eluotusliuottimen poistamiseksi ja saatiin 1,52 g 7  $\beta$ - $\bar{D}$ -(-)- $\Delta$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\Delta$ -fenyyliasetamido-7-metoksi-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylihappobentshydryyliesteriä vaalean keltaisena jauheena.

IR -spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3,300, 1,775,  
1,740 - 1,680, 1,510 - 1,490

NMR: spektri: (CDCl<sub>3</sub>, 60MHz)  $\alpha$ (ppm) 2.01(3H, s), 2.28  
(6H, s), 3.19(3H, s), 3.2(2H, lev. 3.51  
(3H, s), 4.89(2H, ABq), 5.02(1H, s), 5.62  
(1H, d, J=7Hz), 6.90(1H, s), 7.0 - 7.7  
(19H, lev.) 9.97(1H, d J=7Hz)

2) Lisättiin 1,5 ml anisolia ja 3,0 ml trifluorietikkahappoa liuokseen, jossa oli 0,40 g 7  $\beta$ - $\bar{D}$ -(-)- $\Delta$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\Delta$ -fenyyliasetamido-7-metoksi-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylihappobentshydryyliesteriä saatuna yllä kohdassa 1) 3 ml:ssa kuivattua dikloorimetaania jäähdyttäen jäävedessä, seosta sekoitettiin 30 minuuttia 0°-5°C:ssa ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännöstä käsiteltiin dietyylieetterillä ja saatiin 0,22 g 7  $\beta$ - $\bar{D}$ -(-)- $\Delta$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\Delta$ -fenyyliasetamido-7-metoksi-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylihappoa (seuraavassa nimellä yhdiste Z) vaalean keltaisena jauheena.

TLC: Rf 0.60, eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3,700 - 2,300, 1,775,  
1,740 - 1,680, 1,505

NMR-spektri: (asetoni - $d_6$ , 60MHz)  $\delta$ (ppm) 2.01(3H, s),  
2.28(6H, s), 3.17(3H, s), 3.2(2H, lev.)  
3.50(3H, s), 4.91(2H, ABq), 5.09(1H, s),  
5.72(1H, d, J=7Hz), 7.2 - 7.7(8H, m),  
8.60(1H, s), 9.85(1H, d, J=7Hz)

a) Yllä esimerkissä 5 1) kuvatus menetelmän avulla käsiteltiin D-(-)- $\alpha$ - $\beta$ -(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido-7-fenyylitietikkahappoa saatuna esimerkissä 1 2) ja 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappobentshydriylieriä ja saatiin 7 $\beta$ - $\beta$ -(D-(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -fenyyliasetamido-7-7 $\alpha$ -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappobentshydriylieri vaalean keltaisena, vaahtomaisena kiintoaineena.

IR -spektri:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3,400, 1,775, 1,730 - 1,690,  
1,510 - 1,490

NMR-spektri (CDCl<sub>3</sub>, 60MHz)  $\delta$ (ppm) 2.28(6H, s),  
3.17(3H, s), 3.50(3H, s), 3.74(3H, s),  
3.8(2H, lev.) 4.3(2H, lev.) 5.01(1H, s),  
5.67(1H, d, J=7Hz), 6.89(1H, s), 7.1 -  
7.7(19H, lev.) 9.99(1H, d, J=7Hz)

Saatua 7 $\beta$ -[D-(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -fenyyliasetamido-7-7 $\alpha$ -metoksi-3-(1-metyyli-

li-1H-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylilihappobents-hydryyliesteriä käsiteltiin kuten esimerkissä 5 2) ja saatiin 7  $\beta$ - $\bar{D}$ -(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -fenyyliasetamido-7- $\alpha$ -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylilihapo (seuraavassa nimellä yhdiste AA) vaalean keltaisena jauheena.

TLC: Rf 0.54, eluentti (II)

IR-spektri:  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3,700 - 2,300, 1,775,  
1,720 - 1,680, 1,510

NMR-spektri: (asetoni-d<sub>6</sub>, 60MHz)  $\delta$ (ppm) 2.28(6H,s),  
3.16(3H,s), 3.48(3H,s), 3.8(2H,lev.)  
3.94(3H,s), 4.36(2H,ABq), 5.03(1H,s),  
5.70(1H,d, J=7Hz), 7.2 - 7.6(8H,m)  
8.6(1H,s), 9.82(1H,d, J=7Hz)

#### Esimerkki 6

Lisättiin 4,3 ml N,0-bis-(trimetyylisilyyli)-asetamidia huoneenlämpötilassa suspensioon, jossa oli 4,0 g 7- $\bar{D}$ -(-)- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido-7-3-(1,2,3-triatsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylilihapoa 50 ml:ssa kuivattua dikloorimetaania ja sekoitusta jatkettiin, kunnes seos oli tasalaatuinen. Seokseen lisättiin tiputtaen ja sekoittaen esimerkissä 1 l) saatu 2,8 g N-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-N-metyylikarbamoyylikloridia 30 ml:ssa kuivattua dikloorimetaania. Kun oli sekoitettu 1,5 tuntia 5° - 10°C:ssa seos haihdutettiin kuiviin huoneenlämpötilassa ja vakuuissa. Jäännökseen lisättiin kuivattua metanolia ja seos haihdutettiin uudelleen kuiviin vakuuissa. Jäännökseen lisättiin 150 ml etyyliasetaatia ja 150 ml natriumbikarbonaatin kylmää, kyllästettyä vesiliuosta ja seosta sekoitettiin perusteellisesti jäävedessä jäähdyttäen. Liukenemattoman aineksen poistamisen jälkeen vesikerros eristettiin ja sen pH säädettiin arvoon n. 1 kylmällä 2-n kloorivetyhapolla. Sakka eristettiin suodattamalla, pestiin 100 ml:lla vettä ja liuotettiin 100 ml:aan asetonia. Asetoniliuosta käsiteltiin aktiivihielellä ja tislattiin vakuuissa käytetyn liuottimen poistamiseksi. Käsittelemällä jäännöstä 100 ml:lla dietyylieetteriä saatiin 4,5 g yhdistettä J.

a) Esimerkissä 6 kuvatus menetelmän avulla valmistettiin yhdiste S 7- $\bar{D}$ (-)- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihaposta.

b) Yllä kuvatus menetelmän avulla valmistettiin yhdiste N 7-(D-(-)- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenyyliasetamido)-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihaposta.

c) Yllä kuvatus menetelmän avulla valmistettiin yhdiste O 7-(D-(-)- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido)-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihaposta.

d) Yllä kuvatus menetelmän avulla valmistettiin yhdiste P 7-(D-(-)- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenyyliasetamido)-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihaposta.

e) Yllä kuvatus menetelmän avulla valmistettiin yhdiste Q 7- $\bar{D}$ (-)- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihaposta.

f) Yllä kuvatus menetelmän avulla valmistettiin yhdiste R 7-(D-(-)- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenyyliasetamido)-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihaposta.

g) Yllä kuvatus menetelmän avulla valmistettiin yhdiste Z 7 $\beta$ -(D-(-)- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenyyliasetamido)-7 $\alpha$ -metoksi-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihaposta.

h) Yllä kuvatus menetelmän avulla valmistettiin yhdiste AA 7 $\beta$ -(D-(-)- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenyyliasetamido)-7 $\alpha$ -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihaposta.

#### Esimerkki 7

Lisättiin tiputtaen huoneenlämpötilassa 20 ml N,0-bis-(trimeetylisilyyli)-asetamidia suspensioon, jossa oli 12,0 g 7-(D-(-)- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenyyliasetamido)-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa 200 ml:ssa kuivattua dikloorime-taania ja sekoitusta jatkettiin, kunnes seos oli tasalaatuinen. Seokseen lisättiin tiputtaen ja sekoittaen 5° - 10°C:ssa liuos, kpssa oli esimerkissä 2 l) saatua 2,3-diasetoksibentsoyyli-isosy-anaattia kuivatussa dikloorimetaanissa. Kun seosta oli sekoitettu samassa lämpötilassa kaksi tuntia seos haihdutettiin kuiviin huoneenlämpötilassa ja vakuuissa ja kun jäännökseen oli lisätty kuivattua metanolia seos haihdutettiin uudelleen kuiviin vakuuissa.

Jäännökseen lisättiin seos, jossa oli 250 ml etyyliasetaattia ja 300 ml natriumbikarbonaatin kylmää, kyllästettyä vesiliuosta ja seosta sekoitettiin perusteellisesti jäävedessä jäähdyttäen. Liukenemattoman aineksen poistamisen jälkeen vesikerros eristettiin ja sen pH säädettiin arvoon n. 1 kylmällä 2-n kloorivetyhapolla. Sakka eristettiin suodattamalla, pestiin 100 ml:lla vettä ja liuotettiin 150 ml:aan asetonia. Liuosta käsiteltiin aktiivihiehillä ja tislattiin vakuuissa käytetyn liuottimen poistamiseksi. Käsittelemällä jäännöstä 100 ml:lla dietyylieetteriä ja saatiin 7 g yhdistettä M vaaleankeltaisena jauheena.

#### Esimerkki 8

4 g 7-(D-(-)-2-(3-metyyli-1-ureido)-2-fenyyliasetamido)-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa, joka oli valmistettu antamalla reagoida yksi mooliekvivalentti 7-(D-(-)-2-amino-2-fenyyliasetamido)-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa ja 1,2 mooliekvivalenttia metyyli-isosyanaattia, suspendoitiin 80 ml:aan dikloorimetaania. Suspensioon lisättiin tiputtaen 5° - 10°C:ssa 7,5 ml N,O-bis-(trimetyylisilyyli)-asetamidia ja sitten seos sekoitettiin tasalaatuiseksi. Seokseen lisättiin liuos, jossa oli 1,9 g 3,4-diasetoksibentsoylikloridia 10 ml:ssa kuivattua dikloorimetaania ja seosta sekoitettiin viisi tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten seos haihdutettiin kuiviin huoneenlämpötilassa ja vakuuissa ja kun jäännökseen oli lisätty kuivattua metanolia seos haihdutettiin jälleen kuiviin vakuuissa. Jäännökseen lisättiin seos, jossa oli 150 ml etyyliasetaattia ja 200 ml natriumbikarbonaatin kylmää, kyllästettyä vesiliuosta ja seosta sekoitettiin perusteellisesti jäävedessä jäähdyttäen. Liukenemattoman aineksen poistamisen jälkeen vesikerros eristettiin ja sen pH säädettiin arvoon n. 1 kylmällä 2-n kloorivetyhapolla. Sakka eristettiin suodattamalla, pestiin 100 ml:lla vettä ja liuotettiin 100 ml:aan asetonia. Liuosta käsiteltiin aktiivihiehillä ja haihdutettiin vakuuissa käytetyn liuottimen poistamiseksi. Jäännös liuotettiin metanoli-kloroformiin, pylväskromatografioitiin silikageelillä ja eluoitiin samalla liuotinseoksella. Eluoidut jakeet eristettiin ja tislattiin vakuuissa liuottimen poistamiseksi. Jäännöstä käsiteltiin 50 ml:lla dietyylieetteriä ja saatiin 3,5 g yhdistettä P valkoisena jauheena.

a) Yllä tässä esimerkissä kuvatun menetelmän avulla käsiteltiin 2,3-diasetoksibentsoyylikloridia ja 7-(D-(-)- $\alpha$ -ureido)- $\alpha$ -fenyyliasetamido-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyilitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa ja saatiin yhdiste M.

b) Yllä kuvatun menetelmän avulla käsiteltiin 3,4-diasetoksibentsoyylikloridia ja 7- $\beta$ -D-(-)- $\alpha$ -(3-metyyli-1-ureido)- $\alpha$ -fenyyliasetamido-7-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihappoa ja saatiin yhdiste N.

c) Yllä kuvatun menetelmän avulla käsiteltiin 7- $\beta$ -D-(-)- $\alpha$ -(3-metyyli-1-ureido)- $\alpha$ -fenyyliasetamido-7-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyilitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa ja 3,4-diasetoksibentsoyylikloridia ja saatiin yhdiste R.

d) Yllä kuvatun menetelmän avulla käsiteltiin 3,4-diasetoksibentsoyylikloridia ja 7 $\beta$ - $\beta$ -D-(-)- $\alpha$ -(3-metyyli-1-ureido)- $\alpha$ -fenyyliasetamido-7 $\alpha$ -metoksi-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihappoa ja saatiin yhdiste Z.

e) Yllä kuvatun menetelmän avulla käsiteltiin 3,4-diasetoksibentsoyylikloridia ja 7 $\beta$ - $\beta$ -D-(-)- $\alpha$ -(3-metyyli-1-ureido)- $\alpha$ -fenyyliasetamido-7 $\alpha$ -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyilitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa ja saatiin yhdiste AA.

#### Esimerkki 9

Liutettiin 1,2 g esimerkissä 6 saatua 7- $\beta$ -D-(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido-7-3-(1,2,3-triatsol-5-yyilitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa (yhdiste J) 10 ml:aan metanolia. Liuokseen lisättiin tiiputtaen ja sekoittaen  $-15^{\circ}$  -  $-10^{\circ}$ C:ssa 3 ml (0,075 g/ml) ammoniaakin metanoliliuosta ja sitten seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioseos kaadettiin 100 ml:aan kylmää, laimeaa kloorivetyhappoa, sakka eristettiin suodattamalla ja pestiin vedellä. Sakka liutettiin 100 ml:aan asetonia, liuosta käsiteltiin aktiivihielemällä ja haihdutettiin kuiviin huoneenlämpötilassa ja vakuuissa. Jäännöstä käsiteltiin 50 ml:lla dietyylieetteriä ja saatiin 0,8 g yhdistettä I.

a) Yllä kuvatun menetelmän avulla valmistettiin yhdiste E 7- $\beta$ -D-(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -fenyyliasetamido-7-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyilitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihaposta (yhdiste R).

b) Yllä kuvatun menetelmän avulla valmistettiin yhdiste F 7- $\overline{D}$ -(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido} $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido $\overline{7}$ -3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyyliahaposta (yhdiste S).

c) Yllä kuvatun menetelmän avulla valmistettiin yhdiste C 7- $\overline{D}$ -(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido} $\alpha$ -fenyyliasetamido $\overline{7}$ -3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyyliahaposta (yhdiste P).

d) Yllä kuvatun menetelmän avulla valmistettiin yhdiste D 7- $\overline{D}$ -(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido} $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido $\overline{7}$ -3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyyliahaposta (yhdiste Q).

e) Yllä kuvatun menetelmän avulla valmistettiin yhdiste G 7- $\overline{D}$ -(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido} $\alpha$ -fenyyliasetamido $\overline{7}$ -3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyyliahaposta.

f) Yllä kuvatun menetelmän avulla valmistettiin yhdiste H 7- $\overline{D}$ -(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido} $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido $\overline{7}$ -3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyyliahaposta.

g) Yllä kuvatun menetelmän avulla valmistettiin yhdiste K 7- $\overline{D}$ -(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-1-ureido} $\alpha$ -fenyyliasetamido $\overline{7}$ -3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyyliahaposta (yhdiste M).

h) Yllä kuvatun menetelmän avulla valmistettiin yhdiste L 7- $\overline{D}$ -(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-diasetoksibentsoyyli)-1-ureido} $\alpha$ -fenyyliasetamido $\overline{7}$ -3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyyliahaposta.

#### Esimerkki 10

Lisättiin tiputtaen ja jäävedessä jäähdyttäen 1 ml 2-dietyyliaminoetanolia liuokseen, jossa oli 350 mg esimerkissä 5 a) saatua yhdistettä AA 1 ml:ssa dimetyyliformamia. Kun seosta oli sekoitettu viisi tuntia huoneenlämpötilassa seos kaadettiin seokseen, jossa oli 50 ml etyyliasetaatia, 10 ml asetonia ja 50 ml 2-n kloorivetyhappoa sekoittaen ja jäävedessä jäähdyttäen. Orgaaninen kerros eristettiin, pestiin natriumkloridin kylmällä, kylläs-

tetyllä vesiliuoksella. kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja tislattiin vakuuissa käytetyn liuottimen poistamiseksi. Jäännöstä käsiteltiin dietyylieetterillä ja saatiin 230 mg yhdistettä T vaalean keltaisena jauheena.

a) Yllä tässä esimerkissä kuvatun menetelmän avulla yhdiste A valmistettiin esimerkissä 3 2) saadusta yhdisteestä N.

b) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste B valmistettiin esimerkissä 3 a) saadusta yhdisteestä O.

c) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste U valmistettiin  $7\beta - \angle \bar{D} - (-) - \alpha - \{3 - (3,4\text{-diasetoksibentsoyyli}) - 3\text{-metyyli-1-ureido}\} - \alpha - \text{fenyyliasetamido} - 7\alpha - \text{metoksi-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyilitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihaposta}.$

d) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste V valmistettiin  $7\beta - \angle \bar{D} - (-) - \alpha - \{3 - (3,4\text{-diasetoksibentsoyyli}) - 3\text{-metyyli-1-ureido}\} - \alpha - \text{fenyyliasetamido} - 7\alpha - \text{metoksi-3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyilitiometyyli-3-kefem-4-karboksyylihaposta}.$

e) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste W valmistettiin  $7\beta - \angle \bar{D} - (-) - \alpha - \{3 - (3,4\text{-diasetoksibentsoyyli}) - 3\text{-metyyli-1-ureido}\} - \alpha - (4\text{-hydroksifenyyli}) - \text{asetamido} - 7\alpha - \text{metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyilitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihaposta}.$

f) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste X valmistettiin  $7\beta - \angle \bar{D} - (-) - \alpha - \{3 - (3,4\text{-diasetoksibentsoyyli}) - 3\text{-metyyli-1-ureido}\} - \alpha - (4\text{-hydroksifenyyli}) - \text{asetamido} - 7\alpha - \text{metoksi-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyilitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihaposta}.$

g) Yllä kuvatun menetelmän avulla valmistettiin yhdiste Y  $7\beta - \angle \bar{D} - (-) - \alpha - \{3 - (3,4\text{-diasetoksibentsoyyli}) - 3\text{-metyyli-1-ureido}\} - \alpha - (\text{hydroksifenyyli}) - \text{asetamido} - 7\alpha - \text{metoksi-3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyilitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihaposta}.$

#### Esimerkki 11

Suspendoitiin 0,57 g esimerkissä 1 5) saatua  $7 - \angle \bar{D} - (-) - \alpha - \{3 - (3,4\text{-dihydroksibentsoyyli}) - 3\text{-metyyli-1-ureido}\} - \alpha - \text{fenyyliasetamido} - 7 - 3\text{-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihapoa}$  (yhdiste A) 10 ml:aan fosforihappopuskuriliuosta, jonka pH oli 6,3. Suspensioon liuotettiin 0,70 g natriumbikarbonaattia ja sitten 0,13 g 5-metyyli-2-merkaptol-1,3,4-tiadiatsolia. Liuoksen annettiin reagoida 24 tuntia pitäen sen pH arvossa 6,0 - 6,5 laimealla kloorivetyhapolla ja natriumbikarbonaatilla ja lämpötila 45 - 55°C:ssa.

Reaktioseos jäähdytettiin, pestiin etyyliasetaatilla ja sitten vesikerros eristettiin. Vesikerroksen pH säädettiin arvoon n. 1,0 laimealla kloorivetyhapolla ja sakka eristettiin suodattamalla. Sakkaa pestiin 50 ml:lla vettä ja liuotettiin 20 ml:aan asetonia. Liuosta käsiteltiin aktiivihieillä ja tislattiin kuiviin huoneenlämpötilassa ja vakuuissa. Jäännöstä käsiteltiin 10 ml:lla dietyylieetteriä ja saatiinyhdiste C vaalean keltaisena, amorfisena kiintoaineena.

a) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste D valmistettiin yhdisteestä B.

b) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste E valmistettiin yhdisteestä A.

c) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste F valmistettiin yhdisteestä B.

d) Yllä kuvatun menetelmän avulla valmistettiin yhdiste G yhdisteestä A.

e) Yllä kuvatun menetelmän avulla valmistettiin yhdiste H yhdisteestä B.

f) Yllä kuvatun menetelmän avulla valmistettiin yhdiste I yhdisteestä B.

g) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste K valmistettiin 7- $\bar{D}$ -(-)- $\alpha$ - $\{3-(3,4\text{-dihydroksibentsoyyli})\text{-1-ureido}\}$ - $\alpha$ -fenyyliasetamido $\bar{7}$ -3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihaposta ja 1-metyyli-5-merkaptolH-tetratsolista.

h) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste L valmistettiin 7- $\bar{D}$ -(-)- $\alpha$ - $\{3-(3,4\text{-dihydroksibentsoyyli})\text{-1-ureido}\}$ - $\alpha$ -fenyyliasetamido $\bar{7}$ -3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihaposta ja 5-metyyli-2-merkaptol,3,4-tiadiatsolista.

i) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste T valmistettiin 7B- $\bar{D}$ -(-)- $\alpha$ - $\{3-(3,4\text{-dihydroksibentsoyyli})\text{-3-metyyli-1-ureido}\}$ - $\alpha$ -fenyyliasetamido $\bar{7}$ - $\bar{U}$ -metoksi-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihaposta (seuraavassa nimellä yhdiste AB) ja 1-metyyli-5-merkaptolH-tetratsolista.

j) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste U valmistettiin yhdisteestä AB ja 5-metyyli-2-merkaptol,3,4-tiadiatsolista.

k) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste V valmistettiin yhdisteestä AB ja 2-merkaptol,3,4-tiadiatsolista.

1) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste W valmistettiin 7- $\beta$ -[D-(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -(4-hydroksifenyyli)-asetamido]-7 $\alpha$ -metoksi-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihaposta (seuraavassa nimellä yhdiste AC) ja 1-metyyli-5-merkpto-1H-tetratsolista.

m) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste X valmistettiin yhdisteestä AC ja 5-metyyli-2-merkpto-1,3,4-tiadiatsolista.

n) Yllä kuvatun menetelmän avulla yhdiste Y valmistettiin yhdisteestä AC ja 2-merkpto-1,3,4-tiadiatsolista.

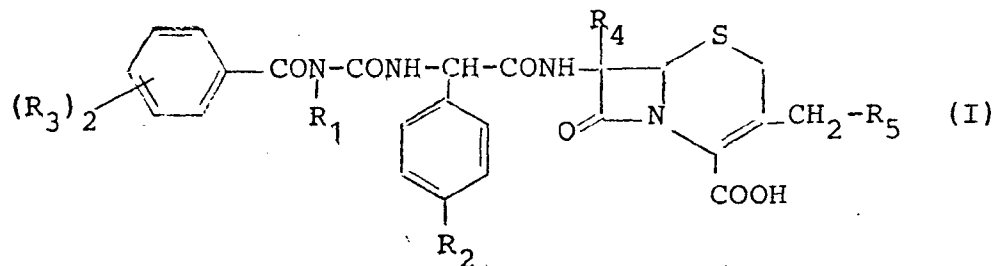
#### Esimerkki 12

7-[D-(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -fenyyli-asetamido]-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli-tiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihapon <sup>natriumsuolan</sup> valmistus.

Puhdistettua 7-[D-(-)- $\alpha$ -{3-(3,4-dihydroksibentsoyyli)-3-metyyli-1-ureido}- $\alpha$ -fenyyliasetamido]-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli-tiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa (660 mg, noin 1 millimooli) lisättiin noin 5 ml:aan 1 mM natriumbisulfiitin vesiliuosta, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa, kunnes muodostui kirkas liuos. Muodostunutta liuosta jäähdytettiin edelleen, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Kiteet pestiin pienellä määrällä vettä ja sitten pienellä määrällä etanolia ja kuivattiin huoneen lämpötilassa ilmassa. Kiteitä kuivattiin edelleen eksikkatorissa alennetussa paineessa, jolloin saatiin 560 mg lähtöyhdisteen natriumsuolaa. Sp. 186-191°C (haj.).

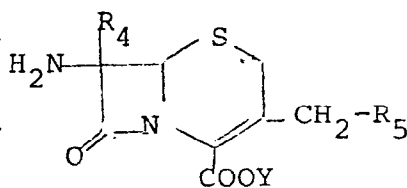
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisten antibakteriaaalisten kefalosporiinijohdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi,

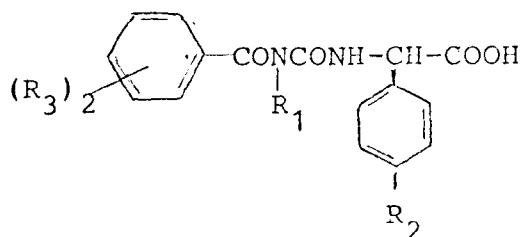


jossa  $R_1$  on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä,  $R_2$  on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmä,  $R_3$  on hydroksyyli-ryhmä tai alempi alkanoyylioksi-ryhmä,  $R_3$ -ryhmät ovat liittyneet viereisiin hiiliatomeihin, jolloin  $R_3$  on 3-4-asemassa, kun  $R_1$  on alempi alkyyli-ryhmä ja  $R_3$  on hydroksyyli-ryhmä, ja  $R_3$  on 2-4-asemassa, kun  $R_1$  on vetyatomi,  $R_4$  on vetyatomi tai metoksi-ryhmä, ja  $R_5$  on asetoksyli-ryhmä tai  $-S-R_6$  (jossa  $R_6$  on tetratsoli, triatsoli tai 1,3,4-tiadiatsoli, jotka ovat substituoimattomia tai substituoituja alempi-alkyyli-ryhmällä), t u n n e t t u siitä, että

a) annetaan 7-aminokefalosporiinin, jolla on kaava

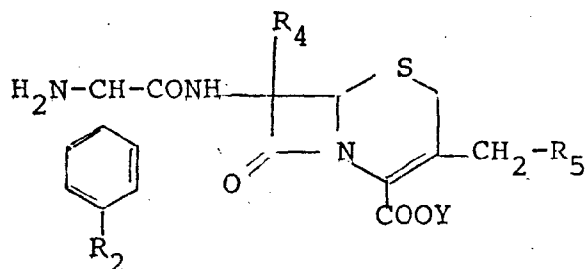


jossa  $R_4$  ja  $R_5$  merkitsevät samaa kuin yllä ja Y on vetyatomi tai suojaryhmä, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen reagoida substitoidun ureidofenyylietikkahapon kanssa, jolla on kaava

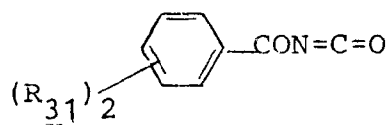


jossa  $R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$  merkitsevät samaa kuin yllä, tai sen reaktio-  
kykyisen johdannaisen kanssa, ja kun Y on suojaryhmä, poistetaan  
tämä reaktiotuotteesta, tai

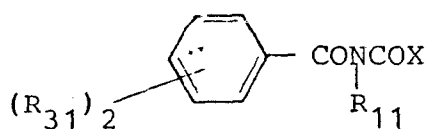
b) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistami-  
seksi, joissa  $R_3$  on alempi alkanoyyli-oksiryhmä, annetaan  $\alpha$ -ami-  
nobentsyylikefalosporiinin, jolla on kaava



jossa  $R_2$ ,  $R_4$  ja  $R_5$  merkitsevät samaa kuin yllä ja Y on vetyatomi  
tai suojaryhmä, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen reagoida bent-  
soyyli-isosyanaatin kanssa, jolla on kaava

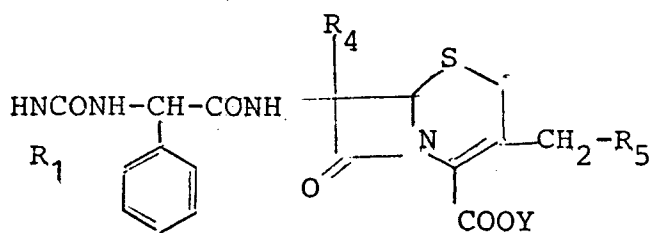


jossa  $R_{31}$  on alempi alkanoyylioksiryhmä, tai bentsoyylikarbamo-  
yylihalogenidin kanssa, jolla on kaava

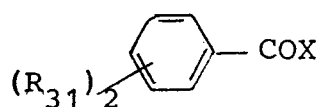


jossa  $R_{31}$  merkitsee samaa kuin yllä,  $R_{11}$  on alempi alkyyliryhmä  
ja X on halogeeniatomi, ja kun Y on suojaryhmä, muutetaan tämä  
vetyatomiksi, tai

c) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,  
joissa  $R_2$  on vetyatomi ja  $R_3$  on alempi alkanoyylioksiryhmä,  
annetaan  $\alpha$ -ureidobentsyylikefalosporiinin, jolla on kaava

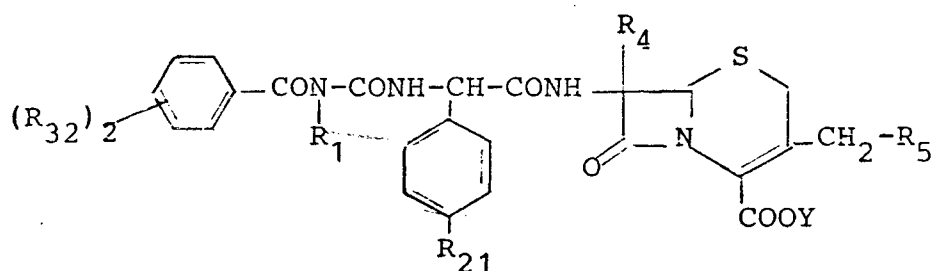


jossa  $R_1$ ,  $R_4$  ja  $R_5$  merkitsevät samaa kuin yllä ja Y on vetyatomi tai suojaryhmä, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen reagoida bentsoyylihalogenidin kanssa, jolla on kaava



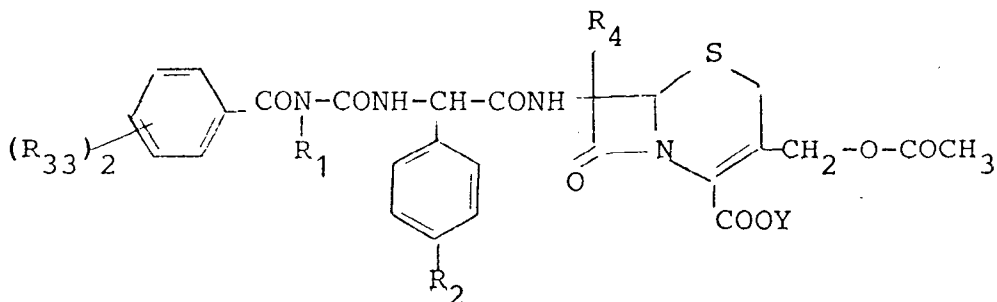
jossa  $R_{31}$  merkitsee samaa kuin yllä ja X on halogeeniatomi, ja kun Y on suojaryhmä, muutetaan tämä vetyatomiksi, tai

d) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R_3$  on hydroksyyliiryhmä, poistetaan  $R_{32}$ :n,  $R_{21}$ :n ja/tai Y:n suojaryhmät suojatusta kefalosporiinijohdannaisesta, jolla on kaava

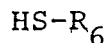


jossa  $R_1$ ,  $R_4$  ja  $R_5$  merkitsevät samaa kuin yllä,  $R_{21}$  on vetyatomi, hydroksyyliiryhmä tai suojattu hydroksyyliiryhmä,  $R_{32}$  on hydroksyyliiryhmä tai suojattu hydroksyyliiryhmä Y on vetyatomi tai suojaryhmä ja ainakin yksi ryhmistä  $R_{21}$ ,  $R_{32}$  ja Y on suojaryhmä tai on suojattu, tai

e) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R_3$  on hydroksyyliiryhmä ja  $R_5$  on  $-S-R_6$ -ryhmä, annetaan 3-asetoksimetyylikefalosporiinijohdannaisen, jolla on kaava



jossa  $R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_4$  merkitsevät samaa kuin yllä,  $R_{33}$  on hydroksyyli-ryhmä, ja Y on vetyatomi tai suojaryhmä, reagoida tiolin tai sen suolan kanssa, jonka kaava on



jossa  $R_6$  merkitsee samaa kuin yllä, ja kun Y on suojaryhmä, muutetaan Y vetyatomiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 (a) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu substituoidun ureidofenyylietikkahapon reaktiokykyinen johdannainen on yhdiste, jonka karboksyyli-ryhmä on muutettu happoanhydridiksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 (a) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa lämpötilassa  $-30 - (+35^{\circ}\text{C})$  0,5 - 48 tuntia.

4. Patenttivaatimuksen 1 (b) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu reaktio suoritetaan reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa lämpötilassa  $5-25^{\circ}\text{C}$  0,5-2 tuntia.

5. Patenttivaatimuksen 1 (c) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu reaktio suoritetaan reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa lämpötilassa  $5-25^{\circ}\text{C}$  1-5 tuntia.

6. Patenttivaatimuksen 1 (d) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että suojattu kefalosporiinijohdannainen on yhdiste, jossa  $R_{21}$  ja/tai  $R_{32}$  ovat toisistaan riippumatta alempia alkanoyylioksiryhmiä.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittua suojattua kefalosporiinijohdannaista käsitellään orgaanisella tai epäorgaanisella emäksellä.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu epäorgaaninen emäs on primaarinen hydroksi-alempi-alkyyliamiini.

9. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu käsittely emäksellä suoritetaan alkoholisen ryhmän (-ryhmiä) sisältävän aineen läsnä ollessa liuottimessa.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu emäs on yhden tai useamman typpi-atomien sisältävä yhdiste, mainittu aine on alkoholi ja mainittu liuotin on ei-proottinen polaarinen tai ei-proottinen polaariton liuotin.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t-  
t u siitä, että mainittu emäs on ammoniakki ja mainittu aine ja  
mainittu liuotin on metanoli.

12. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t-  
t u siitä, että mainittu emäs ja mainittu aine on dietyyliamino-  
etanoli ja mainittu liuotin on dimetyyliformamidi.

13. Patenttivaatimuksen 1 (e) mukainen menetelmä, t u n-  
n e t t u siitä, että mainittu reaktio suoritetaan lämpötilassa  
45-55°C 5-24 tuntia.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI H 763363 (U7D501/36)

CH

DE H 2731935 (U7D501/36)

DK

FR

GB

NO

SE

US P 3687949 (U7d99/24), P 3925368 (U7D501/36)

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

14.3.86 Ritm Salto

Allekirjoitus