

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 761035 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 761035

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.04.1976**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.04.1976**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.10.1976**

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

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

21.04.1975 IT 22547/75 07.04.1976 IT 22016/76

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Carlo Erba S.P.A., Via Carlo Imbonati 24, 20159 Milano, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Cozzi, Paolo, Italia, ITALIA, (IT)
2 • Nannini, Giulaino, Italia, ITALIA, (IT)
3 • Casabuona, F., Italia, ITALIA, (IT)
4 • Meinardi, G., Italia, ITALIA, (IT)
5 • Monti, Gisella, Italia, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Munsterhielm Ky Kb, Päivärinnankatu 3 A 1, 00250 Helsinki

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

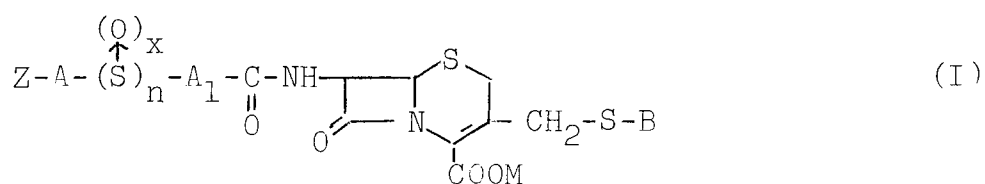
Menetelmä 7-asyyliamido-3-kefem-4-karboksyylihapon bisyklisten johdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av bicykliska derivat av 7-acylamido-3-kefem-4-karbosylsyra

Carlo Erba S.p.A., via Carlo Imbonati 24, 20159 MILANO, Italia

Menetelmä 7-asyyliamido-3-kefem-4-karboksyylihapon bisyklisten johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av bicykliska derivat av 7-acylamido-3-kefem-4-karboxylsyra

Tämä keksintö koskee menetelmää 7-asyyliamido-3-kefem-4-karboksyylihapon uusien bisyklisten johdannaisten valmistamiseksi.

Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on seuraava kaava (I)



missä

x on nolla, 1 tai 2;

n on nolla tai 1;

Z on:

1) syanoryhmä, karbamoyyliryhmä, tai -COOR tai -COR ryhmä, missä R on vety tai C₁-C₆-alkyyli ;

2) R₁-SO₂-ryhmä, missä R₁ on C₁-C₆-alkyyli , amino tai hydroksi, joko suolan muodossa tai vapaana;

3) fenyyli- tai viisi- tai kuusiatominen heteromonosyklinen rengas, joka sisältää ainakin yhden kaksoissidoksen ja ainakin yhden heteroatomin, joka on N, S tai O, jolloin fenyyli ja heteromonosyklinen rengas on substituimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on syano, karboksi, hydroksi, okso, halogeeni, C_1-C_6 -alkyyli, C_1-C_6 -alkoksi, -SH, C_1-C_6 -alifaattinen asyyli, $-CH_2CN$

tai $-N \begin{array}{l} \diagup R \\ \diagdown R \end{array}$, missä R-ryhmät, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, tar-

koittavat samaa kuin edellä.

A on suora sidos tai on sama kuin jokainen allaoleva A_1 ;

A_1 on haara- tai suoraketjuinen C_1-C_8 tyydytetty alifaattinen hiilivetyradikaali, joka voi olla substituimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on OR'' , missä R'' on vety tai formyyli; halogeeni; syano; amino; $-COOR$ tai $-COR$, missä R tarkoittaa samaa kuin edellä; ja R_1-SO_2- , missä R_1 on sama kuin edellä;

B on heterobisyklinen rengas, muu kuin triatsolopyridyyli ja purinyyli, joka sisältää vähintään kaksi kaksoissidosta, missä jokainen kondensoitu heteromonosyklinen rengas, ollen samanlaisia tai erilaisia, on viisi- tai kuusiatominen heteromonosyklinen rengas, joka sisältää ainakin yhden ryhmästä N, S ja O valitun heteroatomin, jolloin heterobisyklinen rengas on substituimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on valittu seuraavast ryhmästä:

a) hydroksi, syano, -SH, C_1-C_6 -alkoksi, halogeeni, C_1-C_6 alifaattinen asyyli, $-CH_2CN$, $-COOR$ tai $-CON \begin{array}{l} \diagup R \\ \diagdown R \end{array}$, missä R on sama kuin edellä;

b) aminoryhmä, substituimaton tai substituoitu C_1-C_6 alifaattosella asyyli-ryhmällä;

c) C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, substituimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksi- tai halogeenisubstituentilla;

d) $-(CH_2)_{x_1}-N \begin{array}{l} \diagup R' \\ \diagdown R'' \end{array}$, missä x_1 on nolla, 1 tai 2 ja jokainen

R' ja R'' on samanlainen tai erilainen ja joko vety tai C_1-C_6 -alkyyli, tai R' ja R'' yhdessä typpi-atomin kanssa muodostavat morfolino-, piperidino- tai pyridylirenkaan;

e) $-S-R_1$ tai $-SO_2-R_1$, missä R_1 on sama kuin edellä, $-S-CH_2CN$,

$-S-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH_2$, $-(S)_{x_2}-CH_2-COOR$, missä x_2 on nolla tai 1 ja R sama kuin edellä;

M on vety tai myrkytön farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi; edellyttäen, että samanaikaisesti kun B on substituoimaton tetratsolo-(4,5-b) pyridatsin-6-yyli, A on suora sidos, A_1 on $-\underset{\underset{OR''}{|}}{CH}-$, missä R'' on sama kuin edellä ja n ja x ovat nolla, Z on muu kuin fenyyli tai tienyyli

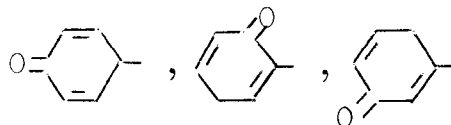
Tämän keksinnön kohteena ovat myös farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat sekä kaikki kaavan (I) mukaiset mahdolliset cis- ja trans-isomeerit ja stereoisomeerit sekä niiden seokset, antibakteeriaktiiviset metaboliitit ja kaavan (I) mukaisten yhdisteiden metaboliset edeltäjät.

Edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa 7-asemassa oleva sivuketju ei sisällä yhtään asymmetristä hiiliatomia tai sisältää ainoastaan yhden asymmetrisen hiiliatomin. Jälkimmäisessä tapauksessa 7-asemassa olevalla ketjulla on mieluummin joko D-konfiguraatio (tämä on merkitty kirjaimella R yhdisteiden kemiallisissa nimissä) tai D,L-konfiguraatio (kaikki yhdisteet, joiden kemialliset nimet eivät sisällä mitään konfiguraatioon viittaavaa, ovat raseemisia yhdisteitä, eli D,L-johdannaisia).

Alkyyli-, alkoksi- ja alifaattiset asyyliiryhmät voivat olla haara- tai suoraketjuisia.

Kun R_1 on suolan muodossa oleva hydroksyyliiryhmä, suola on mieluummin muodostettu alkalimetallin kanssa.

Kun Z on yhdellä oksoryhmällä substituoitu fenyyliiryhmä, sillä on seuraava kaava:



missä jokainen yllämainittu fenyyliiryhmän substituentti voi myös olla mukana.

Kun Z on heteromonosyklinen rengas, substituoimaton tai substituoitu kuin yllä, mainittu rengas on mieluummin pyridyyli-, pyridatsinyyli-, tiadiatsolyyli-, oksadiatsolyyli-, tiatsolyyli-, tetratsolyyli-, tioksadiatsolyyli-, furyyli- tai tienyyliiradikaali.

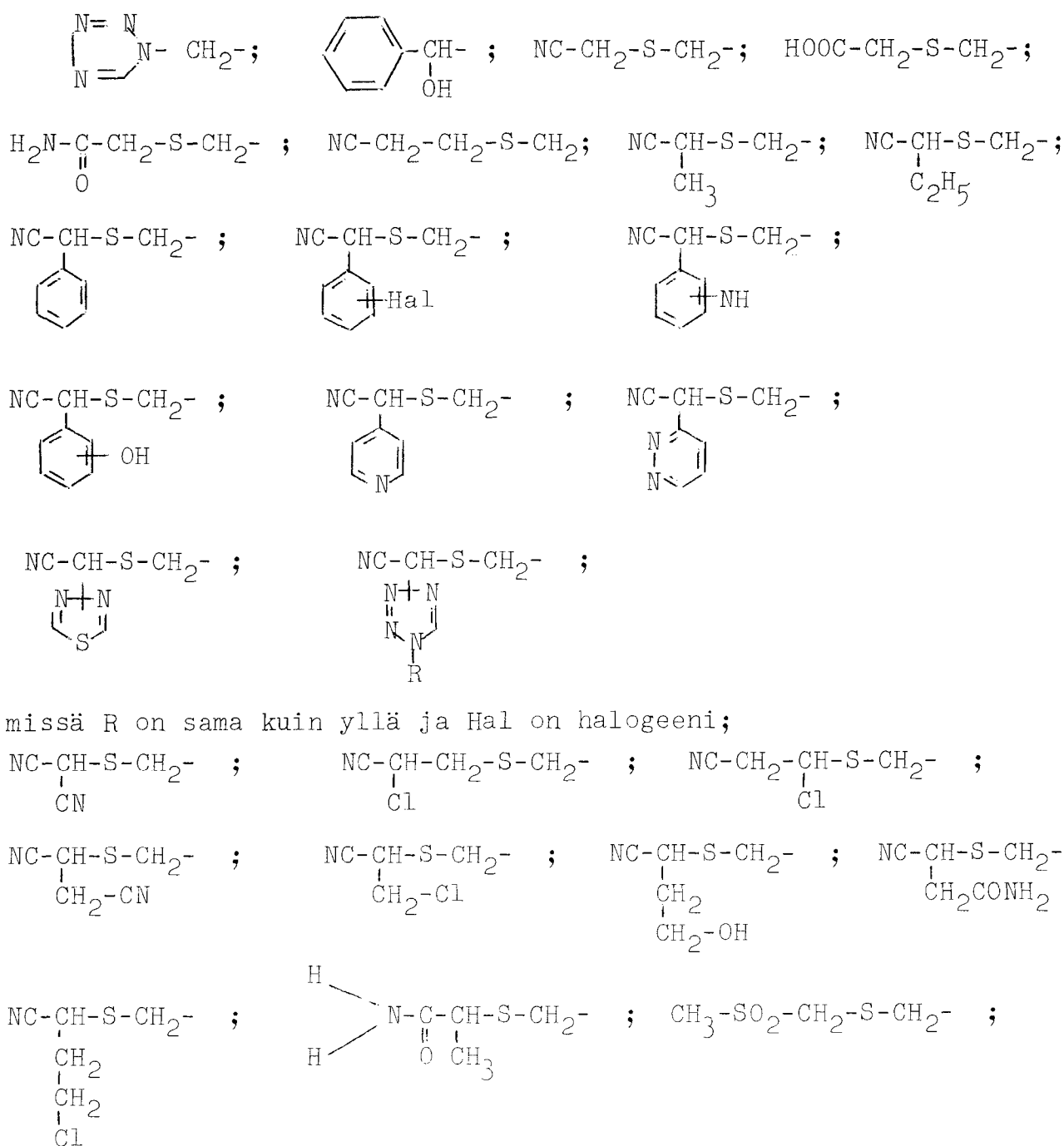
A ja /tai A_1 ovat mieluummin seuraavat alifaattiset hiilivetyradikaalit:

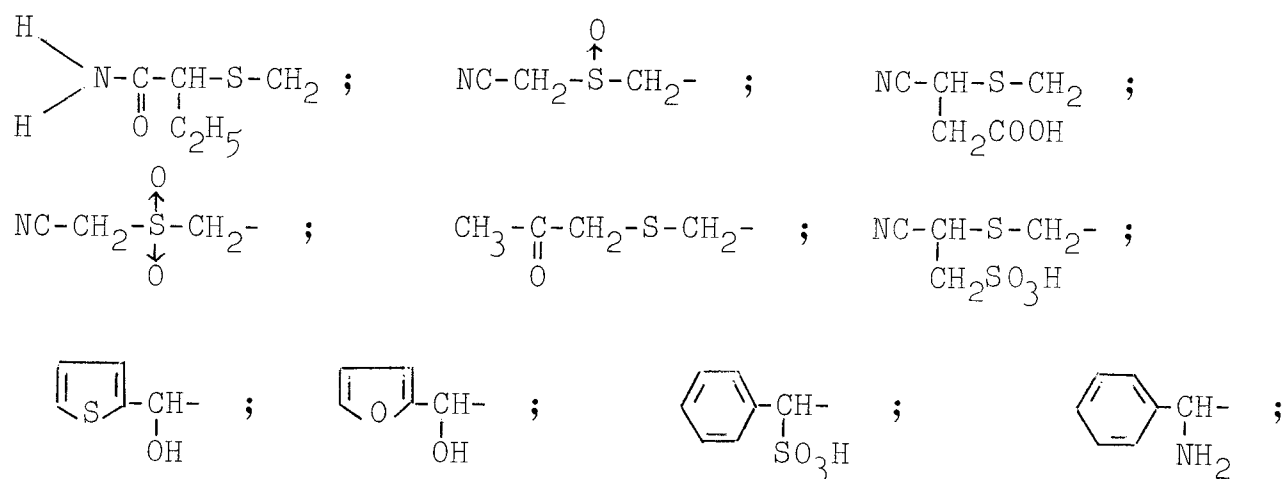
$-(CH_2)_{n_1}-$, missä n_1 on kokonaisluku 1 - 6 , tai



missä n_2 on nolla tai kokonaisluku välillä 1-5, mieluummin nolla tai 1, x_2 on sama kuin yllä ja R_2 on hydroksi, halogeeni, syano, amino, -COR tai -COOR, missä R on sama kuin yllä, R_1 -SO₂⁻, missä R_1 on sama kuin yllä, tai R_2 on C₁-C₄-alkyyyliryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu seuraavasta ryhmästä: syano, hydroksi, karboksi ja amino. n_2 on mieluummin nolla ja ainakin yksi A tai A₁ on -(CH₂)_{n₁}-radikaali, missä n_1 on mieluummin kokonaisluku välillä 1-3.

Esimerkiksi ketju Z-A-(S)^{(O)_x}_n-A₁- on:



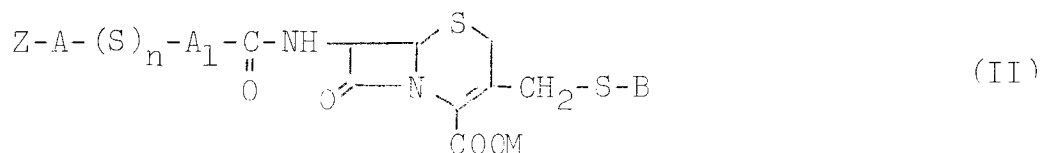


B on mieluummin tetratsolopyridatsinyyli-, tetratsolopyrimidinyyli-, tetratsolopyratsinyyli-, tetratsolotriatsinyyli-, triatsolopyridatsinyyli-, triatsolopyrimidinyyli-, triatsolopyratsinyyli-, imidatsolopyridatsinyyli-, tetratsolopyridyyli-, furopyridatsinyyli-, tiatsolopyridatsinyyli-, tiadiatsolopyridatsinyyli-, tienopyridatsinyyli- ja tienopyrimidinyyliradikaali, mahdollisesti substituoitu samoin kuin edellä. Myrkyttömiä farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationeja ovat sekä metallikationit, kuten esimerkiksi natrium, kalium, kalsium ja aluminium, sekä orgaanisten amiinien, kuten esimerkiksi lysinin, trietyyliamiinin, prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N-bentsyyli- β -fenyylietyyliamiinin, N,N'-diebentsyylietyleenidiamiinin, dehydroabietyyliamiinin, N-etyylipiperidiinin ja vastaavien kationit.

Muut suolat, jotka tämä keksintö käsittää, voivat olla niitä, jotka muodostuvat kaavan (I) yhdisteistä, missä M on kationi ja yksi tai useampi substituentti sisältää emäksisen ryhmän, esimerkiksi aminoryhmän, tai happoryhmän, esimerkiksi karboksyyli-ryhmän. Lisäksi tämä keksintö käsittää myös ne farmaseuttisesti hyväksyttävät kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat, joissa M on kationi, joko epäorgaanisten happojen kanssa, kuten esim. kloorivety- tai rikkihapon tai orgaanisten happojen kanssa, kuten esim. sitruuna-, viini-, maleiini-, metaanisulfonihapon, tai epäorgaanisten emästen kanssa, kuten esimerkiksi natrium-, kalium-, kalsium- ja aluminiumhydroksidin tai orgaanisten emästen, kuten esimerkiksi yllämainittujen orgaanisten amiinien kanssa.

Tämä keksintö käsittää myös sisäiset suolat (eli zwitterionit).

Edullisia yhdisteitä ovat ne, joiden kaava (II) on



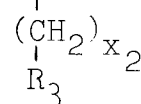
missä

n on sama kuin yllä;

Z on syano-, karbamoyyli-, asetyyli- tai $-R_1-SO_2$ -ryhmä, missä R_1 on sama kuin edellä tai silloin, kun n on nolla ja A on suora sidos, Z on fenyyli- tai viisi- tai kuusiatominen heteromonosyklinen rengas, joka sisältää ainakin yhden kaksoissidoksen ja ainakin yhden heteroatomin, joka on N, S tai O, jolloin fenyyli- tai heteromonosyklinen rengas on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on hydroksi, $-CH_2CN$, C_1-C_6 -alkyyli- tai

$-N \begin{array}{l} \nearrow R \\ \searrow R \end{array}$ -ryhmä, missä R-ryhmät, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat samaa kuin edellä;

A on suora sidos tai jokainen A ja A_1 on ryhmä $-CH-$



missä x_2 on sama kuin edellä ja R_3 on vety; $-OR''$, missä R'' on sama kuin edellä; halogeeni; syano; amino; R_1-SO_2- , missä R_1 on sama kuin edellä; tai C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on syano tai karboksi; B on heterosyklinen rengas, joka on tetratsolopyridatsinyyli-, tetratsolopyrimidinyyli-, tetratsolopyratsinyyli-, tetratsolotriatsinyyli-, tetratsolopyridyyli-, triatsolopyridatsinyyli-, triatsolopyrimidinyyli-, triatsolopyratsinyyli-, imidatsopyridatsinyyli-, furopyridatsinyyli-, tiatsolopyridatsinyyli-, tiadiatsolopyridatsinyyli-, tienopyridatsinyyli- ja tienopyrimidinyyli-ryhmä, substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on hydroksi; syano; $-SH$; C_1-C_6 -alkoksi; halogeeni; C_1-C_6 alifaattinen asyyli; $-CH_2CN$;

$-(CH_2)_{x_1}-N \begin{array}{l} \nearrow R' \\ \searrow R'' \end{array}$, missä x_1 , R' ja R'' ovat samat kuin edellä; $-SO_2R_1$,

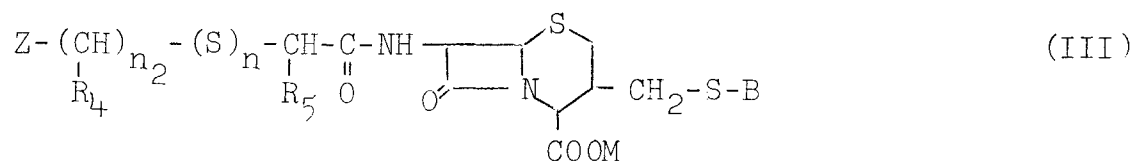
missä R_1 on sama kuin edellä; $-COOR$ tai $-(S)_{x_2}-CH_2-COOR$, missä x_2 ja R ovat samat kuin edellä; C_1-C_6 -alkyyli, substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on vety tai halogeeni;

M on vety tai myrkytön farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi ja farmaseuttisesti hyväksyttävä suola kuitenkin edellyttäen, että samanaikaisesti kun B on substituoimaton tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli-ryhmä, A on suora sidos, A_1 on $-CH-$



edellä, ja n on nolla, Z on muu kuin fenyyli tai tienyyli.

Erityisen edullisia ovat ne yhdisteet, joiden kaava (III) on



missä

n on sama kuin edellä;

n_2 on nolla tai yksi;

Z on syano, karbamoyyli, asetyyli tai R_1-SO_2- , missä R_1 on sama kuin yllä; tai kun molemmat n ja n_2 ovat nolllia, Z on fenyyli- tai tetratsolyyli-, triatsolyyli-, pyridyyli-, pyridatsinyyli-, furyyli- tai tienyyli-ryhmä, kaikki nämä ryhmät ovat substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on hyd-

roksi-, $-\text{CH}_2\text{CN}-$, $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{R} \end{smallmatrix}$ -ryhmä, missä R -ryhmät, jotka voivat olla sa-

manlaisia tai erilaisia, tarkoittavat samaa kuin edellä;

R_4 on vety tai C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on syano- tai karboksiryhmä;

R_5 on vety; OR'' , missä R'' on sama kuin edellä; karboksi; amino; tai R_1-SO_2 -ryhmä, missä R_1 on sama kuin edellä;

B on heterobisyklinen rengas, joka on tetratsolopyridatsinyyli-, teratsolopyrimidinyyli-, tetratsolopyratsinyyli-, tetratsolopyridyyli-, tetratsolotriatsinyyli-, triatsolopyridatsinyyli-, triatsolopyrimidinyyli-, triatsolopyratsinyyli-, imidatsopyridatsinyyli-, furo-pyridatsinyyli-, tiatsolopyridatsinyyli-, tiadiatsolopyridatsinyyli-, tienopyridatsinyyli- ja tienopyrimidinyyli-ryhmä, substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on C_1-C_3 -alkyyli, syano, hydroksi, amino, $-\text{SH}-$, asetyyli, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$,

$-\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{R} \end{smallmatrix}$, missä R -ryhmät, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia,

tarkoittavat samaa kuin edellä, $-\text{SO}_2\text{R}_1$, missä R_1 on sama kuin edellä, $-\text{COOR}$ tai $-\text{CH}_2\text{COOR}$ tai $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOR}$, missä R on sama kuin edellä;

M on vety tai myrkytön farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi, ja farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, kuitenkin edellyttäen, että

samanaikaisesti kun B on substituomaton tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli-ryhmä, n_2 ja n ovat nollia ja R_5 on $-OR''$, missä R'' on sama kuin edellä, Z on muu kuin fenyyli- ja tienyyli-ryhmä.

Kaavan (III) yhdisteissä R_4 on mieluummin vety, metyyli-, etyyli- tai $-\text{CH}_2\text{CN}$ -ryhmä, kun taas B on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on metyyli, etyyli, hydroksi, amino, syano, $-\text{CH}_2\text{OH}$, asetyyli, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$,

$-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{R} \end{smallmatrix}$, missä R-ryhmät, jotka ovat samanlaisia tai

erilaisia, tarkoittavat samaa kuin edellä, tai $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOR}$, missä R on sama kuin edellä.

Esimerkkejä keksinnön mukaisista edullisista yhdisteistä ovat seuraavat:

- 1) 7-[(syanometyyli-tio)-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 2) 7-{[(karboksamido)-metyyli-tio]-asetamido}-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 3) 7-{[(α -karboksamido)-etyyli-tio]-asetamido}-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 4) 7-{[(α -karboksamido)-propyyli-tio]-asetamido}-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 5) 7-{[(α -syano)-bentsyyli-tio]-asetamido}-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 6) 7-{[(α, β -disyano)-etyyli-tio]-asetamido}-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 7) 7-{[(asetyyli)-metyyli-tio]-asetamido}-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 8) 7-[(1H-1-tetratsolyyli)-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 9) 7-[(1-s-triatsolyyli)-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 10) 7-[(syanometyyli-tio)-asetamido]-3-{[triatsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 11) 7-[(syanometyyli-tio)-asetamido]-3-{[triatsolo(4,5-b)pyridatsin-(6-metyyli)-3-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;

- 12) 7- $\left[\left(\text{syanometyyli-tio} \right) \text{-asetamido} \right] \text{-3-} \left\{ \left[\text{tetratsolo (4,5-b)pyridatsin- (8-karboksi)-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} \text{-} \Delta_3 \text{-kefem-4-karboksyylihap-}$
- 13) 7- $\left\{ \left[\left(\alpha \text{-syano} \right) \text{-bentsyyli-tio} \right] \text{-asetamido} \right\} \text{-3-} \left\{ \left[\text{tetratsolo (4,5-b)py-} \right. \right.$
ridatsin- (8-karboksi)-6-yyli] -tiometyyli} - Δ_3 -kefem-4-karboksy-
lihapo;
- 14) 7- $\left\{ \left[\left(\alpha, \beta \text{-disyano} \right) \text{-etyyli-tio} \right] \text{asetamido} \right\} \text{-3-} \left\{ \left[\text{tetratsolo (4,5-b)py-} \right. \right.$
ridatsin- (8-karboksi)-6-yyli] tiometyyli} - Δ_3 -kefem-4-karboksyyli-
hapo;
- 15) 7- $\left[\left(\text{1H-1-tetratsolyyli} \right) \text{-asetamido} \right] \text{-3-} \left\{ \left[\text{s-triatsolo (4,5-b)pyridat-} \right. \right.$
sin- (6-metyyli)-3-yyli] -tiometyyli} - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 16) 7- $\left[\left(\text{syanometyyli-tio} \right) \text{-asetamido} \right] \text{-3-} \left\{ \left[\text{tetratsolo (4,5-a)pyrimidin-} \right. \right.$
- (5-metyyli)-7-yyli] -tiometyyli} - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 17) 7- $\left[\left(\text{syanometyyli-tio} \right) \text{-asetamido} \right] \text{-3-} \left\{ \left[\text{tetratsolo (4,5-c)pyrimidin-} \right. \right.$
-7-yyli] -tiometyyli} - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 18) 7- $\left[\left(\text{syanometyyli-tio} \right) \text{-asetamido} \right] \text{-3-} \left\{ \left[\text{tetratsolo (4,5-a)pyratsin-} \right. \right.$
-6-yyli] -tiometyyli} - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 19) 7- $\left[\left(\text{syanometyyli-tio} \right) \text{-asetamido} \right] \text{-3-} \left\{ \left[\text{tetratsolo (4,5-a)pyridin-} \right. \right.$
-6-yyli] -tiometyyli} - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 20) 7- $\left\{ \left[\left(\alpha, \beta \text{-disyano} \right) \text{-etyyli-tio} \right] \text{-asetamido} \right\} \text{-3-} \left\{ \left[\text{triatsolo (4,5-b)py-} \right. \right.$
ridatsin-6-yyli] -tiometyyli} - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 21) 7- $\left\{ \left[\left(\alpha, \beta \text{-disyano} \right) \text{-etyyli-tio} \right] \text{-asetamido} \right\} \text{-3-} \left\{ \left[\text{triatsolo (4,5-b)py-} \right. \right.$
ridatsin- (6-metyyli)-3-yyli] -tiometyyli} - Δ_3 -kefem-4-karboksyyli-
hapo;
- 22) 7- $\left\{ \left[\left(\alpha, \beta \text{-disyano} \right) \text{-etyyli-tio} \right] \text{-asetamido} \right\} \text{-3-} \left\{ \left[\text{tetratsolo (4,5-a)-} \right. \right.$
pyrimidin- (5-metyyli)-7-yyli] -tiometyyli} - Δ_3 -kefem-4-karboksyyli-
hapo;
- 23) 7- $\left\{ \left[\left(\alpha, \beta \text{-disyano} \right) \text{-etyyli-tio} \right] \text{-asetamido} \right\} \text{-3-} \left\{ \left[\text{tetratsolo (4,5-c)py-} \right. \right.$
rimidin-7-yyli] -tiometyyli} - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 24) 7- $\left\{ \left[\left(\alpha, \beta \text{-disyano} \right) \text{-etyyli-tio} \right] \text{-asetamido} \right\} \text{-3-} \left\{ \left[\text{tetratsolo (4,5-a)py-} \right. \right.$
ratsin-6-yyli] -tiometyyli} - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 25) 7- $\left\{ \left[\left(\alpha, \beta \text{-disyano} \right) \text{-etyyli-tio} \right] \text{-asetamido} \right\} \text{-3-} \left\{ \left[\text{tetratsolo (4,5-a)-} \right. \right.$
pyrid-6-yyli] -tiometyyli} - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 26) 7- $\left[\left(\text{R} \right) \text{-} \left(\text{2-hydroksi-2-fenyyli} \right) \text{-asetamido} \right] \text{-3-} \left\{ \left[\text{tetratsolo (4,5-b)py-} \right. \right.$
ridatsin- (8-amino)-6-yyli] -tiometyyli} - Δ_3 -kefem-4-karboksyyli-
hapo;

- 27) 7- $\left[(R)-(2\text{-hydroksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-}(8\text{-hydroksi})\text{-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyli-happo};$
- 28) 7- $\left[(R)-(2\text{-hydroksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-}(8\text{-syano})\text{-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyli-happo};$
- 29) 7- $\left[(R)-(2\text{-hydroksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-a})\text{pyridimidin-}(7\text{-metyyli})\text{-5-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyli-happo};$
- 30) 7- $\left\{ (R)-\left[2\text{-hydroksi-2-}(4\text{-hydroksi})\text{-fenyyli} \right] \text{-asetamido} \right\}$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-a})\text{pyrimidin-5-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyli-happo};$
- 31) 7- $\left\{ (R)-\left[2\text{-hydroksi-2-}(4\text{-amino})\text{-fenyyli} \right] \text{-asetamido} \right\}$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-c})\text{pyrimidin-5-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyli-happo};$
- 32) 7- $\left[(R)-(2\text{-hydroksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-a})\text{pyrimidin-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyli-happo};$
- 33) 7- $\left[(R)-(2\text{-hydroksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{furo}(2,3\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyli-happo};$
- 34) 7- $\left[(R)-(2\text{-hydroksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tiatsolo}(4,5\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyli-happo};$
- 35) 7- $\left[(R)-(2\text{-hydroksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[1,2,5\text{-tiadiatsolo}(3,4\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyli-happo};$
- 36) 7- $\left[(R)-(2\text{-hydroksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[s\text{-triatsolo}(4,3\text{-b})\text{pyridatsin-}(3\text{-karboksimetyylitio})\text{-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyli-happo};$
- 37) 7- $\left[(R)-(2\text{-hydroksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[s\text{-triatsolo}(4,3\text{-c})\text{pyrimidin-}(3\text{-karboksimetyylitio})\text{-5-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyli-happo};$
- 38) 7- $\left[(tien\text{-}2\text{-yyli})\text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyli-happo};$
- 39) 7- $\left[(tien\text{-}2\text{-yyli})\text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-a})\text{pyrimidin-5-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyli-happo};$
- 40) 7- $\left[(tien\text{-}2\text{-yyli})\text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{furo}(2,3\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyli-happo};$

- 41) 7- $\left[\text{(tien-2-yyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[1, 2, 5\text{-tiadiatsolo}(3, 4\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihapo};$
- 42) 7- $\left[\text{(tien-2-yyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{s-triatsolo}(4, 3\text{-b})\text{pyridatsin-(3-karboksimetyyllitio)-6-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihapo};$
- 43) 7- $\left[\text{(tien-2-yyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{s-triatsolo}(4, 3\text{-c})\text{pyrimidin-(3-karboksimetyyllitio)-5-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihapo};$
- 44) 7- $\left[\text{(tien-2-yyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tieno}(2, 3\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihapo};$
- 45) 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-tien-2-yyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo}(4, 5\text{-b})\text{pyridatsin-(8-hydroksi)-6-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihapo};$
- 46) 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-fur-2-yyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo}(4, 5\text{-b})\text{pyridatsin-(8-syano)-6-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihapo};$
- 47) 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-fur-2-yyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{s-triatsolo}(4, 3\text{-c})\text{pyrimidin-(3-karboksimetyyllitio)-5-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihapo};$
- 48) 7- $\left[\text{(1H-1-tetratsolyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo}(4, 5\text{-b})\text{pyridatsin-(8-amino)-6-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihapo};$
- 49) 7- $\left[\text{(1H-1-tetratsolyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo}(4, 5\text{-b})\text{pyridatsin-(8-hydroksi)-6-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihapo};$
- 50) 7- $\left[\text{(1H-1-tetratsolyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo}(4, 5\text{-a})\text{pyrimidin-5-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihapo};$
- 51) 7- $\left[\text{(1H-1-tetratsolyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{furo}(2, 3\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihapo};$
- 52) 7- $\left[\text{(1H-1-tetratsolyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tiatsolo}(4, 5\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihapo};$
- 53) 7- $\left[\text{(1H-1-tetratsolyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[1, 2, 5\text{-tiadiatsolo}(3, 4\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihapo};$
- 54) 7- $\left[\text{(1H-1-tetratsolyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{s-triatsolo}(4, 3\text{-b})\text{pyridatsin-(3-karboksimetyyllitio)-6-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihapo};$

- 55) 7- $\left[(1H-1-tetratsolylyli)-asetamido \right]$ -3- $\left\{ \left[s-triatsolo(4,3-c)pyrimidin-(3-karboksimetyylitio)-5-yyli \right] -tiometyyli \right\} -\Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihapo;
- 56) 7- $\left[(syantometyyli-tio)-asetamido \right]$ -3- $\left\{ \left[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-amino)-6-yyli \right] -tiometyyli \right\} -\Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihapo;
- 57) 7- $\left[(syantometyyli-tio)-asetamido \right]$ -3- $\left\{ \left[tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli \right] -tiometyyli \right\} -\Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihapo;
- 58) 7- $\left[(syantometyyli-tio)-asetamido \right]$ -3- $\left\{ \left[s-triatsolo(4,3-b)pyridatsin-(3-karboksimetyylitio)-6-yyli \right] -tiometyyli \right\} -\Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihapo;
- 59) 7- $\left[(syantometyyli-tio)-asetamido \right]$ -3- $\left\{ \left[s-triatsolo(4,3-c)pyrimidin-(3-karboksimetyylitio)-5-yyli \right] -tiometyyli \right\} -\Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihapo;
- 60) 7- $\left[(syantometyyli-tio)-asetamido \right]$ -3- $\left\{ \left[1,2,5-tiadiatsolo(3,4-d)pyridatsin-4-yyli \right] -tiometyyli \right\} -\Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihapo;
- 61) 7- $\left[(syantometyyli-tio)-asetamido \right]$ -3- $\left\{ \left[furo(2,3-d)pyridatsin-4-yyli \right] -tiometyyli \right\} -\Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihapo;
- 62) 7- $\left\{ \left[(karboksamido)-metyyli-tio \right] -asetamido \right\}$ -3- $\left\{ \left[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-hydroksi)-6-yyli \right] -tiometyyli \right\} -\Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihapo;
- 63) 7- $\left\{ \left[(karboksamido)-metyyli-tio \right] -asetamido \right\}$ -3- $\left\{ \left[1,2,5-tiadiatsolo(3,4-d)pyridatsin-4-yyli \right] -tiometyyli \right\} -\Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihapo;
- 64) 7- $\left\{ \left[(\alpha, \beta\text{-disyano})\text{-etyyli-tio} \right] -asetamido \right\}$ -3- $\left\{ \left[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-karboksamido)-6-yyli \right] -tiometyyli \right\} -\Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihapo;
- 65) 7- $\left\{ \left[(\alpha, \beta\text{-disyano})\text{-etyyli-tio} \right] -asetamido \right\}$ -3- $\left\{ \left[s-triatsolo(4,3-c)pyrimidin-(3-karboksimetyylitio)-5-yyli \right] -tiometyyli \right\} -\Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihapo;
- 66) 7- $\left\{ \left[(\alpha, \beta\text{-disyano})\text{-etyyli-tio} \right] -asetamido \right\}$ -3- $\left\{ \left[furo(2,3-d)pyridatsin-4-yyli \right] -tiometyyli \right\} -\Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihapo;
- 67) 7- $\left\{ \left[(\alpha, \beta\text{-disyano})\text{-etyyli-tio} \right] -asetamido \right\}$ -3- $\left\{ \left[tiatsolo(4,5-d)pyridatsin-4-yyli \right] -tiometyyli \right\} -\Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihapo;
- 68) 7- $\left\{ \left[(\alpha, \beta\text{-disyano})\text{-etyyli-tio} \right] -asetamido \right\}$ -3- $\left\{ \left[1,2,5-tiadiatsolo(3,4-d)pyridatsin-4-yyli \right] -tiometyyli \right\} -\Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihapo;

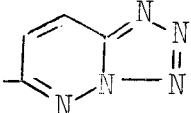
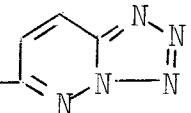
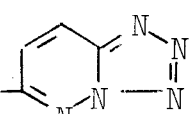
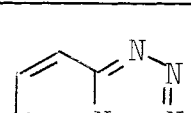
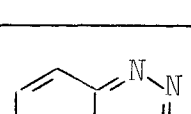
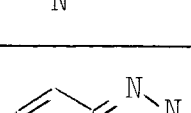
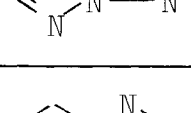
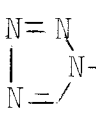
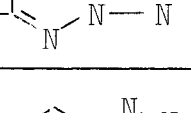
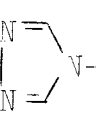
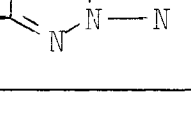
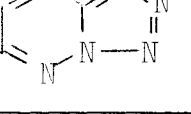
- 69) 7- $\left[\text{(R)-(2-karboksi-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 70) 7- $\left[\text{(R)-(2-formyylioksi-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-karboksimetyyli-merkapt)-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 71) 7- $\left\{ \left[\text{(2,4-dikloori)-fenyyli} \right] \text{-asetamido} \right\}$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 72) 7- $\left[\text{(R)-(2-formyylioksi-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-merkapt)-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 73) 7- $\left\{ \left[\text{(asetyyli)-metyyli-tio} \right] \text{-asetamido} \right\}$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-syano)-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 74) 7- $\left\{ \left[\text{(asetyyli)-metyyli-tio} \right] \text{-asetamido} \right\}$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 75) 7- $\left\{ \left[\text{(asetyyli)-metyyli-tio} \right] \text{-asetamido} \right\}$ -3- $\left\{ \left[\text{furo(2,3-d)pyridatsin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 76) 7- $\left[\text{(R)-(2-formyylioksi)-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tieno(2,3-d)pyrimidin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 77) 7- $\left[\text{(R)-(2-sulfo-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 78) 7- $\left[\text{(R)-(2-sulfo-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{1,2,5-tiadiatsolo(3,4-d)pyridatsin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 79) 7- $\left[\text{(R)-(2-formyylioksi-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{1,2,3-tiadiatsolo(3,4-d)pyridatsin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 80) 7- $\left[\text{(R)-(2-sulfo-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{furo(2,3-d)pyridatsin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 81) 7- $\left[\text{(R)-(2-sulfo-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-hydroksi)-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 82) 7- $\left[\text{(R)-(2-sulfo-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;
- 83) 7- $\left[\text{(R)-(2-metyylisulfonyyli-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihapo;

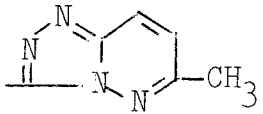
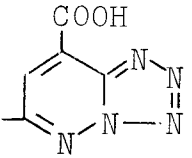
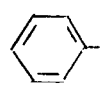
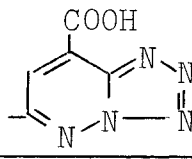
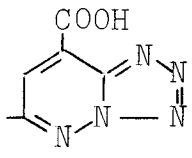
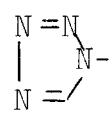
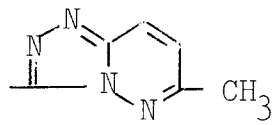
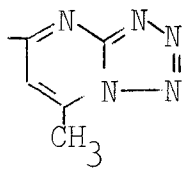
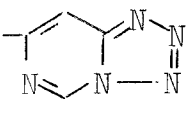
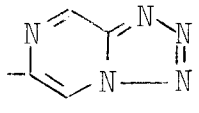
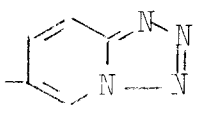
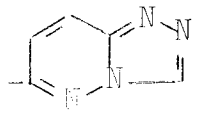
- 84) 7- $\left[\text{(R)-(2-metyylisulfonyyli-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 85) 7- $\left[\text{(R)-(2-metyylisulfonyyli-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{1,2,5-tiadatsolo(3,4-d)pyridatsin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 86) 7- $\left[\text{(R)-(2-amino-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 87) 7- $\left[\text{(R)-(2-amino-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-amino)-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 88) 7- $\left[\text{(R)-(2-amino-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 89) 7- $\left[\text{(R)-(2-amino-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{s-triatsolo(4,3-b)pyridatsin-(3-karboksimetyylitio)-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 90) 7- $\left[\text{(R)-(2-amino-2-fenyyli)-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{furo(2,3-d)pyridatsin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;

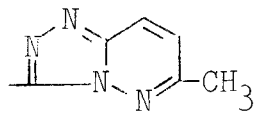
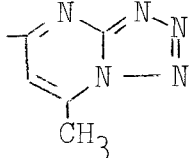
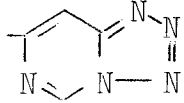
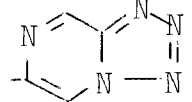
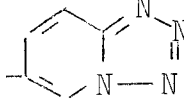
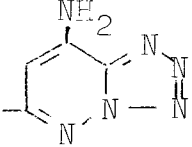
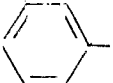
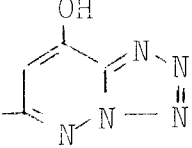
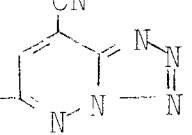
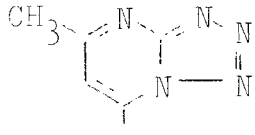
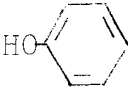
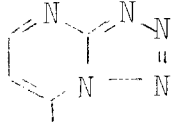
samaten myös seuraavien yhdisteiden 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 45, 46 ja 47 2-formyylioksijohdannaiset (2-hydroksijohdannaisten sijasta) samaten myös seuraavien yhdisteiden 70, 72, 76 ja 79 2-hydroksijohdannaiset (2-formyylioksijohdannaisten sijasta).

Edellä lueteltujen yhdisteiden rakennekaavat on esitetty numerojärjestyksessä seuraavassa taulukossa:

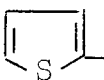
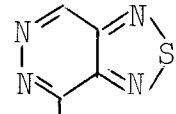
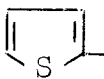
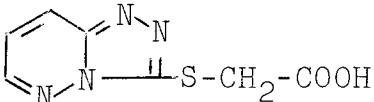
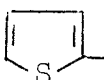
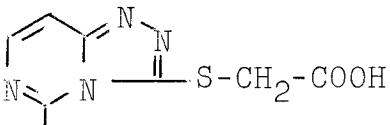
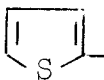
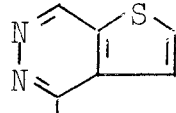
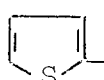
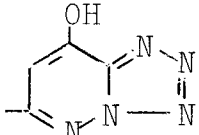
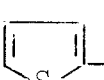
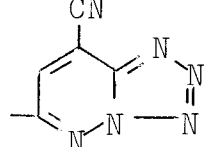
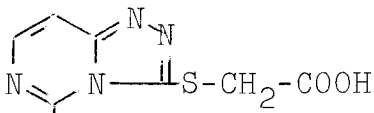
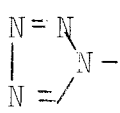
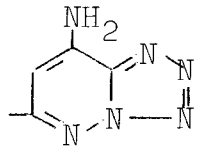
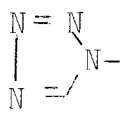
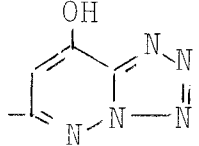
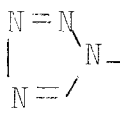
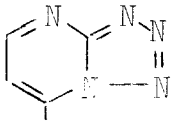
T a u l u k k o

Yhdiste	Z	A	x	n	A ₁	M	B
1	NC-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
2	NH ₂ CO-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
3	NH ₂ CO-	-CH- CH ₃	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
4	NH ₂ CO-	-CH- C ₂ H ₅	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
5		-CH- CN	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
6	NC-	-CH- CH ₂ CN	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
7	CH ₃ CO-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
8		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
9		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
10	NC-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	

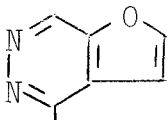
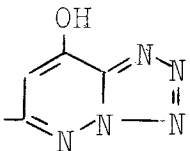
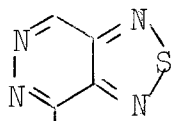
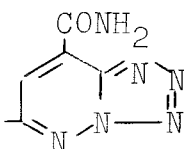
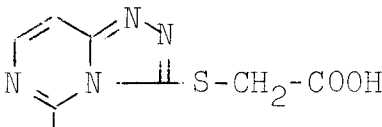
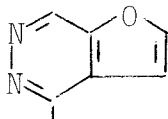
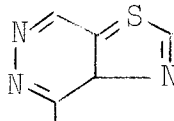
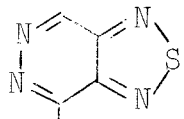
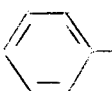
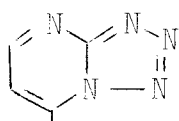
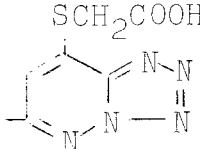
Yhdiste	Z	A	x	n	A ₁	M	B
11	NC-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
12	NC-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
13		-CH- CN	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
14	NC-	-CH- CH ₂ CN	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
15		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
16	NC-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
17	NC-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
18	NC-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
19	NC-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
20	NC-	-CH- CH ₂ CN	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	

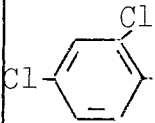
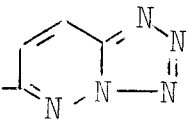
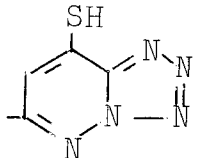
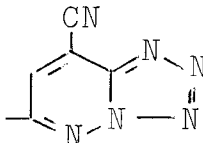
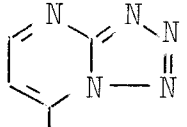
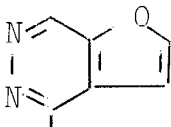
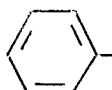
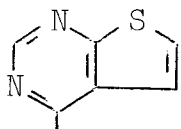
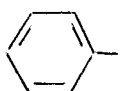
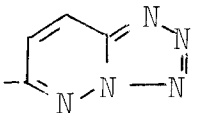
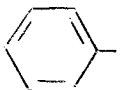
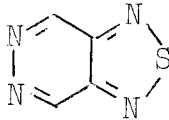
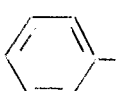
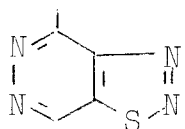
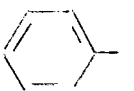
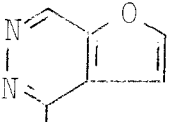
Yhdiste	Z	A	x	n	A ₁	M	B
21	NC-	$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_2\text{CN} \end{array}$	nolla	yksi	$-\text{CH}_2-$	-H	
22	NC-	$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_2\text{CN} \end{array}$	nolla	yksi	$-\text{CH}_2-$	-H	
23	NC-	$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_2\text{CN} \end{array}$	nolla	yksi	$-\text{CH}_2-$	-H	
24	NC-	$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_2\text{CN} \end{array}$	nolla	yksi	$-\text{CH}_2-$	-H	
25	NC-	$\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_2\text{CN} \end{array}$	nolla	yksi	$-\text{CH}_2-$	-H	
26		suora- ket- juinen	nolla	nolla	$\begin{array}{c} *(\text{R}) \\ -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-H	
27		suora- ket- juinen	nolla	nolla	$\begin{array}{c} *(\text{R}) \\ -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-H	
28		suora- ket- juinen	nolla	nolla	$\begin{array}{c} *(\text{R}) \\ -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-H	
29		suora- ket- juinen	nolla	nolla	$\begin{array}{c} *(\text{R}) \\ -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-H	
30		suora- ket- juinen	nolla	nolla	$\begin{array}{c} *(\text{R}) \\ -\text{CH}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-H	

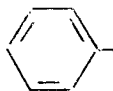
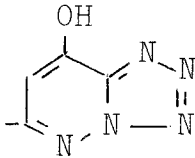
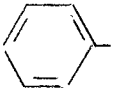
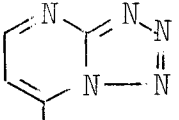
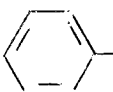
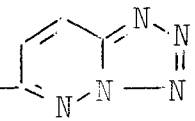
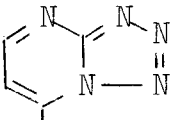
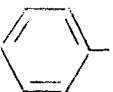
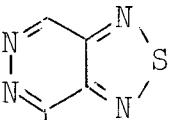
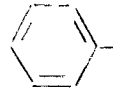
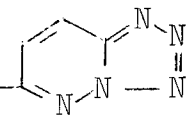
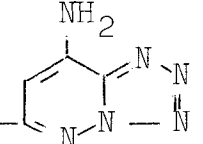
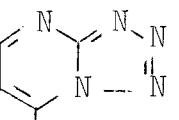
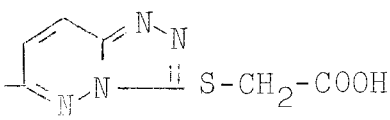
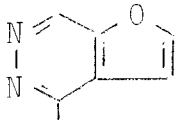
Yh- diste	Z	A	x	n	A ₁	M	B
31		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- OH	-H	
32		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- OH	-H	
33		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- OH	-H	
34		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- OH	-H	
35		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- OH	-H	
36		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- OH	-H	
37		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- OH	-H	
38		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
39		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
40		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	

Yhdiste	Z	A	x	n	A ₁	M	B
41		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
42		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
43		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
44		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
45		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- OH	-H	
46		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- OH	-H	
47		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- OH	-H	
48		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
49		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
50		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	

Yhdiste	Z	A	x	n	A ₁	M	B
51		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
52		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
53		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
54		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
55		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
56	NC-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
57	NC-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
58	NC-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
59	NC-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
60	NC-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	

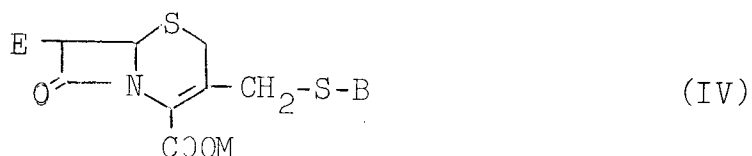
Yhdiste	Z	A	x	n	A ₁	M	B
61	NC-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
62	NH ₂ CO-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
63	NH ₂ CO-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
64	NC-	-CH- CH ₂ CN	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
65	NC-	-CH- CH ₂ CN	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
66	NC-	-CH- CH ₂ CN	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
67	NC-	-CH- CH ₂ CN	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
68	NC-	-CH- CH ₂ CN	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
69		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- COOH	-H	
70		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- O-C-H O	-H	

Yhdiste	Z	A	x	n	A ₁	M	B
71		suora- ket- juinen	nolla	nolla	-CH ₂ -	-H	
72		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- O-C-H O	-H	
73	CH ₃ CO-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
74	CH ₃ CO-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
75	CH ₃ CO-	-CH ₂ -	nolla	yksi	-CH ₂ -	-H	
76		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- O-C-H O	-H	
77		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- SO ₃ H	-H	
78		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- SO ₃ H	-H	
79		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- O-C-H O	-H	
80		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- SO ₃ H	-H	

Yhdiste	Z	A	x	n	A ₁	M	B
81		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- SO ₃ H	-H	
82		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- SO ₃ H	-H	
83		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- SO ₂ CH ₃	-H	
84		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- SO ₂ CH ₃	-H	
85		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- SO ₂ CH ₃	-H	
86		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- NH ₂	-H	
87		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- NH ₂	-H	
88		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- NH ₂	-H	
89		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- NH ₂	-H	
90		suora- ket- juinen	nolla	nolla	* (R) -CH- NH ₂	-H	

Tämän keksinnönmukaiset yhdisteet valmistetaan seuraavasti:

(a) antamalla yhdisteen, jonka yleinen kaava (IV) on



missä

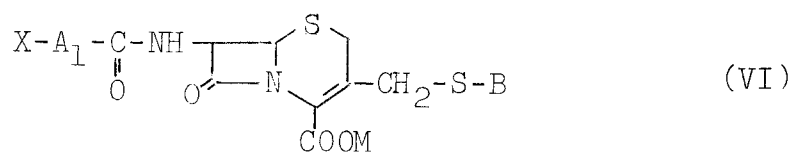
B ja M ovat samat kuin edellä, E on amino tai $-\text{N}=\text{C}=\text{W}$ -ryhmä, missä W on happi- tai rikkiatomi, tai sen reaktiivisen johdannaisen reagoida hapon kanssa, jonka kaava (V) on



missä

n, x, Z, A ja A_1 ovat samat kuin edellä, tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa;

(b) antamalla yhdisteen, jonka kaava (VI) on



missä

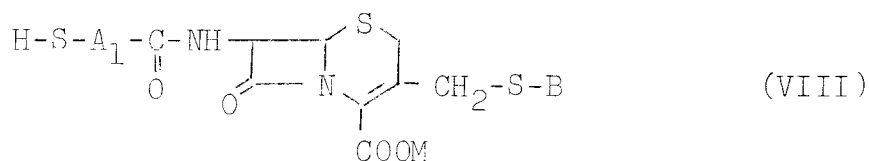
A_1 , M ja B ovat samat kuin edellä ja X on halogeeniatomi, reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava (VII) on



missä

Z ja A ovat samat kuin edellä, tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa x on nolla ja n on yksi;

(c) antamalla yhdisteen, jonka kaava (VIII) on



missä

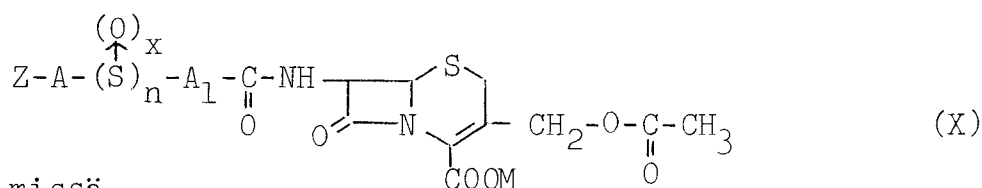
M, B ja A_1 ovat samat kuin edellä, tai sen reaktiivisen johdannaisen reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava (IX) on



missä

Z, A ja X ovat samat kuin edellä, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa x on nolla ja n on yksi;

(d) antamalla yhdisteen, jonka kaava (X) on



missä

n, x, Z, A, A_1 ja M ovat samat kuin edellä, reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava (XI) on



missä

B on sama kuin edellä, tai sen suolan kanssa; ja haluttaessa muuttamalla menetelmien (a) ja (d) mukaisesti valmistetut yhdisteet, joissa A ja/tai A_1 on edellä mainittu alifaattinen, yhdellä tai useammalla $-OR''$ -ryhmällä substituoitu hiilivetyryhmä, jossa R'' on formyyl, kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa A ja/tai A_1 on alifaattinen yllämainittu hiilivetyryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyli-ryhmällä, ja/tai haluttaessa muuttamalla menetelmien (a) - (d) mukaisesti valmistetut yhdisteet farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suoloiksi, ja/tai haluttaessa valmistamalla vapaat yhdisteet suoloistaan ja/tai haluttaessa erottamalla isomeeriseos yksittäisiksi isomeereiksi.

Jos kaavojen (IV) - (XI) mukaiset yhdisteet sisältävät ryhmiä, joita on suojeltava jonkun reaktioista (a) - (d) aikana, kuten esim. amino-, hydroksyyli-, karboksyyli-ryhmä, nämä ryhmät suojataan tunnetuin menetelmin ennen reaktiota.

Esimerkkeinä suojaryhmistä voidaan mainita peptidisynteesissä tavallisesti käytetyt ryhmät, eli, mitä tulee hydroksyyli- ja amino-ryhmän suojaamiseen, voidaan esim. käyttää yhtä seuraavista ryhmistä: karbobentsyylioksi, tert.butoksikarbonyyli, p-metoksi-bentsyylioksi-karbonyyli, o-nitro-fenyylisulfenyyli, diklooriasetyyli, tert.butyyli ja dimetyylisilyyli, ja mitä tulee karboksyyli-ryhmän suojaamiseen voi-

daan esim. käyttää yhtä seuraavista ryhmistä: tert.butyyli, bentshydryyli ja p-metoksi-bentsyyli.

Reaktion lopussa suojaryhmät poistetaan tunnetuin menetelmin, esim. laimean happohydrolyysin tai lievän katalyyttisen pelkistyksen avulla, esimerkiksi käyttämällä Pd/C yhden ilmakehän paineessa.

Tämä keksintö käsittää myös kaavan (I) mukaiset suojaryhmiä sisältävät yhdisteet.

Kaavan (IV) mukaisen yhdisteen reaktiivinen johdannainen voi esim. olla silyyliesteri tai aminosuola.

Kaavan (V) mukaisen hapon reaktiivinen johdannainen on esim. asyylihalogenidi, anhydridi, amidi, atsidi, reaktiivinen esteri tai suola, kuten esim. alkali- tai maa-alkalimetallien, ammoniakin tai orgaanisen emäksen muodostamat suolat. Reaktio kaavan (IV) mukaisen yhdisteen ja kaavan (V) mukaisen yhdisteen välillä voidaan suorittaa joko huoneen lämpötilassa tai jäähdyttämällä, sopivassa liuottimessa, kuten esim. asetonissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, asetonitriilissä, kloroformissa, metyleenikloridissa, dimetyyliformamidissa ja haluttaessa emäksen, kuten esim. natriumbikarbonaatin tai kaliumbikarbonaatin tai trialkyyliamiinin läsnäollessa.

Kun kaavan (V) mukainen yhdiste reagoi kaavan (IV) mukaisen yhdisteen, missä E on aminoryhmä, kanssa vapaan hapon tai suolan muodossa, on suositeltavaa, että reaktio suoritetaan kondensoivan aineen, esim. disyκλοheksyylikarbodiimidin, läsnäollessa.

Reaktio kaavan (VI) mukaisen yhdisteen ja kaavan (VII) mukaisen yhdisteen tai sen reaktiivisen johdannaisen, esim. suolan, mieluummin alkalisuolan, välillä tapahtuu lämpötiloissa, jotka ovat noin -30°C :sen ja $+60^{\circ}\text{C}$:sen välillä, mieluummin huoneen lämpötilassa, epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen, esim. NaOH:n, KOH:n, Na_2CO_3 :n, trietyyliamiinin, läsnäollessa sekä sopivassa liuottimessa, kuten esim. asetonissa, kloroformissa, metanolissa, etanolissa, metyleenikloridissa tai vedessä.

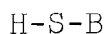
Kun kaavan (VII) mukaisessa yhdisteessä -SH-ryhmä ei ole suolan muodossa, on suositeltavaa suorittaa reaktio emäksen, esimerkiksi alkalihydroksidin, alkalikarbonaatin tai trietyyliamiinin, läsnäollessa.

Reaktio kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen tai sen reaktiivisen johdannaisen, kuten esim. alkalisuolan, ja kaavan (IX) mukaisen yhdisteen välillä voidaan suorittaa vesiliuoksessa ja epäorgaanisen

emäksen läsnäollessa sekä orgaanisessa, mieluummin vedettömässä liuottimessa, kuten esim. metyleenikloridissa, kloroformissa, dioksaanissa, orgaanisen emäksen läsnäollessa; reaktiolämpötila on mieluummin -20°C :sen ja noin $+50^{\circ}\text{C}$:sen välillä.

Reaktio kaavan (X) mukaisen yhdisteen ja kaavan (XI) mukaisen yhdisteen välillä suoritetaan mieluummin inertissä liuottimessa, kuten esim. etanolissa, dimetyyliformamidissa, dioksaanissa, asetonissa, metyleenikloridissa, kloroformissa; jos käytetään kaavan (XI) mukaisen yhdisteen suolaa, niin käytetään mieluummin vettä, veden kanssa sekoitettavaa liuotinta tai veden ja liuottimen, kuten esim. asetonin, etanolin, dioksaanin, tetrahydrofuraanin, seosta. Reaktiolämpötila voi vaihdella noin $+5^{\circ}\text{C}$:sesta noin $+70^{\circ}\text{C}$:seen. pH pidetään alueella noin 5,0 - noin 7,5. Tarvittaessa käytetään puskuria, kuten esim. fosfaattia tai natriumasetaattia.

Kaavan (IV) mukainen yhdiste, missä E on aminoryhmä, voidaan valmistaa antamalla 7-amino-kefalosporaanihapon tai sen suolan reagoida kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa kirjallisuudesta tunnetuissa reaktio-olosuhteissa.

Kaavan (IV) mukainen yhdiste, missä E on $-\text{N}=\text{C}=\text{W}$ -ryhmä, voidaan valmistaa antamalla yleisen kaavan (IV) mukaisen yhdisteen, missä E on aminoryhmä, reagoida fosgeenin tai tiofosgeenin kanssa kloorivetyhapon akseptorin läsnäollessa käyttämällä tunnettuja valmistusmenetelmiä.

Kaavan (V) mukainen yhdiste, jossa x on nolla ja n on 1, voidaan valmistaa antamalla kaavan Z-A-X mukaisen yhdisteen, jossa Z, A ja X ovat samat kuin edellä, reagoida kaavan $\text{HS-A}_1\text{-COOH}$ mukaisen yhdisteen, jossa A_1 on sama kuin edellä, kanssa reaktio-olosuhteissa, jotka vastaavat kaavan (VIII) mukaisten yhdisteiden ja kaavan (IX) mukaisten yhdisteiden välisten reaktioiden reaktio-olosuhteita.

Vastaavasti kaavan (V) mukainen yhdiste, jossa x ja n ovat nolliä, valmistetaan tunnetuin menetelmin.

Kaavan (V) mukainen yhdiste, jossa n on 1 ja x on 1 tai 2 voidaan valmistaa käsittelemällä sulfidia hapettavilla aineilla, kuten esim. H_2O_2 :lla, mieluummin etikkahapossa, jolloin saadaan yhdiste, jossa x on 2, tai perjodihapon suolalla, mieluummin alkalisuolalla, jolloin saadaan yhdiste, jossa x on 1.

Kaavan (VI) mukainen yhdiste voidaan esimerkiksi valmistaa antamalla hapon, jonka kaava (XII) on



missä A_1 on sama kuin edellä ja X on halogeeniatomi, tai mainitun hapon reaktiivisen johdannaisen reagoida kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa.

Reaktio kaavan (XII) mukaisen yhdisteen ja kaavan (IV) mukaisen yhdisteen välillä voidaan suorittaa vesipitoisessa tai vedettömässä liuottimessa, orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen läsnäollessa ja lämpötiloissa, jotka mieluummin ovat alueella noin -10°C - noin $+25^{\circ}\text{C}$.

Kaavan (XII) mukaisen hapon reaktiivisina johdannaisina voidaan esimerkiksi käyttää asyylihalogenideja, anhydridejä, atsideja, amideja, aktiiviestereitä ja suoloja.

Kaavan (VII) mukainen yhdiste on tunnettu kirjallisuudesta tai voidaan helposti valmistaa tunnetuin menetelmin.

Kaavan (VIII) mukainen yhdiste voidaan esimerkiksi valmistaa antamalla kaavan (IV) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan $\text{HS-A}_1\text{-COOH}$ mukaisen yhdisteen, jossa A_1 on sama kuin edellä, tai sen reaktiivisen johdannaisen, kuten esim. happohalogenidin, aktiiviesterin, anhydridin tai suolan kanssa reaktio-olosuhteissa, jotka vastaavat kaavan (IV) mukaisen yhdisteen ja kaavan (V) mukaisen yhdisteen välisen reaktion reaktio-olosuhteita.

Kaavan (IX) mukainen yhdiste samaten kuin kaavan (XI) mukainen yhdiste voidaan helposti valmistaa tunnettujen menetelmien mukaan käyttämällä lähtöaineina tunnettuja einoita tai mainitut yhdisteet ovat jo tunnettuja kirjallisuudesta.

Kaavan (X) mukainen yhdiste voidaan esimerkiksi valmistaa antamalla 7-amino-kefalosporaanihapon tai sen suolan reagoida kaavan (V) mukaisen yhdisteen tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa, kuten yllä on kuvattu, reaktio-olosuhteissa, jotka vastaavat kaavan (IV) mukaisen yhdisteen ja kaavan (V) mukaisen yhdisteen välisen reaktion reaktio-olosuhteita.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa A ja/tai A_1 on edellä määritelty alifaattinen hiilivetyryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla $-\text{OR}''$ -ryhmällä, missä R'' on formyylä, mahdollinen muuttaminen kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa A ja/tai A_1 on yllämainittu alifaattinen hiilivetyryhmä, joka on substituoitu yhdellä

tai useammalla hydroksyyli-ryhmällä, suoritetaan mieluimmin huoneen lämpötilassa alkalisisessa väliaineessa, esimerkiksi käsittelemällä natrium- tai kaliumbikarbonaatilla. Mahdollinen suolanmuodostusvaihe suoritetaan käyttämällä tavallisia, orgaanisessa kemiassa käytettyjä menetelmiä. Myös vapaiden yhdisteiden valmistusreaktiot suoloista suoritetaan tunnetuin menetelmin. Raseemiset yhdisteet voidaan erottaa optisiksi antipodeiksi, esimerkiksi erottamalla fraktioivasti kiteyttämällä diastereoisomeeristen suolojen seokset ja haluttaessa erottamalla optiset antipodit suoloista.

Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on suuri antibakteerinen aktiviteetti eläimissä ja ihmisissä sekä gram-positiivisia että gram-negatiivisia bakteereita vastaan ja ne ovat näin ollen käyttökelpoisia käsiteltäessä mainittujen mikro-organismien aiheuttamia tulehduksia, kuten hengitysteiden tulehduksia, esim. keuhkoputkentulehdusta, katarri-keuhkokuumetta, keuhkopussintulehdusta, maha- ja maksatulehduksia, esim. cholecystitis'tä, peritonitis'ta, veri- ja kardiovaskulaarisia tulehduksia, esim. septicemia'a; virtsatieinfektioita, esim. pyelonefriitti'ä, cystitis'tä; obstetriikkaan liittyviä ja gynekologisia tulehduksia, esim. cervicitis'ta, endometritis'ta; korva- ja nenä- ja kurkkutulehduksia, esim. otitis'ta, sinusitis'ta, parotitis'ta.

Näiden yhdisteiden pienin estävä konsentraatio (MIC) määritettiin noin 0,001 - 3 μ /ml:ksi riippuen testatuista kannoista.

On osoittautunut, että tämän keksinnön mukaiset yhdisteet tehokkaasti absorboituvat joko oraalisen tai mieluimmin parenteraalisen annostamisen jälkeen. Viimemainitussa tapauksessa näitä yhdisteitä voidaan esimerkiksi aikuisille antaa noin 100 mg - noin 200 mg:n suuruisina annoksina, mieluimmin noin 150 mg suuruisena annoksena, liuotettuna sopivaan liuottimeen, kuten esim. steriiliin veteen tai lidokaiini-hydrokloridi-liuokseen lihakseen ruiskuttamista varten, ja steriiliin veteen, fysiologiseen suolaliuokseen, dekstroosiliuokseen tai tavanomaisiin suoneen annettaviin nesteisiin tai elektrolyytteihin suoneen ruiskuttamista varten.

Sulamispisteen määrittäminen oli joissain tapauksissa hieman vaikeaa, koska yhdisteet pyrkivät pidättämään liuotinta. Näissä tapauksissa sulamispisteen jälkeen on lisätty sana "haj." (hajooa).

IR-spektrit määritettiin kiinteässä faasissa tai Nujol-liuoksessa Perkin-Elmer 125 spektrofotometrillä, kun taas UV-spektrit määritettiin metanolissa tai fosfaattipuskuriliuoksessa pH-arvossa 7,4 Bausch-Lomb mallisella spektrometrillä.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat, mutta eivät mitenkään rajoita tätä keksintöä.

Esimerkki 1

Liuokseen, jossa oli syanometyyli-merkaptotetikkahappoa (0,84 g) ja trietyyliamiinia (0,89 ml) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (60 ml) ja joka oli jäädytetty - 5°C:seen, lisättiin pivaloyylikloridia (0,78 ml) samalla hämmentäen. 15 minuutin hämmennyksen jälkeen lämpötilassa - 5°C lisättiin - 5°C:seen jäädytetty liuos, joka sisälsi 7-amino-3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa (2,32 g) ja trietyyliamiinia (1,3 ml) 50 %:ssa tetrahydrofuraanissa (80 ml). Tämän liuoksen lisäämisen jälkeen reaktioseosta hämmennettiin tunnin ajan 0°C:ssä, minkä jälkeen hämmennettiin vielä puolen tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Suodattamisen jälkeen liuos haihdutettiin tyhjössä pieneen tilavuuteen, muutettiin pH-arvoon 2 8%:sella HCl-liuoksella, minkä jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin Na₂SO₄:llä, haihdutettiin pieneen tilavuuteen ja jäännös käsiteltiin petrolieetterillä. Suodatuksen jälkeen saatiin kiinteä tuote, josta kuivauksen jälkeen saatiin 7- $\left[\left(\text{syanometyyli-tio} \right) \text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa (1,65 g), sp. 70°C (haj.)

IR: (KBr) 1780 cm⁻¹ (C=O): β -laktaami

1725 cm⁻¹ (C=O):amidi; 1660 cm⁻¹ (C=O):karboksi ; 1625 cm⁻¹ (C=C): kaksoisidos Δ_3 .

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): $\lambda_{\text{maks}} = 241 \text{ m}\mu$ $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 429,6$; olake $\lambda = 268 \text{ m}\mu$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 272,4$.

T.L.C. (ohutkerroskromatografointi): R_f = 0,29 (CHCl₃:MeOH:HCOOH = 160:20:20)

Analyysi: Saatu C, 39,63; H, 3,04; N, 22,98;

Laskettu C₁₆H₁₄N₈O₄S₃:lle C, 40,15; H, 2,94; N, 23,41.

Lähtöaineena käytetty syanometyyli-merkaptotetikkahappo valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli merkaptotetikkahappoa (18,4 g, 0,2 moolia) 1N NaOH:ssa (400 ml) lisättiin klooriasetonitriliä (15,85 g, 0,21 moolia) 20 minuutin aikana. Hämmennettiin 24 tuntia huoneen lämpötilassa ja kuumennettiin yksi tunti 50°C:ssä, minkä jälkeen reaktioseos uutettiin etyylietterillä (2x100 ml), sen jälkeen etteriuutteet

erotettiin. Vesipitoinen liuos hapotettiin pH-arvoon 2,5 50 %:sella H_2SO_4 :llä ja uutettiin etyylietterillä (3x150 ml), eetteriliuos pestiin vedellä ja kuivattiin Na_2SO_4 :llä sekä haihdutettiin, jolloin saatiin keltainen öljy (21,50 g, saanto = 82 %). 7-amino-3-{[tetratsolo-(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo, jota myös käytettiin lähtöaineena, valmistettiin tunnettujen menetelmien mukaisesti, kuten jo kuvailtiin tämän selityksen johdatuksessa. Esimerkki 2

Liuokseen, jossa oli α -karboksiamido-etyyli-merkaptotietikkahappoa (0,897 g) ja trietyyliamiinia (0,772 ml) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (50 ml) ja joka oli jäädytetty -5°C :seen, lisättiin pivaloyylikloridia (0,676 ml) samalla hämmennetään. Liuosta hämmennettiin 15 minuuttia -5°C :ssä, minkä jälkeen siihen lisättiin -5°C :seen jäädytetty liuos, joka sisälsi 7-amino-3-{[tetratsolo-(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa (1,84 g) ja trietyyliamiinia (1,2 ml) 50 %:ssä tetrahydrofuraanissa (50 ml). Reaktioseosta hämmennettiin yksi tunti 5°C :ssä ja vielä 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Suodattamisen jälkeen liuos haihdutettiin, hapotettiin pH-arvoon 2 1N H_2SO_4 :llä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja kuivattiin Na_2SO_4 :llä, minkä jälkeen haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin uudelleen tetrahydrofuraaniin sekä suodatettiin erilleen liukenemattomasta jäännöksestä.

Liuoksesta, jota käsiteltiin petrolieetterillä, saostui kiinteä aine, joka suodattamisen ja kuivattamisen jälkeen osoittautui olevan 7-{[(α -karboksiamido)-etyyli-tio]-asetamido}-3-{[tetratsolo-(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa (1,25 g), sp. 99°C (haj.).

IR: (KBr): 1780 cm^{-1} (C=O) β -laktaami; 1710 cm^{-1} (C=O) amidi; 1680 cm^{-1} (C=O) karboksi; 1610 cm^{-1} (C=C) kaksoissidos Δ_3 .

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): $\lambda_{\text{maks}} 240\text{ m}\mu$ $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 417,3$; olake $\lambda = 265\text{ m}\mu$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 300$.

T.L.C. (ohutkerroskromatografointi): $R_f = 0,24$ (CHCl_3 :MeOH:HCOOH = 160:20:20).

Analyysi: Saatu: C, 40,91; H, 3,81; N, 22,26;

Laskettu $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_3$:lle C, 41,28; H, 3,66; N, 22,65.

(α -karboksiamido)-etyyli-merkaptotietikkahappo, jota käytettiin lähtöaineena, valmistettiin seuraavasti:

Natriummetoksidiliuokseen, joka oli valmistettu liuottamalla natriumia (2,3 g) vedettömään metanoliin (100 ml) lisättiin tioglykoli-happoa (4,6 g), minkä jälkeen hämmennettiin liuosta 30 minuuttia huoneen lämpötilassa ja lisättiin α -kloori-propioniamidia (5,38 g). Liuosta hämmennettiin vielä 18 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen se jäädytettiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, tuote liuotettiin veteen, pestiin etyyliasetaatilla, hapotettiin 20 %:sella rikkihapolla pH-arvoon 2,5 ja uutettiin etyyliasetaatilla. Kuivattu orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin ja näin saatiin valkoinen kiinteä aine (5,7 g, saanto = 70%), sp. 108-110°C. Käyttämällä samaa menetelmää valmistettiin allamainitut yhdisteet:

7- $\left\{ \left[(\alpha\text{-karboksamido})\text{-propyyli-tio} \right] \text{-asetamido} \right\}$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{-pyridatsin-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo, sp. 98°C (haj.).

IR (KBr): 1780 cm^{-1} (C=O) β -laktaami; 1720 cm^{-1} (C=O) amidi; 1670 cm^{-1} (C=O) karboksi; 1615 cm^{-1} (C=C) kaksoissidos Δ_3 .

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): λ_{maks} 241 m μ $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 373,4$; olake $\lambda = 266$ m μ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 258,9$

T.L.C. (ohutkerroskromatografointi): $R_f = 0,24$ (CHCl_3 :MeOH:HCOOH = 160:20:20).

Analyysi: Saatu: C, 41,09; H, 3,98; N, 21,00;

Laskettu $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{S}_3\text{O}_5$:lle C, 41,20; H, 3,84; N, 21,36.

7- $\left\{ \left[(\text{karboksamido})\text{-metyyli-tio} \right] \text{-asetamido} \right\}$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{-pyridatsin-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo.

7- $\left\{ \left[(\alpha\text{-syano})\text{-bentsyyli-tio} \right] \text{-asetamido} \right\}$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{-pyridatsin-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo, sp. 180°C (haj.)

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): $\lambda_{\text{maks}} = 240$ m μ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 388,8$; olake $\lambda = 265$ m μ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 268,4$

T.L.C. (ohutkerroskromatografointi): $R_f = 0,40$ (CHCl_3 :MeOH:HCOOH = 160:20:20).

Analyysi: Saatu: C, 47,42; H, 3,41; N, 20,01;

Laskettu $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_3$:lle C, 47,63; H, 3,27; N, 20,20.

7- {[asetyyli)-metyyli-tio]-asetamido}-3- {[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): $\lambda_{\text{maks}} = 241 \text{ m}\mu$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 370,1$; olake $\lambda = 270 \text{ m}\mu$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 228,5$

T.L.C. (ohutkerrokromatografointi): $R_F = 0,64$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{HCOOH} = 160:40:20$).

Analyysi: Saatu: C, 40,91; H, 3,64; N, 19,52;

Laskettu $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_3$:lle C, 41,19; H, 3,45; N, 19,78 .

7- [(syanometyyli-tio)-asetamido]-3- {[tetratsolo(4,5-a)pyratsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;

7- [(syanometyyli-tio)-asetamido]-3- {[tetratsolo(4,5-a)pyridin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo.

Esimerkki 3

Liuokseen, joka sisälsi syanometyylimerkaptoetikkahappoa (1,32 g) ja trietyyliamiinia (1,4 ml) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (100 ml) ja joka oli jäädytetty -20°C :seen, lisättiin isobutyylieklooriformaattia (1,36 ml) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (20 ml). Seosta hämmennettiin 15 minuuttia lämpötilassa -20°C :ta, minkä jälkeen siihen lisättiin 50 %:seen tetrahydrofuraaniin (120 ml) liuotettua 7-amino-3- {[s-triatsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa (2,64 g) ja trietyyliamiinia (1,43 ml) samalla jäädyttäen siten, että lämpötila pysyi -20°C :ssä. Tämän jälkeen reaktioseosta hämmennettiin yksi tunti -20°C :ssä, yksi tunti -5°C :ssä sekä 0°C :ssä ja vielä yksi tunti huoneen lämpötilassa. Seos suodatettiin ja tetrahydrofuraani haihdutettiin tyhjiössä, jäännös laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Vesifaasi hapotettiin pH-arvoon 2 - 2,5 1N rikkihapolla, minkä jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin Na_2SO_4 :llä, haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin, johon oli lisätty petrolieetteriä, näin saostui 7- [(syanometyyli-tio)-asetamido]-3- {[s-triatsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa (1,48 g) sp. 105°C (haj.).

IR (KBr): 1775 cm^{-1} (C=O) β -laktaami; 1710 cm^{-1} (C=O) amidi; 1670 cm^{-1} (C=O) karboksi; 1630 cm^{-1} (C=C) kaksoissidos Δ_3 .

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): $\lambda_{\text{maks}} = 234 \text{ m}\mu$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 416,1$; olake $\lambda = 265 \text{ m}\mu$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 234,1$.

T.L.C. (ohutkerroskromatografointi): $R_F = 0,15$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{HCOOH} = 160:20:20$).

Analyysi: Saatu: C, 42,81; H, 3,32; N, 19,68;

Laskettu: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_3$:lle C, 42,75; H, 3,16; N, 20,53 .

7-amino-3- $\left\{ \left[\text{s-triatsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo, jota käytettiin yllämainitussa reaktiossa, valmistettiin seuraavalla tavalla:

7-amino-kefalosporaanihapon (7,46 g) ja NaHCO_3 :n (5,04 g) 50 %:sen asetonin vesiliuokseen (200 ml) lisättiin vähitellen ja samalla hämmentäen 6-merkaptos-triatsolo(4,5-b)pyridatsiinia (6,84 g) 45-50°C:sen lämpötilassa. Seosta kuumennettiin kiehuvaan ja sitä keitettiin 2 tunnin ja 30 minuutin ajan, tarpeen vaatiessa lisättiin NaHCO_3 :a pH:n pitämiseksi arvossa 7,4. Jäähdyttämisen ja suodattamisen jälkeen reaktioseos hapotettiin pH-arvoon 5-8 %:sella HCl :llä, minkä jälkeen seos pidettiin 30 minuuttia 0°C:ssä, näin saatu kiinteä aine suodatettiin, pestiin 50 %:sella asetonin vesiliuoksella (2x 150 ml) ja lopuksi asetonilla (2 x 150 ml), saanto (5,8 g) sp. 202°C (haj.).

Analyysi: Saatu: C, 42,08; H, 3,37; N, 22,38;

Laskettu: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$:lle C, 42,84; H, 3,32; N, 23,06.

Käyttämällä samaa menetelmää valmistettiin seuraavat yhdisteet:

7- $\left[\left(\text{syanometyyli-tio} \right) \text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{s-triatsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-6-metyyli} \right] \text{-3-yyli} \right\}$ -tiometyyli $\left\} \right.$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo, sp. 98°C (haj.).

IR (KBr): 1780 cm^{-1} (C=O) β -laktaami; 1720 cm^{-1} (C=O) amidi; 1680 cm^{-1} (C=O) karboksi; 1625 cm^{-1} (C=C)kaksoissidos Δ_3 .

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): $\lambda_{\text{maks}} = 272 \text{ nm}$ $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 237$.

T.L.C. (ohutkerroskromatografointi): $R_F = 0,20$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{HCOOH} = 160:20:20$).

Analyysi: Saatu: C, 43,58; H, 3,61; N, 19,46;

Laskettu: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_3$:lle C, 43,97; H, 3,48; N, 19,94 .

7- $\left[\left(\text{syanometyyli-tio} \right) \text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-a})\text{pyrimidin-5-metyyli} \right] \text{-7-yyli} \right\}$ -tiometyyli $\left\} \right.$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;

7- $\left[\left(\text{syanometyyli-tio} \right) \text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-c})\text{pyrimidin-7-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;

7- $\left\{[(\alpha, \beta\text{-disyano})\text{-etyyli-tio}]\text{-asetamido}\right\}\text{-3-}\left\{[\text{tetratsolo}(4,5\text{-a})\text{pyridatsin-6-yyli}]\text{-tiometyyli}\right\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
 7- $\left\{[(\alpha, \beta\text{-disyano})\text{-etyyli-tio}]\text{-asetamido}\right\}\text{-3-}\left\{[\text{tetratsolo}(4,5\text{-a})\text{pyrid-6-yyli}]\text{-tiometyyli}\right\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo}.$

Esimerkki 4

Fosfaattipuskuriliuoksessa (pH 7,4) (60 ml) olevaa 7- $[\text{1H-1-tetratsolyyli-asetamido}]\text{-kefalosporaanihapon}$ (2,5 g), NaHCO_3 :n (0,5 g) ja 6-merkpto-tetratsolo(4,5-b)pyridatsiin (0,92 g) seosta hämmennettiin 6 tuntia lämpötilassa 50°C . Jäähdyttämisen jälkeen reaktio-seos hapotettiin 1N H_2SO_4 :llä pH-arvoon 2,5 ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivattiin Na_2SO_4 :llä, minkä jälkeen haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin, liuokseen lisättiin petrolieetteriä ja näin saatiin 7- $[(\text{1H-1-tetratsolyyli})\text{-asetamido}]\text{-3-}\left\{[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-6-yyli}]\text{-tiometyyli}\right\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappoa}$ (1,9 g) sp. 145°C (haj.).

IR (nujoli) 1770 cm^{-1} (C=O)/ β -laktaami ; 1710 cm^{-1} (C=O) amidi; 1680 cm^{-1} (C=O) karboksi ; 1620 cm^{-1} (C=C) kaksoissidos Δ_3 .

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): $\lambda_{\text{maks}} = 241\text{ m}\mu$ $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 412,3$; olake $\lambda = 265\text{ m}\mu$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 270,3$.

T.L.C. (ohutkerroskromatografointi): $R_f = 0,59$ $[(\text{CH}_3)_2\text{CO}:\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{COOH} = 180:20:10]$.

Analyysi: Saatu: C, 39,32; H, 3,02; N, 29,95;

Laskettu: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$:lle C, 39,03; H, 2,83; N, 30,35 .

Lähtöaineena käytetty 7- $[\text{1H-1-tetratsolyyli-asetamido}]\text{-kefalosporaanihappo}$ valmistettiin 1-tetratsolyyli-etikkahaposta ja 7-amino-kefalosporaanihaposta tunnetun menetelmän mukaisesti, kuten jo kuvailtiin tämän selityksen johdatuksessa.

Käyttämällä samaa menetelmää valmistettiin seuraavat yhdisteet:

7- $[(\text{1-s-triatsolyyli})\text{-asetamido}]\text{-3-}\left\{[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-6-yyli}]\text{-tiometyyli}\right\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
 7- $[(\text{syanometyyli-tio})\text{-asetamido}]\text{-3-}\left\{[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-(8-karboksi)-6-yyli}]\text{-tiometyyli}\right\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
 7- $\left\{[(\alpha\text{-syano})\text{-bentsyyli-tio}]\text{-asetamido}\right\}\text{-3-}\left\{[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-(8-karboksi)-6-yyli}]\text{-tiometyyli}\right\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$

7- $\{[(\alpha, \beta\text{-disyano})\text{-etyyli-tio}]\text{-asetamido}\}$ -3- $\{[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-}(8\text{-karboksi})\text{-6-yyli}]\text{-tiometyyli}\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo.

Esimerkki 5

Liuokseen, joka sisälsi $(\alpha, \beta\text{-disyano})\text{-etyyli-merkaptotietikka-happoa}$ (0,935 g) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (30 ml) lisättiin disykloheksyylikarbodi-imidiä (1,8 g) samalla hämmentäen ja jäähdyt-täen jäillä. 15 minuutin kuluttua seokseen lisättiin liuos, joka si-sälsi 7-amino-3- $\{[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-6-yyli}]\text{-tiometyyli}\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa (1,84 g) ja NaHCO_3 :a (0,5 g) tetrahyd-rofuraanin 50 %:ssa vesiliuoksessa (60 ml). Liuosta hämmennettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen se suodatettiin ja tet-rahydrofuraani poistettiin alennetussa paineessa sekä lisättiin vettä (150 ml). Etyyliasetaatilla uuttauksen jälkeen liuos hapotettiin pH-arvoon 2,5 40 %:sella fosforihapolla. Orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasi uutettiin uudelleen etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistettiin ja kuivattiin, minkä jälkeen liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin. Lisäämällä petrolieetteriä saostui 7- $\{[(\alpha, \beta\text{-disyano})\text{-etyyli-tio}]\text{-asetamido}\}$ -3- $\{[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-6-yyli}]\text{-tiometyyli}\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa (1,94 g, sp. 86°C haj.).

IR (KBr): 1780 cm^{-1} (C=O) β -laktaami ; 1710 cm^{-1} (C=O) amidi; 1680 cm^{-1} (C=O) karboksi ; 1630 cm^{-1} (C=C) kaksoissidos Δ_3 .

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): $\lambda_{\text{maks}} = 241\text{ m}\mu$ $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 310,9$; olake $\lambda = 265\text{ m}\mu$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 217,4$

T.L.C. (ohutkerroskromatografointi): $R_f = 0,15$ ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH:HCOOH} = 160:20:20$).

Analyysi: Saatu: C, 42,12; H, 3,06; N, 23,78;

Laskettu: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_9\text{O}_4\text{S}_3$:lle C, 41,76; H, 2,92; N, 24,35 .

Lähtöaineena käytetty $\alpha, \beta\text{-disyano-etyyli-merkaptotietikkahappo}$ valmistettiin seuraavasti:

Maleiinihapon dinitriilin (11,5 g) ja tioglykolihapon (9,8 ml) seosta vedessä (70 ml) lämmitettiin kahden tunnin ajan lämpötilassa 90°C . Seos jäähdytettiin, uutettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin kuiviin, näin saatiin riittävän puhdas öljymäinen tuote käytettäväksi myöhemmissä reaktioissa.

Käyttämällä samaa menetelmää valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- 7- $\left\{ \left[(\alpha, \beta\text{-disyano})\text{-etyyli-tio} \right]\text{-asetamido} \right\}\text{-3-}\left\{ \left[\text{triatsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-6-yyli} \right]\text{-tiometyyli} \right\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left\{ \left[(\alpha, \beta\text{-disyano})\text{-etyyli-tio} \right]\text{-asetamido} \right\}\text{-3-}\left\{ \left[\text{triatsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-(6-metyyli)-3-yyli} \right]\text{-tiometyyli} \right\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left\{ \left[(\alpha, \beta\text{-disyano})\text{-etyyli-tio} \right]\text{-asetamido} \right\}\text{-3-}\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-a})\text{pyrimidin-(5-metyyli)-7-yyli} \right]\text{-tiometyyli} \right\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left\{ \left[(\alpha, \beta\text{-disyano})\text{-etyyli-tio} \right]\text{-asetamido} \right\}\text{-3-}\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-c})\text{pyrimidin-7-yyli} \right]\text{-tiometyyli} \right\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo}.$

Esimerkki 6

Liuokseen, jossa oli 7-amino-3- $\left\{ \left[\text{s-triatsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-(6-metyyli)-3-yyli} \right]\text{-tiometyyli} \right\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappoa}$ (3,78 g) ja NaHCO_3 :a (2,7 g) 50 %:ssa asetonin vesiliuoksessa (100 ml), lisättiin tipoittain (1-tetratsolyyli)-asetyyli-kloridin (2,2 g) liuos asetonissa (20 ml) samalla hämmentäen lämpötilassa noin 0°C . Reaktio-seoksen pH pidettiin arvossa 7,8 NaHCO_3 :lla, hämmennettiin tunti lämpötilassa 0°C ja kaksi tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen seos useita kertoja pestiin eetterillä, suodatettiin ja hapotettiin 5 %:sella HCl :llä pH-arvoon noin 2. Seos uutettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin, lisäämällä petrolieetteriä saostui 7- $\left[\text{(1H-1-tetratsolyyli)-asetamido} \right]\text{-3-}\left\{ \left[\text{s-triatsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-(6-metyyli)-3-yyli} \right]\text{-tiometyyli} \right\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappoa}$ (3,15 g).

IR (KBr) 1770 cm^{-1} (C=O) β -laktaami; 1715 cm^{-1} (C=O) amidi; 1680 cm^{-1} (C=O) karboksi; 1630 cm^{-1} (C=C) kaksoissidos Δ_3 .

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): $\lambda_{\text{maks}}^{1\%} = 246,2\text{ cm}^{-1}$.

Analyysi: Saatua: C, 41,53; H, 3,46; N, 28,05;

Laskettu: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$:lle C, 41,79; H, 3,30; N, 28,67.

Lähtöaineena käytetty (1-tetratsolyyli)-asetyyli-kloridi valmistettiin tunnetulla menetelmällä 1-tetratsolyyli-etikkahaposta ja PCl_5 :stä.

Lähtöaineena käytetty 7-amino-3- $\left\{ \left[\text{s-triatsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-(6-metyyli)-3-yyli} \right]\text{-tiometyyli} \right\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo}$ (sp. 212°C , haj.) valmistettiin esimerkissä 3 esitetyn menetelmän mukaan.

Yllämainitun menetelmän mukaan valmistettiin myös 7- $\left[\text{(1H-1-tetratsolyyli)-asetamido} \right]\text{-3-}\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-6-yyli} \right]\text{-tiometyyli} \right\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappoa}$.

IR (nujoli) 1770 cm^{-1} (C=O) β -laktaami; 1710 cm^{-1} (C=O) amidi ;
 1680 cm^{-1} (C=O) karboksi ; 1620 cm^{-1} (C=C) kaksoissidos Δ_3 .

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): $\lambda_{\text{maks}} = 241$ $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 412$; olake $\lambda =$
 $= 265\text{ m}\mu$

T.L.C. (ohutkerroskromatografointi): $R_F = 0,59$ ($\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ CO:H₂O:CH₃COOH =
 $= 180:20:10$)

Analyysi: Saatu: C, 39,35; H, 3,02; N, 30,12; S, 13,43;

Laskettu: C₁₅H₁₃N₁₀O₄S₂:lle C, 39,03; H, 2,83; N, 30,35; S, 13,85.

Esimerkki 7

Liuokseen, joka sisälsi 7-amino-3-⁴{[tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-(7-metyyli)-5-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa (1,36 g) ja NaHCO₃:a (0,91 g) 50 %:ssa asetoniliuoksessa (60 ml) ja joka oli jäädytetty lämpötilaan 0°C, lisättiin asetoniin (40 ml) liuotettua (R)- α -formyylioksi- α -fenyylietikkahapon kloridia (1,44 g). Lisäyksen jälkeen liuoksen pH muutettiin noin 6,4:ksi NaHCO₃:lla ja liuosta hämmennettiin puolitoista tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen liuos hapotettiin 2N H₂SO₄:llä pH-arvoon 3, uutettiin etyyliasetaatilla, orgaaninen liuos kuivattiin Na₂SO₄:llä ja haihdutettiin kuiviin. Näin saatu kiinteä aine suspensoitiin etyylietteriin (100 ml) ja seosta hämmennettiin 30 minuuttia. Tuote, joka suodatettiin ja kuivattiin oli 7 [(R)-2-formyylioksi-2-fenyyli-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-(7-metyyli)-5-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa (1,4 g).

7-[(R)-(2-formyylioksi-2-fenyyli)-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-(7-metyyli)-5-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa (1,36 g) liuotettiin veteen (100 ml) ja NaHCO₃:een (2 g) sekä hämmennettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen liuos hapotettiin 2N H₂SO₄:llä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen liuos kuivattiin Na₂SO₄:llä ja haihdutettiin kuiviin. Saatu jäännös käsiteltiin etyylietterillä, suodatettiin ja näin saatiin 7-[(R)-(2-hydroksi-2-fenyyli)-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-(7-metyyli)-5-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa (1,1 g, sp. 148°C haj.).

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): $\lambda_{\text{maks}} = 244\text{ m}\mu$ $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 406,7$

olake arvoissa 265 m μ ja 296 m μ .

T.L.C. (ohutkerroskromatografointi): $R_F = 0,36$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{HCOOH} = 160:20:20$).

Analyysi: Saatu: C, 48,86; H, 3,78; N, 18,84; S, 12,36;

Laskettu: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_2$:lle C, 49,11; H, 3,72; N, 19,09; S, 12,48 .

Samaa menetelmää käyttäen valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-fenyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-hydroksi)-6-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-fenyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-syano)-6-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left\{ \text{(R)-} \left[\text{2-hydroksi-2-(4-hydroksi)-fenyyli} \right] - \text{asetamido} \right\} - 3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-fenyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-6-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-fenyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{furo(2,3-d)pyridatsin-4-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-fenyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tiatsolo(4,5-d)pyridatsin-4-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-fenyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{1,2,5-tiadiatsolo(3,4-d)-pyridatsin-4-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-fenyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{s-triatsolo(4,3-b)pyridatsin-(3-karboksimetyyllitio)-6-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-fenyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{s-triatsolo(4,3-c)pyrimidin-(3-karboksimetyyllitio)-5-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-fur-2-yyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-syano)-6-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-fur-2-yyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{s-triatsolo(4,3-c)-pyrimidin-(3-karboksimetyyllitio)-5-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-fenyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-merkaptio)-6-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
- 7- $\left[\text{(R)-(2-hydroksi-2-fenyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-karboksimetyyli-merkaptio)-6-yyli} \right] - \text{tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$

- 7- $\left[(R)-(2\text{-hydroksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]_3 - \left\{ \left[\text{tieno}(2,3\text{-d})\text{pyrimidin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$
- 7- $\left[(R)-(2\text{-hydroksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]_3 - \left\{ \left[1,2,3\text{-tiadiatsolo}(3,4\text{-d})\text{-pyridatsin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$
- 7- $\left[(R)-(2\text{-formyylioksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]_3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{-pyridatsin-(8-hydroksi)-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$
- 7- $\left[(R)-(2\text{-formyylioksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]_3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{-pyridatsin-(8-syano)-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$
- 7- $\left\{ (R)-\left[2\text{-formyylioksi-2-(4-hydroksi)-fenyyli} \right] \text{-asetamido} \right\}_3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-a})\text{pyrimidin-5-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$
- 7- $\left[(R)-(2\text{-formyylioksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]_3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-a})\text{pyrimidin-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$
- 7- $\left[(R)-(2\text{-formyylioksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]_3 - \left\{ \left[\text{furo}(2,3\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$
- 7- $\left[(R)-(2\text{-formyylioksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]_3 - \left\{ \left[\text{tiatsolo}(4,5\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$
- 7- $\left[(R)-(2\text{-formyylioksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]_3 - \left\{ \left[1,2,5\text{-tiadiatsolo}(3,4\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$
- 7- $\left[(R)-(2\text{-formyylioksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]_3 - \left\{ \left[\text{s-triatsolo}(4,3\text{-b})\text{-pyridatsin-(3-karboksimetyyllitio)-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$
- 7- $\left[(R)-(2\text{-formyylioksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]_3 - \left\{ \left[\text{s-triatsolo}(4,3\text{-c})\text{-pyrimidin-(3-karboksimetyyllitio)-5-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$
- 7- $\left[(R)-(2\text{-formyylioksi-2-fur-2-yyli})\text{-asetamido} \right]_3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{-pyridatsin-(8-syano)-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$
- 7- $\left[(R)-(2\text{-formyylioksi-2-fur-2-yyli})\text{-asetamido} \right]_3 - \left\{ \left[\text{s-triatsolo}(4,3\text{-c})\text{-pyrimidin-(3-karboksimetyyllitio)-5-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$
- 7- $\left[(R)-(2\text{-formyylioksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]_3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{-pyridatsin-(8-merkaptio)-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$
- 7- $\left[(R)-(2\text{-formyylioksi-2-fenyyli})\text{-asetamido} \right]_3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{-pyridatsin-(8-merkaptio)-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3\text{-kefem-4-karboksyyliahappo};$

pyridatsin-(8-karboksimetyyli-merkaptol-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppo;

7-[(R)-(2-formyylioksi-2-fenyyli)-asetamido]-3-{[tieno(2,3-d)pyrimidin-4-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppo;

7-[(R)-(2-formyylioksi-2-fenyyli)-asetamido]-3-{[1,2,3-tiadiatsolo-(3,4-d)pyridatsin-4-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppo.

Esimerkki 8

Liuokseen, joka sisälsi 1-tetratsolyyli-etikkahappoa (2,56 g) ja trietyyliamiinia (2,8 ml) vedettömässä asetonissa (120 ml), lisättiin joitakin pisaroita N-metyylimorfoliinia. Liuos jäähdytettiin lämpötilaan -10°C , minkä jälkeen siihen lisättiin vedettömään asetoniin (30 ml) liuotettua pivaloyylikloridia (2,44 ml). 30 minuutin hämmäntämisen jälkeen lämpötilassa -10°C , liuos, joka sisälsi 7-amino-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-hydroksi)-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppoa (7,62 g) ja trietyyliamiinia (2,8 ml) 50 %:ssä asetonissa (240 ml) jäähdytettiin lämpötilaan -20°C ja se lisättiin 30 minuutin aikana yllämainittuun liuokseen. Tämän jälkeen liuosta hämmennettiin yksi tunti lämpötilassa -20°C ja 2 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen liuos suodatettiin ja asetoni haihdutettiin tyhjässä. Jäännös laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla, minkä jälkeen liuos hapotettiin pH-arvoon 2,5 40 %:lla H_3PO_4 :llä. Jäännös suodatettiin, etyyliasetaatit erotettiin, orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivatettiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin pieneen tilavuuteen. Lisäämällä etyylietteriä muodostui kiinteä aine, joka suodatettiin, hämmennettiin jälleen etyylietterin kanssa ja suodatettiin uudestaan. Näin saatiin 7-[(1H-1-tetratsolyyli)-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-hydroksi)-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppoa (5,4 g).

Samaa menetelmää käyttäen valmistettiin seuraavat yhdisteet:

7-[(1H-1-tetratsolyyli)-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppo;

7-[(1H-1-tetratsolyyli)-asetamido]-3-{[furo(2,3-d)pyridatsin-4-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppo;

7-{[(α , β -disyano)-etyyli-tio]-asetamido}-3-{[tetratsolo(4,5-b)-pyridatsin-(8-karboksamido)-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppo;

- 7- $\left\{ \left[\alpha, \beta \text{-disyano} \right] \text{-etyyli-tio} \right\}$ -asetamido $\}$ -3- $\left\{ \left[\text{s-triatsolo} (4,3\text{-c}) \text{-pyrimidin-} (3\text{-karboksimeetyylitio}) \text{-5-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 7- $\left\{ \left[\alpha, \beta \text{-disyano} \right] \text{-etyyli-tio} \right\}$ -asetamido $\}$ -3- $\left\{ \left[\text{furo} (2,3\text{-d}) \text{pyridatsin-} 4\text{-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 7- $\left\{ \left[\alpha, \beta \text{-disyano} \right] \text{-etyyli-tio} \right\}$ -asetamido $\}$ -3- $\left\{ \left[\text{tiatsolo} (4,5\text{-d}) \text{pyridatsin-} 4\text{-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 7- $\left\{ \left[\alpha, \beta \text{-disyano} \right] \text{-etyyli-tio} \right\}$ -asetamido $\}$ -3- $\left\{ \left[1,2,5\text{-tiadiatsolo} (3,4\text{-d}) \text{pyridatsin-} 4\text{-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 7- $\left\{ \left[(2,4\text{-dikloori}) \text{-fenyyli} \right] \text{-asetamido} \right\}$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo} (4,5\text{-b}) \text{pyridatsin-} 6\text{-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 7- $\left[(R) \text{-} (2\text{-metyylisulfonyyli-} 2\text{-fenyyli}) \text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo} (4,5\text{-b}) \text{pyridatsin-} 6\text{-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 7- $\left[(R) \text{-} (2\text{-metyylisulfonyyli-} 2\text{-fenyyli}) \text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo} (4,5\text{-a}) \text{pyrimidin-} 5\text{-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo;
- 7- $\left[(R) \text{-} (2\text{-metyylisulfonyyli-} 2\text{-fenyyli}) \text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[1,2,5\text{-tiadiatsolo} (3,4\text{-d}) \text{pyridatsin-} 4\text{-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo.

Esimerkki 9

Liuokseen, joka sisälsi 1-tetratsolyyli-etikkahappoa (0,97 g) vedettömässä asetonissa (60 ml) ja trietyyliamiinia (1,24 ml) ja joka oli jäädytetty lämpötilaan -10°C , lisättiin vedettömään asetoniin (16 ml) liuotettua isobutyylidikloroformaattia (1,7 ml) samalla hämmennetään. Liuosta hämmennettiin 30 minuuttia lämpötilassa -10°C , minkä jälkeen se jäädytettiin lämpötilaan -30°C ja siihen lisättiin liuos, joka sisälsi 7-amino-3- $\left\{ \left[1,2,5\text{-tiadiatsolo} (3,4\text{-d}) \text{pyridatsin-} 4\text{-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa (3,3 g) ja trietyyliamiinia (4 ml) 50 %:sessa asetonissa (120 ml). Liuosta hämmennettiin yksi tunti lämpötilavälillä -20°C - -30°C , yksi tunti välillä -5°C - 0°C sekä kolme tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen liuos suodatettiin, asetonin haihdutettiin tyhjiössä, jäännös laimennettiin vedellä (200 ml) ja uutettiin etyylietterillä (2 x 100 ml). Erottamisen jälkeen vesiliuos hapotettiin pH-arvoon 2,5 10 %:sella HCl:llä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin Na_2SO_4 :llä, konsentroitiin pieneen tilavuuteen ja kaadettiin etyylietteriin. Näin saatiin 7- $\left[(1H\text{-}1\text{-tetratsolyyli}) \text{-asetamido} \right]$ -3- $\left\{ \left[1,2,5\text{-tiadiatsolo} (3,4\text{-d}) \text{pyridatsin-} 4\text{-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboks-

lisättiin 1N H₂SO₄:ää pH:n pitämiseksi arvossa 7,4. Reaktion loputtua liuos jäädytettiin, hapotettiin 2N H₂SO₄:llä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen liuos kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Saatu jäännös liuotettiin pieneen määrään etyyliasetaatia ja saostettiin etyylieetterillä. Näin muodostunut kiinteä aine suodatettiin, sekoitettiin etyylieetteriin (300 ml) ja hämmennettiin 30 minuuttia. Suodattamisen, etyyliasetaatin ja etyylieetterin (1:3) seokseen suspensoitumisen, hämmennämisen ja uudelleensuodattamisen jälkeen saatiin 7-(tien-2-yyli-asetamido)-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppoa (1,7 g, sp. 125°C, haj.)

IR (KBr) 1785 cm⁻¹ (C=O) β -laktaami; 1730 cm⁻¹ (C=O) amidi; 1670 cm⁻¹ (C=O) karboksi; 1620 cm⁻¹ (C=C) kaksoissidos Δ_3 .

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): λ maks 238 m μ ; $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 511$

T.L.C. (ohutkerroskromatografointi): R_f = 0,45 (CHCl₃:MeOH:HCOOH = 160:20:20).

Analyysi: Saatu: C, 44,24; H, 3,33; N, 19,72; S, 19,24;

Laskettu: C₁₈H₁₅N₇O₄S₃:lle C, 44,15; H, 3,08; N, 20,02; S, 19,65.

Samaa menetelmää käyttäen valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- 7-[(R)-(2-hydroksi-2-fenyyli)-asetamido]-3-{ [tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-amino)-6-yyli]-tiometyyli }- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppo;
- 7-[(tien-2-yyli)-asetamido]-3-{ [tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli]-tiometyyli }- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppo;
- 7-[(tien-2-yyli)-asetamido]-3-{ [furo(2,3-d)pyridatsin-4-yyli]-tiometyyli }- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppo;
- 7-[(tien-2-yyli)-asetamido]-3-{ [1,2,5-tiadiatsolo(3,4-d)pyridatsin-4-yyli]-tiometyyli }- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppo;
- 7-[(tien-2-yyli)-asetamido]-3-{ [s-triatsolo(4,3-b)pyridatsin-(3-karboksimetyyllitio)-6-yyli]-tiometyyli }- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppo;
- 7-[(tien-2-yyli)-asetamido]-3-{ [s-triatsolo(4,3-c)pyrimidin-(3-karboksimetyyllitio)-5-yyli]-tiometyyli }- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppo;
- 7-[(tien-2-yyli)-asetamido]-3-{ [tieno(2,3-d)pyridatsin-4-yyli]-tiometyyli }- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppo;
- 7-[(R)-(2-hydroksi-2-tien-2-yyli)-asetamido]-3-{ [tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-hydroksi)-6-yyli]-tiometyyli }- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahppo;

lys. kem. arvit
esit. 49
11.9.76

7-[1H-1-tetratsolyyli)-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-amino)-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihap-
 7-[syanometyyli-tio)-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-amino)-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihap-
 po.

Esimerkki 12

Suspensioon, joka sisälsi 7-(bromiasetamido)-3-{[tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihap-
 poa (4,86 g) CH_2Cl_2 :ssa (50 ml), lisättiin trietyyliamiinia (2,8 ml).
 Seosta hämmennettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen
 siihen lisättiin 2-merkpto-asetonitriiliä (0,73 g). 6 tunnin hämmen-
 tämisen jälkeen muodostunut sakka suodatettiin, orgaaninen liuos pes-
 tiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös
 liuotettiin etyylietteriin ja näin saatiin 7-[syanometyyli-tio)-
 asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -
 -kefem-4-karboksyylihap-
 poa (2,2 g).

Samaa menetelmää käyttäen valmistettiin seuraavat yhdisteet:

7-[syanometyyli-tio)-asetamido]-3-{[s-triatsolo(4,3-b)pyridatsin-(3-
 -karboksimetyyllitio)-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihap-
 po;
 7-[syanometyyli-tio)-asetamido]-3-{[s-triatsolo(4,3-c)pyrimidin-(3-
 -karboksimetyyllitio)-5-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihap-
 po;
 7-[syanometyyli-tio)-asetamido]-3-{[1,2,5-tiadiatsolo(3,4-d)pyridat-
 sin-4-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihap-
 po;
 7-[syanometyyli-tio)-asetamido]-3-{[furo(2,3-d)pyridatsin-4-yyli]-
 -tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihap-
 po.

Esimerkki 13

Suspensioon, joka sisälsi 7-(merkpto-asetamido)-3-{[tetrat-
 solo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihap-
 poa (4,39 g) CH_2Cl_2 :ssa (70 ml), lisättiin trietyyliamiinia (2,8 ml);
 30 minuutin hämmennämisen jälkeen huoneen lämpötilassa seokseen li-
 sätettiin CH_2Cl_2 :een (15 ml) liuotettua monoklooriasetonia (0,92 g).
 Seosta hämmennettiin 4 tuntia lämpötilassa 60°C , näin muodostunut
 sakka suodatettiin, orgaaninen liuos pestiin vedellä, kuivattiin
 ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Saatu jäännös liuotettiin etyyli-
 etteriin ja saatiin 7-{[(asetyyli)-metyyli-tio]-asetamido}-3-{[tetrat-
 solo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihap-
 poa (2,5 g).

Samaa menetelmää käyttäen valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- 7- $\{[(\text{asetyyli})\text{-metyyli}\text{-tio}]\text{-asetamido}\}\text{-3-}\{[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-}(8\text{-syano})\text{-6-yyli}]\text{-tiometyyli}\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
 7- $\{[(\text{asetyyli})\text{-metyyli}\text{-tio}]\text{-asetamido}\}\text{-3-}\{[\text{furo}(2,3\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli}]\text{-tiometyyli}\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo}.$

Esimerkki 14

Liukeseen, joka sisälsi 7-amino-3- $\{[1,2,5\text{-tiadiatsolo}(3,4\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli}]\text{-tiometyyli}\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappoa}$ (3,58 g), NaOH:ta (0,4 g) ja NaHCO₃:a (2 g) vedessä (60 ml) ja asetonissa (60 ml) ja joka oli jäädytetty 0°C:seen, lisättiin (R)-2-sulfofenyyli-asetyyli-kloridia (3,6 g) asetonissa (60 ml) samalla hämmentäen. Seosta hämmennettiin 20 minuuttia lämpötilavälillä 0°C - 5°C. Asetoni haihdutettiin ja etyyliasetaattia lisättiin vesiliukeseen, joka oli hapotettu pH-arvoon 2 8%:sella HCl:llä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyylietteriin ja suodatettiin, näin saatiin 7- $[(R)\text{-(2-sulfo-2-fenyyli)-asetamido}]\text{-3-}\{[1,2,5\text{-tiadiatsolo}(3,4\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli}]\text{-tiometyyli}\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappoa}$ (3,5 g).

Samaa menetelmää käyttäen valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- 7- $[(R)\text{-(2-sulfo-2-fenyyli)-asetamido}]\text{-3-}\{[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-6-yyli}]\text{-tiometyyli}\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
 7- $[(R)\text{-(2-sulfo-2-fenyyli)-asetamido}]\text{-3-}\{[\text{furo}(2,3\text{-d})\text{pyridatsin-4-yyli}]\text{-tiometyyli}\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
 7- $[(R)\text{-(2-sulfo-2-fenyyli)-asetamido}]\text{-3-}\{[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-}(8\text{-hydroksi})\text{-6-yyli}]\text{-tiometyyli}\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo};$
 7- $[(R)\text{-(2-sulfo-2-fenyyli)-asetamido}]\text{-3-}\{[\text{tetratsolo}(4,5\text{-a})\text{pyrimidin-5-yyli}]\text{-tiometyyli}\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-4-karboksyylihappo}.$

Esimerkki 15

Liukeseen, joka sisälsi $[(R)\text{-2-tert.butoksi-karbonyyli-amino-2-fenyyli}]\text{-etikkahappoa}$ (5,02 g) ja trietyyliamiinia (2,8 ml) vedettömässä asetonissa (120 ml), lisättiin muutama pisara N-metyyli-morfoliinia. Liuos jäädytettiin -10°C:seen ja siihen lisättiin pivaloyylikloridia (2,44 ml) liuotettuna vedettömään asetoniin (30 ml) samalla hämmentäen. Liuosta hämmennettiin 30 minuuttia lämpötilassa -10°C, minkä jälkeen siihen lisättiin 30 minuutin aikana liuos, joka sisälsi 7-amino-3- $\{[\text{tetratsolo}(4,5\text{-a})\text{pyrimidin-5-yyli}]\text{-tiometyyli}\}\text{-}\Delta_3\text{-kefem-}$

-4-karboksyylimahappoa (7,3 g) ja trietyyliamiinia (2,8 ml) 50 %:ssa asetonissa (240 ml) ja joka oli jäädytetty -20°C :seen. Liuosta hämmennettiin yksi tunti lämpötilassa -20°C , sitten kaksi tuntia huoneen lämpötilassa ja liuos suodatettiin. Asetoni haihdutettiin tyhjössä, jäännös laimennettiin vedellä, uutettiin etyyliasetaatilla ja hapotettiin pH-arvoon 2,5 40 %:sella H_3PO_4 :llä. Jäännös suodatettiin, etyyliasetaatit erotettiin, minkä jälkeen orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivatettiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin pieneen tilavuuteen. Etyylietteriä lisättäessä muodostui kiinteä aine, josta suodattamalla saatiin 7-[(R) -2-(tert.butoksi-karbonyyli-amino-fenyyli)-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahappoa.

7-[(R) -2-(tert.butoksi-karbonyyli-amino-fenyyli)-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahappoa (4 g) hämmennettiin CF_3COOH :n (50 ml) kanssa huoneen lämpötilassa ja liuos kyllästettiin typpellä. Trifluorietikkahappo erotettiin tyhjössä, jäännös liuotettiin etyyliasetaatilla, uutettiin NaHCO_3 -liuoksella, vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla ja hapotettiin CH_3COOH :lla pH-arvoon 4,5. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivatettiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin kuiviin, minkä jälkeen etyylietterikäsittelyllä saatiin 7-[(R) -(2-amino-2-fenyyli)-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-a)pyrimidin-5-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahappoa (5,1 g).

Samaa menetelmää käyttäen valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- 7 { (R) -[2-hydroksi-2-(4-amino)-fenyyli]-asetamido}-3-{[tetratsolo(4,5-c)pyrimidin-5-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahappo;
- 7-[(R) -(2-amino-2-fenyyli)-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahappo;
- 7-[(R) -(2-amino-2-fenyyli)-asetamido]-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-amino)-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahappo;
- 7-[(R) -(2-amino-2-fenyyli)-asetamido]-3-{[s-triatsolo(4,3-b)pyridatsin-(3-karboksimetyylitio)-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahappo;
- 7-[(R) -(2-amino-2-fenyyli)-asetamido]-3-{[furo(2,3-d)pyridatsin-4-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylimahappo.

Esimerkki 16

Liuokseen, jossa oli 7-amino-3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin}-(8\text{-amino})-6\text{-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihappoa (1,3 g) ja NaHCO_3 :aa (2,5 g) 50 %:ssa vesipitoisessa asetonissa (300 ml) ja joka oli jäädytetty 0°C :seen, lisättiin liuos, jossa oli (R)- α -formyylioksi- α -fenyylietikkahapon kloridia (2 g) asetonissa (40 ml). Lissäämisen jälkeen seoksen pH säädettiin arvoon noin 6,4 NaHCO_3 :lla ja liuosta hämmennettiin puolitoista tuntia huoneen lämpötilassa.

Hapottamisen jälkeen 1N H_2SO_4 :llä pH-arvoon 3 ja uuttamisen jälkeen etyyliasetaatilla orgaaninen liuos, Na_2SO_4 :llä kuivattuna, haihdutettiin kuiviin. Näin muodostunut kiinteä aine liuotettiin etyylietteriin, ja hämmennettiin 30 minuuttia, suodatettiin ja kuivatettiin, jolloin saatiin 7- $\left[\text{(R)-(2-formyylioksi-2-fenyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin}-(8\text{-amino})-6\text{-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihappoa (1,46 g).

Sul.p. 120°C (haj.)

Analyysi: saatu: C, 46,65; H, 3,41; N, 20,51; S, 11,63;

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2$ edellyttää C, 46,48; H, 3,34; N, 20,65; S, 11,82.

IR (KBr): 1730 cm^{-1} (C=O): β -laktaami; 1720 cm^{-1} (C=O): amidi; 1680 cm^{-1} (C=O): karboksi; 1625 cm^{-1} (C=C): kaksoissidos Δ_3 .

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): $\lambda_{\text{maks}} = 263\text{ m}\mu$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 373$

TLC: $R_f = 0,6$ (CHCl_3 :MeOH:HCOOH = 160:40:20).

Tämä yhdiste liuotettiin veteen (100 ml) ja NaHCO_3 :een (2 g) ja hämmennettiin 8 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuos hapotettiin 2N H_2SO_4 :llä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin kuiviin, jäännös pestiin etyylietterillä ja suodatettiin, jolloin saatiin 1,16 g 7- $\left[\text{(R)-2-hydroksi-2-fenyyli)-asetamido} \right] - 3 - \left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin}-(8\text{-amino})-6\text{-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\} - \Delta_3$ -kefem-4-karboksyylihappoa, sul.p. 170°C (haj.).

Analyysi: Saatu: C, 46,68; H, 3,52; N, 21,78; S, 12,46;

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}_2$ edellyttää C, 46,15; H, 3,36; N, 21,42; S, 12,12.

IR (KBr): 1770 cm^{-1} (C=O): β -laktaami; 1710 cm^{-1} (C=O): amidi; 1680 cm^{-1} (C=O): karboksi; 1630 cm^{-1} (C=C): kaksoissidos Δ_3 .

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): $\lambda_{\text{maks}} = 262\text{ m}\mu$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 427$

TLC: $R_f = 0,43$ (CHCl_3 :MeOH:HCOOH = 160:40:20).

Lähtöaineena käytetty 7-amino-3- $\left\{ \left[\text{tetratsolo}(4,5\text{-b})\text{pyridatsin-}(8\text{-amino})\text{-6-yyli} \right] \text{-tiometyyli} \right\}$ - Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappo valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa oli 6-merkaptto-8-amino-tetratsolo(4,5-b)pyridatsiinia (1,68 g) ja NaHCO_3 :a (2,8 g) fosfaattipuskurissa pH 6,4 (90 ml) ja joka oli kuumennettu 60°C :seen, lisättiin 7-amino-kefalosporaanihappoa (4,6 g) annoksittain samalla hämmentäen. Lisäyksen päätyttyä seosta kuumennettiin 80°C :ssä 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen huoneen lämpötilaan muodostunut sakka suodatettiin. Näin saatu kiinteä aine pestiin 50 %:sella vesipitoisella asetonilla ja lopuksi asetonilla, jolloin saatiin 4,58 g yhdistettä, sul.p. 250°C (haj.).
 Analyysi: Saatu C, 37,25; H, 3,21; N, 29,12; S, 16,71

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}_2$ edellyttää C, 37,88; H, 3,18; N, 29,45; S, 16,85 .

UV (NaHCO_3 1%) λ maks = 263 m μ ; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 571 .

Edellisessä reaktiossa käytetty 6-merkaptto-8-amino-tetratsolo(4,5-b)pyridatsiini valmistettiin lähtemällä kirjallisuudessa tunnetusta 6-kloori-8-amino-tetratsolo(4,5-b)pyridatsiinista (J.Het. Chem. 2, 61 (1965)) kuumentamalla se KHS:n kanssa etanolissa palautuslämpötilassa (saanto 80%).

Analyysi: Saatu C, 28,54; H, 2,40; N, 50,04; S, 19,18;

$\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_6\text{S}$ edellyttää C, 28,56; H, 2,39; N, 49,98; S, 19,06 .

Esimerkki 17

Liuokseen, jossa oli 1H-1-tetratsolyyli-etikkahappoa (0,64 g) ja trietyyliamiinia (0,7 ml) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (50 ml) ja joka oli jäädytetty 5°C:seen, lisättiin pivaloyylikloridia (0,615 ml) samalla hämmentäen. Hämmennettiin 5°C:ssä 30 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin liuos, jossa oli 7-amino-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-amino)-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa (1,9 g) ja trietyyliamiinia (1,4 ml) 120 ml:ssa 30 %:sta vesipitoista tetrahydrofuraania ja joka oli jäädytetty 5°C:seen. Reaktioseosta hämmennettiin 5°C:ssä yhden tunnin ajan ja sitten kaksi tuntia huoneen lämpötilassa. Liuos väkevöitiin noin puoleen tilavuuteen ja suodattamisen jälkeen se hapotettiin 1N H₂SO₄:llä pH-arvoon 3 ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Pieneen määrään tetrahydrofuraania uudelleenliuotettu jäännös lisättiin tipoittain samalla hämmentäen noin 500 ml:aan etyylietetteriä.

Annettiin levätä muutamia tunteja minkä jälkeen suodatettiin 1,55 g 7-{[1H-1-tetratsolyyli]-asetamido}-3-{[tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-(8-amino)-6-yyli]-tiometyyli}- Δ_3 -kefem-4-karboksyylihappoa, sul.p. 148°C (haj.).

Analyysi: Saatu: C, 36,59; H, 3,01; N, 33,92; C₁₅H₁₄N₁₂O₄S₂ edellyttää C, 36,72; H, 2,87; N, 34,27.

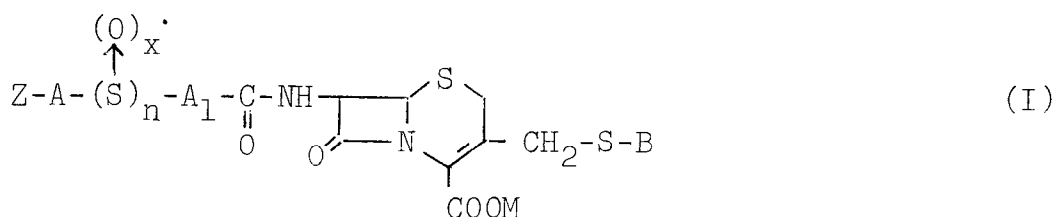
IR (KBr) : 1765 cm⁻¹ (C=O): β -laktaami; 1695 cm⁻¹ (C=O): amidi;
1630 cm⁻¹ (C=O): karboksi.

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): λ_{maks} = 273 m μ ; $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ = 464.

TLC: R_F = 0,26 (CHCl₃ : CH₃OH : HCOOH = 160:70:20).

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi



missä

x on nolla, 1 tai 2;

n on nolla tai 1;

Z on

1) syanoryhmä, karbamoyyliryhmä, tai -COOR tai -COR-ryhmä, missä R on vety tai C₁-C₆-alkyyli;

2) R₁-SO₂-ryhmä, missä R₁ on C₁-C₆-alkyyli, amino tai hydroksi, joko suolan muodossa tai vapaana;

3) fenyyli- tai viisi- tai kuusiatominen heteromonosyklinen rengas, joka sisältää ainakin yhden kaksoissidoksen ja ainakin yhden heteroatomin, joka on N, S tai O, jolloin fenyyli ja heteromonosyklinen rengas on substituimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on syano, karboksi, hydroksi, okso, halogeeni, C₁-C₆-alkyyli, C₁-C₆-alkoksi, -SH, C₁-C₆-alifaattinen asyyli, -CH₂CN tai $\text{-N} \begin{array}{l} \text{R} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \end{array}$, missä R-ryhmät ovat samanlaisia tai erilaisia, ja tarkoittavat samaa kuin edellä;

A on suora sidos tai on sama kuin allaoleva A₁;

A₁ on haara- tai suoraketjuinen tyydytetty C₁-C₈ alifaattinen hiilivetyradikaali, joka voi olla substituimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on OR' , missä R' on vety tai formyyli; halogeeni; syano; amino; -COOR tai -COR, missä R tarkoittaa samaa kuin edellä; tai R₁-SO₂- , missä R₁ tarkoittaa samaa kuin edellä;

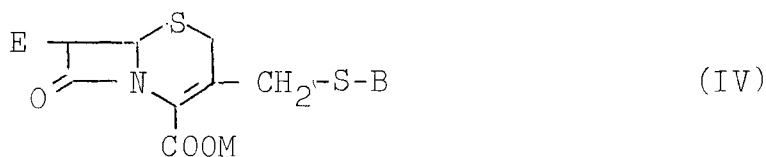
B on heterobisyklinen rengas, muu kuin triatsolopyridyyli ja purinyyli, joka sisältää vähintään kaksi kaksoissidosta, missä kumpikin kondensoitunut heteromonosyklinen rengas, ollen samanlaisia tai erilaisia, on viisi- tai kuusiatominen heteromonosyklinen rengas, joka sisältää ainakin yhden heteroatomin ryhmästä N, S ja O, jolloin heterobisyklinen rengas on substituimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on seuraavasta ryhmästä:

- a) hydroksi, syano, $-\text{SH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksi, halogenni, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alifaattinen asyyli, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{COOR}$ tai $-\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R} \end{smallmatrix}$, missä R on sama kuin edellä;
- b) aminoryhmä, substituoimaton tai substituoitu $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alifaattisella asyyli-ryhmällä;
- c) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli-ryhmä, substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on hydroksi tai halogeeni;
- d) $-(\text{CH}_2)_{x_1}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{smallmatrix}$, missä x_1 on nolla, 1 tai 2 ja R' ja R'' , jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat joko vetyä tai $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyliä tai R' ja R'' yhdessä typpi-atomin kanssa muodostavat morfolino-, piperidino- tai pyridyylirenkaan;
- e) $-\text{S-R}_1$ tai $-\text{SO}_2\text{-R}_1$, missä R_1 on sama kuin edellä, $-\text{S-CH}_2\text{CN}$, $-\text{S-CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{-NH}_2$, $-(\text{S})_{x_2}\text{-CH}_2\text{-COOR}$, missä x_2 on nolla tai 1 ja R on sama kuin edellä;

M on vety tai myrkytön farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi, edellyttäen, että samanaikaisesti kun B on substituoimaton tetratsolo-(4,5-b)pyridatsin-6-yyli, A on suora ketju, A_1 on $-\text{CH}-$, missä R''

on sama kuin edellä ja n ja x ovat nolla, Z on muu kuin fenyyli ja tienyyli, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) annetaan yhdisteen, jonka kaava (IV) on



missä

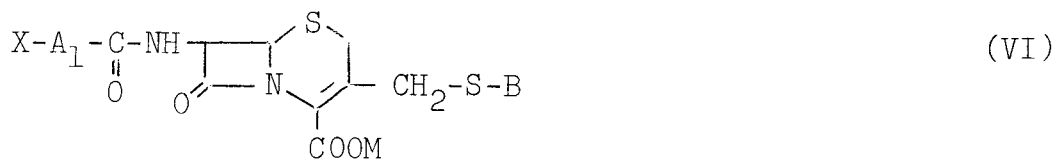
B ja M ovat samat kuin edellä, E on amino- tai $-\text{N}=\text{C}=\text{W}$ -ryhmä, missä W on happi- tai rikki-atom, tai sen reaktiivisen johdannaisen reagoida hapon kanssa, jonka kaava (V) on



missä

n, x, Z, A ja A_1 ovat samat kuin edellä, tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa;

(b) annetaan yhdisteen, jonka kaava (V) on



missä

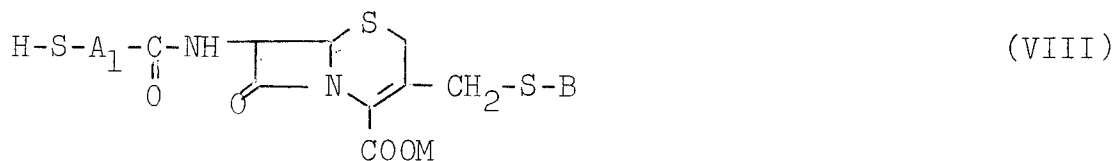
A_1 , M ja B ovat samat kuin edellä ja X on halogeeniatomi, reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava (VII) on



missä

Z ja A ovat samat kuin edellä, tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa x on nolla ja n on 1 ;

(c) annetaan yhdisteen, jonka kaava (VIII) on



missä

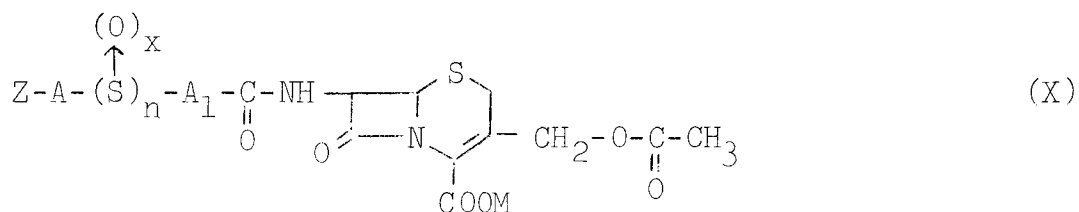
M, B ja A_1 ovat samat kuin edellä, tai sen reaktiivisen johdannaisen reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava (IX) on



missä

Z, A ja X ovat samat kuin edellä, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa x on nolla ja n on 1 ;

(d) annetaan yhdisteen, jonka kaava (X) on



missä

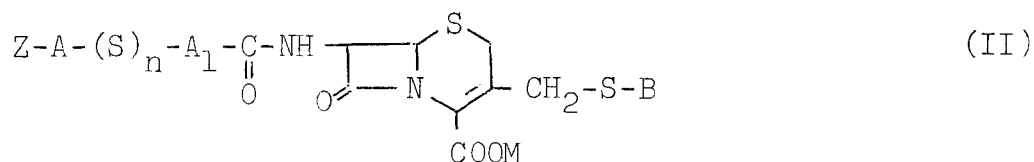
n, x, Z, A, A_1 ja M ovat samat kuin edellä, reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava (XI) on



missä

B on sama kuin edellä, tai sen suolan kanssa, ja haluttaessa muutetaan menetelmien (a) ja (d) mukaisesti valmistetut yhdisteet, joissa A ja/ tai A_1 on edellä määriteltä alifaattinen, yhdellä tai useammalla $-OR''$ -ryhmällä substituoitu hiilivetyryhmä, jossa R'' on formyyl, kaavan (I) mukaisesti yhdisteiksi, joissa A ja/ tai A_1 on yllämainittu alifaattinen hiilivetyryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyli-ryhmällä, ja/ tai haluttaessa muutetaan menetelmien (a) - (d) mukaisesti valmistetut yhdisteet farmaseuttisesti hyväksyttäviksi suoloiksi, ja/ tai haluttaessa valmistetaan vapaat yhdisteet suoloistaan ja/ tai haluttaessa erotetaan isomeeriseos yksittäisiksi isomeereiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan (II) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi



missä

n on sama kuin vaatimuksessa 1;

Z on syano-, karbamoyyli-, asetyyli- tai R_1-SO_2 -ryhmä, missä R_1 on sama kuin vaatimuksessa 1 tai silloin kun n on nolla ja A on suora sidos, Z on fenyyli-ryhmä tai viisi- tai kuusiatominen heteromonosyklinen rengas, joka sisältää ainakin yhden kaksoissidoksen ja ainakin yhden heteroatomin, joka on N, S tai O, jolloin fenyyli-ryhmä tai heteromonosyklinen rengas on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on hydroksi, $-CH_2CN$, C_1-C_6 -alkyyli tai $-N\begin{smallmatrix} \nearrow R \\ \searrow R \end{smallmatrix}$, missä R-ryhmät ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin vaatimuksessa 1,

A on suora sidos tai jokainen A ja A_1 on ryhmä $-\overset{\overset{CH}{|}}{(CH_2)_{x_2}}-\overset{\overset{R_3}{|}}{R_3}$

missä x_2 on sama kuin vaatimuksessa 1 ja R_3 on vety; $-OR'''$, missä R''' on sama kuin vaatimuksessa 1; halogeeni; syano; amino; R_1-SO_2- , missä R_1 on sama kuin edellä, tai C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on syano tai karboksi;

B on heterobisyklinen rengas ryhmästä: tetratsolopyridatsinyyli,

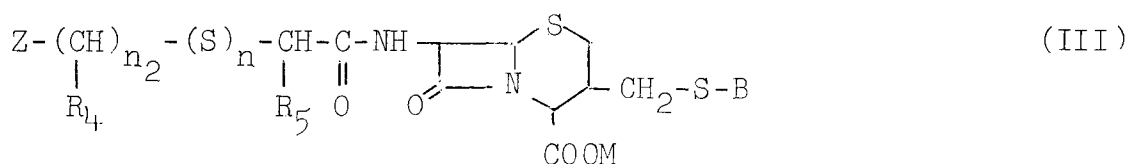
tetratsolopyrimidinyyli, tetratsolopyratsinyyli, tetratsolotriatsinyyli, tetratsolopyridyyli, triatsolopyridatsinyyli, triatsolopyrimidinyyli, triatsolopyratsinyyli, imidatsopyridatsinyyli, furopyridatsinyyli, tiatsolopyridatsinyyli, tiadiatsolopyridatsinyyli, tienopyridatsinyyli ja tienopyrimidinyyli, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on hydroksi; syano; -SH; C₁-C₆-alkoksi; halogeeni, C₁-C₆-alifaattinen asyyli;

-CH₂CN; -(CH₂)_{x₁}-N $\begin{smallmatrix} \nearrow R' \\ \searrow R'' \end{smallmatrix}$, missä x₁, R' ja R'' ovat samat kuin vaatimuksessa 1; -SO₂R₁, missä R₁ on sama kuin edellä; -COOR tai -(S)_{x₂}-CH₂-COOR, missä x₂ ja R ovat samat kuin edellä; C₁-C₆-alkyyli, substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on vety tai halogeeni;

M on vety tai myrkytön farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi, edellyttäen, että samanaikaisesti kun B on substituomaton tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli, A on suora sidos, A₁ on -CH- $\begin{smallmatrix} | \\ OR'' \end{smallmatrix}$, missä

R'' on sama kuin edellä, ja n on nolla, Z on muu kuin fenyyli tai tienyyli, ja farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan (III) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi



missä

n on sama kuin vaatimuksessa 1;

n₂ on nolla tai 1;

Z on syano, karbamoyyli, asetyyli tai R₁-SO₂-, missä R₁ on sama kuin vaatimuksessa 1; tai kun molemmat n ja n₂ ovat nolliä, Z on fenyyli-ryhmä tai tetratsosyyli-, triatsolyyli-, pyridyyli-, pyridatsinyyli-, furyyli- tai tienyyli-ryhmä, jolloin kaikki nämä ryhmät ovat substituomattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on hydroksi, -CH₂CN tai -N $\begin{smallmatrix} \nearrow R \\ \searrow R \end{smallmatrix}$, missä R-ryhmät ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin vaatimuksessa 1,

R₄ on vety tai C₁-C₆-alkyyli-ryhmä, substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on syano- tai karboksi-ryhmä;

R_5 on vety; $-OR''$, missä R'' on sama kuin vaatimuksessa 1; karboksi; amino; tai R_1-SO_2 -ryhmä, missä R_1 on sama kuin edellä;

B on heterobisyklinen rengas, joka on tetratsolo, pyridatsinyyli, tetratsolopyrimidinyyli, tetratsolopyratsinyyli, tetratsolopyridyyli, tetratsolotriatsinyyli, triatsolopyridatsinyyli, triatsolopyrimidinyyli, triatsolopyratsinyyli, imidatsopyridatsinyyli, furopyridatsinyyli, tiatsolopyridatsinyyli, tiadiatsolopyridatsinyyli, tienopyridatsinyyli tai tienopyrimidinyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on C_1-C_3 -alkyyli, syano,

hydroksi, amino, $-SH$, asetyyli, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2N \begin{smallmatrix} R \\ R \end{smallmatrix}$, missä

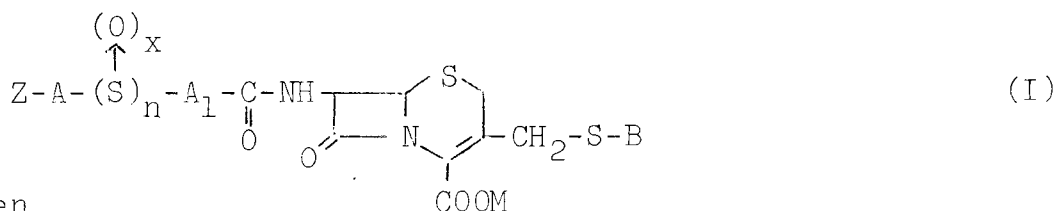
R-ryhmät ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin vaatimuksessa 1, $-SO_2R_1$, missä R_1 on sama kuin edellä, $-COOR$ tai $-CH_2COOR$ tai $-S-CH_2-COOR$, missä R on sama kuin edellä;

M on vety tai myrkytön farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi, edellyttäen, että samanaikaisesti kun B on substituoimaton tetratsolo(4,5-b)pyridatsin-6-yyli, n_2 ja n ovat nolla ja R_5 on $-OR''$, missä R'' on sama kuin edellä, Z on muu kuin fenyyli tai tienyyli, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kun lähtöaineissa on ryhmiä, joita on suojeltava reaktioiden aikana, nämä ryhmät suojataan tunnetuin menetelmin ennen reaktiota ja reaktion lopussa suojaavat ryhmät poistetaan tunnetuin menetelmin.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av föreningar med formeln (I)



i vilken

x är noll, 1 eller 2;

n är noll eller 1;

Z är:

1) en cyanogrupp, en karbamoylgrupp eller en $-COOR$ eller $-COR$ -grupp, i vilken R är väte eller en C_1-C_6 -alkylgrupp;

2) en R_1-SO_2 -grupp, i vilken R_1 är C_1-C_6 -alkyl, amino eller hydroxi i saltform eller fri;

3) en fenylgrupp eller en fem- eller sexatomig heteromonocyklisk ring, som innehåller åtminstone en dubbelbindning och åtminstone en heteroatom, som är N, S eller O, varvid fenyl och den heteromonocykliska ringen är osubstituerad eller substituerad med en eller flera substituent, som är cyano, karboxi, hydroxi, oxo, halogen, C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoxi, -SH, C_1-C_6 -alifatisk acyl, $-CH_2CN$ eller $-N \begin{smallmatrix} \nearrow R \\ \searrow R \end{smallmatrix}$, i vilken

R-grupperna är lika eller olika och betecknar detsamma som ovan;

A är en direkt bindning eller betecknar detsamma som A_1 nedan;

A_1 är en förgrenad eller rak mättad C_1-C_8 -alifatisk kolväteradikal, som kan vara osubstituerad eller substituerad med en eller flera substituent som är OR'' , i vilken R'' är väte eller formyl; halogen; cyano; amino; $-COOR$ eller $-COR$, i vilken R betecknar detsamma som ovan; eller R_1-SO_2- , vilken R_1 betecknar detsamma som ovan;

B är en heterobicyklisk ring, förutom triazolopyridyl och purinyl, som innehåller åtminstone två dubbelbindningar, i vilken vardera av de kondenserade heteromonocykliska ringarna, som kan vara lika eller olika, är en fem- eller sexatomig heteromonocyklisk ring som innehåller åtminstone en heteroatom ur gruppen N, S och O, varvid den heterobicykliska ringen är osubstituerad eller substituerad med en eller flera substituent utvald ur gruppen:

a) hydroxi, cyano, -SH, C_1-C_6 -alkoxi, halogen, C_1-C_6 -alifatisk acyl, $-CH_2CN$, $-COOR$, eller $-CON \begin{smallmatrix} \nearrow R \\ \searrow R \end{smallmatrix}$, vilken R betecknar detsamma som ovan;

b) en aminogrupp som är osubstituerad eller substituerad med en C_1-C_6 -alifatisk acylgrupp;

c) en C_1-C_6 -alkylgrupp, som är osubstituerad eller substituerad med en eller flera substituent som är hydroxi eller halogen;

d) $-(CH_2)_{x_1}-N \begin{smallmatrix} \nearrow R' \\ \searrow R'' \end{smallmatrix}$, i vilken x_1 är noll, 1 eller 2, och R' och R'' ,

vilka är lika eller olika, betecknar väte eller C_1-C_6 -alkyl, eller R' och R'' tillsammans med kväveatomen bildar en morfolino-, piperidino- eller en pyridylring;

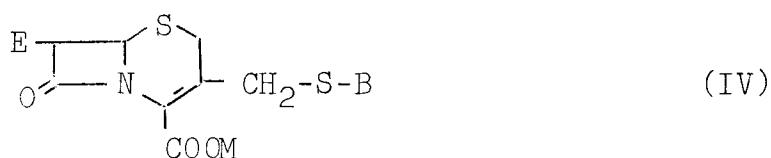
e) $-S-R_1$ eller $-SO_2-R_1$, i vilken R_1 betecknar detsamma som ovan, $-S-CH_2CN$, $-S-CH_2-\overset{\overset{O}{||}}{C}-NH_2$, $-(S)_{x_2}-CH_2-COOR$, i vilken x_2 är noll eller

1 och R betecknar detsamma som ovan;

M är väte eller en icke-toxisk katjon; förutsatt att då samtidigt B är en osubstituerad tetrazolo(4,5-b)pyridazin-6-yl, A är en direkt bindning, A_1 är $-\underset{\text{OR}'''}{\text{CH}}-$, i vilken R''' betecknar detsamma som ovan,

och n och x är noll, Z inte är fenyl och tienyl; samt farmaceutiskt acceptabla salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att

(a) en förening med formeln (IV)



i vilken

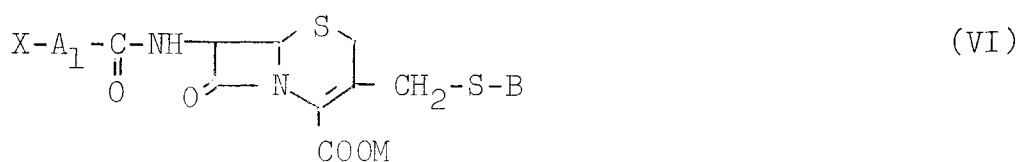
B och M betecknar detsamma som ovan, E är en amino- eller en $-\text{N}=\text{C}=\text{W}-$ -grupp, i vilken W är en syre- eller en svavelatom, eller ett reaktivt derivat därav, omsättes med en syra med formeln (V)



i vilken

n, x, Z, A och A_1 betecknar detsamma som ovan, eller med ett reaktivt derivat därav;

(b) en förening med formeln (VI)



i vilken

A_1 , M och B betecknar detsamma som ovan och X är en halogenatom, omsättes med en förening med formeln (VII)

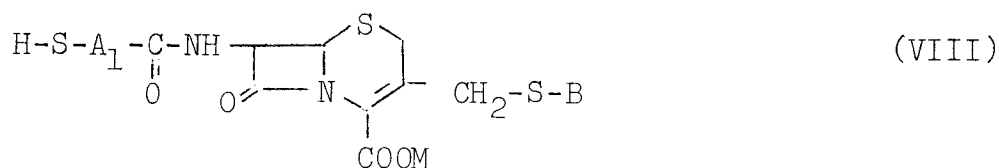


i vilken

Z och A betecknar detsamma som ovan, eller med ett reaktivt derivat därav, för framställning av föreningar med formeln (I),

i vilka x är noll och n är 1;

(c) en förening med formeln (VIII)



i vilken

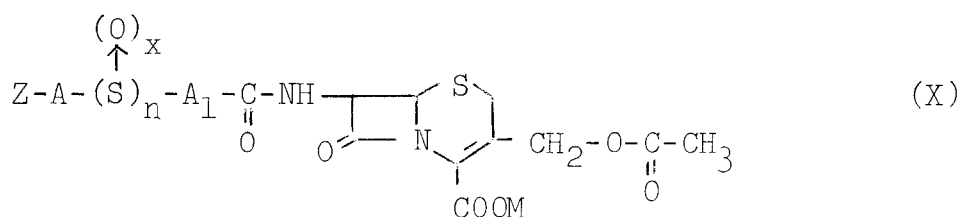
M, B och A₁ betecknar detsamma som ovan, eller ett reaktivt derivat därav, omsättes med en förening med formeln (IX)



i vilken

Z, A och X betecknar detsamma som ovan, för framställning av föreningar med formeln (I), i vilka x är noll och n är 1;

(d) en förening med formeln (X)



i vilken

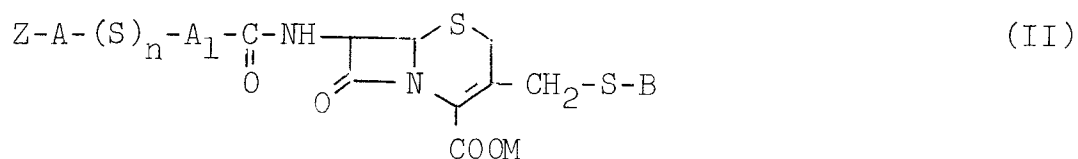
n, x, Z, A, A₁ och M betecknar detsamma som ovan, omsättes med en förening med formeln (XI)



i vilken

B betecknar detsamma som ovan, eller med ett salt därav; och om så önskas, överföres föreningarna erhållna enligt metoderna (a) och (d), i vilka A och/eller A₁ är en ovan definierad alifatisk kolvätegrupp substituerad med en eller flera -OR''-grupper i vilka R'' är formyl, till föreningar med formeln (I), i vilken A och/eller A₁ är en ovan definierad alifatisk kolvätegrupp, som är substituerad med en eller flera hydroxylgrupper, och/eller, om så önskas, överföres föreningarna framställda enligt metoderna (a) - (d) till farmaceutiskt acceptabla salter, och/eller, om så önskas, framställes de fria föreningarna från sina salter, och/eller, om så önskas, uppdelas en isomerblandning i de enskilda isomererna.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningar med formeln (II)



i vilken

n betecknar detsamma som i kravet 1,

Z är en cyano-, karbamoyl-, acetyl- eller en $\text{R}_1\text{-SO}_2$ -grupp, vilken R_1 betecknar detsamma som i kravet 1, eller, då n är noll och A en direkt bindning, Z är en fenylgrupp eller en fem- eller sexatomig heteromonocyklisk ring som innehåller åtminstone en dubbelbindning och åtminstone en heteroatom som är N, S eller O, varvid fenylgruppen eller den heteromonocykliska ringen är osubstituerad eller substituerad med en eller flera substituenten som är hydroxi, $-\text{CH}_2\text{CN}$, en $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl eller $-\text{N} \begin{array}{l} \text{R} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \end{array}$, i vilken R-grupperna är lika eller olika och betecknar

detsamma som i kravet 1,

A är en direkt bindning eller vardera av A och A_1 är en grupp $-\text{CH}-\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{R}_3 \end{array} \text{)}_{x_2}$

i vilken x_2 betecknar detsamma som i kravet 1 och R_3 är väte; $-\text{OR}''$ i vilken R'' betecknar detsamma som i kravet 1; halogen; cyano; amino; $\text{R}_1\text{-SO}_2$ -, i vilken R_1 betecknar detsamma som ovan, eller en $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylgrupp som är osubstituerad eller substituerad med en eller flera substituenten som är cyano eller karboxi;

B är en heterobicyklisk ring ur gruppen: tetrazolopyridazinyl, tetrazolopyrimidinyl, tetrazolotriazinyl, tetrazolopyrazinyl, tetrazolopyridyl, triazolopyridazinyl, triazolopyrimidinyl, triazolopyrazinyl, imidazopyridazinyl, furopyridazinyl, tiazolopyridazinyl, tiadiazolopyridazinyl, tienopyridazinyl och tienopyrimidinyl, som är osubstituerad eller substituerad med en eller flera substituenten som är hydroxi; cyano; $-\text{SH}$; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxi; halogen; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alifatisk acyl; $\text{CH}_2\text{-CN}$;

$-(\text{CH}_2)_{x_1}\text{-N} \begin{array}{l} \text{R}' \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}'' \end{array}$, i vilken x_1 , R' och R'' betecknar detsamma som i

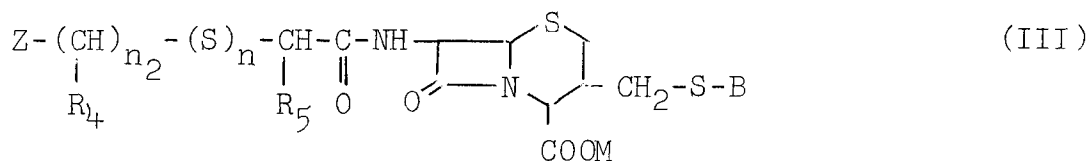
patentkravet 1; $-\text{SO}_2\text{R}_1$, i vilken R_1 betecknar detsamma som ovan; $-\text{COOR}$ eller $-(\text{S})_{x_2}\text{-CH}_2\text{-COOR}$ i vilken x_2 och R betecknar detsamma som ovan; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, som är osubstituerad eller substituerad med en

eller flera substituenten som är väte eller halogen;

M är väte eller icke-toxisk farmaceutiskt acceptabel katjon, förutsatt att då samtidigt B är osubstituerad tetrazolo(4,5-b)pyridazin-6-yl, A är en direkt bindning, A_1 är $-\underset{\text{OR}''}{\text{CH}}-$ i vilken R'' är samma som ovan

och n är noll, Z är inte fenyl eller tienyl, samt ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningar med formeln (III)



i vilken

n betecknar detsamma som i kravet 1;

n_2 är noll eller 1;

Z är cyano, karbamoyl, acetyl eller R_1-SO_2- i vilken R_1 betecknar detsamma som i kravet 1; eller då vardera n och n_2 är noll, Z är en fenylgrupp eller tetrazolyl-, triazolyl-, pyridyl-, pyridazinyl-, furyl-, eller tienylgrupp, varvid alla dessa grupper är osubstituerad eller substituerade med en eller flera substituenten som är hydroxi,

$-\text{CH}_2\text{CN}$ eller $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R} \end{smallmatrix}$, i vilken R-grupperna är lika eller olika och

betecknar detsamma som i kravet 1,

R_4 är väte eller en C_1-C_6 -alkylgrupp, som är osubstituerad eller substituerad med en eller flera substituenten som är en cyano- eller en karboxigrupp;

R_5 är väte; $-\text{OR}''$, i vilken R'' betecknar detsamma som i patentkravet 1; karboxi; amino; eller en R_1-SO_2 -grupp i vilken R_1 betecknar detsamma som ovan;

B är en heterobicyklisk ring som är tetrazolopyridazinyl, tetrazolopyrimidinyl, tetrazolopyrazinyl, tetrazolopyridyl, tetrazolotriazinyl, triazolopyridazinyl, triazolopyrimidinyl, triazolopyrazinyl, imidazopyridazinyl, furopyridazinyl, tiazolopyridazinyl, tiadiazolopyridazinyl, tienopyridazinyl eller tienopyrimidinyl, som är osubstituerad eller substituerad med en eller flera substituenten som är C_1-C_3 -alkyl, cyano, hydroxi, amino, $-\text{SH}$, acetyl, $-\text{CH}_2\text{CN}$, CH_2OH , $-\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R} \end{smallmatrix}$, i vilken

R-grupperna är lika eller olika och betecknar detsamma som i patentkravet 1, $-\text{SO}_2\text{R}_1$, i vilken R_1 betecknar detsamma som ovan, $-\text{COOR}$ eller $-\text{CH}_2\text{COOR}$ eller $-\text{S}-\text{CH}_2\text{COOR}$ i vilken R betecknar detsamma som ovan;

M är väte eller en icke-toxisk farmaceutiskt acceptabel katjon, förutsatt att då samtidigt B är osubstituerad tetrazolo(4,5-b)pyridazin-6-yl, n_2 och n är noll och R_5 är $-\text{OR}'$ i vilken R' betecknar detsamma som ovan, Z är inte fenyl eller tienyl, samt ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e - t e c k n a t, att då utgångsämnen innehåller grupper som bör skyddas under reaktionen, dessa grupper skyddas med kända metoder före reaktionen, och vid reaktionens slut de skyddande grupperna avlägsnas med kända metoder.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

2560/74, 2264/74Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:(1070 501/36) (1070 501/36) (1070 501/36)
Suomi - Finland P 50427, P 57111, P 51201

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

(1070 99/24) (1070 99/24) (1070 501/36)
Saksa - BRD - Tyskland H 2.225.694, H 2.236.422, H 2.514.322,(1070 501/04) (1070 501/24)
~~Sveitsi - Schweiz~~ H 2.522.997, H 2.439.455

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

11.1. 1982 Antti Heena Ryyppönen

Allekirjoitus