

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753403 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 753403

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.12.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **03.12.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **05.06.1976**

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

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

04.12.1974 US 529398

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Carroll, Ronnie D., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Menetelmä 6-asyylimino-2,2-dimetyyli-3-(5-tetrasolyyli)penaamien ja niiden määrättyjen johdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av 6-acylamino-2,2-dimetyl-3-(5-tetrazolyl)penamer och deras bestämda derivat**

Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, New York, Yhdysvallat.

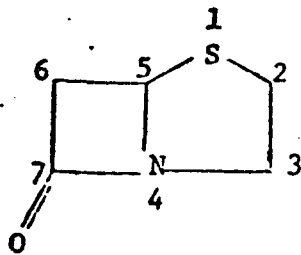
Menetelmä 6-asyyliamino-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penaamien ja niiden määrättyjen johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 6-acylamino-2,2-dimetyl-3-(5-tetrazolyl)penamer och deras bestämda derivat

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää 6-asyyliamino-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penaamien ja niiden tiettyjen tetratsoli-substituoitujen johdannaisten valmistamiseksi. Erikoisesti se koskee kemiallista trans-asyloimismenetelmää 6-(2-fenyyliaasetamido)- tai 6-(2-fenoksiaasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(substituoitu)tetratsol-5-yyli)penaamien ja/tai vastaavien -3-(2-(substituoitu)tetratsol-5-yyli)penaamien muuttamiseksi erilaisiksi 6-asyyliamino-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penaameiksi ja niiden tietyiksi tetratsoli-substituoituiksi johdannaisiksi.

6-asyyliamino-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penaamit ja niiden tietyt johdannaiset, jotka on substituoitu tetratsoliosan 1- tai 2-asemassa, ovat arvokkaita uusia bakteerinvastaisia aineita. Sellaisia yhdisteitä on kuvattu US-patenttihakemuksissa Serial N:ot 407,097, 450,435 ja 491,510, jätetty 17.10. 1973. 12.3.1974 ja 24.7. 1974 vastaavasti.

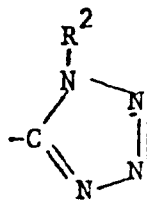
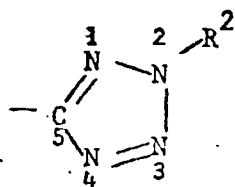
Penisilliinin G ja penisillaanin V transasyloiminen on kuvattu saksalaisessa patentissa 2,255,401. Menetelmän mukaan lähtöpenisillaanien karboksyyli-ryhmät suojataan muodostamalla dimeerinen happoanhydridi ja annetaan reagoida fosforipentakloridin kanssa tertiäärin amiinin läsnäollessa iminokloridin muodostamiseksi, jonka annetaan reagoida alkoholin kanssa iminoeetterin muodostamiseksi. Iminoeetterin annetaan sen jälkeen reagoida asyylihalogenidin kanssa, joka sisältää halutun sivuketjun, ja sen jälkeen käsitellään vedellä halutun 6-asyyliaminopenisillaanihapon saamiseksi.

Yksinkertaisuuden vuoksi nimitetään tässä kuvattuja yhdisteitä penamiin johdannaisiksi. Termin "penaami" on määritellyt Sheehan, et al. julkaisussa the Journal of the American Chemical Society, 75, 3293 (1953), viittaamalla rakenteeseen

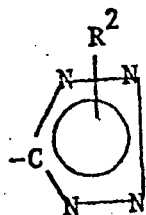


Vaikkakaan termiin penami ei normaalisesti liity mitään stereokemiallista mahdollisuutta, niin keksinnön mukaisten penami-yhdisteiden stereokemia vastaa luonnossa esiintyvien penisilliinien stereokemiaa. Tämän terminologian mukaan hyvin tunnettua antibioottia penisilliiniä G (bentsyylipenisilliini) nimitetään 6-(2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyylipenami-3-karbonihapoksi.

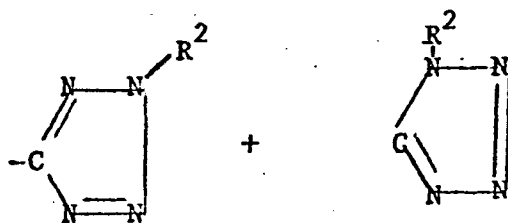
Useat keksinnön mukaisista yhdisteistä ovat myös 5-substituoituja tetratsoleja ja 5-substituoidut tetratsolit voivat esiintyä kahdessa isomeerisessä muodossa, nimittäin:



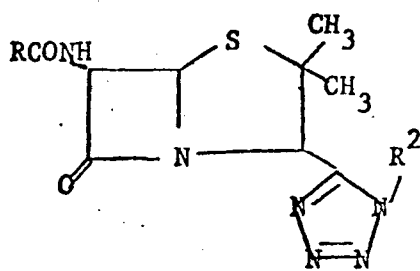
Kuten tämän alan ammattimiehelle on selvää, niin silloin kuin substituentti R^2 on vety esiintyy kaksi muotoa samanaikaisesti dynaamisessa, tautomeerisessa tasapainoseoksessa. Kuitenkin silloin kuin R^2 on muu substituentti kuin vety, edustaa kaksi muotoa erilaisia kemiallisia kokonaisuuksia, jotka nopeasti muuttuvat toisiinsa. Siten yksinkertaisuuden vuoksi rakennetta



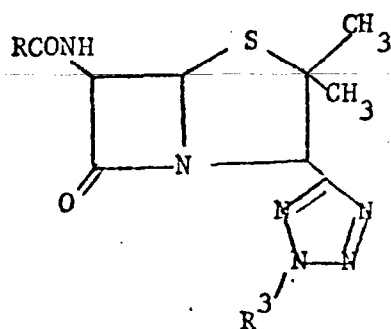
käytetään tässä ekvivalenttina merkitsemään seosta



Keksintö koskee uutta menetelmää arvokkaiden 6-asyyliamino-penami-yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on rakenne I ja II.

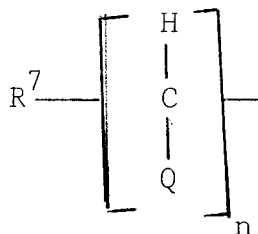


(I)



(II)

ja niiden suolojen valmistamiseksi, joissa rakenteissa R on:



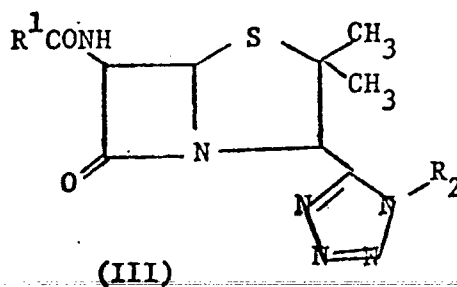
jossa n on 0 tai 1;

R^7 on 1-12 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 2-12 hiiliatomia sisältävä alkenyyli, 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, 5-8 hiiliatomia sisältävä sykloalkenyyli, sykloheptatrienyyli, 1,4-sykloheksadienyyli, 1-aminosykloalkyyli, jossa on 4-7 hiiliatomia, syanometyyli, 5-metyyli-3-fenyyli-4-isoksatsolyyli, 5-metyyli-3-(o-kloorifenyyli)-4-isoksatsolyyli, 5-metyyli-3-(2,6-dikloorifenyyli)-4-isoksatsolyyli, 5-metyyli-3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-4-isoksatsolyyli, 2-alkoksi-1-naftyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia mainitussa alkoksiryhmässä, fenyyli, fenoksi, fenyyllitio, pyridyyllitio, bentsyyli, sydno-nyyli, tienyyli, furyyli, pyridyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, pyrimidinyyli, tetratsolyyli, triatsolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, substituoitu fenyyli, substituoitu fenoksi, substituoitu fenyyllitio, substituoitu pyridyyllitio, substituoitu bentsyyli, substituoitu tienyyli, substituoitu furyyli, substituoitu pyridyyli, substituoitu tetratsolyyli, substituoitu tiatsolyyli, substituoitu isotiatsolyyli, substituoitu pyrimidinyyli, substituoitu triatsolyyli, substituoitu imidatsolyyli ja substituoitu pyratsolyyli, jolloin jokainen substituoitu yksikkö on substituoitu korkeintaan kahdella jäsenellä, joina on fluori, kloori, bromi, hydroksi, hydroksimetyyli, amino, N,N-dialkyyliamino, jossa on 1-4 hiiliatomia kummasakin alkyyliryhmässä, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, aminometyyli, aminoetyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyllitio, 2-aminoetoksi ja N-alkyyliamino, jossa on 1-4 hiiliatomia; ja Q on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, hydroksi, atsido, karbamoyyli, sulfoamino, aminometyyli tai amino; edellytettynä että kun R^7 on 1-aminosykloalkyyli niin n on 0;

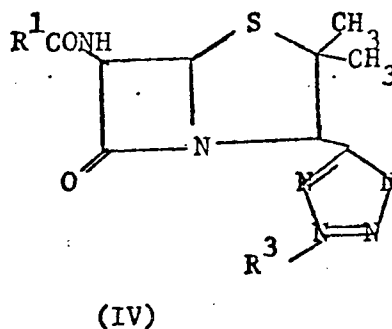
ja edellytettynä että kun R^7 on fenoksi, fenyyllitio, pyridyyllitio, substituoitu fenoksi, substituoitu fenyyllitio ja substituoitu pyridyyllitio ja n on 1, niin Q on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, karbamoyyli tai aminometyyli;

R^3 on vety, 3-8 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksim etyyli, 4-9 hiiliatomia sisältävä 1-(alkanoyylioksi)etyyli, ftalidyylitai tai trialkyyylisilyyli-tetratsolyyli-penaamityypen suojaryhmä, joka on poistettavissa mainitun kaavan mukaisesti mainitusta yhdisteestä, jolloin kukin mainitusta alkyyyliryhmistä sisältää 1-4 hiiliatomia; ja R^2 on vety, 3-8 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksimetyyli, 4-9 hiiliatomia sisältävä 1-(alkanoyylioksi)etyyli, ftalidyylitai tetratsolyyli-penami-typen suojaryhmä, joka on poistettavissa mainitun kaavan mukaisesta mainitusta yhdisteestä; mille menetelmälle on tunnusomais-ta se, että

(a) yhdisteen, jolla on kaava

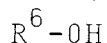


tai



jossa R^1 on $C_6H_5CH_2-$ tai $C_6H_5OCH_2-$ ja R^2 ja R^3 merkitsee samaa kuin edellä, annetaan reagoida vedettömissä olosuhteissa halogenoimisaineen kanssa kun läsnä on ainakin yksi molaarinen ekvivalentti tertiääristä amiinia lämpötilassa alle noin $25^\circ C$ iminohalogenidin muodostamiseksi;

(b) mainitun iminohalogenidin annetaan reagoida lämpötilassa alle noin 25°C alkoholin kanssa, jolla on kaava



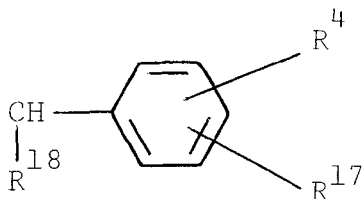
jossa R^6 on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, iminoeetterin muodostamiseksi;

(c) mainitun iminoeetterin annetaan reagoida lämpötilassa 25°C asyylihalogenidin kanssa, jolla on kaava RCOX , jossa R merkitsee samaa kuin edellä ja X on Cl tai Br;

ja

(d) saatua seosta käsitellään vedellä happamissa olosuhteissa lämpötilassa alle 25°C , jolloin kun R^2 tai R^3 on tetratsolyylipenami-typen suojaryhmä poistetaan mainittu suojaryhmä mainitun kaavan mukaisesta mainitusta yhdisteestä.

Kun R^2 on mainittu tetratsolyylipenami-typen suojaryhmä se on ryhmä $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2-\text{R}^{14}$, trialkyylisilyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia jokaisessa alkyyliryhmässä, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Y}$ tai



jossa R^{14} on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, bentsyyli, fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu korkeintaan kahdella substituentilla, joina on nitro, fluori, kloori, bromi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli ja 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi; Y on syano, 2-7 hiiliatomia sisältävä alkoksikarbonyyli, fenoksikarbonyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyylisulfonyyli, fenyylisulfonyyli, tai $-\text{SO}_2-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, jossa R^{15} ja R^{16} on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, bentsyyli tai fenyyli; R^4 ja R^{17} ovat kumpikin vety, nitro, fluori, kloori, bromi, jodi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 2-7 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksi, formyyliseksi, 2-7 hiiliatomia sisältävä alkoksimetoksi, fenyyli tai bentsyylioksi; ja R^{18} on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai fenyyli.

Keksinnön mukaisen menetelmän avulla saadaan laaja valikoima rakenteiden I ja II mukaisia arvokkaita bakteerinvastaisia aineita erittäin puhtaana ja hyvällä saannolla. Menetelmän mukaan voidaan valmistaa näitä aineita olennaisesti vapaina epäpuhtauksista, jotka ovat lähtöisin lähtöaineista, erikoisesti sellaisista epäpuhtauksista, joita muodostuu tiettyjen suojaryhmien kuten trifenyylimetyylin tai substituoidun trifenyylimetyylin poistamisen aikana käytettäessä tavanomaisia menetelmiä ja tetratsolyylipenami-typen suojaryhmien kuten p-metoksibentsyylin ja p-hydroksibentsyylin poistamisen aikana aikaisemmin kuvattua trifluorietikkahappo-anisoli-käsittelyä käyttäen.

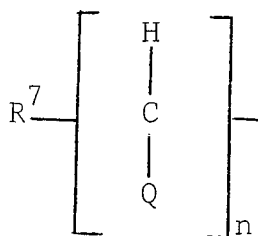
Yksityiskohtaisesti sanottuna tämä keksintö koskee uutta menetelmää 6-asyyliamido-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)-penamien, jolla on rakenteet I ja II, joissa R^2 ja R^3 on vety, tai niiden tetratsoli-substituoitujen johdannaisten valmistamiseksi, joissa R^2 ja R^3 on alkanoyylioksimetyyli, jossa on 3-8 hiiliatomia, 1-(alkanoyylioksi)etyyli, jossa on 4-9 hiiliatomia, tai ftalidyli.

Keksinnön mukaista menetelmää sovelletaan kaavojen III ja/tai IV mukaisiin lähtöaineisiin, joissa R^1 on edullisesti $C_6H_5CH_2$ - tai $C_6H_5OCH_2$ -, R^2 ja/tai R^3 on muu kuin vety, ja silloin kun III ja IV ovat molemmat läsnä, niin R^2 ja R^3 ovat edullisesti samoja, ja se suoritetaan inertissä liuottimessa vedettömissä olosuhteissa lämpötiloissa alle $25^{\circ}C$. Ensimmäisessä vaiheessa edellä mainitun lähtöaineen annetaan reagoida sopivan halogenoimisaineen kanssa happoa sitovan aineen läsnäollessa iminohalogenidin muodostamiseksi. Edustavia liuottimia ovat dikloorimetaani, kloroformi, trikloorietyleeni, tolueni, tetrahydrofuraani, etyleeniglykoli-dimetyylieetteri, nitrometaani, dietyylieetteri, isopropyylieetteri jne. Sopivia halogenoimisaineita ovat fosforipentakloridi, fosforipentabromidi, fosforitrikloridi, fosforitribromidi, fosforioksikloridi, fosgeeni, tio-nyylikloridi, p-tolueenisulfonyylikloridi, oksalyylikloridi jne. Edustavia happoa sitovia aineita ovat tertiääriset amiinit, kuten pyridiini, N,N-dimetyylianiiliini, kinoliini, isokinoliini ja lutiidiini.

Toisessa vaiheessa iminokloridi, iminohalogenidin edullinen muoto muutetaan vastaavaksi iminoeetteriksi antamalla reagoida alemman alkanolin, kuten metanolin, etanolin, propanolin tai butanolin kanssa. Kuitenkin voidaan käyttää muita primäärisiä alkoholeja, joissa

on enemmän kuin 4 hiiliatomia, mutta alkoholit, joissa on 1-4 hiiliatomia ovat edullisia johtuen niiden helposta saatavuudesta ja taloudellisista syistä. Iminoetterin muuttaminen suoritetaan myös vedetömissä olosuhteissa lämpötiloissa alle 20°C ja se suoritetaan tavallisesti eristämättä iminokloridia.

Iminoetterin annetaan sen jälkeen reagoida asyylihalogeni-
din, RCOX kanssa, jossa X on Cl tai Br. Karbonihappo, josta asyyli-
ryhmä johdetaan, voi olla mono- tai polykarbonihappo. Sanontaan
"asyyli" sisältyy karbonihappojen asyyliosat, joita sinänsä ei voida
eristää, mutta jotka siitä huolimatta esiintyvät estereiden, amidien,
happokloridien jne muodoissa. Asyyliosan erikoisen edullinen konfi-
guraatio on seuraava:



jossa n on 0 tai 1; R^7 on 1-12 hiiliatomia sisältävä alkylyli, 2-12 hiiliatomia sisältävä alkenyyli, 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, 5-8 hiiliatomia sisältävä sykloalkenyyli, sykloheptatrienyyli, 1,4-sykloheksadienyyli, 1-aminosykloalkyyli, jossa on 4-7 hiiliatomia, syanometyyli, 5-metyyli-3-fenyyli-4-isoksatsolyyli, 5-metyyli-3-(o-kloorifenyyli)-4-isoksatsolyyli, 5-metyyli-3-(2,6-dikloorifenyyli)-4-isoksatsolyyli, 5-metyyli-3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-4-isoksatsolyyli, 2-alkoksi-1-naftyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia mainituissa alkoksiryhmässä, fenyyli, fenoksi, fenyyllitio, bentsyyli, sydnonyyli, tienyyli, furyyli, pyridyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, pyrimidi-
nyyli, tetratsolyyli, triatsolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, substituoitu fenyyli, substituoitu fenoksi, substituoitu fenyyllitio, substituoitu pyridyyllitio, substituoitu bentsyyli, substituoitu tienyyli, substituoitu furyyli, substituoitu pyridyyli, substituoitu tetratsolyyli, substituoitu tiatsolyyli, substituoitu isotiatsolyyli, substituoitu pyrimidi-
nyyli, substituoitu triatsolyyli, substituoitu imidatsolyyli ja substituoitu pyratsolyyli, jolloin jokainen substituoitu yksikkö on substituoitu korkeintaan kahdella jäsenellä, joina on fluori, kloori, bromi, hydroksi, hydroksimetyyli, amino,

N,N-dialkyylimino, jossa on 1-4 hiiliatomia kummassakin alkyyliryhmässä, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, aminometyyli, aminoetyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylitio, 2-aminoetoksi ja N-alkyylimino, jossa on 1-4 hiiliatomia; ja Q on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, hydroksi, atsidio, karbamoyyli, sulfoamino, aminometyyli tai amino; edellytettynä että kun R^7 on 1-aminosykloalkyyli niin n on 0; ja edellytettynä että kun R^7 on fenoksi, fenyylitio, pyridyylitio, substituoitu fenoksi, substituoitu fenyylitio ja substituoitu pyridyylitio ja n on 1, niin Q on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, karbamoyyli tai aminometyyli.

Sellaisissa edellä määritellyissä tapauksissa, joissa asyyli-ryhmä sisältää emäksisen ryhmän kuten aminon, asyylikloridi voi olla hydrohalogenidi-additiosuolan, edullisesti hydrokloridisuolan muodossa.

Sen jälkeen kun asyylihalogenidi, $RCOX$, on olennaisesti reagoinut lisätään reaktioseokseen kylmää vettä tai natriumkloridin kylmää vesiliuosta. Lievän hydrolyysin tehtävänä on kehittää halogenoimisaineesta ja asyylihalogenidista johdettujen happojen sopiva väkevyys. Kaavojen I, II tai niiden seoksien tuotteet erotetaan sen jälkeen tunnetulla tavalla. Esim. sellaiset tuotteet, jotka eivät sisällä emäksistä ryhmää, voidaan uuttaa happameksi tehdystä vesipitoisesta faasista sopivalla orgaanisella liuottimella, liuotin haihduttaa ja jäännös kileyttää tai saostaa vesipitoisesta tetrahydrofuraanista pH-arvossa noin 7 natriumsuolana. Sellaisten tuotteiden yhteydessä, jotka sisältävät emäksisen ryhmän, happameksi tehty vesipitoinen faasi pestään veteen sekoittuvalla orgaanisella liuottimella, vesipitoinen faasi säädetään pH-arvoon noin 9, minkä jälkeen tuote uutetaan orgaaniseen liuottimeen, josta se voidaan erottaa haihduttamalla tai muuttamalla happoadditiosuolaksi.

Sellaisissa tapauksissa, joissa käytetyt lähtöaineet ovat rakenteiden III ja IV mukaisia yhdisteitä, joissa R^2 ja R^3 ovat silyyli-suojaryhmiä, vesipitoisella laimealla happokäsittelyllä voidaan poistaa nämä ryhmät rakenteen V mukaisten tuotteiden saamiseksi.

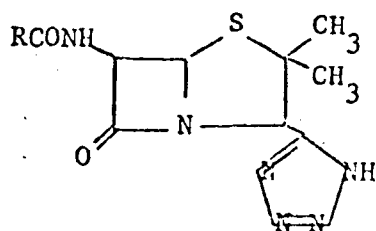
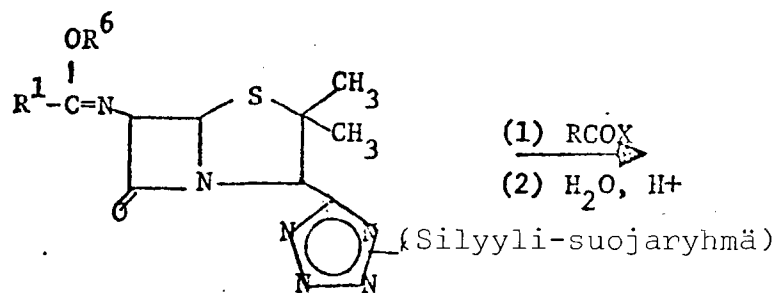
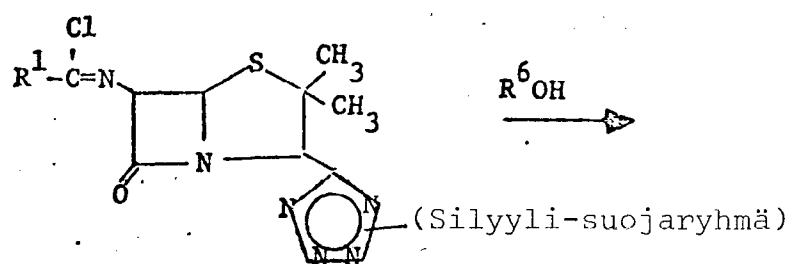
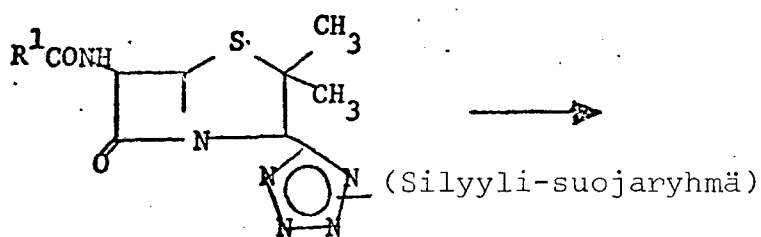
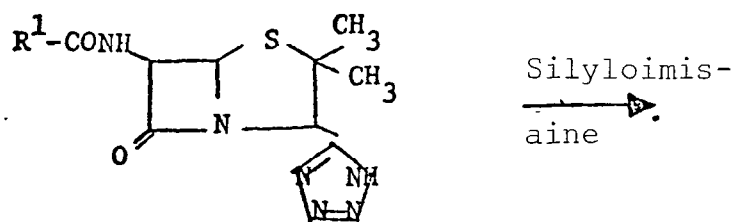
Sellaisissa tapauksissa, joissa tuotteet ovat rakenteiden I mukaisia yhdisteitä, joissa R^2 on tetratsolyylipenami-typen suojaryhmä, poistetaan seuraavassa kuvattavalla menetelmällä.

Vaikkakin keksinnön mukainen kokonaisprosessi voidaan suorittaa tyydyttävästi lämpötiloissa alle noin 25°C niin lämpötilat alueella noin $-60 - +25^{\circ}\text{C}$, ja erikoisesti noin $-35^{\circ} - 0^{\circ}\text{C}$ ovat edullisia. Optimilämpötila iminokloridin muodostamiseksi voi erota optimilämpötilasta iminoeetterin muodostamiseksi, joka vuorostaan voi erota siitä lämpötilasta, joka antaa parhaimman muuttumisasteen transasyloiduiksi tuotteiksi. Optimilämpötila kussakin tapauksessa vaihtelee edullisen alueen sisällä riippuen halogenoimisaineesta, liuottimesta, alkoholista, asyylikloridista, tuotteista jne. Luonnollisesti tässäkin on vallitsevana käytetty reaktioaika/lämpötila-suhde, joka on yleinen kaikille kemiallisille reaktioille. Niinpä prosessissa saadaan parhaimmat tulokset silloin kun kukin vaihe suoritetaan edullisen lämpötila-alueen sellaisessa korkeimmassa lämpötilassa, jossa haluttu reaktio tapahtuu mahdollisimman pienine sivureaktioineen.

Keksinnön mukainen prosessi voidaan suorittaa käyttäen erilaisia rakenteiden III ja IV mukaisia aineita, jotka eroavat ryhmien R^2 ja R^3 suhteen. Tätä kuvaa seuraavat reaktiokaaviot.

Kaavio A

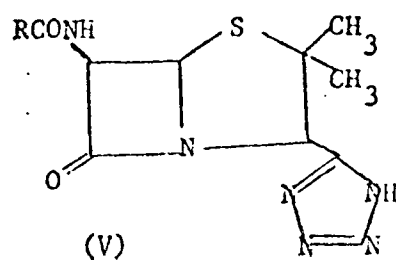
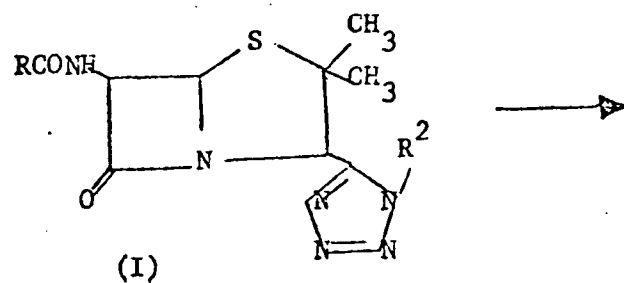
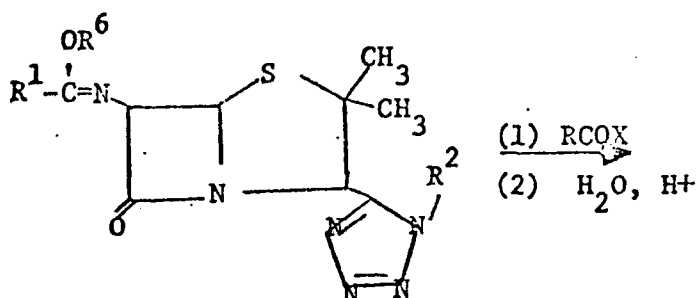
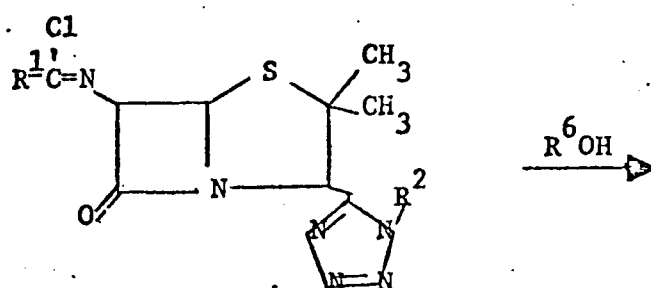
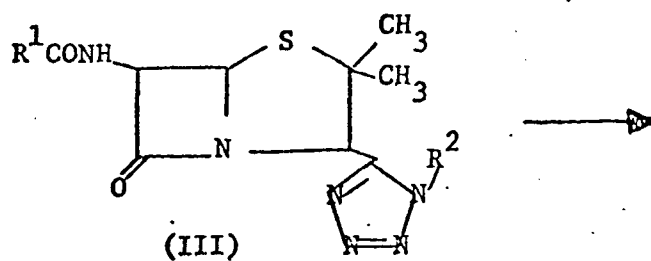
Tetratsolyylipenami-typen suojaaminen silyloimisaineella.



(V)

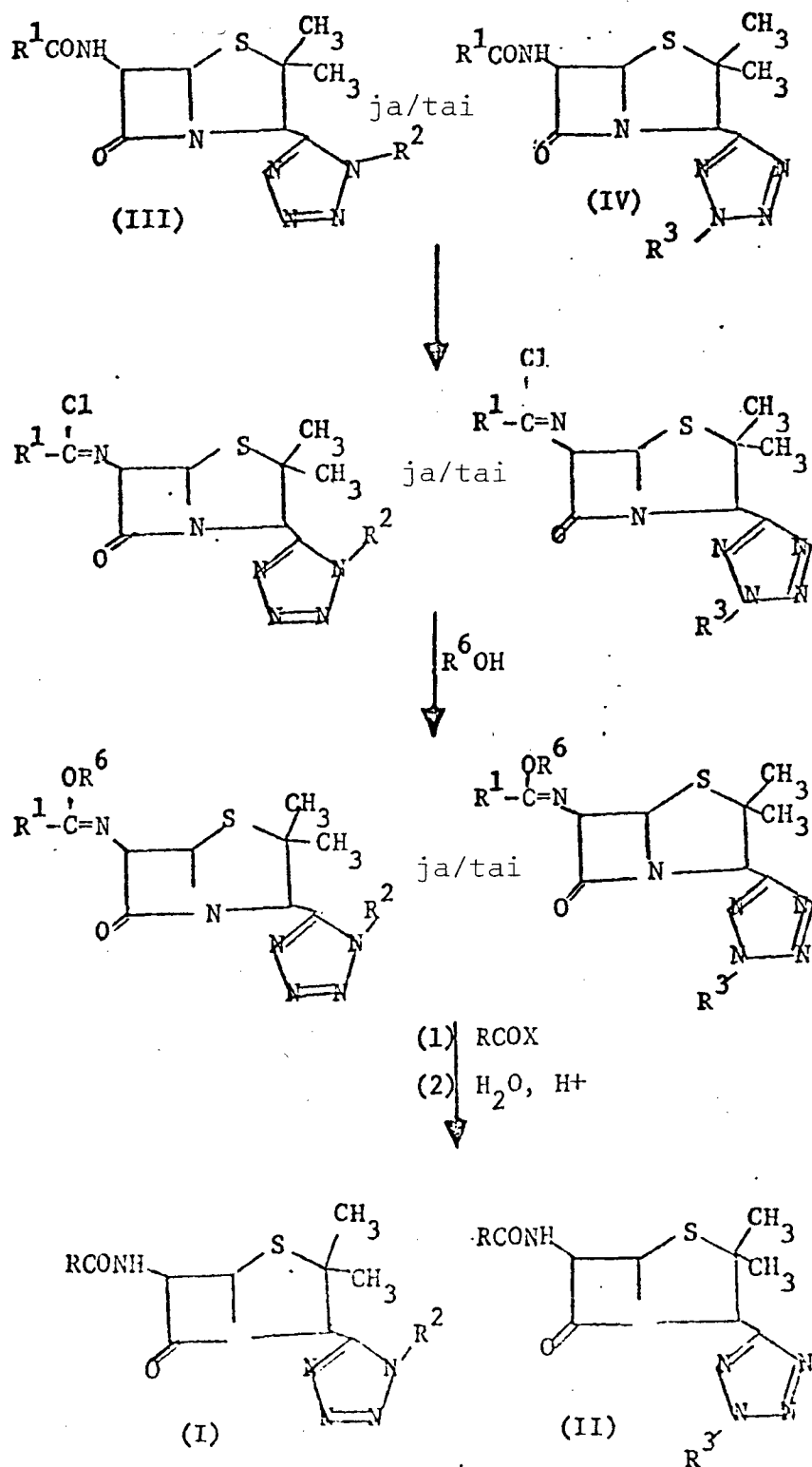
Kaavio B

Silloin kun R^2 on tetratsolyylipenami-typen suojarahmä, joka on muu kuin silyyli-suojarahmä.



Kaavio C

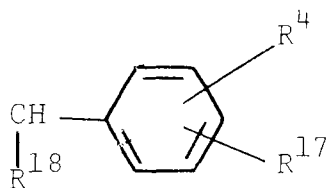
Tetratsoli-substituoidut tuotteet, joissa R^2 ja R^3 on alkanoyylioksimetyyli, alkanoyylioksietyyli tai ftalidylyli. Kun käytetään R^2 -substituoidun tetratsolyyli-penamin ja R^3 -substituoidun tetratsolyyli-penamin seosta, ovat R^2 ja R^3 edullisesti samoja.



Haluttaessa kaavan V mukaisia tuotteita vetyatomi lähtöaineen 6-(2-fenyyliaasetamido)- tai 6-(2-fenoksiasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penamin tetratsoli-renkaassa korvataan aikaisemmin määritellyllä tetratsolyyli-penaami-typen suojaryhmällä. Edullinen tetratsolyyli-penaami-typen suojaryhmä on trialkyyylisilyyli, koska sellainen ryhmä voidaan helposti substituoida tetratsoli-osaaan ja helposti poistaa kuvatuissa lievissä olosuhteissa. Erikoisen edullisia suojaryhmiä ovat tialkyyylisilyyli-yksiköt, joissa on 1-4 hiiliatomia kussakin alkyyliryhmässä.

Keksinnön mukaisesti tetratsolyyli-penaami-typen suojaryhmä määritellään miksi tahansa tunnetuksi ryhmäksi tai ammattimiehelle selväksi ryhmäksi, jota voidaan käyttää (a) kaavojen I ja II mukaisten yhdisteiden synteesiä varten, joissa R^2 ja R^3 on muu kuin vety, tässä kuvatun menetelmän avulla, ja (b) voidaan poistaa olosuhteissa, joissa -laktaami- ja tetratsoli-rengasjärjestelmät pysyvät olennaisesti muuttumattomina, kaavan V mukaisten yhdisteiden saamiseksi. Kaava V on ekvivalentti kaavojen I ja II suhteen, joissa R^2 ja R^3 vastaavasti on vety.

Tetratsolyyli-penaami-typen suojaryhmän luonne ei ole kriittinen tässä keksinnössä. Sen kyky suorittaa edellä kuvattu spesifinen tehtävä on tärkeämpi kuin rakenne. Tarkoituksenmukaisten suojaryhmien valikoiminen ja identifioiminen voidaan helposti suorittaa tunnetulla tavalla. Ryhmän sopivuus ja tehokkuus tetratsolyyli-penaami-typen suojaryhmänä tässä keksinnössä määrätään käyttämällä kaavan III tai IV mukaista yhdistettä, jossa R^2 tai R^3 on kysymyksessä oleva yksikkö, reaktiokomponenttina tässä kuvatussa menetelmässä kaavan V mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Edullisia ryhmiä, jotka toteuttavat tetratsolyylipenaami-typen suojaryhmien edellä esitetyt kriteerit, ovat $-C(=O)-O-R^{14}$, $-SO_2-R^{14}$, trialkyyylisilyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia jokaisessa alkyyliryhmässä, $-CH_2CH_2Y$ ja

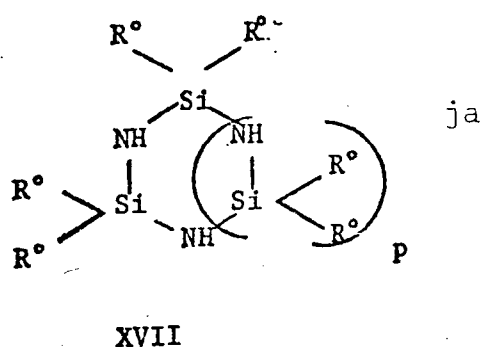


jossa R^{14} on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, bentsyyli, fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu korkeintaan kahdella yksiköllä, joina on nitro, fluori, kloori, bromi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi; Y on syano, 2-7 hiiliatomia sisältävä alkoksikarbonyyli, fenoksikarbonyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyylisulfonyyli, fenyyllisulfonyyli tai $-SO_2-NR^{15}-R^{16}$, jossa R^{15} ja R^{16} on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, bentsyyli tai fenyyli; R^4 ja R^{17} on vety, nitro, fluori, kloori, bromi, jodi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 2-7 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksi, formyyliseksi, 2-7 hiiliatomia sisältävä alkoksimetoksi, fenyyli tai bentsyylioksi; ja R^{18} on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai fenyyli.

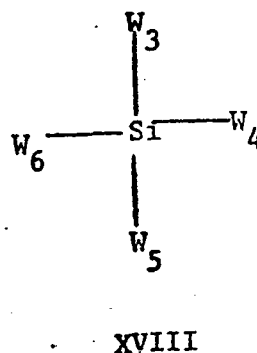
Kuten on tunnettua täällä alalla niin muut ryhmät, kuten fenasyyli, substituoitu fenasyyli, trifenyylimetyyli ja substituoitu trifenyylimetyyli, voivat myös toimia tetratsolyyli-penaamitypen suojaryhminä.

Kuten on tunnettua täällä alalla niin muuttujat R^2 ja R^3 silloin kun ne ovat alkanoyylioksimetyyli-1-(alkanoyylioksi) etyyli ja ftalidyli, ovat tietyssä mielessä tetratsolyyli-penami-typen suojaryhmiä. Kuitenkaan sellaisia ryhmiä ei voida poistaa ilman β -laktaamirenkaan olennaista hajoamista ja siten ne eivät täytä tetratsolyyli-penami-typen suojaryhmän edellä esitettyjä kriteerioita.

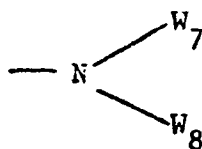
Edellä esitetyssä kaaviossa Λ kuvataan tetratsolyyli-penami-typen suojaaminen silyyliryhmillä. Vaikkakin trialkyylisilyyli-suojaryhmät ovat edullisia, kuten edellä on osoitettu, niin muut silyyliryhmät, jotka ovat käyttökelpoisia tetratsolyylipenaamitypen suojaryhminä, ovat tunnettuja täällä alalla, erikoisesti sellaiset, jotka on johdettu silyloimisaineesta, joilla on kaavat



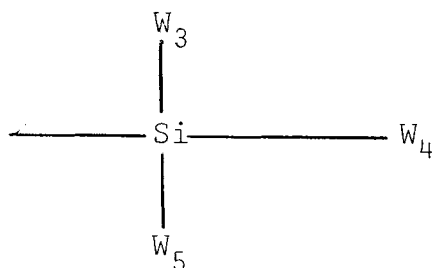
ja



jossa W_3 on halogeeni tai W_4 ja W_4 ja W_5 on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, fenyyli, bentsyyli, tolyyli tai dimetyyliamino-bentsyyli, jolloin ainakin toinen mainituista substitueista W on muu kuin halogeeni ja vety; R on 1-7 hiiliatomia sisältävä alkyyli; p on kokonaisluku 1 tai 2; ja W_6 on halogeeni tai ryhmä



jossa W_7 on vety tai 1-7 hiiliatomia sisältävä alkyyli ja W_8 on vety tai 1-7 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai ryhmä



Silyyliryhmät liitetään tetratsolyyli-yksikköön sinänsä tunnetulla tavalla (katso esim. "Silylation of Organic Compounds", Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois. Silyloimisreaktio suoritetaan vedettömässä inertissä liuottimessa, so. edellä kuvatussa

vedettömässä, ei-hydroksyyli-liuottimessa, ja edullisesti lämpötilassa $-40 - +10^{\circ}\text{C}$. Reaktio suoritetaan usein happoa sitovan aineen, nimittäin emäksen kuten alkalimetallikarbonaatin tai tertiäärisen amiinin, esim. dietyylianiiliinin, pyridiinin, kinoliinin tai lutiidiinin läsnäollessa. Emäs voi olla osa silyloimisaineesta, kuten on laita silloin kuin silyloimisaineella on kaava XVIII, jossa W_6 on $-NW_7W_8$, tai kaava XVII, ja mainittua ainetta käytetään yhdistelmänä kaavan XVIII mukaisen yhdisteen kanssa, jossa W_6 on halogeeni.

Sopivia edustavia silyloimisaineita on kuvattu US-patenttijulkaisussa 3,499,909, kuten trimetyylikloorisilaani, heksametyylidisilatsaani, trietyylikloorisilaani, metyylietrikloorisilaani, dimetyylidikloorisilaani, trietyylibromisilaani, tri-n-propyylikloorisilaani, bromimetyylidimetyylikloorisilaani, tri-n-butylikloorisilaani, metyylidietyylikloorisilaani, dimetyylietyylikloorisilaani, fenyylidimetyylibromisilaani, bentsyylimetyylietyylikloorisilaani, fenyylietyylietymetyylikloorisilaani, trifenylikloorisilaani, trifenyylifluorisilaani, tri-o-tolylikloorisilaani, tri-p-dimetyyliaminofenyylikloorisilaani, N-etyylitrietyylisilyyliamiini, heksaetyylidisilatsaani, trifenyylisilyyliamiini, tri-n-propyylisilyyliamiini, tetraetyylidimetyylidisilatsaani, tetrametyylidietyyli-disilatsaani, tetrametyylidifenyylidisilatsaani, heksafenyylidisilatsaani, heksap-tolyylidisilatsaani jne ja niiden seokset. Sama vaikutus saadaan heksa-alkyyli-syklotrisilatsaaneilla tai okta-alkyyli-syklotetrasilatsaaneilla. Muita sopivia silyloimisaineita ovat silyyliamidit ja silyyliureidit kuten trialkyylisilyyliasetamidi ja bis-trialkyylisilyyliasetamidi, kuten on esitetty US-patenttijulkaisussa 3,499,909. Kuitenkin edulliset silyloimisaineet ovat trialkyylisilyylikloridit, joissa on 1-4 hiiliatomia kussakin alkyyli-ryhmässä, ja heksametyylidisilatsaani sekä niiden seokset, johtuen niiden kokonaisreaktiivisuudesta, saatavuudesta, käsittely yksinkertaisuudesta ja tyydyttävistä saannoista. Yksinkertaisuuden vuoksi liuotin ja happoa sitova aine silyyli-tetratsolyyli-penami-typen suojaryhmän liittämiseksi ovat edullisesti samat kuin liuotin ja happoa sitova aine, joita käytetään keksinnön mukaisessa menetelmässä iminohalogenidin valmistamiseksi.

Sen jälkeen kun silyyli-tetratsolyyli-penami-typen suojaryhmä on liitetty, niin rakenteiden III ja IV, joissa R^2 ja R^3 on kumpikin silyyli-tetratsolyyli-penami-typen suojaryhmä, mukaisten yh-

disteiden seos saatetaan reaktioon läpi koko keksinnön mukaisen prosessin. Tämä suoritetaan edullisesti eristämättä silyloituja yhdisteitä.

Iminohalogenidi-välituotteen muodostuminen aikaansaadaan antamalla rakenteiden III ja IV mukaisten yhdisteiden, joissa R^1 on edullisesti $C_6H_5OCH_2-$ tai $C_6H_5CH_2-$ ja R^3 ja R^4 on muu kuin vety, reagoida halogenoimisaineen kanssa. Yhdisteiden, joissa R^1 on muu kuin $C_6H_5CH_2-$ tai $C_6H_5OCH_2-$, käyttäminen on selvää tämän alan ammattimiehelle, esim. R^1 voi olla CH_3- , CH_3CH_2- , $CH_3(CH_2)_5-CH_2-$, sykloheksyyylimetyyli, naftyyli, stearyyli, furyyli jne. Kuitenkin $C_6H_5CH_2-$ ja $C_6H_5OCH_2-$ ovat edullisia johtuen niiden helpposta saatavuudesta, käsittelyn yksinkertaisuudesta ja β -laktaamirenkaan suojauksen tehokkuudesta keksinnön mukaisen prosessin aikana.

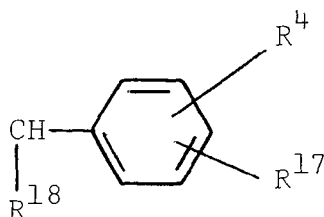
Edullisia liuottimia keksinnön mukaista prosessia varten ovat metyleenikloridi, kloroformi, trikloorietyleeni ja tolueni. Edullisia happoa sitovia aineita ovat tertiääriset amiinit, pyridiini, N,N-dimetyylianiiliini, kinoliini, isokinoliini ja lutidiini. Vaikkakin mitä tahansa edellä mainittua halogenoimisainetta voidaan käyttää niin PCl_5 , $SOCl_2$ tai $COCl_2$ ovat edullisia ja PCl_5 on erikoisen edullinen johtuen taloudellisista seikoista ja käsittelyn yksinkertaisuudesta.

Suhteelliset määrät happoa sitovaa ainetta ja happoa muodostavia reaktiokomponentteja lasketaan edullisesti sellaisiksi, ettei kumpaakaan ole läsnä suurena ylimääränä minään aikana ja että aikaansaadaan lievästi happamet olosuhteet hydrolyysin viimeisessä vaiheessa. Tavallisesti käytetään suunnilleen ekvimolaariset määrät kaavan III ja IV mukaisia lähtöaineita tai niiden seoksia, halogenoimisainetta ja asyylihalogenidia. Kuitenkin pienet ylimäärät halogenoimisainetta ja asyylihalogenidia ovat edullisia enemmän kalliiden lähtöaineiden reaktion saamiseksi täydelliseksi. Iminohalogenidin muuttamiseksi iminoeetteriksi käytettävää alkoholia käytetään tavallisesti ylimäärä reaktion saamiseksi täydelliseksi ja reaktion varmistamiseksi halogenoimisaineen minkä tahansa ylimäärän kanssa. Kuten edellä on mainittu niin keksinnön mukainen prosessi suoritetaan edullisesti lämpötilassa alueella noin $-60 - +25^{\circ}C$ ja erikoisesti noin $-31 - 0^{\circ}C$.

Kun keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan kaavion A mukaan, jossa tetratsolyyli-penami-typen suojaryhmä on silyyliryhmä, reaktion viimeinen hydrolyysivaihe toimii myös tehokkaasti silyyliryhmän poistamiseksi, jolloin saadaan suoraan rakenteen V mukaisia tuotteita.

tetratsolyyli-penami-typensuojaryhmän helppoa poistoa on kaaviolla A lisäksi se etu, että sitä voidaan käyttää rikkiä sisältäviä tuotteiden valmistamiseksi, joita ei helposti saada käyttämällä lähtöaineita, jotka antavat tuotteita, joista tetratsolyylipenami-typen suojaryhmä parhaiten poistetaan katalyyttisen hydrogenolyysin avulla.

Kun keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan kaavion B mukaan, tetratsolyyli-penami-typen suojaryhmä, R^2 , liitetään rakenteen III mukaiseen lähtöaineeseen tetratsolirenkaan muodostamisen aikana. Rakenteen III mukaista lähtöainetta käsitellään sen jälkeen prosessissa vastaavan iminohalogenidin ja iminoeetterin muodostamiseksi ja annetaan reagoida $RCOX:n$ ($X=Cl$ tai Br) kanssa kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa R^2 on edellä määritelty tetratsolyylipenami-typen suojaryhmä. Suositeltavia tetratsolyylipenami-typen suojaryhmiä, R^2 , ovat kaaviossa B $-COOR^{14}$, $-SO_2-R^{14}$, $-CH_2CH_2Y$ ja



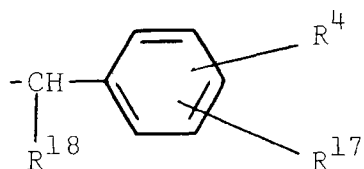
jossa R^{14} , Y , R^4 , R^{17} ja R^{18} merkitsee samaa kuin edellä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^2 on jokin edellä mainituista tetratsolyylipenami-typen suojaryhmistä, käsitellään sen jälkeen lievissä olosuhteissa suojaryhmän poistamiseksi ja haluttujen kaavan V mukaisten tuotteiden saamiseksi. Kun R^2 on $-COOR^{14}$ tai $-SO_2R^{14}$, jolloin R^{14} merkitsee samaa kuin edellä, suojaryhmä poistetaan edullisesti lievällä alkaalisella hydrolyysillä, mutta kuitenkin voidaan myös käyttää käsittelyä nukleofiilillä, kuten amiinilla, tiolilla tai tiolaatti-anionilla. Hydrolyysi suoritetaan tavallisesti saattamalla lähtöaine kosketukseen vesipitoisen tai osittain vesipitoisen liuotinjärjestelmän kanssa lämpötilassa tavallisesti alueella noin $-5 - +30^\circ C$ ja edullisesti noin $10-25^\circ C$, pH-alueella noin $7,5 - 9,5$, ja tavallisesti noin $8,5$, siihen saakka kunnes hydrolyysi on olennaisesti päättynyt. Reaktio päättyy täydellisenä tavallisesti noin 1 tunnissa. On tavallista vaikkakaan ei olennaista käyttää ko-liuotinta tässä menetelmässä. Ko-liuottimet, joita voidaan käyttää, ovat sellaisia, jotka sekoittuvat veden kanssa ja liuottavat lähtöpenami-yhdisteen. Tyypillisiä esimerkkejä ko-

liuottimista, joita voidaan käyttää, ovat asetoni, alemmat alkanolit, kuten metanoli ja etanoli, etyleeniglykoli, etyleeniglykolin mono- ja di(alempi-alkyyli)etterit, kuten 2-metoksietanoli ja 1,2-dimetoksietani, tetrahydrofuraani, dioksaani ja asetonitriili. Tuote erotetaan sinänsä tunnetulla tavalla.

Kun tetratsolyylipenami-typen suojaryhmä, R_2 , on $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Y}$, jossa Y on elektronia puoleensa vetävä ryhmä, niin $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Y}$ -ryhmä poistetaan taaksepäin suunnatun Michael-reaktion avulla. Sellainen reaktio on hyvin tunnettu tällä alalla. (Esim. "Modern Synthetic Reactions," W. A. Benjamin, Inc., New York, 1965, sivu 207). Tyypillisiä elektroneja puoleensa vetäviä ryhmiä ovat syano, 2-7 hiiliatomia sisältävä alkoksikarbonyyli, fenoksikarbonyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyylisulfonyyli, fenyylisulfonyyli ja $\text{SO}_2-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, jossa R^{15} ja R^{16} merkitsevät vetyä, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylä, bentsyyliä tai fenyyliä. Taaksepäin suunnatussa Michael-reaktiossa käsitellään kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R merkitsee samaa kuin edellä ja R^2 on $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Y}$, noin yhdellä ekvivalentilla emästä käyttämällä olosuhteita, jotka ovat tunnettuja taaksepäin suunnattujen Michael-reaktioiden yhteydessä, mutta jotka soveltuvat käytettäväksi myös penamirengasjärjestelmän kanssa. Mainittua kaavan I mukaista yhdistettä käsitellään noin yhdellä ekvivalentilla suhteellisesti ei-nukleofiilista emästä, ei-hydroksyyli-liuottimessa lämpötilassa alueella noin $0-20^\circ\text{C}$ aikana noin 10 minuutista 2 tuntiin Journal of the Chemical Society, (London), Part B, 5867 (1970)).

Kun kaaviota B käytetään kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R merkitsee samaa kuin edellä ja R^2 on



jossa R^4 ja R^{17} on vety, NO_2 , F, Cl, Br, J, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 2-7 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksi, formyyliseksi, 2-7 hiiliatomia sisältävä alkoksimetoksi, fenyyli tai bentsyylioksi; ja R^{18} on vety, 1-7 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai fenyyli, tetratsolyyli-penami-typen

suojaryhmä poistetaan edullisesti katalyyttisen hydrogenolyysin avulla. Tämä ryhmä voidaan myös poistaa solvolyyysin avulla trifluorietikkahapossa. Edullinen katalyyttinen hydrogenolyysi suoritetaan käyttämällä sinänsä hyvin tunnettuja menetelmiä tällä alalla, esim. sellaisia, jotka on kuvannut Augustine julkaisussa "Catalyci Hydrogenation", Marcel Dekker, Inc., New York, 1965 siv. 139-142. Kuten tämän alan ammattimiehelle on selvää niin olosuhteet on kuitenkin valittava sellaisiksi, jotka soveltuvat käytettäväksi penamirungon β -laktaamisyksikön kanssa. Erikoisen sopivassa menetelmässä ravistetaan tai sekoitetaan reaktiokomponentin liuosta inertissä liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, etyyliasetaatissa tai vedessä tai niiden seoksessa katalyytin kuten hiilellä olevan palladiumin ja vedyn läsnäollessa. Kun hydrogenolyysi on päättynyt poistetaan katalyytti suodattamalla ja tuote otetaan talteen haihduttamalla liuotin. Katalyyttiä käytetään tavallisesti määrässä noin 10-100 paino-% laskettuna penami-lähtöaineesta, jolloin vetypaine voi vaihdella ympäristön paineesta noin 100 ilmakehään. Suunnilleen huoneenlämpötilassa reaktio tapahtuu muutamassa tunnissa.

Rakenteiden I ja II mukaisia tetratsoli-substituoituja bakteerinvastaisia tuotteita, joissa R^2 ja R^3 on alkanoyylioksimetyyli, alkanoyylioksimetyyli tai ftalidyli ja R^2 merkitsee samaa kuin edellä, saadaan silloin kun keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan kaavion C mukaan. Kaavan III tai IV mukaiset lähtöaineet ovat edullisesti sellaisia, joissa R^2 ja R^3 vastaavasti ovat alkanoyylioksimetyyli, jossa on 3-8 hiiliatomia, 1-(alkanoyylioksi)etyyli, jossa on 4-9 hiiliatomia, tai ftalidyli. Vaihtoehtoisesti lähtöaineet voivat olla kaavan III ja IV mukaisten yhdisteiden seoksia, jossa R^2 ja R^3 merkitsee samaa kuin mitä juuri edellä on esitetty. Sellaisten lähtöaineiden valmistus kuvataan myöhemmin. Näitä lähtöaineita käsitellään keksinnön mukaisessa menetelmässä aikaisemmin kuvatulla tavalla haluttujen tetratsoli-substituoitujen tuotteiden saamiseksi, jotka ovat voimakkaita bakteerinvastaisia aineita. Kun kaaviossa C käytetään lähtöaineiden edellä mainittuja seoksia tuotteet ovat seoksia, joissa R on asyyli ja R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin lähtöaineiden yhteydessä. Tuotteiden seokset voidaan erottaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan, kuten silikageeli-kromatografian avulla.

Kaavan V ja kaavan I ja II mukaiset 7-asyyliamido-2,2-dime-
tyyli-3-(5-tetratsolyyli)penamit, joissa R^2 ja R^3 on alkanoyylioksi-
metyyli, alkanoyylioksietyyli tai ftalidyyli, ovat arvokkaita baktee-
rinvastaisia aineita in vitro ja in vivo gram-positiivisten ja gram-
negatiivisten bakteerien laajaa ryhmää vastaan. Niiden käyttökel-
poinen aktiiviteetti voidaan helposti todeta in vitro kokeilla erilai-
sia organismeja vastaan aivosydäninfuusioväliaineissa käyttämällä
kaksinkertaista sarjalaimennustekniikkaa. Niiden in vitro aktiviteet-
ti tekee ne käyttökelpoisiksi paikallista käyttöä varten voiteiden,
kreemien ja senkaltaisten muodossa tai steriloimistarkoituksia varten,
esim. sairaalavälineiden steriloimiseksi. Ne ovat myös tehokkaita
bakteerinvastaisia aineita in vivo eläimissä mukaanluettuna ihminen,
ei ainoastaan annosteltaessa parenteraalisesti vaan myös annostelta-
essa suun kautta. Suun kautta ja parenteraalisesti annettu annospi-
toisuus on yleensä suuruusluokkaa korkeintaan 200 mg/kg ja 100 mg/kg
ruumiinpainoa päivässä vastaavasti.

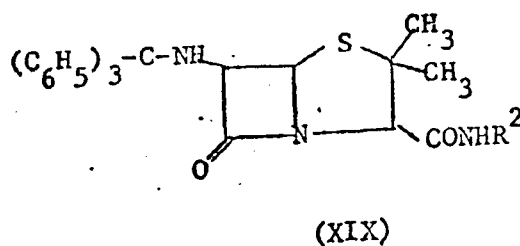
Sellaisia tarkoituksia varten voidaan käyttää puhtaita aineita
tai niiden seoksia muiden antibioottien kanssa. Niitä voidaan annos-
tella yksinään tai yhdistelmänä farmaseuttisen kantoaineen kanssa
riippuen valitusta annostelutavasta ja farmaseuttisesta käytännöstä.
Esim. niitä voidaan annostella suun kautta tabletteina, jotka sisäl-
tävät sellaisia lisäaineita kuin tärkkelystä, maitosokeria, tietyn
tyyppisiä saveja jne tai kapsелеina yksinään tai seoksina samojen
tai ekvivalenttisten lisäaineiden kanssa. Niitä voidaan myös annos-
tella suun kautta eliksiireinä tai suspensioina, jotka voivat sisäl-
tää maku- tai väliaineita, tai ne voidaan infektoida parenteraalises-
ti, so. lihaksensisäisesti tai ihonalaisesti. Parenteraalista annoste-
lua varten niitä parhaiten käytetään steriilinä vesiliuoksena, joka
voi olla joko yksinään vettä, isotoonista suolaliuosta, isotoonista
dekstroosiliuosta, Ringerin liuosta, tai ei-vesipitoisessa, kuten
kasvisalkuperää (puuvillansiemen, maapähkinäöljy, maissi, seesami)
olevassa öljyssä ja muissa ei-vesipitoisissa väliaineissa, jotka ei-
vät häiritse valmistetaan terapeuttista vaikutusta ja eivät ole myr-
kyllisiä käyteyssä tilavuudessa tai annospitoisuudessa (glyseroli,
propyleeniglykoli, sorbitoli). Lisäksi voidaan valmistaa koostumuk-
sia, joista tehdään liuosvalmisteita välittömästi ennen annostelua.
Sellaiset koostumukset voivat sisältää nestemäisiä laimennusaineita,

esim. propyleeniglykoleja, dietyylikarbonaatteja, glyserolia, sorbitaalia jne., puskuroimisaineita samoin kuin paikallisia anesteettisia aineita ja epäorgaanisia suoloja haluttujen farmakologisten ominaisuuksien saamiseksi.

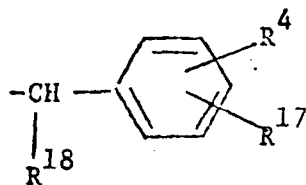
Lähtöaineiden valmistus

Rakenteen III mukaiset lähtöaineet, joissa R^2 on tetratsolyy-lipenami-typen suojarahma, joka on muu kuin silyyliryhma, valmistetaan seuraavasti.

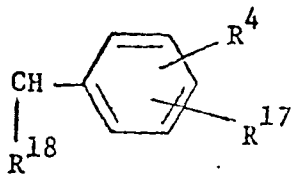
Ensimmäisessä vaiheessa 6-(trifenyyylimetyyliamino)-penisillaa-nihappo (Sheehan et al., J. Am. Chem. Soc. 81, 5838, 1959) muutetaan amidiksi, jolla on kaava XIX



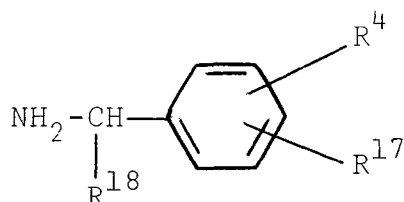
jossa R^2 on ryhmä $-COOR^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-CH_2CH_2Y$ tai



joissa R^4 , R^{14} , R^{17} , R^{18} ja Y merkitsevät samaa kuin edellä.
Silloin kun R^2 on $-CH_2CH_2Y$ tai



amidi valmistetaan aktivoimalla 6-(trifenyyylimetyyliamino)-penisillaanin hapon 3-karboksiryhmä, esim. muodostamalla seka-anhydridi ja sen jälkeen antamalla seka-anhydridin reagoida ekvimolaarisen määrän kanssa kaavan $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Y}$ tai kaavan



mukaista amiinia. Siten seka-anhydridin muodostaminen käsittää 6-(trifenyyylimetyyli)penisillaanin hapon tarkoituksenmukaisen karboksylaattisuolan reagoimisen inertissä orgaanisessa liuottimessa suunnilleen ekvimolaarisen määrän kanssa pivaloyylikloridia tai alempi-alkyyli-klooriformaattia. Tarkoituksenmukaiset suolat ovat esim. alkalimetallisuolat, kuten natrium- tai kaliumsuolat, ja amiinisuolat, kuten trietyyliammonium-, pyridinium-, N-etyyliperidinium- tai N,N-dimetyyli-aniliniumsuola. Sopivia liuottimia ovat klooratut hiilivedyt, kuten kloroformi, metyleenikloridi; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni ja ksyleeni; ja eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani ja 1,2-dimetoksietaani. Reaktio suoritetaan tavallisesti lämpötilassa noin $-50 - +30^\circ\text{C}$ ja edullisesti noin 0°C :ssa ja se päättyy noin tunnissa. Tuote erotetaan suodattamalla liukenevattomat aineet pois ja haihduttamalla liuotin tyhjiössä raakaa anhydridin saamiseksi. Seka-anhydridi-tuotetta ei tarvitse eristää. Sitä voidaan käyttää in situ reaktiota varten amiinin kanssa saattamalla reaktiokomponentit kosketukseen inertissä liuottimessa noin 0,5 - 2,0 tunnin ajaksi lämpötilassa alueella noin $-30 - +30^\circ\text{C}$ edullisesti noin 0°C :ssa. Samat liuottimet kuin mitä on mainittu seka-anhydridin muodostamisen yhteydessä ovat myös käyttökelpoisia tätä reaktiota varten.

Kun tämä reaktio suoritetaan veden kanssa sekoittumattomassa liuottimessa eristetään tuote tavallisesti pesemällä reaktioseos vedellä ja sen jälkeen väkevöimällä orgaaninen liuotin kuiviin tyhjiössä raakatuotteen saamiseksi. Viimeksimainittua tuotetta voidaan käyttää välittömästi vaihetta 2 varten tai haluttaessa se voidaan puhdistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Toisinaan on sopivaa ainoas-

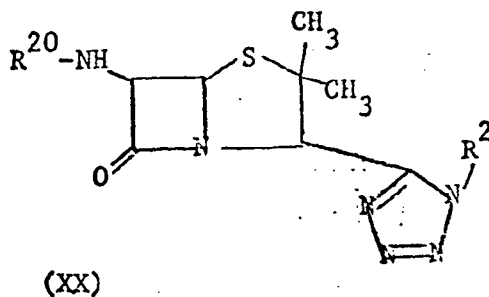
taan pestä reaktioseos vedellä ja sen jälkeen käyttää siten saatua amidiliuosta suoraan vaiheessa 2.

Silloin kun R^2 on $-C(=O)-O-R^{14}$ tai $-SO_2T^{14}$, kaavan XIX mukainen amidi valmistetaan antamalla 6-(trifenyyylimetyyliamino)penisillaanin hapon reagoida tarkoituksenmukaisen isosyanaatin kanssa, jolla on kaava $R^{14}-O-C(=O)-N=C=O$ tai $R^{14}-SO_2-N-C=O$. Reaktio suoritetaan tavallisesti saattamalla käytännöllisesti katsoen ekvivalentit määrät reaktiokomponentteja kosketukseen inertissä orgaanisessa liuottimeksa lämpötilassa alueella noin $0-30^\circ\text{C}$ noin 1-20 tunnin ajaksi. Tuote voidaan eristää yksinkertaisesti poistamalla liuotin tyhjöissä tai amidin liuosta voidaan käyttää in situ vaihetta 2 varten. Isosyanaatti, jolla on kaava $R^{14}-O-(C=O)-N=C=O$, valmistetaan antamalla karbamaatin, jolla on kaava $R^{14}-O-C(=O)-NH_2$, reagoida oksalylikloridin kanssa.

Vaiheessa 2 vaiheesta 1 saatu tuote tai sen transformaattituote, jossa mikä tahansa fenolinen hydroksiryhmä on suojattu muuttamalla formylylioksi-, alkanoyylioksi- tai alkoksimeetyyli-ryhmäksi, muutetaan imidoyylikloridiksi antamalla mainitun amidin reagoida inertissä orgaanisessa liuottimeksa fosgeenin ja tertiäärin amiinin kanssa. Noin 1 molaarinen ekvivalentti fosgeenia käytetään tavallisesti, mutta toisinaan käytetään määrää aina noin 2 tai 3 molaarista ekvivalenttia. Tertiääristä amiinia on edullisesti läsnä määrässä, joka on yhtä suuri tai suurempi kuin fosgeenin määrä. Reaktio suoritetaan lämpötilassa alueella noin $-20 - +30^\circ\text{C}$ tai edullisesti noin 25°C :ssa. Reaktio vaatii tavallisesti muutameja tunteja. Eri-laisia tertiäärisiä amiineja voidaan käyttää tässä menetelmässä, esim. trimetyyliamiinia, trietyyliamiinia, N,N-dimetyylianiiliinia, N-metyylimorfoliinia ja pyridiiniä. Tyypilliset liuottimet, joita voidaan käyttää, ovat klooratut hiilivedyt, kuten kloroformi, metyleenikloridi ja 1,2-dikloorietaani ja eetterit kuten tetrahydrofuraani ja 1,2-dimetoksietaani. Haluttaessa imidoyylikloridi voidaan eristää haihduttamalla suodatettu reaktioseos, mutta useissa tapauksissa on sopivaa käyttää iminokloridia in situ.

Useita muita reagensseja, esim. tionyylikloridia tai fosforihalogenidia, kuten fosforipentakloridia voidaan käyttää imidoyylikloridin muodostusreaktiossa. Kuitenkin haluttaessa voidaan käyttää vastaavaa imidoyylibromidia.

Menetelmän vaiheessa 3 edellä saatu imidoyylikloridi muutetaan kaavan XX mukaiseksi tetratsolyylipenami-yhdisteeksi, jossa R^{20} on trifenyylimetyyli



ja R^2 merkitsee samaa kuin edellä. Tämä transmuuttuminen käsittää mainitun imidoyylikloridin käsittelyn inertissä liuottimessa suunnitteen noin molaarisen ekvivalentin tai toisinaan pienen ylimäärän kanssa atsidi-iona. Reaktioseosta pidetään sen jälkeen suunnitteen huoneenlämpötilassa useita tunteja, esim. yli yön siihen saakka kunnes muuttuminen tetratsoliksi on olennaisesti päättynyt. Laaja valikoima atsidi-ioni-lähteitä, kuten trimetyylisilyyliatsidia, trietyylisilyyliatsidia, kalium- ja natriumatsidia, tributyyliammoniumatsidia, N,N-dimetyyli-aniliniumatsidia, N-metyylimorfoliniumatsidia ja pyridiniumatsidia sekä tetrametyyliguanidiniumatsidia voidaan käyttää tässä menetelmässä. Tarkoituksenmukaiset liuottimet silloin kun atsidi-ioni-lähde on trialkyylisilyyliatsidi tai trisubstituoitu ammoniumatsidi, ovat kloroformi, metyleenikloridi, 1,2-dikloorietäni ja dipolaariset aproottiset liuottimet kuten N-metyylipyrrolidoni. Reaktiossa, joissa hydratsoinihapon metallisuola muodostaa atsidi-ioni-lähteen, käytetään dipolaarisia aproottisia liuottimia. Tuote eristetään sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan. Silloin kun alhaalla kiehuva kloorattu hiilivety on liuottimena, niin reaktioseos pestään laimealla alkaalilla ja sen jälkeen orgaaninen liuotin haihdutetaan pois. Kun dipolaarinen aproottinen liuotin on liuottimena, laimennetaan reaktioseos suurella ylimäärällä laimeaa alkaalia ja sen jälkeen kun pH on säädetty sopivaan arvoon tuote eroitetaan uutamalla liuottimella.

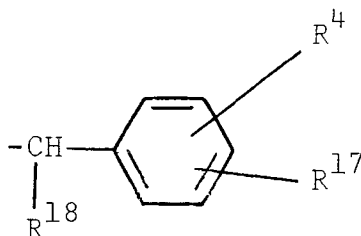
Kaavan XX mukaiset yhdisteet, joissa R^{20} on trifenyylimetyyli, muutetaan vastaaviksi 6-amino-yhdisteiksi (XX, $R^{20}=H$) käsittelemällä hapolla kuten metaanisulfonihapolla, bentseenisulfonihapolla, p-tolueenisulfonihapolla, kloorivedyllä, bromivedyllä, etikka-, propioni-,

kloorietikka- tai trifluorietikkahapolla. Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottamalla lähtöaine tarkoituksenmukaiseen liuottimeen ja lisäämällä noin 2 molaarista ekvivalenttia happoreagenssia suunnilleen huoneenlämpötilassa. Reaktio päättyy noin tunnissa ja tuote on läsnä reaktioväliaineessa happoadditiosuolana, joka vastaa käytettyä happoreagenssia. Tarkoituksenmukaiset liuottimet ovat dietyyli-etteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, 1,2-dimetoksietaani, kloroformi, metyleenikloridi, 1,2-dikloorietaani, aseton, metyylietyyliketoni, etyyliasetatti, butyyliasetatti, heksaani, sykloheksaani, bentseeni, metanoli, etanoli ja butanoli. Edullisessa menetelmässä käytetään p-tolueenisulfonihappoa asetonissa, koska tuotteen p-tolueenisulfonaattisuola saostuu usein.

Kaavan XX mukaiset yhdisteet, joissa R^{20} on vety, muutetaan kaavan III mukaisiksi asyyli-johdannaiseksi asyloimalla karbonihapon aktivoitu johdannainen, kuten happokloridi, seka-anhydridi, aktivoitu esteri tai reaktiokykyinen välituote, jonka muodostaa happo ja di-sykloheksyylikarbodi-imidi tai muu peptidisidoksen muodostava reagenssi. Tyypillisessä asyloimismenetelmässä kaavan XX mukaisen 6-amino-tetratsolyylipenamin, jossa $R^{20} = H$, annetaan reagoitua inertissä liuottimeen, esim. metyleenikloridissa, kloroformissa, tetrahydrofuraanissa, etyyliasetaatissa, butyyliasetaatissa, asetonissa, metyylietyyliketonissa tai N,N-dimetyyliformamidissa ekvimolaarisen määrän kanssa tarkoituksenmukaista happokloridia, edullisesti sen asetyylikloridia tai fenoksisasetyylikloridia lämpötilassa noin $-40 - +30^{\circ}C$ ja edullisesti noin $-10 - +10^{\circ}C$. Tuote erotetaan tunnetulla tavalla haihduttamalla reaktioseos kuiviin ja käsittelemällä jäännöstä veteen sekoittumattomalla liuottimella ja vedellä. Asyloitu tuote mikäli se on liukenematon suodatetaan pois; muussa tapauksessa vesipitoisen faasin pH säädetään sopivaan arvoon ja tuotteen sisältävä faasi erotetaan ja haihdutetaan.

Kaavojen III ja IV mukaiset lähtöaineet, joissa R^2 ja R^3 on vety, valmistetaan kaavan XX, $R=H$, mukaisista yhdisteistä poistamalla tetratsolyylipenami-typen suojaryhmä ja sen jälkeen asyloimalla saadut kaavan XX mukaiset yhdisteet, joissa $R^2=R^{20}=H$, edellä kuvattujen menetelmien mukaan. Edullisessa asyloimismenetelmässä käytetään happokloridia R^1COCl . Happokloridi lisätään kaavan XX, $R^2=R^{20}=H$, mukaisen reagenssin liuokseen veteen sekoittuvassa liuottimeen, jossa on vettä, lämpötilassa noin $10-30^{\circ}C$. pH-arvoa ylläpidetään arvolla noin 6-8 lisäämällä natrium- tai kaliumhydroksidia. Tuote erotetaan sinänsä tunnetulla tavalla.

Tetratsolyylipenami-typen suojaryhmän R^2 poistaminen kaavan XX, $R=H$, mukaisista yhdisteistä voidaan suorittaa aikaisemmin kuvatuilla menetelmillä. Edullisessa menetelmässä käytetään kaavan XX mukaista yhdistettä, jossa R^{20} on vety ja R^2 on



ja erikoisesti p-metoksibentsyyli, käsittelemällä trifluorietikkahapolla, edullisesti alkoksibentseenin kuten anisolin, fenetolin tai veratrolin ollessa läsnä. Reaktio suoritetaan liuottamalla lähtöaine pieneen tilavuuteen trifluorietikkahappoa, joka sisältää anisolia, liuosta pidetään lämpötilassa alueella noin 20 - 70°C, ja edullisesti noin 30-40°C siihen saakka kunnes reaktio on olennaisesti päättynyt ja tuote saostetaan lisäämällä ei-liuotinta. Tuote voidaan sen jälkeen talteenottaa suodattamalla, sen jälkeen asyloida happokloridilla R^1COCl edellä kuvatulla tavalla kaavan III tai IV mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa R^2 ja R^3 on vety ja R^1 merkitsee samaa kuin edellä. Siten saatuja tuotteita voidaan käyttää lähtöaineiden saamiseksi keksinnön mukaista menetelmää varten kaavion A mukaan edellä kuvatun silyloimismenetelmän avulla tai voidaan muuttaa alkanoyylioksimetyyli-, alkanoyylioksietyyli- tai ftalidyylisubstituoiduksi tetratsoliksi käyttöä varten reaktiokaaviossa C.

Lähtöaineet, joita käytetään silloin kun keksinnön mukainen menetelmä toteutetaan kaavion C mukaan, valmistetaan alkyloimalla vastaavat kaavan III tai IV mukaiset yhdisteet, joissa R^2 ja R^3 on vety ja R^1 on asyyliryhmä, kuten edellä on määritelty, alkanoyylioksimetyyli-, alkanoyylioksietyyli tai ftalidyylihalogenidin avulla. Edullisia halogenideja ovat alkanoyylioksimetyylihalogenidit, jossa on 3-8 hiiliatomia, 1-(alkanoyylioksi)-etyylihalogenidit, jossa on 4-9 hiiliatomia, ja ftalidyylihalogenidit.

Sanonta "halogenidi" tarkoittaa jodidia, bromidia ja kloridia. Reaktio suoritetaan liuottamalla kaavan III tai IV mukaisen

yhdisteen tetratsolaattisuola, jossa R^2 ja R^3 on vety, sopivaan polaariseen orgaaniseen liuottimeen, kuten N,N-dimetyyliformamidiin ja sen jälkeen lisäämällä suunnilleen yksi molaarinen ekvivalentti alkanoyylioksimetyylihalogenidia. Kun reaktio on olennaisesti päätynyt tuote erotetaan sinänsä tunnetulla tavalla. Usein on tarpeeksi riittävää laimentaa reaktioväliaine ylimäärällä vettä ja senjälkeen säätää pH sopivaan arvoon. Jos tuote saostuu se uutetaan veteen sekoittumattomaan orgaaniseen liuottimeen ja sen jälkeen otetaan talteen haihduttamalla liuotin. Arvo, johon pH on säädettävä, vaihtelee riippuen substituentin R^1 rakenteesta, mutta oikea arvo saadaan helposti selville sinänsä tunnetulla tavalla. Lähtöaineen suolat, joita tavallisesti käytetään, ovat alkalimetallisuoloja, kuten natrium- ja kaliumsuoloja, ja tertiäärisiä amiinisuoloja, kuten trietyyliamiini-, N-etyylipiperidiini-, N,N-dimetyylianiiliini- ja N-metyylimorfoliinisuoloja. Reaktio suoritetaan tavallisesti noin huoneen lämpötilassa ja reaktioaika vaihtelee riippuen useista tekijöistä kuten reaktiokomponenttien väkevyydestä ja niiden reaktiokyvystä. Mitä tulee halogeeniyhdisteeseen niin jodidi reagoi nopeammin kuin bromidi, joka vuorostaan reagoi nopeammin kuin kloridi. Käytettäessä klooriyhdistettä on tavanomaista lisätä aina yhteen molaariseen ekvivalenttiin saakka alkalimetallijodidia. Tällä voidaan nopeuttaa reaktiota ja tällä tekniikalla aikaansaadaan halogeenin vaihtuminen, jolloin kehitetään in situ enemmän reaktiokykyistä jodiyhdistettä. Edellä esitetyt seikat huomioonottaen reaktioaika useita tunteja, esim. yli yön on yleisesti käytetty. Kuten aikaisemmin on esitetty niin koskien mitä tahansa substituenttia R^1 kaavan III ja IV mukaiset yhdisteet, jossa R^2 ja R^3 on vety, esiintyvät tasapainoseoksena ja on todettu että raakatuote, joka saadaan tämän seoksen alkyloimisesta, käsittää myös seoksen. Seos muodostuu monoalkyloiduista tuotteista, joissa juuri liitetty alkanoyylioksimetyyliryhmä sijaitsee tetratsoliksiön N-1 tai N-2 asemassa. Tuotteiden suhde vaihtelee riippuen eri tekijöistä, kuten penamin rakenteesta, alkyloimisaineen rakenteesta ja reaktio-olosuhteista. Tietyissä tapauksissa muodostuu melkein yksinomaan toista isomeeria. Vaikkakin tuotteiden tämä seos voidaan erottaa tunnetulla tavalla, esim. kromatografian avulla on molemmilla isomeereilla bakteerinvastaiset ominaisuudet.

Alkanoyylioksisialkyylihalogenidit ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaan (Ulich and Adams, Journal of the American Chemical Society, 43, 662 [1921]; Daehne et al., Journal of Medicinal Chemistry, 13, 607 [1970]).

Seuraavassa esitetään kuvaavia esimerkkejä keksinnön mukaisesta menetelmästä ja edustavista menetelmistä tarvittavien lähtöaineiden valmistamiseksi.

Esimerkki 1

6-(D-2-amino-2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penami

Pulloon, jossa on 35,9 g (0,10 moolia) 6-(2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penamia liuotettuna seokseen, jossa on 150 ml kloroformia ja 50 ml pyridiiniä, ja jäädytettynä 0°C:seen, lisätään 10,9 g (0,10 moolia) trimetyylisilyylikloridia. Jäähdytyschaude poistetaan ja reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2 tuntia trimetyylisilyyli-suojatun tetratsolin liuoksen saamiseksi. Saatu liuos jäädytetään -10 - -15°C:seen ja lisätään 21,9 g (0,105 moolia) fosforipentakloridia 15 minuutin aikana samalla sekoittaen. Saadun liuoksen annetaan seistä vielä 2 tuntia tässä lämpötilassa iminokloridin liuoksen saamiseksi. Sen jälkeen lisätään pisaroittain 14 minuutin aikana seos, jossa on 20 ml pyridiiniä ja 50 ml metanolia samalla kun reaktioseos pidetään lämpötilassa -10 - -15°C. Sekoittamista jatketaan vielä 2 tuntia iminoeetteriliuoksen saamiseksi. Sen jälkeen kun sekoitettu liuos on jäädytetty -30°C:seen lisätään 25,0 g (0,12 moolia) D-2-amino-2-fenyyliasetyylikloridi-hydrokloridia (Hardcastle et al., Journal of Organic Chemistry, 31, 897, (1966)) annoksittain 30 minuutin aikana ja sekoittamista jatketaan tässä lämpötilassa yli yön.

Sen jälkeen lisätään kylmä seos, jossa on 200 ml vettä ja 5,0 ml pyridiiniä, ja saadun reaktioseoksen annetaan lämmetä 0°C:seen ja sekoitetaan 1 tunti 0 - -5°C:ssa, sen jälkeen annetaan seistä ja kerrokset erotetaan. Orgaaninen faasi uutetaan 200 ml:lla kylmää vettä ja vesikerrokset yhdistetään. Vesipitoinen faasi säädetään pH-arvoon 4,4 kylmällä väkevällä ammoniumhydroksidilla ja sen jälkeen uutetaan 100 ml:lla tuoretta CHCl₃:a. Vesipitoinen faasi suodatetaan

hiukkasten poistamiseksi ja senjälkeen johdetaan 555 x 5,0 cm kerroksen lävitse Sephadex LH-20 vedessä. Kolonni eluoidaan vedellä ja fraktioita seurataan ohutkerroskromatografian avulla. Yhdistetyt tuotefraktiot väkevöidään tilavuuteen noin 75 ml ja annetaan seistä kylmässä. Tuote kiteytyy ja otetaan talteen suodattamalla, pestään kylmällä vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan hyvällä saannolla puhdasta 6-(D-2-amino-2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penamia.

Käytettäessä ekvivalentti määrä 6-(2-fenoksiasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penamia 6-(2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penamin asemesta saadaan olennaisesti samat tulokset.

Esimerkki 2

6-(3-fenyyli-5-metyyli-4-isoksatsolikarboksiamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penami

3,174 g (0,010 moolia) 6-(2-fenoksiasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penamia liuotetaan seokseen, jossa on 20 ml dikloorimetaania ja 2,5 ml pyridiiniä. Liuos jäädytetään 0-5°C:seen ja tetratsoliryhmä silyloidaan lisäämällä 1,10 g trimetyylisilyylikloridia. Sen jälkeen kun on sekoitettu 25°C:ssa 90 minuuttia reaktioseos jäädytetään -10°C:seen ja lisätään pisaroittain 1,0 ml tionyylikloridia samalla sekoittaen 15 minuutissa. Sen jälkeen kun on sekoitettu 2 tuntia -10°C:ssa käsitellään iminokloridiliuosta 15 ml:lla etanolia ja seosta sekoitetaan -10 - +15°C:ssa vielä 3 tuntia. Iminoeetterin liuos jäädytetään -25°C:seen ja lisätään 2,7 g 3-fenyyli-5-metyyli-4-isoksatsolikarbonyylikloridia pisaroittain 20 minuutin aikana ja saatua seosta sekoitetaan 2 tuntia -25°C:ssa. Reaktioseos kaadetaan 350 ml:aan jäävettä ja saatua seosta sekoitetaan 30 minuuttia samalla kun sen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan. Liuos säädetään pH-arvoon 2 ja uutetaan metyleenikloridilla, uutteen kuivataan (Na_2SO_4), suodatetaan ja suodos haihduutetaan tyhjöissä raakatuotteen saamiseksi. Se liuotetaan 50 ml:aan etyyliasetaatia ja lisätään 1,13 g N-etyylipiperidiiniä. Sen jälkeen kun on suodatettu celiten lävitse suodos jäädytetään, jolloin otsikoitu yhdiste kiteytyy N-etyylipiperidiinisulana.

Käytettäessä ekvivalentti määrä 6-(2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penamia 6-(2-fenoksiasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penamin asemasta saadaan olennaisesti samat tulokset.

Käytettäessä ekvivalentti määrä kinoliinia, isokinoliinia tai lutidiinia pyridiinin asemesta edellä esitetystä esimerkissä tapahtuu reaktio samalla tavalla.

Esimerkki 3

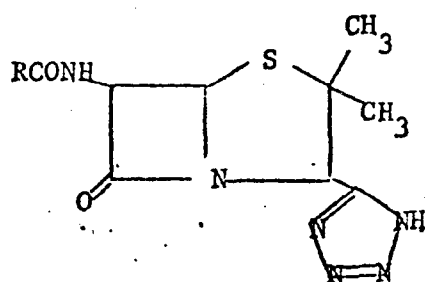
Toistetaan esimerkeissä 1 ja 2 kuvatut menetelmät käyttämällä trietyylisilyylikloridia, tripropyylisilyylikloridia, tributyylisilyylikloridia tai heksametylidisilatsaania trimetyylisilyylikloridin asemesta, jolloin saadaan olennaisesti samat tulokset.

Esimerkki 4

Kun esimerkin 1 mukainen menetelmä suoritetaan käyttäen ekvivalentti määrä fosgeenia tai tionyylikloridia fosforipentakloridin asemesta tulokset eivät olennaisesti muutu. Samoin käytettäessä ekvivalentti määrä fosforipentakloridia tai fosgeenia esimerkin 2 mukaisessa menetelmässä tionyylikloridin asemesta tulokset ovat olennaisesti muuttumattomia.

Esimerkki 5

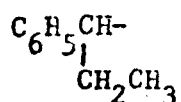
Kun esimerkeissä 1 ja 2 kuvatut menetelmät toistetaan ja niissä käytetty D-2-amino-2-fenyyliasetyylikloridi-hydrokloridi ja 3-fenyyli-5-metyyli-4-isoksatsolikarbonyylikloridi korvataan ekvivalentilla määrällä muita happokloridi-hydroklorideita tai happoklorideita saadaan seuraavat yhdisteet.



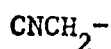
<u>R</u>	<u>R</u>
CH_3^-	2-furyylimetyyli
CH_2CH_2^-	5-tetratsolyylimetyyli
$\text{CH}_2=\text{CH}-$	4-CNC ₆ H ₄ CH ₂ ⁻
sykloheksyyli	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}^-$
C_6H_5^-	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}-$
4-ClC ₆ H ₄	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8^-$
3-BrC ₆ H ₄ ⁻	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_9^-$
2-FC ₆ H ₄ ⁻	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCH}_2^-$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2^-$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	2-tienyylimetyyli
4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ ⁻	3-furyylimetyyli
4-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₄ CH ₂ ⁻	2,6-(CH ₃ CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃ ⁻
3-ClC ₆ H ₄ CH ₂ ⁻	2-etoksinaftyyli
3,5-Br ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ ⁻	2-n-butoksinaftyyli
2,6-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ ⁻	4-isotiatsolyyli
4-ClC ₆ H ₄ OCH ₂ ⁻	sykloheptyylimetyyli
2-tienyyli	sykloheks-3-enyylimetyyli
3-tienyylimetyyli	1-pyratsolyylimetyyli
	2-pyrrolyylimetyyli

R

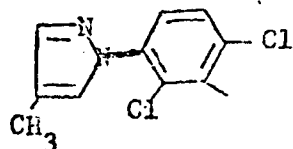
1-pyrrolyylimettyyli
 1,2,4-triatsol-1-yylimettyyli
 3-sydanonyylimettyyli
 2,4-dimetyylitiatsol-5-yyli-
 metyyli
 BrCH_2-
 sykloheptatrienyyli



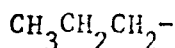
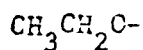
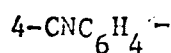
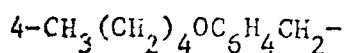
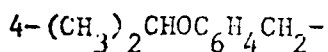
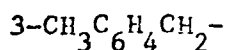
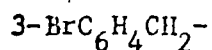
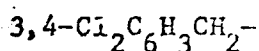
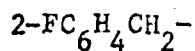
4-pyridyyli-SCH₂-



1-tetratsolyylimettyyli



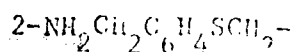
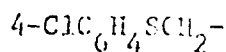
syklobutyyli



syklopentyyli

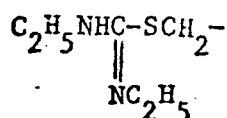
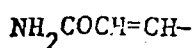
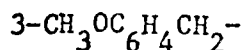
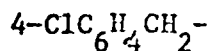
1,4-sykloheksadienyyli

2-tetratsolyylimettyyli



R

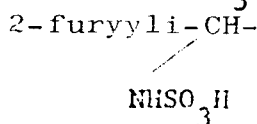
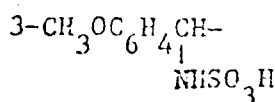
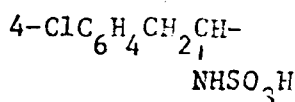
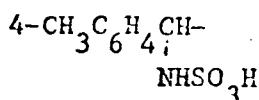
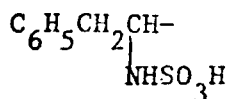
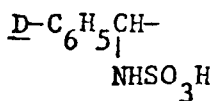
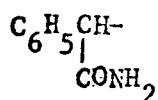
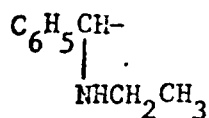
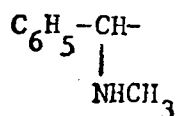
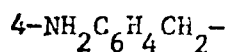
sykloheks-3-enyyylimettyyli
 syklohept-1-enyyylimettyyli
 2-imidatsolyyli
 5-metyylitiatsol-2-yylimettyyli
 1-metyylipyrrol-2-yylimettyyli

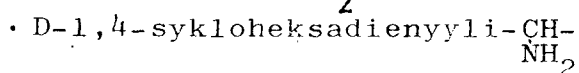
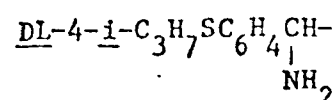
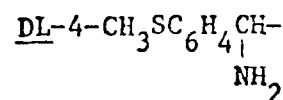
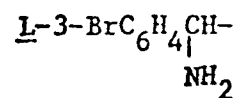
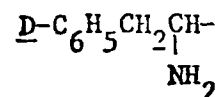
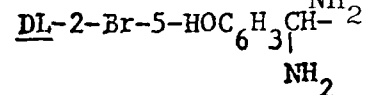
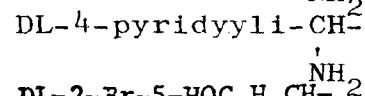
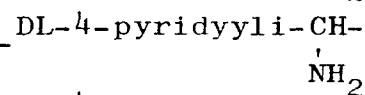
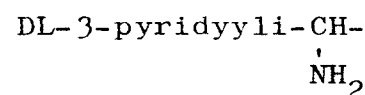
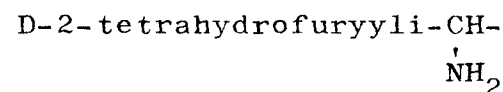
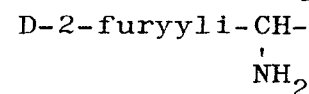
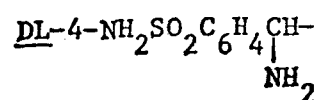
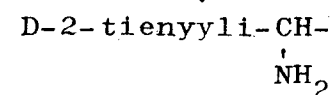
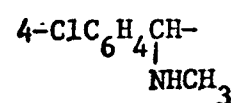
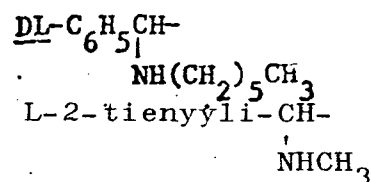
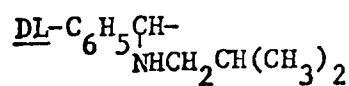
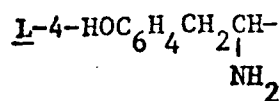
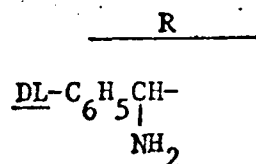
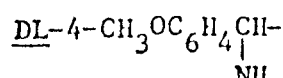
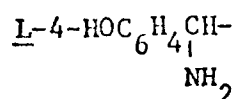
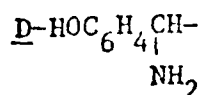
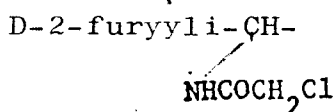
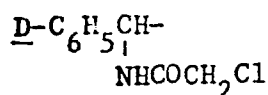
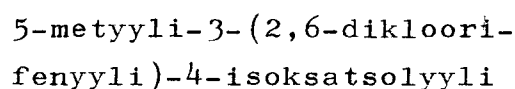
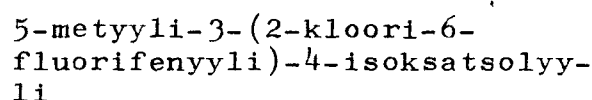
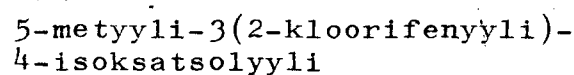
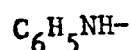
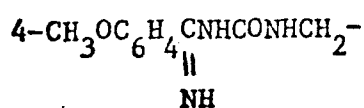
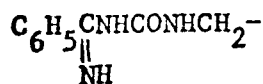
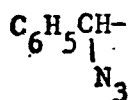
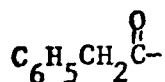
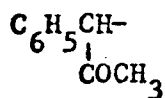
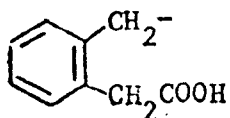
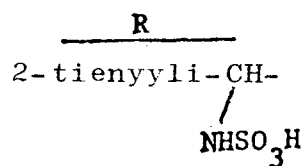


2-pyridyyylimettyyli

3-pyridyyylimettyyli

4-pyridyyylimettyyli





<u>R</u>	<u>R</u>
DL-syklopropyyli-CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ - SO ₂ NH ₂
DL-sykloheptyyli-CH- NH ₂	5-metyyli-2-tienyylime tyyli
L-3-tienyyli-CH- NH ₂	
L-2-tienyyli-CH- NH ₂	
DL-4-isotiatsolyyli-CH- NH ₂	
D-5-etyyli-2-tienyyli-CH- NH ₂	
D-3-NH ₂ C ₆ H ₄ CH- NH ₂	
D-4-NH ₂ C ₆ H ₄ CH- NH ₂	
4-NH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -	
3-NH ₂ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -	
4-NH ₂ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -	
1-(2-aminoetyyli)-tetratsol-5- yylime tyyli	
2-(2-aminoetyyli)- tetratsol-5-yylime tyyli	
1-aminosykloheksyyli	
DL-C ₆ H ₅ CH- CH ₂ NH ₂	
2-NH ₂ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	
3-NH ₂ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	
4-NH ₂ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	
4-N ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	
CH ₃ CH ₂ SCH ₂ -	
CH ₃ CHCH ₂ - COOCH ₃	
C ₆ H ₅ SCH- CH ₂ NH ₂	

Tässä esimerkissä käytetyt happokloridit valmistetaan vastaavista hapoista käyttäen tällä alalla hyvin tunnettuja menetelmiä (Buehler and Pearson, "Survey of Organic Syntheses," Wiley-Interscience, 1970, pp. 859-867). 2-(sykloheptyyli)-etikkahappo ja 2-(sykloheks-1-enyyli)etikkahappo valmistetaan niiden vastaavista nitrileistä (joita on kaupallisesti saatavissa) hydrolyysin avulla käyttäen menetelmiä, jotka on kuvannut Buehler ja Pearson (loc.cit., pp. 752-753). 2-(sykloheks-3-enyyli)etikkahappo valmistetaan menetelmän mukaan, jonka on kuvannut Boehme julkaisussa Journal of Organic Chemistry, 26, 2107 (1961). 2,6-dialkoksibentsoehapot valmistetaan menetelmän mukaan, jonka on kuvannut Doyle, et al. julkaisussa Journal of the Chemical Society (London), 1453 (1962), ja 2-alkoksi-1-naftoiinihapot brittiläisen patentin N:o 880,400 mukaisesti. 2-(3-sydnonyyli)etikkahappo valmistetaan menetelmän mukaan, jonka on kuvannut Stewart julkaisussa Chemistry and Industry (London), 1411 (1961). 2-(3-tienyyli)etikkahappo, 2-(2-furyyli)-etikkahappo, 2-(3-metyyli-2-tienyyli)etikkahappo, 2-(1-pyratsolyyli)-etikkahappo, 2-(1,2,4-triatsol-1-yyli)-etikkahappo, 2-(2,4-dimetyylliatsol-5-yyli)etikkahappo, 2-(N-metyylipyrrolyyli)etikkahappo ja 2-(1-pyrrolyyli)etikkahappo valmistetaan belgialaisessa patentissa n:o 618,663 kuvattujen menetelmien mukaan.

Aminohappojen lähtö-happokloridi-hydrokloridit valmistetaan menetelmän mukaan, jonka on kuvannut Hardcastle et al. julkaisussa Journal of Organic Chemistry 31 897(1966). Ne aminohapot, jotka kuvataan kirjallisuudessa, valmistetaan kuvattujen menetelmien mukaan. Uudet alfa-aminohapot valmistetaan vastaavista aldehydeistä Strecker-synteesin kautta, jonka tekniikan on kuvannut Greenstein ja Winitz: "Chemistry of Amino Acids," John Wiley and Sons, Inc. New York/London, 1961, pp. 698-700. Strecker-synteesissä muodostuu DL-aminohappoja, jotka hajotetaan optiseksi isomeereiksi sinänsä tunnetulla tavalla (Greenstein ja Winitz, loc. cit. pp. 715-755; Nishimura, et al., Nippon Kagaku Zasshi, 82, 1688 [1961]; Chemical Abstracts, 58, 11464 [1963]; ja belgialainen patentti N:o 795,874). Katso myös brittiläistä patenttia n:o 1,221,227.

5-(3-pyridyyli)hydantoiini valmistetaan menetelmän mukaan jonka on kuvannut Henze ja Knowles; Journal of Organic Chemistry, 19, 1127 (1954) ja se hydrolysoidaan 2-amino-2-(3-pyridyyli)etikka-

hapoksi menetelmän mukaan, jonka on kuvannut Davis et al.: Archives Biochem and Biophys, 87, 88 (1960) vastaavan 4-isomeerin yhteydessä.

2-(N-metyyliamino)-2-fenyylitietikkahappo ja rakenteellisesti samankaltaiset hapot valmistetaan menetelmän mukaan, jonka on kuvannut Araga et al.: Nippon Kagaku Zasshi, 86, 111(1965); Chemical Abstracts, 62, 16365 (1965).

Isoksatsoli-karbonihapot valmistetaan menetelmien mukaan, jonka on kuvannut Long, et al.: Journal of the Chemical Society (London), 5838 (1963); ja U.S. patentti 2,996,501.

DL-3-amino-2-fenyylipropionihappo valmistetaan menetelmän mukaan, jonka on kuvannut Testa et al.: Annalen der Chemie, 614, 167(1958) ja (pyridyylitio)etikkahapot valmistetaan menetelmien mukaan, jotka on kuvattu hollantilaisessa patentissa N:o 6,912,855; saksalaisessa patentissa 1,225,178 ja julkaisuissa Chemical Abstracts, 65, 18565d (1966); ja Kato et al.: Bull. Chem. Soc., Japan, 39, 1248 (1966); Chemical Abstracts, 65, 13681b (1966). 1-aminosykloalkaanikarbonihapot valmistetaan menetelmän mukaan, jonka on kuvannut Alburn et al.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 586 (1967).

2-(2-(2-aminoetoksi)fenyyli)etikkahappo valmistetaan US-patentissa N:o 3,759,905 kuvatulla tavalla.

2-(2-(aminometyyli)fenyyli)etikkahappo valmistetaan US-patentissa N:o 3,766,176 kuvatulla tavalla.

2-sulfamoyyli-2-fenyylitietikkahapon valmistus on kuvattu brittiläisessä patentissa N:o 1,067,965. 2-atsido-2-fenyylitietikkahappo ja vastaava happokloridi on kuvattu julkaisussa Ekstrom, et al.: Acta Chemica Scandinavica, 19, 281 (1965).

Esimerkki 6

6-(trifenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(1-(4-metoksibentsyyli)tetratsol-5-yyli)penami

6-(trifenyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(N-(4-metoksibentsyyli)karbamoyyli)penami: Sekoitettuun lietteeseen, jossa on 216 g (1,0 moolia) 6-aminopenisillaanihappoa 1,500 ml:ssa vedetöntä kloroformia, lisätään 278 ml trietyyliamiinia ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa kirkkaan liuoksen muodostumiseen saakka.

Liuos jäädytetään noin 0°C :seen ja lisätään 306 g trifenyylimetyyli-
likloridia. Sekoittamista jatketaan noin 0°C :ssa 30 minuuttia ja
senjälkeen huoneen lämpötilassa vielä 24 tuntia. Seos jäädytetään
uudelleen noin 0°C :seen ja lisätään 14 ml trietyyliamiinia ja sen
jälkeen 95 ml etyyliformaattia. Tämän käsittelyn aikana lämpötila
nousee noin 15°C :seen ja muodostuu sakkaa. Sekoittamisen helpottami-
seksi lisätään vielä 200 ml kloroformia. Sekoittamista jatketaan
30 minuuttia. Sen jälkeen injektoidaan reaktioväliaineeseen liuotti-
men pinnan alle noin 0°C :ssa 15 ml 4-metoksibentsyyliamiinia (valmis-
taja Aldrich Chemical Company, Inc.). 10 minuutin välein injektoi-
daan reaktioseokseen samalla tavalla vielä kolme erää 4-metoksi-
bentsyyliamiinia (35 ml, 25 ml ja 21 ml). 4-metoksibentsyyliamiinin
kokonaistilavuus on 131 ml. Sen jälkeen jäädytyschaude poistetaan
ja reaktioseosta sekoitetaan vielä 1 tunti. Kloroformiliuos pestään
peräkkäin viidellä 2,000 ml:n erällä vettä ja yhdellä 2,000 ml:n
erällä kyllästettyä suolaliuosta. Lopuksi kloroformi kuivataan
käyttämällä vedetöntä natriumsulfaattia.

Tutkittaessa reaktioseosta tässä vaiheessa osoittaa NMR-
spektrokopia että muuttuminen amidiksi on noin 85 %:nen. Kloroformi-
liuos jäädytetään jäähauteella ja lisätään 21 ml trietyyliamiinia
ja senjälkeen noin 5 minuutissa 14,2 ml etyyliklooriformaattia.
15 minuutin kuluttua lisätään 9,8 ml 4-metoksibentsyyliamiinia ja
senjälkeen vielä 5 minuutin aikana lisää 9,8 ml 4-metoksibentsyyli-
amiinia. Reaktioseos väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan 6-(tri-
fenyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(N-(4-metoksibentsyyli)karba-
moyyli)penami amorfisena aineena.

6-(trifenyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(kloori-(N-(4-
metoksibentsyyli)-imino)metyyli)penami: Edellä kuvattu amidi liuo-
tetaan 480 ml:aan pyridiiniä ja liuos jäädytetään noin -5°C :seen.
Tähän liuokseen lisätään pisaroittain samalla sekoittaen 10 minuutin
aikana 108 ml (1,48 moolia) tionyylikloridia. Reaktioseoksen anne-
taan sitten lämmetä hitaasti huoneenlämpötilaan ja pidetään siinä 21
tuntia. Kaikki haihtuvat aineet poistetaan tyhjössä, jolloin jällelle
jää raaka iminokloridi amorfisena aineena. Tämän tuotteen NMR-spekt-
ri (CHCl_3 :ssa) osoittaa absorptionauhoja kohdissa 4,70 ppm
(singletti, C-3 vedyt), 4,65 ppm (singletti, bentsyyli-vedyt),

4,30-4,60 ppm (multipletti, C-5 ja C-6 vedyt), 3,75 ppm (singletti, metoksi-vedyt), 1,57 ppm (singletti, C-2 metyyli-vedyt) ja 1,38 ppm (singletti, C-2 metyyli-vedyt).

6-(trifenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(1-(4-metoksibentsyyli)tetratsol-5-yyli)penami: Edellä saatu iminokloridi liuotetaan 500 ml:aan kloroformia ja sen jälkeen liuos jäädytetään noin 5°C:seen jää-suolahauteella. Sitten liuokseen lisätään samalla sekoittaen 160 ml trimetyylisilyyliatsidia (valmistaja Aldrich Chemical Company, Inc.). Sen jälkeen kun on annettu lämmetä huoneenlämpötilaan sekoitetaan reaktioseosta vielä 22 tuntia. Sitten se jäädytetään noin 0°C:seen ja lisätään 2,000 ml 1,5N natriumhydroksidiliuosta ja sen jälkeen riittävä määrä 1,5N natriumhydroksidia pH:n saamiseksi arvoon 6,0. Vesipitoinen faasi erotetaan ja kloroformifaasi pestään peräkkäin viidellä 2,000 ml:n erällä vettä ja yhdellä 500 ml:n erällä kyllästettyä suolaliuosta. Sitten kloroformi kuivataan suodattamalla vedettömän natriumsulfaatin lävitse ja lopuksi liuos väkevöidään kuiviin. Jäännöstä sekoitetaan 1,000 ml:n kanssa eetteriä ja suodatetaan. Saadaan 150 g raakatuotetta, sp. 174-178°C. Raakatuote puhdistetaan liuottamalla uudelleen kloroformiin ja suodattamalla liuos kromatograafisasteisen silikageelin lävitse. Kloroformi poistetaan haihduttamalla tyhjössä ja jäännös sekoitetaan uudelleen eetterin kanssa. Saadaan 128 g 6-(trifenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(1-(4-metoksibentsyyli)tetratsol-5-yyli)penamia vaaleanruskeana aineena, sp. 193-195°C. Tuotteen infrapunaspektri (KBr-levy) osoittaa absorptionauhaa kohdassa 1790 cm⁻¹ (β -laktaamikarbonyyli). NMR-spektri (CDCl₃:ssa) osoittaa absorptio-
nauhoja kohdissa 7,25 ppm (multipletti, aromaattiset vedyt), 5,50 ppm (leveä singletti, bentsyyli-vedyt), 5,05 ppm (singletti, C-3 vedyt), 4,40 ppm (leveä singletti, C-5 ja C-6 vedyt), 3,80 ppm (singletti, metoksi-vedyt), 1,45 ppm (singletti, C-2 metyyli-vedyt) ja 0,70 ppm (singletti, C-2 metyyli-vedyt).

Esimerkki 7

6-(2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(4-metoksibentsyyli)tetratsol-5-yyli)penami

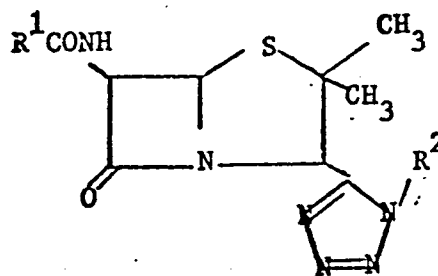
Sekoitettuun lietteeseen, jossa on 143 g 6-(trifenyylime-

tyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(1-(4-metoksibentsyyli)tetratsol-5-yyli)penamia 1,000 ml:ssa kuivaa asetonia, lisätään 45,0 g p-tolueenisulfonihappo-monohydraattia huoneenlämpötilassa. Aineet liukenevat hitaasti muodostaen kirkkaan liuoksen. Noin 15 minuutin kuluttua tuote alkaa saostua. Sekoittamista jatketaan vielä 45 minuuttia, minkä jälkeen tuote alkaa uudelleen saostua ja ensimmäinen saanto tuotetta suodatetaan erilleen ja pestään kloroformilla. Asetoni haihdutetaan kuiviin ja kiinteätä jäännöstä sekoitetaan 45 minuuttia 300 ml:ssa kloroformia. Tällöin saadaan toinen saanto tuotetta. Molemmat saannot yhdistetään, sekoitetaan 1 tunnin ajan 1,000 ml:ssa kloroformia, suodatetaan ja kuivataan tyhjöissä, jolloin saadaan 123 g 6-amino-2,2-dimetyyli-3-(1-(4-metoksibentsyyli)tetratsol-5-yyli)penami-p-tolueenisulfonaattia, sp. 174-175,5°C. Tuotteen infrapunaspektri (KBr-levy) osoittaa absorptionauhaa kohdassa 1795 cm^{-1} . NMR-spektri (DMS-d_6 :ssa) osoittaa absorptionauhoja kohdissa 7,20 ppm (multipletti, aromaattiset vedyt), 5,80 ppm (multipletti, bentsyyli-vedyt, C-5 vety ja C-3 vedyt), 5,20 ppm (dubletti, C-6 vety), 3,75 ppm (singletti, metoksi-vedyt, 2,35 ppm (singletti, sulfonaattimetyyli-vedyt), 1,70 ppm (singletti, C-2 metyyli-vedyt) ja 0,85 ppm (singletti, C-2 metyyli-vedyt).

Liete, jossa on 106,9 g (0,20 moolia) edellä saatua p-tolueenisulfonaattisuolaa 1500 ml:ssa vettä jäädytetään 0-5°C:seen ja säädetään pH-arvoon 7 2N natriumhydroksidilla. Siihen lisätään 34,0 g (0,22 moolia) juuri tislattua fenyylisetyylikloridia annoksittain samalla kun reaktioseoksen pH pidetään alueella 5,5-7,5 lisäämällä natriumhydroksidiliuosta. Saatua liuosta sekoitetaan 1 tunti pH-arvossa 6,5-7,5 lisäyksen päätyttyä. Reaktioseoksesta otettu näyte osoittaa ohutkerros-kromatografian mukaan että reaktio on olennaisesti päättynyt. Otsikoitu yhdiste erotetaan uuttamalla CH_2Cl_2 :lla, kuivaamalla uutteen Na_2SO_4 :llä ja haihduttamalla liuotin pois vähennetyssä paineessa. Liottamalla uudelleen CH_2Cl_2 :een ja lisäämällä heksaania pisaroittain saostuu tuote. Suodatetaan ja pestään isopropyylieetterillä.

Esimerkki 8

Seuraavat yhdisteet valmistetaan seuraamalla esimerkkien 6 ja 7 mukaisia menetelmiä lukuunottamatta sitä että esimerkin 6 mukainen 4-metoksibentsyyliamiini korvataan ekvimolaarisella määrällä tarvittavaa amiinia ja esimerkin 7 mukainen fenyyliaasetyylikloridi korvataan ekvivalentilla määrällä fenoksiaasetyylikloridia.



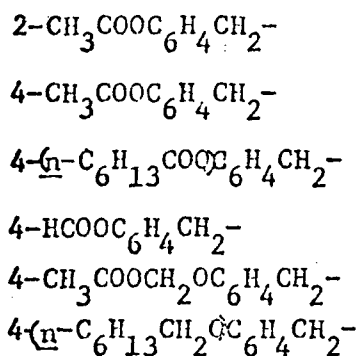
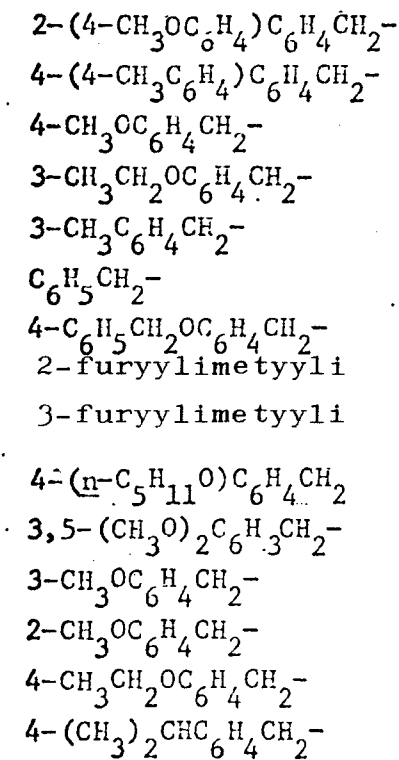
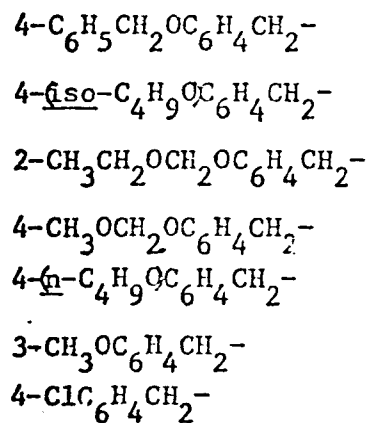
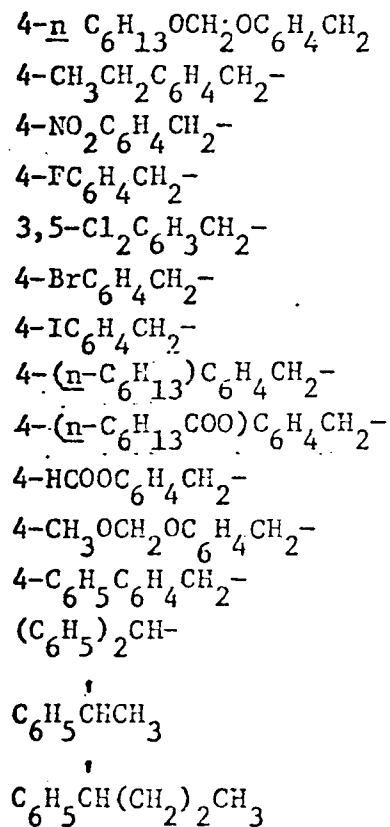
Kun R^1 on $C_6H_5CH_2-$:

R^2

$C_6H_5CH_2-$
 $2-CH_3OC_6H_4CH_2-$
 $4-(CH_3)_2CHOC_6H_4CH_2-$
 $3,4-(CH_3O)_2C_6H_3CH_2-$
 $2,4-(CH_3O)_2C_6H_3CH_2-$
 $3,5-(CH_3O)_2C_6H_3CH_2-$
 $4-CH_3CH_2C_6H_4CH_2-$
 $3-CH_3C_6H_4CH_2-$
 $4-n-C_6H_{13}C_6H_4CH_2-$
 $4-(CH_3)_2CHC_6H_4CH_2-$
 $4-C_6H_5C_6H_4CH_2-$
 $(C_6H_5)_2CH-$
 $3-ClC_6H_4CH_2-$
 $3-Cl,4-CH_3OC_6H_3CH_2-$
 $4-IC_6H_4CH_2-$
 $4-BrC_6H_4CH_2-$
 $4-FC_6H_4CH_2-$

R^2

$C_6H_5CHCH_3$
 $4-CH_3OC_6H_4CHCH_3$
 $4-ClC_6H_4CH(CH_2)_2CH_3$
 $4-CH_3OC_6H_4CHC_6H_5$
 $3-C_2H_5OC_6H_4CH_2-$
 2-furyylimetyyli
 3-furyylimetyyli
 $4-HOC_6H_4CH_2$
 $4-NO_2C_6H_4CH_2-$
 2-tienylimetyyli
 3-tienylimetyyli
 5-metyyli-2-tienylimetyyli
 5-metyyli-2-furyylimetyyli
 2-furyylimetyylibentsyyli
 $3,5-Cl_2C_6H_3CH_2-$
 $3-Cl,4-CH_3CH_2OC_6H_3CH_2-$
 $4(n-C_6H_{13}OC_6H_4)_2C_6H_4CH_2-$

$\underline{R^2}$ kun R^1 on $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2-$: $\underline{R^2}$  $\underline{R^2}$  $\underline{R^2}$ 

Esimerkki 9

6-(D-2-amino-2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(4-metoksibentsyyli)tetratsol-5-yyli)penami

Seokseen, jossa on 20 ml dikloorimetaania ja 5 ml N,N-dimetyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(4-metoksibentsyyli)tetratsol-5-yyli)penamia. 15 minuutin sekoittamisen jälkeen saatu liuos jäädytetään $-10 - -15^{\circ}\text{C}$:seen, lisätään 2,5 g fosforipentakloridia annoksettain 20 minuutin aikana ja saatua seosta sekoitetaan vielä 1,5 tuntia. Tähän iminokloridiliuokseen lisätään 20 ml metanolia pisaroittain 20 minuutin aikana samalla kun reaktioseoksen lämpötila pidetään -15°C :ssa. Sekoittamista tässä lämpötilassa jatketaan vielä 2,5 tuntia. Siten muodostuneen iminoetterin liuokseen lisätään 5,0 ml N,N-dimetyylianiiliinia ja liuos jäädytetään $-30 - -35^{\circ}\text{C}$:seen. Tässä lämpötilassa lisätään 2,5 g D-2-amino-2-fenyylietikkahappokloridi-hydrokloridia kolmessa erässä 30 minuutin kuluessa. Sen jälkeen reaktioseoksen annetaan seistä 2 tuntia ja edelleen seistä yli yön $-20 - -25^{\circ}\text{C}$:ssa.

Sen jälkeen lisätään vielä 3 ml N,N-dimetyylianiiliinia ja sitten 20 ml jäävettä. Saatua seosta sekoitetaan voimakkaasti samalla kun lämpötilan annetaan nousta $0 - -5^{\circ}\text{C}$:seen. Kerroksien annetaan erottautua ja dikloorimetaanikerros pestään 10 ml:lla jäävettä ja vesikerrokset yhdistetään ja säädetään pH-arvoon 3. Liuos väkevöidään tyhjössä ilman ulkopuolista kuumentamista tilavuuteen 10-15 ml. Sitten lisätään kylmää väkevää NH_4OH :ta $0 - -5^{\circ}\text{C}$:ssa pH-arvoon 9 saakka. Saatua seosta uutetaan kolmasti 30 ml:lla kylmää dikloorimetaania, yhdistetyt uutteen pestään kylmällä vedellä ja orgaaninen kerros kuivataan Na_2SO_4 :llä ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä. Jäännös otetaan kuivaan etanoliin, jäädytetään 0°C :seen ja vedetöntä kloorivetyä johdetaan seoksen lävitse. Saatua seosta pidetään 0°C :ssa 2 tuntia, suodatetaan, pestään kylmällä asetonilla ja kuivataan otsikoidun yhdisteen saamiseksi hydrokloridisuolana.

Esimerkki 10

6-(D-2-amino-2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(3-tetratsolyyli)penami

5,3 g esimerkin 9 mukaista tuotetta liuotetaan 100 ml:aan juuri tislattua etyyliasetattia. Tähän liuokseen lisätään 5 ml trietyyliamiinia ja 2,5 g 10 %:sta palladiumia aktiivihiehillä. Saatua seosta hydrataan huoneenlämpötilassa ilmakehän paineessa.

2 tunnin kuluttua on hydraus päättynyt. Katalyytti poistetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan kuiviin vähennetyssä paineessa. Jäännös otetaan pieneen määrään vettä ja säädetään pH-arvoon 5,2. Saadun liuoksen annetaan seistä kylmässä yli yön, saostunut aine suodatetaan, pestään pienellä määrällä kylmää asetonia ja kuivataan, jolloin otsikoitu yhdiste saadaan hyvällä saannolla puhtaana trihydraattina.

Esimerkki 11

6-(D-2-amino-2-(4-hydroksifenyyli)asetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penami

5,70 g 6-(2-fenoksiasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(bentsyylioksibentsyyli)tetratsol-5-yyli)penamia liuotetaan seokseen, jossa on 35 ml tolueenia ja 2,5 ml pyridiiniä. Saatua liuos jäädytetään -25°C :seen, lisätään 2,0 g tionyylikloridia pisaroittain 10 minuutin aikana ja saatua seosta sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Lisätään vielä 1 ml pyridiiniä ja sen jälkeen pisaroittain 20 ml n-propanolia 15 minuutissa $-25 - -20^{\circ}\text{C}$:ssa ja reaktioseosta sekoitetaan edelleen 3 tuntia. Sen jälkeen liuos jäädytetään 40°C :seen ja lisätään 3,4 g D-2-amino-2-(4-bentsyylioksifenyyli)etikkahappokloridi-hydrokloridia annoksittain 30 minuutissa ja reaktioseosta sekoitetaan 2,5 tuntia ja annetaan seistä yli yön -25°C :ssa.

Seuraavana aamuna lisätään 25 ml jäävettä ja saatua seosta sekoitetaan voimakkaasti samalla lämmittämällä 0°C :seen. Reaktioseosta käsitellään edelleen esimerkissä 9 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan 6-(D-2-amino-2-(4-bentsyylioksifenyyli)asetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(4-bentsyylioksibentsyyli)tetratsol-5-yyli)penamia, jota käsitellään sen jälkeen vedyllä katalysoituna aktiivisella hiilellä olevalla palladiumilla esimerkissä 10 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan otsikoitu yhdiste, joka saostuu vedessä pH-arvossa 6,6.

Esimerkki 126-(2-sykloheksyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penami

Seokseen, jossa on 20 ml trikloorietyyleeniä ja 5 ml pyridiiniä, lisätään 5,0 g 6-(2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(4-metoksibentsyyli)tetratsol-5-yyli)penamia. 15 minuutin sekoittamisen jälkeen saatu liuos jäädytetään -35°C :seen, lisätään 3,0 g fosforipentakloridia annoksittain noin 30 minuutissa ja saatua seosta sekoitetaan vielä 2 tuntia. Lisätään seos, jossa 30 ml kuivaa n-butanolia ja 2 ml pyridiiniä, pisaroittain -50°C :ssa ja sen jälkeen 2,0 g 2-sykloheksyylietikkahappokloridia annoksittain 20 minuutissa. Reaktioseoksen annetaan seistä 3 tuntia ja annetaan seistä yli yön $-45 - -35^{\circ}\text{C}$:ssa.

Lisätään 1,0 ml pyridiiniä ja senjälkeen 30 ml jäävettä ja saatua seosta sekoitetaan voimakkaasti samalla kun lämpötilan annetaan nousta $0 - -5^{\circ}\text{C}$:seen. Orgaaninen kerros erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan 25 ml:lla trikloorietyyleeniä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään vedellä ja kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Kuivatut uutteen haihdutetaan kuiviin tyhjöissä, jolloin saadaan 6-(2-sykloheksyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-1-(4-metoksibentsyyli)tetratsol-5-yyli)penami erittäin puhtaana hyvällä saannolla.

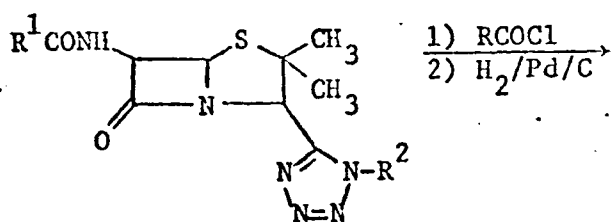
6 g edellä mainittua tuotetta liuotetaan 150 ml:aan reagenssilaatuista etanolia ja lisätään 5 g 5 %:sta palladiumia aktiivihillellä. Saatua seosta käsitellään vedyllä 25°C :ssa paineessa $1,4 \text{ kg/cm}^2$ 21,5 tuntia. Katalyytti poistetaan suodattamalla, suodos haihdutetaan tyhjöissä tilavuuteen noin 25 ml ja annetaan seistä 5°C :ssa yli yön. Saatu sakka otetaan talteen suodattamalla, pestään kylmällä etanolilla, jolloin otsikoitu yhdiste saadaan hyvällä saannolla erittäin puhtaana.

Esimerkki 13

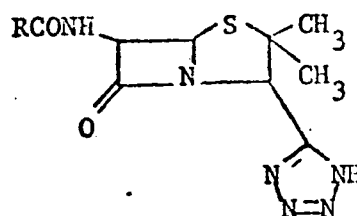
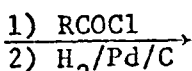
Esimerkkien 9, 10, 11 ja 12 mukaiset menetelmät toistetaan lähtemällä kussakin tapauksessa rakenteen III mukaisesta yhdisteestä, jossa on seuraavassa ilmoitetut R^1 ja R^2 ryhmät, ja käyttämällä tarkoituksenmukaista happokloridia tai happokloridi-hydrokloridia RCOCl seuraavien rakenteen V mukaisten tuotteiden saamiseksi.

Esimerkki 13

Esimerkkien 9, 10, 11 ja 12 mukaiset menetelmät toistetaan lähtemällä kussakin tapauksessa rakenteen III mukaisesta yhdisteestä, jossa on seuraavassa ilmoitetut R^1 ja R^2 ryhmät, ja käyttämällä tarkoituksenmukaista happokloridia tai happokloridi-hydrokloridia $RCOCl$ seuraavien rakenteen V mukaisten tuotteiden saamiseksi.



III



V

R	R^1	R^2
CH_3CH_2-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$4-\text{CH}_3\text{COOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$3-\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$4-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{NH}_2-\text{CCH}=\text{CH}- \end{array}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$
syklopentyylimetyyli	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	2-furyylimetyyli
sykloheksylimetyyli	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	3-furyylimetyyli
sykloheptyylimetyyli	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$3-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$
3-sykloheksenylimetyyli	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$4-(\text{iso-C}_3\text{H}_7\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$
1-sykloheksenylimetyyli	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$4-\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$

R	R ¹	R ²
2-(CH ₃ O)C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
2,6-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
2,6-(C ₂ H ₅ O) ₂ C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-furyylimetyyli- bentsyyli
2,6-(C ₃ H ₇ O) ₂ C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(n-C ₄ H ₉ O)C ₆ H ₄ - CH ₂ -
2,6-(C ₄ H ₉ O) ₂ C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-CH ₃ COOC ₆ H ₄ CH ₂ -
2-metoksinaftyyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
2-n-butoksinaftyyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
2-imidatsolyyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(n-C ₆ H ₁₃ O)C ₆ H ₄ - CH ₂ -
3-sydanonyylimetyyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -
1-pyratsolyylimetyyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	
1,2,4-triatsol-1-yyli- metyyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
1-metyylipyrrol-2-yyli- metyyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-C ₆ H ₅ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
1-pyrrolyylimetyyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
1-aminosykloheksyyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
CNCH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
5-metyyli-3-fenyyli-4- isoksatsolyyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
4-pyridyyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
4-pyridyyli-CH NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
1-tetratsolyylimetyyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ CH ₂ -
4-pyrimidinyylimetyyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	(C ₆ H ₅) ₂ CH-
D-C ₆ H ₅ -CH- OH	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -
D-4-HOC ₆ H ₄ -CH- OH	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -CH ₂ -
2-HOCH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
4-HOCH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
C ₆ H ₅ O-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(n-C ₆ H ₁₃)C ₆ H ₄ - CH ₂ -
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-Cl, 4-CH ₃ OC ₆ H ₃ CH ₂ -

R	R ¹	R ²
4-NH ₂ C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-FC ₆ H ₄ CH ₂ -
2,6-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -NH ₂ CH ₂ CHCH ₂ - C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -
2-pyridyylimettyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CHCH ₃
3-pyridyylimettyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
4-NH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CHCH ₃
1-aminosyklobuttyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -
1-aminosykloheptyli	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-Cl, 4-CH ₃ CH ₂ OC ₆ H ₃ - CH ₂ -
3-CH ₃ NHC ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(CH ₃) ₂ CH-C ₆ H ₄ CH ₂ -
4-CH ₃ (CH ₂) ₂ -NHC ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-IC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>D</u> -3-HOC ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OCH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -3,4-(HO) ₂ C ₆ H ₃ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(<u>m</u> -C ₆ H ₁₃)C ₆ H ₄ - CH ₂ -
<u>D</u> -4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>L</u> -4-HOC ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-C ₆ H ₅ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(<u>n</u> -C ₆ H ₁₃ O)C ₆ H ₄ - CH ₂ -
<u>D</u> -3-Cl-4-HOC ₆ H ₃ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -4-ClC ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -3-ClC ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ CH ₂ -
<u>DL</u> -3-NO ₂ C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ -

R	R ¹	R ²
<u>DL</u> -4-NH ₂ SO ₂ C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>D</u> -4-FC ₆ H ₄ CH- NH	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-HCOOC ₆ H ₄ CH ₂ -
D-2-tetrahydrofuryyli- CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -3-pyridyli-CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-ClC ₆ H ₅ CHCH ₂ CH ₂ CH ₃
	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
NH ₂ CH ₂ - <u>D</u> -(CH ₃) ₂ CH-CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	2-(4-CH ₃ OC ₆ H ₄)C ₆ H ₄ - CH ₂ -
<u>D</u> -C ₆ H ₅ CH ₂ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-(4-CH ₃ C ₆ H ₄)C ₆ H ₄ - CH ₂ -
D-3-Indolyli-CH ₂ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-CH ₃ COOC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>D</u> -3-BrC ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	3-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>D</u> -3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>L</u> -3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -4-(<u>iso</u> -C ₃ H ₇)C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -
<u>D</u> -4-(<u>n</u> -C ₅ H ₁₁)C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -

R	R ¹	R ²
<u>DL</u> -4-(<u>iso</u> -C ₃ H ₇ O)C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-furyylimettyli
<u>D</u> -3-(<u>n</u> -C ₄ H ₉ O)C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-furyylimettyli
<u>DL</u> -4-(<u>n</u> -C ₅ H ₁₁ O)C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(<u>n</u> -C ₅ H ₁₁ O)C ₆ H ₄ - CH ₂ -
<u>DL</u> -3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -3,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	3,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
DL-syklopro- pyyli-CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
DL-syklopen- tyyli-CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
D-syklohäk- syli-CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
DL-syklohep- tyyli-CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>D</u> -CH ₃ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -
<u>D</u> -CH ₃ CH ₂ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>D</u> -CH ₃ (CH ₂) ₂ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -CH ₂ =CHCH ₂ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₄ CH ₂ -
<u>DL</u> -CH ₃ CH=CH- NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-CH ₃ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -

R	R ¹	R ²
D-3-HOCH ₂ C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-C ₆ H ₅ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
D-4-HOCH ₂ C ₆ H ₄ CH- NH ₂	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
4-NH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
3-NH ₂ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-(n-C ₆ H ₁₃ OCH ₂ O)- C ₆ H ₄ CH ₂ -
NH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
5-teträtsolyylimetyyli	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
2-(2-aminoetyyli)teträtsol-5-ylimetyyli	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -

Esimerkki 14

6-(2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(etoksikarbonyyli)-tetratsol-5-yyli)penami

(A) 6-(trifenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(N-etoksikarbonyyli-karbamoyyli)penami

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 4,58 g (10 millimoolia) 6-(trifenyyylimetyyliamino)penisillaanihappoa ja 1,45 ml (10 millimoolia) trietyyliamiinia 75 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään 1,15 g (10 millimoolia) etoksikarbonyyli-isosyanaattia liuotettuna 5 ml:aan asetonitriiliä. Saatua liuosta sekoitetaan noin 25°C:ssa 16 tuntia ja sitten liuotin poistetaan haihduttamalla tyhjössä. Jäännös liuotetaan uudelleen kloroformiin ja kloroformiliuos pestään perättäin vedellä, natriumbikarbonaattiliuoksella ja natriumkloridiliuoksella. Kloroformiliuos kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan uudelleen kloroformiin ja kloroformiliuos pestään laimealla kloorivetyhapolla, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan uudelleen tyhjössä. Tällöin saadaan raakatuote, joka puhdistetaan kromatograafisesti käyttäen silikageeliä adsorbaattina ja eluoimalla kolonni kloroformilla, joka sisältää 4 tilavuus-% etanolia. Saadaan 2,54 g 6-(trifenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(N-(etoksikarbonyyli)karbamoyyli)penamia (48 % saanto).

(B) 6-(trifenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(1-(etoksikarbonyyli)-tetratsol-5-yyli)penami. Sekoitettuun liuokseen, jossa on 529 mg (1 millimooli) 6-(trifenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(N-(etoksikarbonyyli)karbamoyyli)penamia ja 240 mg (3 millimoolia) pyridiiniä 25 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 208 mg (1 millimooli) fosforipentakloridia 0°C:ssa. Reaktioseosta sekoitetaan 0°C:ssa 0,5 tuntia ja sitten noin 25°C:ssa 2 tuntia. Liuottimet ja ylimäärä pyridiiniä poistetaan haihduttamalla tyhjössä ja jäännös liuotetaan uudelleen 15 litraa kloroformia. Viimeksimainittu kloroformiliuos jäähdytetään 0°C:seen ja lisätään 0,47 g (3 millimoolia) tetrametyyliguanidiniumatsidia pieninä erinä samalla sekoittaen. Sekoittamista jatketaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja reaktioseokseen lisätään vielä 15 ml kloroformia ja sen jälkeen 30 ml vettä. pH säädetään arvoon 6,5 ja sen jälkeen kloroformikerros poistetaan.

Kloroformiliuos pestään vedellä ja sitten suolaliuoksella ja kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Poistettaessa liuotin haihduuttamalla tyhjössä saadaan raaka 6-(trifenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(1- ζ etoksikarbonyyli)-tetratsol-5-yyli)penami. Raakatuote puhdistetaan kromatograafisesti käyttäen silikageeliä.

(C) 6-amino-2,2-dimetyyli-3-(1- ζ etoksikarbonyyli)-tetratsol-5-yyli)penami. Sekoitettuun liuokseen, jossa on 2,2 g (4 millimoolia) 6-(trifenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(1- ζ etoksikarbonyyli)-tetratsol-5-yyli)penamia 40 ml:ssa asetonia, lisätään 760 mg p-tolueenisulfonihappo-monohydraattia huoneenlämpötilassa. Aineet liukenevat hitaasti muodostaa kirkkaan liuoksen. Sekoittamista jatketaan vielä 2 tuntia ja liuotin haihduutetaan tyhjössä. Jäännös lietetään eetteriin, suodatetaan ja kuivataan, jolloin saadaan 6-amino-2,2-dimetyyli-3-(1- ζ etoksikarbonyyli)-tetratsol-5-yyli)penami-p-tolueenisulfonaatti.

(D) Lieite, jossa on 25,1 g (0,05 moolia) edellä mainittua p-tolueenisulfonaattisuolaa 400 ml:ssa vettä, jäähdytetään 0-5°C:seen ja säädetään pH-arvoon 7 2N natriumhydroksidilla. Siihen lisätään 8,5 g (0,055 moolia) juuri tislattua fenyyliasetyylikloridia annoksisittain samalla kun reaktioseoksen pH pidetään alueella 5,5-7,5 lisäämällä natriumhydroksidiliuosta. Saatua seosta sekoitetaan 1 tunti pH-arvossa 6,5-7,5 lisäyksen päätyttyä. Reaktioseoksesta otettu näyte osoittaa ohutkerros-kromatografian mukaan että reaktio on olennaisesti täydellinen. Otsikoitu yhdiste erotetaan uuttamalla CH_2Cl_2 :lla, uutteen kuivataan Na_2SO_4 :llä ja liuotin haihduutetaan vähennetyssä paineessa. Lisättäessä pisaroittain heksaania samennuspisteeseen saakka saadaan saostuma, joka erotetaan suodattamalla ja pestään isopropyylieetterillä.

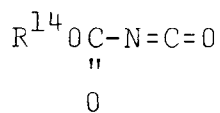
Esimerkki 15

6-(2-fenoksiasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1- ζ etoksikarbonyyli)-tetratsol-5-yyli)penami

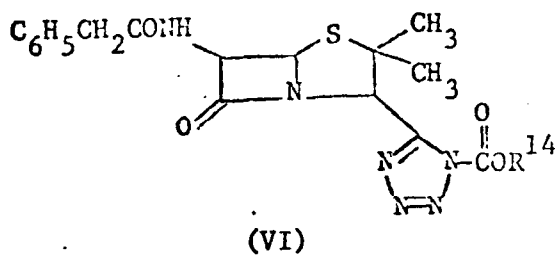
Esimerkin 14 mukainen menetelmä toistetaan käyttämällä ekvivalentti määrä 2-fenoksiasetylikloridia fenyyliasetyylikloridin asemesta kohdassa (D), jolloin otsikoitu yhdiste saadaan hyvällä saannolla.

Esimerkki 16

Lähtemällä 6-(trifenyyylimetyyliamino)penisillaanihaposta ja kaavan



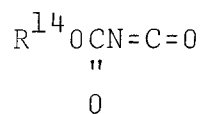
mukaisesta isosyanaatista ja seuraamalla esimerkissä 14 kuvattua menetelmää saadaan seuraavat rakenteen VI mukaiset yhdisteet.



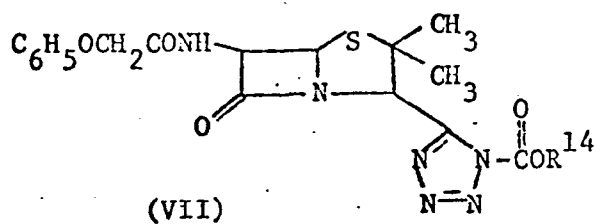
R^{14}	R^{14}
CH_3^-	$4-(n\text{-C}_4\text{H}_9)\text{C}_6\text{H}_4^-$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	$3\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4^-$
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2^-$	$4-(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_4^-$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2^-$	$2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3^-$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$	$3,4-(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3^-$
$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4^-$	$3,5-(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3^-$
$2\text{-FC}_6\text{H}_4^-$	$4\text{-Cl-3-CH}_3\text{C}_6\text{H}_3^-$
$3\text{-BrC}_6\text{H}_4^-$	
C_6H_5^-	

Esimerkki 17

Lähtemällä 6-(trifenyyylimetyyliamino)penisillaanihaposta ja kaavan



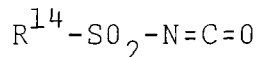
mukaisesta isosyanaatista ja seuraamalla esimerkin 15 mukaista menetelmää saadaan seuraavat rakenteen VII mukaiset yhdisteet.



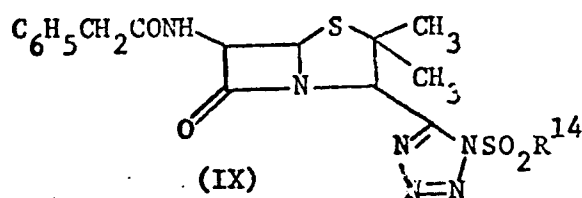
R^{14}	R^{14}
CH_3-	$4-(\text{iso-C}_4\text{H}_9)\text{C}_6\text{H}_4-$
CH_3CH_2-	$4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-$	$3,4-(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3-$
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}-$	$2,4-(\text{NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3-$
C_6H_5-	$2,4-\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3-$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$2,4-(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3-$
$4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4-$	$4-(\text{n-C}_4\text{H}_9\text{O})\text{C}_6\text{H}_4-$
$4-\text{FC}_6\text{H}_4-$	$2-\text{ClC}_6\text{H}_4-$
$4-\text{BrC}_6\text{H}_4-$	

Esimerkki 18

Esimerkin 14 mukainen menetelmä toistetaan lähtemällä 6-(trifenyyylimetyyliamino)penisillaanihaposta ja ekvivalenttisesta määrästä kaavan



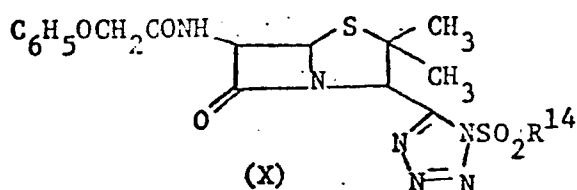
mukaista isosyanaattia, jota käytetään etoksikarbonyyli-isosyanaatin asemesta esimerkin 14 kohdassa A, jolloin saadaan seuraavat rakenteen IX mukaiset yhdisteet.



R^{14}	R^{14}
CH_3-	$2-CH_3CH_2C_6H_4-$
$(CH_3)_2CH-$	$3-(n-C_4H_9)C_6H_4-$
$(CH_3)_2CHCH_2-$	$4-CH_3OC_6H_4-$
$C_6H_5CH_2-$	$3-(iso-C_4H_9O)C_6H_4-$
C_6H_5-	$2,4-Cl_2C_6H_3-$
$4-NO_2C_6H_4-$	$3-CH_3-4-CH_3OC_6H_3-$
$3-FC_6H_4-$	$2,4-(NO_2)_2C_6H_3-$
$2-ClC_6H_4-$	$2-CH_3O-5-NO_2C_6H_3-$
$4-BrC_6H_4-$	$CH_3(CH_2)_4CH_2-$

Esimerkki 19

Esimerkin 14 mukainen menetelmä toistetaan käyttämällä ekvivalentti määrä kaavan $R^{14}SO_2N=C=O$ mukaista isosyanaattia etoksi-karbonyyli-isosyanaatin asemesta kohdassa A ja ekvivalentti määrä 2-fenoksisäsetyylikloridia fenyyliäsetyylikloridin asemesta kohdassa D, jolloin saadaan seuraavat rakenteen X mukaiset yhdisteet.



R^{14}	R^{14}
CH_3-	$2-CH_3C_6H_4-$
$CH_3CH_2CH_2-$	$3-CH_3C_6H_4-$
$(CH_3)_2CH-$	$4-CH_3CH_2C_6H_4-$
$CH_2(CH_2)_4CH_2-$	$4-(n-C_4H_9)C_6H_4-$
C_6H_5-	$4-CH_3OC_6H_4-$
$C_6H_5CH_2-$	$4-(iso-C_4H_9O)C_6H_4-$
$4-NO_2C_6H_4-$	$2,4-(NO_2)_2C_6H_3-$
$4-FC_6H_4-$	$2,4-Cl_2C_6H_3-$
$2-BrC_6H_4-$	$2-CH_3O-5-NO_2C_6H_3-$

Esimerkki 206-(D-2-amino-2-(2-tienyyli)asetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penami

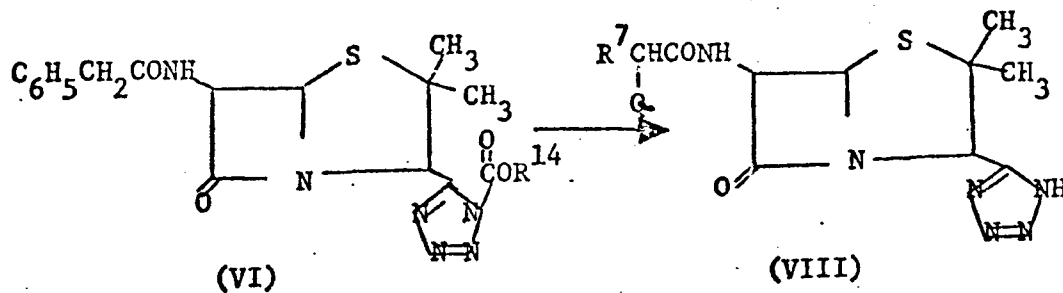
Pulloon, joka sisältää 4,31 g (0,01 moolia) 6-(2-fenyyli-asetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(etoksikarbonyyli)-tetratsol-5-yyli)-penamia, joka on valmistettu esimerkin 14 mukaisesti, liuotettuna seokseen, jossa on 30 ml CHCl_3 :a ja 5 ml pyridiiniä ja jäähdytettynä -10°C :seen, lisätään 2,4 g fosforipentakloridia annoksittain 20 minuutissa. Saatua seosta sekoitetaan vielä tunti samalla jäähdyttäen -20 - -15°C :seen. Sitten lisätään 1 ml pyridiiniä 25 ml:ssa n-propanolia pisaroittain 30 minuutissa -15°C :ssa. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 2,5 tuntia ja sitten jäähdytetään -30°C :seen. Tässä lämpötilassa lisätään 2,4 g D-2-amino-2-(2-tienyyli)etikahappokloridi-hydrokloridia annoksittain 25 minuutissa. Reaktioseoksen annetaan seistä -30°C :ssa 2 tuntia ja sitten yli yön -20°C :ssa.

Seuraavana aamuna lisätään 1 ml pyridiiniä ja sitten 20 ml jäävettä ja saatua seosta sekoitetaan nopeasti samalla kun lämpötilan annetaan nousta 20°C :seen. Kerrokset erotetaan ja orgaaninen kerros pestään 15 ml:lla jäävettä. Vesipitoiset kerrokset yhdistetään, säädetään pH-arvoon 3 ja väkevöidään vähennetyssä paineessa ja ympäristön lämpötilassa tilavuuteen 20 ml. Lisätään 10 ml tetrahydrofuraania ja seoksen pH säädetään arvoon 9,5. Sen jälkeen kun on sekoitettu 30 minuuttia huoneenlämpötilassa jäähdytetään liuos jäässä ja säädetään pH-arvoon 2. Tetrahydrofuraani poistetaan haihuttamalla tyhjässä ja vesipitoinen jäännös uutetaan etyyliasetatilla ja sitten eetterillä. Uutteet hylätään. Vesipitoisen faasin pH nostetaan arvoon 5,5, jolloin tuote alkaa kiteytyä. Sen jälkeen kun on rakeistettu 2 tuntia saadaan otsikoitu yhdiste suodattamalla ja kuivaamalla.

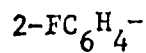
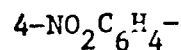
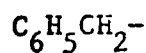
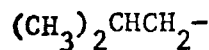
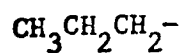
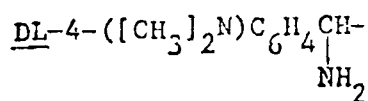
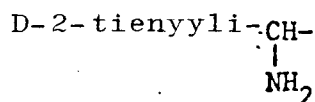
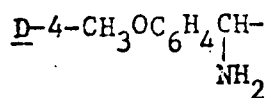
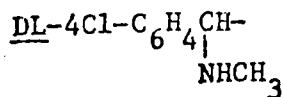
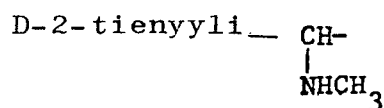
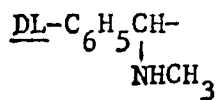
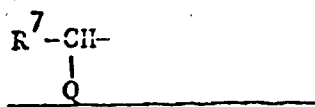
Esimerkki 21.

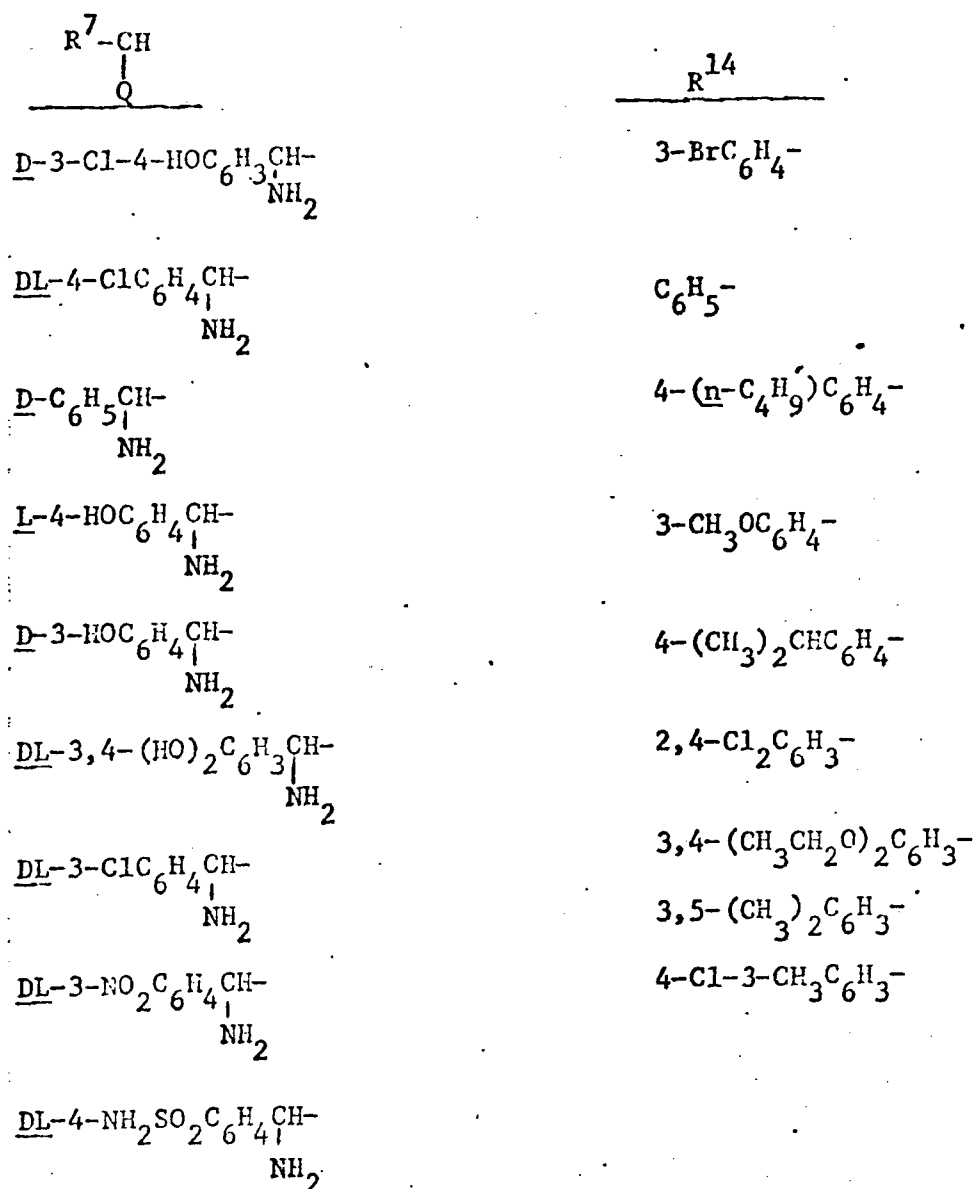
Seurataan esimerkin 20 mukaista menetelmää, mutta käytetään ekvimolaarinen määrä kaavan $R^7\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COCl} \cdot \text{HCl}$ tai $R^7\text{CH}(\text{NHCH}_3)\text{COCl} \cdot \text{HCl}$

mukaista yhdistettä 2-amino-2-(2-tienyyli)etikkahappokloridi-hydrokloridin asemesta ja kummassakin tapauksessa käytetään lähtöaineena rakenteen VI mukaista yhdistettä, jolloin saadaan rakenteen VIII mukaiset yhdisteet, joissa Q on $-\text{NH}_2$ tai $-\text{NHCH}_3$.



Q on $-\text{NH}_2$
tai $-\text{NHCH}_3$

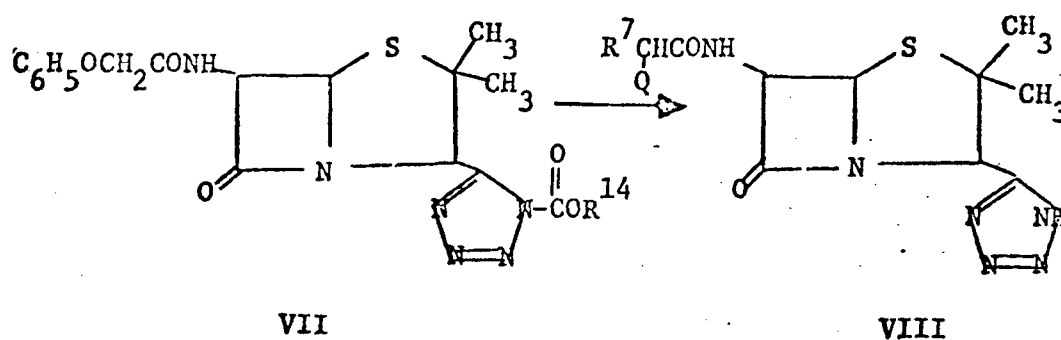




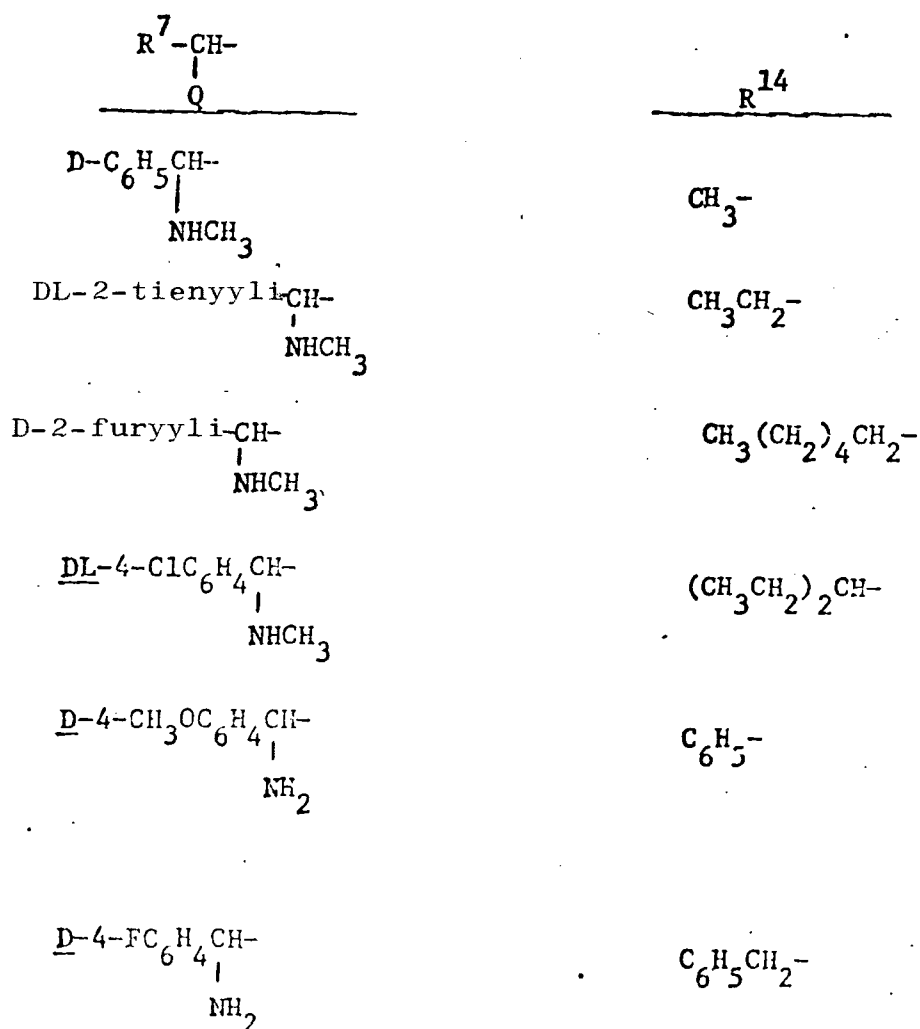
2-(N-metyyliamino)-2-fenyylitikkahappo valmistetaan menetelmän avulla, jonka on kuvannut Araga et al.: Nippon Kagaku Zasshi, 86, 111 (1965); Chemical Abstracts, 62 19365 (1965). Muut N-metyyli-aminohapot valmistetaan analogisella tavalla käyttäen tarkoituksenmukaista aldehydiä ja amiinia. Happokloridi-hydrokloridi valmistetaan menetelmän avulla, jonka on kuvannut Hardcastle et al.: Journal of Organic Chemistry, 31, 897 (1966).

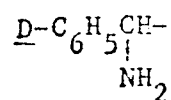
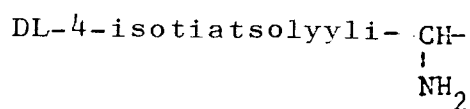
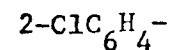
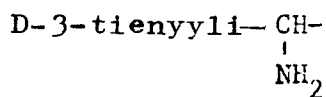
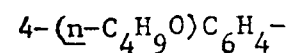
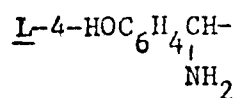
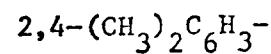
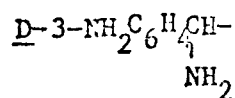
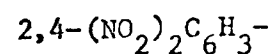
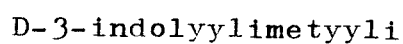
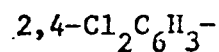
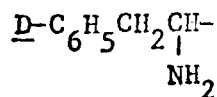
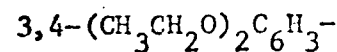
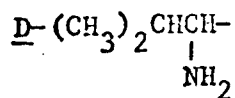
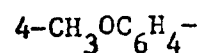
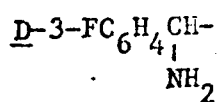
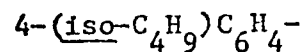
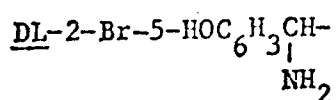
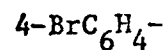
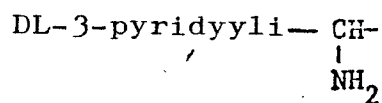
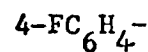
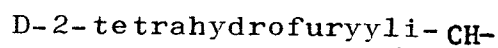
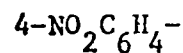
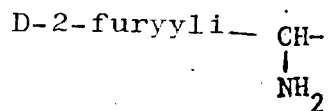
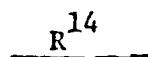
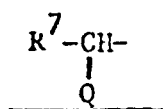
Esimerkki 22

Seurataan esimerkin 20 mukaista menetelmää, mutta käytetään ekvimolaarinen määrä kaavan $R^7CHCOCl \cdot HCl$ tai $R^7CHCOCl \cdot HCl$ mukaista yhdistettä 2-amino-2-(2-tienyyli)etikkahappokloridi-hydrokloridin asemesta ja kummassakin tapauksessa käytetään lähtöaineena tarkoituksenmukaista kaavan VII mukaista yhdistettä, jolloin saadaan rakenteen VIII mukaiset yhdisteet, joissa Q on $-NH_2$ tai $-NHCH_3$.



Q on $-NH_2$
tai $-NHCH_3$

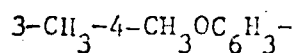
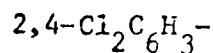
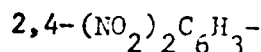
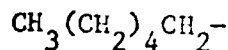
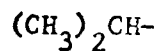
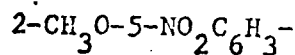
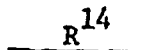
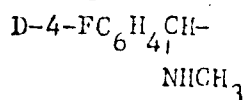
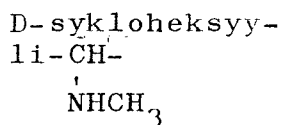
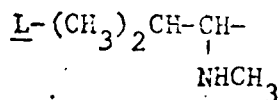
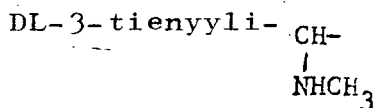
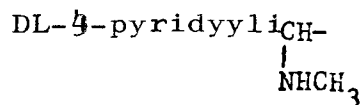
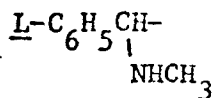
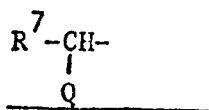
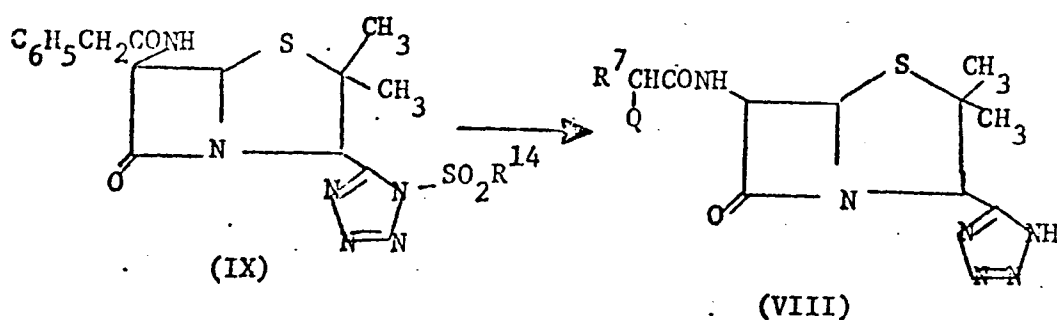




Esimerkki 23

Seurataan esimerkin 20 mukaista menetelmää, mutta käytetään ekvimolaarinen määrä kaavan $R^7\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COCl} \cdot \text{HCl}$ tai $R^7\text{CH}(\text{NHCH}_3)\text{COCl} \cdot \text{HCl}$

mukaista yhdistettä 2-amino-2-(2-tienyyli)etikkahappokloridi-hydrokloridin asemesta ja kummassakin tapauksessa käytetään rakenteen IX mukaista yhdistettä, joka vastaa esimerkin 18 mukaista lähtöainetta, jolloin saadaan rakenteen VIII mukaiset yhdisteet, joissa Q on $-\text{NH}_2$ tai $-\text{NHCH}_3$.

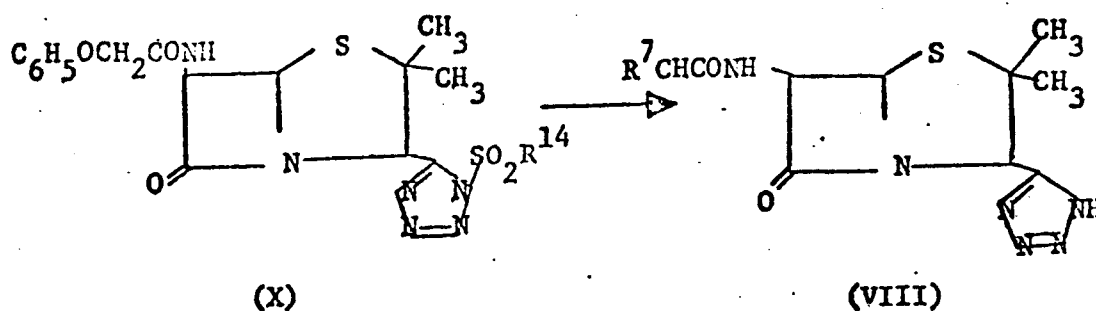


$\begin{array}{c} R^7-CH- \\ \\ Q \end{array}$	$\begin{array}{c} R^{14} \end{array}$
$\underline{DL}-4-HOC_6H_4CH- \\ \\ NH_2$	$3-(iso-C_4H_9O)C_6H_4-$
$\underline{D}-3-HOC_6H_4CH- \\ \\ NH_2$	$4-CH_3OC_6H_4-$
$\underline{DL}-4-CH_3OC_6H_4CH- \\ \\ NH_2$	$3-(n-C_4H_9)C_6H_4-$
$\underline{DL}-4-(CH_3)_2NC_6H_4CH- \\ \\ NH_2$	$2-CH_3CH_2C_6H_4-$
$\underline{D}-3-Cl-4-HOC_6H_3CH-$	$4-BrC_6H_4-$
$\underline{L}-4-ClC_6H_4CH-$	$2-ClC_6H_4-$
NH_2CH_2-	$3-FC_6H_4-$
$\underline{D}-2-Br-5-HOC_6H_3CH- \\ \\ NH_2$	$4-NO_2C_6H_4-$
$\underline{L}-3-pyridylyl-CH- \\ \\ NH_2$	C_6H_5-
$\underline{L}-2-tetrahydrofurylyl-CH- \\ \\ NH_2$	C_6H_5-
$\underline{DL}-CH_3CH_2CH- \\ \\ NH_2$	CH_3-
$\underline{DL}-syklopropylyl-CH- \\ \\ NH_2$	$(CH_3)_2CH-$
$\underline{D}-sykloheksylyl-CH- \\ \\ NH_2$	$(CH_3)_2CHCH_2-$
$\underline{DL}-sykloheptylyl-CH- \\ \\ NH_2$	$C_6H_5CH_2-$

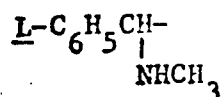
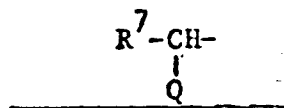
Esimerkki 24

Seurataan esimerkin 20 mukaista menetelmää, mutta käytetään ekvimolaarinen määrä kaavan $R^7\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COCl} \cdot \text{HCl}$ tai $R^7\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COCl} \cdot \text{HCl}$

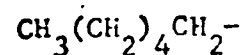
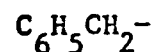
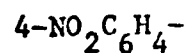
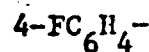
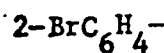
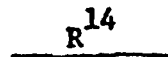
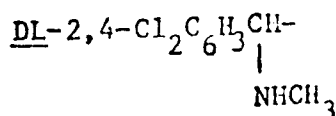
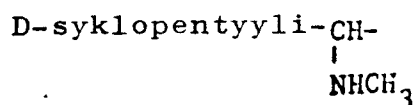
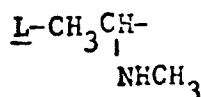
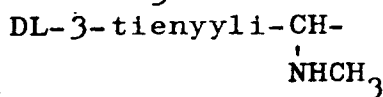
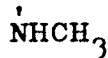
mukaista yhdistettä 2-amino-2-(2-tienyyli)etikkahappokloridi-hydrokloridin asemesta ja kummassakin tapauksessa käytetään rakenteen X mukaista yhdistettä, joka vastaa esimerkissä 19 käytettyä lähtöainetta, jolloin saadaan seuraavat rakenteen VIII mukaiset yhdisteet, joissa Q on $-\text{NH}_2$ tai $-\text{NHCH}_3$.

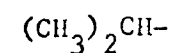
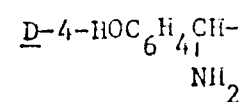
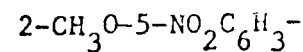
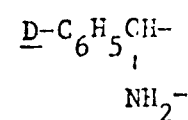
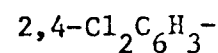
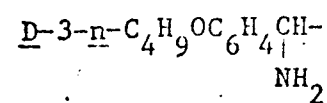
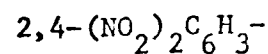
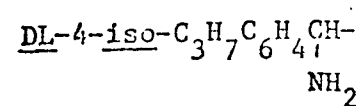
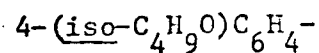
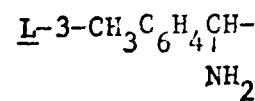
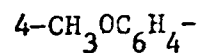
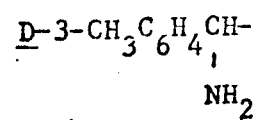
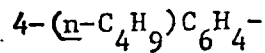
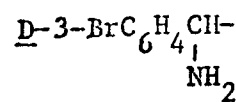
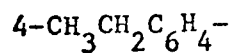
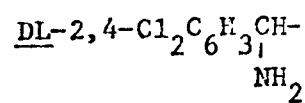
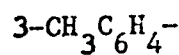
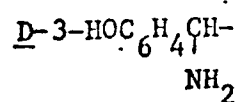
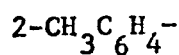
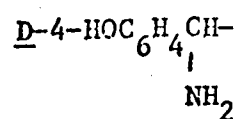
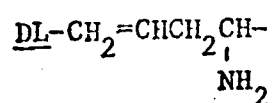
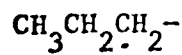
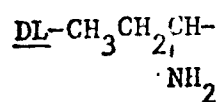
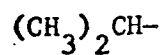
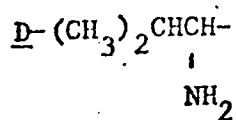
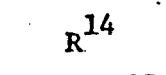
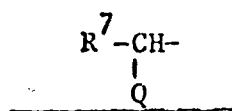


Q on $-\text{NH}_2$
tai $-\text{NHCH}_3$



DL-4-pyridyyli-CH-





Esimerkki 25

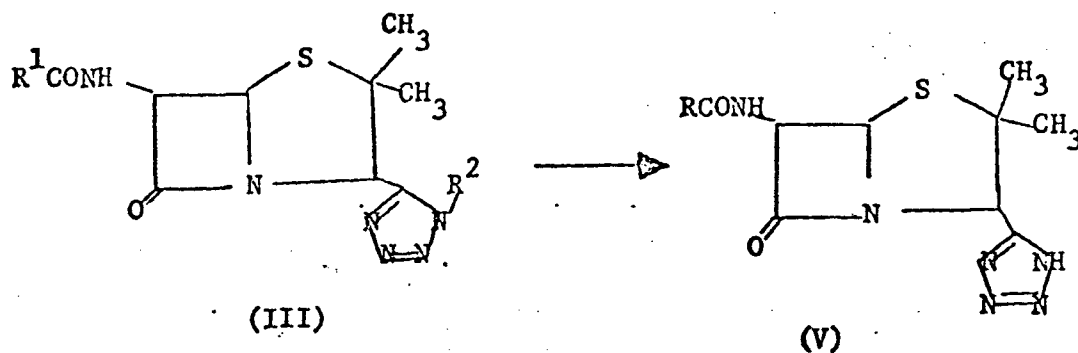
6-(2-(fenyyli)asetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penami

6-(2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(etoksikarbonyyli)tetratsol-5-yyli)penamin (0,01 moolia) ja 2-(fenyyli)-etikkahappokloridin (0,011 moolia) annetaan reagoida esimerkin 20 mukaisen menetelmän mukaan lukuunottamatta sitä, että sen jälkeen kun vesipitoinen uute on säädetty pH-arvoon 9,5 ja sekoitettu 30 minuuttia huoneenlämpötilassa tuote erotetaan seuraavasti:

Tetrahydrofuraanin pääosa poistetaan haihduttamalla tyhjössä ja jäännös jaetaan veden ja etyyliasetaatin kesken pH-arvossa 9. Etyyliasetaatikerros hylätään. Vesipitoinen faasi säädetään pH-arvoon 2,0 ja uutetaan kolmasti 50 ml:n erillä kloroformia. Kloroformiuutteet kuivataan Na_2SO_4 :llä ja väkevöidään tilavuuteen noin 75 ml. Lisätään eetterin ja heksaanin 1:1 liuosta pisaroittain samalla sekoittaen siihen saakka kunnes tuotteen saostuminen on päättynyt. Sakka suodatetaan ja kuivataan tyhjössä otsikoidun yhdisteen saamiseksi hyvällä saannolla ja puhtaana.

Esimerkki 26

Seurataan esimerkin 25 mukaista menetelmää, mutta käytetään ekvivalentit määrät happokloridia tai happobromidia RCOX (X on Cl tai Br) 2-(fenyylitio)etikkahappokloridin asemesta ja käytetään lähtöaineena rakenteen III mukaista yhdistettä kussakin tapauksessa, jolloin saadaan seuraavan rakenteen V mukaiset yhdisteet.

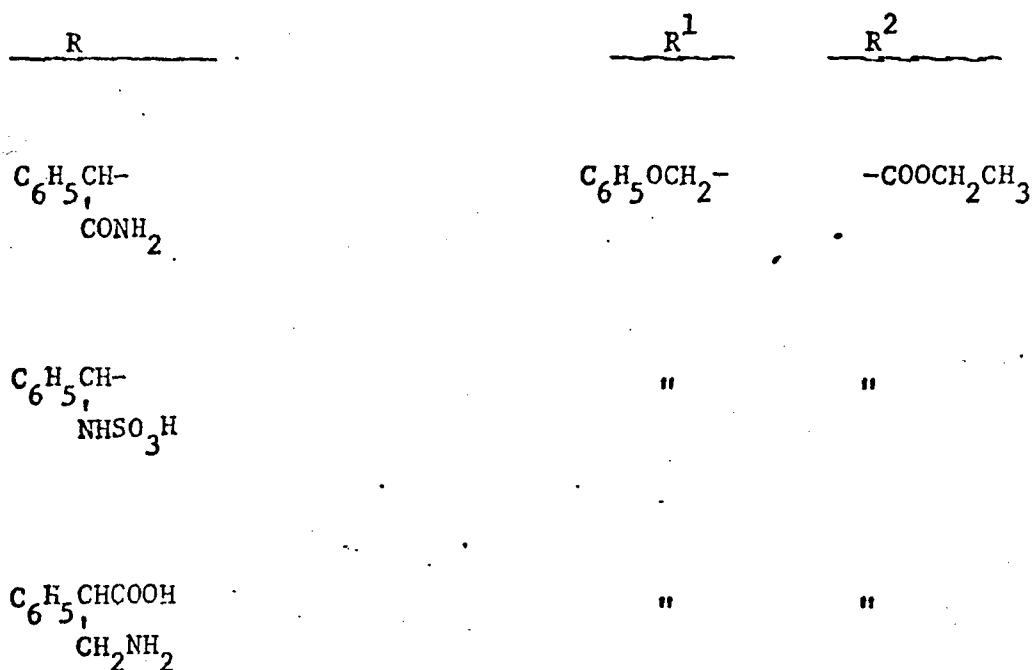


R	R ¹	R ²
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-COOCH ₂ CH ₃
CH ₃ (CH ₂) ₅ -CH ₂ -	"	-COOCH ₃
CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CH ₂ -	"	-COOCH ₂ CH ₂ CH ₃
CH ₂ =CH-	"	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂
CH ₂ =CH(CH ₂) ₉ CH ₂ -	"	-COOCH ₂ C ₆ H ₅
CH ₂ =CH(CH ₂) ₈ CH ₂ -	"	-COO-(4-NO ₂ C ₆ H ₄)
CH ₂ =CH(CH ₂) ₁₀ CH ₂ -	"	-COO-(2-FC ₆ H ₄)
syklopentyyli	"	-COOCH ₂ CH ₃
syklobutyyli	"	-COO-(3-BrC ₆ H ₄)
syklopropyyli	"	-COOC ₆ H ₅
syklopropyyylimetyyli	"	-COO-(4-[n-C ₄ H ₉]C ₆ H ₄)
syklobutyyylimetyyli	"	-COO-(3-CH ₃ OC ₆ H ₄)
NH ₂ -C(=O)-CH=CH-	"	-COO-(3-[CH ₃] ₂ CHC ₆ H ₄)
1-sykloheksenyyylimetyyli	"	-COO(2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)
sykloheptatrienyyli	"	-COO-(3,4-[CH ₃ CH ₂ O]C ₆ H ₃)

<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>
1,4-sykloheksadienyyli	$C_6H_5CH_2-$	$-COO-(3,5-[CH_3]_2C_6H_3)$
1-aminosyklobutyyli	"	$-COO-(4-Cl-5-CH_3C_6H_3)$
1-aminosykloheptyyli	"	$-SO_2CH_3$
syanometyyli	"	$-SO_2C_6H_5$
5-metyyli-3-fenyyli-4-isoksatsolyyli	"	$-SO_2-(4-NO_2C_6H_4)$
5-metyyli-3-(2-kloorifenyyli-4-isoksatsolyyli)	"	$-SO_2-(3-FC_6H_4)$
5-metyyli-3-(2,6-dikloorifenyyli)-4-isoksatsolyyli	"	$-SO_2-(2-ClC_6H_4)$
5-metyyli-3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-4-isoksatsolyyli	"	$-SO_2-(4-BrC_6H_4)$
2-metoksi-1-naftyyli	"	$-SO_2-(2-CH_3CH_2C_6H_4)$
2-n-butoksi-1-naftyyli	"	$-SO_2-(3-[n-C_4H_9]C_6H_4)$
C_6H_5-	"	$-SO_2-(4-CH_3OC_6H_4)$
$C_6H_5OCH_2-$	"	$-SO_2-(3-[iso-C_4H_9O]C_6H_4)$
$C_6H_5SCH_2-$	"	$-SO_2CH(CH_3)_2$
3-sydnonyylimetyyli	"	$-SO_2CH_2CH_3$
2-tienyyli	"	$-SO_2CH_2(CH_2)_4CH_3$
3-tienyylimetyyli	"	$-SO_2-(2,4-[NO_2]_2C_6H_3)$
C_6H_5O-	$C_6H_5OCH_2-$	$-COOCH_3$
C_6H_5S-	"	$-COOCH_2CH_3$
4-pyridyyli	"	$-COOCH_2C_6H_5$
(4-pyridyyli)metyyli	"	$-COOC_6H_5$
2-furyyli	"	$-COO-(4-NO_2C_6H_4)$
3-pyridyyli	"	$-COOCH_2(CH_2)_4CH_3$
4-isoksatsolyyli	"	$-COOCH_2CH(CH_3)_2$
4-tiatsolyyli	"	$-COOCH(CH_3)_2$
4-pyrimidinyylimetyyli	"	$-COOC_6H_5$
1-tetratsolyylimetyyli	"	$-COO-(4-FC_6H_4)$
5-pyratsolyyli	"	$-COO-(4-BrC_6H_4)$

R	R ¹	R ²
2-imidatsolyyylimettyyli	$C_6H_5OCH_2-$	$-COO-(4-iso-C_4H_9)C_6H_4)$
5-tetratsolyyylimettyyli	"	$-COO-(4-CH_3OC_6H_4)$
4-BrC ₆ H ₄ -	"	$-COO-(2-ClC_6H_4)$
4-(n-C ₄ H ₉ O)C ₆ H ₄ -	"	$-COO-(2,4-Cl_2C_6H_3)$
2,6-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ -	"	$-COO-(3,4-[CH_3CH_2O]C_6H_3)$
4-BrC ₆ H ₄ OCH ₂ -	"	$-COO-(2,4-[NO_2]_2C_6H_3)$
3-CH ₃ C ₆ H ₅ SCH ₂ -	"	$-COO-(2,4-[CH_3]_2C_6H_3)$
2-mettyyli-4-pyridyyli- tiometryyli	"	$-COOCH_2CH_3$
4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	"	$-SO_2C_6H_5$
2-(NH ₂ CH ₂)C ₆ H ₄ CH ₂ - ①	"	$-SO_2-(2BrC_6H_4)$
2-(CH ₃ CH[NH ₂])C ₆ H ₄ CH ₂ - ①	"	$-SO_2-(4-FC_6H_4)$
5-mettyyli-2-tienyyylimettyyli	"	$-SO_2-(3-NO_2C_6H_4)$
5-mettyyli-2-furfuryyli	"	$-SO_2CH_2C_6H_5$
5-hydroksimettyyli-2-fur- furyyli	"	$-SO_2CH_2(CH_2)_4CH_3$
2-mettyyli-4-pyridyyli	"	$-SO_2CH(CH_3)_2$
1-(2-aminoettyyli)-tetratsol- 5-yyylimettyyli	"	$-SO_2CH_2CH_2CH_3$
2,4-dimetyylitiatsol-5- yyylimettyyli	"	$-SO_2-(4-CH_3C_6H_4)$
2-mettyyli-4-imidatsoli	"	$-SO_2-(4-[1-C_4H_9]C_6H_4)$
C_6H_5CH- N ₃	"	$-SO_2-(2-CH_3OC_6H_4)$
4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ CH- ① CH ₃	"	$-SO_2CH_2CH_3$
3-NH ₂ C ₆ H ₄ CH ① (CH ₂) ₅ CH ₃	"	$-SO_2CH_2CH_3$
3-CH ₃ NHC ₆ H ₄ CH ₂ ①	"	$-SO_2CH_3$
4-(n-C ₄ H ₉ NH)C ₆ H ₄ CH ₂ - ①	"	$-SO_2CH_3$

<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>
$\text{DL-NH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-}^\oplus$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$
$4-(\text{NH}_2\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-}^\oplus$	"	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$
$2-(\text{NH}_2\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-}^\oplus$	"	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$
1-(2-aminoetyyli)-5-tet-ratsolyyylimetyyli ^①	"	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{-}^\oplus$	"	$-\text{COOCH}_3$
$2-(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-}^\oplus$	"	$-\text{COOCH}_3$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{SO}_2\text{NH}_2)\text{-}$	"	$-\text{COOCH}_3$



① Aminohappokloridi-hydrokloridia käytettiin 2-(fenyyilitio)-etikka-happokloridin asemesta.

Esimerkki 27

6-(trifenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(1-(2-metoksi-
karbonyylietyyli)tetratsol-5-yyli)penami

A. 6-(trifenyyylimetyyliamino-2,2-dimetyyli-3-(N-(2-metoksi-
karbonyylietyyli)karbamoyyli)penami

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 35 g 6-(trifenyyylimetyyliamino)penisillaanihappoa 250 ml:ssa kuivaa etanolista vapaata kloroformia, lisätään 11,7 ml trietyyliamiinia 0-3°C:ssa. Saatu liuos lisätään sen jälkeen pisaroittain samalla sekoittaen 0-6°C:ssa toiseen liuokseen, joka on valmistettu 7,3 ml:sta etyyliklooriformaattia 155 ml:ssa kuivaa etanolivapaata kloroformia. Sekoittamista jatketaan vielä 10 minuuttia. Tällöin saadaan 6-(trifenyyylimetyyliamino)penisillaanihapon seka-anhydridin kloroformiliuos.

Erillisessä pullossa valmistetaan β -alaniini-metyyliesteriliuos lisäämällä 11,7 ml trietyyliamiinia lietteeseen, jossa on 10,73 g β -alaniini-metyyliesterihydrokloridia ja 2 g vedetöntä natriumsulfaattia 115 ml:ssa kuivaa etanolista vapaata kloroformia

noin 10°C:ssa. Sekoittamista jatketaan vielä 10 minuuttia.

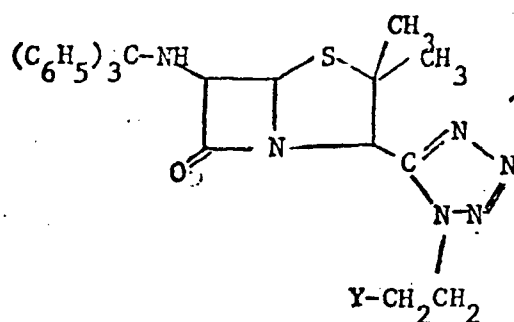
Viimeksimainittu aminoesteriliuos lisätään sen jälkeen pisa-roittain samalla sekoittaen 3-6°C:ssa edellä kuvattuun seka-anhydridi-liuokseen. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatketaan vielä 2 tun-tia. Tässä vaiheessa reaktioliuos pestään peräkkäin kolmasti vedel-lä ja kerran sulfaattiliuoksella. Liuos kuivataan käyttäen vedetöntä natriumsulfaattia ja haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan 40,1 g raakaa 6-(trifenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(N-(2-metoksikar-bonyylietyyli)karbamoyyli)penaamia lasimaisena aineena, sp. 60-70°C. Raakatuote puhdistetaan uuttamalla paluujäähdytettyyn eetteriin, suodatetaan ja suodatettua liuosta käsitellään aktivoitulla hiilellä ja sen jälkeen saostetaan lisäämällä petrolieetteriä.

B. 6-(trifenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(1-(2-metoksi-karbonyylietyyli)tetratsol-5-yyli)penami

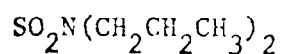
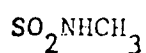
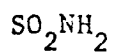
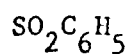
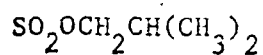
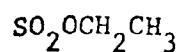
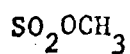
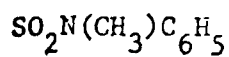
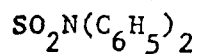
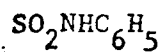
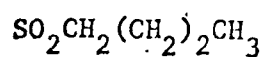
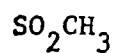
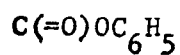
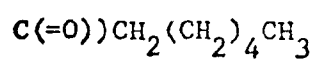
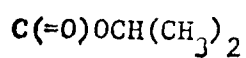
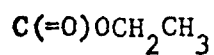
Sekoitettuun liuokseen, jossa on 2 g edellä saatua amidia 5 ml:ssa kuivaa etanolista vapaata kloroformia, lisätään noin 0°C:ssa 1,36 ml pyridiiniä ja sen jälkeen liuos, jossa on 620 mg fosgeenia 4 ml:ssa kuivaa etanolista vapaata kloroformia. Liuosta sekoite-taan 2,5 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sitten liuotin poistetaan haihduttamalla tyhjössä. Jäännös liuotetaan uudelleen 9 ml:aan kui-vaa etanolista vapaata kloroformia ja lisätään 580 mg tetrametyyli-guanidiniumatsidia. Reaktioseosta sekoitetaan 45 minuuttia ja sen jälkeen lisätään vielä 200 mg tetrametyyliguanidiniumatsidia. Reaktioseosta sekoitetaan sitten 18 tuntia muuttumisen aikaansaami-seksi tetratsoliksi. Sen jälkeen reaktioliuokseen lisätään kylläs-tettyä natriumbikarbonaattiliuosta riittävästi vesipitoisen faasin pH:n saamiseksi arvoon 7,6. Kloroformikerros poistetaan, pestään vedellä pH-arvo 7, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja lopuksi haihdutetaan tyhjössä. Saadaan 2,19 g raakatuotetta, joka kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan 1,11 g (48 % saan-to) tuotetta, sp. 100-105°C. NMR-spektri (CDCl₃) osoitetaan absorp-tioita kohdissa 7,40 ppm (m, 15H), 5,15 ppm (s, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,70 ppm (s, 3H), 3,10 ppm (t, 2H), 1,70 ppm (s, 3H) ja 1,17 ppm (s, 3H) ja lisäksi osoittaa että tuote sisältää solvaatti-metanolia.

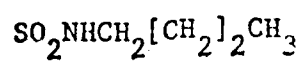
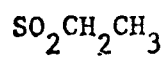
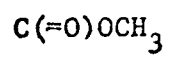
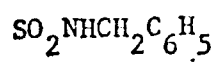
Esimerkki 28

Toistetaan esimerkin 27 mukainen menetelmä käyttämällä β -alaniini-metyyliesterin asemesta amiinia, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Y}$, seuraavien yhdisteiden valmistamiseksi



Y



Y


Esimerkki 29

6-(2-fenyyliaasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(2-metoksikarbonyylietyyli)tetratsol-5-yyli)penami

Esimerkin 14 mukaisen menetelmän osa C suoritetaan käyttämällä ekvivalentti määrä 6-(trifenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(1-(2-metoksikarbonyylietyyli)tetratsol-5-yyli)penamia 6-(trifenylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(1-(2-metoksikarbonyyli)-tetratsol-5-yyli)penamin asemesta ja saatu 6-amino-2,2-dimetyyli-3-(1-(2-metoksikarbonyylietyyli)tetratsol-5-yyli)penami asyloidaan fenyyliasetyylikloridilla esimerkin 14 kohdassa D kuvatulla tavalla, jolloin saadaan otsikoitu yhdiste.

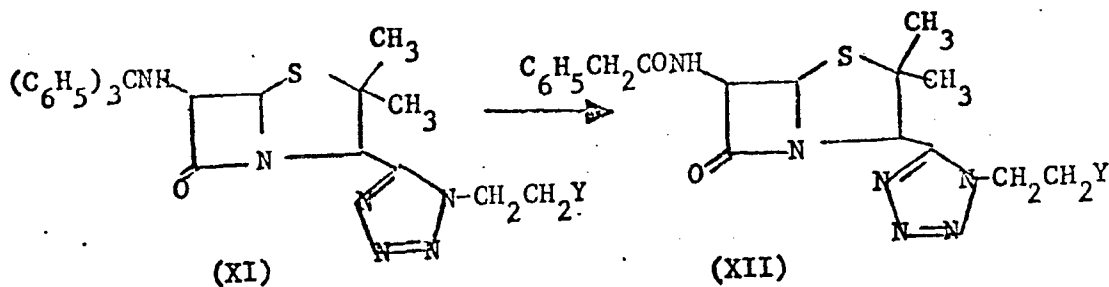
Esimerkki 30

6-(2-fenoksiaasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(2-metoksikarbonyylietyyli)tetratsol-5-yyli)penami

Esimerkin 29 mukainen menetelmä toistetaan käyttämällä ekvimolaarinen määrä 2-fenoksiaesityyliikloridia fenyyliasetyylikloridin asemesta viimeisessä vaiheessa, jolloin saadaan otsikoitu yhdiste.

Esimerkki 31

Kun esimerkin 29 mukaiset menetelmät toistetaan käyttämällä ekvimolaarinen määrä rakenteen XI mukaista lähtöyhdistettä 6-(tri-fenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(1-(2-metoksikarbonyylietyyli)-tetratsol-5-yyli)penamin asemesta saadaan seuraavat rakenteen XII mukaiset yhdisteet.



Y

-COOCH₃-COOCH₂CH₃-COOCH(CH₃)₂-COOCH₂(CH₂)₄CH₃-COOC₆H₅-SO₂CH₃-SO₂CH₂(CH₂)₄CH₃-SO₂CH₂CH₃-SO₂NHC₆H₅-SO₂N(C₆H₅)₂-SO₂N(CH₃)C₆H₅

Y

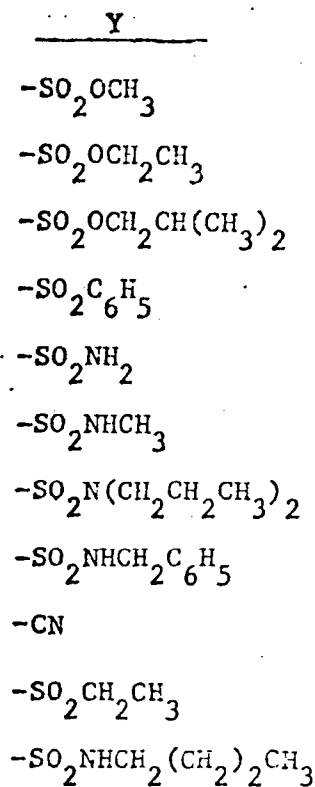
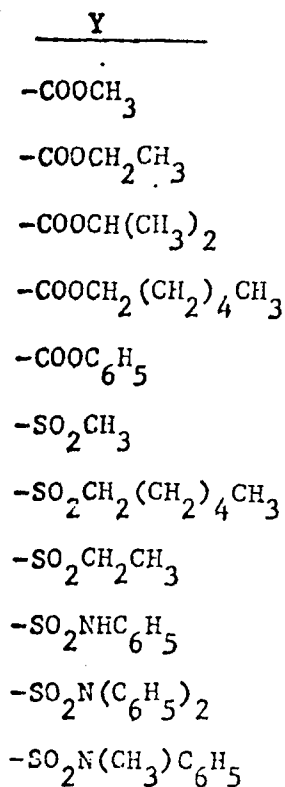
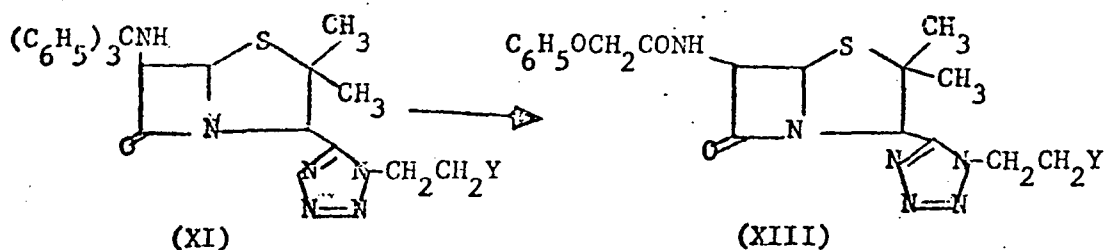
-SO₂OCH₃-SO₂OCH₂CH₃-SO₂OCH₂CH(CH₃)₂-SO₂C₆H₅-SO₂NH₂-SO₂NHCH₃-SO₂N(CH₂CH₂CH₃)₂-SO₂NHCH₂C₆H₅

-CN

-SO₂CH₂CH₃-SO₂NHCH₂(CH₂)₂CH₃

Esimerkki 32

Kun esimerkin 30 mukaiset menetelmät toistetaan käyttämällä ekvimolaarinen määrä rakenteen XI mukaista lähtöyhdistettä 6-(tri-fenyyylimetyyliamino)-2,2-dimetyyli-3-(1-(2-metoksikarbonyylietyyli)-tetratsol-5-yyli)penamin asemesta saadaan rakenteen XIII mukaiset seuraavat yhdisteet.



Esimerkki 33

6-(2-(2-aminometyyli)fenyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(2-metoksikarbonyylietyyli)tetratsol-5-yyli)penami

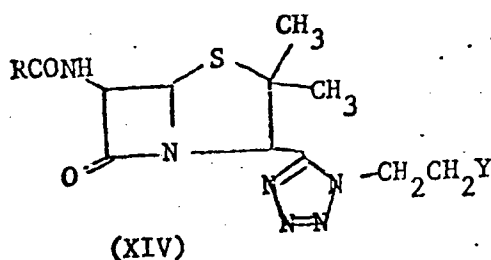
Seokseen, jossa on 50 ml kloroformia ja 10 ml pyridiiniä, lisätään 10 g 6-(2-fenyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(2-metoksikarbonyylietyyli)tetratsol-5-yyli)penamia, joka on valmistettu esimerkin 29 mukaisella menetelmällä. Saatua liuos jäädytetään -50°C :seen, lisätään 4,7 g PCl_5 :ä annoksittain 15 minuutin aikana ja seosta sekoitetaan 2,5 tuntia $-55 - -45^{\circ}\text{C}$:ssa. Lisätään seos, jossa on 40 ml metanolia ja 3,0 ml pyridiiniä, pisaroittain ja sekoittamista jatketaan vielä 2,5 tuntia -50°C :ssa. Sen jälkeen lisätään vielä 2,0 ml pyridiiniä ja sen jälkeen 4,9 g 2-(2-(aminometyyli)fenyli)asetyylikloridi-hydrokloridia kolmessa erässä 30 minuutin aikana. Saatua seosta sekoitetaan 2 tuntia -50°C :ssa ja annetaan seistä yli yön noin 40°C :ssa.

Lisätään toinen 1 ml:n erä pyridiiniä ja sen jälkeen 40 ml jäävettä. Saatua seosta käsitellään esimerkissä 9 kuvatulla tavalla otsikoidun yhdisteen saamiseksi hydrokloridisuolana.

Kun 6-(2-fenoksiasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(2-metoksikarbonyylietyyli)tetratsol-5-yyli)penamia käytetään edellä mainitun 6-(2-fenyliasetamido)-yhdisteen asemesta tulokset ovat olennaisesti samat.

Esimerkki 34

Kun esimerkin 33 mukainen menetelmä toistetaan käyttäen ekvimolaarinen määrä rakenteen XII mukaista yhdistettä vastaten esimerkkiä 31 tai rakenteen XIII mukaista yhdistettä vastaten esimerkkiä 32 saadaan seuraavat rakenteen XIV mukaiset yhdisteet käsiteltäessä reaktioseoksia esimerkeissä 9 ja 12 kuvatulla tavalla.



<u>R</u>	<u>Y</u>
sykloheksyyli	-COOCH ₃
2-tienyyylimetyyli	-COOCH ₂ CH ₃
3-tienyyylimetyyli	-COOCH(CH ₃) ₂
2-metoksinaftyyli	-COOCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃
2-n-butoksinaftyyli	-COOC ₆ H ₅
4-isotiatsolyyli	-SO ₂ CH ₃
sykloheks-3-enyyylimetyyli	-SO ₂ CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃
4-pyridyyli-SCH ₂ -	-SO ₂ CH ₂ CH ₃
3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	-SO ₂ NHC ₆ H ₅
4-pyridyyylimetyyli	-SO ₂ N(C ₆ H ₅) ₂
	-SO ₂ N(CH ₃)C ₆ H ₅
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}- \\ \\ \text{CONH}_2 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}- \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-SO ₂ OCH ₃
$\begin{array}{c} 4\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{CH}- \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-SO ₂ OCH ₂ CH ₃

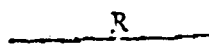
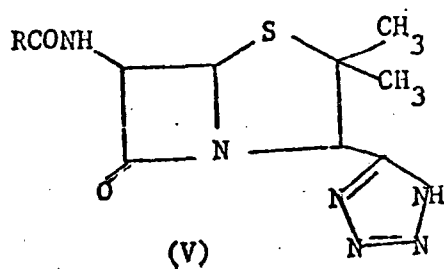
R	Y
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH- NH ₂	-SO ₂ OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
2-tienyyli-CH- NHCH ₃	-SO ₂ C ₆ H ₅
2-tienyyli-CH- NH ₂	-SO ₂ NH ₂
2-furyyli-CH- NH ₂	-SO ₂ NHCH ₃
3-pyridyyli-CH- NH ₂	-SO ₂ N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
3-Cl-4-HOC ₆ H ₃ CH- NH ₂	-SO ₂ NHCH ₂ C ₆ H ₅
C ₆ H ₅ CH- NH(CH ₂) ₅ CH ₃	-CN
4-isotiatsolyyli-CH- NH ₂	-SO ₂ CH ₂ CH ₃
2-NH ₂ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	-SO ₂ NHCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃

Esimerkki 356-(2-metoksinaftamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)-
penami

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 550 mg 6-(2-metoksinaftamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(2-n-heksyylioksikarbonyylietyyli)-tetratsol-5-yyli)penamia (valmistettu edellisessä esimerkissä kuvatulla tavalla) 1 ml:ssa kloroformia, lisätään liuos, jossa on 375 mg 1,5-diatsabisyklo(4,3,0)-non-5-eenia 0,5 ml:ssa kloroformia. Sekoitamista jatketaan 3 tuntia ja sitten lisätään vielä 2 ml kloroformia ja liuos pestään nopeasti 5 ml:lla 2N kloorivetyhappoa. Sen jälkeen lisätään 5 ml 2N HCl:ää ja saatu seos jäähdytetään noin 0°C:seen. Pian saostunut kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla ja kuivataan tyhjiössä otsikon yhdisteen saamiseksi.

Esimerkki 36

Kun edellä esitetty menetelmä toistetaan käyttämällä ekvivalentti määrä tarkoituksenmukaista yhdistettä (XIV) vastaten esimerkkiä 34 saadaan kussakin tapauksessa seuraavia rakenteen V mu-
kaista yhdistettä.



sykloheksyyli

2-tienyylimetyyli

3-tienyylimetyyli

2-n-butoksinaftyyli

4-isotiatsolyyli

sykloheks-3-enyylimetyyli

4-pyridyyli-SCH₂-

3,4-Cl₂C₆H₃CH₂-

4-pyridyylimetyyli-

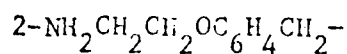
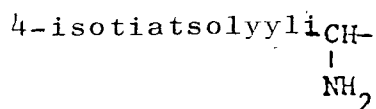
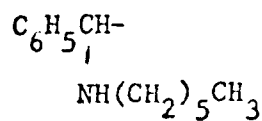
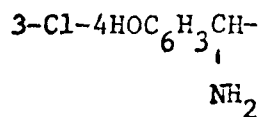
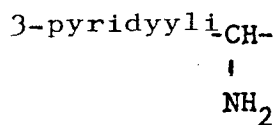
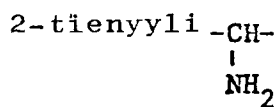
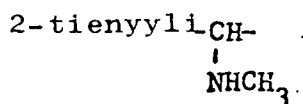
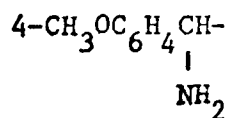
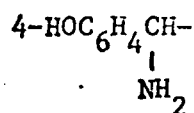
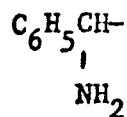
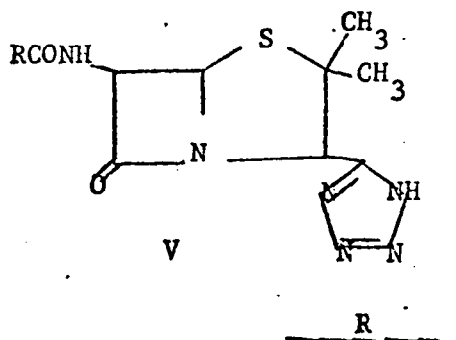
C₆H₅CH-
|
CONH₂

Esimerkki 376-(2-aminometyyli/fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penami

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 525 mg 6-(2-(2-aminometyyli)fenyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(2-metoksikarbonyyli)tetrahydro-5-yyli)penami-hydrokloridia esimerkin 33 mukaista 1 ml:ssa kloroformia, lisätään 496 mg 1,5-diatsabisyklo-[4,3,0]-non-5-eenia 0,5 ml:ssa kloroformia. Sekoittamista jatketaan 3 tuntia ja sen jälkeen lisätään vielä 5 ml CHCl_3 :a. Saatu liuos pestään nopeasti kahdesti 5 ml:lla kylmää vettä. Senjälkeen lisätään 5 ml vettä ja seos tehdään happameksi pH-arvoon 2 käyttäen 2N HCl:ää. Kloroformikerros erotetaan ja hylätään. Vesipitoinen kerros säädetään pH-arvoon 5,5, minkä jälkeen haluttu tuote saadaan kiteisenä sakkana.

Esimerkki 38

Kun edellä esitetty esimerkki toistetaan käyttämällä ekvivalentti määrä tarkoituksenmukaista yhdistettä (XIV) vastaten esimerkkiä 34, saadaan kussakin tapauksessa seuraavat rakenteen V mukaiset tuotteet.



Esimerkki 396-(D-2-amino-2-(4-hydroksifenyyli)asetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)-penami-kaliumsuola

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 1,94 g 6-(D-2-amino-2-(4-hydroksifenyyli)asetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penamia 100 ml:ssa metanolia jäähdytettynä -30°C :seen, lisätään pisaroittain 5 ml kaliumhydroksidin 1,0N liuosta metanolissa. Seoksen annetaan lämmetä 0°C :seen ja sitten lisätään pisaroittain samalla sekoittaen 700 ml eetteriä. Saostunut aine poistetaan suodattamalla ja kuivataan suurtyhjössä. Saadaan 1,65 g (76 % saanto) otsikoitua kaliumsuolaa, sp. 185°C (hajoaa).

Toistettaessa edellä esitetty menetelmä ja käyttäen ekvimo- laarinen määrä natriumhydroksidia kaliumhydroksidin asemesta saadaan tuotteena 6-(D-2-amino-2-(4-hydroksifenyyli)asetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penamin natriumsuola.

Esimerkki 406-(D-2-amino-2-(4-hydroksifenyyli)asetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)-penami-kalsiumsuola

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 2,0 g 6-(D-2-amino-2-(4-hydroksifenyyli)asetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penamia 20 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään samea liuos, jossa on 0,19 g kalsiumhydroksidia, 5 minuutin aikana. Seos kuumennetaan $35-40^{\circ}\text{C}$:ssa 1 tuntia ja sitten lisätään 30 ml dimetyyliformamidia. Kuumentamis- ta $35-40^{\circ}\text{C}$:ssa jatketaan vielä 30 minuuttia ja senjälkeen jäähdytet- ty liuos lisätään pisaroittain 700 ml:aan eetteriä, jolloin saostuu öljy. Liuotin dekantoidaan pois ja jäännökseen lisätään 100 ml etanolia ja senjälkeen 400 ml eetteriä. Öljy jähmettyy hitaasti ja se otetaan talteen suodattamalla ja kuivataan suurtyhjössä. Saa- daan 1,4 g (67 % saanto) otsikoitua kalsiumsuolaa.

Esimerkki 41

Toistettaessa esimerkin 39 tai 40 mukainen menetelmä käyt- tämällä muita rakenteen V mukaisia yhdisteitä 6-(D-2-amino-2-(4-hydroksifenyyli)asetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)-penamin asemesta, saadaan vastaavat natrium-, kalium- tai kalsiumsuola.

Esimerkki 42

6-(2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(pivaloyylioksi-
metyyli)tetratsol-5-yyli)penami ja 6-(2-fenyyliasetamido)-
2,2-dimetyyli-3-(2-(pivaloyylioksimetyyli)tetratsol-5-yyli)-
penami

Sekoitettuun suspensioon, jossa on 10,0 g (0,0264 moolia) 6-(2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penaminatrium-suolaa 105 ml:ssa asetonia, lisätään 2,6 ml 25 %:sta vesipitoista natriumjodidia ja sen jälkeen 4,35 g (0,0290 moolia) kloorimetyyli-pivalaattia. Seosta kuumennetaan paluujäähdyttään 4,5 tuntia ja sitten jäähdytetään huoneenlämpötilaan. Seokseen lisätään 100 ml vettä ja saatu suspensio uutetaan etyyliasetaatilla. Uutteet kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 6,3 g valkoista vaahtoa. Otsikoidun yhdisteen tämän seoksen MIC arvo Strep. pyogenes vastaa noin 0,2 µg/ml.

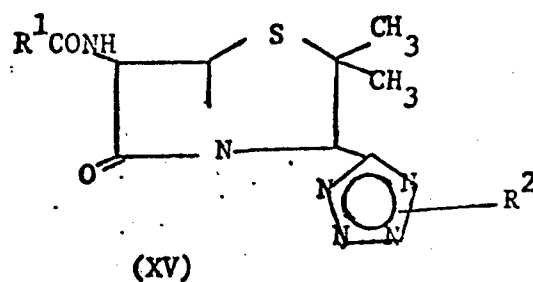
Valkoinen vaahto liuotetaan pieneen tilavuuteen kloroformin ja etyyliasetaatin 80:20 liuosta ja adsorboidaan kolonniin, jossa on 180 g kromatograafista silikageeliä. Kolonni eluoidaan kloroformin ja etyyliasetaatin 80:20 liuoksella ja otetaan fraktioita, joista kukin käsittää 700 pisaraa liuotinta.

Fraktiot 55-95 yhdistetään ja haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan 2,03 g 6-(2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(2-(pivaloyylioksimetyyli)tetratsol-5-yyli)penamia. Fraktiot 100-164 yhdistetään ja haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan 0,80 g 6-(2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(1-(pivaloyylioksimetyyli)tetratsol-5-yyli)penamia.

Yhdiste	Infrapuna- spektri (cm^{-1})	NMR spektri ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$; ppm)
1-pivaloyyloksimetyyli- isomeeri	1780, 1760, 1670, 1515	7.50(s, 5H), 6.80(s, 2H), 6.50(s, 2H), 5.60(s, 1H), 3.85(s, 2H), 1.75(s, 3H), 1.36(s, 9H), 1.34(s, 3H).
2-pivaloyyloksimetyyli- isomeeri	1785, 1760, 1670, 1515	7.50(s, 5H), 6.70(s, 2H), 6.00-5.60(m, 2H), 5.45(s, 1H), 3.85(s, 2H), 1.65(s, 3H), 1.36(s, 9H), 1.20(s, 3H).

Esimerkki 43

Annettaessa 6-asyyliamino-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)-penamin reagoida alkanoyylioksisialkyylikloridin tai 3-bromiftalidin kanssa esimerkissä 42 kuvatun menetelmän mukaisesti saadaan seuraavat rakenteen XV mukaiset yhdisteet. Kussakin tapauksessa tuote on monoalkyloitujen yhdisteiden seos, jossa alkanoyylioksisialkyyli- tai ftalidyli-substituentti sijaitsee tetratsolirenkaan joko 1- tai 2-asemassa.



<u>R¹</u>	<u>R²</u>
C ₆ H ₅ CH ₂ -	-CH ₂ OCOCH ₃
"	-CH ₂ OCOCH(CH ₃) ₂
"	-CH ₂ OCOCH ₂ CH ₃
"	-CH ₂ OCO(CH ₂) ₄ CH ₃
"	CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃
"	-CH-OCOCH ₃ CH ₃
"	-CH-OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃ CH ₃
"	-CH-OCO(CH ₂) ₄ CH ₃ CH ₃
"	ftalidyli
C ₆ H ₅ OCH ₂ -	ftalidyli
"	-CH-OCOCH ₂ CH ₃ CH ₃
"	-CH-OCOCH(CH ₃) ₂ CH ₃
"	-CH ₂ OCO(CH ₂) ₄ CH ₃
"	-CH ₂ OCOCH ₂

Esimerkki 44

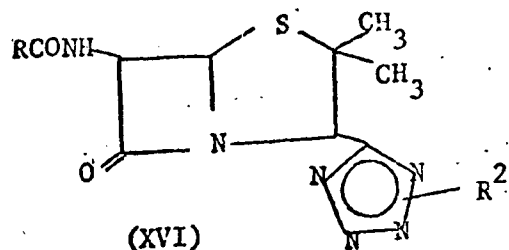
6-(D-2-amino-2-(3-tienyyli)asetamido)-2,2-dimetyyli-3-
3-(2-(pivaloyylioksimetyyli)tetratsol-5-yyli)penami

Sekoitetuun liuokseen, jossa on 0,932 g (7,21 millimoolia) kinoliinia 8,0 ml:ssa kloroformia, lisätään 0,804 g (4,05 millimoolia) fosforipentakloridia. Suspensio jäädytetään -15°C :seen ja sen jälkeen lisätään 1,81 g (3,84 millimoolia) 6-(2-fenyyliasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(2-(pivaloyylioksimetyyli)tetratsol-5-yyli)penamia. Sekoittamista jatketaan vielä 30 minuuttia noin 5°C :ssa ja sen jälkeen lisätään 2,15 g (35,7 millimoolia) n-propanolia. Sekoittamista jatketaan vielä tunti -15 - -10°C :ssa ja sitten jäädytetään -25°C :seen. Tässä lämpötilassa lisätään vielä 0,5 g kinoliinia ja sen jälkeen 890 mg (4,20 millimoolia) D-2-amino-2-(3-tienyyli)-etikkahappokloridi-hydrokloridia. Reaktioseosta sekoitetaan 1,5 tuntia -25 - -20°C :ssa ja annetaan senjälkeen seistä 18 tuntia -20 - -15°C :ssa.

Sen jälkeen lisätään toinen erä 0,5 g kinoliinia ja sen jälkeen 6,0 ml jäävettä ja seosta sekoitetaan samalla lämmittäen noin 15°C :seen. Kerrokset erotetaan ja orgaaninen kerros pestään 5 ml:lla kylmää vettä. Yhdistetyt vesipitoiset kerrokset säädetään pH-arvoon 3 ja väkevöidään tilavuuteen noin 7-8 ml. Jällelle jäänyt vesipitoinen faasi kyllästetään natriumkloridilla ja tuote uutetaan etyyliasetaattiin. Etyyliasetaattiuutteet kuivataan ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä. Kiinteätä jäännöstä sekoitetaan eetterin kanssa ja kuivataan ilmassa, jolloin saadaan otsikoitu yhdiste hydrokloridisuolana.

Esimerkki 45

Esimerkin 44 mukainen menetelmä toistetaan käyttämällä lähtöaineena esimerkissä 43 valmistettuja yhdisteitä, jolloin saadaan seuraavat kaavan XVI mukaiset tuotteet, joissa R^2 -substituentti sijaitsee joko 1- tai 2-asemassa tetratsolirenkaassa.



R^2 :n ase.a
tetratsolirenkaassa

<u>R</u>	<u>R^2</u>	
$\underline{D-C_6H_5CH-NH_2}$	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	1
$\underline{D-C_6H_5CH-NH_2}$	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	2
$\underline{D-2-tienyyli-CH-NH_2}$	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	1
$\underline{D-2-tienyyli-CH-NH_2}$	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	2
$\underline{DL-3-tienyyli-CH-NH_2}$	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	2
$\underline{D-3-Cl-4-HOC_6H_3CH-NH_2}$	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	2
$\underline{D-4-HOC_6H_4CH-NH_2}$	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	1
$\underline{L-4-HOC_6H_4CH-NH_2}$	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	2
$\underline{D-4-HOC_6H_4CH-NH_2}$	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	2

<u>R</u>	<u>R²</u>	<u>R²:n asema tetratsolirenkaassa</u>
2-tienyyli-CH- NH ₂	ftalidyyli	2
1,4-sykloheksa- dienyyli-CH- NH ₂	ftalidyyli	1 ja seos
4-HOC ₆ H ₄ CH- NH ₂	ftalidyyli	2
3-Cl-4HOC ₆ H ₃ CH- NH ₂	ftalidyyli	1
2-tienyyli-CH- NH ₂	-CH ₂ OCOCH ₃	2
3-pyridyyli-CH- NH ₂	-CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	2
3-tienyyli-CH- NH ₂	-CH ₂ OCO(CH ₂) ₄ CH ₃	1
C ₆ H ₅ -CH- NH ₂	-CHOCOCH ₃ CH ₃	1
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH- NH ₂	-CHOCOCH ₂ CH ₂ CH ₃ CH ₃	2
4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH- NH ₂	-CHOCOCH(CH ₃) ₂ CH ₃	2
2-furyyli-CH- NH ₂	-CHOCO(CH ₂) ₄ CH ₃ CH ₃	1
2-isotiatsolyyli-CH- NH ₂	-CHOCOCH ₃ CH ₃	2
5-etyyli-2-tienyyli-CH- NH ₂	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	1 ja seos

<u>R</u>	<u>R²</u>	<u>R²:n asemassa tetratsolirenkaassa</u>
CH ₃ -	-CH ₂ OCOCH ₃	1 ja 2 seos
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCOCH(CH ₃) ₂	2
sykloheksyyli	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	2
4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	-CH ₂ OCOCH ₃	1 ja 2 seos
3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	-CH ₂ OCOCH ₂ CH ₃	
3-Cl-4-HOC ₆ H ₃ CH ₂ -	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	1
2-tienyyylimetyyli	-CH ₂ OCOCH ₃	1 ja 2 seos
3-furyyli	-CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	
C ₆ H ₅ CH- CH ₃	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	2
CH ₃ -	-CHOCOCH ₃ CH ₃	1 ja 2 seos
sykloheksyylime- tyyli	-CHOCOCH ₂ CH ₃ CH ₃	1
3-tienyyylimetyyli	-CHOCOCH ₃ CH ₃	1
CH ₃ CH ₂ -	ftalidyli	1 ja 2 seos
4-HOC ₆ H ₄ CH ₂ -	ftalidyli	2
2-furfuryli	ftalidyli	2
5-metyyli-2-tie- nyylimetyyli	ftalidyli	1

Valmistus A6-amino-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penami

Sekoitettua liuosta, jossa on 32,0 g 6-amino-2,2-dimetyyli-3-(1-(4-metoksibentsyyli)tetratsol-5-yyli)penami-p-tolueenisulfo-naattia ja 24 ml anisolia 96 ml:ssa trikloorietikkahappoa, pidetään lämpötilassa $40 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 35 minuuttia. Trifluorietikkahappo poistetaan sen jälkeen nopeasti tyhjötislauksella. Jäännökseen lisätään 120 ml eetteriä, jolloin muodostuu valkoinen höytälöinen suspensio. Suspensio ja liuotin jäädytetään noin 0°C :seen ja siihen lisätään annoksittain 80 ml 2N natriumhydroksidia, jolloin muodostuu 2 kirkasta faasia. Vesipitoisen faasin pH on tällöin noin 2,7. Kerrokset erotetaan ja eetterifaasi hylätään. Vesipitoisen faasin pH nostetaan arvoon 4,1 käyttäen 2N natriumhydroksidia. Tämä vesipitoinen faasi pestään 100 ml:lla eetteriä ja suodatetaan. Se yhdistetään vastaavien vesipitoisten faasien kanssa, jotka saadaan neljästä muusta identtisestä kokeesta ja yhdistetty vesipitoinen liuos lyofilisoidaan, jolloin saadaan raaka 6-amino-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penami. Tämä raakatuote lietetään pieneen määrään vettä ja suodatetaan. Sen jälkeen se suspensoidaan uudelleen veteen ja saatetaan liuoseksi nostamalla pH arvoon 7,4 lisäämällä natriumhydroksidiliuosta. Kirkas liuos uutetaan eetterillä ja uutteen hylätään. Vesipitoisen faasin pH säädetään arvoon 4,1 käyttäen laimeata kloorivetyhappoa ja saostunut tuote suodatetaan. Tuotteen infrapuna-spektri osoittaa absorptiota kohdassa 1795 cm^{-1} . Sen NMR-spektri (DMSO- d_6 :ssa) osoittaa absorptioita kohdissa 5,65 ppm (dubletti C-5 vety), 5,20 ppm (singletti, C-3 vety), 4,70 ppm (dubletti, C-6 vety), 1,65 ppm (singletti, C-2 metyyli-vedyt) ja 1,10 ppm (singletti, C-2 metyyli-vedyt).

Valmistus B6-(2-fenoksiasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)-penami

Sekoitettua lietettä, jossa on 480 g 6-amino-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)penamia 900 ml:ssa vettä, jäädytetään 0°C :seen ja pH säädetään arvoon 8,0 käyttäen 1N natriumhydroksidia. Tähän

liuokseen lisätään sen jälkeen 25 ml fenoksisetyylikloridia annok-
sittain ja liuoksen pH pidetään alueella 7-8 lisäyksen aikana 1N
natriumhydroksidin avulla. Liuosta sekoitetaan vielä 30 minuut-
tia 0°C:ssa pH-arvossa 8. Sen jälkeen se uutetaan kloroformilla
ja uutteet hylätään. Vesipitoinen faasi tehdään happameksi pH-ar-
voon 2 laimealla kloorivetyhapolla ja uutetaan kloroformilla. Viimek-
simainitut uutteet kuivataan kalsiumsulfaatilla ja haihdutetaan
tyhjössä, jolloin raakatuote saadaan kumimaisena aineena. Se puh-
distetaan liuottamalla kloroformiin (1000 ml) ja lisäämällä saatu
liuos pisaroittain heksaaniin (2000 ml). Muodostunut sakka suodate-
taan, jolloin saadaan 385 g 6-(2-fenoksisetamido)-2,2-dimetyyli-
3-(5-tetratsolyyli)penamia valkoisena amorfisena aineena. Tuotteen
infrapunaspektri (KBr-levy) osoittaa absorptionauhoja kohdissa
1785 cm^{-1} (β -laktaamikarbonyyli), 1670 cm^{-1} (amidi I nauha) ja
1540 cm^{-1} (amidi II nauha). NMR-spektri (DMSO- d_6 :ssa) osoittaa
absorptionauhoja kohdissa 7,50-6,70 ppm (multiplatti, aromaattiset
vedyt), 5,70 ppm (multiplatti, C-5 ja C-6 vedyt), 5,35 ppm (singlet-
ti, C-3 metyyli-vedyt), 4,66 ppm (s, 2, ϕ -OCH₂) ja 1,66 + 1,16
(s, 3H kukin, C-2 metyyli)ppm.

Valmistus C

6-(2-fenyyliaasetamido)-2,2-dimetyyli-3-(5-tetratsolyyli)- penami

Edellä kuvattu menetelmä toistetaan käyttämällä ekvivalentti
määrä fenyyliasetyylikloridia asyloimisaineena fenoksisetyyliklo-
ridin asemesta, jolloin saadaan otsikoitu yhdiste.

Valmistus D

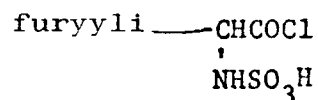
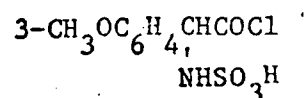
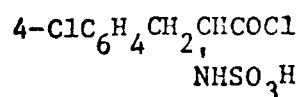
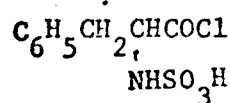
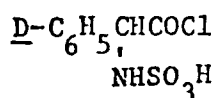
o-fenyleenidietikkahapon monohappokloridi

o-fenyleenidietikkahappoa (29,1 g, 0,15 moolia) sekoitetaan
kuivan eetterin (80 ml) kanssa ja käsitellään tionyylikloridilla
(17,85 g, 0,015 moolia) ja dimetyyliformamidilla (4 pisaraa). Seosta
kuumennetaan paluujäähdyttären 3 tuntia kuumassa vesihauteessa.
Liuotin haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan otsikoitu raaka mono-
happokloridi, jota käytetään sellaisenaan.

Valmistus E2-sulfamoyyli-2-fenyylitikkahappokloridi

2-sulfamoyyli-2-fenyylitikkahappo (23,1 g, 0,10 moolia), joka on valmistettu brittiläisessä patentissa N:o 1,067,965 kuvatun menetelmän mukaan, liuotetaan 100 ml:aan kuivaa eetteriä ja käsitellään tionyylikloridilla (11,9 g, 0,10 moolia) ja 4 pisaralla dimetyyliformamidia. Seoksen annetaan seistä yli yön huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan tyhjössä otsikoidun yhdisteen saamiseksi.

Seuraavat sulfoamino-happokloridit valmistetaan samalla tavalla.



Valmistus F2-(3-(p-metoksibentsimidoyyli)ureido)asetyylikloridi-
hydrokloridi

Seosta, jossa on 8,96 g etyyli-p-metoksibentsimidaaattia, 6,45 g etyyli-2-(isosyanato)asetaaattia ja 70 ml bentseeniä, sekoitetaan huoneenlämpötilassa yli yön ja sen jälkeen laimennetaan ylimäärällä heksaania. Muodostunut kiinteä aine suodatetaan ja kuivataan: 14,15 g, sp. 84-85,5°C.

14,10 g:aan edellä mainittua tuotetta 175 ml:ssa etanolia lisätään -75°C:ssa 11 ml nestemäistä ammoniakkia. Jäähdyttämis-
haude poistetaan ja reaktioseosta sekoitetaan yli yön. Liuotin poistetaan haihduttamalla tyhjössä, jolloin jälelle jää öljy, joka jähmettyy sekoitettaessa heksaanin kanssa. Kuivaamisen jälkeen aine painaa 12,2 g, sp. 85-88°C.

Viimeksimainittua ainetta sekoitetaan 300 ml:n kanssa 4N kloorivetyhappoa yli yön hydrolyysin aikaansaamiseksi. Tuote suodatetaan ja kuivatetaan, jolloin saadaan 11,05 g tuotetta, sp. 213-215°C.

Tämä tuote sekoitetaan 5,20 g:n kanssa fosforipentakloridia 125 ml:ssa metyleenikloridia yli yön ja liuoksesta eronnut aine suodatetaan. Se suspensoidaan 125 ml:aan metyleenikloridia, lisätään 5,20 g fosforipentakloridia ja sekoitetaan vielä yli yön. Saatu aine suodatetaan, jolloin saadaan 5,22 g 2-(3-(p-metoksibentsimidoyyli)ureido)asetyylikloridi-hydrokloridia, sp. 146-152°C. IR-spekttri (Nujoli): 1790 cm⁻¹.

Samalla tavalla etyylibentsimidaatti muutetaan 2-(3-(bentsimidoyyli)ureido)asetyylikloridi-hydrokloridiksi.

Etyyli-2-(p-kloorifenyyli)asetimidaatti muutetaan 2-(3-(2-(p-kloorifenyyli)asetimidoyyli)ureido)asetyylikloridi-hydrokloridiksi käyttäen edellä mainittua menetelmää, paitsi että hydrolyysivaihe suoritetaan käyttäen 1N natriumhydroksidia ja dimetoksietaanin (3:1) ja sen jälkeen tekemällä happameksi 4N kloorivetyhapolla.

CC1(C)SC2C(=O)N(R)C2=C1C3=NN=C(NR2)N3

(I)

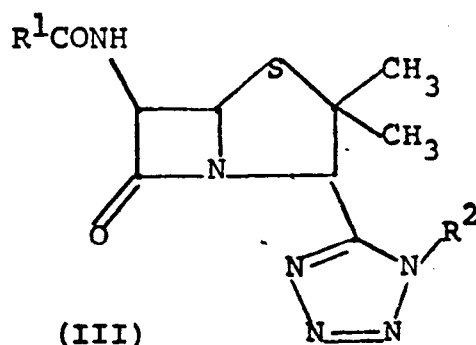
(II)

R⁷ on 1-12 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 2-12 hiiliatomia sisältävä alkenyyli, 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, 5-8 hiiliatomia sisältävä sykloalkenyyli, sykloheptatrienyyli, 1,4-sykloheksadienyyli, 1-aminosykloalkyyli, jossa on 4-7 hiiliatomia, syanometyyli,

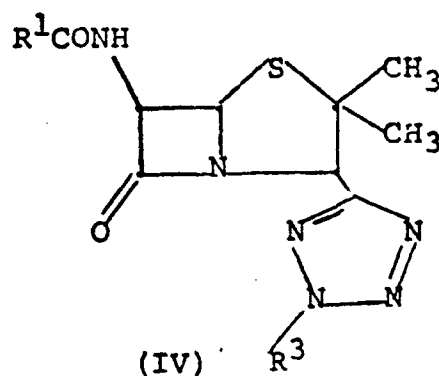
5-metyyli-3-fenyyli-4-isoksatsolyyli, 5-metyyli-3-(o-kloorifenyyli)-4-isoksatsolyyli, 5-metyyli-3-(2,6-dikloorifenyyli)-4-isoksatsolyyli, 5-metyyli-3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-4-isoksatsolyyli, 2-alkoksi-1-naftyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia mainitussa alkoksiryhmässä, fenyyli, fenoksi, fenyyllitio, pyridyyllitio, bentsyyli, sydnonyyli, tienyyli, furyyli, pyridyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, pyrimidinyyli, tetratsolyyli, triatsolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, substituoitu fenyyli, substituoitu fenoksi, substituoitu fenyyllitio, substituoitu pyridyyllitio, substituoitu bentsyyli, substituoitu tienyyli, substituoitu furyyli, substituoitu pyridyyli, substituoitu tetratsolyyli, substituoitu tiatsolyyli, substituoitu isotiatsolyyli, substituoitu pyrimidinyyli, substituoitu triatsolyyli, substituoitu imidatsolyyli ja substituoitu pyratsolyyli, jolloin jokainen substituoitu yksikkö on substituoitu korkeintaan kahdella jäsenellä, joina on fluori, kloori, bromi, hydroksi, hydroksimetyyli, amino, N,N-dialkyyliamino, jossa on 1-4 hiiliatomia kummassakin alkyyliryhmässä, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, aminometyyli, aminoetyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyllitio, 2-aminoetoksi ja N-alkyyliamino, jossa on 1-4 hiiliatomia; ja Q on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, hydroksi, atsido, karbamoyyli, sulfoamino, aminometyyli tai amino; edellytettynä että kun R^7 on 1-aminosykloalkyyli niin n on 0; ja edellytettynä että kun R^7 on fenoksi, fenyyllitio, pyridyyllitio, substituoitu fenoksi, substituoitu fenyyllitio ja substituoitu pyridyyllitio ja n on 1, niin Q on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, karbamoyyli tai aminometyyli;

R^3 on vety, 3-8 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksimetyyli, 4-9 hiiliatomia sisältävä 1-(alkanoyylioksi)etyyli, ftalidyyli tai trialkyylisilyyli-tetratsolyyli-penaami-typen suojaryhmä, joka on poistettavissa mainitun kaavan mukaisesta mainitusta yhdisteestä, jolloin kukin mainitusta alkyyliryhmistä sisältää 1-4 hiiliatomia; ja R^2 on vety, 3-8 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksimetyyli, 4-9 hiiliatomia sisältävä 1-(alkanoyylioksi)etyyli, ftalidyyli- tai tetratsolyyli-penami-typen suojaryhmä, joka on poistettavissa mainitun kaavan mukaisesta mainitusta yhdisteestä; t u n n e t t u siitä, että

(a) yhdisteen, jolla on kaava



tai



jossa R^1 on $C_6H_5CH_2-$ tai $C_6H_5OCH_2-$ ja R^2 ja R^3 merkitsee samaa kuin edellä, annetaan reagoida vedettömissä olosuhteissa halogenoimisaineen kanssa kun läsnä on ainakin yksi molaarinen ekvivalentti tertiääristä amiinia lämpötilassa alle noin $25^\circ C$ iminohalogenidin muodostamiseksi;

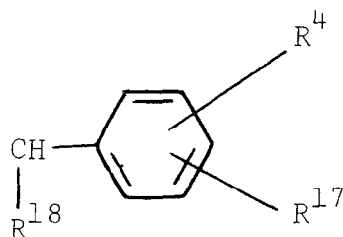
(b) mainitun iminohalogenidin annetaan reagoida lämpötilassa alle noin $25^\circ C$ alkoholin kanssa, jolla on kaava R^6-OH , jossa R^6 on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylili, iminoeetterin muodostamiseksi;

(c) mainitun iminoeetterin annetaan reagoida lämpötilassa $25^\circ C$ asyylihalogenidin kanssa, jolla on kaava $RCOX$, jossa R merkitsee samaa kuin edellä ja X on Cl tai Br ; ja

(d) saatua seosta käsitellään vedellä happamissa olosuhteissa lämpötilassa alle $25^\circ C$, ja

(e) haluttaessa poistetaan mikä tahansa tetratsolyylipenami-typen suojaryhmä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 ja/tai R^3 on mainittu tetratsolyylipenami-typen suojaryhmä, jona on ryhmä $-C(=O)-O-R^{14}$, $-SO_2-R^{14}$, trialkyyilisilyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia jokaisessa alkyyliryhmässä, $-CH_2CH_2Y$ tai



jossa R^{14} on 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyli, bentsyyli, fenyylitai fenyylit, joka on substituoitu korkeintaan kahdella substituentilla joina on nitro, fluori, kloori, bromi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli ja 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi; Y on syano, 2-7 hiiliatomia sisältävä alkoksikarbonyyli, fenoksikarbonyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyylisulfonyyli, fenyylisulfonyyli, tai $-SO_2-NR^{15}R^{16}$, jossa R^{15} ja R^{16} on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, bentsyyli tai fenyylit; R^4 ja R^{17} ovat kumpikin vety, nitro, fluori, kloori, bromi, jodi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 2-7 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksi, formyylitoksi, 2-7 hiiliatomia sisältävä alkoksimetoksi, fenyylit tai bentsyylioksi; ja R^{18} on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai fenyylit.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mainittu halogenoimisaine on PCl_5 , $SOCl_2$.

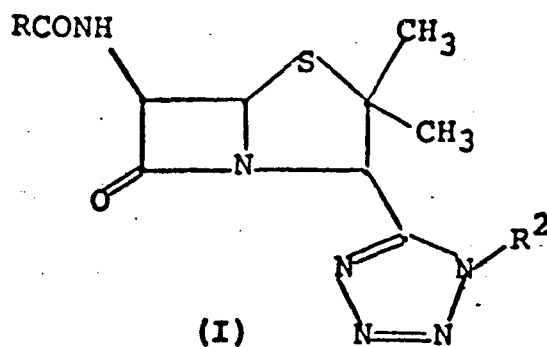
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mainittu reaktio suoritetaan lämpötilassa noin $-60 - +25^{\circ}C$.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mainittu lämpötila on noin $-35 - 0^{\circ}C$.

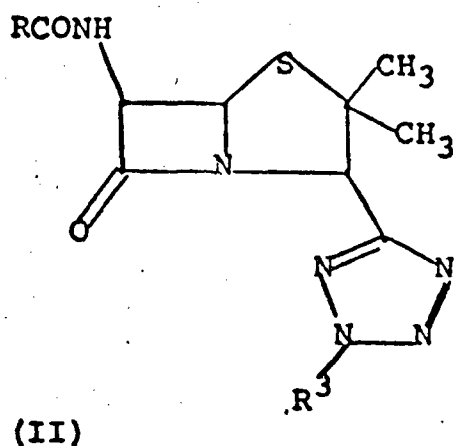
6. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reaktio suoritetaan inertin liuottimen läsnäollessa.

Patentkrav: 28

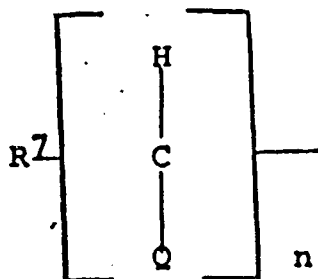
1. Förfarande för framställning av föreningar med formlerna



och



jämte salterna därav, varvid R är

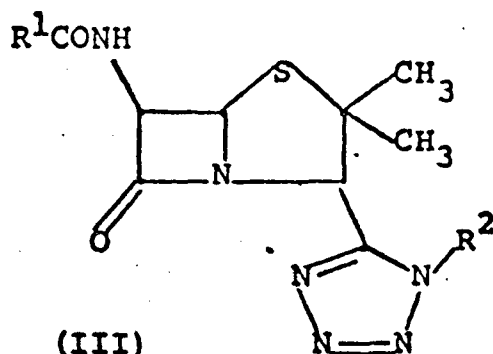


vari n är 0 eller 1; R^7 är vald från gruppen bestående av alkyl med 1-12 kolatomer, alkenyl med 2-12 kolatomer, cykloalkyl med 3-7 kolatomer, cykloalkenyl med 5-8 kolatomer, cykloheptatrienyl, 1,4-cyklohexadienyl, 1-amino-cykloalkyl med 4-7 kolatomer, cyanometyl, 5-metyl-3-fenyl-4-isoxazolyl,

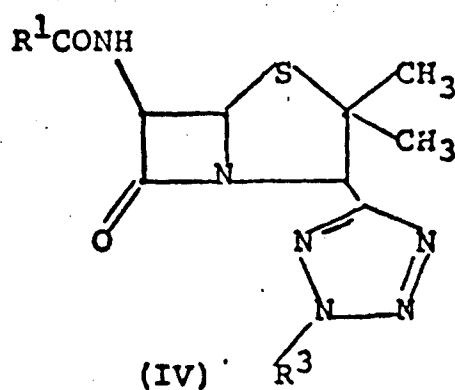
5-metyl-3-(o-klorfenyl)-4-isoxazolyl, 5-metyl-3-(2,6-diklorfenyl)-4-isoxazolyl, 5-metyl-3-(2-klor-6-fluorfenyl)-4-isoxazolyl, 2-alkoxi-1-naftyl med 1-4 kolatomer i nämnda alkoxi, fenyl, fenoxi, fenyltio, pyridyltio, bensyl, sydnonyl, tienyl, furyl, pyridyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyrimidinyl, tetrazolyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, substituerad fenyl, substituerad fenoxi, substituerad fenyltio, substituerad pyridyltio, substituerad bensyl, substituerad tienyl, substituerad furyl, substituerad pyridyl, substituerad tetrazolyl, substituerad tiazolyl, substituerad isotiazolyl, substituerad pyrimidinyl, substituerad triazolyl, substituerad imidazolyl och substituerad pyrazolyl, varvid varje substituerad del är substituerad med upp till två medlemmar valda ur gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroxi, hydroximetyl, amino, N,N-dialkylamino med 1-4 kolatomer i varje nämnda alkylgrupp, alkyl med 1-4 kolatomer, aminometyl, aminoetyl, alkoxi med 1-4 kolatomer, alkyltio med 1-4 kolatomer, 2-aminoetoxi och N-alkylamino med 1-4 kolatomer; och Q är vald från gruppen bestående av väte, alkyl med 1-6 kolatomer, hydroxi, azido, karbamoyl, sulfoamino, aminometyl och amino; med villkor att då R^7 är 1-aminocykloalkyl är n lika med 0; och med villkor att då R^7 är vald från gruppen bestående av fenoxi, fenyltio, pyridyltio, substituerad fenoxi, substituerad fenyltio och substituerad pyridyltio och n är lika med 1, är Q vald från gruppen bestående av väte, alkyl med 1-6 kolatomer, karbamoyl och aminometyl; R^3 är vald från gruppen bestående av väte, alkanoyloximetyl med 3-8 kolatomer, 1-(alkanoyloxi)etyl med 4-9 kolatomer, ftalidyl och en trialkylsilyl tetrazolylpenamkvävet skyddande grupp, som kan avlägsnas från nämnda förening med nämnda formel, varvid var och en av nämnda alkylgrupper har 1-4 kolatomer; och R^2 är vald från gruppen bestående av väte, alkanoyloximetyl med 3-8 kolatomer, 1-(alkanoyloxi)etyl med 4-9 kolatomer, ftalidyl och en tetrazolylpenamkvävet skyddande grupp, som kan avlägsnas från nämnda förening med nämnda formel;

k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) reagerar en förening med formeln:



eller



vari R^1 är $C_6H_5CH_2-$ eller $C_6H_5OCH_2-$ och R^2 och R^3 är som tidigare definierats; under anhydrida förhållanden med ett halogenerande medel i närvaro av åtminstone en molekvivalent tertiär amin vid en temperatur under ca. $25^\circ C$ för bildande av en iminohalogenid;

b) reagerande av nämnda iminohalogenid vid en temperatur under ca. $25^\circ C$ med en alkohol med formeln R^6-OH , vari R^6 är alkyl med 1-4 kolatomer för bildande av en iminoeter;

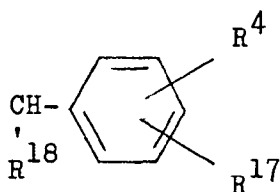
c) reagerande av nämnda iminoeter vid en temperatur under $25^\circ C$ med en acylhalogenid med formeln $RCOX$, under anhydrida förhållanden, varvid R är som tidigare definierats och X är Cl eller Br ; och

d) därefter behandlande av den resulterande blandningen med vatten under sura förhållanden vid en temperatur under $25^\circ C$;

e) och, ifall önskvärt, avlägsnande av eventuell återstående tetrazolylpenamkvävet skyddande grupp.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 och/eller R^3 är nämnda tetrazolylpenamkvävet skyddande grupp och

är vald från gruppen bestående av $-C(=O)-O-R^{14}$, $-SO_2-R^{14}$, trialkylsilyl med 1-4 kolatomer i var och en av nämnda alkylgrupper, $-CH_2CH_2Y$ och



vari R^{14} är vald från gruppen bestående av alkyl med 1-6 kolatomer, bensyl, fenyl och fenyl substituerad med upp till två substituenten valda ur gruppen bestående av nitro, fluor, klor, brom, alkyl med 1-4 kolatomer och alkoxi med 1-4 kolatomer; Y är vald från gruppen bestående av cyan, alkoxikarbonyl med 2-7 kolatomer, fenoxikarbonyl, alkylsulfonyl med 1-6 kolatomer, fenylsulfonyl och $SO_2-NR^{15}R^{16}$, vari R^{15} och R^{16} vardera är vald ur gruppen bestående av väte, alkyl med 1-4 kolatomer, bensyl och fenyl; R^4 och R^{17} är vardera valda från gruppen bestående av väte, nitro, fluor, klor, brom, jod, alkyl med 1-6 kolatomer, alkoxi med 1-6 kolatomer, alkanoyloxi med 2-7 kolatomer, formyloxi, alkoximetoxi med 2-7 kolatomer, fenyl och bensyloxi; och R^{10} är vald från gruppen bestående av väte, alkyl med 1-4 kolatomer och fenyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det halogenerande medlet är PCl_5 , $SOCl_2$ eller $COCl_2$.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda reaktion utföres vid en temperatur från ca. $-60^\circ C$ till $25^\circ C$.

5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda temperatur är från ca. $-35^\circ C$ till $0^\circ C$.

6. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda reaktion utföres i närvaro av ett reaktionsinert lösningsmedel.