

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 822043 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **822043**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.06.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **09.06.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.12.1982**

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

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

22.06.1981	GB	8119173	29.09.1981	GB	8129325
26.04.1982	GB	8212051			

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd, No. 3, 4-chome, Dosho-machi, Higashi-ku Osaka-shi, Osaka-fu, Japan, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Teraji, Tsutomu, Japan, JAPAN, (JP)

2 •Sakane, Kazuo, Japan, JAPAN, (JP)

3 •Goto, Jiro, Japan, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

Uusia kefemyhdisteitä ja menetelmä niiden valmistamiseksi.

Nya kefemkompositioner och förfarande för deras framställning.

Uusia kefemyhdisteitä ja menetelmä niiden valmistamiseksi. -
Nya kefemkompositioner och förfarande för deras framställning.

Oheisen keksinnön kohteena ovat uudet kefeemiyhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Tarkemmin sanoen sanoen sen kohteena ovat uudet kefeemiyhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, joilla yhdisteillä on anitmikrobisia aktiivisuuksia, ja näiden valmistusmenetelmät, näitä sisältävät farmaseuttiset seokset ja näiden käyttömenetelmä terapeuttisesti hoidettaessa infektiotauteja ihmisissä ja eläimissä.

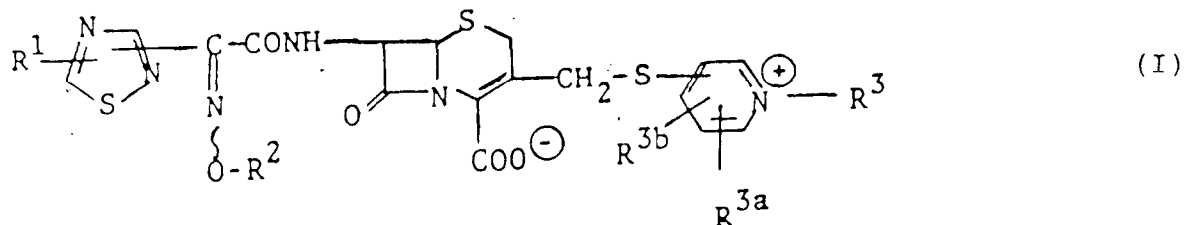
Oheisen keksinnön eräänä tavoitteena on siten tuoda esiin uudet kefeemiyhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jotka yhdisteet ovat aktiivisia monia patogeenisia mikro-organismeja vastaan.

Oheisen keksinnön tavoitteena on edelleen tuoda esiin uusien kefeemiyhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistusmenetelmiä.

Oheisen keksinnön tavoitteena on edelleen farmaseuttinen seos, joka sisältää aktiivisina ainesosina mainittuja uusia kefeemiyhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Oheisen keksinnön tavoitteena on edelleen tuoda esiin menetelmä, jolla hoidetaan patogeenisten bakteereiden aiheuttamia infektio-
tauteja ihmisissä ja eläimissä.

Kohteena olevat uudet kefeemiyhdisteet ovat uusia ja ne voidaan esittää seuraavalla yleiskaavalla (I)



jossa R^1 on amino tai suojattu aminoryhmä;

R^2 on vety, alempi alifaattinen hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu sopivalla substituentilla, (substituenteilla), syklo(alempi)alkyyli tai syklo(alempi)alkenylyli;

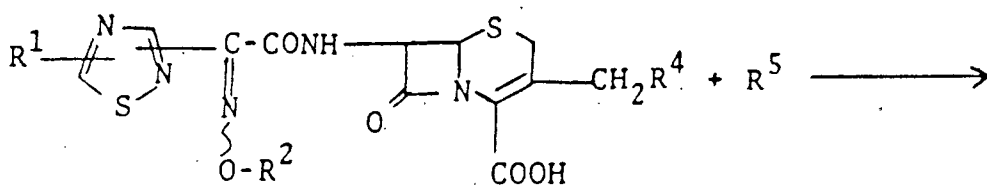
R^3 on alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu sopivalla substituentilla (substituenteilla);

R^{3a} on vety, alempi alkyyli tai amino; ja

R^{3b} on vety tai alempi alkyyli.

Tämän keksinnön mukaisesti nämä uudet kefeemiyhdisteet (I) voidaan valmistaa seuraavissa kaavioissa havainnollistetuilla menetelmillä.

Menetelmä 1

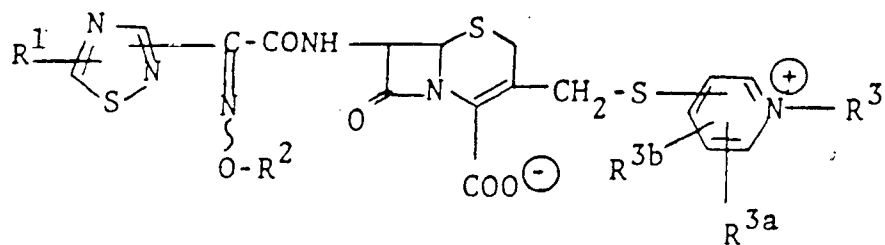


II

tai sen suola

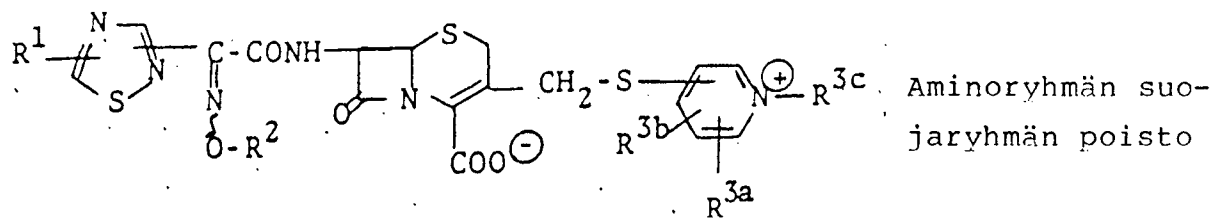
III

tai sen suola

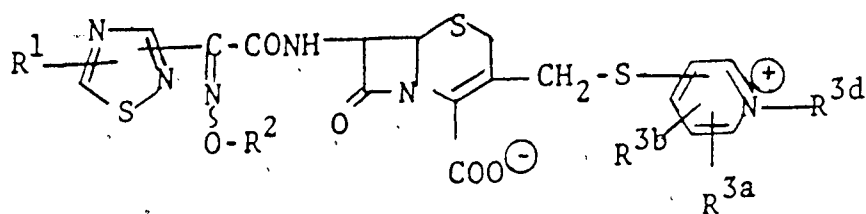


(I)
tai sen suola

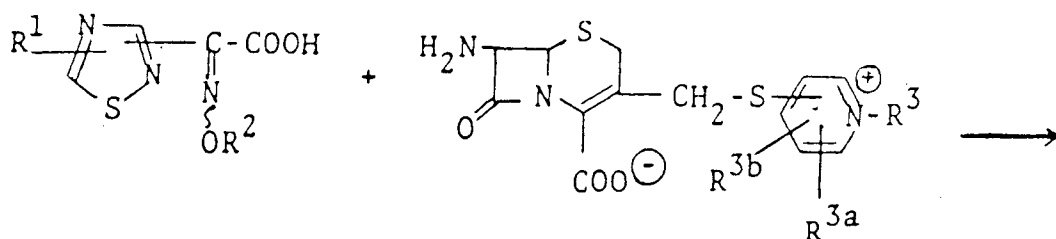
Menetelmä 2



(Ia) tai sen suola



(Ia) tai sen suola

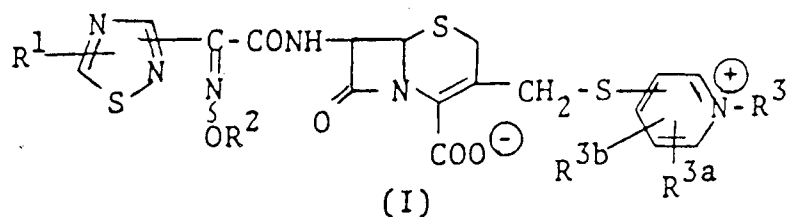
Menetelmä 3

(IV)

tai sen reaktiivinen johdos
karboksiryhmässä tai sen
suola

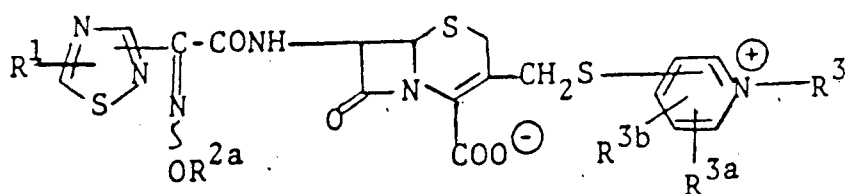
(V)

tai sen reaktiivinen
johdos aminoryhmässä
tai sen suola



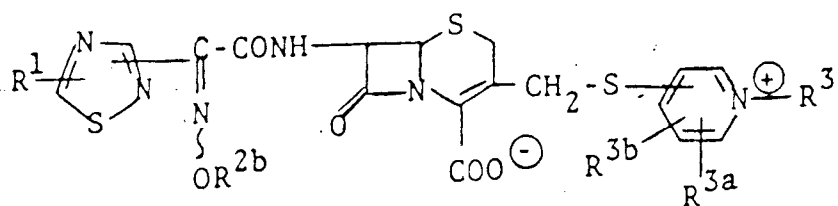
(I)

tai sen suola

Menetelmä 4

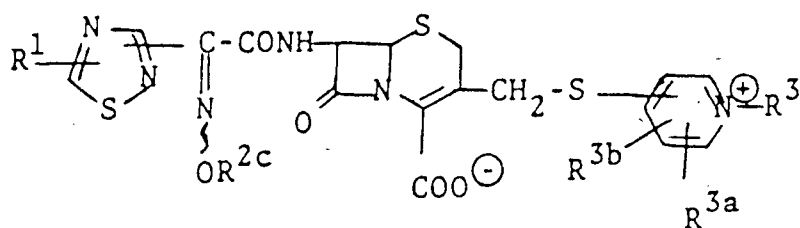
(Ic) tai sen suola

Tai sen kar-
boksiryh-
män suoja-
ryhmän pois-
to



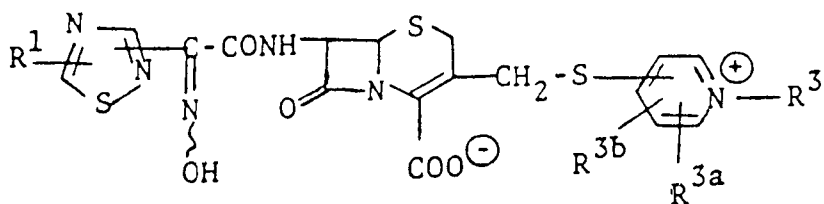
(Id) tai sen suola

Menetelmä 5



Hydroksiryh-
män suojaryh-
män poisto

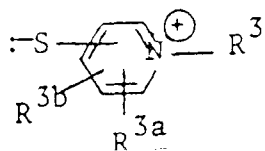
(Ie) tai sen suola



(If)
tai sen suola

joissa R^1 , R^2 , R^3 , R^{3a} ja R^{3b} kukin tarkoittavat samaa kuin edellä;

R^4 on ryhmä, joka voi olla substituoitu kaavan



mukaisella ryhmällä

jossa R^3 , R^{3a} ja R^{3b} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä;

R^5 on pyridthioni, jossa ryhmä, jonka kaava on:

R^3 typpi-atomeissa ja jossa on ryhmiä, joiden kaavat ovat: R^{3a} ja R^{3b} hiili-atomeissa, joissa R^3 , R^{3a} kukin tarkoittavat samaa kuin edellä;

R^{3c} on suojattu amino(alempi)alkyyli;

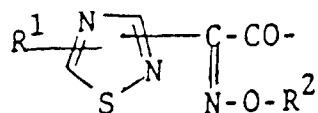
R^{3d} on amino(alempi)alkyyli;

R^{2a} on suojattu karboksi(alempi)alkyyli;

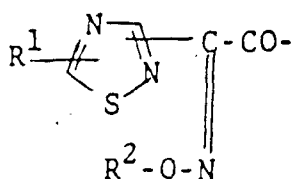
R^{2b} on karboksi(alempi)alkyyli;

R^{2c} on hydroksiryhmän suojaryhmä.

Kohdeyhdisteiden (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) ja (If) ja lähtöyhdisteiden (II) ja (IV) suhteen on ymmärrettävää, että nämä kohde- ja lähtöyhdisteet sisältävät syn-isomeerin, anti-isomeerin ja niiden seoksen. Esimerkiksi kohdeyhdisteillä (I) tarkoittaa syn-isomeeri toista geometrasta isomeeria, jonka osittainen rakenne voidaan esittää seuraavalla kaavalla:



(jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä) ja anti-isomeeri tarkoittaa toista geometrasta isomeeria, jonka osittainen rakenne voidaan esittää seuraavalla kaavalla:



(jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä).

Muilla edellä mainituilla yhdisteillä voidaan syn-isomeerin ja anti-isomeerin suhteen myös viitata samoihin geometrisiin isomeereihin, joita on havainnollistettu yhdistein (I) yhteydessä.

Kohdeyhdisteiden (I) sopivat farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat tavanomaisia toksittomia suoloja. Näihin kuuluvat metallisuola kuten alkaalimetallisuola (esimerkiksi natriumsuola, kaliumsuola jne.) ja maa-alkaalimetallisuola (esimerkiksi kalsiumsuola, magnesiumsuola jne.) ammoniumsuola, orgaanisen emäksen suola (esimerkiksi trimetyyliamiinisuola, trietyyliamiinisuola, pyridiinisuola, pikoliinisuola, disykloheksyyliamiinisuola, N,N'-dibentsyylietyleenidiiniamiinisuola jne.), orgaanisen hapon suola esimerkiksi asetaatti, trifluoriasetaatti, maleaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, formaatti, tolueenisulfonaatti jne.), epäorgaanisen hapon suola (esimerkiksi hydrokloridi, hydropromidi, hydrojodidi, sulfaatti, fosfaatti jne.) tai suola aminohapon kanssa (esimerkiksi arginiini, asparagiinihappo, glutamiinihappo jne.) ja vastaavat.

Seuraavassa on esitetty yksityiskohtaisesti sopivia esimerkkejä niistä eri määritelmistä, jotka kuuluvat oheisen keksinnön piiriin tämän selityksen jo esitettyssä tai myöhemmässä kuvauksessa.

Nimitys "alempi" tarkoittaa 1 - 6 hiiliatomia ellei toisin ole mainittu.

"Suojattu amino" ja "suojattu amino" -osa nimityksessä "suojattu amino(alempi)alkyyli" voi olla asyyliaminoryhmä tai aminoryhmä substituoituna tavanomaisilla suojaryhmillä kuten ar(alempi)alkyyllillä, jossa voi olla vähintään yksi sopiva substituentti, (esimerkiksi bentsyyli, trityyli jne.) tai vastaava.

Asyyliosaa nimityksissä "asyyliamino" ja "asyylioksi" voi olla karbamoyyli, alifaattinen asyyli-ryhmä ja asyyli-ryhmä, jossa on aromaattinen tai heterosyklinen. Sopivia esimerkkejä mainitusta asyylistä voivat olla alempi alkanoyyli (esimerkiksi formyyl, asetyyli, propionyyli, butyyli, isobutyyli, valeryyli, isovaleryyli, oksalyyli, sukkinyyli, pivaloyyli jne.); alempialkoksikarbonyyli, jossa on 2 - 7 hiiliatomia (esimerkiksi metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, 1-syklopropyylietoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, tertiäärinen butoksikarbonyyli, pentyylioksikarbonyyli, heksyylioksikarbonyyli jne.); alempi alkaanisulfonyyli (esimerkiksi mesyyli, etaanisulfonyyli, propaanisulfonyyli, isopropaanisulfonyyli, butaanisulfonyyli jne.); areenisulfonyyli (esimerkiksi bentseenisulfonyyli, tosyyl jne.); aroyyli (esimerkiksi bentsoyyli, toluoyyli, ksyloyyli, naftoyyli, ftaloyyli, indaanikarbonyyli jne.); ar(alempi)alkonyyli (esim. fenyyliasetyyli, fenyyli-*propionyyli* jne.); ar(alempi)alkoksikarbonyyli (esim. bentsyylioksikarbonyyli, fenetyylioksikarbonyyli jne.) ja vastaava.

Edellä mainitussa asyyliosassa voi olla vähintään yksi sopiva substituentti kuten halogeeni (kloori, bromi, fluori ja jodi), alempi alkanoyyli tai vastaava.

Asyyli, jossa on substituentti (substituentteja), voi olla alempi alkanoyyli(alempi)alkanoyyli (esim. asetoasetyyli, asetopropionyyli jne.).

Sopiva alempi alifaattinen hiilivetyryhmä voi olla alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alkynyly ja vastaava.

"Alempi alkyyli" ja "alempi alkyyli" -osa nimityksessä alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu sopivalla substituentilla (substituenteilla)" on ryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia. Näitä voivat olla metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tert-butyyli, pentyyli, tert-pentyyli, heksyyli ja vastaavat. Parhaana pidetään niitä, joissa on 1 - 4 hiiliatomia.

Sopiva "alempi alkenyyli" on ryhmä, jossa on 2 - 6 hiiliatomia. Tämä voi olla vinylyli, allyyli, isopropenylyli, 1-propenylyli, 2-butenylyli, 3-pentylyli ja vastaava. Parhaana pidetään ryhmää, jossa on 2 - 4 hiiliatomia.

Sopiva "alempi alkynyly" on ryhmä, jossa on 2 - 6 hiiliatomia. Näitä voivat olla etynylyli, 2-propynylyli, 2-butylylyli, 3-pentylylyli, 3-heksynylyli ja vastaava. Parhaana pidetään ryhmää, jossa on 2 - 4 hiiliatomia.

Edellä mainittu alempi alifaattinen hiilivetyryhmä voi olla substituoitu 1 - 3 sopivalla substituentilla, joita ovat esimerkiksi karboksi, jäljempänä mainitunlainen suojattu karboksi, halogeeni (esim. kloori, bromi, jodi jne.) alempi alkyyliitio (esim. metyyliitio, etyyliitio, propyyliitio jne.), alyyli (esim. fenyyli, tolyyli jne.) tai vastaava.

Sopiva "syklo(alempi)alkyyli" on ryhmä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia. Näitä voivat olla syklopropyyli, syklobutyyli, syklobentyli, sykloheksyyli ja vastaava. Parhaana pidetään ryhmää, jossa on 5 - 6 hiiliatomia.

Sopiva "syklo(alempi)alkenylyli" on ryhmä, jossa on 3 - 6 hiilatomia. Näitä voivat olla syklopropenylyli, syklobutenylyli, sykloben-

tenyyli, sykloheksenyyli ja vastaava. Parhaana pidetään ryhmää, jossa on 5 - 6 hiiliatomia.

Sopiva substituentti (substituentit) alemmassa alkyylissä ryhmän R^3 yhteydessä voi olla karboksi, jäljempänä mainitunlainen suojattu karboksi, hydroksi, amino, suojattu amino, karbamoyyli ja vastaava.

Sopiva "alempi alkyyli" -osa nimityksissä "suojattu amino(alempi)alkyyli", "amino(alempi)alkyyli", "suojattu karboksi(alempi)alkyyli" ja "karboksi(alempi)alkyyli" voivat olla samoja, joihin on edellä viitattu esimerkein.

Sopiva R^4 voi olla happotähde kuten aasyylioksi, atsidio, halogeeni tai vastaava, jolloin asyyli-osan suhteen nimityksessä "asyylioksi" ja halogeenin suhteen voidaan viitata edellä esitettyihin esimerkkeihin.

Sopiva "suojattu karboksi" ja "suojattu karboksi" -osa nimityksessä "suojattu karboksi(alempi)alkyyli" voi olla esteröity karboksi, jossa esteri voi olla esimerkiksi alkyyliesteri (esim. metyyliesteri, etyyliesteri, propyyliesteri, isopropyyliesteri, butyyliesteri, isobutyliesteri, t-butyliesteri, pentyyliesteri, t-pentyyliesteri, heksyyliesteri, heptyyliesteri, oktyyliesteri, nonyyliesteri, dekyyliesteri, undekyyliesteri, dodekyyliesteri, hekseadekyyliesteri jne.), parhaiten alempi alkyyliesteri; alempi alkenyyliesteri (esim. vinyyliesteri, allyyliesteri jne.); alempi alkynyyliesteri (esim. etynyyliesteri, propynyyliesteri jne.); mono(tai di tai tri)-halogeeni(alempi)alkyyliesteri (esimerkiksi 2-jodietyyliesteri, 2,2,2-trikloorietyyliesteri jne.); alempi alkanoyylioksi(alempi)alkyyliesteri (esim. asetoksimetyyliesteri, propionyylioksimetyyliesteri, 1-asetoksi-propyyliesteri, valeryylioksimetyyliesteri, pivaloyylioksimetyyliesteri, heksanoyylioksimetyyliesteri, 1-asetoksietyyliesteri, 2-propionyylioksi-

etyyliesteri, 1-asetoksietyyliesteri, 2-propionyylioksietyyli-
 esteri, 1-isobutyryylioksietyyliesteri jne.);
 alempi alkaanisulfonyyli(alempi)alkyyliesteri (esim. mesyylime-
 tyyliesteri, 2-mesyylietyyliesteri jne.);
 ar(alempi)alkyyliesteri, esim fenyyli(alempi)alkyyliesteri, joka
 vopi olla substituoitu yhdellä tai useammalla sopivalla substitu-
 entilla (esim. bentsyyliesteri, 4-metoksibentsyyliesteri, 4-
 nitrobentsyyliesteri, fenetyyliesteri, trityyliesteri,
 difenyylimetyyliesteri, bis(metoksifenyyli)metyyliesteri, 3,4-
 dimetoksibentsyyliesteri, 4-hydroksi-3,5-
 ditertiääributyylibentsyyliesteri jne.);
 alempi alkoksikarbonyylioksi(alempi)alkyyliesteri (esim. metoksi-
 karbonyyliesteri, etoksikarbonyylioksimetyyliesteri, etoksikarbo-
 nylioksietyyliesteri jne.), joka voi olla substituoitu atsidolla;
 heterosyklinen esteri, parhaiten bentsotetrahydrofuryyliesteri,
 joka voi olla substituoitu oksoryhmällä, parhaiten
 thalityyliesteri;
 aroyylioksi(alempi)alkyyliesteri (esim. bentsoyylioksimetyyli-
 esteri, bentsoyylioksietyyliesteri, toloyylioksietyyliesteri jne.);
 aroyyliesteri, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituent-
 ti (esim. fenyyliesteri, tolyyliesteri, tertiäärinen-butyyli-
 fenyyliesteri, ksylyyliesteri, mesityyliesteri, kumenyyliesteri
 jne.) ja vastaava.

Sopiva suojattu hydroksiryhmä voi olla edellä mainittu asyyli,
 ar(alempi)alkyyli (esim. bentsyyli, trityyli jne.) ja vastaava.

Seuraavassa on esitetty suositeltuja suoritusmuotoja kohdeyhdis-
 teistä (I).

Ryhmä R^1 on suositellusti amino;
 R^2 on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksikarbonyyli(alempi)-
 alkyyli, karboksi(alempi)alkyyli, alempi
 alkyyliitio(alempi)alkyyli, ar(alempi)alkyyli (parhaiten tri-
 fenyyli(alempi)alkyyli), alempi alkenyyli, alempi alkynyyli,

syklo(alempi)alkyyli tai syklo(alempi)alkenyvli;
 R^3 on alempi alkyyli (parhaiten metyyli), hydroksi(alempi)
 alkyyli, karboksi(alempi)alkyyli, amino(alempi)alkyyli,
 karbamoyyli(alempi)alkyyli tai asyyliamino(alempi)alkyyli
 /parhaiten alempi alkoksikarbonyyliamino(alempi)alkyyli/;
 R^{3a} on vety, alempi alkyyli tai amino; ja
 R^{3b} on vety tai alempi alkyyli.

Seuraavassa on esitetty yksityiskohtaisesti tämän keksinnön mu-
 kaisten kohdeyhdisteiden valmistusmenetelmiä.

Menetelmä 1

Kohdeyhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yh-
 diste (II) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (III) tai sen suo-
 lan kanssa.

Yhdisteen (II) sopiva suolan suhteen viitataan suoloihin, joista
 on esitetty esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Yhdisteen (III) sopiva suola voi olla alkaalimetallisuola (esim.
 natriumsuola, kaliumsuola jne.).

Tämä reaktio voidaan suorittaa esimerkiksi seuraavissa
 liuottimissa: vesi, fosfaattipuskuri, asetoni, kloroformi, aseto-
 nitrili, nitrobentseeni, metyleenikloridi, etyleenikloridi, for-
 mamidi, dimetyyliformamidi, metanoli, etanoli, eetteri,
 tetrahydrofuraani, dimetyylisulfoksidi, tai missä tahansa muussa
 orgaanisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reakti-
 oon, parhaiten liuottimissa, jotka ovat vahvasti polaarisia.
 Näistä liuottimista voidaan hydrofiliisiä liuottimia käyttää seok-
 sena veden kanssa. Reaktio suoritetaan parhaiten suurinpiirtein
 neutraalissa mediumissa. Kun yhdistetty (II) käytetään vapaassa
 muodossa, reaktio suoritetaan parhaiten emäksen läsnäollessa,
 esim. epäorgaanisen emäksen kuten alkaalimetallihydroksidin, al-

kaalimetallikarbonaatin, alkaalimetallidikarbonaatin, orgaanisen emäksen kuten trialkyyliamiinin läsnäollessa ja vastaavasti. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti ympäröivässä lämpötilassa, lämmittäen tai kuumentaen. Tämä reaktio suoritetaan parhaiten alkaalimetallihalogenidien (esim. natriumjodidin, kaliumjodidin jne.) alkaalimetallitiosyanaatin (esim. natriumtiosyanaatti, kaliumtiosyanaatti jne.) jne. läsnäollessa.

Menetelmä 2

Kohdeyhdiste (Ib) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteistä (Ia) tai sen suolasta aminoryhmä suojaryhmä.

Yhdisteiden (Ia) ja (Ib) sopivien suolojen suhteen voidaan viitata suoloihin, joista on esitetty esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä eliminaatioreaktio voidaan suorittaa tavanomaisella menetelmällä kuten hydrolysoimalla; pelkistämällä; menetelmällä, jossa yhdiste (Ia), jossa suojaryhmä on asyyliiryhmä, saatetaan reagoimaan iminohalogenointiaineen kanssa ja sen jälkeen iminoeetointiaineen kanssa ja tarvittaessa hydrolysoimalla saatu yhdiste; tai vastaavasti. Hydrolyysi voi olla menetelmä, jossa käytetään happoa tai emästä tai hydrotsiinia tai vastaavaa. Nämä menetelmät voidaan valita poistettavien suojaryhmien laadun perusteella.

Näistä menetelmistä on eräs yleisimmistä hydrolyysi, jossa käytetään happoa. Tämä on myöskin suositeltava menetelmä, kun poistetaan sellainen suojaryhmä kuten substituoitu tai substituoimaton alkoksikarbonyyli (esim. t-bentyylioksikarbonyyli, t-butoksikarbonyyli jne.), alkanoyyli (esim. formyylili jne.), sykloalkoksikarbonyyli, substituoitu tai substituoimaton aralkoksikarbonyyli

(esim. bentsyylioksikarbonyyli, substituoitu bentsyylioksikarbonyyli jne.), ar(alempi)alkyyli (esim. bentsyyli, trityyli jne.) tai vastaava.

Sopiva happo voi olla orgaaninen tai epäorgaaninen, esim. muuraishaishappo, trifluorietikkahappo, bentseenisulfoonihappo, p-tolueenisulfonihappo, suolahappo tai vastaava. Happo on parhaiten esim. muurahaishappo, trifluorietikkahappo, suolahappo jne. Reaktioon sopiva happo voidaan valita poistettavan suojaryhmän laadun perusteella. Kun eliminaatioreaktio suoritetaan hapolla, se voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä. Sopiva liuotin voi olla tavanomainen orgaaninen liuotin, vesi tai niiden seos. Kun käytetään trifluorietikkahappoa, eliminaatioreaktio voidaan suorittaa parhaiten anisolin läsnäollessa.

Hydrotsiinia käyttävää hydrolyysiä sovelletaan yleisesti suojaryhmän kuten esim. sukkenyylin tai ftaloyylin poistamiseen.

Emäshydrolyysiä sovelletaan parhaiten asyyli ryhmän, esim. halogeenialkanoyyli (esim. diklooriasetyyli, trifluoriasetyyli jne.) jne. poistamiseen. Sopiva emäs voi olla esim. epäorgaaninen emäs kuten alkaalimetallihydroksidi (esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi jne.), maa-alkaalimetallihydroksidi (esim. magnesiumhydroksidi, kalsiumhydroksidi jne.), alkaalimetallikarbonaatti (esim. natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti jne.), maa-alkaalimetallikarbonaatti (esim. magnesiumkarbonaatti, kalsiumkarbonaatti jne.), alkaalimetallibikarbonaatti (esim. natriumbikarbonaatti, kaliumbikarbonaatti jne.), alkaalimetalliasetaatti (esim. natriumasetaatti, kaliumasetaatti jne.), maa-alkaalimetallifosfaatti (esim. magnesiumfosfaatti, kalsiumfosfaatti jne.), alkaalimetallivetyfosfaatti (esim. dinatriumvetyfosfaatti, dikaliumvetyfosfaatti jne.) tai vastaava, ja orgaaninen emäs kuten trialkyyliamiini (esim. trimetyyliamiini, trietyyliamiini jne.), pikoliini, N-metyylipyrrolidiini,

N-metyylimorfoliini, 1,5-diatsebisyklo/4,3,0/non-5-eeni, 1,4-diatsabisyklo/2,2,2/oktaani, 1,5-diatsebisyklo/5,4,0/undekeeni-5 tai vastaava. Emästä käytävä hydrolyysi suoritetaan usein vedessä, tavanomaisessa orgaanisessa liuottimessa tai niiden seoksessa.

Suojaryhmistä voidaan asyylliryhmä yleisesti poistaa edellämainitun laisilla hydrolyysillä tai muulla tavanomaisella hydrolyysillä.

Siinä tapauksessa että asyylliryhmä on halogeeni-substituoitu alkoksikarbonyyli tai 8-quinolyylioksikarbonyyli, ne poistetaan käsittelemällä raskasmetallilla kuten kuparilla, sinkillä tai vastaavalla.

Pelkistävää eliminaatiota sovelletaan yleensä seuraavanlaisten suojaryhmien poistamiseen: halogeenialkoksikarbonyyli (esim. trikloorietoksikarbonyyli jne.), substituoitu tai substituoimaton aralkoksikarbonyyli (esim. bentsyylioksikarbonyyli, substituoitu bentsyylioksikarbonyyli jne.), 2-pyridyylimetoksikarbonyyli jne. Sopiva pelkistys voi olla esimerkiksi pelkistäminen alkaalimetalliboorihydridillä (esim. natriumboorihydridi jne.) tai vastaava.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Se voidaan tarkoituksenmukaisesti valita aminoryhmän suojaryhmän laadun ja edellä mainitun eliminaatiomenetelmän perusteella. Tämä reaktio suoritetaan parhaiten lievissä olosuhteissa kuten jäähdytetään, ympäröivässä lämpötilassa tai hieman korotetussa lämpötilassa.

Oheisen reaktion piiriin kuuluu tapaus, jossa ryhmä R¹ merkitsevä suojattu aminoryhmä muunnetaan vapaaksi aminoryhmäksi edellä mainitun eliminaatioreaktion kuluessa tai reaktioseoksen tai reaktiotuotteen jälkikäsitteilyn yhteydessä.

Menetelmä 3

Kohdeyhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (IV) tai sen reaktiivinen johdos karboksyyli ryhmässä tai sen suola seagoimaan yhdisteen (V) reaktiivisen johdoksen aminoryhmässä tai sen suolan kanssa.

Sopiva reaktiivinen johdos yhdisteen (V) aminoryhmässä voi olla tavanomainen reaktiivinen amidoinnissa käytetty johdos, esim. Schiffin emästyyppinen imino tai sen tautomeerinen enamiini-tyyppinen isomeeri, jotka on muodostettu saattamalla yhdiste (V) reagoimaan karbonyyliyhdisteen kanssa; silyyli johdos, joka on muodostettu saattamaan yhdiste (V) reagoimaan silyyliyhdisteen kuten bis(trimetyylisilyyli)asetamidin, trimetyylisilyyliasetamidin tai vastaavan kanssa; tai johdos, joka on muodostettu saattamalla yhdiste (V) reagoimaan fosforin trikloridin tai fosgeenin kanssa, ja vastaava.

Sopiva yhdisteen (V) suola voi olla happoadditiosuola kuten orgaanisen hapon suola kuten esimerkiksi asetaatti, maleaatti, tartraatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti jne.) tai epäorgaaninen happosuola (esim. hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, fosfaatti jne.); metallisuola (esim. natriumsuola, kaliumsuola, kalsiumsuola, magnesiumsuola jne.); ammoniumsuola; orgaanisen amiinin suola (esim. trietyyliamiinisuola, disykloheksyliamiinisuola jne.), ja vastaava.

Sopiva reaktiivinen johdos yhdisteen (IV) karboksiryhmässä voi olla happohappohalogenidi, happoanhydridi, aktivoitu amidi, aktivoitu esteri ja vastaava. Sopivia esimerkkejä voivat olla happokloridi; happoatsidi; sekahappoanhydridi esimerkiksi seuraavien happojen kanssa: substituoitu fosforihappo (esim. dialkyyli-fosforihappo, fenyyli-fosforihappo, difenyyli-fosforihappo,

dibentsyyllifosforihappo, halogenoitu fosforihappo jne.), dialkyyllifosforihapoke, rikkihapoke, tiorikkihappo, rikkihappo, alkyylahiilihappo, alifaattinen karboksyylihappo (esim. pivaliinihappo, pentaanihappo, isopentaanihappo, 2-etyyylivoihappo, etikkahappo tai trikloorietikkahappo jne.), alkaanisulfonihappo (esim. metaanisulfaanihappo, etaanisulfonihappo, propaanisulfonihappo jne.) tai aromaattinen karboksyylihappo (esim. bentsoehappo jne.); symmetrinen happoanhydridi; aktivoitu amidi imidatsolin, dimetyyli-pyratsolin, triatsolin tai tetratsolin kanssa; tai aktivoitu esteri (esim. syanometyyliesteri, metoksimetyyliesteri, dimetyyli-iminometyyli $/(CH_3)_2N = CH-/$ esteri, vinyyliesteri, propargyyliesteri, p-nitrofenyyliesteri, 2,4-dinitrofenyyliesteri, trikloorifenyyliesteri, pentakloorifenyyliesteri, mesyyllifenyyliesteri, fenyyliatsofenyyliesteri, fenyylitioesteri, p-nitrofenyyli tioesteri, p-kresyyli tioesteri, karboksimetyyli-tioesteri, pyranyyliesteri, pyridyyliesteri, piperidyyliesteri, 8-quinolyyli tioesteri tai esteri N,N-dimetyylihydroksyyliamiini, 1-hydroksi-2-(1H)-pyridoni, N-hydroksisukkinimidin, N-hydroksiftalimidin tai 1-hydroksi-6-kloori-1H-bentsotriatsolin kanssa, ja vastaava. Nämä reaktiiviset johdokset voidaan valita näistä yhdisteistä käytettävän yhdisteen (IV) laadun perusteella.

Yhdisteen (IV) suolat voivat olla suoloja epäorgaanisen emäksen kanssa kuten alkaalimetallisuolat (esim. natrium- tai kaliumsuola) tai maa-alkaalimetallisuola (esim. kalsium- tai magnesiumsuola), suola orgaanisen emäksen kuten trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin, pyridiinin kanssa, suolahapon (esim. suolahappo tai bromivetyhappo) kanssa tai vastaava.

Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa kuten vedessä, asetonissa, dioksaanissa, asetonitriilissä, kloroformissa, metyleenikloridissa, etyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, etyyliasetaatissa, N,N-dimetyyliformamidissa, pyridiinissa tai missä tahansa muussa orgaanisessa liuottimessa,

joka ei vaikuta haitallisesta reaktioon. Näistä liuottimista voidaan hydrofilisia liuottimia käyttää seoksena veden kanssa.

Kun reaktiossa käytetään yhdistettä (IV) vapaassa happomuodossa tai sen suolamuodossa, reaktio suoritetaan parhaiten tavanomaisen kondensointiaineen läsnäollessa; näitä ovat esimerkiksi N,N-disykloheksyylikarbodiimidi; N-sykloheksyyli-N'-morfoliinietyyli-karbodiimidi; N-sykloheksyyli-N'-(4-dietyyliaminosykloheksyyli) karbodiimidi; N,N-dietyylikarbodiimidi; N,N-diisopropyylidarbodiimidi; N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodiimidi; N,N-karbonyylibis(2-metyyliimidatsoli); pentametyleeni-keteeni-N-sykloheksyyliimini; difenyyliketeeni-N-sykloheksyyliimini; etoksiasetyleeni; etyyli-polyfosfaatti; isopropyyli polifosfaatti; dietyyli fosforikloridiitti; fosforioksikloridi; fosfortrikloridi; fosforipentakloridi; tionyylikloridi; oksalyyliloridi; trifenyylifosfiini; N-etyyli-7-hydroksibentsisoksatsolium fluoriboraatti; N-etyyli-5-fenyyliisoksatsolium-3'-sulfonaatti; 1-(p-klooribentseenisulfonyylioksi)-6-kloori-1H-bentsotriatsoli; nk. Vilsmeierin reagenssi, esimerkiksi (kloorimetyleeni) dimetyyliammonium kloridi, joka on muodostettu saattamalla dimetyyli-formamidi reagoimaantionyylikloridin tai fosgeenin kanssa, yhdiste, joka on muodostettu saattamalla dimetyyli-formamidi reagoimaan fosforioksikloridin kanssa jne.; tai vastaava.

Reaktio voidaan suorittaa myös epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen kuten alkaalimetallihydroksidin, alkaalimetallidikarbonaatin, alkaalimetallikarbonaatin, alkaalimetalliasetaatin, tri(alempi)-alkyyliamiinin, pyridiinin, N-(alempi)alkyyli-morfoliinin, N,N-di(alempi)alkyylibentsyyliamiinin, N,N-di(alempi)alkyyli-aniliinin, joista on esitetty esimerkkejä jäljempänä, tai vastaavan kanssa. Kun emäs tai kondensointiaine on nestemäinen, myös sitä voidaan käyttää liuottimena. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen tai ympäröivässä lämpötilassa.

Tässä reaktiossa voidaan saada kohdeyhdisteen (I) syn-isomeeria parhaiten suorittamalla yhdisteen (V) reaktio lähtöyhdisteen (IV) syn-isomeerin kanssa.

Menetelmä 4

Kohdeyhdiste (Id) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla karboksiryhmän suojaryhmä yhdisteestä (Ic) tai sen suolasta.

Yhdisteiden (Ic) ja (Id) sopivan suolan suhteen viitataan suoloihin, joista on esitetty esimerkkejä (I) yhteydessä.

Tämä reaktio suoritetaan tavanomaisella menetelmällä kuten hydrolysoimalla, pelkistämällä tai vastaavasti.

Siinä tapauksessa että suojaryhmä on esteri, suojaryhmä voidaan poistaa hydrolysoimalla. Hydrolyysi suoritetaan parhaiten emäksen tai hapon, mukaan lukien Lewis-hapon läsnäollessa. Sopiva emäs voi olla epäorgaaninen emäs ja orgaaninen emäs kuten alkaalimetalli (esim. natrium, kalium jne.), maa-alkaali (esim. magnesium, kalium jne.), niiden hydroksidi tai karbonaatti tai bikarbonaatti, trialkyyliamiini (esim. trimetyyliamiini, trietyyliamiini jne.), pikoliini, 1,5-diatsabisyklo/4,3,0/non-5-eeni, 1,4-diatsabisyklo/2,2,2/oktaani, 1,8-diatsabisyklo/5,4,0/undekeeni-7 tai vastaava. Sopiva happo voi olla orgaaninen happo (esim. muurahaishappo, etikkahappo, propyynihappo, trikloorietikkahappo, trifluorietikkahappo jne.) ja orgaaninen happo (esim. suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo jne.). Lewis-happo kuten trihalogeenietikkahappo (esim. trikloorietikkahappo, trifluorietikkahappo jne.) tai vastaava käyttävä eliminaatio suoritetaan parhaiten kationien sieppaavien aineiden (esim. anisoli, fenooli jne.) läsnäollessa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa kuten vedessä, alkoholissa (esim. metanoli, etanoli jne.) tai niiden seoksessa tai missä muussa tahansa liuottimessa, joka ei vaikuta haitalli-

sesti reaktioon. Liuottimena voidaan käyttää myös nestemäistä emästä tai happoa. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen - lämmittäen.

Pelkistämistä voidaan soveltaa parhaiten sellaisten suojaryhmien kuten 4-nitrobentsyyli, 2-jodietyyli, 2,2,2-trikloorietyyli tai vastaavien poistamiseen. Eliminaatioreaktioon sovellettu pelkistysmenetelmä voi olla esimerkiksi pelkistäminen käyttämällä metallin (esim. sinkki, sinkkiamalgama jne.) tai kromiyhdisteen (esim. kromi (2) kloridi, kromi (2) asetaattien jne.) ja orgaanisen tai epäorgaanisen hapon (esim. etikkahappo, propeenihappo, suolahappo jne.) yhdistelmänä; ja tavanomaista katalyyttistä pelkistämistä tavanomaisten metallikatalyyttien (esim. palladiumhiili jne.) läsnäollessa.

Menetelmä 5

Kohdeyhdiste (If) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla hydroksiryhmän suojaryhmä yhdisteestä (Ie) tai sen suolasta.

Yhdisteen (Ie) sopivista suoloista on esitetty esimerkkejä yhdisteen (II) yhteydessä.

Tämä eliminaatioreaktio voidaan suorittaa oleellisesti samalla tavoin kuin hapanhidrolyysi menetelmässä 4.

Näin saadut menetelmien 1 - 5 mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa tavanomaiseen tapaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suoloikseen.

Oheisen keksinnön mukaisella kohdeyhdisteellä (I) on voimakas antimikrobinen aktiivisuus ja se estää monien mikro-organismien, mukaan lukien patogeenisten Gram-positiivisten ja Gram-negatiivisten bakteereiden kasvua.

Terapeuttista antamista varten tämän keksinnön mukaisia kefalosporiiniyhdisteitä käytetään farmaseuttisena valmisteena, joka sisältää näitä yhdisteitä seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien kuten oraaliseen, parenteraaliseen tai ulkoiseen antamiseen sopivan orgaanisen tai epäorgaanisen kiinteän tai nestemäisen apuaineen kanssa. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa kuten kapselina, tablettina, lääkerakeina, voiteena tai lääkepuikkon, tai nestemäisessä muodossa kuten liuoksena suspensiona tai emulsiona. Näihin valmisteisiin voidaan haluttaessa sisällyttää apuaineita, stabilointiaineita, kostutus- tai emulgointiaineita, puskureita tai muita yleisesti käytettyjä lisäaineita.

Vaikkakin yhdisteiden annostus voi vaihdella ja riippuu myös potilaan iästä ja tilasta, monien patogeenisten bakteereiden aiheuttamien infektiotautien hoidossa tehokas keskimääräinen yksittäisannos voi olla noin 50 mg, 100 mg, 250 mg ja 500 mg tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä. Päiväannoksena voidaan antaa yleisesti välillä 1 mg/kg ja noin 1 mg/painokilo ja noin 1000 mg/painokilo tai jopa enemmänkin.

Kohdeyhdisteiden (I) käyttökelpoisuuden osoittamiseksi seuraavassa on annettu testiarvot tyypillisten oheisen keksinnön mukaisten yhdisteiden antimikrobiaaliselle aktiivisuudelle.

Testimenetelmä

Kunkin testattavan kannan yli yön ikäistä viljelmää Trypticase-soijaliemessä siveltiin yksi silmukallinen (10^8 elävää solua/ml) sydän-infuusio agarille (HI-agar), joka sisälsi eri konsentraattien antibiootteja. Incuboitiin 20 h 37°C:ssa ja pienimmät esto-konsetraatiot (MIC) ilmoitettiin mikrogramma/ml .

Testattu yhdiste

(1) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiiniotimetyyli)-3-kefeemi-4-karbokslaatti (syn-isomeeri).

(2) 7-/2-karboksietoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiiniotimetyyli)-3-kefeemi-4-karbokslaatti (syn-isomeeri).

(3) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-2-pyridiiniotimetyyli)-3-kefeemi-4-karbokslaatti (syn-isomeeri).

Testitulokset

Testibakteeri	Testattu yhdiste M.I.C. (g/ml)		
	(1)	(2)	(3)
E. coli NIHJ JC-2	0.10	0.10	0.10
Kl. pneumoniae 12	0.10	0.05	0.10
Pr. vulgaris 2	0.10	0.20	0.20

Seuraavat valmistusesimerkit ja esimerkit on annettu aoheisen keksinnön havainnollistamiseksi.

Valmistusesimerkki 1

Etyleenidiamiinin (4,8 g) liuokseen etanolissa (50 ml) lisättiin 2,6-dimetyylipyraani-4-tionia (2,8 g) ja seosta sekoitettiin 1,5 h huoneen lämpötilassa. Saatu sakka suodatettiin, pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin

1-(2-aminoettyyli)-2,6-dimetyylipyrid-4-tionia (2,5 g).

Sp.: 162 - 164 °C.

IR (Nujoli): 3350, 3150, 1610, 1535, 1280, 1090 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 ,): 2.00 (6H, s), 2.80 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.94 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.00 (2H, s)

Valmistusesimerkki 2

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 1.

(1) 1-(2-hydroksietyyli)-2,6-dimetyylipyrid-4-tioni,

sp.: 168 - 170 °C.

IR (Nujoli): 3250, 1610, 1530, 1380, 1275, 1090 cm^{-1}

NMR (D_2O ,): 2.50 (6H, s), 3.90 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.35 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.30 (2H, s)

(2) Natrium 1-karboksilatometyyli-2,6-dimetyylipyrid-4-tioni,

sp.: 208 - 201 °C (haj.)

IR (Nujoli): 3300, 3100, 1620, 1600, 1540, 1380, 1270, 1090 cm^{-1}

NMR (D_2O ,): 2.35 (6H, s), 4.67 (2H, s), 7.30 (2H, s)

Valmistusesimerkki 3

1-(2-aminoettyyli)-2,6-dimetyylipyrid-4-tioni (1,82 g) liuokseen 33 %:ssa vesipitoisessa dioksaanissa (15 ml) lisättiin 2-t-butoksikarbonyylioksiimino-2-fenyyliaasetonitriilin (2,5 g) liuos dioksaanissa (15 ml) ja seosta sekoitettiin 1,5 h huoneenlämmössä. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännös hierrettiin isoprobyylialkoholin kanssa jolloin saatiin 1-(2-t-butoksikarbonyyliaminoettyyli)-2,6-dimetyylipyrid-4-tionia
sp.: 175 - 178 °C.

IR (Nujoli): 3250, 1695, 1600, 1270, 1250, 1170, 1090 cm^{-1}
 NMR ($\text{CD}_3\text{COCD}_3 + \text{D}_2\text{O}$,): 1.40 (9H, s), 2.50 (6H, s), 3.46
 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.24 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.10 (2H, s)

Valmistusesimerkki 4

2-kloori-3-aminopyridiini (12,8 g) ja metyylijodidin (56,8 g) seoksen annettiin seistä yön yli pimeässä huoneenlämpötilassa. Seokseen lisättiin etanolia (20 ml) ja sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin diisopropyylieeteterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 1-metyyli-2-kloori-3-aaminopyridinium-jodidia (15.5 g), sp.: 165 - 167 °C (haj.).

IR (Nujol) : 3350, 3250, 3150, 1620, 1580,
 1490 cm^{-1}
 NMR (D_2O , δ) : 4.27 (3H, s), 7.43-7.90 (2H, m),
 8.13 (1H, dd, $J=2$ ja 5 Hz).

Valmistusesimerkki 5

2-klooripyridiinin (16 g) ja metyylibromiasetaatin (72 g) seoksen annettiin seistä 1 vko huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen kuumentettiin 7 h 60 °C. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin 1-metoksykarbonyyli-metyyli-2-klooripyridiumbromidia /17,43 g), sp.: 163 - 165 °C.

IR (Nujol) : 1745, 1610, 1565, 1495 cm^{-1}
 NMR (D_2O , δ) : 3.90 (3H, s), 5.80 (2H, s),
 8.0-9.2 (4H, m)

Valmistusesimerkki 6

1-metyyli-2-kloori-3-aminopyridiniumjodidin (5,4 g) ja natrium vetysulfidi (5,6 g) seosta metanolissa (100 ml) sekoitettiin 1 h huoneenlämpötilassa ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös hierrettiin kylmässä vedessä, suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 1-metyyli-3-aminopyrid-2-tionia (2,5 g), sp.: 98 - 100 °C.

IR (Nujoli): 3400, 3300, 1610, 1580, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 ,): 3,90 (3H, s), 5,87 (2H, leveä s), 6,43-6,83 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J=2 ja 6Hz)

Valmistusesimerkki 7

Seuraava yhdiste saatiin samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 6.

1-metoksykarbonyylimetyylipyrid-2-tioni, sp.: 90 - 92 °C.

IR (Nujoli) : 1750, 1625, 1535 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.80 (3H, s), 5.20 (2H, s),
6.50-6.83 (1H, m), 7.03-7.40 (1H, m),
7.5-7.8 (2H, m)

Valmistusesimerkki 8

1-metoksykarbonyylimetyylipyrid-2-tioni (4,2 g), 1N vesipitoisen natriumhydroksidin (30 ml) ja metanolin (30 ml) seosta sekoitettiin 20 min. huoneenlämpötilassa ja haihdutettiin metanolin pooistamiseksi. Vesiliuos laimennettiin vedellä 100 ml:ksi ja johdettiin ionin vaihto hartsin läpi "Dowex 50W-8, H-muoto (tavaramerkki: valmistaja Dow Chemical Co., Ltd.) (56 ml). Sakka eluaatista otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 2,24 g 1-karboksimetyylipyridi-2-tionia. Haihduttamalla suodos saatiin samaa yhdistettä lisää (1,41 g). Sp.: 178 - 180 °C.

IR (Nujoli) : 2700, 2530, 1718, 1624, 1535 cm^{-1}
 NMR (CD_3COCD_3 , δ) : 5.33 (2H, s), 6.43-6.97 10
 (2H, m), 7.13-7.70 (2H, m), 7.90-8.17 (1H, m).

Valmistusesimerkki 9

1-metoksikarbonyylimetyylypyrid-2-tionin (2,0 g) ja väkevän ammoniumhydroksidin (12 ml) seosta metanolissa (20 ml) sekoitettiin 2,5 h huoneenlämpötilassa. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 1-karbonyylimetyylypyrid-2-tionia (1,42 g), sp.: 240 - 245 °C (haj.)

IR (Nujoli): 3360, 3200, 1663, 1613, 1580, 1530 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 10

Natriumboorihydridiä (4,03 g) lisättiin annoksittain 2 h:n aikana huoneenlämpötilassa 1-metoksikarbonyylimetyylypyrid-2-tionin (3,9 g) liuokseen metanolissa (40 ml). Seos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin etyyliasetaatin (200 ml) ja natriumkloridin kyllästetyn vesiliuoksen (100 ml) seokseen. Orgaaninen kerros kerrotettiin ja vesikerros uitettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Yhdistetty orgaaninen liuos pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin pylväskramotokraafisesti silikaagelilla (50 g) käyttäen eluointiainena etyyliasetaattia, jolloin saatiin 1-(2-hydroksietyyli)pyrid-2-tionia (1,87 g), sp.: 95 - 97 °C.

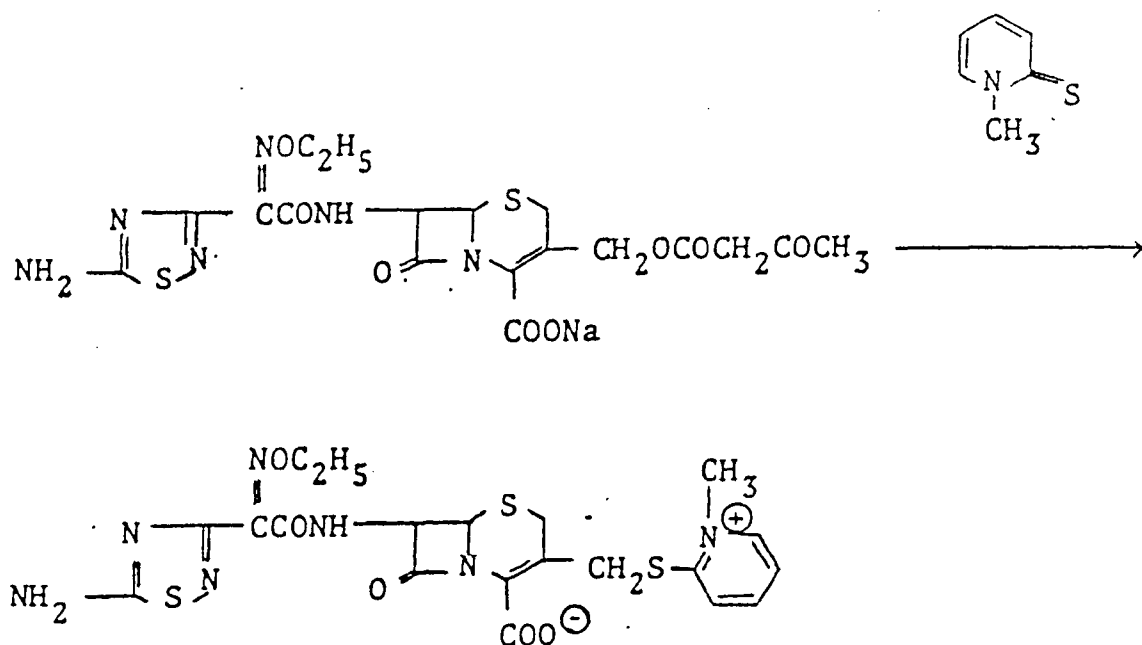
IR (Nujoli): 3250, 1610, 1534 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 11

Etanoliamiinin (2,07 g) liuos asetonissa (3,8 ml) lisättiin pyraani-4-tionin (3,8 g) liuokseen asetonissa (27 ml) ja seosta sekoitettiin 30 min. huoneenlämpötilassa ja jäähdytettiin jäähauteessa. Saatua sakkaa suodatettiin, pestiin asetonilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 1-(2-hydroksietyyli)pyrid-4-tionia (2,56 g), sp.: 150 - 155 °C.

IR (Nujol) : 3130, 2700, 1630, 1520 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 3.83-4.10 (2H, m), 4.17-4.43 (2H, m), 7.52 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 1

1-metyylipyrid-2-tioni (0,6 g) ja natriumjodidin (6,0 g) seokseen vedessä (2 ml) lisättiin 55 - 60 °C:ssa natrium 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-asetoasetoksi-metyyli-3-kefeemi-4-karboksilaattia (syn-isomeeri) (2,14 g) sekoittaen, jota jatkettiin 1,5 h samassa lämpötilassa. Reaktio-seos jäädytettiin ympäröivään lämpötilaan, minkä jälkeen lisät-tiin etyyliasetaatia (60 ml) ja veden (60 ml) seos. Seos säädettiin pH-arvoon 2,3 1N suolahapolla ja vesikerros erotettiin ja pestiin etyyliasetaatilla. Vesikerros haihdutettiin etyyliase-taatin poistamiseksi ja pylväskramotografoitiin ei-ionisella ad-sorptiohartsilla Diaion HP 20 (tavaramerkki: valmistaja Mitsubishi Cemical Industries) (60 ml). Pylväs pestiin vedellä, minkä jälkeen eluoiitiin 30 %:sella vesipitoisella metanolilla. Kohdeyhdistettä sisältävät eluaatit otettiin talteen, haihdutet-tiin metanolin poistamiseksi alipaineessa ja lyofilisioitiin, jolloin saatiin 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-2-pyridiiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksilaattia (syn-isomeeri) (910 mg), sp.: 125 - 130 °C.

IR (Nujoli): 3280, 3150, 1760, 1665, 1610, 1560, 1530, 1490 cm^{-1}
 NMR ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{D}_2\text{O}$,): 1.33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.52 ja 3.73 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.25 (3H, s), 4.33 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.0-4.67 (2H, m), 5.15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.78 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.43-8.83 (4H, m)

Esimerkki 2

7-/2-karboksimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/kefalosporaanihappo-trifuoriasetaatti (syn-isomeeri) (2.24 g) ja 1-metyylipyrid-4-tioni (550 mg), saatettiin reagoi-maan natriumjodidin (6.0 g), natriumbikarbonaatin (920 ml) ja ve-den (2 ml) läsnäollessa samalla tavoin kuin esimerkissä 1, jolloin saatiin 7-/2-karboksimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksilaattia (syn-isomeeri) (770 mg), sp.: 155 - 160 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3290, 3180, 1765, 1670, 1630, 1600, 1550, 1520, 1495 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$,): 3.50 (2H, leveä s), 4.17 (3H, s), 4.23-4.83 (4H, m), 5.03 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.70 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.02 (2H, d, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 3

Seuraavat yhdisteeti saatiin samalla tavoin kuin edellä mainituissa esimerkeissä. (1) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli(asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksilaatti (syn-isomeeri), sp.: 160 - 165 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3300, 1765, 1670, 1630, 1600, 1525, 1495 cm^{-1}

NMR (D_2O ,): 1.33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.45 ja 3.70 (2H, ABq, $J=17\text{Hz}$), 4.17 (3H, s), 4.32 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.0-4.55 (2H, m) 5.15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.78 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=7\text{Hz}$)

(2) 7-/2-karboksimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-2-pyridiiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksilaatti (syn-isomeeri), sp.: 145 - 150 °C (haj.)

IR (Nujoli): 3290, 3180, 1765, 1675, 1615, 1560, 1530, 1490 cm^{-1}

NMR ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{DCl}$,): 3.80 (2H, leveä s), 4.33 (3H, s), 4.32 ja 4.60 (2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 4.92 (2H, s), 5.27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.50-8.90 (4H, m)

(3) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-karvoksimetyyli-2-pyridiiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 150 - 155 °C (haj.).

IR (Nujol) : 3300, 3180, 1770, 1665, 1610, 1560, 1525, 1485 cm^{-1}

NMR ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{D}_2\text{O}$, δ) : 1.32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.67 (2H, broad s), 4.30 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.43 (2H, broad s), 5.15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.27 (2H, s), 5.82 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.40-8.83 (4H, m)

IR (Nujoli): 3300, 3180, 1770, 1665, 1610, 1560, 1525, 1485 cm^{-1}
 NMR ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{D}_2\text{O}$, δ): 1.32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.67 (2H, leveä s),
 4.30 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.43 (2H, leveä s), 5.15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 5.27 (2H, s), 5.82 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.40-8.83 (4H, m)

(4) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/-3-(1-karbamoyylimetyyli-2-pyridiiniotiometyyli)-3-
 kefeemi-4-karboksyylate (syn-isomeeri), sp.: 130 - 135 °C (haj.).

IR (Nujol) : 3400, 3300, 3170, 1770, 1690,
 1670, 1610, 1560, 1525, 1485 cm^{-1}
 NMR ($\text{CD}_3\text{COCD}_3 + \text{D}_2\text{O}$, δ) : 1.32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$),
 3.54 ja 3.72 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.0-4.6
 (4H, m), 5.18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.58 (2H, s),
 5.82 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.76-7.96 (1H, m),
 8.04-8.24 (1H, m), 8.32-8.56 (1H, m),
 8.68-8.88 (1H, m)

(5) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)
 asetamido/-3-/1-(2-hydroksietyyli)-2-pyridiiniotiometyyli/-3-
 kefeemi-4-karboksyylaatti (syn-isomeeri), sp.: 130 - 135 °C.

IR (Nujol) : 3250, 3160, 1765, 1670, 1610,
 1560, 1530, 1490 cm^{-1}
 NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 1.33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$),
 3.52 ja 3.73 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.97-
 4.17 (2H, m), 4.33 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.33-
 5.00 (4H, m), 5.15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.80 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.40-8.83 (4H, m)

(6) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-3-amino-2-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylaatti (syn-isomeeri), sp.: 150 - 155 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3300, 1760, 1660, 1620 cm^{-1}

NMR ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}+\text{CD}_3\text{OD}$, δ): 1.30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.82 (2H, leveä s), 4.30 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.33 (3H, s), 4.0-4.5 (sH, m), 5.18 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5.80 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.5-7.8 (2H, m), 8.0-8.3 (1H, m)

(7) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/1-(2-hydroksietyyli)-2,6-dimetyyli-4-pyridiniotiometyyli/-3-kefeemi-4-karboksyylaatti (syn-isomeeri), sp.: 187 - 191 °C (haj.).

IR (Nujoli) : 3250, 3150, 1760, 1670, 1620, 1550, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{D}_2\text{O}+\text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 1.32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.78 (6H, s), 3.37 ja 3.77 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.98 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.33 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.33-4.88 (4H, m), 5.13 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.80 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.62 (2H, s)

(8) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/1-(2-t-butoksykarbonyyliaminoetyyli)-2,6-dimetyyli-4-pyridiniotiometyyli/-3-kefeemi-4-karboksyylaatti (syn-isomeeri), sp.: 160 - 165 °C (haj.).

IR (Nujoli) : 3350-3200, 1760, 1680, 1620, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{D}_2\text{O}+\text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 1.30 (9H, s), 1.33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.80 (6H, s), 3.4-3.9 (4H, m), 4.37 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.37-4.80 (4H, m), 5.15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.80 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.98 (2H, s)

(9) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiaditsol-3-yyli)
asetamido/-3-(1-karvoksimetyyli-2,6-dimetyyli-4-pyridiniotio-
metyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri),
sp.: 180 - 185 °C (haj.).

IR (Nujol) : 3300, 3150, 1770, 1670, 1620,
1550, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 1.32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$),
2.60 (6H, s), 3.48 ja 3.74 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$),
4.32 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.38-4.80 (2H, m),
4.96 (2H, s), 5.16 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.80 (1H,
d, $J=5\text{Hz}$), 7.58 (2H, s)

(10) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)
asetamido/-3-/1-(2-aminoetyyli)-2,6-dimetyyli-4-pyridiniotio-
metyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri),
sp.: 200 - 205 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3300, 3200, 3150, 1760, 1660, 1610, 1590, 1550 cm^{-1}

(11) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
asetamido/-3-/1-(2-hydroksietyyli)-4-pyridiniotiometyyli/-3-
kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 165 - 170 °C (haj.).

IR (Nujoli) : 3280, 3170, 3130, 1765, 1670, 1630,
1595, 1545, 1525, 1490 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.48 ja
3.72 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.33 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
3.9-4.9 (6H, m), 5.18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.80
(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.43
(2H, d, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 4

7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/1-(2-t-butoksikabonyyliaminoetyyli)-2,6-dimetyyli-4-pyridiniotiometyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatin (syn-isomeeri) (1.91 g) liuosta muurahaishapossa (20 ml) sekoitettiin 4 h huoneenlämpötilassa ja haihdutettiin kuivaksi alipaineessa. Jäännös hierrettiin dietyylieetterissä ja suodatettiin. Jauhe liotettiin veteen (20 ml) ja pylväskramotografoitiin ei-ioniselle adsorptionhartsilla "Diaion HP-20" (60 ml). Pylväs pestiin vedellä, minkä jälkeen eluoiitiin 20 %:sella vesipitoisella metanolilla. Eluaatti haihdutettiin alipaineessa metanolin poistamiseksi ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/1-(2-aminoetyyli)-2,6-dimetyyli-4-pyridiniotiometyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (0,60 g), sp.: 200 - 205 °C (haj.).

IR (Nujol) : 3300, 3200, 3150, 1760, 1660,
1610, 1590, 1550 cm^{-1}

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 1.33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$),
2.77 (6H, s), 3.33-3.70 (4H, m), 4.30
(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.30-4.87 (4H, m),
5.12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.77 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.60 (2H, s).

Esimerkki 5

Puhdistamattoman 7-amino-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (463 mg) liuos 50 %:ssa vesipitoisessa asetonissa (10 ml) säädettiin pH-arvoon 6,0 natriumbikarbonaatin vesiliuoksella samalla jäähdyttäen jäähauteessa ja lisättiin 2-karboksimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)etikka-metaanisulfonihappo-anhydridiä (syn-isomeeri) (324 mg). Seos säädettiin pH-arvoon 6,0 natriumbikarbonaatin vesiliuoksella jäähdyttäen samalla jäähauteessa ja sekoittaen. Sekoittamista jatkettiin 20 min. Reaktoriseos säädettiin pH-arvoon 3,0 1N suolahapolla ja saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 7-/2-karboksimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (200 mg). Suodos väkevöitiin asetonin poistamiseksi ja säädettiin pH-arvoon 2 1N suolahapolla. Saatu sakka otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin lisää (200 mg) kohdeyhdistettä.

NMR ($D_2O + NaHCO_3$): 3.56 ja 3.80 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.30 (3H, s), 4.30 ja 5.44 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.42 (2H, d, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 6

Puhdistamattoman 7-amino-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (5,0 g) liuos 50 %:ssa vesipitoisessa asetonissa (100 ml) säädettiin pH-arvoon 6,5 trietyyliamiinilla samalla jäähdyttäen jäähauteessa. Liuokseen lisättiin 2-syklopentyylioksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetyylikloridi-hydrokloridi (syn-isomeeri) (4,37 g) annoksittain pitäen pH välillä 6,0 - 7,5 trietyyliamiinin avulla ja samalla jäähdyttäen jäähauteessa ja sekoittaen lisäyksen aikana. Lisäyksen jälkeen seosta sekoitettiin 30 min. 5 -6 °C:ssa ja haihdutettiin asetonin poistamiseksi alipaineessa. Vesiliuos laimennettiin vedellä 300 ml:ksi ja se säädettiin pH-arvoon 3,0 1N suolahapolla.

la. Liukenemattoman aineksen suodattamisen jälkeen suodos pylväskromatografoitiin ei-ioni-nimisellä adsorptiohartsilla Diaion HP-20 (125 ml). Pylväs pestiin vedellä ja sen jälkeen eluoitiin 50 %:sella vesipitoisella metanolilla. Kohdeyhdistettä sisältävät eluaatit otettiin talteen ja väkevöitiin alipaineessa 40 ml:ksi. Saatua sakkaa otettiin talteen, pestiin vedellä ja kiteytettiin 50 %:sesta vesipitoisesta N,N-dimetyyliformamidista, jolloin saatiin 7-/2-syklopentyylioksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (2.04 g). Sp.: 165 - 168 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3300, 3100, 1780, 1650, 1630, 1590, 1530, 1515, 1495 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$,): 1.70 (8H, leveä s), 3.40 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.40 (2H, m), 4.70 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.57 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.50 (2H, d, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 7

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin esimerkeissä 5 ja 6.

(1) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-2-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 125 - 130 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3280, 3150, 1760, 1665, 1610, 1560, 1530, 1490 cm^{-1}

(2) 7-/2-karboksimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 155 - 160 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3290, 3180, 1765, 1670, 1630, 1600, 1550, 1520, 1495 cm^{-1}

(3) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 160 - 165 °C (haj.).
IR (Nujoli): 3300, 1765, 1670, 1630, 1600, 1525, 1495 cm⁻¹

(4) 7-/2-karboksimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-2-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 145 - 150 °C (haj.)
IR (Nujoli): 3290, 3180, 1765, 1675, 1615, 1560, 1530, 1495 cm⁻¹

(5) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-karboksimetyyli-2-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 150 - 155 °C (haj.)
IR (Nujoli): 3300, 3180, 1770, 1665, 1610, 1560, 1525, 1485 cm⁻¹

(6) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-karbamoyylimetyyli-2-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 130 - 135 °C (haj.)
IR (Nujoli): 3400, 3300, 3170, 1770, 1690, 1670, 1610, 1560, 1525, 1485 cm⁻¹

(7) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-(hydroksietyyli)-2-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 130 - 135 °C (haj.)
IR (Nujoli): 3250, 3160, 1765, 1670, 1610, 1560, 1530, 1490 cm⁻¹

(8) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-metyyli-3-amino-2-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 150 - 155 °C (haj.)
IR (Nujoli): 3300, 1760, 1660, 1620 cm⁻¹

(9) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-(2-hydroksietyyli)-2,6-di⁶metyyli-4-pyridiniotio-metyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) sp.: 187 - 191 °C (haj.)
IR (Nujoli): 3250, 3150, 1760, 1670, 1620, 1550, 1520 cm⁻¹

(10) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-(2-t-butoksikarbonyyliaminoetyyli-2,6-dimetyyli-4-pyridiniotiometyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 160 - 165 °C (hal.).

IR (Nujoli): 3350-3200, 1760, 1680, 1620, 1520 cm^{-1}

(11) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-karboksimetyyli-2,6-dimetyyli-4-pyridiniotiometyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 180 - 185 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3300, 3150, 1770, 1670, 1620, 1550, 1520 cm^{-1}

(12) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-(2-aminoetyyli)-2,6-dimetyyli-4-pyridiniotiometyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 200 - 205 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3300, 3200, 3150, 1760, 1660, 1610, 1590, 1550 cm^{-1}

(13) 7-/2-etoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/1-(2-hydroksietyyli)-4-pyridiniotiometyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 165 - 170 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3280, 3170, 3130, 1765, 1670, 1630, 1595, 1545, 1525, 1490 cm^{-1}

(14) 7-/2-(2-propynylioksiimino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 135 - 143 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3250, 2080, 1760, 1670, 1630, 1600, 1550, 1530, 1490 cm^{-1}

NMR (D_6 -asetoni+ D_2O ,): 3.07 (1H, t, J=2Hz), 3.48 ja 3.77 (2H, ABq, J=18Hz), 4.27 (3H, s), 4.27 ja 4.53 (2H, ABq, J=14Hz), 4.95 (2H, d, J=2Hz), 5.22 (1H, d, H=5Hz), 5.86 (1H, d, J=5Hz), 7.90 (2H, d, J=7Hz) 8.50 (2H, d, J=7Hz)

(15) 7-/2-allyylioksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 149 - 156 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3250, 1760, 1670, 1630, 1600, 1520 cm^{-1}

(16) 7-/2-(2-syklopenten-1-yylioksiimino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri),

sp.: 170 - 175 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3300, 1780, 1640, 1630, 1600, 1520, 1490 cm^{-1}

(17) 7-/2-metyyllitiometoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 165 - 168 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3100 - 2650, 1760, 1670, 1630, 1600, 1550, 1520, 1490 cm^{-1}

(18) 7-/2-metoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 150 - 155 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3280, 3160, 3110, 3020, 1765, 1670, 1630, 1600, 1550, 1525, 1495 cm^{-1}

(19) 7-/2-(1-t-butoksikarboxyyli-1-metyyllietoksiimino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 150 - 155 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3270, 3150, 3100, 1765, 1720, 1670, 1630, 1600, 1520, 1495, 1200, 1140, 1105 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$,): 1.41 (9H, s), 1.47 (6H, s), 3.50 (2H, leveä s), 4.18 (3H, s), 4.52 (2H, leveä s), 5.08 (1H, d, J=5Hz), 5.68 (1H, d, J=5Hz), 8.22 (2H, d, J=7Hz), 8.67 (2H, d, J=7Hz)

(20) 7-/2-(1-karboksi-1-metyylietoksiimino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 180 - 185 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3300, 3170, 3100, 1770, 1670, 1630, 1525, 1280, 1170, 1110 cm^{-1}

(21) 7-/2-trityylioksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 180 - 185 °C (haj.).

IR (Nujoli): 1755, 1680, 1630, 1620, 1530 cm^{-1}
 MNR (DMSO- d_6): 3.32 ja 3.56 (2H, ABq, $J=17\text{Hz}$), 4.12 (3H, s), 4.3-4.8 (2H, m), 5.05 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.80 (1H, dd, $J=5$ ja 8Hz), 7.22 (15H, s), 7.8-8.3 (4H, m), 8.4-8.8 (2H, m), 9.68 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(22) 7-/2-hydroksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 184 - 188 °C (haj.).

IR (Nujoli): 1770, 1670, 1635, 1530, 1500 cm^{-1}

Esimerkki 8

Natrium 7-/2-metoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/kefalosporanaatin (syn-isomeeri) (2,9 g), 1-metyyli-pyrid-4-tionin (910 mg), natriumjodidin (9 g) ja veden (3 ml) seosta sektoitettiin 2,5 h 60 - 65 °C:ssa. Seos laimennettiin vedellä (100 ml) ja etyyliasetaatilla (100 ml) ja säädettiin sen jälkeen pH-arvoon 2,8 6N suolahapolla. Vesikerros erotettiin, pestiin etyleniasetaatilla ja haihdutettiin alipaineessa etyyliasetaatin poistamiseksi. Vesiliuos pylväskramotografoitiin ei-ionisella adsorptiohartsilla Diaion HP-20 (100 ml). Pylväs pestiin vedellä, minkä jälkeen eluoiitiin 30 %:sella vesipitoisella metanolilla. Kohdeyhdistettä sisältävät eluaatit otettiin talteen, haihdutettiin alipaineessa metanolin poistamiseksi ja

lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-/2-metoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (1,5 g),
sp.: 150 - 155 °C .

IR (Nujol) : 3280, 3160, 3110, 3020, 1765, 1670,
1630, 1600, 1550, 1525, 1495 cm⁻¹

NMR (CD₃OD+D₂O, δ) : 3.43 ja 3.73 (2H, ABq, J=18Hz), 4.07 (3H, s), 4.20 (3H, s), 4.23 ja 4.47 (2H, ABq, J=14Hz), 5.15 (1H, d, J=5Hz), 5.80 (1H, d, J=5Hz); 7.85 (2H, d, J=7Hz), 8.43 (2H, d, J=7Hz)

Esimerkki 9

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin esimerkeissä 1, 2 ja 8.

(1) 7-/2-(2-propynylioksiimino)2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 135 - 143 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3250, 2080, 1760, 1670, 1630, 1600, 1550, 1530, 1490 cm⁻¹

(2) 7-/2-allyylioksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 149 - 156 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3250, 1760, 1670, 1630, 1600, 1520 cm⁻¹

NMR (D₆-asetoni+D₂O,): 3.50 ja 3.80 (2H, ABq, J=18Hz), 4.30 (3H, s), 4.36 ja 4.57 (2H, ABq, J=14Hz), 4.87 (2H, m), 5.23 (1H, d, J=5Hz), 5.2-5.7 (2H, m), 5.94 (1H, d, J=5Hz), 5.75-6.35 (1H, m), 8.05 (2H, d, J=7Hz); 8.65 (2H, d, J=7Hz)

(3) 7-/2-(2-syklopenten-1-yylioksiimino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 170 - 175 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3300, 1780, 1640, 1630, 1600, 1530, 1490 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 ,): 1.9-2.5 (4H, m), 3.47 (2H, leveä s), 4.17 (3H, s), 4.50 (3H, s), 4.50 (2H, leveä s), 5.00 (1H, d, J=4Hz), 5.23-5.50 (1H, m), 5.62 (1H, 2d, J=4 ja 8Hz), 5.83-6.23 (2H, m), 8.23 (2H, d, J=7Hz), 8.27 (2H, s), 8.67 (2H, d, J=7Hz), 9.40 (1H, d, J=8Hz)

(4) 7-/metyyllitometoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 165 - 168 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3100-2650, 1760, 1670, 1630, 1600, 1550, 1520, 1490 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 +D₂O,): 2.20 (3H, s), 3.47 (2H, leveä s), 4.15 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.45 (2H, leveä s), 5.00 (1H, d, J=5Hz), 5.27 (2H, s), 5.65 (1H, d, J=5Hz), 8.07 (2H, d, J=7Hz), 8.55 (2H, d, J=7Hz)

(5) 7-/syklopenyylioksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 165 - 168 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3300, 3100, 1780, 1650, 1630, 1590, 1530, 1515, 1495 cm^{-1}

(6) 7-/2-(1-t-butoksikarbonyyli-1-metyyllietoksiimino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 150 - 155 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3270, 3150, 3100, 1765, 1720, 1670, 1630, 1600, 1520, 1495, 1200, 1140, 1105 cm^{-1}

(7) 7-/2-(1-karboksi-1-metyylietoksiimino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 180 - 185 °C (haj)

IR (Nujoli): 3300, 3170, 3100, 1770, 1670, 1630, 1525, 1280, 1170, 1110 cm^{-1}

(8) 7-/2-trityylioksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 180 - 185 °C (haj.).

IR (Nujoli): 1755, 1680, 1630, 1620, 1530 cm^{-1}

(9) 7-/2-hydroksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 184 - 188 °C (haj.).

IR (Nujoli): 1770, 1670, 1635, 1530, 1500 cm^{-1}

Esimerkki 10

7-/2-(1-t-butoksikarbonyyli-1-metyylietoksiimino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatin (syn-isomeeri) (2,29 g) ja anisolin (2,65 ml) seosta trifluorietikkahapossa (16 ml) sekoitettiin 1 h huoneenlämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin alipaineessa ja jäännös hierrettiin diisopropyylieetterin kanssa, suodatettiin ja pestiin samalla liuottimella. Sakka liuotettiin veteen (100 ml) 35 - 40 °C:ssa ja liukenematon aines erotettiin suodattamalla. Suodos pylväskramotografoitiin ei-ionillisella adsorptiohartsilla Diaioni HP-20 (100 ml). Pylväs pestiin vedellä ja sen jälkeen eluoiitiin 30 %:sella vesipitoisella metanolilla (500 ml). Eluaatti haihdutettiin alipaineessa metanolin poistamiseksi ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-/2-(1-karboksi-1-metyylietoksiimino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-

3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (970 mg), sp.: 180 - 185 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3300, 3170, 3100, 1770, 1670, 1630, 1630, 1525, 1280, 1170, 1110 cm^{-1}

NMR ($\text{DCl} + \text{D}_2\text{O}$,): 1.65 (6H, s), 3.77 (2H, leveä s), 4.25 (3H, s), 4.47 (2H, leveä s), 5.33 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.48 (2H, d, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 11

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin esimerkissä 10.

(1) 7-/2-karboksimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 155 - 160 °C (haj.).

IR(Nujoli): 3290, 3180, 1765, 1670, 1630, 1600, 1550, 1520, 1495 cm^{-1}

(2) 7-/2-karboksimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-metyyli-2-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri), sp.: 145 - 150 °C (haj.).

IR(Nujoli): 3290, 3180, 1765, 1675, 1615, 1560, 1530, 1490 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 12

2-hydroksiiminopropaanidinitriilin natriumsuolan (45 g), metyyliklooriasetaatin (41,8 g) ja natriumjodidin (5,8 g) seosta asetonitriilissä (225 ml) sekoitettiin 3 h 50°C:ssa ja annettiin seistä yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin diisopropyylieetterin ja veden seokseen. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Näin saatiin puhdistamatonta öljymäistä (45,0 g) 2-metoksikarbonyylimetoksiiminopropaanidinitriiliä, joka puhdistettiin tislaamalla, kp.: 90 - 99 °C/5.5 mmHg. IR (Film): 3050, 3000, 2250, 1765 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 13

Ammoniumasetaatti (4.62 g) liuokseen metanolissa (10 ml) lisättiin sekoittaen 2-metoksikarbonyylimetoksiiminopropaanidinitriiliä (3.34 g). Sekoittamista jatkettiin 2 h huoneenlämpötilassa ja seoksen annettiin seistä yön yli. Reaktio-seokseen lisättiin isopropyylialkoholia (15 ml) ja sekoitettiin 15 min. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin isopropyylialkoholilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 2-syano-2-metoksikarbonyylimetoksiiminoasetamidiniasetattia (3,4 g), joka kiteytettiin uudelleen metanolista, sp. 157 - 158 °C (haj.).

IR (Nujoli): 2800-2200, 1750, 1680, 1550 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 ,): 1.90 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.10 (2H, s), 7.0-7.5 (4H, leveä s)

Valmistusesimerkki 14

2-syano-2-metoksikarbonyylimetoksiiminoasetamidiini-asetatin (495 g) suspensioon metanolissa (4,95 l) lisättiin tipottain trietyyliamiinia (512,6 g) -10°C:ssa samalla sekoittaen ja jäähdyttään ja lisäksi edelliseen seokseen lisättiin samassa lämpötilassa bromia (357,3 g). Reaktioseosta sekoitettiin 15 min., minkä jälkeen siihen lisättiin tipottain -10 - -5 °C:ssa kaliumtiosyanaatin (216 mg) liuos metanolissa (2,16 l) sekoittaen, mitä jatkettiin 30 min. 0 - 5 °C:ssa. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä (5 l) ja kuivattiin, jolloin saatiin 2-metoksikarbonyylimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetonitriiliä (syn-isomeeri) (430 g), joka kiteytettiin uudelleen vesipitoisesta metanolista, sp.: 225 - 227 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3400, 3250, 3100, 1740, 1630, 1550 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 ,): 3.77 (3H, s), 5.17 (2H, s), 8.33 (2H, s)

Valmistusesimerkki 15

Natriumhydroksidin (334,5 g) liuokseen vedessä (8,36 l) lisättiin huoneenlämpötilassa 2-metoksikarbonyylimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetonitriiliä (syn-isomeeri) (550 g) huoneenlämpötilassa ja seosta sekoitettiin 5 h 60 - 65 °C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin jäähauteessa, säädettiin pH-arvoon 3,0 50 %:sella vesipitoisella rikkihapolla ja pestiin etyyliasetaatilla. Vesiliuos suolattiin, säädettiin pH-arvoon 1,0 50 %:sella vesipitoisella rikkihapolla ja uutettiin asetonitriilillä (6 x 2,5 l) (uute A).

Yhdistetty uute A kuivattiin magnesiumsulfaatilla (10kg) ja suodatettiin. Suodokseen lisättiin natriumasetaatin (109 g) liuos metanolissa (1,2 l) sekoittaen ja sekoittamista jatkettiin 15 min. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin asetonitriilillä ja biisopropyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin natrium 2-karboksimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetaatia (syn-isomeeri) (342.8 g), sp.: 155 - 160 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3320, 3180, 1720, 1630, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 ,): 4.48 (2H, s), 8.08 (2H, leveä s)

Edellä saatu uute A haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 2-karboksimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)etikkahappoa (syn-isomeeri), sp.: 193 - 194 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3400, 3250, 3100, 2800-2200, 1730, 1630, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 ,): 4.65 (2H, s), 8.15 (2H, s)

Analyysi: $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$:

Lask.: C 29.27, H 2.46, N 22.76

Saatu: C 29.18, H 2.58, N 22.09

Valmistusesimerkki 16

2-karboksimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)etikka-hapon (syn-isomeeri) (45,0 g) liuokseen N,N-dimetyyliasetamidissa (432 ml) lisättiin metaanisulfonyylikloridia (29,8 g) sekoittaen ja jäähdyttäen jäähauteessa. Seosta sekoitettiin 25 min.

4 - 6 °C:ssa ja siihen lisättiin hienojakoista kaliumvetykarbonaattia (48,4 g). Reaktioseosta sekoitettiin 2,5 h 4 - 6 °C:ssa ja sen jälkeen kaadettiin etyyliasetaatia (1,2 l), 1N suolahapon (484 ml) ja veden (500 ml) kylmään seokseen alle 10 °C:ssa sekoitetaan. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesifaasi uitettiin etyyliasetaatilla (300 ml). Yhdistyneet uutteet pestiin kylmällä vedellä (800 ml) ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella (800 ml), kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin. Jäännös hierrettiin etyleenikloridissa (200 ml), jolloin saatiin 2-karboksimetoksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)etikka-metaanisulfonihappo-anhydridiä (syn-isomeeri) (28,0 g), sp.: 143 - 146 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3410, 3280, 3100, 2750-2560, 1790, 1730, 1630, 1550, 1430 cm⁻¹

Analyysi: C₇H₈N₄O₇S

	C	H	N
Lask:	25.93	2.49	17.28
Saatu:	26.19	2.58	17.57

Valmistusesimerkki 17

7-aminokefalosporaanihapon (37,7 g) ja booritrifluoridi-eteraatin (78,8 g) liuokseen asetonitriilissä (194 ml) lisättiin huoneenlämpötilassa 1-metyylipyrid-4-tionia sekoittaen, mitä jatkettiin 43 h samassa lämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin veteen (50 ml). Liukenematon aines erotettiin

suodattamalla ja suodos kaadettiin sekoittaen isopropyylialkoholiin (1 l). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin isopropyylialkoholilla ja kuivattiin, jolloin saatiin puhdistamattomaa kohdeyhdistettä (52,0 g). Puhdistamaton yhdiste (2,0 g) suspentoitiin veteen (20 ml) ja säädettiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella pH-arvo 5,7. Vesiliuos pylväskromatografioitiin ei-ionisella adsorptiohartsilla Diaion HP-20 (50 ml). Pylväs peseiin vedellä ja sen jälkeen eluoitiin 15 %:sella vesipitoisella metanolilla. Eluaatti väkevöitiin 50 ml:ksi metanolin poistamiseksi ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-amino-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaattia (400 mg), sp.: 145 - 150 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3300, 1750, 1630, 1600, 1550, 1490 cm^{-1}

NMR (D_2O ,): 3.47 ja 3.67 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.20 (3H, s), 4.20 ja 4.43 (2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 4.77 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.43 (2H, d, $J=7\text{Hz}$).

Valmistusesimerkki 18

Puhdistamattoman 7-amino-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatin (500 mg) liuokseen vedessä (25 ml) lisättiin natriumjodidia (500 mg) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 min. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin kylmällä vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 7-amino-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidia (320 mg), sp.: 175 - 180 °C (haj.).

IR (Nujoli): 3400, 1800, 1630, 1550, 1490, 1110 cm^{-1}

NMR ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}$,): 3.87 (2H, s), 4.30 (3H, s), 4.67 (2H, s), 5.27 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5.47 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.93 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.57 (2H, d, $J=7\text{Hz}$)

Valmistusesimerkki 19

7-aminokefalosforaanihapon (2,4 g) ja booritrifluoridi-eteraatin (5,1 g) seokseen trifluorietikkahapossa (12 ml) lisättiin huoneenlämpötilassa sekoittaen puhdistamatonta 1-metyylipyrid-4-tionia (1,8 g, pitoisuus 69,2 %). Sekoittamista jatkettiin samassa lämpötilassa 5 h. Seos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin veteen (60 ml). Liukenematon aines erotettiin suodattamalla ja suodos kaadettiin sekoittaen isopropyylialkoholiin (80 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin isopropyylialkoholilla ja kuivattiin, jolloin saatiin puhdistamatonta 7-amino-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (4,4 g), joka sisälsi 3,4 g puhdasta tuotetta HPLC-kromatokraafisen identifioinnin perusteella.

Esimerkki 12

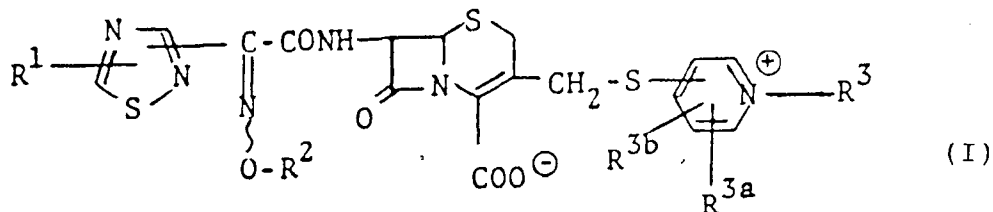
7-/2-trityylioksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (1,5 g) suspentoitiin 15 ml:aan vettä. Suspensioon lisättiin 89 %:sta muurahaishappoa (15 ml) ja seosta sekoitettiin 50 min. ympäröivässä lämpötilassa liukenemattoman aineksen saostumiseksi. Sakka suodatettiin ja pestiin etyyliasetaatilla (20 ml). Suodos ja pesuliuokset yhdistettiin ja lisättiin 400 ml:aan asetonia, jota sekoitettiin 10 min. Sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin kaksi kertaa kuivalla asetonilla (30 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin 7-/2-hydroksiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(1-metyyli-4-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (630 mg), sp.:184 - 188 °C (haj.).

IR (Nujoli): 1770, 1670, 1635, 1530, 1500 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$,): 3.2-3.7 (2H, m), 4.16 (3H, leveä s), 4.4 (2H, m), 5.00 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.65 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.8-8.2 (2H, m), 7.4-7.8 (2H, m)

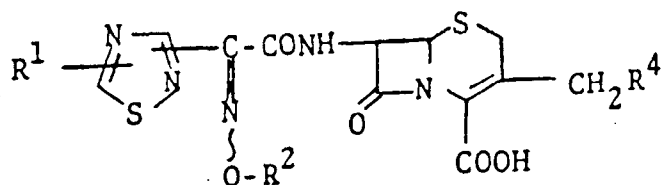
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa uusia kaavan I mukaisia kefeemiyhdisteitä

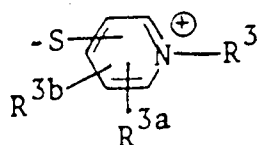


jossa R^1 on amino tai suojattu aminoryhmä;
 R^2 on vety, alempi alifaattinen hiilivetyryhmä, ^ajok voi olla substituoitu sopivalla substituentilla (substituenteilla), syklo(alempi)alkyyli tai syklo(alempi)alkyyli;
 R^3 on alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu sopivalla substituentilla ^a(substituenteilla);
 R^{3a} on vety, alempi alkyyli; ja
 R^{3b} on vety tai alempi alkyyli; tai
 niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja,
 t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on



jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat kumpikin kuten edellä ja
 R^4 on ryhmä, joka voi olla substituoitu ryhmällä, jonka kaava on

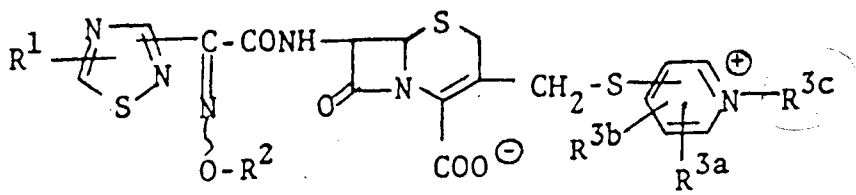


jossa R^3 , R^{3a} ja R^{3b} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä; tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen, jonka kaava on

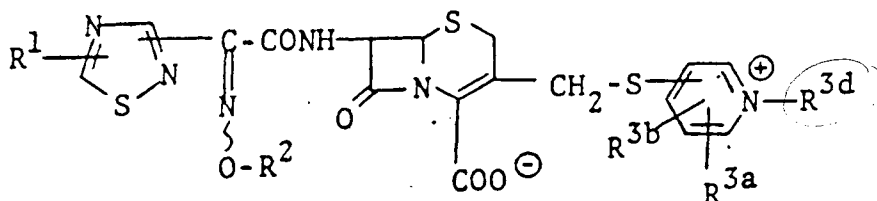


jossa R^5 on pyridtioni, jossa on ryhmä, jonka kaava on:
 R^3 typpiatomissa ja oman ryhmä, joiden kaavat ovat: R^{3a} ja R^{3b} hiiliatomeissa, joissa R^3 , R^{3a} ja R^{3b} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä; tai sen suolan kanssa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, tai

b) yhdisteestä, jonka kaava on

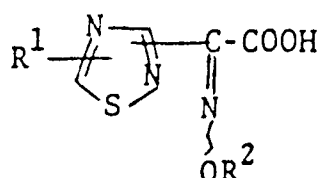


jossa R^1 , R^2 , R^{3a} ja R^{3b} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä ja R^{3c} on suojattu amino(alempi)alkyyli, tai sen suolasta poistetaan aminoryhmän suojaryhmä, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

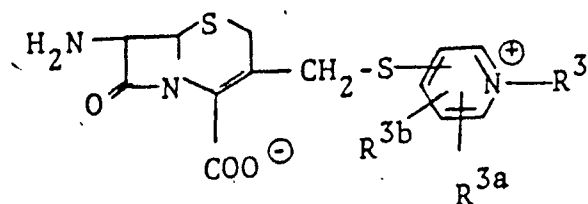


jossa R^1 , R^2 , R^{3a} ja R^{3b} atarkoittavat kukin samaa kuin edellä ja R^{3d} on amino(alempi)alkyyli, tai sen suola, tai

c) yhdiste, jonka kaava on

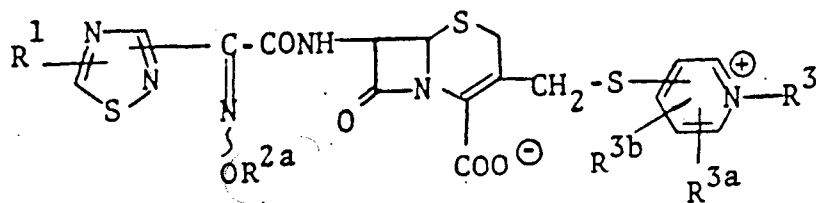


jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen reaktiivinen johdos karboksiryhmässä tai sen suola saate-
taan reagoimaan yhdisteen, jonka kaava on

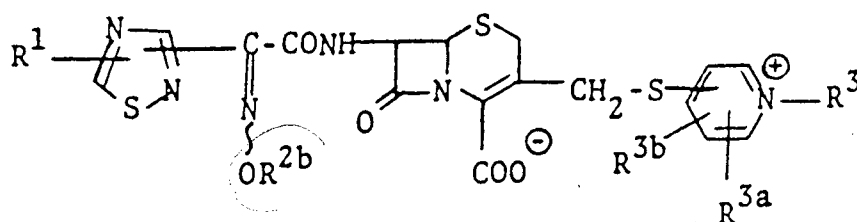


jossa R^3 , R^{3a} ja R^{3b} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, tai sen reaktiivisen johdoksen aminoryhmässä tai sen suolan kanssa, jolloin saadaan (I) mukainen yhdiste, tai

d) yhdisteestä, jonka kaava on

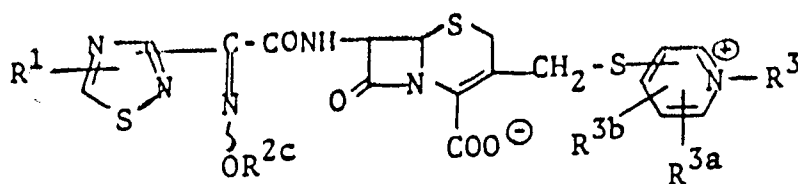


jossa R^1 , R^3 , R^{3a} ja R^{3b} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä ja R^{2a} on suojattu karboksi(alempi)alkyyli, tai sen suolasta poistetaan karboksiryhmän suojaryhmä, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

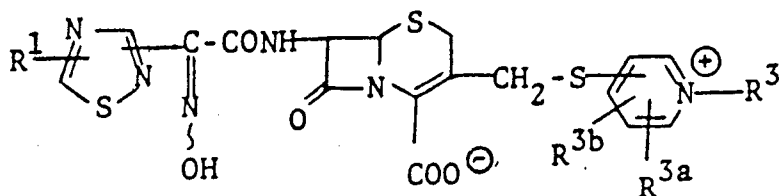


jossa R^1 , R^3 , R^{3a} ja R^{3b} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä ja R^{2b} on karboksi(alempi)alkyyli, tai sen suola, tai

e) yhdisteestä, jonka kaava on



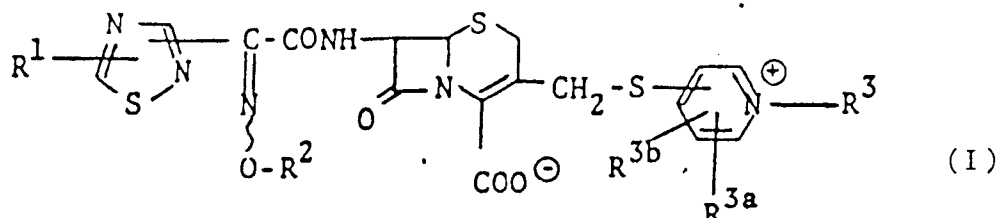
jossa R^1 , R^3 , R^{3a} ja R^{3b} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä ja R^{2c} on hydroksiryhmän suojaryhmä, tai sen suolasta poistetaan hydroksiryhmän suojaryhmä, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



jossa R^1 , R^3 , R^{3a} ja R^{3b} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, tai sen suola.

Patentkrav

1. Förfarande för att framställa nya kefemföreningar



där R¹ är amino eller en skyddad aminogrupp;

R² är väte, lägre alifatisk kolvätegrupp, som kan vara substituerad en lämplig substituent (substituenter), cyklo(lägre alkyl) eller cyklo(lägre)alkenyl;

R³ är en lägre alkyl, som kan vara substituerad med en lämplig substituent (substituenter);

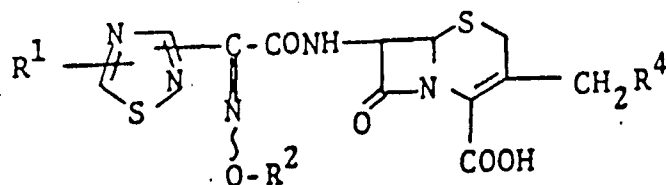
R^{3a} är väte, lägre alkyl, eller amino; och

R^{3b} är väte eller lägre alkyl; eller

deras farmaceutiskt godtagbara salter,

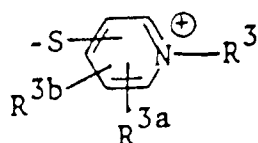
k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln



där R¹ och R² betyder samma som ovan och

R⁴ är en grupp, som kan vara substituerad med en grupp med formeln

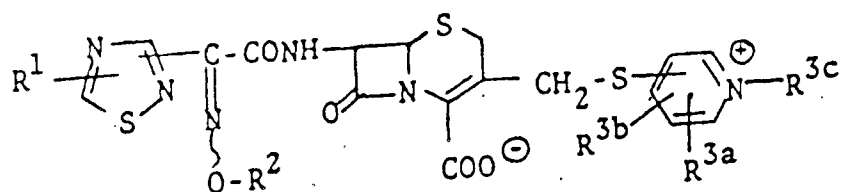


där R^3 , R^{3a} och R^{3b} envar avser samma som ovan; eller dess salt bringas att reagera med en förening med formeln

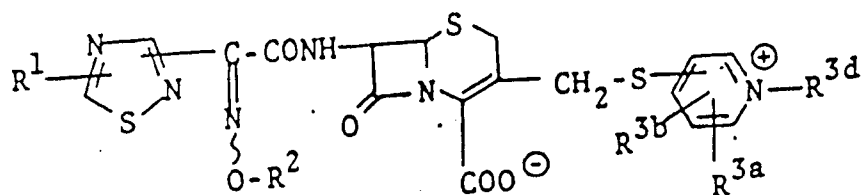


där R^5 är pyridtion och har en grupp med formeln: R^3 på kväveatomen och har grupper med formeln: R^{3a} och R^{3b} på kolatomerna, varvid R^3 , R^{3a} och R^{3b} envar avser samma som ovan; eller dess salt till en förening med formeln (I), eller

b) från en förening med formeln

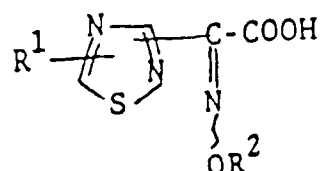


där R^1 , R^2 , R^{3a} och R^{3b} envar avser samma som ovan och R^{3c} är en skyddad amino(lägre)alkyl, eller från dess salt avlägsnas aminoogrupperns skyddsgrupp, varvid erhålles en förening med formeln

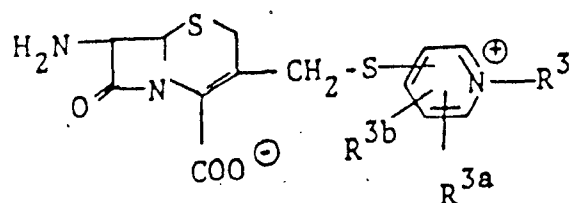


där R^1 , R^2 , R^{3a} och R^{3b} envar avser samma som ovan och R^{3d} är amino(lägre)alkyl, eller dess salt, eller

c) en förening med formeln

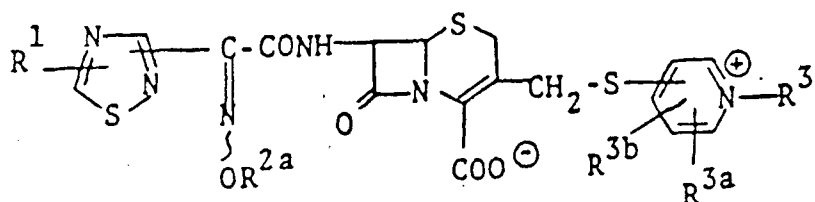


där R^1 och R^2 avser samma som ovan,
eller dess reaktiva derivat i karboxigruppen eller dess salt
bringas att reagera med en förening med formeln



där R^3 , R^{3a} och R^{3b} avser samma som ovan, eller
dess reaktiva derivat i aminogruppen eller dess salt,
varvid erhålles en förening enligt formeln (I), eller

d) från en förening med formeln



Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemaksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR P 2426 694 (07D 501/36)

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

RI

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

2.3-87 Ante-Ch. Kallson-Sjodon
Allekirjoitus