



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT

70715

C (45) Patentti myönnetty
Patent mald. int. 03 10 1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 501/46

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	821644
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	10.05.82
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	10.05.82
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	13.11.82
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	26.06.86
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	12.05.81
Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) P 3118732.3 Toteennäytetty-Styrkt	

(71) Hoechst Aktiengesellschaft, Postfach 80 03 20, 6230 Frankfurt/Main 80, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

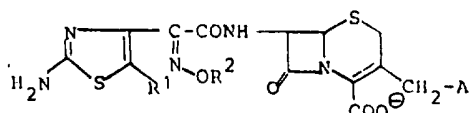
(72) Rudolf Lattrell, Königstein/Taunus, Manfred Wieduwilt, Frankfurt/Main, Walter Dürckheimer, Hattersheim/Main, Jürgen Blumbach, Frankfurt/Main, Karl Seeger, Hofheim/Taunus, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten kefemijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara cefemderivat

(57) Tiivistelmä

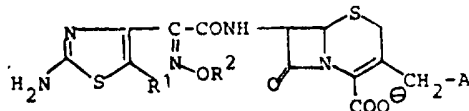
Keksintö koskee uusia kefalosporiinijohdannaisia, joilla on yleinen kaava,



jossa R^1 on vety tai halogeeni, R^2 on vety tai C_1-C_6 -alkyyli ja A on mahdollisesti substituoitu pyridiniumryhmä. Keksintö koskee myös bakteerien aiheuttamiin infektioihin tehoavia farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät tällaisia kefemijohdannaisia, menetelmää kefemijohdannaisten ja farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, kefemijohdannaisten käyttöä bakteeri-infektioiden vastustamiseksi ja niiden lähtöyhdisteit.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser nya cefalosporinderivat med den allmänna formeln

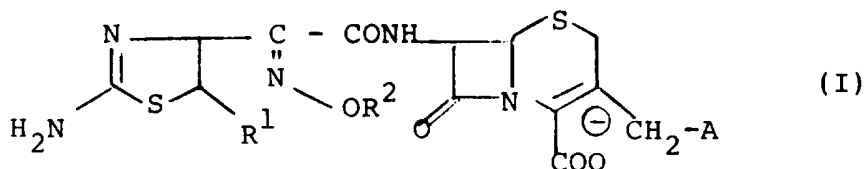


vari R^1 är väte eller halogen, R^2 är väte eller C_1 - C_6 -alkyl och A är en eventuellt substituerad pyridiniumgrupp. Uppfinningen avser även mot bakteriella infektioner verksamma farmaceutiska preparat, som innehåller sådana cefemderivat, förfarande för framställning av cefemderivaten och de farmaceutiska preparaten, användning av cefemderivaten för bekämpning av bakteriella infektioner och deras utgångsföreningar.

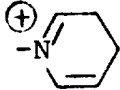
Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten kefemjohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää uusien kefemjohdannaisten ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi. Nämä yhdisteet on substituoitu kefemrenkaan 3-asemassa määrätyillä pyridiniummetyyli-ryhmillä ja niillä on erittäin hyvä bakteerinvastainen vaikutus grampositiivisten ja gram-negatiivisten bakteerien suhteen. Kefemyhdisteiden, joiden kefemrenkaan 3-asemassa on substituoitu pyridiniummetyyli-ryhmä, on aikaisemmin kuvattu DE-patenttijulkaisuissa 29 21 316, 27 16 707 ja 27 15 385.

Uusien kefemjohdannaisten kaava on



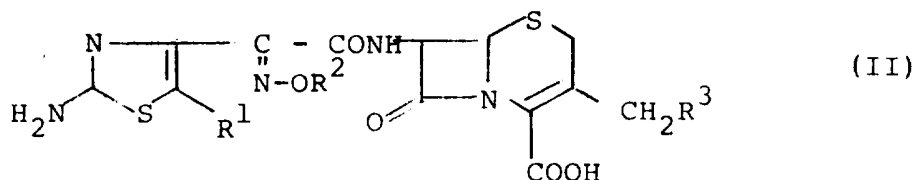
jossa R^1 on vety tai halogeeni, R^2 on C_{1-6} -alkyyli ja A

on pyridiniumryhmä , joka voi olla mono- tai di-substituoitu (1) alemmalla alkyyllillä, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella klooriatomilla, hydroksi-, karboksi-, alempi-alkoksykarbonyyli-, alempi-alkyylikarbonyyli-, karbamoyyli-, sulfo-, alempi-alkoksi-, alempi-alkyyli- tai alempi-alkyyli-sulfonyyli-, jolloin kaksi vierekkäistä alkyyli-ryhmää voi muodostaa hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, mahdollisesti hydroksilla tai oksolla substituoitua 5-7-jäsenistä renkaista, jossa yksi hiiliatomi voi olla korvattu happiatomilla; (2) syano-alempi-alkyyllillä; (3) trifluorimetyyllillä; (4) alempi-alkoksi-iminometyyllillä; (5) alemmalla alkenyyllillä, joka voi olla substituoitu metoksykarbonyyllillä; (6) sykloalkyyllillä tai sykloalkyyli-metyyllillä, jolloin sykloalkyyli sisältää 3-7 hiiliatomia ja voi olla katkaistu happiatomilla tai substituoitu hydroksilla tai metyyllillä; (7) C_{4-7} -sykloalkenyyllillä, joka voi olla substituoitu metyyllillä; (8) alemmalla

10

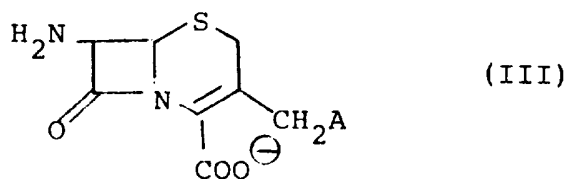
15

a) yhdiste, jonka kaava on



25

b) 7-amino-kefemyhdiste, jonka kaava on



jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä, ja jossa aminoryhmä voi olla reaktiokykyisen johdannaisen muodossa, tai sen

5



15

20

30

35

edullisesti jodi- tai tiosyanaatti-ionien läsnäololla. Erityisesti lisätään noin 10-30 ekvivalenttia kaliumjodidia, natriumjodidia, kaliumtiosyanaattia tai natriumtiosyanaattia. Reaktio suoritetaan edullisesti neutraalipis-

5 teen lähellä, edullisesti pH:n ollessa alueella noin 5-8.

Korvausreaktio suoritetaan analogisesti, kun R^3 on karbamoyylioksiryhmä, Jos R^3 on halogeeni, erityisesti bromi, niin korvausreaktio suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla.

10 Kaavan III mukaiset yhdisteet tai niiden additiosuolat, jotka on muodostettu esimerkiksi kloorivetyhapon, bromivetyhapon, typpihapon, fosforihapon tai orgaanisen hapon kuten metaanisulfonihapon tai p-tolueenisulfonihapon kanssa voidaan asyloida kaavan IV mukaisilla karboksyylihapoilla

15 tai tällaisen hapon reaktiokykyisellä johdannaisella. Monissa tapauksissa on tällöin edullista suojata kaavan IV mukaisissa yhdisteissä oleva 2-aminoryhmä ennen reaktiota. Aminosuojaryhmäksi R^4 soveltuvat esimerkiksi mahdollisesti substituoitu alkyyli, kuten tert.-butyyli, tert.-amyyli,

20 bentsyyli, p-metoksibentsyyli, trityyli, bentshydryyli, edullisesti trityyli, trialkyyilisilyyli, kuten trimetyylisilyyli, mahdollisesti substituoitu alifaattinen asyyli, kuten esim. formyyl, klooriasetyyli, bromiasetyyli, triklooriasetyyli ja trifluoriasetyyli, edullisesti klooriasetyyli ja mahdollisesti substituoitu alkoksikarbonyyli

25 kuten trikloorietoksikarbonyyli, bentsyylioksikarbonyyli tai tert.-butyylioksikarbonyyli, edullisesti tert.-butyylioksikarbonyyli ja bentsyylioksikarbonyyli.

Suojaryhmä voidaan lohkaista sinänsä tunnetulla tavalla asyloinnin jälkeen, esim. trityyliryhmä karboksyyli-

30 hapon, kuten etikkahapon tai muurahaishapon avulla, tai klooriasetyyliryhmä tiovirtsa-aineen avulla.

Jos kaavan IV mukaisia karboksyylihappoja tai niiden aminosuojattuja johdannaisia käytetään asylointiaineina,

35 reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti kondensointiaineen, esimerkiksi karbodi-imidin, kuten N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa.

Kaavan IV mukaisten karboksyylihappojen aktivointi voi tapahtua erittäin edullisella tavalla käsittelemällä määrätyillä karboksyylihapoamideilla ja esimerkiksi fosgeenilla, fosforipentakloridilla, tosyylidikloridilla, tionyylikloridilla tai oksalyylidikloridilla, kuten on kuvattu DE-patenttijulkaisussa 28 04 040.

Kaavan IV mukaisten karboksyylihappojen aktivoiduiksi johdannaisiksi soveltuvat erityisesti myös halogenidit, edullisesti kloridit, joita saadaan sinänsä tunnetulla tavalla käsittelemällä halogenointiaineilla, kuten esim. fosforipentakloridilla, fosgeenilla tai tionyylikloridilla kefalosporiinikemiasta tunnetuissa lievissä reaktio-olosuhteissa.

Kaavan IV mukaisten karboksyylihappojen aktivoiduiksi johdannaisiksi soveltuvat edelleen anhydridit ja seka-anhydridit, atsidit ja aktivoidut esterit, edullisesti muodostettu p-nitrofenolin, 2,4-dinitrofenolin, metyleenisyanhydridin, N-hydroksisukkinimidin ja N-hydroksiftaali-imidin kanssa, erityisesti l-hydroksibentsotriatsolin ja 6-kloori-l-hydroksi-bentsotriatsolin kanssa. Seka-anhydrideiksi soveltuvat erityisesti sellaiset, jotka on muodostettu alempien alkaanihappojen, kuten etikkahapon kanssa, ja erityisesti edullisesti sellaiset, jotka on muodostettu substituotujen etikkahappojen, kuten trikloorietikkahapon, pivaliinihapon tai syaanietikkahapon kanssa. Mutta aivan erityisen edullisina pidetään myös sekä anhydridejä, jotka on muodostettu hiilihappopuoliestereiden kanssa, joita saadaan esimerkiksi antamalla kaavan IV mukaisten karboksyylihappojen, joissa aminoryhmä on suojattu, reagoida kloorimuurahaishapobentsyyliesterin, n-nitrobentsyyliesterin, -iso-butylyliesterin, -etyyliesterin tai -allyyliesterin kanssa. Aktivoitujen johdannaisten voidaan antaa reagoida eristettyinä aineina, mutta myös in situ.

Kaavan III mukaisten kefemjohdannaisten reaktio kaavan IV mukaisen karboksyylihapon tai sen aktivoidun johdannaisten kanssa suoritetaan yleensä inertin liuottimen läsnäollessa. Tarkoitukseen soveltuvat erityisesti klooratut hiilivedyt,

kuten edullisesti metyleenikloridi ja kloroformi; eetterit kuten dietyylieetteri, edullisesti tetrahydrofuraani ja dioksaani; ketonit kuten edullisesti asetoni tai butanoni; amidit, kuten edullisesti dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi tai vesi. Voi myös osoittautua edulliseksi käyttää ma-

5 nittujen liuottimien seoksia. Näin tapahtuu usein, jos kaavan III mukaisen kefemyhdisteen annetaan reagoida kaavan IV mukaisen karboksyylihapon in situ tuotetun aktivoidun johdannaisten kanssa.

10 Kaavan III mukaisten kefemyhdisteiden reaktio kaavan IV mukaisten karboksyylihappojen tai niiden aktivoitujen johdannaisten kanssa voi tapahtua lämpötilassa, joka on noin -80°C :een ja noin $+80^{\circ}\text{C}$:een, edullisesti -30°C :een ja $+50^{\circ}\text{C}$:een, erityisesti kuitenkin noin -20°C :een ja huoneen lämpötilan välillä.

15

Reaktion kesto on riippuvainen reagoivista aineista lämpötilasta ja liuottimesta tai liuotinseoksesta ja on normaalisti noin $1/4$ - noin 72 tuntia.

Reaktio happohalogenidien kanssa voidaan haluttaessa

20 suorittaa happoa sitovan aineen läsnäollessa vapautuneen halogeenivedyn sitomiseksi. Tällaisiksi soveltuvat erityisesti tertiääriset amiinit, kuten trietyyliamiini tai dimetyylianiiliini, epäorgaaniset emäkset, kuten kaliumkarbonaatti tai natriumkarbonaatti, alkyleenioksidit, kuten propyleeni-

25 oksidi. Myös katalysaattorien, kuten dimetyyliaminopyridiinin läsnäolo voi mahdollisesti olla edullista.

Jos kaavan III mukaisissa yhdisteissä aminoryhmä on reaktiokykyisen johdannaisten muodossa, voi tämä olla sellainen, joka tunnetaan amidointia käsittelevästä kirjallisuudesta. Kyseeseen tulevat esimerkiksi silyyli johdannaiset,

30 jotka muodostuvat kaavan III mukaisten yhdisteiden reaktiossa silyyliyhdisteen kanssa, kuten trimetyylisilyylikloorisilaani tai bis-(trimetyylisilyyli)-asetamidi. Jos reaktio suoritetaan tällaisen, aminoaktivoidun yhdisteen kanssa,

35 niin silloin on tarkoituksenmukaista suorittaa reaktio inertissä liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa tai dimetyyliformamidissa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttävänä happoadditiosuoloina mainittakoon esimerkiksi sellaiset, jotka on muodostettu kloorivetyhapon, bromivetyhapon, typpihapon, fosforihapon tai orgaanisten happojen
 5 kuten metaanisulfonihapon tai p-tolueenisulfonihapon kanssa.

Kaavan III mukaisia yhdisteitä voidaan saada sinänsä tunnetulla tavalla (ks. esim. DE-hakemusjulkaisu 30 19 838), esimerkiksi aminosuojatusta 7-aminokefalosporaanihaposta samalla tavalla, kuin mitä edellä kuvattiin R^3 :n nukleofiilisen korvausreaktion yhteydessä.
 10

Kaavan IV mukaiset yhdisteet sekä pyridiniumryhmiä A vastaavat pyridiinijohdannaiset ovat kirjallisuudesta tunnettuja yhdisteitä tai valmistettavissa kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien mukaisesti.

15 Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden fysiologisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla on huomattavan hyvä bakteerinvastainen vaikutus sekä gram-positiivisiin että myös gram-negatiivisiin bakteereihin.

20 Myös penisillanaasia ja kefalosporanaasia muodostaviin bakteereihin kaavan I mukaiset yhdisteet tehoavat yllättävän hyvin. Koska niillä on tämän lisäksi edullisia toksikologisia ja farmakologisia ominaisuuksia, ne ovat arvokkaita kemoterapeutteja.

25 Taulukoissa I ja II kaavan I mukaisia yhdisteitä on verrattu kolmeen läheistä rakennetta olevaan tunnettuun yhdisteeseen. Taulukoista ilmenee, että kaavan I mukaiset yhdisteet ovat selvästi tehokkaampia kuin mainitut tunnetut yhdisteet-
 A = FI-hakemuksessa 791 678 kuvattu

30 (6R, 7R)-7- $\square$ (Z)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(2-karboksi-prop-2-oksi-imino)asetamido-7-3-(1-pyridiniummetyyli)-kef-3-em-4-karboksylaatti

(vast, DE 29 21 316, esim, 1, 7, 8, 9, 10, 12, 13)

B = FI-hakemuksessa 801 609 kuvattu

35 (6R, 7R)-7- $\square$ (Z)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(2-karboksi-prop-2-oksi-imino)-asetamido-7-3-(4-karbamoyyli-1-pyridium-metyyli)-kef-3-em-4-karboksylaatti

(vast. DE 29 21 316, esim. 2)

C = FI-hakemuksessa 801 609 kuvattu

(6R, 7R)-7- $\left[\begin{array}{c} (Z) \end{array} \right]$ -2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(1-karboksi-
syklobut-1-oksi-imino-asetamido)-3-(1-pyridiniummetyyli)-
kef-3-em-4-karboksylaatti

5 (vast. DE 29 21 316, esim, 3, 11)

Taulukko 1

10	Yhdiste	<u>Minimikonsentraatio ($\mu\text{g/ml}$)</u>			
		Staph. aureus SG 511	Strept pyog. 308 A	E. coli TEM	Kl. aerog. 1522 E
	A)	12,5	0,25	0,5	0,5
	B) vertailu	50,0	0,195	0,391	1,56
	C)	25,0	1,56	6,25	3,13
15	<u>Kaava I (esim.)</u>				
	1	1,56	0,015	0,156	0,078
	2	0,781	<0,002	0,049	0,013
	3	0,313	0,008	0,156	0,078
20	5	1,56	0,004	0,013	0,013
	6	0,391	0,015	0,156	0,078
	8	1,560	0,031	0,078	0,039
	9	0,781	0,015	0,156	0,156
	14	1,56	0,013	0,195	0,049
25	15	0,781	0,013	0,089	0,025
	19	1,56	<0,002	0,025	0,013
	21	3,13	<0,002	0,049	0,025
	22	3,13	<0,013	0,195	0,049
	27	0,781	0,015	0,156	0,078
30	31	3,13	0,007	1,56	0,098
	32	0,391	0,008	0,625	0,039
	41	1,560	0,015	0,156	0,039
	42	1,56	0,015	0,313	0,078
	50	0,391	0,004	0,156	0,039
35	51	0,391	0,013	0,098	0,098

	Kaava I (esim.)	Staph. aureus SG 511	Strept. pyog. 308 A	E. coli TEM	Kl. aerog. 1522 E
	52	0,781	0,004	0,098	0,049
	53	0,781	<0,002	0,098	0,025
5	54	3,13	0,025	0,391	0,195
	55	1,25	0,008	2,5	3,13
	56	0,781	0,015	0,313	0,313
	108	0,391	<0,002	<0,002	<0,002
	109	0,391	<0,002	0,004	<0,002
10	110	1,56	0,002	0,195	0,098
	111	0,781	0,007	0,098	0,049
	112	0,391	0,008	0,078	0,078
	114	0,781	<0,002	0,013	0,013
	118	1,56	0,007	0,098	0,049
15	120	0,781	<0,002	0,049	0,025
	121	1,56	<0,002	0,025	0,013
	124	3,13	0,025	0,195	0,098
	125	3,13	0,013	0,195	0,098
	127	3,13	0,007	0,195	0,098
20	128	3,13	0,025	0,391	0,391
	129	3,13	0,013	0,098	0,025
	130	3,13	<0,002	0,025	0,049
	148	3,13	0,007	0,049	0,025
	149	0,781	0,004	0,049	0,025
25	150	0,781	<0,002	0,049	0,025
	151	0,781	<0,002	0,025	0,004
	152	0,781	<0,002	0,049	0,013
	153	0,781	<0,002	0,049	0,025
	154	0,781	<0,002	0,049	0,007
	160	3,13	<0,002	0,195	0,031
30	161	1,56	0,007	0,098	0,025
	164	1,56	0,007	0,049	0,391
	177	0,781	<0,002	0,007	0,004
	178	0,391	<0,002	0,013	0,007

	Kaava (esim.)	Staph. aureus	Strept. pyog.	E. coli	Kl. aerog.
		SG 511	308 A	TEM	1522 E
5	184	0,313	0,008	0,391	0,625
	190	0,781	0,004	0,781	0,391
	191	0,195	<0,002	0,781	0,781
	274	0,195	<0,002	0,007	0,025
	275	0,195	<0,002	0,195	0,098
10	276	0,195	<0,002	0,781	1,560
	279	0,049	0,004	6,25	3,13
	281	0,195	<0,002	0,049	0,049

Taulukko 2

15

MEK-arvojen keskiarvo (in µg/ml)

	Staph. aureus	Strept. pyog.	E. coli	Kl. aerog.
	SG 511	308 A	TEM	1522 E
20	Kaava I	1,29	<0,0067	<0,328
	A, B, C	29,17	0,67	2,38

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan antaa oraalisesti, intramuskulaarisesti tai intravenöösisti. Lääkevalmisteita, jotka sisältävät yhtä tai useampaa kaavan I mukaista yhdistettä vaikuttavana aineena voidaan valmistaa siten, että kaavan I mukaisiin yhdisteisiin sekoitetaan yhtä tai useampaa farmakologisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta tai laimennusainetta, kuten täyteainetta, emulgaattoreita, liukuaineita, makua parantavia aineita, väriaineita tai puskuriaineita ja ne saatetaan sopiviksi galeenisiksi valmistemuodoiksi, kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, kapseleiksi, tai parenteraaliseen annosteluun soveltuviksi suspensioiksi tai liuoksiksi.

Kantaja- tai laimennusaineina mainittakoon esimerkiksi tragant, maitosokeri, talkki, agar-agar, polyglykolit, etanoli ja vesi. Parenteraalisessa annostelussa tulevat kyseen edullisesti vedessä olevat suspensiot tai liuokset. On myös mahdollista annostella vaikuttavat aineet sellaisenaan ilman kantaja- tai laimennusaineita, sopivassa muodossa, esimerkiksi kapsелеissa.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden fysiologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan antaa noin 0,4 - 20 g/päivä, edullisesti 0,5 - 4 g/päivä noin 60 kg painoisella aikuisella ihmisellä.

Voidaan käyttää yksikköannoksia tai tavallisemmin moninkertaisia annoksia, jolloin yksikköannos voi sisältää vaikuttavaa ainetta suunnilleen 50-1000 mg, edullisesti noin 100-500 mg.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-imino-asetamido/-3-/(4-etyyli-1-pyridinium)-metyyli/-kef-3-em-karboksylaatti

(Menetelmä a)

Vaihtoehto a:

Seosta, jossa on 6,83 g (15 mmol) 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-imino-asetamido/-kefalosporaanihappoa, 1,38 g (16,4 mmol) natriumvetykarbonaattia, 74,7 g (450 mmol)

kaliumjodidia, 16,07 g (150 mmol) 4-etyyli-pyridiiniä ja 70 ml vettä sekoitetaan 5 tunnin ajan 50-55°C:ssa. Tällöin pH pidetään lisäämällä tilapäisesti natriumvetykarbonaattia arvossa 6,8-7,2. Seos laimennetaan 500 ml:lla asetonia ja kromatografoidaan silikageelillä (Merck 0,063-0,20 mm, 25 x 3 cm-pylväs). Kaliumjodidia eluoidaan asetoni/vedellä (7:1) ja sitten otsikon yhdiste eluoidaan asetoni/vedellä (3:1). Jäähdytyskuivattu raakatuote kromatografoidaan uudelleen silikageelillä (Merck "Lobar"-pylväs C, noin 1 bar, asetoni/vesi 3:1). Jäähdytyskuivaamalla tuotefraktiot saadaan 3,7 g otsikon yhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 1,46 (t, J=7 Hz), 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3,07 (q, J=7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3,50 ja 3,77 (AB, J=19 Hz, 2H, S- CH_2); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 5,19-6,22 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,37 (s, 1H tiatsoli); 7,91 ja 8,80 ppm (AA'BB', J=6 Hz, 4H, Py)

IR (KBr): 1775 cm^{-1} (laktaami-CO)

Vaihtoehto b:

Otsikon yhdiste saadaan yhtä puhtaana kuin edellä sekä saannon ollessa 4,9 g, jos 6,83 g (15 mmol) 7-/2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-imino-asetamido/-kefalosporaani-happoa, 1,38 g (16,5 mmol) natriumvetykarbonaattia, 4,8 g (4,5 mmol) 4-etyylipyridiiniä, 31,5 g (210 mmol) natriumjodidia ja 31 ml vettä sekoitetaan 110 tunnin ajan 25°C:ssa.

Vaihtoehto c:

Käyttäen samoja komponenttimääriä kuin edellä vaihtoehdossa b kuvattiin sekä reaktioajan ollessa 1 tunti ja lämpötilan ollessa 80°C saadaan 4,5 g otsikon yhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

Vastaavasti kuin esimerkissä 1 saadaan seuraavassa esitettyjä yhdisteitä, jotka vastaavat yleistä kaavaa I, jossa R^1 = vety ja R^2 = metyyli ja jotka sisältävät pyridiniumryhmässä (A kaavassa I) taulukon 3 toisessa sarakkeessa ilmoitettuja substituentteja.

Substituenttien luku ilmoittaa kulloinkin substituentin tai substituenttien tarkan aseman pyridiniumryhmässä.

Taulukko 3

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määärästä	Huomautus	¹ H-NMR:δ (ppm)
2	3-C ₂ H ₅	61	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen ase- toni/vettä 2:1	(F ₃ CCO ₂ D): 1,57 (t, J=7Hz, 3H, CH ₂ -CH ₃); 3,00 (q, J=7Hz, 2H, CH ₂ -CH ₃); 3,49 ja 3,77 (AB, J=20Hz, 2H, S-CH ₂); 4,22 (s, 3H, OCH ₃); 5,24-6,28 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,35 (s, 1H, tiatsoli); 7,86-8,77 (m, 4H, Py)
3	2-C ₂ H ₅	28	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen aseto- ni/vettä 2:1	(F ₃ CCO ₂ D): 1,57 (t, J=7Hz, 3H, CH ₂ - CH ₃); 3,12-3,99 (m, 4H, CH ₂ -CH ₃ ja S-CH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,35- 6,12 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,36 (s, 1H, tiatsoli), 7,80-8,76 (m, 4H, Py)
4	4-CH ₂ CH ₂ CH ₃	45	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen asetoni/vettä 2:1	(F ₃ CCO ₂ D): 1,09 (t, J=7Hz, 3H, CH ₂ -CH ₃); 1,85 (sx, J=7Hz, 2H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃); 2,87-4,06 (m, 4H, CH ₂ -CH ₂ ja S-CH ₂); 4,22 (s, 3H, OCH ₃); 5,17-6,21 (m, 4H,

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	¹ H-NMR: δ (ppm)
4				CH ₂ Py ja 2 laktaami H); 7,35 (s,lH, tiatsoli); 7,86 ja 8,78 (AA' BB', J=6Hz, 4H,Py)
5	4-iso-C ₃ H ₇	47	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen asetoni/vettä 4:1	(F ₃ CCO ₂ D); 1,46 (d,J=7Hz,6H, iso-C ₃ H ₇); 2,97-4,07 (m,3H, iso-C ₃ H ₇ ja S-CH ₂); 4,23 (s, 3H,0CH ₃); 5,17-6,23 (m,4H,CH ₂ - Py ja 2 laktaami-H); 7,37 (s, lH,tiatsoli); 7,93 ja 8,82 (AA' BB',J=6Hz,4H,Py)
6	2-CH ₃	37	Sivutuotteena saadaan uudelleen kromatogra- fiointaessa aseto- ni/vedellä (2:1) vähäisiä määriä Δ2isomeeriä.	(F ₃ CCO ₂ D): 2,98 (s,3H,PyCH ₃); 3,52 ja 3,71 (AB,J=19Hz,2H,S- CH ₂); 4,24 (s,3H,0CH ₃); 5,35- 6,12 (m,4H,CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,37 (s,lH,tiatsoli); 7,79-8,76 (m,4H,Py)

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	¹ H-NMR: δ (ppm)	
7	4-t-C ₄ H ₉	41	Uudelleen kromato- grafiointi käyttä- en asetoni/vettä 2:1	(F ₃ CCO ₂ D): 1,51 (s, 9H, C ₄ H ₉); 3,48 ja 3,79 (AB, J=19Hz, 2H, S-CH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃), 5,16-6,21 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2-laktaami-H); 7,36 (s, 1H, tiatsoli); 8,07 ja 8,82 (AA' BB', J=7Hz, 4H, Py)	
8	3-CH ₃ -4-CH ₃	47	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen ase- toni/vettä 2:1	(F ₃ CCO ₂ D): 2,55 (s, 3H, CH ₃ Py); 2,66 (s, 3H, CH ₃ Py); 3,47 ja 3,74 (AB, J=19Hz, 2H, S-CH ₂); 4,22 (s, 3H, OCH ₃); 5,11-6,21 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,35 (s, 1H, tiatsoli); 7,76-8,61 (m, 3H, Py)	15
9	3-CH ₃ -5-CH ₃	51		(F ₃ CCO ₂ D): 2,62 (s, 6H, CH ₃ Py); 3,47 ja 3,74 (AB, J=19Hz, 2H, S-CH ₂); 4,22 (s, 3H, OCH ₃); 5,14 -6,27 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami- H); 7,36 (s, 1H, tiatsoli); 8,18- 8,57 (m, 3H, Py)	

70715

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	¹ H-NMR: δ (ppm)
10	$3-C_2H_5-4-CH_3$	38	Uudelleenkromatogra- fiointi käyttäen asetoni/vettä 4:1	(F ₃ CCO ₂ D): 1,40 (t, J=7Hz, 3H, CH ₂ -CH ₃); 2,69 (s, 3H, PyCH ₃); 2,94 (q, J=7Hz, 2H, CH ₂ -CH ₃); 3,47 ja 3,73 (AB, J=19Hz, 2H, S-CH ₂); 4,20 (s, 3H, OCH ₃); 5,14-6,21 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,34 (s, 1H, tiatsoli); 7,74-7,86 (m, 1H, Py); 8,49-8,70 (m, 2H, Py)
11	$3-C_2H_5-6-CH_3$	22	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen asetoni/vettä 4:1	(F ₃ CCO ₂ D): 1,39 (t, J=7Hz, 3H, CH ₂ - CH ₃); 2,73-3,11 (m, 5H, CH ₂ -CH ₃ ja PyCH ₃); 3,44 ja 3,61 (AB, J=19Hz, 2H, S-CH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,33-6,09 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,35 (s, 1H, tiatsoli); 7,77-8,51 (m, 3H, Py)
12	$2-CH_2C_6H_5$	11	uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen asetoni/vettä 4:1	(F ₃ CCO ₂ D): 3,17 ja 3,33 (AB, J=19Hz, 2H, S-CH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 4,61 (s, 2H, CH ₂ H ₅); 5,22-6,07 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)
12				laktaami-H); 7,03-7,77 (m, 6H, tiatsoli ja C_6H_5); 7,77-8,83 (m, 4H, Py)
13	4- C_6H_5	12	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen asetoni/vettä 4:1	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$): 3,55 ja 3,82 (AB, J=19Hz, 2H, S- CH_2); 4,20 (s, 3H, OCH ₃); 5,20-6,26 (m, 4H, CH_2 -Py ja 2 laktaami-H); 7,35 (s, 1H, tiatsoli); 7,51-7,89 (m, 5 H, C_6H_5); 8,26 ja 8,91 (AA' BB', J=7Hz, 4H, Py), 17
14	2- CH_2OH	38	reaktioaika 8 päivää, 25°C	($\text{CF}_3\text{CCO}_2\text{D}$): 3,55 ja 3,76 (AB, J=18Hz, 2H, S- CH_2); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,32-6,20 (m, 6H, CH_2 -Py, CH_2OH , 2 laktaami-H); 7,38 (s, 1H, tiatsoli); 7,90-8,89 (m, 4H, Py)
15	3- CH_2OH	58		(CF_3COOD): 3,54 ja 3,79 (AB, J=17Hz, 2H, S- CH_2); 4,22 (s, 3H, OCH ₃), 5,17 (s, 2H, CH_2OH), 5,14- 6,32 (m, 4H, CH_2Py + 2 laktaami-H); 7,38 (s, 1H, tiatsoli); 7,95-9,10 (m, 4H, Py)

70715

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)
16	3-OH	47	Uudelleen kromatogra- fiointi XAD-2:lla vettä käyttäen	(D ₂ O): 3,21 ja 3,45 (AB, J=17Hz, 2H, CH ₂ S); 3,93 (s, 3H, OCH ₃); 5,35 -5,85 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2-laktaami- H); 6,93 (s, 1H, tiatsoli); 7,43- 7,95 (m, 4H, Py)
17	2-CHCH ₃ OH	35	Reaktioaika 110 tuntia 23°C + 2 tuntia 50°C	(F ₃ CCO ₂ D): 1,76 (d, J=7Hz, CH-CH ₃); 3,20-4,36 (m, 3H, SCH ₂ ja CH-CH ₃) 4,22 (s, 3H, OCH ₃); 5,23-6,30 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H) 7,36 (s, 1H, tiatsoli); 7,98-9,31 (m, 4H, Py)
18	3-CH-CH ₃ OH	67	Reaktioaika 110 tuntia 23°C + 2 tuntia 50°C 1.kromatografiainnin jälkeen saadaan puhtaana	(F ₃ CCO ₂ D): 1,88 (d, J=6Hz, CH-CH ₃); 3,23-4,43 (m, 3H, SCH ₂ ja CH-CH ₃); 4,22 (s, 3H, OCH ₃); 5,38-6,39 (m, 3H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,37 (s, 1H, tiatsoli); 7,90-8,88 (m, 4H, Py)

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	$^1\text{H-NMR}$: (ppm)
19	4-CH(CH ₃)OH	64	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen asetoni/vettä 4:1	(F ₃ CCO ₂ D): 1,75 (d, J=7Hz, CH- CH ₃); 3,23-4,38 (m, 6H, S-CH ₂ , OCH ₃ ja CH-CH ₃); 5,24-6,30 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,37 (s, 1H, tiatsoli); 8,16 ja 8,94 (AA' BB', J=6Hz, 4H, Py)
20	3-C(CH ₃) ₂ OH	58	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen asetoni/vettä 4:1	(F ₃ CCO ₂ D): 1,83 (s, 6H, CH ₃); 3,54 ja 3,78 (AB, J=20Hz, 2H, S-CH ₂); 4,21 (s, 3H, OCH ₃); 5,33-6,28 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,36 (s, 1H, tiatsoli); 7,96-9,26 (m, 4H, Py)
21	4-C(CH ₃) ₂ OH	56	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen asetoni/vettä 4:1	(F ₃ CCO ₂ D): 1,83 (s, 6H, CH ₃); 3,51 ja 3,81 (AB, J=19Hz, 2H, S-CH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,23-6,24 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,36 (s, 1H, tiatsoli); 8,21 ja 8,92 (AA' BB', J=7Hz, 4H, Py)

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	¹ H-NMR: δ (ppm)
22	3-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	38	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen asetoni/H ₂ O:ta 4:1, reaktioaika 3 päivää 23°C + 2 tuntia 50°C	(F ₃ CCO ₂ D): 2,17 (m,2H,propyyli), 2,90-4,25 (m,6H,S-CH ₂ ja 4 propyyli-H); 4,22 (s,3H,OCH ₃); 5,20-6,88 (m,4H,CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,36 (s,1H, tiatsoli); 7,90-8,86 (m,4H,Py)
23	3COCH ₃	47	Uudelleen kromatogra- fiointi XAD-2:lla (pylväs 10x2cm) käyttäen metano- li/vettä 4:1	(F ₃ CCO ₂ D): 2,91 (s,3H,Ac); 3,61 ja 3,86 (AB,J=19Hz,2H,S-CH ₂); 4,24 (s,3H,OCH ₃); 5,34-6,39 (m, 4H,CH ₂ Py ja 2 laktaami-H), 7,36 (s,1H,tiatsoli) 8,17-9,60 (m,4H, Py)
24	3-COC ₆ H ₅	18		(F ₃ CCO ₂ D): 3,64 ja 3,87 (AB, J=19Hz,2H,S-CH ₂); 4,23 (s,3H, OCH ₃); 5,35-6,42 (m,4H,CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,37-9,46 (m,10H, tiatsoli,C ₆ H ₅ ja Py)

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teoreet- tisesti mää- rystä	Huomautus	$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)
25	4-COC ₆ H	21	Uudelleen kromato- grafiointi AXD-2:lla käyttäen metanoli/ vettä 4:1	(F ₃ CCO ₂ D): 3,62 ja 3,87 (AB, J=19Hz, 2H, S-CH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,35-6,41 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,37-9,26 (m, 10H, tiatsoli, C ₆ H ₅ ja Py)
26	4-0CH ₃	45		(CF ₃ COOD): 3,48 ja 3,72 (AB, J=18Hz, 2H, S-CH ₂); 4,20 (s, 3H, OCH ₃); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,03- 6,10 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami- H); 7,36-7,48 (3H, tiatsoli-H, 2 Py-H); 8,62-8,75 (AA'BB', J=7Hz, 2H, Py)
27	4CH ₂ OCH ₃	57	Uudelleen kromato- grafiointi XAD-2:lla käyttäen vettä	(CF ₃ COOD): 3,25-4,05 (AB, J=18Hz, 2H, SCH ₂); 3,71 (s, 3H, CH ₂ OCH ₃); 4,22 (s, 3H, OCH ₃); 4,95 (s, 2H, CH ₂ OCH ₃); 5,23-6,28 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,35 (s, 1H, tiatsoli); 8,10 ja 8,95 (AA' BB', J=6Hz, 4H, Py)

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	¹ H-NMR: δ (ppm)
28	2-SCH ₃	14		(CF ₃ COOD): 2,91 (s,3H,SCH ₃); 3,52 ja 3,74 (AB,J=18Hz,2H, S-CH ₂); 4,24 (s,3H,0CH ₃); 5,25-6,55 (m,4H,CH ₂ Py+ 2 laktaami- H); 7,36 (s,1H,tiatsoli); 7,55- 8,80 (m,4H,Py)
29	4-CH ₂ S-CH ₃	25		(CF ₃ COOD): 2,14 (s,3H,CH ₃); 3,47 ja 3,80 (AB,J=18H,2H, S-CH ₂); 3,94 (s,2H,CH ₂ S); 4,20 (s,3H,0CH ₃); 5,18-6,20 (m,4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,35 (s,1H,tiatsoli); 8,15 ja 8,85 (AA' BB', J=6Hz, Py)
30	3-CH ₂ SOCH ₃	12	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen asetoni/vettä 4:1	(CF ₃ COOD): 3,01 (s,3H,SOCH ₃); 3,60 ja 3,81 (AB,2H,SCH ₂); 4,24 (s,3H,0CH ₃); 4,57 (s,2H, CH ₂ SO); 5,25-6,58 (m,4H,CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,34 (s,1H, tiatsoli); 8,05-9,10 (m,4H,Py)

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)
31	3-CH ₂ SO ₂ CH ₃	23		(CF ₃ COOD): 3,34 (s,3H,SO ₂ CH ₃); 3,62 ja 3,82 (AB,2H,S-CH ₂); 4,23 (s,3H,OCH ₃); 4,88 (s,2H, CH ₂ SO ₂); 5,30-6,35 (m,4H,CH ₂ - Py ja 2 laktaami-H); 7,35 (s, 1H,tiatsoli); 8,05-9,18 (m,4H, Py)
32	3-F	45	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen metanoli/vettä 4:1	(D ₆ -DMSO): 3,76 (s,3H,OCH ₃); 4,52-5,96 (m,4H,CH ₂ -Py ja 2 laktaami- -H); 6,63 (s,1H,tiatsoli); 7,10 (bs,2H,NH ₂); 7,80-9,86 (m,5H,Py ja NH)
33	4-NHCOCH ₃	22		(CF ₃ COOD): 2,46 (s,3H,COCH ₃); 3,47 ja 3,80 (AB,J=18Hz,2H,S- CH ₂); 4,21 (s,3H,OCH ₃); 5,12- 6,35 (m,4H,CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,35 (s,1H,tiatsoli); 8,26 ja 8,73 (AA' BB', J=6Hz,4H,Py)

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	$^1\text{H-NMR}: \delta$ (ppm)
34		28	Vaihtoehto 6, lisätään 20 % aseto- nia reaktioväliaineeseen	(CF_3COOD): 3,60 ja 3,87 (AB, $J=18\text{Hz}$, 2H, S- CH_2); 4,20 (s, 3H, O CH_3); 5,28-6,38 (AB, 3H, CH_2 -Py); 5,37 (d, $J=5\text{Hz}$, C_6 -laktaami-H); 6,08 (d, $J=5\text{Hz}$, C_7 -laktaami-H); 7,38 (s, 1H, tiatsoli); 8,15-9,41 (m, 8H, Py)
35		57	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen asetoni/vettä 2:1	(D_2O): 3,33 ja 3,63 (AB, $J=18\text{Hz}$, 2H, S- CH_2); 3,86 (s, 3H, O CH_3); 5,05-5,76 (m, 4H, CH_2 -Py ja 2 laktaami-H); 6,76 (s, 1H, tiatsoli); 6,53-6,80; 8,08-8,38; 9,00-9,15 (8H, Py)
36	$3-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	27	Uudelleen kromatogra- fiointi XAD-2:lla vettä käyttäen	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$): 1,54 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_2 - CH_3); 3,33 -4,14 (AB, 2H, S- CH_2); 4,23 (s, 3H, O CH_3); 4,66 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2CH_3); 5,35-6,36 (m, 4H, CH_2 - Py ja 2 laktaami-H); 7,37 (s, 1H, tiatsoli); 8,13-9,67 (m, 4H, Py)

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	$^1\text{H-NMR}: \delta \text{ (ppm)}$
37	4-CO ₂ C ₂ H ₅	48		(D ₆ -DMSO): 1,35 (5, J=7Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 3,77 (s, 3H, OCH ₃); 4,22-5,62 (m, 6H, CH ₂ CH ₃ , CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 6,62 (s, 1H, tiatsoli); 7,08 (bs, 2H, H ₂ N-tiatsoli); 8,44 (AA' BB', J=6Hz, 2H, Py); 9,33-9,63 (m, 5H, Py ja amidi)
38	3-CH ₂ -CO ₂ H	19	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen asetoni/vettä 4:1	(F ₃ CCO ₂ D): 3,55 ja 3,81 (AB, J=19Hz, 2H, S-CH ₂); 4,17 (s, 2H, CH ₂ CO ₂ H); 4,22 (s, 3H, OCH ₃); 5,28-6,36 (m, 4H, CH ₂ =y ja 2 laktaami-H); 7,36 (s, 1H, tiatsoli); 7,97-9,04 (m, 4H, Py);
39	3-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	47	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen asetoni/vettä 4:1	(F ₃ CCO ₂ D): 1,39 (t, J=7Hz, CH ₂ CH ₃); 3,29-4,55 (m, 9H, S-CH ₂ , Py-CH ₂ , CH ₂ -CH ₃ ja OCH ₃); 5,29-6,33 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,36 (s, 1H, tiatsoli); 7,95-9,02 (m, 4H, Py)

Esimerkki	Substituentti	Saanto g:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)
40	4-CONHC ₂ H ₅	28	Uudelleen kromatogra- fiointi käyttäen asetoni/vettä 4:1	(CF ₃ COOD): 1,43 (t, 3H, CH ₂ CH ₃); 3,25-4,23 (m, 4H, SCH ₂ ja CH ₂ CH ₃); 4,22 (s, 3H, OCH ₃); 5,12- 6,35 (m, 4H, CH ₂ Py + 2 laktaami-H); 7,37 (s, 1H, tiatsoli); 8,62 ja 9,24 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
41	4-CH ₂ CONH ₂	43		(D ₂ O): 3,23 ja 3,53 (AB, J=18Hz, 2H, S-CH ₂); 3,93 (s, 3H, OCH ₃); 5,22 (d, 1H, J=5Hz, C ₆ -laktaami-H); 5,31 ja 5,44 (AB, 2H, CH ₂ -Py); 5,81 (d, 1H, J=5Hz, C ₇ -laktaami-H); 6,92 (s, 1H, tiatsoli); 7,93 ja 8,80 (AA' BB', J=6Hz, 4H, Py)
42	3-CONH ₂	47		(CF ₃ COOD): 3,60 ja 3,83 (AB, J=18Hz, 2H, SCH ₂); 4,22 (s, 3H, OCH ₃); 5,33-6,38 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,36 (s, 1H, tiatsoli); 8,12-9,60 (m, 4H, Py)

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)
43	3-CONHCO ₂ C ₂ H ₅	17		(CF ₃ COOD): 1,40 (t, J=7Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 3,25-4,26 (m, 4H, S-CH ₂ , CH ₂ -CH ₃); 4,25 (s, 3H, OCH ₃); 5,28-6,40 (4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,38 (s, 1H, tiatsoli); 8,08-9,62 (m, 4H, Py)
44	4-CONHCO ₂ C ₂ H ₅	19		(CF ₃ COOD): 1,45 (t, J=7Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 3,25-4,61 (m, 4H, SCH ₂ ja CH ₂ CH ₃); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,25-6,40 (m, 4H, 2 laktaami-H ja CH ₂ -Py) 7,36 (s, 1H, tiatsoli); 8,42-9,30 (m, 4H, Py)
45	4-CONHC ₂ H ₅	43		(CF ₃ COOD): 1,38 (t, J=7Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 3,15-4,25 (m, 4H, S-CH ₂ , CH ₂ -CH ₃); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,28-6,33 (4H, CH ₂ -Py ja 2-laktaami-H); 7,36 (s, 1H, tiatsoli); 8,41-9,20 (AA' BB', J=7Hz, Py)

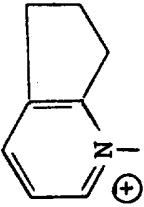
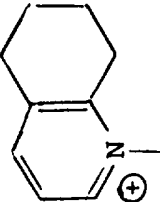
Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)
46	3-CON(C ₂ H ₅) ₂	36		(CF ₃ COOD): 1,22-1,53 (m, 6H, C ₂ H ₅); 3,15-4,25 (m, 6H, S-CH ₂ ja C ₂ H ₅); 4,25 (s, 3H, OCH ₃); 5,35-6,40 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2-laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 8,10- 9,22 (m, 4H, Py)
47	4-CN	31		(D ₂ O): 3,22 ja 3,42 (AB, J=17Hz, 2H, SCH ₂); 3,93 (s, 3H, OCH ₃); 5,15-5,92 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 6,93 (s, 1H, tiatsoli); 8,25-9,28 (AA' BB', 4H, Py)
48	4-SO ₂ NH ₂	26	Uudelleen kromatogra- fiointi XAD-2:lla vettä käyttäen	(CF ₃ COOD): 3,55 ja 3,92 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,30-6,33 (m, 4H, CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,40 (s, 1H, tiatsoli); 8,65 ja 9,15 (AA' BB', J=7Hz, 4H, Py)

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teo- reettises- ta määrästä	Huomautus	¹ H-NMR: δ (ppm)
-----------	---------------	--	-----------	-----------------------------

49	4-CH ₂ CH ₂ SO ₃ K	42	Uudelleen kromatogra- fiointi adsorptiohartsi HP 20:11ä, mitsubishi Co.	(D ₆ -DMSO): 2,30-4,05 (m, 6H, S-CH ₂ ja CH ₂ -CH ₂); 3,75 (s, 3H, OCH ₃); 4,75-5,72 (m, 4H, CH ₂ - Py ja 2 laktaami-H); 6,63 (s, 1H, tiatsoli); 7,12 (bs, 2H, NH ₂); 7,96 ja 9,25 (AA' BB', J=7Hz, 4H, Py); 9,45 (d, J=8Hz, NH)
----	---	----	---	--

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. vaihtoehdossa b, saadaan seuraavassa esitettyjä yhdisteitä, jotka vastaavat yleistä kaavaa I, jossa R¹ = vety ja R² = metyyli ja jotka ryhmänä A sisältävät taulukon 4 toisessa sarakkeessa ilmoitetun substituentin.

Taulukko 4

Esimerkki	Substituentti	Saanto %:na teoreet- tisesti mää- räästä	Huomautus	$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)
50		48	Uudelleen kromato- grafiointi käyttä- en asetoni/vettä 4:1. Reaktioaika 3 päivää 23°C ja 2 tun- tia 50°C lisäten 30% asetonia reaktioväli- aineeseen.	(CF ₃ COOD): 2,40-2,70 (m,2H, syklopenteeni-H); 3,22-4,23 (m,6H,4-syklopenteeni-H ja S-CH ₂); 4,23 (s,3H,0CH ₃); 5,28-6,36 (m,4H,CH ₂ -Py ja 2 laktaami-H); 7,37 (s,1H, tiatsoli); 7,66-8,58 (m,4H,Py)
51		38	Uudelleen kromato- grafiointi käyt- tään asetoni/vettä 4:1 Reaktioaika 3 päivää 23°C ja 2 tuntia 50°C lisäten 30% ase- tonia reaktioväli- aineeseen.	(CF ₃ COOD): 2,10 (m,4H,syklo- hekseeni-H); 3,18 (m,4H,syklo- hekseeni-H); 3,50 ja 3,70 (AB, J=19Hz,2H,S-CH ₂); 4,25 (s, 3H,0CH ₃); 5,38 (d,J=5Hz,C ₆ - laktaami-H); 5,55 ja 5,80 (AB, 2H,CH ₂ -Py); 6,08 (d,J=5Hz,C ₇ - laktaami-H); 7,39 (s,1H,tiatsoli); 7,65-8,58 (m,3H,Py)

Esimerkki 52

7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-etoksi-imino-
asetamido/-3-(1-pyridiniummetyyli)-kef-3-em-
4-karboksylaatti

5 Seosta, jossa on 7,25 g (15 mmol) 7-/2-(2-ami-
notiatsol-4-yyli)-2-syn-etoksi-imino-asetamido/-kefalospo-
raanihappoa, 1,38 g (16,5 mmol) natriumvetykarbonaat-
tia, 41,5 g (250 mmol) kaliumjodidia, 5,92 g (75 mmol)
pyridiiniä ja 20 ml vettä sekoitetaan 5 tunnin ajan
10 60°C:ssa. Jäädytyskuivauksen jälkeen saatu jäännös
liuotetaan pieneen määrään asetoni/vettä ja kromatogra-
fioidaan silikageelillä (Merck 0,063 - 0,20 mm, 40 x
4 cm-pylväs). Kaliumjodidi eluoidaan asetoni/vedellä
(20:1) ja sitten otsikonyhdiste eluoidaan asetoni/ve-
dellä (4:1). Raakatuote kromatografioidaan silikagee-
15 lillä (Merck Lobar-pylväs, noin 1 bar, asetoni/vesi 4:1).
Jäädytyskuivaamalla tuotefraktiot saadaan 3,4 g otsikon-
yhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1,21 (t, J=7Hz, 3H, CH₂-CH₃);
20 4,08 (q, J=7Hz, 2H, CH₂-CH₃);
4,85-5,73 (m, 4H, CH₂Py ja
2 laktaami-H); 6,65 (s, 1H,
tiatsoli), 7,12 (bs, 2H, H₂N-
tiatsoli); 8,08-9,47 ppm (m,
25 6H, Py ja amidi)

IR (KBr): 1775 cm⁻¹ (laktaami-CO)

Seuraavia yhdisteitä valmistetaan vastaavasti
kuten esimerkissä 52:

Esimerkki 53

30 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-etoksi-imino-
asetamido/-3-/(3-metyyli-1-pyridinium)metyyli/-
kef-3-em-4-karboksylaatti

Väritön kiinteä aine, saanto 47 % teoreettises-
ta määrästä.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ =1,19 (t, J =7Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
 2,48 (m, DMSO ja Py-CH_3);
 3,29 (bs, $\text{H}_2\text{O} + \text{S-CH}_2$);
 4,08 (q, J =7Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
 4,85-5,71 (m, 4H, CH_2Py ja
 2 laktaami-H); 6,63 (s, 1H,
 tiatsoli); 7,01 (bs, 2H, $\text{H}_2\text{N-}$
 tiatsoli); 7,85-9,46 ppm
 (m, 5H, Py ja amidi).

10 Esimerkki 54

7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-etoksi-imino-
 asetamido/-3-/(4-hydroksimetyyli-1-pyridinium)-
 kef-3-em-4-karboksylaatti

15 Väritön kiinteä aine, saanto 52 % teoreettisesta
 määrästä.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMS}$): δ = 1,21 (t, J =7Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
 3,31 (bs, $\text{H}_2\text{O} + \text{S-CH}_2$);
 4,10-5,72 (m, 9H, CH_2CH_3 , CH_2OH ,
 CH_2Py ja 2 laktaami-H); 6,63
 20 (s, 1H, tiatsoli); 6,90-7,30 (m,
 3H, H_2N ja 1 Py-H); 7,92-9,45
 (m, 4H, 3 Py-H ja amidi).

Esimerkki 55

25 7-/2-(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-2-syn-
 metoksi-imino-asetamido/-3-/(2-metyyli-1-
 pyridinium)-metyyli/-kef-3-em-4-karboksylaatti
 Seosta, jossa on 0,98 g (2 mmol) 7-/2-(2-amino-
 5-klooritiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-imino-asetamido/-
 kefalosporaanihappoa, 0,18 g (22 mmol) natriumvetykarbo-
 30 naattia, 6,6 g (40 mmol) kaliumjodidia, 1,8 g (20 mmol)
 2-pikoliinia ja 8 ml vettä sekoitetaan 5 tunnin
 ajan 60°C :ssa. Tällöin pH pidetään lisäämällä tilapäi-
 sesti natriumvetykarbonaattia arvossa 6,5-7. Laimenne-
 taan 70 ml:lla asetonia ja kromatografioidaan silika-
 35 geelillä (Merck 0,063 - 0,20 mm, pylväs 10 x 2 cm).

Asetoni/vedellä (7:1) eluoidaan kaliumjodidi, ja sitten asetoni/vedellä (3:1) otsikonyhdiste. Raakatuote (0,2 g) kromatografioidaan uudelleen silikageelillä (Merck "Lobar"-pylväs B, noin 1 bar, asetoni/vesi 3:1). Jäädytyskuivaamalla tuotefraktiot saadaan 0,13 g yhdistettä värittömänä kiinteänä aineena vähäisten määrien $\Delta 2$ -isomeeriä ohella.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): $\delta = 2,98$ (s, 3H, Py- CH_3);
 3,51 ja 3,74 (AB, $J=19\text{Hz}$,
 2H, S- CH_2); 4,20 (s, 3H, O CH_3);
 5,34-6,11 (m, 4H, CH_2 -Py ja
 2 laktaami-H); 7,77-8,73 ppm
 (m, 4H, Py)

IR (KBr): 1770 cm^{-1} (laktaami-CO).

Seuraavaa yhdistettä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 55.

Esimerkki 56

7-/2-(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-2-syn-
 metoksi-imino-asetamido/-3-/(4-metyyli-1-pyri-
 dinium)-metyyli/-kef-3-em-4-karboksylaatti

$^1\text{H-NMR}$: ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): $\delta = 2,75$ (s, 3H, Py- CH_3);
 3,49 ja 3,77 (AB, $J=19\text{Hz}$,
 2H, S- CH_2); 4,19 (s, 3H, O CH_3);
 5,16-6,20 (m, 4H, CH_2 -Py ja
 2 laktaami-H); 7,86 ja 8,76
 ppm (AA' BB', $J=6\text{Hz}$, 4H, Py).

Huomautus: uudelleenkromatografioitaessa saadaan vähäisiä määriä $\Delta 2$ -isomeeriä.

Esimerkki 57

7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-imino-
asetamido/-3-/(4-etyyli-1-pyridinium)-metyyli/-
kef-3-em-4-karboksylaatti

5 (Menetelmä b)

a) 7-tert.-butoksikarbonyyliaminofelalosporaani-
happo

Seoksen, jossa on 12,8 g (50 mmol) 7-amino-
kefalosporaanihappoa, 20,3 g (0,1 moolia) bistrimetyy-
10 lisilyyliasetamidia, 22 g (0,1 moolia) di-tert.-butyyli-
dikarbonaattia ja 150 ml metyleenidikloridia annetaan
seistä 10 päivän ajan huoneenlämpötilassa. Liuosta se-
koitetaan sitten 3 tunnin ajan sen jälkeen kun on li-
sätty 200 ml jäävettä. Imusuodatetaan reagoimattomas-
15 ta 7-aminokefalosporaanihaposta, orgaaninen faasi ero-
tetaan ja vesifaasi uutetaan vielä kaksi kertaa mety-
leenikloridilla. Orgaaninen faasi pestään useita ker-
toja vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Liuot-
timen haihduttamisen jälkeen jää jäljelle 11 g (59 %
20 teoreettisesta määrästä) amorfista kellertävää tuotetta.

NMR (D_6 -DMSO): δ = 1,41 (s, 9H, tert.-butyyli);
2,00 (s, 3H, asetyyli); 2,80-3,61
3,6 (2H, $SCH_2 + H_2O$);
4,50-5,07 (m, 3H, C_6 -laktaami-H)
25 ja CH_2OAc); 5,41 (dd, $J=4,5$
ja 9Hz, C_7 -laktaami-H);
7,90 ppm (d, $J=9Hz$; NH).

IR (KBr): 1785 (laktaami-CO), 1725 cm^{-1} (esteri)

30 b) 7-tert.-butoksikarbonyyliamino-3-/(4-etyyli-
1-pyridinium)metyyli/-kef-3-em-4-karboksy-
laatti

Seosta, jossa on 7,44 g (20 mmol) 7-tert.-butok-
si-karbonyyliaminokefalosporaanihappoa, 66 g (0,4 moolia)
kaliumjodidia, 16 g (0,14 moolia) 4-etyylipyridiiniä
35 ja 30 ml vettä sekoitetaan 6 tunnin ajan 75°C:ssa. Seos
kromatografoidaan silikageelillä vastaavasti kuten

esimerkissä 1. Otsikonyhdiste eluoidaan asetoni/vedellä (3:1). Saanto: 2,4 g (30 % teoreettisesta määrästä) amorfista tuotetta jäädytyskuivauksen jälkeen.

NMR (D_6 -DMSO): δ = 1,05-1,48 (s,t,9H,tert.

5 butyyli ja 3H,CH₂CH₃);
2,70-3,72 (2H,SCH₂ ja H₂O);
4,02-5,62 (m,6H,CH₂CH₃,
2 laktaami-H ja CH₂N);
7,63-9,44 ppm (m,5H,NH ja
10 4-Py-H)

IR (KBr): 1780 (laktaami-CO), 1710 cm⁻¹ (esteri).

c) 7-amino-3-/(4-etyyli-1-pyridinium)-metyyli/-
kef-3-em-4-karboksylaatti

Liuoksen, joka koostuu 2,10 g:sta (5 mmol) 7-tert.-
15 butoksikarbonyyliamino-3-/(4-etyyli-1-pyridinium)-me-
tyyli/-kef-3-em-4-karboksylaattia 20 ml:ssa trifluori-
etikkahappoa ja 0,2 ml:sta anisolia annetaan seistä 30
min. ajan 10-20°C:ssa. Trifluorietikkahapon tislauksen
jälkeen kiteytetään jäännös hiertämällä useita kertoja
20 eetterin kanssa. Liuotetaan 5 ml:aan vettä natriumbi-
karbonaatin avulla ja liuos kromatografioidaan Servachroma-
XAD-2-adsorbenttihiartsilla (2x40cm-pylväs) käyttäen
vettä. Sen jälkeen kun on ensin juoksetettu 400 ml, ot-
sikonyhdiste eluoidaan. Tuotefraktiot jäädytyskuiva-
25 taan ja saadaan 1,65 g (78 % teoreettisesta määrästä)
väritöntä kiinteätä ainetta.

NMR (CF₃COOD): δ = 1,47 (t,J=7Hz,3H,CH₂CH₃);
3,03 (q,J=7Hz,2H,CH₂CH₃);
3,60 ja 3,78 (AB,J=19Hz,
30 2H,SCH₂), 5,25-5,72 (m,4H,
2 laktaami-H ja 5,25
CH₂N), 7,75 ja 8,63 ppm
(AA' BB', J=6Hz,4Py-H).

IR (KBr): 1785 cm⁻¹ (laktaami-CO)

d) 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-
imino-asetamido/-3-/(4-etyyli-1-pyridinium)-
metyyli/-kef-3-em-4-karboksylaatti

1 g (5 mmol) 2-(2-amino-1,3-tiatsol-4-yyli)-2-
5 syn-metoksi-imino-etikkahappoa suspensoidaan 20 ml:aan
metyleenidikloridia. Sen jälkeen kun on lisätty 0,93 ml
(10 mmol) N,N-dimetyyliasetamidia, jäähdytetään -5°C:een
ja sekoittaen tiputetaan liuos, jossa on 0,75 g (7,5
mmoolia) fosgeenia 5 ml:ssa tolueenia. Sekoitetaan
10 edelleen 2 tunnin ajan -5°C:ssa ja -10°C:een jäähdyttä-
misen jälkeen lisätään seos, jossa on 1,60 g (3,8 mmol)
7-amino-3-/(4-etyyli-1-pyridinium)metyyli/-kef-3-em-
karboksylaattia, 1,1 ml (8 mmol) trietyyliamiinia, 2 g
(10 mmoolia) bistrimetyylisilyliasetamidia ja 20 ml
15 N,N-dimetyyliasetamidia, joka oli jäähdytetty -10°C:een.
Sekoitetaan 2 tunnin ajan -10°C:ssa edelleen, lisä-
tään 30 ml jäävettä ja sekoitetaan edelleen 30 min.
ajan 0-5°C:ssa sekä 1 tunnin ajan ilman jäähdytystä.
Liuotin poistetaan vakuuissa ja jäännös kromatografi-
20 oidaan vastaavasti kuten esimerkissä 1. silikageelil-
lä käyttäen asetoni/vettä (3:1). Jäädytyskuivaamalla
saadaan otsikonyhdiste 60 %:sena saantona. Se on kai-
kilta ominaisuuksiltaan identtinen esimerkin 1. yhdis-
teen kanssa.

25 Esimerkit 58-107

Vastaavasti kuten esimerkissä 57d valmistetaan
taulukkojen 3 ja 4 yhdisteitä vastaavista 7-amino-kef-
3-em-4-karboksylaatti-johdannaisista (yleinen kaava
III, valmistettu vastaavasti kuten esimerkissä 57 b,c)
30 ja 2-(2-amino-1,3-tiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-imino-
etikkahaposta. Yhdisteet ovat kaikilta ominaisuuksil-
taan identtisiä taulukkojen 3 ja 4 yhdisteiden kanssa.

Esimerkki 108

3-/ (4-syklopropyyli-1-pyridinium) metyyli/-7-
/2-syn-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
asetamido/-kef-3-em.-4-karboksylaatti

5 (Menetelmä a)

Seos, joka koostuu 4,55 g:sta (10 mmol) 7-/2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-imino-asetamido/-kefalosporaanihappoa, 1 g:sta (10 mmol) kaliumvetykarbonaattia ja 2,38 g:sta (20 mmol) 4-syklopropyyli-pyridiiniä 25 ml:ssa vettä, saatetaan pH-arvoon 6,5, lisäämällä 1,5 ml 2n etikkahappoa ja sitten kuumentaan 3 tunnin ajan sekoittaen 60-63°C:ssa.

Jäähdytymisen jälkeen seos laimennetaan 50 ml:lla asetonia ja kromatografoidaan 400 g:lla silikageeliä (Merck 0,063-0,2 mm) käyttäen asetoni/vettä (2:1). Sen jälkeen kun on ensin juoksutettu 800 ml, eluoidaan otsikonyhdiste. Jäädytyskuivattu raakatuote kromatografoidaan uudelleen "Lobar C"-pylväällä (MERCK) käyttäen asetoni/vettä (2:1). Jäädytyskuivaamalla tuotefraktiot saadaan 1 g (19,5 % teoreettisesta määrästä) väritöntä amorfista kiinteätä ainetta.

¹H-NMR (CF₃CO₂D): δ = 1,17-2,51 (m, 5H, syklopropyyli);
3,48 ja 3,76 (AB, J = 19 Hz, 2H, SCH₂); 4,24
(s, 3H, OCH₃); 5,12-6,19 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-H);
7,41 (s, 1H, tiatsoli);
7,65 ja 8,68 ppm (AA' BB', J = 7 Hz, 4H, Py).

30 Menetelmä b)

Seosta, jossa on 5 g (25 mmol) 2-(2-amino-1,3-tiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-imino-etikkahappoa, 3,8 g (25 mmol) 1-hydroksi-1H-bentsotriatsolihydraattia, 5,7 g (27,5 mmol) disykloheksyylikarbodi-imidiä ja 125 ml N,N-dimetyyliformamidia sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneen

lämpötilassa. Seos suodatetaan, jäädytetään 0°C:een ja lisätään liuokseen, jossa on 10,1 g (25 mmol) 7-amino-3-/(4-syklopropyyli-1-pyridinium)metyyli/-kef-3-em-4-karboksylaatti-dihydrokloridia, 50 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 8 ml (63,5 mmol) N,N-dimetyyli-aniliinia. Annetaan seistä yön ajan huoneenlämpötilassa, imusuodatetaan sakasta ja suodos tiputetaan sekoittaen 1,5 litraan dietyylieetteriä. Amorfista sakkaa sekoitetaan asetonin kanssa, imusuodatetaan ja pestään asetonilla. Tämä raakatuote liuotetaan 200 ml:aan vettä, suodataan pienestä määrästä liukenemattomia aineosia ja vesipitoinen liuos jäädytyskuivataan. Saadaan 8,8 g (68 % teoreettisesta määrästä) väritöntä kiinteätä ainetta. Yhdiste on kaikilta ominaisuuksiltaan identtinen edellä menetelmän a) mukaan saadun yhdisteen kanssa.

Esimerkki 109

3-/(3,4-dihydro-2H-pyrano/3,2-c/pyridinium)-metyyli/-7-/2-syn-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-kef-3-em-4-karboksylaatti

Seosta, jossa on 6,83 g (15 mmol) 7-/2-amino-tiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-imino-asetamido/-kefalosporaanihappoa, 1,5 g (15 mmol) kaliumvetykarbonaattia, 24 g (0,25 moolia) kaliumrodanidia, 25 ml vettä ja 3,4 g (25 mmol) 3,4-dihydro-2H-pyrano/3,2-c/pyridiiniä (H.Sliwa und G.Cordonnier, J.Het. Chemistry 12, 1809 (1975)), ja jonka pH oli saatettu lisäämällä 2,4 g 85 %:sta fosforihappoa arvoon 6,8, sekoitetaan 2 tunnin ajan 68-70°C:ssa. Jäähdytymisen jälkeen lisätään 200 ml asetonia ja seosta kromatografoidaan 400 g:lla silikageeliä (Merck 0,063-0,2 mm). Suolat eluoidaan asetoni/vedellä (8:1) ja tuote asetoni/vedellä (2:1). Tuotefraktiot lyofilisoidaan ja lyofilisaatti kromatografoidaan uudelleen "Lobar-C"-pylväällä (Merck AG) käyttäen asetoni/vettä (2:1). Jäädytyskuivaamalla tuotefraktiot saadaan 0,9 g otsikonyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 2,00-2,45 (m, 2H, pyraani-H);
2,75-3,30 (m, 2H, pyraani-H),
3,52 ja 3,75 (AB, J = 19 Hz,
2H, SCH_2); 4,25 (s, 3H, OCH_3);
5
4,40-4,85 (m, 2H, pyraani-H);
5,15-6,20 (m, 4H, CH_2Py ja
2-laktaami-H); 7,35-7,45 (m,
1Py-H ja 1-tiatsoli-H); 8,30 -
8,65 ppm (m, 2H, Py).

- 10 Vastaavasti kuten esimerkissä 109 saadaan seuraavassa esitettyjä yhdisteitä, jotka vastaavat yleistä kaavaa I, jossa R^1 = vety ja R^2 = metyyli ja jotka sisältävät pyridiniumryhmässä (A kaavassa I) taulukon 5 toisessa sarakkeessa ilmoitetut substituentit.
- 15 Substituenttien luku ilmoittaa kulloinkin substituentin tai substituenttien tarkan aseman pyridiniumryhmässä.

Taulukko 5

Esimerkki Substituentti Saanto teoreettisesti mää-
räästä

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)

110	3-iso- C_3H_7	22	(CF_3CO_2): 1,44 (d, J = 7 Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,04-4,08 (m, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ja SCH_2); 4,22 (s, 3H, OCH_3); 5,26-5,29 (m, 4H, CH_2 -Py ja 2 laktaami-H); 7,38 (s, 1H, tiatsoli); 7,91-8,84 (m, 4H, Py)
111	2- CH_3 -5- CH_3	23	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 2,59 (s, 3H, PyCH_3); 2,93 (s, 3H, PyCH_3); 3,46 ja 3,66 (AB, J = 19 Hz, 2H, SCH_2); 4,25 (s, 3H, OCH_3); 5,36-6,13 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,40 (s, 1H, tiatsoli); 7,77-8,65 (m, 3H, Py)
112	2- CH_3 -4- CH_3	17	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 2,70 (s, 3H, CH_3); 2,91 (s, 3H, CH_3); 3,47 ja 3,67 (AB, J = 19 Hz, 2H, SCH_2); 4,24 (s, 3H, OCH_3); 5,34-6,11 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,37 (s, 1H, tiatsoli); 7,65-8,56 (m, 3H, Py)

Esimerkki Substituentti Saanto
teoreetti-
sesta mää-
räästä

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)

113	2-CH- $\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	28	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 0,80-2,24 (m, 10H, $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$); 3,17-3,97 (m, 3H, $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ja SCH_2); 4,25 (s, 3H, OCH_3); 5,14-6,12 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,40 (s, 1H, tiatsoli); 7,80-8,90 (m, 4H, Py)
114	3- CH_3 -4- C_2H_5	18	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,44 (t, J = 7Hz, 3H, CH_2CH_3); 2,59 (s, 3H, PyCH_3); 3,03 (q, J = 7Hz, CH_2CH_3); 3,50 ja 3,76 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH_2); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 5,16-6,26 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,93 ja 8,66 (AA' BB', J = 6Hz, 3H, Py)
115	4- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	8	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 3,46 ja 3,77 (AB, J = 18Hz, 2H, SCH_2); 4,22 (s, 3H, OCH_3); 4,32 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,13-6,19 (m, 4H, CH_2 -Py ja 2 laktaami-H); 7,05-7,46 (m, 6H, C_6H_5 ja tiatsoli); 7,81 ja 8,78 (AA' BB', J = 6Hz, Py)

Saanto
teoreetti-
sesta mää-
räästä

Esimerkki Substituentti

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)

116	4-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ Cl	7	(CF ₃ CO ₂ D): 3,47 ja 3,78 (AB, J = 18Hz, 2H, SCH ₂); 4,24 (s, 3H, OCH ₃); 4,33 (s, 2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 5,18-6,23 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,05-7,46 (m, 5H, C ₆ H ₄ ja tiatsoli); 7,87 ja 8,83 (AA' BB', J = 6Hz, 4H, Py)
117		11	(CF ₃ CO ₂ D): 3,57 ja 3,85 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,22 (s, 3H, OCH ₃); 5,36-6,39 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,39 (s, 1H, tiatsoli); 7,63 (s, 5H, C ₆ H ₅); 8,03-9,20 (m, 4H, Py)
118	3-CH ₂ -CH=CH ₂	21	(CF ₃ CO ₂ D): 3,23-4,07 (m, 4H, CH-CH ₂ ja SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,09-6,31 (m, 7H, CH=CH ₂ , CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,38 (s, 1H tiatsoli); 7,91-8,93 (m, 4H, Py)

Esimerkki Substituentti Saanto
teoreettis-
esta mää-
räästä

¹H-NMR: δ (ppm)

119	3-CH ₂ -C=CH ₂ CH ₃	20	(CF ₃ CO ₂ D): 1,79 (s, 3H, CCH ₃); 3,21-4,23 (m, 7H, SCH ₂ , CH ₂ C ja OCH ₃); 4,80-6,31 (m, 6H, C=CH ₂ , CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,40 (s, 1H, tiatsoli); 7,92-8,91 (m, 4H, Py)
120	3-CH=CH-CH ₃	23	(CF ₃ CO ₂ D): 2,06 (d, J = 6Hz, 3H, CH-CH ₃); 3,51 ja 3,80 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,22-6,79 (m, 6H, CH=CH, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 7,86-8,82 (m, 4H, Py)
121	4-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	23	(CF ₃ CO ₂ D): 2,40-3,27 (m, 4H, CH ₂ -CH ₂); 3,48 ja 3,78 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,24 (s, 3H, OCH ₃); 4,90-6,24 (m, 7H, CH=CH ₂ , CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,96 ja 8,81 (AA' BB', J = 6Hz, 4H, Py)

Esimerkki Substituentti

Saanto teoreettisesti määrätty

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)

122	5-OH-2-CH ₃	13	(CF ₃ CO ₂ D): 2,86 (s, 3H, PYCH ₃); 3,51 ja 3,72 (AB, J = 18Hz, 2H, SCH ₂); 4,26 (s, 3H, OCH ₃); 5,37-6,13 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,66-8,39 (m, 3H, Py)
123	3-OH-4-CH ₃	22	(CF ₃ CO ₂ D): 2,60 (s, 3H, CH ₃); 3,45 ja 3,80 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,15-6,25 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,70-8,75 (m, 3H, Py)
124	4-CH-C ₂ H ₅ OH	18	(CF ₃ CO ₂ D): 1,13 (t, J = 7Hz, 3H, CH ₃); 1,90-2,28 (m, 2H, CH ₂ CH ₃); 3,53 ja 3,81 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,07-6,27 (m, 5H, CHOH, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,38 (s, 1H, tiatsoli); 8,15 ja 8,94 (AA' BB', J = 6Hz, 4H, Py)

4

70715

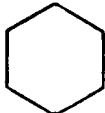
Esimerkki Substituentti Saanto teoreettisesti määrätään

¹H-NMR: δ (ppm)

125	3-CH-C ₂ H ₅ OH	14	(CF ₃ CO ₂ D): 1,11 (t, J = 7Hz, 3H, CH ₃); 1,93-2,28 (m, 2H, CH ₂ CH ₃); 3,55 ja 3,82 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,07-6,34 (m, 5H, CHOH, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,39 (s, 1H, tiatsoli); 8,01-9,14 (m, 4H, Py)
126	CH ₃ 3-CH ₂ -C-OH CH ₃	28	(CF ₃ CO ₂ D): 1,47 (s, 6H, C(CH ₃) ₂); 3,23 (bs, 2H, PyCH ₂); 3,54 ja 3,81 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,24 (s, 3H, OCH ₃); 5,29-6,33 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,96-9,00 (m, 4H, Py)
127	2-CH ₂ OH-4-CH ₃	21	(CF ₃ CO ₂ D): 2,75 (s, 3H, CH ₃); 3,45 ja 3,75 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,15-6,20 (m, 6H, CH ₂ Py, CH ₂ OH ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,60-8,75 (m, 3H, Py)

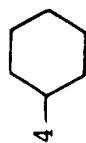
Esimerkki Substituentti Saanto
teoreetti-
sesta mää-
räästä

¹H-NMR: δ (ppm)

128	2-CH (CH ₂ OH) ₂	8	(CF ₃ CO ₂ D): 3,35-4,57 (m, 10H, CH, SCH ₂ , 2 CH ₂ OH, OCH ₃); 5,25-6,25 (m, 4H, CH ₂ Py, 2 laktaami-H); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 7,85-8,95 (m, 4H, Py)
129	4-CH ₂ CH(OH)CH ₃	14	(CF ₃ CO ₂ D): 1,52 (d, J = 7Hz, 3H, CH ₃); 3,10-4,00 (m, 4H, PyCH ₂ ja SCH ₂); 4,00-4,60 (m, 4H, OCH ₃ -singletti ja CH); 5,25-6,35 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 8,07 ja 8,90 (AA' BB', J = 6Hz, 4H, Py)
130	4-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	14	(CF ₃ CO ₂ D): 2,02-2,48 (m, 2H, CH ₂ CH ₂); 2,97-4,23 (m, 9H, PyCH ₂ , CH ₂ O, SCH ₂ ja OCH ₃); 5,27-6,27 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,39 (s, 1H, tiatsoli); 7,97 ja 8,85 (AA' BB', J = 6Hz, 4H, Py)
131	3- 	27	(CF ₃ CO ₂ D): 1,29-2,17 (m, 10H, sykloheksyyli); 2,67-08 (m, 3H, sykloheksyyli ja SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,22-6,39 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,39 (s, 1H, tiatsoli); 8,03-9,21 (m, 4H, Py)

Esimerkki Substituentti Saanto
teoreetti-
sesta mää-
räästä

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)



132

28

($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,23-2,24 (m, 10H, CH_2 -sykloheksyyli); 2,82-4,10 (m, 3H, CH -sykloheksyyli, SCH_2); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 5,18-6,23 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,39 (s, 1H, tiatsoli); 7,93 ja 8,82 (AA' BB', J = 6Hz, 4H, Py)



133

19

($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,38-4,23 (m, 14H, syklopentyli, SCH_2 ja OCH_3); 5,23-6,30 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,39 (s, 1H, tiatsoli); 7,88-8,83 (m, 4H, Py)



134

26

($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,71-2,68 (m, 8H, sykloheksenyli), 3,53-3,77 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH_2); 4,23 (s, 3H, OCH_3), 5,14-6,19 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,16 (bs, 1H, sykloheksenyli) 7,40 (s, 1H, tiatsoli); 8,03 ja 8,69 (AA' BB', J = 7Hz, 4H, Py)



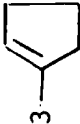
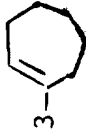
135

25

($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,69-2,04 (bs, 4H, sykloheksenyli); 2,21-2,60 (m, 4H, sykloheksenyli); 3,51 ja 3,80 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH_2); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 5,24-6,28 (m, 4H, CH_2Py ja 2-laktaami-H); 6,51-6,73 (m, 1H, sykloheksenyli); 7,37 (s, 1H, tiatsoli); 7,85-8,93 (m, 4H, Py)

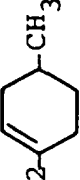
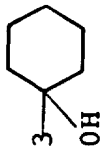
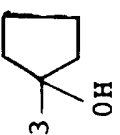
Esimerkki Substituentti Saanto
teoreetti-
sesta mää-
räästä

$^1\text{H-NMR: } \delta \text{ (ppm)}$

136		20	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,99-3,03 (m, 6H, syklopentenyyli); 3,50 ja 3,77 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,24 (s, 3H, OCH_3); 5,15-6,19 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,22 (bs, 1H, syklopentenyyli); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,99 ja 8,70 (AA' BB', $J = 6\text{Hz}$, 4H, Py)
137		18	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 2,03-3,03 (m, 6H, syklopentenyyli); 3,53 ja 3,81 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 5,28-6,32 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 6,79 (bs, 1H, syklopentenyyli); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,98-8,97 (m, 4H, Py)
138		23	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,55-2,06 (m, 6H, sykloheptenyli); 2,33-2,84 (m, 4H, sykloheptenyli); 3,51 ja 3,80 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_3); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 5,24-6,61 (m, 5H, CH_2Py 2 laktaami-H ja sykloheptenyli-H); 7,39 (s, 1H, tiatsoli); 7,85-8,86 (m, 4H, Py)

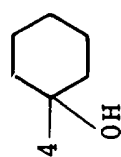
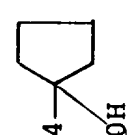
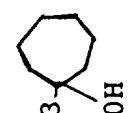
Esimerkki Substituentti Saanto
teoreetti-
sesta mää-
räästä

¹H-NMR: δ (ppm)

139		16	(CF ₃ CO ₂ D): 1,04-2,69 (m, 10H, metyyliisykloheksenyylä); 3,52 ja 3,80 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,24-6,32 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 6,62 (m, 1H, metyyliisykloheksenyylä); 7,40 (s, 1H, tiatsoli); 7,85-8,94 (m, 4H, Py)
140		20	(CF ₃ CO ₂ D): 1,68-2,21 (bs, 10 H, sykloheksenyylä); 3,55 ja 3,79 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,34-6,27 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,37 (s, 1H, tiatsoli); 7,37-9,29 (m, 4H, Py)
141		18	(CF ₃ CO ₂ D): 2,19 (bs, 8H, syklopentyylä); 3,54 ja 3,82 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃), 5,35-6,30 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,37 (s, 1H, tiatsoli); 7,97-9,30 (m, 4H, Py)

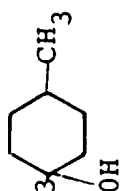
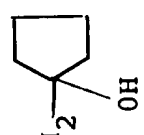
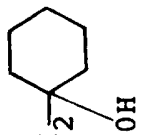
Esimerkki Substituentti
Saanto teoreettisesti määrätään

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)

142		22	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,95 (bs, 10 H, sykloheksyyli); 3,51 ja 3,83 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,24 (s, 3H, OCH_3); 5,24-6,26 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,39 (s, 1H, tiatsoli); 8,27 ja 8,93 (AA' BB', $J = 6\text{Hz}$, 4H, Py)
143		15	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 2,17 (bs, syklopentyyli); 3,52 ja 3,82 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 5,26-6,28 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,39 (s, 1H, tiatsoli); 8,25 ja 8,91 (AA' BB', $J = 7\text{Hz}$, 4H, Py)
144		21	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,84 (bs, 8H, sykloheptyyli); 2,17 (bs, 4H, sykloheptyyli); 3,54 ja 3,81 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 5,35-6,29 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,38 (s, 1H, tiatsoli); 7,97-9,28 (m, 4H, Py)

Esimerkki Substituentti Saanto teoreettisesti määrästä

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)

145		16	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 0,98-2,48 (m, 12H, metyyliisykloheksyyli); 3,56 ja 3,80 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 5,36-6,30 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,39 (s, 1H, tiatsoli); 7,92-9,32 (m, 4H, Py)
146		17	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,91 (bs, 8H, syklopentyyli); 3,39 (bs, 2H, PyCH_2); 3,58 ja 3,82 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,24 (s, 3H, OCH_3); 5,23 - 6,27 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 8,08 ja 8,87 (AA' BB', $J = 6\text{Hz}$, 4H, Py)
147		22	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,71 (bs, 10 H, sykloheksyyli); 3,27 (bs, 2H, PyCH_2); 3,59 ja 3,81 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 5,19-6,25 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 8,03 ja 8,86 (AA' BB', $J = 6\text{Hz}$, 4H, Py)

Esimerkki Substituentti

Saanto

teoreetti-
sesta mää-
räästä

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)

148		21	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,83-2,30 (m, 4H, pyranyyli); 3,03-4,66 (m, 10 H, pyranyyli, SCH_2 ja OCH_3); 5,21-6,26 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,39 (s, 1H, tiatsoli); 8,01 ja 8,93 (AA' BB', J = 6Hz, 4H, Py)
149	4- OCH_3 -3- CH_3	18	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 2,40 (s, 3H, CH_3); 3,45 ja 3,77 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH_2); 4,24 (bs, 6H, 2 x OCH_3); 5,03-6,20 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,38 (d, J = 7Hz, 1H, Py); 8,35-8,85 (m, 2H, Py)
150	3- OCH_3 -4- CH_3	23	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 2,60 (s, 3H; CH_3); 3,45 ja 3,82 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH_2); 4,13 (s, 3H, OCH_3); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 5,15-6,30 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 2H, tiatsoli); 7,72-8,60 (m, 3H, Py)

Esimerkki	Substituentti	Saanto teoreetti- sesta mää- räästä	$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)
151	3- OCH_3	21	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 3,50 ja 3,83 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,12 (s, 3H, OCH_3); 4,24 (s, 3H, OCH_3); 5,17-6,40 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 7,95-8,80 (m, 4H, Py)
152	4- OC_2H_5	18	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,60 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H, CH_3); 3,45 ja 3,80 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,24 (s, 3H, OCH_3); 4,30 (q, $J = 7\text{Hz}$, CH_2CH_3); 5,00-6,20 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,40 ja 8,70 (AA' BB', $J = 6\text{Hz}$, 4H, Py)
153	3- OC_2H_5	24	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,56 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H, CH_3); 3,46 ja 3,82 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,30 (q, $J = 7\text{Hz}$, CH_2CH_3); 4,24 (s, 3H, OCH_3); 5,15-6,35 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,90-8,75 (m, 4H, Py)

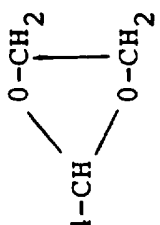
Esimerkki Substituentti Saanto teoreettisesti määrästä

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)

154	3-OCH(CH ₃) ₂	17	(CF ₃ CO ₂ D): 1,45 ja 1,55 (d, J = 6Hz, 6H, 2CH ₃); 3,45 ja 3,85 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,24 (s, 3H, OCH ₃); 4,85 (m, 1H, CH); 5,15-6,35 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,85-8,70 (m, 4H, Py)
155	3-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	19	(CF ₃ CO ₂ D): 1,11 (t, J = 7Hz, 3H, CH ₃) 1,62-2,35 (m, 2H, CH ₂); 3,50 ja 3,82 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,00-4,45 (m, 5H, CH ₂ ja OCH ₃); 5,15-6,35 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,90-8,75 (m, 4H, Py)
156	2-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	18	(CF ₃ CO ₂ D): 3,24-4,50 (m, 10 H, CH ₂ -CH ₂ , OCH ₃ ja OCH ₃); 5,05-6,15 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,40 (s, 1H, tiatsoli); 7,80-8,83 (m, 4H, Py)
157	4-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	12	(CF ₃ CO ₂ D): 1,33 (t, J = 7Hz, 3H, CH ₃); 3,27-4,40 (m, 11H, 3CH ₂ , SCH ₂ , OCH ₃); 5,15-6,30 (m, 4H, CH ₂ Py, 2 laktaami-H); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 8,07 ja 8,90 (AA' BB', J = 6Hz, 4H, Py)

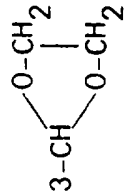
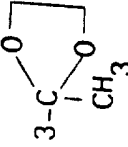
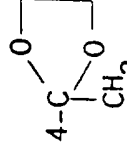
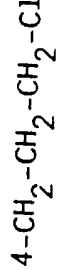
Esimerkki Substituentti Saanto teoreettisesti määrästä

¹H-NMR: δ (ppm)

158	2-CH ₂ -CH ₂ -O-C ₂ H ₅	20	(CF ₃ CO ₂ D): 1,33 (t, J = 7Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 3,49-4,26 (m, 1H, 3 CH ₂ , SCH ₂ , OCH ₃); 5,38-6,20 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 7,88-8,86 (m, 4H, Py)
159	4-COCH ₃	17	(CF ₃ CO ₂ D): 2,90 (s, 3H, CH ₃); 3,55 ja 3,85 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,24 (s, 3H, OCH ₃); 5,25-6,50 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 8,57 ja 9,30 (AA* BB', J = 6Hz, 4H, Py)
160	4-CH ₂ COCH ₃	12	(CF ₃ CO ₂ D): 2,53 (s, 3H, CH ₃); 3,50 ja 3,85 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,00-4,45 (m, 5H, CH ₂ ja OCH ₃); 5,20-6,35 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 8,02 ja 8,95 (AA' BB', J = 6Hz, 4H, Py)
161		19	(CF ₃ CO ₂ D): 3,53 ja 3,81 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 4,26 (s, 4H, OCH ₂) 5,30-6,33 (m, 5H, CH ₂ Py, 2 laktaami-H ja CH ₂); 7,39 (s, 1H, tiatsoli); 8,26 ja 9,04 (AA' BB', J = 7Hz, 4H, Py)

Esimerkki Substituentti Saanto teoreettisesti määrästä

¹H-NMR: δ (ppm)

162	21		(CF ₃ CO ₂ D): 3,59 ja 3,84 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,24 (s, 3H, OCH ₃); 4,30 (s, 4H, OCH ₂); 5,35-6,37 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 8,07-9,21 (m, 4H, Py)
163	18		(CF ₃ CO ₂ D): 1,86 (s, 3H, CH ₃); 3,55 ja 3,85 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 3,90-4,55 (m, 4H, dioksolaani-H); 4,25 (s, 3H, OCH ₃); 5,30-6,35 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,43 (s, 1H, tiatsoli); 8,00-8,35 (m, 1H, Py); 8,68-9,27 (m, 3H, Py)
164	19		(CF ₃ CO ₂ D): 1,83 (s, 3H, CH ₃); 3,50 ja 3,90 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₃); 3,90-4,55 (m, 4H, dioksolaani-H); 4,25 (s, 3H, OCH ₃); 5,20-6,40 (m, 4H, CH ₂ Py ja a laktaami-H); 7,43 (s, 1H, tiatsoli); 8,28 ja 9,03 (AA' BB', J = 6Hz, 4H, Py)
165	28		(CF ₃ CO ₂ D): 2,15-2,48 (m, 2H, CH ₂ CH ₂); 3,04-4,23 (m, 9H, PyCH ₂ , CH ₂ Cl, SCH ₂ , OCH ₃); 5,21-6,26 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,39 (s, 1H, tiatsoli); 7,98 ja 8,87 (AA' BB', J=6Hz, 4H, Py)

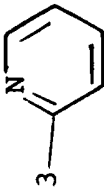
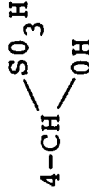
Esimerkki Substituentti Saanto teoreettisesti määrästä

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)

166	$3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$	16	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 2,13-3,77 (m, H, $\text{PY-CH}_2\text{-CH}_2$ ja SCH_2); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 5,26-6,33 (m, 4H, CH_2PY ja 2 laktaami-H); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 7,94-8,96 (m, 4H, PY)
167	$3\text{-C}\begin{array}{l} \text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{H} \end{array}$	29	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,03 (t, $\text{J}=7\text{Hz}$, 3H, CH_2CH_3); 1,66-2,01 (m, 2H, CH_2CH_3); 3,24-4,45 (m, 7H, SCH_2 , OCH_2 ja OCH_3); 5,30-6,37 (m, 4H, CH_2PY ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,33-9,20 (m, 5H, PY ja CH)
168	3-CF_3	9	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 3,55 ja 3,90 (AB, $\text{J} = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 5,15-6,45 (m, 4H, CH_2PY ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 8,15-9,52 (m, 4H, PY)

Esimerkki Substituentti Saanto teoreettisesti määrästä

¹H-NMR: δ (ppm)

169	3-Br-4-CH ₃	17	(CF ₃ CO ₂ D): 2,80 (s, 3H, CH ₃); 3,50 ja 3,85 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,10-6,40 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,89 (d, J = 6Hz, 1H, Py); 8,70-9,20 (m, 2H, Py)
170		16	(CF ₃ CO ₂ D): 3,60 ja 3,95 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂) 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,25-6,55 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,40 (s, 1H, tiatsoli); 8,2-9,85 (m, 8H, Py)
171	3-CH ₂ -CN	14	(CF ₃ CO ₂ D): 3,57 ja 3,84 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 4,33 (s, 2H, CH ₂ CN); 5,36-6,41 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,40 (s, 1H, tiatsoli); 8,08-9,21 (m, 4H, Py)
172		15	(CF ₃ CO ₂ D): 3,30-4,11 (m, 2H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,36-6,46 (m, 5H, CH ₂ Py, 2 laktaami-H ja CH-OH); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 8,73 ja 9,30 (AA'BB', J = 6Hz, 4H, Py)

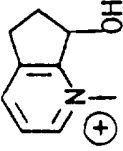
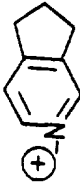
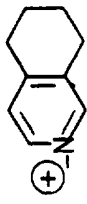
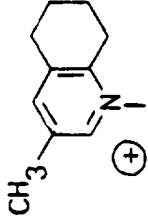
Esimerkki Substituentti Saanto
teoreetti-
sesta mää-
räästä

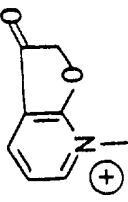
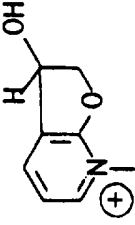
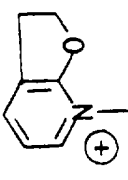
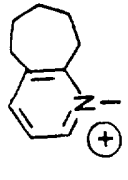
$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)

- | | | | |
|-----|---|----|--|
| 173 | 4-CH=CH-CO ₂ CH ₃ | 21 | (CF ₃ CO ₂ D): 3,55 ja 3,83 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,04 (s, 3H, CO ₂ CH ₃); 4,24 (s, 3H, OCH ₃); 5,28-6,36 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,15 ja 7,84 (AB, J = 16Hz, 2H, CH=CH); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 8,25 ja 9,01 (AA' BB', J = 6Hz, 4H, Py) |
| 174 | 3-CH=CH-CO ₂ CH ₃ | 16 | (CF ₃ CO ₂ D): 3,57 ja 3,84 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,03 (s, 3H, CO ₂ CH ₃); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,36-6,39 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 6,98 ja 7,86 (AB, J = 16Hz, 2H, CH=CH); 7,40 (s, 1H, tiatsoli); 8,07-9,21 (m, 4H, Py) |

Vastaavasti kuten esimerkissä 109 saadaan seuraavassa esitettyjä yhdisteitä, jotka vastaavat yleistä kaavaa I, jossa R¹=vety ja R²=metyyli ja jotka ryhmänä A sisältävät taulukon 6, toisessa sarakkeessa ilmoitetun substituentin.

Taulukko 6

Esimerkki	A	Saanto %:na teoreettisesta määrästä	¹ H-NMR δ (ppm)
175		21	(CF ₃ CO ₂ D): 2,1-3,9 (m, 6H, 4 syklopenteeni-H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,1-6,4 (m, 5H, CH ₂ Py, syklopenteeni-H, 2 laktaami-H); 7,42 (s, 1H; tiatsoli); 7,8-8,9 (m, 3H, Py)
176		17	(CF ₃ CO ₂ D): 2,3-3,9 (m, 8H, 6 syklopenteeni-H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,05-6,3 (m, 4H, CH ₂ Py, 2 laktaami-H); 7,40 (s, 1H, tiatsoli); 7,7-8,8 (m, 3H, Py)
177		15	(CF ₃ CO ₂ D): 1,8-2,3 (m, 4H, syklohekseni-H); 2,7-3,7 (m, 6H, SCH ₂ , syklohekseni-H); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,05-6,3 (m, 4H, CH ₂ Py, 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,6-8,7 (m, 3H, Py)
178		18	(CF ₃ CO ₂ D): 1,8-2,35 (m, 4 syklohekseni-H); 2,55 (s, 3H, CH ₃); 2,9-3,7 (m, 6H, SCH ₂ ja 4 syklohekseni-H); 4,24 (s, 3H, OCH ₃); 5,3-6,25 (m, 4H, CH ₂ Py, 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 8,12 ja 8,42 (kulloinkin 1A, Bs Py)

Esimerkki	A	Sänto teoreetti- sesta mää- räästä	$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)
179		4	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 3,51 ja 3,74 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,24 (s, 3H, OCH_3); 5,35 (s, 2H, CH_2); 5,1-6,3 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,65-9,05 (m, 3H, Py)
180		3	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 3,52 ja 3,75 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 5,0-6,3 (m, 7H, CH_2Py , 2 laktaami-H, 3-furaani-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,3-8,9 (m, 3H, Py)
181		5	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 3,3-3,8 (m, 4H, SCH_2 ja 2 furaani-H); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 4,9-6,4 (m, 6H, CH_2Py , 2 laktaami-H, 2 furaani-H, OCH_2); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 7,1-8,4 (m, 3H, Py)
182		21	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 1,6-2,35 (m, 6 syklohepteeni-H); 3,0-3,95 (m, 6H, 4 syklohepteeni-H ja SCH_2); 4,25 (s, 3H, OCH_3); 5,25-6,35 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 7,6-8,73 (m, 3H, Py)

Vastaavasti kuten esimerkissä 109 saadaan seuraavassa esitettyjä yhdisteitä, jotka vastaavat yleistä kaavaa I, jossa R^1 = kloori ja R^2 = metyyli ja jotka sisältävät pyridiniumryhmässä (A kaavassa I) taulukon 7 toisessa sarakeessa ilmoitetut substituentit. Esimerkin 189 tapauksessa sarakeessa 2 oleva ryhmä merkitsee ryhmää A kaavassa I.

Taulukko 7

Esimerkki	Substituentti	Saanto teoreetti- sesta mää- räästä
-----------	---------------	--

$^1\text{H-NMR: } \delta \text{ (ppm)}$

183	H	15	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 3,50 ja 3,83 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,22 (s, 3H, OCH_3); 5,40 (d, $J = 5\text{Hz}$, C-6-H); 5,1-6,4 (AB, 2H, CH_2Py); 6,08 (d, $J = 5\text{Hz}$, C-7-H); 7,9-9,2 (m, 5H, Py)
184	3- CH_3	13	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 2,65 (s, 3H, CH_3); 3,68 ja 4,10 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,20 (s, 3H, OCH_3); 5,15-6,30 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,8-9,0 (m, 4H, Py)
185	3,4-Di- CH_3	15	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 2,55 (s, 3H, CH_3); 2,65 (s, 3H, CH_3); 3,43 ja 3,75 (AB, $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2); 4,20 (s, 3H, OCH_3); 5,1-6,3 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,6-8,8 (m, 3H, Py)

Esimerkki	Substituentti	Saanto teoreetti- sesta mää- rystä	$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)
186	2-CH ₂ OH	11	(CF ₃ CO ₂ D): 3,54 ja 3,82 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,23 (s, 3H, OCH ₃); 5,38 (s, CH ₂ OH); 5,2-6,3 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 7,9-9,0 (m, 3H, Py)
187	4-CH ₂ OH	21	(CF ₃ CO ₂ D): 3,50 ja 3,82 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 4,22 (s, 3H, OCH ₃); 5,25 (s, CH ₂ OH); 5,0-6,2 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 8,0-9,1 (m, 3H, Py)
188	4-CH ₂ OCH ₃	24	(CF ₃ CO ₂ D): 3,2-4,1 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH ₂); 3,73 (s, 3H, OCH ₃); 4,21 (s, 3H, OCH ₃); 5,00 (s, 2H, CH ₂ -OCH ₃); 5,2-6,3 (m, 4H, CH ₂ Py ja 2 laktaami-H); 8,0-9,1 (AA' BB' J = 6Hz, 4H, Py)

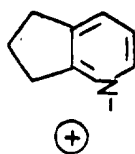
Esimerkki Substituentti Saanto teoreettisesti määrästä

$^1\text{H-NMR: } \delta \text{ (ppm)}$

189 4-CONH₂ 17 (CF₃CO₂D): 3,52 ja 3,82 (AB, J = 19Hz, SCH₂); 4,21 (s, 3H, OCH₃); 5,40 (d, 1H, J = 5Hz, C-6-H); 5,3-6,5 (AB, 2H, CH₂Py); 6,08 (d, 1H, J = 5Hz, C-7-H); 8,57-9,23 (AA' BB', J = 6Hz, 4H, Py)

190

20 *



(CF₃CO₂D): 2,2-2,8 (m, 2H, syklopenteeni-H); 3,1-4,2 (m, 6H, 4 syklopenteeni-H), SCH₂); 4,21 (s, 3H, OCH₂); 5,2-6,2 (m, 4H, CH₂Py, 2 laktaami-H); 7,6-8,6 (m, 3H, Py)

* ryhmä A kaavassa I

Esimerkki 191-270

Vastaavasti kuten esimerkissä 108 (menetelmä b) valmistetaan taulukoiden 5, 6 ja 7 yhdisteitä vastaavista yleisen kaavan III mukaisista 7-amino-kef-3-em-4-karboksyylihappojohdannaisista ja yleisen kaavan IV mukaisista 2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-oksi-iminoetikkahapoista. Yhdisteet ovat kaikilta ominaisuuksiltaan identtisiä taulukoiden 5, 6 ja 7. yhdisteiden kanssa.

Esimerkki 271

- 10 3-/ (2,3-syklopenteno-1-pyridinium)metyyli/-7-
/2-syn-hydroksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
asetamido/-kef-3-em-4-karboksylaatti
4,3 g:sta (10 mmol) 2-(2-trityyli-amino-1,3-
tiatsol-4-yyli)-2-syn-hydroksi-imino-etikkahappoa, 1,68
15 g:sta 11 mmol) 1-hydroksi-1H-bentsotiatsoli-hydraat-
tia ja 2,48 g:sta (12 mmol) disykloheksyyli-karbodi-
imidiä 70 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia valmistetaan
vastaavasti kuten esimerkissä 108 b aktiiviesterin
liuos. 3 tunnin kuluttua sekoitetaan tämä seos -40°C:een
20 jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 4,45 g (11 mmol)
7-amino-3-/ (2,3-syklopenteno-pyridinium)metyyli/-kef-3-
em-4-karboksylaatti-dihydrokloridia, 50 ml N,N-dime-
tyyliformamidia ja 4 ml (32 mmol) N,N-dimetyylianiili-
nia ja annetaan seistä yön ajan huoneen lämpötilassa.
25 Suodatetaan disykloheksyylivirtsaa-aineesta ja keltaisen
ruskeaksi värjäytynyt suodos tiputetaan 1 litraan di-
etyylieetteriä. Dekantoidaan liukenemattomista aine-
osista, sakkaa sekoitetaan asetonin kanssa, imusuoda-
tetaan, pestään asetonilla ja kuivataan. Raakatuo-
30 te (3,5 g) liuotetaan 30 ml:aan trifluorietikkahappoa
ja sekoitetaan 25 min. ajan huoneenlämpötilassa. Haih-
tuvat aineosat poistetaan vakuumissa, jäännös uute-
taan eetteri/n-pentaanilla (2:1), imusuodatetaan ja
pestään samalla seoksella. Sakka liuotetaan sitten 5 ml:
35 aan vettä lisäten natriumbikarbonaattia ja kromato-

grafioidaan "Lobar C"-pylväällä (Merck) käyttäen asetonivettä (2:1). Jäädytyskuivaamalla tuotefraktiot saadaan 1,1 g (22 % teoreettisesta määrästä) väritöntä amorfista kiinteätä ainetta.

¹H-NMR(CF₃CO₂D): δ = 2,2-2,8 (m, 2H, syklopenteeni-H); 3,1-4,1 (m, 6H, syklopenteeni-H ja SCH₂); 5,2-6,3 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-H); 7,48 (s, 1H, tiatsoli); 7,6-8,6 ppm (m, 3H, Py).

10

Esimerkki 272

15

3-/(4-syklopropyyli-1-pyridinium)metyyli/-7-
/2-syn-hydroksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-
yyli)asetamido/-kef-3-em-4-karboksylaatti
2-(2-trityyliamino-1,3-tiatsol-4-yyli)-2-syn-

20

hydroksi-imino-etikkahaposta ja 7-amino-3-/(4-syklopropyyli-1-pyridinium)metyyli/-kef-3-em-4-karboksylaattidihydrokloridista HOBi-menetelmän mukaisesti vastaavasti kuten esimerkissä 271. Sen jälkeen kun trityylisuojarahmā on lohkaistu trifluorietikkahapol-la ja on kromatografioitu saadaan otsikonyhdiste värittömänä amorfisena kiinteänä aineena saannon ollessa 25 %.

25

¹H-NMR (CF₃CO₂D): δ = 1,03-2,6 (m, 5H, syklopropyyli); 3,40 ja 3,82 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH₂); 5,0-6,25 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-H); 7,50 (s, 1H, tiatsoli); 7,64 ja 8,66 ppm (AA', BB', J = 7Hz, 4H, Py).

30

Seuraavia yhdisteitä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 271 yleisen kaavan III mukaisista 7-amino-kef-3-em-4-karboksylaatti-dihydroklorideista ja vastaavista yleisen kaavan IV (R⁴=H) mukaisista 2-(2-amino-1,3-tiatsol-4-yyli)-2-syn-oksi-iminoetikkahapoista.

35

Esimerkki 273

3-/ (4-syklopropyyli-1-pyridinium)metyyli/-7-/2-syn-etoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-kef-3-em-4-karboksylaatti

Väritön kiinteä aine, saanto 28 % teoreettisesta määrästä.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 1,1-2,6 (m, 8H, syklopropyyli ja CH_2CH_3 - 1,43); 3,43 ja 3,76 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH_2) 4,53 (q, J = 7Hz, 2H, CH_2CH_3); 5,1-6,2 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 7,63 ja 8,66 ppm (AA' , BB' , J = 7Hz, 4H, Py).

Esimerkki 274

3-/ (4-syklopropyyli-1-pyridinium)metyyli/-7-/2-2-amino-5-bromitiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-imino-asetamido/-kef-3-em-4-karboksylaatti

Vaaleankeltainen kiinteä aine, saanto 18 % teoreettisesta määrästä.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 1,05-2,55 (m, 5H, syklopropyyli); 3,39 ja 3,82 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH_2); 4,22 (s, 3H, OCH_3); 5,05-6,23 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,58 ja 8,66 ppm (AA' , BB' , J = 7Hz, 4H, Py).

Esimerkki 275

3-/ (4-syklopropyyli-1-pyridinium)metyyli/-7-/2-syn-etoksi-imino-2-(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)asetamido/-kef-3-em-4-karboksylaatti

Väritön kiinteä aine, saanto 20 % teoreettisesta määrästä.

70715

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 1,06-2,48 (m, 8H, syklopropyyli ja
 - CH_2CH_3 - 1,42); 3,42 ja
 3,82 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH_2);
 4,51 (q, J = 7Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 5,03-
 5 6,23 (m, 4H, CH_2Py ja 2 laktaami-H);
 7,63 ja 8,66 ppm (AA'BB', J = 7Hz,
 4H, Py).

Esimerkki 276

3-/(2,3-syklopenteno-1-pyridinium)metyyli/-7-
 10 /2-syn-isopropyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-
 4-yyli)asetamido/-kef-3-em-4-karboksylaatti
 Väritön kiinteä aine, saanto 23 % teoreettises-
 ta määrästä.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 1,47 ja 1,57 (d, J = 6Hz, 6H,
 15 2 CH_3); 2,1-2,8 (m, 2H, syklo-
 penteeni-H); 3,0-4,2 (m, 6H,
 4 syklopenteeni-H ja SCH_2);
 4,8 (m, 1H, CH); 5,1-6,4 (m, 4H,
 20 CH_2Py ja 2-laktaami-H); 7,41 (s,
 1H, tiatsoli); 7,5-8,6 ppm (m,
 3H, Py).

Esimerkki 277

3-/(2,3-syklopenteno-1-pyridinium)metyyli/-7-/2-
 syn-propyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
 25 asetamido/-kef-3-em-4-karboksylaatti
 Väritön kiinteä aine, saanto 21 % teoreettisesta
 määrästä.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 1,08 (t, J = 6Hz, 3H, CH_3);
 1,6-2,8 (m, 4H, CH_2 ja 2 syklo-
 30 penteeni-H); 3,1-4,2 (m, 6H, 4
 syklopenteeni-H ja SCH_2); 4,53
 (t, J = 6Hz, OCH_2); 5,1-6,3
 (m, 4H, CH_2Py 2 laktaami-H);
 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 7,4-8,5,
 35 ppm (m, 3H, Py).

Esimerkki 278

3-/(2,3-syklopenteno-1-pyridinium)/metyyli-7-
/2-syn-etoksi-imino-2-(2-amino-5-klooritiatsol-
4-yyli)asetamido/-kef-3-em-4-karboksylaatti

5 Väritön kiinteä aine, saanto 16 % teoreettisesta
määrästä.

$^1\text{H-NMR}$: ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 1,42 (t, J = 7Hz, 3H, CH_2CH_3);
2,2-2,8 (m, 2 syklopentaani-H);
3,1-3,85 (m, 6H, 4 syklopentee-
10 ni-H ja SCH_2); 4,50 (q, J = 7Hz,
2H, CH_2CH_3); 5,15-6,25 (m, 4H,
 CH_2Py ja 2 laktaami-H); 7,6-8,7
(m, 3H, Py).

Esimerkki 279

15 3-/(4-syklopropyyli-1-pyridinium)metyyli/-7-/2-
(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-
imino-asetamido/-kef-3-em-4-karboksylaatti
Väritön kiinteä aine, saanto 45 % teoreettisesta
määrästä.

20 $^1\text{H-NMR}$: ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 1,03-2,55 (m, 5H, syklopropyy-
li); 3,37 ja 3,81 (AB, J =18Hz,
2H, SCH_2); 4,22 (s, 3H, OCH_3);
5,03-6,25 (m, 4H, CH_2Py ja 2
laktaami-H); 7,56 ja 8,64 ppm
25 (AA' BB', J =7Hz, 4H, Py).

Esimerkki 280

3-/(2,3-syklopenteno-1-pyridinium)metyyli/-7-
/2-syn-etoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
asetamido/-kef-3-em-4-karboksylaatti.

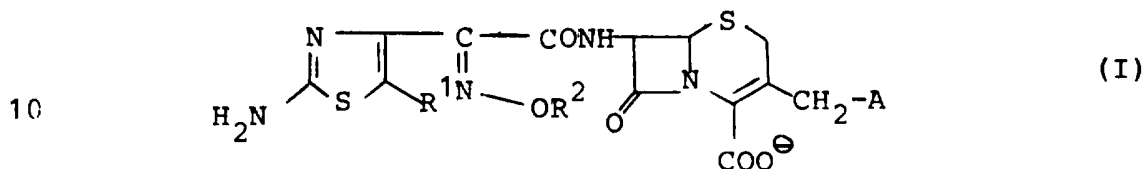
30 Väritön kiinteä aine, saanto 57 % teoreettisesta
määrästä.

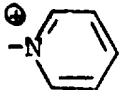
5

$^1\text{H-NMR}$: ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 1,43 (t, J = 2Hz, 3H, CH_2CH_3);
2,2-2,8 (m, 2 syklopenteeni-H);
3,05-3,95 (m, 6H, 4 syklopen-
teeni-H ja SCH_2); 4,51 (q,
 J = 7Hz, 2H, CH_2CH_3); 5,05-
6,26 (m, 4H, CH_2Py ja 2
laktaami-H); 7,42 (s, 1H,
tiatsoli); 7,5-8,75 (m, 3H, Py).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten kefemjohdannaisien ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi,

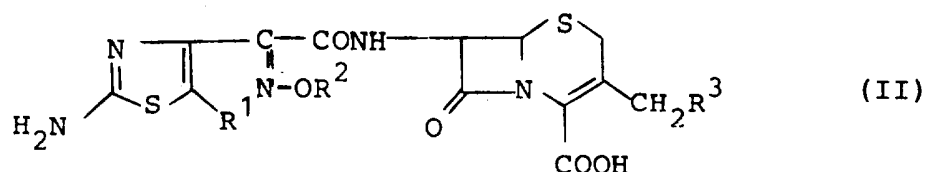


15 jossa kaavassa R¹ on vety tai halogeeni, R² on alempi-alkyyli ja A on pyridiniumryhmä , joka voi olla mono- tai disubstituoitu (1) alemmalla alkyyllillä, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella klooriatomilla, hydroksi-, karboksi-, alempi-alkoksykarbonyyli-, alempi-alkyylikarbonyyli-, karbamoyyli-, sulfo-, alempi-alkoksi-, alempi-alkyytio-, alempi-alkyylisulfinyyli- tai alempi-alkyylisulfonyyli-ryhmällä, jolloin kaksi vierekkäistä alkyyli-ryhmää voi myös muodostaa hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, mahdollisesti hydroksilla tai oksolla substituoidun

25 5-7-jäsenen renkaan, jossa yksi hiiliatomi voi olla korvattu happiatomilla; (2) syano-alempi-alkyyllillä; (3) trifluorimetyyllillä; (4) alempi-alkoksi-iminometyyllillä; (5) alemmalla alkenyyllillä, joka voi olla substituoitu metoksykarbonyyllillä; (6) sykloalkyyllillä tai sykloalkyyylimetyyllillä, jolloin sykloalkyyli sisältää 3-7 hiiliatomia ja voi olla katkaistu happiatomilla tai substituoitu hydroksilla tai metyyllillä; (7) C₄₋₇-sykloalkenyyllillä, joka voi olla substituoitu metyyllillä; (8) alemmalla alkoksilla; (9) halogeenilla; (10) syanolla; (11) hydroksilla; (12) alempi-alkyyli-
35 alkylitiolla; (13) fenyyli- tai bentsyyli-ryhmällä, joka voi olla substituoitu halogeenilla; (14) formyylillä, joka

- voi olla ketalisoitu metyyllillä; (15) alempi-alkyylikarbo-
 nyyllillä, joka voi olla ketalisoitu metyyllillä; (16) bentso-
 yyllillä; (17) alempi-alkyylikarbonyyliaminolla; (18) alempi-
 alkoksikarbonyyllillä; (19) karbamoyyllillä, jonka typpi-
 5 atomi voi olla monosubstituoitu alemmalla alkyyllillä, alempi-alkok-
 sikarbonyyllillä tai alempi-alkyyliaminokarbonyyllillä tai
 disubstituoitu alemmalla alkyyllillä; (20) sulfamoyyllillä;
 (21) pyridyyllillä; tai (22) 4-pyridon-1-yyllillä; jolloin
 pyridiniumryhmän ollessa disubstituoitu toinen substituent-
 10 ti on kohdassa (1) määritelty alkyyli, ja R^2O -ryhmä on syn-
 asemassa, t u n n e t t u siitä, että
 a) yhdiste, jonka kaava on

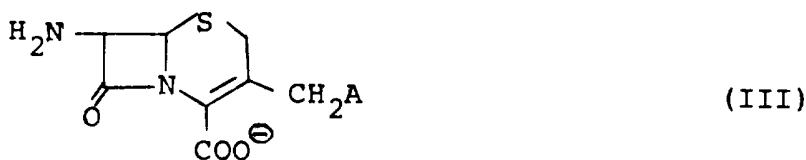
15



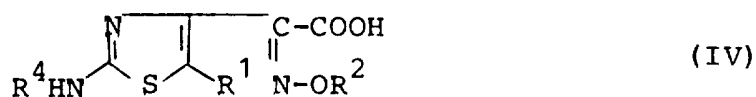
20

- jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R^3 on kefa-
 losporiinikemiassa tavanomainen pyridiniumryhmällä korvatta-
 vissa oleva ryhmä, tai sen suola saatetaan reagoimaan pyri-
 25 diinin tai ryhmää A vastaavan pyridiinijohdannaisen kanssa,
 tai
 b) 7-amino-kefemyhdiste, jonka kaava on

30



- jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä ja jossa aminoryhmä
 voi olla reaktiokykyisen johdannaisen muodossa, tai sen
 35 happoadditiosuola saatetaan reagoimaan 2-(2-aminotiatsol-
 4-yyli)-2-syn-oksi-imino-etikkahapon kanssa, jonka kaava
 on

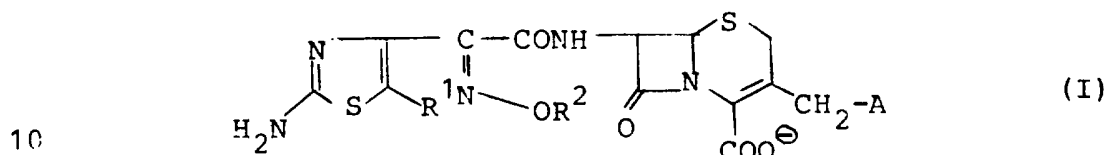


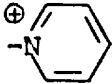
- 5 jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R^4 on vety tai aminosuojaryhmä, tai tämän yhdisteen aktivoidun johdannaisen kanssa; ja
- α) mahdollinen suojaryhmä lohkaistaan ja
- β) haluttaessa saatu yhdiste muutetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.
- 10

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-imino-asetamido]-3-[2,3-syklopenteno-1-pyridinium)-metyyli]-kef-3-em-4-karboksylaatin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään
- 15 kaavan II mukaista lähtöainetta, jossa R^1 on vety, R^2 on metyyli ja R^3 on 2,3-syklopenteno-pyridiinillä korvattavissa oleva ryhmä, tai kaavojen III ja IV mukaisia lähtöaineita, joissa R^1 on vety, R^2 on metyyli, A on 2,3-syklopenteno-1-pyridinium ja R^4 on vety tai aminosuojaryhmä.

Patentkrav

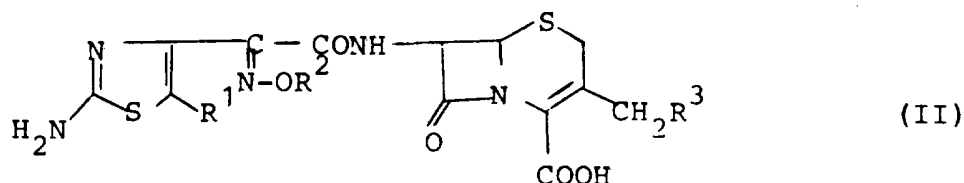
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara cefemderivat med formeln I och fysiologiskt godtagbara syraadditionssalter därav,



- i vilken formel R^1 är väte eller halogen, R^2 är lägre alkyl
- 15 och A är en pyridiniumgrupp , som kan vara mono- eller disubstituerad med (1) lägre alkyl, som kan vara substituerad med en eller två kloratomer, hydroxi-, karboxi-, lägre-alkoxikarbonyl-, lägre-alkylkarbonyl-, karbamoyl-, sulfo-, lägre-alkoxi-, lägre-alkyltio-, lägre-alkylsulfinyl- eller lägre-alkylsufonylgrupper, varvid två närliggande alkylgrupper även kan bilda med kolatomerna, till vilka de är bundna, en med hydroxi eller oxo eventuellt substituerad 5-7-ledad ring, där en kolatom kan vara ersatt med en syreatom; (2) cyano-lägre-alkyl; (3) trifluormetyl; (4) lägre-alkoxiiminometyl; (5) lägre alkenyl, som kan vara substituerad med metoxikarbonyl; (6) cykloalkyl eller cykloalkylmetyl, varvid cykloalkylen innehåller 3-7 kolatomer och ringen kan vara avbruten av en syreatom eller substituerad med hydroxi eller metyl; (7) C_{4-7} -cykloalkenyl, som kan vara substituerad med metyl; (8) lägre alkoxi; (9) halogen; (10) cyano; (11) hydroxi; (12) lägre-alkyltio; (13) en fenyl- eller bensylgrupp, som kan vara substituerad med halogen; (14) formyl, som kan vara ketaliserad med metyl; (15) lägre-alkylkarbonyl, som kan vara ketaliserad med metyl; (16) bensoyl; (17) lägre-alkylkarbonylamino; (18) lägre-alkoxikarbonyl; (19) karbamoyl, där kväveatomen kan vara monosubstituerad
- 20
- 25
- 30
- 35

- med lägre alkyl, lägre-alkoxikarbonyl eller lägre-alkylaminokarbonyl eller disubstituerad med lägre alkyl; (20) sulfamoyl; (21) pyridyl; eller (22) 4-pyridon-1-yl; varvid, då pyridiniumgruppen är disubstituerad, den ena substituenten är en i punkt (1) definierad alkyl; och R^2O -gruppen är i syn-ställning, k ä n n e t e c k n a t därav, att
- a) en förening med formeln

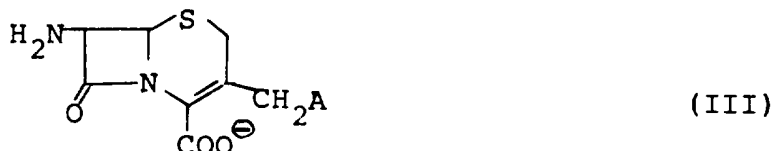
10



15

där R^1 och R^2 betecknar samma som ovan och R^3 är en inom cefalosporinkemin konventionell grupp, som kan ersättas med en pyridiniumgrupp, eller ett salt därav omsätts med pyridin eller ett pyridinderivat motsvarande gruppen A, eller

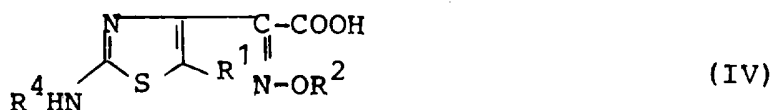
- 20 b) en 7-amino-cefemförening med formeln



25

där A betecknar samma som ovan och där aminogruppen kan vara i form av ett reaktivt derivat, eller ett syraadditionssalt därav, omsätts med 2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-syn-oxiimino-ättiksyra med formeln

30



där R^1 och R^2 betecknar samma som ovan och R^4 är väte eller en aminoskyddsgrupp, eller med ett aktiverat derivat av denna förening; och

a) en eventuell skyddsgrupp avspjälks och

- 5 b) om så önskas omvandlas den erhållna föreningen till ett fysiologiskt godtagbart syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-syn-metoxylimino-acetamido]-3-[2,3-cyklopenteno-1-pyridinium)-metyl]-cef-3-em-4-karboxylat, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder ett
10 utgångsämne med formeln II, där R^1 är väte, R^2 är metyl och R^3 är en grupp, som kan ersättas med 2,3-cyklopenteno-pyridin, eller utgångsämnen med formlerna III och IV, där
15 R^1 är väte, R^2 är metyl, A är 2,3-cyklopenteno-1-pyridinium- och R^4 är väte eller en aminoskyddsgrupp.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 771951 (C 07 D 501/20), 791678 (C 07 D 501/46), 801609 (C 07 D 501/46).