

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 803817 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **803817**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.12.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **09.12.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.06.1981**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

24.12.1979 FR 7931616

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • ICI Pharma, 6 Rue Blanche 95880, Enghien-les-Bains France, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Jung, Frederic Henri, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Kefalosporiinijohdannaisia.

Kefalosporinderivat.

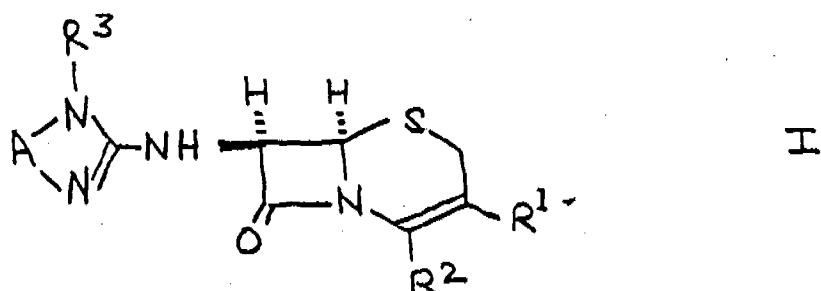
Kefalosporiinijohdannaisia

Tämä keksintö koskee bakteerien vastaisia kefalosporiinijohdannaisia.

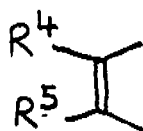
- 5 Ylivoimaisesti useimmissa hoidollisesti käyttökelpoisissa, penisilliini- ja kefalosporiinirengassysteemeihin perustuvissa antibiooteissa on vastaavasti 6 β - ja 7 β -asemassa asyyliaminoradikaali. On tutkittu näiden asemien monia muita substituentteja, mutta yleensä muodostuneilla yhdisteillä on parhaimmillaankin ollut vain heikko bakteerien vastainen vaikutus. Poikkeuksen tästä yleissäännöstä muodostaa amidinosubstituentti. Penisilliinijohdannaisilla, joiden 6 β -asemassa on substituoitu amidinoradikaali (ks. esim. UK-patentte-
15 ja n:o 1,315,566 ja 1,406,732) on havaittu olevan käyttökelpoinen bakteerien vastainen vaikutus ja kaksi tällaista yhdistettä, mesillinaami ja pivmesillinaami, ovat kaupallisesti saatavissa. Mutta kefalosporiinijohdannaisilla, joiden 7 β -asemassa on vastaava amidinoradikaali (saksalainen hakemusjulkaisu 2,430,735) on ha-
20 vaittu olevan yllättävän pieni bakteerien vastainen vaikutus. (F. J. Lund, "6 β -Amidino Penicillanic Acids-Synthesis and Antibacterial Properties", teoksessa "Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam
25 Antibiotics", edited by J. Elks, The Chemical Society Special Publication No. 28, London 1977, s. 42-43, sekä J. Altman et al., J. Med. Chem., 1975, 18, 627-630).

- Nyt on havaittu, että jos guanidiiniradikaali, jossa kaksi typpiatomia muodostavat kahden hiiliatomin välityksellä 2-imidatsoliini- tai imidatsolirenkaan,
30 liitetään kefalosporiiniytimen 7 β -asemaan, syntyy merkittäviä bakteerien vastaisia ominaisuuksia omaavia yhdisteitä.

- Keksinnön mukaisesti tarjotaan kefalosporiinijohdannainen, joka on kaavaa



5 jossa R^1 on jokin tekniikan tuntemien bakteerien vastaisten kefalosporiinien C-3 substituentaista, R^2 on jokin tekniikan tuntemien bakteerien vastaisten ke-
 10 falosporiinien C-4 substituentaista, R^3 on vetyatomi, hydroksi- tai aminoradikaali, alkyyli-, alkanoyyli-, alkoksi-, alkanoyyliamino- tai alkyyliaminoradikaali, kussakin 1-6 hiiliatomia, fenyylialkyyliradikaali, jon-
 15 ka alkyyliosassa on 1-6 hiiliatomia tai fenyyliradikaali, jolloin kahdessa jälkimmäisessä fenyylirengas on valinnaisesti substituoitu metoksiradikaalilla, A< on radikaali, joka on kaavaa



tai

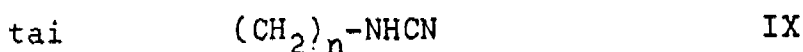
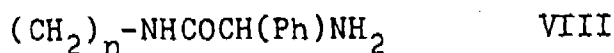
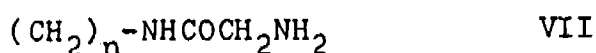
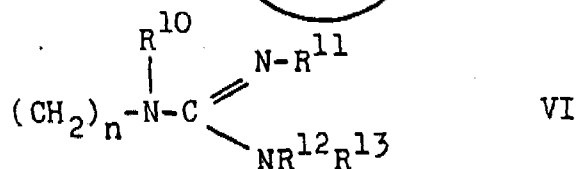
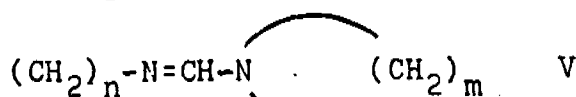


II

III

20 joissa R^4 ja R^5 ovat samoina tai erilaisina vety- tai halogeeniatomeja, syano-, hydroksi-, karboksi- tai pyridyyliradikaaleja, alkyyli-, aminoalkyyli- tai
 25 hydroksialkyyliradikaaleja, kussakin 1-6 hiiliatomia, 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkoksikarbonyyliradikaaleja, 2-10 hiiliatomia sisältäviä alkyyliaminoalkyyli-
 30 radikaaleja, 3-15 hiiliatomia sisältäviä dialkyyliaminoalkyyli-
 radikaaleja tai fenyyliradikaaleja, joissa valinnai-

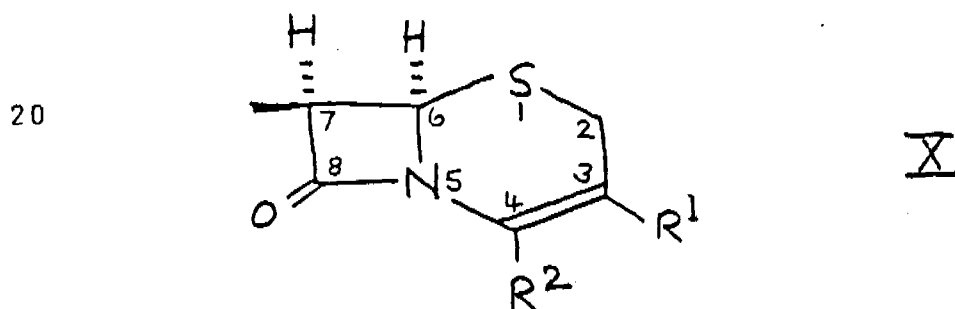
- sesti on yhtenä tai kahtena substituenttina halogeeniatomeja, nitro-, amino-, hydroksi-, karboksi- tai syanoradikaaleja, 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja tai 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkoksikarbonyyliradikaaleja, tai R^4 ja R^5 muodostavat niihin liittyneiden hiiliatomien kanssa mono-, bi- tai trisyklisen, karboksylisen rengassysteemin, joka voi olla ei-aromaattinen, osaksi aromaattinen tai täysin aromaattinen ja jonka aromaattisessa osassa valinnaisesti on yhtenä, kahtena tai kolmena substituenttina halogeeniatomeja, hydroksi-, amino-, syano-, karboksi-, karbamoyyli-, nitro- tai ureidoradikaaleja, alkyyli-, alkoksi-, haloalkyyli-, alkyyliamino-, hydroksialkyyli-, aminoalkyyli-, alkanoyyliamino- tai atsidoalkyyli-
 15 kaaleja, kussakin 1-6 hiiliatomia, 2-8 hiiliatomia sisältäviä dialkyyliaminoradikaaleja, 2-10 hiiliatomia sisältäviä alkyyliaminoalkyyli-
 20 radikaaleja, 3-15 hiiliatomia sisältäviä dialkyyliaminoalkyyli-
 radikaaleja, syanoalkyyli-, karboksialkyyli-, karbamoyyialkyyli- tai ureidoalkyyli-
 radikaaleja, kussakin 2-6 hiiliatomia tai radikaaleja, jotka ovat kaavaa



- joissa n on 0-6, m on 4-8 ja R^{10} , R^{11} , R^{12} ja R^{13} ovat samoina tai erilaisina vetyatomeja tai 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja, ja R^6 , R^7 , R^8 ja R^9 ovat samoina tai erilaisina vetyatomeja, karboksi-, syano- tai pyridyyli- alkyyliradikaaleja, 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkanoyyli- tai hydroksialkyyliradikaaleja, 1-10 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja, fenoksisalkyyliradikaaleja, joiden alkyylisosassa on 1-6 hiiliatomia ja fenyylirengas on valinnaisesti substituoitu difenyyli- tai fenyyli- alkyyliradikaalilla, tai fenyyli- alkyyliradikaaleja, joissa valinnaisesti on yhtenä, kahtena tai kolmena substituenttina halogeeniatomeja tai syano-, amino-, karboksi-, karbamoyyli-, hydroksi-, fenyyli-, fenoksi- tai difenyyli- alkyyliradikaaleja, alkyyliamino-, alkanoyyliamino-, alkaanisulfonyyliamino-, aminoalkyyli- tai hydroksialkyyliradikaaleja, kussakin 1-6 hiiliatomia, 2-10 hiiliatomia sisältäviä dialkyyliaminoradikaaleja, 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkoksikarbonyyli- tai alkyylisulfonyyli- alkyyliradikaaleja tai 3-10 hiiliatomia sisältäviä dialkyylisulfonyyli- alkyyliradikaaleja, tai kun

R^7 ja R^8 ovat cis-asemassa, ne muodostavat niihin liit-
 tyneiden hiiliatomien kanssa 3-6 jäsenisen karbosyk-
 lisen renkaan, jossa valinnaisesti on yhtenä tai
 kahtena substituenttina fenyyli- tai 1-6
 5 hiiliatomia sisältäviä haloalkyyli- tai 4-6
 jäseniset renkaat sisältävät valinnaisesti kaksoissi-
 doksen, jonka asema on muualla kuin rengasfuusiokohdas-
 sa edellyttäen, että kun yksi radikaaleista R^6 , R^7 ,
 R^8 ja R^9 on karboksiradikaali, muut radikaalit R^6 ,
 10 R^7 , R^8 ja R^9 ovat vetyatomeja, kaavan I yhdisteen
 sisältäessä vapaan emäksisen tai happaman ryhmä, sen
 farmaseuttisesti hyväksyttävät vastaavat happo- tai
 emäsadditiosuolat.

Selvyyden vuoksi on mainittava, että yllä ole-
 15 vassa kaavassa I ja koko tässä patenttiselityksessä
 kaavaa



25 olevalle kef-3-eemiytimelle esitetty stereokemia kos-
 kee absoluuttista konfiguraatiota. Selvyyden vuoksi
 on myös mainittava, että joskin kaavojen I, II, V ja
 VI kaksoissidos tai -sidokset ovat määrätyissä asemassa,
 30 muut tautomeeriset muodot ovat määrätyissä tapauksissa
 mahdollisia ja nämä muut muodot kuuluvat keksinnön
 patenttisuojapiiriin. On kuitenkin huomattava, että R^1 :n
 ja R^2 :n välisen Δ^3 -kaksoissidoksen asema on kiinteä.
 Selvyyden vuoksi on myös mainittava, että kun kaavan I
 35 yhdiste sisältää sekä happaman että emäksisen ytimen
 yhdiste voi olla kahtaisionimuodossa.

On huomattava, että kun $A<$ on kaavaa III oleva radikaali, kaavan I yhdiste voi sisältää 1 tai 2 hiiliatomia, joissa kaikissa on erilaiset atomit tai radikaalit R^6 ja R^7 sekä R^8 ja R^9 . Kun yksi tällainen

5 hiiliatomia on mukana kaavan I yhdiste muodostaa kaksi diastereoisomeeristä muotoa. Kun kaksi tällaista hiiliatomia on mukana kaavan I yhdiste muodostaa neljä diastereoisomeeristä muotoa. Selvyyden vuoksi on mainittava, että näiden diastereoisomeerien alla mainitut käyttökelpoiset ominaisuudet voivat olla erilaisia ja siten on selvää, että kun $A<$ on kaavan III radikaali, tähän

10 keksintöön sisältyvät kaavaa I oleva diastereoisomeeriseos ja kaikki yksittäisdiastereoisomeerit, jotka omaavat mainitut käyttökelpoiset ominaisuudet. Tällaisten yksittäisdiastereoisomeerien valmistus ja kunkin biologisten ominaisuuksien määrittäminen kuuluvat puolestaan tavanomaisen yleistiedon piiriin. Sama koskee kaavan I yhdisteen sisältäessä asymmetriakeskuksen molekyylin toisessa osassa.

20 Kaavan I kefalosporiinijohdannainen voidaan valmistaa sinänsä tunnetuin menetelmin kuten valmistettaessa kemiallisesti vastaavia yhdisteitä. Niinpä seuraavat menetelmät, joissa R^1 , R^2 , R^3 ja A merkitsevät kuten yllä jollei muuta ilmoiteta, muodostavat

25 keksinnön lisätunnusmerkin.

Keksinnön menetelmä tunnetaan siitä, että

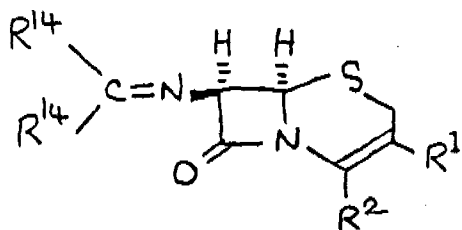
a) yhdisteiden saamiseksi, joissa R^2 on karboksiradikaali tai heterosyklinen, happaman protonin sisältävä radikaali ja joissa valinnaisesti on karboksiradikaali molekyylin toisessa osassa, poistetaan suo-

30 jaus vastaavasta yhdisteestä, jossa on suojaryhmä tai -ryhmiä happaman vetyatomin tai -atomien asemasta. Kun R^2 on karboksiradikaali, erityisen käyttökelpoinen suojaryhmä on difenyyylimetyyli- tai p-metoksibentsyyli-

35 radikaali. Tällainen suojaryhmä voidaan poistaa

käsittelemällä vahvalla orgaanisella hapolla kuten trifluoroetikkahapolla. Toinen erityisen käyttökelpoinen suojaryhmä on tert.-butyyli- radikaali. Tämä suojaryhmä voidaan poistaa käsittelemällä vahvalla orgaanisella hapolla kuten trifluorietikkahapolla tai muura-
 5 haishapolla. Menetelmä voidaan toteuttaa käyttäen orgaanisen hapon ylimäärää laimentimena tai liuottimena tai lisäksi laimenninta tai liuotinta kuten anisolia tai tolueenia. Mieluiten menetelmä toteutetaan ympäristölämpötilassa tai sen alapuolella ja mieluiten aika-
 10 na 5 minuutista 5 tuntiin. Muita käyttökelpoisia suojaryhmiä ovat trimetyylisilyyli- radikaali (poistetaan vedellä) ja bentsyyli- ja substituoitu- bentsyyli- radikaali, esim. p-nitrobentsyyli- tai p-metoksibentsyyli-
 15 liesteri (poistetaan hydrogenolysoimalla) sekä 2,2,2-trikloorietyyli- ester (poistetaan sinkki- etikkahapolla),
 b) annetaan yhdisteen, jonka on kaavaa

20

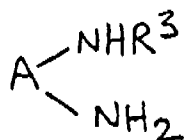


XI

25

jossa R^{14} on kloori- tai bromiatomi, reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavaa

30



XII

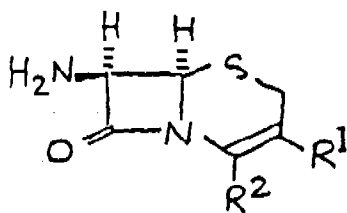
tai, kun A on kaavaa II, sen tautomeerimuodon kanssa.

35

Mieluiten R^{14} on bromiatomi. Reaktio voidaan suorittaa laimentimessa tai liuottimessa. Suositeltava

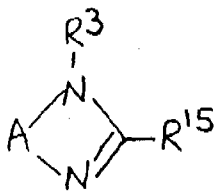
liuotin on tetrahydrofuraani, johon tarvittaessa voidaan lisätä hieman metanolia liukenemisen parantamiseksi. Saattaa olla välttämätöntä käyttää kaavan XII yhdisteen ylimäärää tuotteen optimisaantojen saamiseksi. Reaktio voidaan suorittaa lämpötila-alueella -78°C :sta ympäristölämpötilaan lähtöaineiden luonteesta riippuen ja joissakin tapauksissa reaktiota voidaan jopa nopeuttaa tai saattaa se päätökseen kuumentamalla, esim. kuumentamalla 50°C :een tai laimentimen tai liuottimen kiehumispisteeseen. Mieluiten reaktio suoritetaan tehottomassa kaasukehässä, esim. typpi- tai argonkehässä,

c) annetaan yhdisteen, joka on kaavaa



XIII

reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavaa

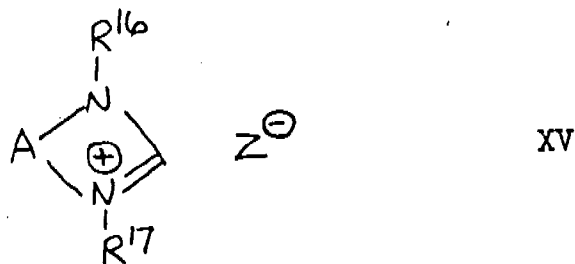


XIV

jossa R^{15} on korvautuva ryhmä. R^{15} on esim. halogeeniatomi ja mieluiten fluori- tai klooriatomi. Mieluiten reaktio suoritetaan lisäämällä vähintään yksi ekvivalentti happoa jotta kaavan XIV yhdiste olisi protonoidussa muodossa. Reaktio voidaan suorittaa laimentimen tai liuottimen, esim. asetonitriilin, dimetyyliformamidin tai tetrahydrofuraanin tai näiden seosten läs-

näollessa ja sitä voidaan nopeuttaa tai se voidaan saattaa päätökseen kuumentamalla, esim. kuumentamalla 70°C:een tai laimentimen tai liuottimen kiehumispisteeseen. Kaavan XIV yhdiste voidaan mukavasti valmistaa reaktion yhteydessä antamalla ennalta vastaavan n-trifenyylimetyylijohtannaisen reagoida tolueeni-p-sulfonihapon kanssa. Sitten kaavan XIII yhdiste liittää reaktioseokseen,

d) yhdisteiden saamiseksi, joissa R^3 on muu kuin vetyatomi, annetaan kaavan XIII yhdisteen reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavaa



jossa R^{16} on kuten R^3 yllä muussa merkityksessä kuin vetyatomi, R^{17} on korvautuva radikaali ja Z^+ on anioni. R^{17} on esim. 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksitai alkyylitoradikaali kuten metoksi- tai metyyli-tioradikaali. Z^+ on esim. halogenidianioni kuten kloridi, bromidi tai jodidi tai metaanisulfonaatti tai tolueeni-p-sulfonaatti. Reaktio voidaan suorittaa laimentimessa tai liuottimessa kuten metanolissa, vedessä tai puskurivesiliuoksessa. Suositeltavasti se suoritetaan ympäristölämpötilassa,

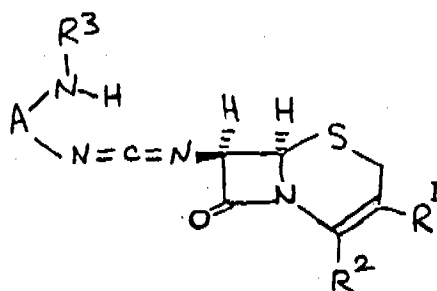
e) yhdisteiden saamiseksi, joissa R^1 on kaavaa CH_2Y oleva radikaali, annetaan kaavan I yhdisteen, jossa R^1 on kaavaa CH_2-R^{15} oleva radikaali, jossa R^{15} on korvautuva radikaali, reagoida kaavaa Y-H olevan yhdisteen kanssa. R^{15} on esim. halogeeniatomi tai asetoksimetyyliradikaali. Reaktio voidaan

1

•

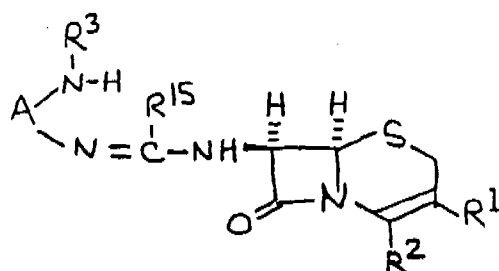


1



XVII

tai (i) syklisoidaan yhdiste, joka on kaavaa



XVIII

tai sen tautomeeri, jossa R^{15} on korvautuva radi-
kaali, esim. kloori- tai bromiatomi.

Kun keksinnön menetelmän mukaan kaavan I yhdiste
saadaan vapaan hapon, vapaan emäksen tai kahtaisionin
muodossa ja halutaan suola, annetaan kaavan I yhdis-
teen vapaan hapon tai kahtaisionin muodossa reagoida
emäksen kanssa ja saadaan farmaseuttisesti hyväksyt-
tävä kationi tai annetaan kaavan I yhdisteen vapaan
emäksen tai kahtaisionin muodossa reagoida hapon
kanssa ja saadaan farmaseuttisesti hyväksyttävä
anioni. Kun keksinnön menetelmän mukaan kaavan I yh-
diste saadaan happoadditiosuolan muodossa ja halutaan
kahtaisionimuoto, annetaan kaavan I yhdisteen happo-
additiosuolan muodossa reagoida pienimolekyylisen epok-
sidin kuten epoksipropaanin kanssa.

Kaavan XI yhdiste ja, kun R^2 on karboksiradi-
kaali, sen esterit (esim. difenyyylimetyyli-, tert.-
butyyli-, trimetyylisilyyli-, bentsyyli-, substituoi-
tu-bentsyyli- ja 2,2,2-trikloorietyyliesterit) ovat
käyttökelpoisia välituotteita tämän keksinnön monien

yhdisteiden valmistamiseksi. Siten tämä yhdiste muodostaa keksinnön lisätunnusmerkin. Se voidaan valmistaa formyloimalla kaavan XIII yhdiste tai sen esterin, jonka jälkeen annetaan muodostuneen formyyliaminoyhdisteen reagoida fosgeenin kanssa vastaavaksi isonitriiliksi. Sitten tämä yhdiste halogenoidaan kaavan XI yhdisteeksi. Kun R^2 on karboksiradikaali, suojauksen ja sen poiston lisävaiheet saattavat olla tarpeen. Esimerkit 1, 3, 5, 10 ja 14 kuvaavat kaavan XI lähtöaineiden valmistusta.

Monet menetelmässä b) käytettävät kaavan XII yhdisteet ovat tunnettuja. Uudet yhdisteet voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä kemiallisin vakiomenetelmin 1,2-diamiinien valmistamiseksi, esim. esimerkkien 10, 11, 26, 27, 34 ja 36 kuvaamalla tavalla.

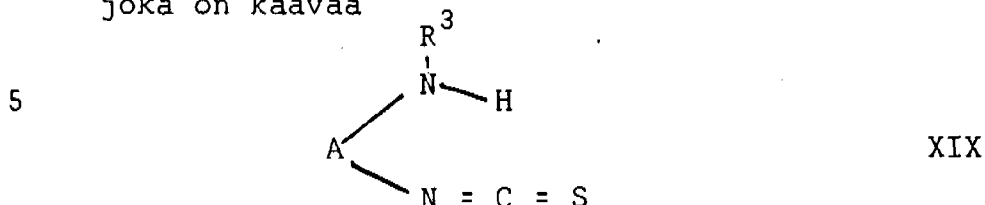
Monet menetelmässä c) käytettävät kaavan XIII yhdisteet ovat tunnettuja. Uudet yhdisteet voidaan valmistaa tunnetuista 7-aminokefalosporiinijohdannaisista kefalosporiinikemian tuntemin kemiallisin vakiomuunnosmenetelmin, esim. esimerkkien 5, 11, 12 ja 29 kuvaamalla tavalla.

Monet menetelmässä c) käytettävät kaavan XIV yhdisteet ovat tunnettuja. Uudet yhdisteet voidaan valmistaa imidatsoli- ja 2-imidatsoliinikemian tuntemin kemiallisin vakiomuunnosmenetelmin, esim. esimerkeissä 30 ja 35 kuvatulla tavalla.

Menetelmissä e) ja f) käytettävät lähtöaineet voidaan valmistaa käyttämällä yhtä keksinnön menetelmistä a) - d).

Menetelmässä a) käytettävät lähtöaineet voidaan valmistaa käyttämällä yhtä keksinnön menetelmistä b) - f) happaman radikaalin ollessa suojatussa muodossa, esim. esimerkeissä 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 32, 34, 36 ja 38 kuvatulla tavalla.

Menetelmässä h) käytettävät kaavan XVII lähtöaineet voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, joka on kaavaa



10 valinnaisesti sopivasti suojatussa muodossa, reagoida kaavan XIII yhdisteen kanssa ja antamalla sitten muodostuneen tioureaan reagoida fosgeenin ja tämän jälkeen trietyyliamiinin kanssa.

15 Kaavan XVIII lähtöaineet, joissa R^{15} on kloori- tai bromiatomi, voidaan valmistaa antamalla kaavan XII yhdisteen, jossa R^3 :een liittyneessä typpiatomissa myös on suojaryhmä, reagoida kaavan XI yhdisteen kanssa, jonka jälkeen tuotteesta poistetaan suojaryhmä.

20 Erityisesti R^3 on vetyatomi tai hydroksi-, amino-, metyyli-, etyyli-, isopropyyli-, asetyyli-, metoksi-, etoksi-, asetyyliamino-, metyyliamino-, etyyliamino-, isopropyyliamino-, bentsyyli-, 4-metoksibentsyyli-, fenyyli- tai 4-metoksifenyyli- radikaali.

25 Erityisesti R^4 tai R^5 on vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi tai syano-, hydroksi-, karboksi-, 2-pyridyyli-, 3-pyridyyli-, 4-pyridyyli-, metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, aminometyyli-, 1-aminoetyyli-, 2-aminoetyyli-, 1-aminopropyyli-, 2-aminopropyyli-, 3-aminopropyyli-, hydroksimetyyli-, 1-hydroksietyyli-, 2-hydroksietyyli-, 3-hydroksipropyyli-, metoksikarbonyyli-, 30 etoksikarbonyyli-, metyyliaminometyyli-, 1-metyyliaminoetyyli-, 2-metyyliaminoetyyli-, etyyliaminometyyli-, 1-etyyliaminoetyyli-, 2-etyyliaminoetyyli-, dimetyliaminometyyli-, 1-dimetyliaminoetyyli-, 2-dimetyliaminoetyyli-, 3-dimetyliaminopropyyli-, dietyyliaminometyyli-, 1-dietyyliaminoetyyli-, 2-dietyyliami-

35

- noetyyli-, 3-dietyyliaminopropyli-, fenyyli-, 2-,
 3- tai 4-fluorifenyyli-, 2-, 3- tai 4-kloorifenyyli-,
 2-, 3- tai 4-bromifenyyli-, 2-, 3- tai 4-nitrofenyy-
 li-, 2-, 3- tai 4-aminofenyyli-, 2-, 3- tai 4-hydroksi-
 5 fenyyli-, 2-, 3- tai 4-karboksifenyyli-, 2-, 3- tai
 4-syanofenyyli-, 2-, 3- tai 4-metyylifenyyli-, 2-, 3-
 tai 4-metoksikarbonyylifenyyli-, 2,4-difluorifenyyli-,
 3,4-difluorifenyyli-, 2,4-dikloorifenyyli-, 3,4-dikloo-
 10 rifenyyli-, 2,4-dibromifenyyli-, 3,4-dibromifenyyli-,
 2,4-dinitrofenyyli-, 3,4-dinitrofenyyli-, 2,4-diami-
 nofenyyli-, 3,4-diaminofenyyli-, 2,4-dihydroksifenyyli-,
 3,4-dihydroksifenyyli-, 2,4-dikarboksifenyyli-,
 3,4-dikarboksifenyyli-, 2,4-disyanofenyyli-, 3,4-
 disyanofenyyli-, 2,4-dimetyylifenyyli-, 3,4-dimetyy-
 15 lifenyyli-, 2,4-dimetoksikarbonyylifenyyli-, 3,4-di-
 metoksikarbonyylifenyyli-, 2-kloori-4-nitrofenyyli-,
 2-nitro-4-kloorifenyyli-, 2-kloori-4-aminofenyyli-,
 2-amino-4-kloorifenyyli-, 2-kloori-4-hydroksifenyyli-,
 2-hydroksi-4-kloorifenyyli-, 2-kloori-4-karboksifeny-
 20 li-, 2-karboksi-4-kloorifenyyli-, 2-kloori-4-syano-
 fenyyli-, 2-syano-4-kloorifenyyli-, 2-kloori-4-metyyli-
 fenyyli-, 2-metyyli-4-kloorifenyyli-, 2-kloori-4-
 metoksikarbonyylifenyyli-, 2-metoksikarbonyyli-4-
 kloorifenyyli-, 2-nitro-4-aminofenyyli-, 2-amino-4-
 25 nitrofenyyli-, 2-nitro-4-hydroksifenyyli-, 2-hydroksi-
 4-nitrofenyyli-, 2-nitro-4-karboksifenyyli-, 2-karbok-
 si-4-nitrofenyyli-, 2-nitro-4-syanofenyyli-, 2-syano-
 4-nitrofenyyli-, 2-nitro-4-metyylifenyyli-, 2-metyy-
 li-4-nitrofenyyli-, 2-nitro-4-metoksikarbonyyli-
 30 fenyyli-, 2-metoksikarbonyyli-4-nitrofenyyli-, 2-
 amino-4-hydroksifenyyli-, 2-hydroksi-4-aminofenyyli-,
 2-amino-4-karboksifenyyli-, 2-karboksi-4-aminofenyyli-,
 2-amino-4-syanofenyyli-, 2-syano-4-aminofenyyli-,
 2-amino-4-metyylifenyyli-, 2-metyyli-4-aminofenyyli-,
 35 2-amino-4-metoksikarbonyylifenyyli-, 2-metoksikarbo-
 nyyli-4-aminofenyyli-, 2-hydroksi-4-karboksifenyyli-,
 2-karboksi-4-hydroksifenyyli-, 2-hydroksi-4-syanofenyyli-,

2-syano-4-hydroksifenyyli-, 2-hydroksi-4-metyylifenyyli-, 2-metyyli-4-hydroksifenyyli-, 2-hydroksi-4-metoksikarbonyylifenyyli-, 2-metoksikarbonyyli-4-hydroksifenyyli-, 2-karboksi-4-syanofenyyli-, 2-syano-
 5 4-karboksifenyyli-, 2-karboksi-4-metyylifenyyli-, 2-metyyli-4-karboksifenyyli-, 2-karboksi-4-metoksikarbonyylifenyyli-, 2-metoksikarbonyyli-4-karboksifenyyli-, 2-syano-4-metyylifenyyli-, 2-metyyli-4-syanofenyyli-, 2-metyyli-4-metoksikarbonyylifenyyli- tai
 10 2-metoksikarbonyyli-4-metyylifenyyli- tai R^4 ja R^5 muodostavat niihin liittyneiden typpi-atomien kanssa syklobuteeni-, syklopenteeni-, sykloheksaani-, sykloheksa-1,3-dieeni-, sykloheksa-1,4-dieeni- tai bentseenirenkaan tai naftaleeni- tai dihydroasenaftaleenirengassysteemin.

R^4 ja R^5 yhdessä muodostaman rengassysteemin aromaattisen osan valinnaisena substituenttina yhtenä, kahtena tai kolmena radikaalina erityisesti fluori-, kloori- tai bromiatomi tai hydroksi-, amino-, syano-,
 20 karboksi-, karbamoyyli-, nitro-, ureido-, metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, metoksi-, etoksi-, isopropoksi-, fluorimetyyli-, kloorimetyyli-, trifluorimetyyli-, trikloorimetyyli-, metyyliamino-, etyyliamino-, hydroksimetyyli-, 1-hydroksietyyli-,
 25 2-hydroksietyyli-, 3-hydroksipropyyli-, aminometyyli-, 1-aminoetyyli-, 2-aminoetyyli-, 3-aminopropyyli-, asetyyliamino-, propionyyliamino-, atsidometyyli-, 2-atsidoetyyli-, dimetyyliamino-, dietyyliamino-, metyyliaminometyyli-, etyyliaminometyyli-, 1-metyyliaminoetyyli-, 2-metyyliaminoetyyli-, 1-etyyliaminoetyyli-, 2-etyyliaminoetyyli-, dimetyyliaminometyyli-, dietyyliaminoetyyli-, 1-dimetyyliaminoetyyli-, 2-dimetyyliaminoetyyli-, 1-dietyyliaminoetyyli-, 2-dietyyliaminoetyyli-, syanometyyli-, 1-syanoetyyli-,

- 2-syanoettyyli-, karboksimettyyli-, 1-karboksiettyyli-,
 2-karboksiettyyli-, karbamoyylimettyyli-, 1-karbamo-
 yyliettyyli-, 2-karbamoyyliettyyli-, ureidomettyyli-,
 1-ureidoettyyli- tai 2-ureidoettyyliradikaali, kaavaa IV
 5 oleva radikaali, kaavaa V oleva radikaali, jossa n
 on 0 tai 1 ja m on 5, 6 tai 7, kaavaa VI oleva radi-
 kaali, jossa n on 0 tai 1 ja R^{10} , R^{11} , R^{12} ja R^{13} ovat
 kaikki vetyatomeja tai yksi tai useampi substituen-
 teista R^{10} , R^{11} , R^{12} ja R^{13} ovat metyyli-
 10 radikaaleja, kaavaa VII oleva radikaali, jossa n on 0 tai 1, kaa-
 vaa VIII oleva radikaali, jossa n on 0 tai 1 tai kaa-
 vaa IX oleva radikaali, jossa n on 0 tai 1.
 R^6 , R^7 , R^8 tai R^9 on erityisesti vetyatomi tai
 syano-, 2-pyridyyli-, 3-pyridyyli-, 4-pyridyyli-,
 15 asettyyli-, propionyyli-, hydroksimettyyli-, 1-hydroksi-
 etyyli-, 2-hydroksietyyli-, 3-hydroksipropyyli-, me-
 tyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-,
 n-heksyyli-, fenoksimettyyli-, 1-fenoksiettyyli-,
 2-fenoksiettyyli-, (difenyylimettyyli)fenoksimettyyli-,
 20 fenyyli-, 2-, 3- tai 4-fluorifenyyli-, 2-, 3- tai
 4-kloorifenyyli-, 2-, 3- tai 4-bromifenyyli-, 2-, 3-
 tai 4-syanofenyyli-, 2-, 3-, 4-aminofenyyli-, 2-, 3-
 tai 4-karboksifenyyli-, 2-, 3- tai 4-karbamoyyli-
 fenyyli-, 2-, 3- tai 4-hydroksifenyyli-, 3,4-dihydrok-
 25 sifenyyli-, 2-, 3- tai 4-fenyylifenyyli-, 2-, 3- tai
 4-fenoksifenyyli-, 2-, 3- tai 4-difenyylimettyylifenyy-
 li-, 2-, 3- tai 4-metyyliaminofenyyli-, 2-, 3- tai
 4-asetyyliaaminofenyyli-, 2-, 3- tai 4-metaanisulfo-
 nyyliaaminofenyyli-, 2-, 3- tai 4-aminometyylifenyyli-,
 30 2-, 3- tai 4-(2-aminoettyyli)fenyyli-, 2-, 3- tai
 4-hydroksimetyylifenyyli-, 2-, 3- tai 4-dimetyyli-
 aminofenyyli-, 2-, 3- tai 4-dietyyliaminofenyyli-, 2-,
 3- tai 4-metoksikarbonyylifenyyli-, 2-, 3- tai 4-etok-
 sikarbonyylifenyyli-, 2-, 3- tai 4-metyylikarbamoyyli-
 35 fenyyli-, 2-, 3- tai 4-etyylikarbamoyylifenyyli-,

2-, 3- tai 4-dimetyylikarbamoyylifenyyli- tai 2-, 3- tai 4-dietyylikarbamoyylifenyyli- tai kun R^7 ja R^8 ovat cis-asemassa, ne muodostavat niihin liittyneiden hiiliatomien kanssa syklopropani-,
 5 syklobutaani-, syklobuteeni-, syklopentaani-, syklopenteeni-, syklohekseni-, sykloheks-3-ene-, sykloheks-4-ene-, 3-fenyyli-3-syklopropani-, 3,3-difenyyli-3-syklopropani-, 3-trifluorimetyyli-3-syklopropani-, 3,3-di(trifluorimetyyli)-3-syklopropani-, 3-fenyyli-3-trifluorimetyyli-3-syklopropani-, 3-fenyyli-3-syklobutaani-, 3,3-difenyyli-3-syklobutaani-, 3,4-difenyyli-3-syklobutaani-, 3-trifluorimetyyli-3-syklobutaani-, 3,3-di(trifluorimetyyli)-3-syklobutaani-, 3,4-di(trifluorimetyyli)-3-syklobutaani-, 3-fenyyli-3-syklobut-3-ene-,
 15 3,4-difenyyli-3-syklobut-3-ene-, 3-trifluorimetyyli-3-syklobut-3-ene-, 3,4-di(trifluorimetyyli)-3-syklobut-3-ene-, 3-fenyyli-3-sykloheksaani-, 3,3-difenyyli-3-sykloheksaani-, 3,4-difenyyli-3-sykloheksaani-, 3-trifluorimetyyli-3-sykloheksaani- tai 3,4-ditrifluorimetyyli-3-sykloheksaani- tai R^6 on karboksiradikaali ja R^7 , R^8 ja R^9 ovat vetyatomeja.

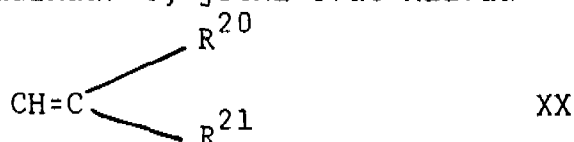
Käsitteltävänä olevan keksinnön tunnusmerkki on kefalosporiiniiniryhmän 7 β -substituentin luonne. Niinpä R^1 voi olla vety- tai halogeeniatomi (esim. fluori, kloori tai bromi), hydroksi- tai aminoradikaali tai
 25 tyydyttynyt tai tyydyttämätön, substituoitu tai substituoimaton, 1-20 hiiliatomia sisältävä orgaaninen ryhmä. Kun R^1 on 1-20 hiiliatomia sisältävä orgaaninen ryhmä, valaisevia esimerkkejä ovat:

a) 1-6 hiiliatomia sisältävät alkyyliradikaalit (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli ja n-butyyli), bentsyyli, joka valinnaisesti on substituoitu fluorilla tai metoksilla, 1-6 hiiliatomia sisältävät haloalkyyliradikaalit (esim. CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CHF_2 ja CF_3), formyylit, karboksyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävät alkoksiradikaalit (esim. metoksi),
 30
 35

- 1-6 hiiliatomia sisältävät metyyllitioradikaalit, 1-6 hiiliatomia sisältävät alkyyliminoradikaalit (esim. metyyliamino tai etyyliamino), fenyyliamino, bentsyyliamino, 3-6 hiiliatomia sisältävät sykloalkyyliminoradikaalit (esim. sykloheksyyliamino), syano, 2-6 hiiliatomia sisältävät alkoksikarbonyyliradikaalit (esim. metoksikarbonyyli), 2-6 hiiliatomia sisältävät alkanoyyliradikaalit (esim. asetyyli), 3-10 hiiliatomia sisältävät alkoksikarbonyylialkyyliradikaalit (esim. metoksikarbonyylimetyyli), 2-6 hiiliatomia sisältävät alkoksikarbonyyliminoradikaalit (esim. metoksikarbonyyliamino), 2-6 hiiliatomia sisältävät alkyylitiokarbonyyliminoradikaalit (esim. metyyllitiokarbonyyliamino), piperidino, pyrrolidino, morfolino, 2-6 hiiliatomia sisältävät alkanoyyliminoradikaalit (esim. asetyyliamino), ureido, 2-6 hiiliatomia sisältävät alkyyliureidoradikaalit (esim. 3-metyyliureido), 3-8 hiiliatomia sisältävät dialkyyliureidoradikaalit (esim. 3,3-dimetyyliureido), 1-6 hiiliatomia sisältävät alkaanisulfinyyyliradikaalit (esim. metaanisulfinyyli), 1-6 hiiliatomia sisältävät alkaanisulfonyyliradikaalit (esim. metaanisulfonyyli), heterosyklyyli- tai heterosyklyyllitioradikaalit, joissa heterosykli on 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli tai 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli kummankin ollessa valinnaisesti substituoitu 5-asemassa, 1H-tetratsol-5-yyli valinnaisesti substituoituna 1-asemassa, tai 1H-1,2,3-triatsol-4-yylliradikaali valinnaisesti substituoituna 1- tai 5-asemassa, jolloin kaikkien näiden heterosyklien valinnaisena substituenttina on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliradikaali (esim. metyyli, etyyli ja isopropyyli), 1-6 hiiliatomia sisältävä sulfoalkyyliradikaali (esim. 2-sulfoetyyli), 2-6 hiiliatomia sisältävä karboksialkyyliradikaali (esim. 2-karboxietyyli), 1-6 hiiliatomia sisältävä haloalkyyliradi-

kaali (esim. 2,2,2-trifluorietyyli) tai 3-6 hiiliatoma sisältävä alkyylitioalkyyli-
 radikaali (esim. 2-metyylitioetyyli) tai pyridatsin-3-yyli-, oksatsol-
 3-yyli- tai tiatsol-3-yyli- tai tiatsol-3-yyli- tai tiatsol-3-yyli-
 5 valinnaisesti on yhtenä tai kahtena substituenttina
 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja (esim. metyyli),
 1-6 hiiliatomia sisältäviä haloalkyyli-
 radikaaleja (esim. trifluorimetyyli) tai 2-6 hiiliatomia
 sisältäviä alkoksikarbonyyli-
 10 radikaaleja (esim. metoksikarbonyyli);

b) radikaalit, jotka ovat kaavaa



15 jossa R^{20} ja R^{21} ovat samoina tai erilaisina vety-
 atomeja, 16- hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja
 (esim. metyyli, etyyli, isopropyyli tai n-bu-
 tyyli), 5-7 hiiliatomia sisältäviä sykloalifaatti-
 20 sia radikaaleja (esim. syklopentyyli tai sykloheksyyli),
 6-12 hiiliatomia sisältäviä aryyli-
 radikaaleja (esim. fenyyli tai nitrofenyyli), 7-10 hiiliatomia
 sisältäviä aryyli-
 25 alkyyliradikaaleja (esim. bentsyyli tai
 2-fenetyyli), formyyl-, syano-, karboksi-, 2-6 hiili-
 atomia sisältäviä alkoksikarbonyyli-
 radikaaleja (esim. metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli),
 sulfo-, 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkaanisulfinyyli-
 radikaaleja (esim. metaanisulfinyyli), 1-6 hiiliato-
 mia sisältäviä alkaanisulfonyyli-
 30 radikaaleja (esim. metoksi), 1-6 hiiliatomia sisäl-
 täviä alkyylitioradikaaleja (esim. metyylitio), karba-
 moyyli-, nitro-, 1-6 hiiliatomia sisältäviä hydroksi-
 alkyyliradikaaleja (esim. hydroksimetyyli), metyyli-
 35 lika-bamoyyli-, oksimetyyli-, bentsyylikarbamoyyli-,
 metoxy-, 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkoksimetyyli-

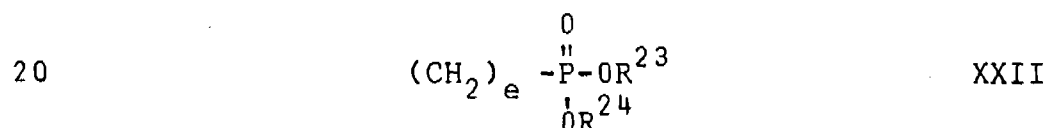
- radikaaleja (esim. metoksimetyyli), 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkyylitiometyyliradikaaleja (esim. metyyliitiometyyli), 2-haloetoksimetyyli, syklopentyylioksimetyyli, bentsyylioksimetyyli, 3-8 hiiliatomia sisältäviä alkanoyylioksimetyyliradikaaleja (esim. asetoksimetyyli) ja kaavaa CH_2SHet^1 olevia radikaaleja, joissa Het^1 on 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli tai 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli molemmat valinnaisesti substituoituna 5-asemassa metyyliiradikaalilla tai 1H-1,2,3-triatsol-4-yyliiradikaali:

c) radikaali, joka on kaavaa



- jossa R^{22} on syano-, karboksi- tai 2-6 hiiliatomia sisältävä alkoksikarbonyyliiradikaali (esim. metoksikarbonyyli);

d) radikaali, joka on kaavaa



jossa R^{23} ja R^{24} ovat samoina tai erilaisina vetyatomeja tai 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja (esim. metyyli) ja e on 1-4;

- e) radikaalit, jotka ovat kaavaa CH_2Y , jossa Y on atomi tai ryhmä, joka on nukleofiilin tähde tai nukleofiilitähteen johdannainen. Siten Y voidaan esim. johtaa nukleofiilisistä aineista, joille on ominaista nukleofiilinen tyyppi-, hiili-, rikki- tai happiatomi ja joita on kuvattu kefalosporiinikemiaa käsittelevissä patenteissa ja tieteellisessä kirjallisuudessa. Esimerkkejä tällaisista nukleofiileistä ovat:

(I) Typpinukleofiilit

Esimerkkejä typpinukleofiileistä ovat:

1) 3-15 hiiliatomia sisältävät trialkyyliamiinit (esim. trietyyliamiini),

5 2) heterosykliset amiinit, joissa on enemmän kuin yksi heteroatomi ja heteroatomina ainakin typpi (esim. pyrimidiinit, puriinit, pyridatsiinit, pyratsiinit, pyratsolit, imidatsolit, triatsolit ja tiatsolit),

10 3) pyridiinit, joissa on 1-5, mieluiten 1-3 substituenttina halogeeniatomeja (esim. F, Cl tai Br), 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli tai n-butyylili), 6-10 hiiliatomeja sisältäviä aryyli-
15 radikaaleja (esim. fenyylili), 7-11 hiiliatomeja sisältäviä aryyli-
 alkyyliradikaaleja (esim. bentsyyli tai 2-fenetyyli), 2-10 hiiliatomia sisältäviä alkoksialkyyliradikaaleja (esim. metoksimetyyli tai etoksimetyyli),
20 3-10 hiiliatomia sisältäviä alkanoyylioksimetyyliradikaaleja (esim. asetoksimetyyli), formyyliradikaaleja, karbamoyyliradikaaleja, 2-6 hiiliatomia
 sisältäviä alkanoyylioksiradikaaleja (esim. asetoksimetyyli), 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkoksikarbonyyliradikaaleja (esim. metoksikarbonyyli tai etoksi-
25 karbonyyli), 16- hiiliatomia sisältäviä alkoksiradikaaleja (esim. metoksi, etoksi, n-propoksi tai isopropoksi), 6-10 hiiliatomia sisältäviä aryylioksiradikaaleja (esim. fenoksi), 7-11 hiiliatomia sisältäviä
30 aralkoksiradikaaleja (esim. bentsyylioksi), 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkyylitioradikaaleja (esim. metyyli-
 litio tai etyyli-
 litio), 6-10 hiiliatomia sisältäviä aryyli-
 tioradikaaleja (esim. fenyylitio), 7-11 hiiliatomia sisältäviä aralkyylitioradikaaleja (esim.
35 bentsyyli-
 litio), syano, hydroksi, 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkyylikarbamoyyliradikaaleja (esim. metyyli-
 karbamoyyli tai etyylikarbamoyyli), 3-10 hiiliatomia

5

5) amino, 1-6 hiiliatomia sisältävät alkan-

10

(II) Hiilinukleofiilit

Esimerkkejä hiilinkleofiileistä ovat:

15

20



30

35

10

(III) Rikkinukleofiilit

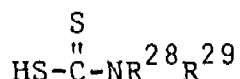
15

20

25

30

35



XXIV

jossa R^{28} ja R^{29} ovat samoina tai erilaisina vetyatomeja, 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli tai isopropyyli), 2-6 hiiliatomia sisältävät hydroksialkyyliradikaaleja (esim. 2-hydroksietyyli), 3-8 hiiliatomia sisältäviä alkyyliaminoalkyyliradikaaleja (esim. 2-metyyliaminoetyyli), 4-10 hiiliatomia sisältäviä dialkyyliaminoalkyyliradikaaleja (esim. 2-dimetyyliaminoetyyli) tai fenyyliradikaaleja tai R^{28} ja R^{29} muodostavat pyrrolidiini-, piperidiini- tai morfoliininirenkaan tai piperatsiininirenkaan, jonka typpiatomissa valinnaisesti on yhtenä tai kahtena substituenttina (kvaternisoidussa muodossa) 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli tai n-heksyyli) tai 3-6 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja (esim. allyyli).

Rikkinukleofiilien suositeltavaan ryhmään kuuluvat kaavaa $\text{R}^{30}\text{s}(0)\text{H}$ olevat yhdisteet, joissa m on 0, 1 tai 2 ja $\text{R}^{30\text{m}}$ on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliradikaali (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli tai n-butyli), 5-7 hiiliatomia sisältävä alisyklinen radikaali (esim. syklopentyyli tai sykloheksyyli), 6-10 hiiliatomia sisältävä aryyli-
radikaali, jonka valinnaisena substituenttina on karboksiradikaali (esim. fenyyli, 2-karboksifenyyli tai naftyyli) 7-11 hiiliatomia sisältävä aryyli-
alkyyliradikaali (esim. bentsyyli tai 2-fenetyyli) tai 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas (osaksi tai täysin tyydyttämätön), jossa on 1-4 typpiatomia ja (mahdollisuuksien mukaan) happi- ja/tai rikkiatomeja ja jonka typpiatomi tai -atomit voivat olla oksidimuodossa; tämä heterosyklinen rengas voi olla fuusiotunut samaa merkitsevään heterosykkliseen renkaa-

5
10
15
20
25
30

- sisältäviä alkyyliminoradikaaleja (esim. metyyli-amino tai etyyliamino), 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkanoyyliminoradikaaleja (esim. asetyyliamino), karboksi, sulfo, karbamoyyli, sulfamoyyli, amidino, guanidino, 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkoksikarbonyyliradikaaleja (esim. metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli), 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkylikarbamoyyliradikaaleja (esim. metyylikarbamoyyli tai etyylikarbamoyyli), 2-6 hiiliatomia sisältäviä dialkylikarbamoyyliradikaaleja (esim. dimetyylikarbamoyyli tai dietyylikarbamoyyli), 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkyylisulfamoyyliradikaaleja (esim. metyylisulfamoyyli tai etyylisulfamoyyli), 2-6 hiiliatomia sisältäviä dialkyylisulfamoyyliradikaaleja (esim. dimetyylisulfamoyyli tai dietyylisulfamoyyli), sulfoamino, ureido, 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkoksiradikaaleja (esim. metoksi, etyyli tai n-propoksi), 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkyylitioradikaaleja (esim. metyyliitio tai etyyliitio), 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkaanisulfonyyliradikaaleja (esim. metaanisulfonyyli), 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkanoyyliradikaaleja (esim. asetyyli tai n-propionyyli), 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkanoyylioksiradikaaleja (esim. asetoksi tai n-propionyylioksi) tai kaavaa $-S-R^{32}$ olevia radikaaleja, joissa R^{32} on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliradikaali (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli tai n-butyli) tai kaavaa $B-R^{31}$ oleva ryhmä, jossa B ja R^{31} merkitsevät kuten yllä, tai kaavaa $NR^{33}R^{34}$ olevia radikaaleja, joissa R^{33} ja R^{34} ovat samoina tai erilaisina 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli tai isopropyyli), kaavaa $B-R^{31}$ olevia ryhmiä, joissa B ja R^{31} merkitsevät kuten yllä, 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkoksikarbonyyliradikaaleja (esim. metoksikarbonyyli), 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkanoyyliradikaaleja (esim. asetyyli), karbamoyyli, 2-6

hiiliatomia sisältäviä alkyylikarbamoyyliradikaaleja (esim. metyylikarbamoyyli) tai 3-10 hiiliatomia sisältäviä dialkyylikarbamoyyliradikaaleja (esim. dimetyylikarbamoyyli).

- 5 Kun R^{30} on heterosyklinen rengas tai fuusioitunut heterosyklinen rengassysteemi, se on erityisesti pyridyyli-, N-oksoypyridyyli-, pyrimidyyli-, pyridatsinyyli-, N-oksoypyridatsinyyli-, pyratsolyyli-, diatsolyyli-, tiatsolyyli-, 1,2,3-tiadiatsolyyli-,
 10 1,2,4-tiadiatsolyyli-, 1,3,4-tiadiatsolyyli-, 1,2,5-tiadiatsolyyli-, 1,2,3-oksadiatsolyyli-, 1,2,4-oksa-
 diatsolyyli-, 1,3,4-oksadiatsolyyli-, 1,2,5-oksadi-
 atsolyyli-, 1,2,3-triatsolyyli-, 1,2,4-triatsinyyli-,
 15 1,2,3-triatsinyyli-, 1,2,4-triatsolyyli-, 1H-tetratsolyyli-, 2H-tetratsolyyli-, tetratsolipyridatsinyyli-,
 tetratsolopyrimidyyli-, tetratsolopyratsinyyli-,
 tetratsolotriatsinyyli-, triatsolopyridatsinyyli-,
 triatsolopyridinyyli-, triatsolopyrimidinyyli-,
 triatsolopyratsinyyli-, imidatsopyridatsinyyli-,
 20 -yrrolopyridatsinyyli-, tetratsolopyridyyli-, furo-
 pyridatsinyyli-, tiatsolopyridatsinyyli-, tiadiatso-
 lopyridatsinyyli-, tienopyridatsinyyli- tai tieno-
 pyrimidinyylirengas.

- 25 Rikkinukleofiilien erityisen suositeltava
 ryhmä on kaavaa $R^{30}-S(O)_mH$, jossa m on nolla.

(IV) Happinukleofiilit

Esimerkkejä happinukleofiileistä ovat:

- 1) kaavaa $R^{35}-OH$ olevat, joissa R^{35} on vetyatomi,
 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliradikaali (esim.
 30 metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli tai n-butyyli),
 3-6 hiiliatomia sisältävä alkenyyli-
 alkyyliradikaali (esim. allyyli), 3-6 hiiliatomia sisältävä alkynyyli-
 alkyyliradikaali (esim. propargyyli), 5-7 hiiliatomia sisältävä syklo-
 alkyyliradikaali (esim. syklopentyyli tai syklohek-

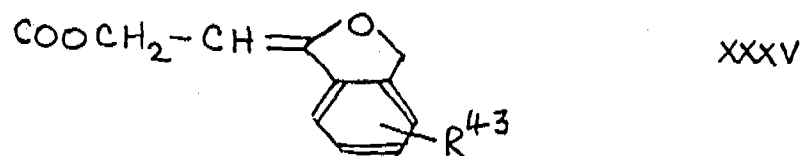
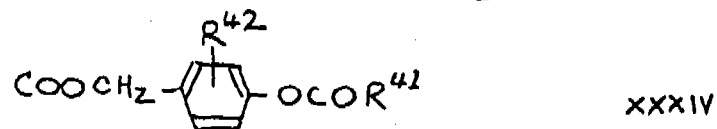
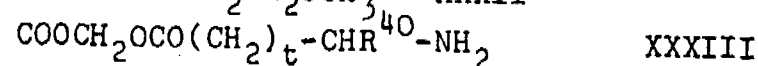
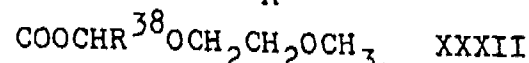
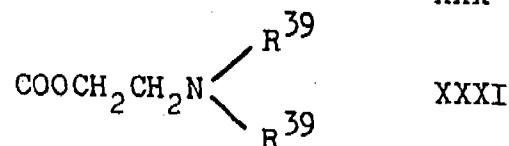
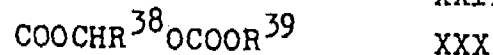
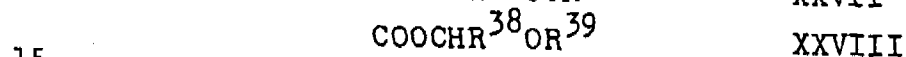
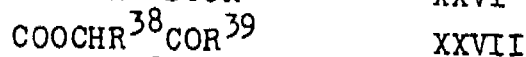
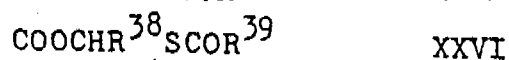
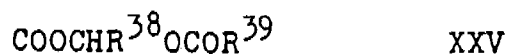
- syyli), 6-12 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli-alkyyli-
 alkyyliradikaali (esim. syklopentyylimetyyli ja 2-sykloheksyylietyyli), 6-10 hiiliatomia sisältävä aryyli-
 radikaali (esim. fenyyli tai naftyyli), 7-11 hiili-
 5 atomia sisältävä aryylialkyyli-alkyyli-alkyyli-
 syyli) tai furfuryyliradikaali, joissa kaikissa voi olla yhtenä tai kahtena substituenttina halogeeniatomeja (esim. fluori, kloori, bromi tai jodi), 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja (esim. metyyli
 10 tai etyyli), nitro, hydroksi, karboksi, 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkanoyylioksidiradikaaleja (esim. asetoksi), 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkoksikarbonyyliradikaaleja (esim. metoksikarbonyyli), 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkanoyyliradikaaleja (esim.
 15 asetyyli), 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkaanisulfonyyliradikaaleja (esim. metaanisulfonyyli), hiiliatomia sisältäviä alkoksisulfonyyliradikaaleja (esim. metoksisulfonyyli), amino, 1-6 hiiliatomia alkyliaminoradikaaleja (esim. metyyliamino), 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkanoyyliaminoradikaaleja (esim.
 20 asetyyliamino), tai R^{35} on karbamoyyliradikaali,
 3) kaavaa $R^{36}-Q-COOH$ olevat, joissa Q on suora sidos, happi- tai rikkiatomi tai NH-radikaali ja R^{36} on:
 25 a) vetyatomi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliradikaali (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, tert.-butyyli tai sek.-butyyli), joka voi olla happi- tai rikkiatomin tai NH-ryhmän katkaisema tai jonka substituenttina on syano-, karboksi-,
 30 metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, hydroksi-, karboksikarbonyyli-, halogeeni- (esim. kloori, bromi tai jodi) tai aminoradikaali,
 b) 2-6 hiiliatomia sisältävä alkenyyli-
 radikaali (esim. vinyyli tai allyyli), joka voi olla happi-

tai rikkiatomin tai NH-ryhmän katkaisema,

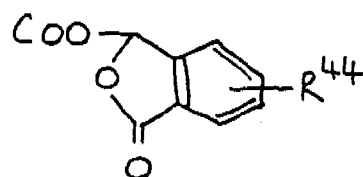
c) fenyyli-, hydroksifenyyli-, kloorifenyyli-,
fluorifenyyli-, tolyyli-, nitrofenyyli-, aminofenyy-
li-, metoksifenyyli-, metyyli-
pyridyyli-, sykloheksyyli-, syklopentyyli-, sydn-
nyyli-, naftyyli- tai etoksinaftyyli-
radikaali, tai

d) $R^{37}-(CH_2)_q$, jossa R^{37} merkitsee kuten R^{36}
kohdassa a) yllä ja q on 1-4.

R^2 on erityisesti karboksiradikaali, radikaali,
joka on kaavaa:



tai



35

kussakin 1-6 hiiliatomia (esim. metyyli tai metoksi), tai R^2 on tetratsol-5-yyliiradikaali.

Seuraavassa on kaavan I kefalosporiinijohdannaisen 14 suositeltavaa tunnusmerkkiä. Valitsemalla jokin näistä tunnusmerkeistä joko yksinään tai yhdistelmänä kaavan I kefalosporiinijohdannaisen muiden, yllä lueteltujen yleistunnusmerkkien kanssa, saadaan yllä yleisesti määritettyjen yhdisteiden suositeltavia alaryhmiä.

10 1. R^2 on karboksiradikaali tai sen asetoksimetyyli- tai pivaloyylioksimetyyliesteri.

2. $A<$ on kaavaa II oleva radikaali, jossa R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä valinnaisesti substituoidun aromaattisen rengassysteemin.

15 3. $A<$ on kaavaa II oleva radikaali, jossa R^4 ja R^5 ovat vety- tai halogeeniatomeja tai syano-, hydroksi-, karboksi-, pyridyyli-, alkyyli-, aminoalkyyli-, hydroksialkyyli-, alkoksikarbonyyli-, alkyyliaminoalkyyli-, dialkyyliaminoalkyyli- tai valinnaisesti substituoituja fenyyliradikaaleja tai R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä ei-aromaattisen rengassysteemin.

4. $A<$ on kaavaa III oleva radikaali.

5. R^1 on kaavaa CH_2Y oleva radikaali, jossa Y on johdettu happinukleofiilistä.

25 6. R^1 on kaavaa CH_2Y oleva radikaali, jossa Y on johdettu rikkinukleofiilistä.

7. $A<$ on kaavaa II oleva radikaali, jossa R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä bentseenirenkaan, joka valinnaisesti on substituoitu 5-asemassa (bentsimidatso-
30 linumerointi) hydroksiradikaalilla tai 1-6 hiiliatomia sisältävällä aminoalkyyliiradikaalilla tai radikaalilla, joka on kaavaa V, VI, VII, VIII tai IX.

8. $A<$ on kaavaa II oleva radikaali, jossa R^4 on vetyatomi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliradikaali, 1-6 hiiliatomia sisältävä hydroksialkyyliradi-
35 kaali, 1-6 hiiliatomia sisältävä hydroksialkyyliradi-

kaali tai 1-6 hiiliatomia sisältävä aminoalkyyli-
radikaali ja R^5 on vetyatomi tai R^4 ja R^5 ovat kumpi-
kin 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja.

5 9. $A<$ on kaavaa III oleva radikaali, jossa
 R^6 ja R^9 ovat vetyatomeja.

10. $A<$ on kaavaa III oleva radikaali, jossa R^6
ja R^9 ovat vetyatomeja ja R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä
syklopropanirenkaan.

10 11. $A<$ on kaavaa III oleva radikaali, jossa R^6 ,
 R^8 ja R^9 ovat vetyatomeja ja R^7 on fenyyliradikaali,
joka valinnaisesti on substituoitu amino- tai syanora-
dikaalilla, 1-6 hiiliatomia sisältävällä alkyliamino-
radikaalilla tai 2-10 hiiliatomia sisältävällä dial-
kyliaminoradikaalilla.

15 12. R^1 on 1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli-, 1,3,4-
tiadiatsol-2-yyliitiometyyli-, 1,2,3-tiadiatsol-5-yyli-
tai 1H-1,2,3-triatsol-5-yyliitiometyyliradikaali, jonka
heterosyklisessä renkaassa on yksi valinnainen
substituentti.

20 13. R^1 on vety- tai klooriatomi tai metoksi-,
asetoksimetyyli-, karbamoyylioksimetyyli-, pyridinium-
metyyli-, (4-karbamoyyli)pyridiniummetyyli-, 1-metyy-
li-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli-, 1-karboksimetyyli-
1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli-, 1-(2-dimetyyliamino)-
25 etyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli-, 1-sulfometyyli-
1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli-, 1-isopropyyli-1H-
tetratsol-5-yyliitiometyyli-, 1-(2,2,2-trifluoro)-etyy-
li-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli-, 1-fenyli-1H-tetratsol-
5-yyliitiometyyli-, 1-(2-metyylitio)etyyli-1H-tetratsol-
30 5-yyliitiometyyli-, 1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli-,
5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli-, 4-me-
tyyli-5-karboksimetyylitriatsol-2-yyliitiome-
tyyli-, 1H-1,2,3-triatsol-4-yyliitiometyyli-, 5-tri-
fluorimetyyli-2H-1,2,4-triatsol-3-yyliitiometyyli-,

4,6-dimetyylipyrimid-2-yylitiometyyli-, 2-tiatsolin-2-
 yylitiometyyli-, bentsoksatsol-2-yylitiometyyli-,
 bentstiatsol-2-yylitiometyyli-, 2-karboksifenyyli-
 metyyli-, (6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-2H-1,2,4-triatsin-
 5 3-yyli)tiometyyli-, (6-hydroksi-4-metyyli-5-okso-2H-
 1,2,4-triatsin-3-yyli)tiometyyli-, (6-karboksimetyyli-7-
 hydroksipyrrolo/1,2,b/pyridatsin-2-yyli)tiometyyli-
 tai 1,2,3-tiadiatsol-5-yylitiometyyliradikaali.

14. R^3 on vetyatomi.

- 10 Keksinnön erityisyhdisteitä on kuvattu esimer-
 keissä. Seuraavassa on ryhmä suositeltavia yhdisteitä:
 3-asetoksimetyyli-7-(5-hydroksibentsimidatsolyl-2-yyli)-
 aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappo,
 3-asetoksimetyyli-7-(5-aminometyylibentsimidatsol-2-
 15 yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappo,
 7-(5-hydroksibentsimidatsol-2-yyli)amino-3-(1-metyyli-
 1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-4-karboksyyli-
 happo,
 3-/1-(2-dimetyyliamino)etyyli-1H-tetratsol-5-yyli/-
 20 tiometyyli-7-imidatsol-2-yyliaminokef-3-eemi-4-karbok-
 syylihappo,
 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-7-imidatsol-
 2-yyliaminokef-3-eemi-4-karboksyylihappo,
 3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tiometyyli-7-
 25 (imidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappo,
 3-(1H-1,2,3-triatsol-4-yyli)tiometyyli-7-(imidatsol-
 2-yyli)-aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappo,
 3-(1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-7-
 (imidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappo,
 30 7-(imidatsol-2-yyli)amino-3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-
 tiometyyli-4-karboksyylihappo,
 7-(imidatsol-2-yyli)amino-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-
 5-yyli)tiometyyli-4-karboksyylihappo,
 7-(imidatsol-2-yyli)amino-3-(1-sulfometyyli-1H-
 35 tetratsol-5-yyli)tiometyyli-4-karboksyylihappo,

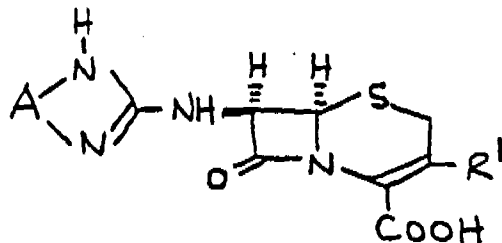
- 7-(imidatsol-2-yyli)amino-3-(1-isopropyli-1H-tetratsol-5-yyli)-tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyyliahappo,
 7-(imidatsol-2-yyli)amino-3-/1-(2,2,2-trifluori)etyyli-1H-tetratsol-5-yyli/tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyyliahappo,
 5 7-(imidatsol-2-yyli)amino-3-/1-(2-metyylitio)etyyli-1H-tetratsol-5-yyli/tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyyliahappo,
 7-(imidatsol-2-yyli)amino-3-(5-trifluorimetyyli-1H-1,2,4-triatsol-3-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyyliahappo,
 10 7-(4-metyyli-imidatsol-2-yyli)amino-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyyliahappo,
 15 7-(4-metyyli-imidatsol-2-yyli)amino-3-(1H-1,2,4-triatsol-4-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyyliahappo,
 7-(4,5-dimetyyli-imidatsol-2-yyli)amino-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyyliahappo,
 20 3-asetoksimetyyli-7-(4-hydroksimetyyli-imidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyyliahappo,
 7-(2-imidatsolin-2-yyli)amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksyyliahappo,
 7-(4-fenyli-2-imidatsolin-2-yyli)amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksyyliahappo,
 25 3-/4-(4-syano)fenyli-2-imidatsolin-2-yyli/amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksyyliahappo,
 7-/4-(4-dimetyyliamino)fenyli-2-imidatsolin-2-yyli/-amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksyyliahappo,
 30 7-(2,4-diatsabisyklo/3,1,0/heks-2-en-3-yyli)amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksyyliahappo,
 7-(2,4-diatsabisyklo/3,1,0/heks-2-en-3-yyli)amino-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyyliahappo ja
 35 7-(2,4-diatsabisyklo/3,1,0/heks-2-en-3-yyli)amino-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-

karboksyylihapo sekä näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ja emäsadditiosuolat.

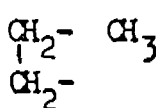
Keksinnön kefalosporiinijohdannaisen sopiva happoadditiosuola on esim. kloorivety-, bromivety-, fosfori-, rikki- sitruuna- tai maleiinihapon kanssa muodostuva suola. Keksinnön kefalosporiinijohdannaisen sopiva emäsadditiosuola on esim. alkalimetallisuola (esim. natrium- tai kaliumsuola), maa-alkalimetallisuola (esim. kalsium- tai magnesiumsuola) tai rpimäärisen sekundäärisen tai tertiäärisen orgaanisen amiinin muodos-ama suola (esim. trietyyliamiinin, prokaiinin, dibentsyyliamiinin tai muiden kefalosporiinisuolojen valmistuksessa käytettyjen amiinien muodostama suola).

Kuten yllä mainittiin keksinnön kefalosporiini-johdannaisilla on bakteerien vastaisia ominaisuuksia. Niinpä ne ovat käyttökelpoisia bakteerien vastaisia aineita ja monilla niistä on in vitro laaja tehokirjo sekä gram-negatiivisten että gram-positiivisten standardilaboratoriomikro-organismien suhteen, joita käytetään patogeenien bakteerien vastaisen tehon seulonnassa. Määrätyn yhdisteen bakteerien vastainen kirjo ja tehokkuus voidaan määrittää standarditestisysteemin avulla. Seuraavasta taulukosta ilmenevät tulokset valaisevat tämän patenttihakemuksen sisältämän kolmen kemiallisen alatyypin (imidatsolit, bentsimidatsolit ja 2-imidatsoliinit) biologista tehoa käytettäessä niitä tällaisessa in vitro-testisysteemissä. Bakteerien vastainen teho on esitetty minimiestokonsentraationa (MEK), joka määritettiin agarlaimennustekniikan avulla siirrosteen ollessa n. 10^5 CFU.

Taulukko



laskus ei ole sama
ei voi päätettää
samanlaisia
aminovaihtelua

10	Organismi	Koo- di n:o	MEK $\mu\text{g/ml}$				
			A< 	R ¹ CH ₂ OCOCH ₃	A< 	R ¹ CH ₂ OCOCH ₃	A< 
15	Strep. pyogenes	A1	16	2	256		
	Staph. aureus	A6	32	2	>256		
	E. coli	A8	0.12	2	8		
	K. aerogenes	A10	0.5	4	8		
20	Ent. cloacae	A13	4	>64	8		
	Serratia marescens	A16	1	64	32		
	Proteus mirabilis	A18	32	4	256		
	Ps. aeruginosa	A21	>256	>64	>256		

Keksinnön yhdisteiden bakteerien vastaiset ominaisuudet voidaan myös osoittaa tavanomaisin hiiren suojaustestein.

Seuraavia yhdisteitä ruiskutettiin ihonalaisesti hiireen kahtena erillisannoksena yhden päivän aikana, jolloin jokainen annos oli vähintään kymmenen kertaa suurempi kuin minimitehoannos, joka suojasi 50 % hiiristä bakteeri-infektiota vastaan (PD_{50}):

7-(imidatsol-2-yyli)-amino-3-(1H-1-metyylitetratsol-

5-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyylihappo

(annos 100 mg/kg),

3-asetoksimetyyli-7-(imidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-

4-karboksyylimetasylli (annos 100 mg/kg),
 3-asetoksimetasylli-7-(4-hydroksibentsimidatsol-2-yyli)-
 aminokef-3-eemi-4-karboksyylimetasylli (annos 200 mg/kg),
 3-asetoksimetasylli-7-/4-(4-dimetasyliamino)fenyylimetasylli-
 5 imidatsol-2-yyli/-aminokef-3-eemi-4-karboksyylimetasylli
 (annos 100 mg/kg). Mitään haitallisia myrkytysoireita
 tai sivuvaikutuksia ei voitu havaita. Samalla tavoin
 hiirille annettiin sekä suun kautta että ihonalaisesti
 yhtenä annoksena 2 g/kg yhdistettä 7-(imidatsol-2-
 10 yyli)amino-3-(2-metasylli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-
 tiometasylikef-3-eemi-4-karboksyylimetasylli. Nytkään ei
 voitu havaita haitallisia myrkytysoireita tai sivu-
 vaikutuksia.

Keksinnön lisätunnusmerkin mukaisesti tarjotaan
 15 farmaseuttinen koostumus, joka muodostuu keksinnön
 kefalosporiinijohdannaisesta ja myrkyttömästä, farma-
 seuttisesti hyväksyttävästä laimentimesta tai kantajas-
 ta.

Keksinnön koostumus voi olla esim. suun kautta,
 20 peräsuoleen tai ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen an-
 toon sopivassa muodossa, jolloin se voidaan tekniikan
 tuntemin menetelmin formuloida esim. tableteiksi,
 kapsuleiksi, vesi- tai öljyliuoksiksi tai -suspensioik-
 si, emulsioiksi, hajoaviksi, jauheiksi, peräpuikoiksi
 25 ja steriileiksi, ruiskutettaviksi vesi- tai öljyliuok-
 siksi tai -suspensioiksi.

Kaavan I kefalosporiinijohdannaisen ohella
 keksinnön farmaseuttinen koostumus voi myös sisältää
 tai sen lisäksi voidaan antaa yhtä tai useampaa tun-
 30 nettua lääketta, jollaisia ovat muut kliinisesti käyt-
 tökelpoiset bakteerien vastaiset aineet (esim. muut
 β -laktaamit tai aminoglykosidit), β -laktamaasin esto-
 aineet (esim. klavulaanihappo), munuaistubulusten tuk-
 kimisaineet (esim. probenesidi) ja metaboloivien ent-
 35 syymien estoaineet (esim. peptidaasien estoaineet

kuten Z-2-asyyliamino-3-substituoidut propenoaatit).

Keksinnön suositeltava farmaseuttinen koostumus on laskimoon, ihonalaisesti tai lihaseen ruiskutettava koostumus, esim. steriili ruiske, joka sisältää 1-10 p/p-% kefalosporiinijohdannaista, tai suun kautta annettava, yksikköannostusmuodossa oleva koostumus, esim. tabletti tai kapseli, joka sisältää 100 mg - 1 g kefalosporiinijohdannaista.

Normaalisti keksinnön farmaseuttinen koostumus annetaan ihmiselle torjumaan bakteerien aiheuttamia infektioita samaan yleiseen tapaan kuin annettaessa kefalotiinia, kefoksitiinia, kefradiinia ja muita tunnettuja, kliinisesti käytettyjä kefalosporiinijohdannaisia ottaen annostasoissa huomioon käsiteltävänä olevan keksinnön kefalosporiinijohdannaisen voimakkuuden suhteen tunnettuihin, kliinisesti käytettyihin kefalosporiineihin. Niinpä potilaalle annetaan päivittäisenä annoksena laskimoon, ihonalaisesti tai lihaseen 0,5-50 g, mieluiten 0,5-10 g kefalosporiiniyhdistettä.

Koostumusta annetaan 1-4 kertaa päivässä. Annos laskimoon, ihonalaisesti ja lihaseen annetaan lääkepulloruiskeena. Vaihtoehtoisesti annos laskimoon voidaan antaa jatkuvana infuusiona määrätyn ajan kuluessa. Vaihtoehtoisesti potilaalle annetaan suun kautta päiväannos, joka suunnilleen vastaa ruoansulatuskanavan ulkopuolisen annon päiväannosta. Niinpä suun kautta annon suositeltava päiväannos on 0,5-10 g kefalosporiinijohdannaista ja koostumusta annetaan 1-4 kertaa päivässä.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä sitä rajoittamatta. NMR-spektrit on esitetty δ -arvoina suhteessa tetrametyylisilaaniin ($\delta = 0$) sisäisenä standardina (s = singletti, d = dubletti, t = tripletti, m = multipletti, br = leveä). Lämpötilat ovat

celsiusasteina ja jollei muuta ilmoiteta petrolieetterin kiehumispiste on 47° - 61°C . Käytetään seuraavia lyhenteitä:

TFA = trifluorietikkahappo

5 THF = tetrahydrofuraani

HOAc = etikkahappo

EtOAc = etyyliasetaatti

MeOH = metanoli

DMF =dimetyyliformamidi

10 DMSO = dimetyylisulfoksidi

etteri = dietyylieetteri

HPLC = suurpainenestekromatografia.

Esimerkeissä keksinnön kefalosporiinijohdannainen on eristetty suolan muodossa joko sisäisenä
 15 suolana (kahtaisionina) tai suolana hapon kuten HBr:n tai CF_3COOH :n kanssa. Eristettävissä oleva suola riippuu monista tekijöistä kuten tuotteen emäksisyydestä, reaktiosta, työstöstä ja lähtöaineksen luonteesta (suola tai vapaa emäs). Siten esim. esimerkeissä 1-5
 20 bentsimidatsolirenkaan pK-arvosta johtuen eristettävissä oleva suola on tavallisesti trifluoriasetaatti, mutta se voi olla kahtaisionin ja trifluoriasetaatin seos. Imidatsoliinirenkaan pK-arvosta johtuen voidaan esimerkeissä 6 tuote eristää kahtaisionina, trifluoriasetaattina, samana suolana kuin lähtöaines (hydrobromidina) tai näistä kahden tai kolmen seoksena.
 25

Esimerkki 1

Liuosta, jossa oli 0,28 g (0,5 mmoolia) difenyyylimetyyli-3-asetoksimetyyli-7-(bentsimidatsol-2-
 30 yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksylaattia 0,8 ml:ssa TFA:ta, sekoitettiin 20 minuuttia ympäristölämpötilassa. TFA haihdutettiin öljypumpun avulla, jäännös liuotettiin CH_2Cl_2 :een ja liuosta pestiin vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja siihen lisät-

tiin seos, jossa oli yhtä paljon tolueenia ja eetteriä. Muodostunut sakka eristettiin, kuivattiin ja saatiin 0,05 g 3-asetoksimetyyli-7-(bentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylimahapotrifluoriase-
 5 taattia, sp. 210° - 230° (hajooa), jonka NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat:

2,04 (s, 3H), 3,82 (m, H_2O), 4,76 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 6,7-7,7 (m, 4H).

Lähtöaineeksena käytetty difenyyylimetyyli-3-asetoksimetyyli-7-(bentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karb oksylaatti voidaan saada seuraavasti:

Yhden litran kolvissa olevaan typellä suojattuun ja sekoitettuun suspensioon, jossa oli 19,2 g (40 mmoolia) 7-amino-3-asetoksimetyyli-3-eemi-4-karboksyylimahpotolueeni-p-sulfonaattidihydraat-
 15 tia 500 ml:ssa vedetöntä THF:ää, lisättiin 27,76 ml (200 mmoolia, kuivattu kaliumin päällä) trietyyliamiinia ja sitten 20,18 ml (17,36 g, 160 mmoolia) trimetyylikloorisilaania ylläpitäen lämpötilan 20° :ssa
 20 jäähdytyshauteella. Kolmenkymmenen minuutin kuluttua lisättiin vielä 10 % trietyyliamiinia ja 10 % trimetyylikloorisilaania ja reaktioseosta sekoitettiin vielä 2,5 tuntia. Sitten seokseen lisättiin jäähauteessa jäädyttään 7,04 g (80 mmoolia) etikkahapon ja muu-
 25 rahaishapon seka-anhydridiä. Lisättiin vielä 10 % trimetyyliamiinia, 10 % trimetyylikloorisilaania ja 20 % etikkahapon ja muurahaishapon seka-anhydridiä ja vielä tämän jälkeen 10 % kaikkia kolmea reagenssia, jolloin ohutlevykromatografia osoitti lähtöaineksen
 30 täysin hävinneen. Sitten lisättiin vettä, suspensio suodatettiin lasisintterin läpi, kiintoaine kuivattiin ja saatiin 3-asetoksimetyyli-7-formyyliaminokef-3-eemi-4-karboksyylimahpo.

Yllä olevaa yhdistettä käsiteltiin difenyylidiatsometaanin petrolieetteriliuoksella. Tuote kiteytet-

tiin uudelleen metanoli-eetteristä (3:7 t/t) ja saatiin difenyyylimetyyli-3-asetoksimetyyli-7-formyyliamino-kef-3-eemi-4-karboksylaatti, sp. 157°-158°.

250 ml kaksikaulakolviin, joka oli varustettu magneettisekoittimella ja uunissa kuivatulla tiputus-
 5 suppilolla, lisättiin 9,22 g (20 mmoolia) difenyyli-
 metyyli-3-asetoksimetyyli-7-formyyliaminokef-3-eemi-4-
 karboksylaattia ja sitten 120 ml fosforipentoksidin
 päällä kuivatua metyleenikloridia. Seos asetettiin
 10 typpisuojaan ja jäähdytettiin -78°:een CO₂-asetoni-
 hauteessa. Sitten lisättiin 3,2 ml (3,12 g, 40 mmoo-
 lia) vedetöntä pyridiiniä ja 10,32 ml (20 mmoolia)
 fosgeenin 20 p/t-%:sta tolueeniliuosta. Reaktion pää-
 tttä lisättiin 100 ml vettä, orgaaninen faasi eris-
 15 tettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla päällä ja
 haihdutettiin kuiviin, epäpuhtas tuote kromatografi-
 oitiin 100 g:lla silikageeliä eluoiden eetteri-CH₂Cl₂:lla
 tilavuussuhteessa 7:3 ja saatiin 6,0 g difenyyylimetyy-
 li-3-asetoksimetyyli-7-isosyanokef-3-eemi-4-karboksy-
 20 laattia, jonka NMR-arvot CDCl₃:ssa olivat:
 1,97 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 4,75 (d, 1H), 5,07
 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 6,88 (s, 1H),
 7,28 (m, 10H).

Liuokseen, jossa oli 0,080 g (0,178 mmoolia)
 25 difenyyylimetyyli-3-asetoksimetyyli-7-isosyanokef-3-
 eemi-4-karboksylaattia metyleenikloridissa, joka oli
 CO₂-asetonihauteessa jäähdytetty -78°:een, lisättiin
 liuos, jossa oli 0,0285 g (0,178 mmoolia) bromia CDCl₃:ssa.
 Näin saatiin difenyyylimetyyli-3-asetoksimetyyli-7-
 30 dibromimetyleeniaminokef-3-eemi-4-karboksylaatin liuos,
 joka käytettiin lisäpuhdistamatta. Tuotteen NMR-arvot
 CDCl₃:ssa olivat:
 2,02 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 4,73 (d, 1H), 4,97 (d, 1H),
 5,07 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,32 (m, 10H).
 35 Tarvittaessa tämä tuote voidaan puhdistaa kromatogra-
 fioimalla eluoiden CH₂CH₂:lla.

Vaihtoehtoisesti voidaan bromaus suorittaa toluenissa -78°C :ssa, jolloin muodostuu vähemmän sivutuotteita.

5 Vastaava diklooriyhdiste valmistettiin klooraamalla isosyanidiliuos -78° :ssa kloorin hiilitetrakloridiliuoksella. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageepillä eluoidn -20° :ssa CH_2Cl_2 :lla. Tuotteen NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat:

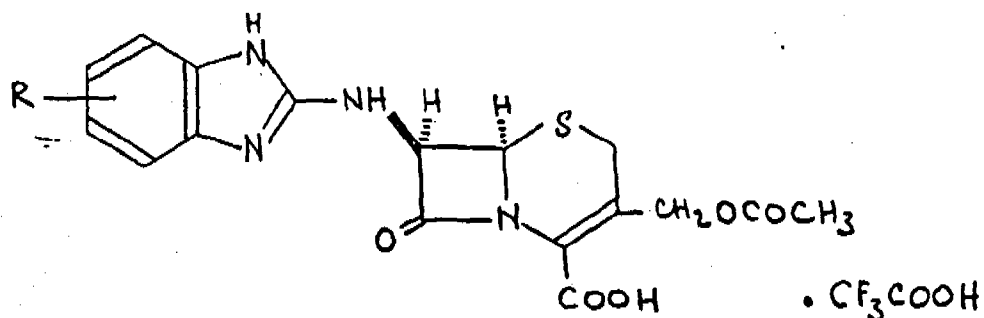
10 1,98 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,3 (m, 10H).

15 Typpisuojassa ja ympäristölämpötilassa sekoitettuun liuokseen, jossa oli 0,608 g (1 mmooli) difenyyylimetyyli-3-asetoksimetyyli-7-dibromimetyyleeniaminokef-3-eemi-4-karboksylaattia THF:ssä, lisättiin 0,216 g (2 mmoolia) ortofenyleenidiamiinia THF:ssä ja reaktio-
seosta sekoitettiin vielä neljä tuntia. Sitten liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin hieman metanolia sisältävään CH_2Cl_2 :een. Tämä liuos kromatografioitiin 50 g:lla silikageeliä -40° :ssa eluoiden
20 CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 85:15 ja saatiin 0,39 g difenyyylimetyyli-3-asetoksimetyyli-7-(bentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksylaattia. Tuotteen NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat:

25 1,92 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 4,57 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,25 (m, 10H).

Esimerkki 2

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä käyttäen asianmukaista lähtöainesta ja näin valmistettiin seuraavat yhdisteet:



10

R (Bentsimidatsolinumerointi)	Alaviitteitä
5-metyyli	1,2,3,4
4-metyyli	5,3,6,7
5,6-dimetyyli	5,8,3,9
4-amino	1,3,10
4-asetyyliamino	1,3,11
5-nitro	5,12,3,13
4-karboksi	5,3,14

20

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:llä tilavuussuhteessa 96:2:2.

25

3. Tuote eristettiin liuottamalla minimimäärään CH₂Cl₂-MeOH:ta ja saostamalla eetterillä.

4. NMR-arvot d₆-DMSO-CD₃OD:ssa: 2,02 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,40-4,0 (m, 2H), 4,0-6,0 (br, 4H), 6,70-7,70 (m, 3H).

30

5. Reaktio suoritettiin TFA-tolueenissa.

6. Sp. 240° (hajoaa) CH₂Cl₂-MeOH-eetteristä uudelleenkiteytyksen jälkeen.

7. NMR-arvot d₆-DMSO:ssa: 2,05 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,48, 3,72 (2d, 2H), 4,75, 5,05 (2d, 2H),

5,32, 5,96 (2d, 2H), 7,05 (m, 3H).

8. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla (pesty 2-n HCl:llä ja uudelleenaktivoitu 120^o:ssa vakuumissa) eluoiden CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:llä tilavuussuhteessa 94:3:3 -25^o:ssa. Fraktiot hapotettiin CF₃COOH:lla.

9. NMR-arvot d₆-DMSO-CD₃OD:ssa: 2,04 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 3,43, 3,73 (2d, 2H), 4,85, 5,15 (2d, 2H), 5,30 (d, 1H), 5,72 (d, 1H), 7,23 (s, 2H).

10. NMR-arvot d₆-DMSO:ssa: 2,12 (s, 3H), 3,7 (br, 2H), 4,77, 5,13 (2d, 2H), 5,37 (d, 1H), 5,9 (br, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,90-7,80 (br, vaihtuva), 10,15 (br, 1H, vaihtuva).

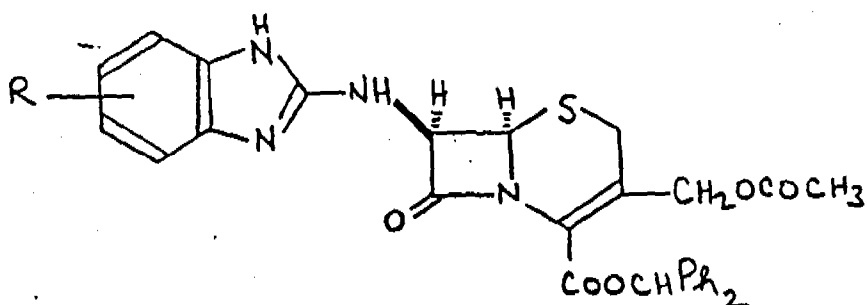
11. NMR-arvot d₆-DMSO:ssa: 2,02 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,7 (br, 2H), 4,7, 5,05 (2d, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,90 (br, 1H), 6,90-7,35 (m, 3H), 8,35-8,80 (m, 1H), 9,97 (br, 1H).

12. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 97:1,5:1,5 matalassa lämpötilassa.

13. NMR-arvot d₆-DMSO:ssa: 2,05 (s, 3H), 3,57 (d, 2H), 4,73, 5,05 (2d, 2H), 5,27 (d, 1H), 5,9 (m, 1H), 7,6 (m, 3H).

14. NMR-arvot d₆-DMSO:ssa: 2,05 (s, 3H), 3,39, 3,74 (2d, 2H), 4,72, 5,07 (2d, 2H), 5,29 (d, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,36 (m, 3H).

Yllä mainitussa menetelmässä käytetyt lähtöainekset voidaan valmistaa toistamalla esimerkin 1 viimeinen kappale käyttäen asianmukaista diamiinia ortofenyleenidiamiinin asemasta ja kuumentaa tarvittaessa reaktion saattamiseksi loppuun. Näin saatiin seuraavat yhdisteet:



10

R (Bentsimidatsolinumerointi)	Alaviitteitä
5-metyyli	1
4-metyyli	2,3
5,6-dimetyyli	4
4-amino	5,6,4,3
5-nitro	7
4-karboksi	8,9

15

20

Alaviitteet

1. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 98:1:1.

25

2. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 99:1 matalassa lämpötilassa.

3. Tuote eristettiin liuottamalla minimimäärään CH_2Cl_2 -MeOH:ta tilavuussuhteessa 8:2 ja saostamalla eetterin ylimäärällä.

30

4. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 94:3:3.

5. Reaktio suoritettiin tolueenissa 50°C :ssa.

35

6. Lisättiin triamiinin 40 p/p-%:nen ylimäärä reaktion saattamiseksi loppuun.

ei id.!

7. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla kolmasti piidioksidilla käyttäen seuraavia eluenteja:

- 1) CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc tilavuussuhteessa 94:3:3
- 2) CH_2Cl_2 -EtOAc-MeOH tilavuussuhteessa 76:20:4
- 3) CH_2Cl_2 -EtOAc-MeOH tilavuussuhteessa 88:10:2.

8. Lisättiin kolmasti diamiinin 10 p/p-%:nen ylimäärä reaktion saattamiseksi loppuun.

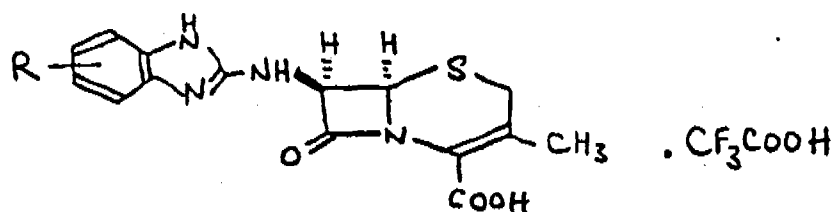
9. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 90:5:5 -40° :ssa.

Lähtöaineksena käytetty difenyyylimetyyli-3-asetoksimetyyli-7-(4-asetyyliaminobentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksylaatti voidaan saada antamalla vastaavan 4-aminobentsimidatsolijohdannaisen reagoida kuivassa metyleenikloridissa asetyylikloridin ylimäärän kanssa ja puhdistamalla tuote kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 97:1:2.

20

Esimerkki 3

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä käyttäen asianmukaisia lähtöaineita ja näin valmistettiin seuraavat yhdisteet:



5

10

15

R (Bentsimidatsolinumerointi)	Alaviitteitä
vety	1
5,6-dimetyyli	2,3
5-metoksi	4,2,5
5,6-dikloori	6,7,8
4-amino	4,9,10
4-asetyyliamino	4,9,11

Alaviitteet

20

1. Sp. 185° - 187° (hajoaa). NMR-arvot D_2O - CD_3TFA :s-
sa: 2,3 (s, 3H), 3,24, 3,60 (2d, 2H), 7,4 (m, 4H).

Muut protonit peittyivät liuotinresonanssien alle.

Vastaava natriumsuola saatiin käsittelemällä trifluori-
asetaatitsuolan vesisuspensiota stökiometrisellä mää-
rällä natriumvetykarbonaattia. Reaktioseoksen tultua
tasa-aineiseksi sitä uutettiin kahdesti CH_2Cl_2 :lla,
vesifaasi kylmäkuivattiin ja saatiin hygroskooppinen
natriumsuola. NMR-arvot D_2O :ssa: 2,10 (s, 3H), 3,35,
3,77 (2d, 2H), 5,35 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 7,20-7,65
(m, 4H).

30

2. Tuote eristettiin liuottamalla minimimäärään
 CH_2Cl_2 :ta ja saostamalla eetterin ylimäärällä.

3. NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa: 2,04 (s, 3H), 3,9
(m, 2H, vaihtuva H_2O), 5,75, 5,16 (2d, 2H), 7,03
(3, 2H), sp. 198° - 208° .

4. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa.

5. Sp. 180° - 185° . NMR-arvot CDCl_3 - CD_3OD :ssa:
 2,04 (s, 3H), 3,40, 3,04 (2d, 2H), 3,80 (s, 3H),
 3,14 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 6,6-7,0 (m, 2H), 7,27
 5 (d, 1H).

6. Reaktioseos työstettiin EtOAc :n avulla.

7. Tuote eristettiin liuottamalla minimimäärään CH_2Cl_2 - EtOAc :ta ja saostamalla eetterin ylimäärällä.

10 8. NMR-arvot CD_3OD :ssa: 2,18 (s, 3H), 3,43, 3,56 (2d, 2H), 5,20, 5,65 (2d, 2H), 7,42 (s, 2H).

9. Tuote eristettiin liuottamalla minimimäärään CH_2Cl_2 - MeOH :ta ja saostamalla eetterin ylimäärällä.

15 10. NMR-arvot d_6 - DMSO :ssa: 2,08 (s, 3H), 3,42-3,66 (2d, 2H), 5,27 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,95 (t, 1H).

20 11. Sp. 200° (hajooa). NMR-arvot d_6 - DMSO :ssa: 2,10 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,38, 3,67 (2d, 2H), 5,23 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 7,13 (m, 3H), 9,15 (br, 1H, vaihtuva), 10,2 (s, 1H, vaihtuva).

Yllä mainitussa menetelmässä käytettävät lähtöaineet voidaan saada seuraavat:

Suspensioon, jossa oli 7,76 g (0,036 moolia) 7-amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksyylihappoa vedet-
 25 tömässä, jäähauteessa 0° :een jäähdytetyssä THF:ssä, lisättiin 7,8 g (9,07 ml, 2 ekvivalenttia) trimetyyli-
 likloorisilaania ja 7,3 g (10 ml, 2 ekvivalenttia) trietyyliamiinia. Kymmenen minuutin kuluttua jäähaude
 poistettiin ja seosta seisotettiin kaksi tuntia ympäristö-
 30 lämpötilassa. Seokseen lisättiin kaksi ekvivalenttia etikkahapon ja muurahaishapon seka-anhydri-
 diä ja seosta seisotettiin vielä 1,5 tuntia ympäristö-
 lämpötilassa. Lisättiin 5 ml vettä, saostunut trietyyliamiinihydrokloridi poistettiin suodattamalla ja
 35 suodos haihdutettiin kiertohaihduttimessa. Jäljelle

jääneeseen öljyyn lisättiin 50 ml THF:ää ja liuos esteröitiin difenyyliidiatsometaanilla. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 -eetterillä tilavuussuhteessa 1:1 ja saatiin

5 difenyyylimetyyli-7-formyyliamino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaatti.

Liuetettiin 1,02 g yllä mainittua formamidia 10 ml:aan vedetöntä CH_2Cl_2 :ta ja lisättiin typpisuo-

jassa ja -78° :ssa 0,42 g (2 ekvivalenttia) pyridiiniä.

10 Tähän liuokseen lisättiin tiputtaen 0,272 g (1 ekvivalentti) fosgeenin 20 p/t-%:sta tolueeniliuosta. Kahdenkymmenen minuutin kuluttua reaktioseos työstettiin veden ja CH_2Cl_2 :n avulla ja tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 :lla.

15 Näin saatiin difenyyylimetyyli-7-isosyano-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaatti.

Liuokseen jossa typpisuo- jassa ja -78° :ssa oli 0,10 g (0,256 mmoolia) yllä olevaa isosyanidia 10 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, lisättiin tiputtaen 0,041 g

20 (13 μl) bromia 2 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta. Bromin värin pysyminen osoitti reaktion päättyneen. Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 :lla. Näin saatiin 0,1 g difenyyylimetyyli-7-dibromimetyyleeni-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaattia, joka oli pysy-

25 vä 0° :ssa. Sen NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 3,07, 3,4 (2d, 2H), 5,14, 4,92 (2d, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,3 (m, 10H).

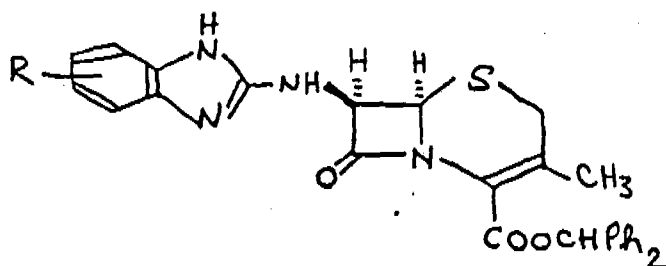
Vastaava dikloori-isosyanidi valmistettiin saman menetelmän avulla käyttäen kloorin hiilitetra-

30 kloridiliuosta. Sen NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 3,1, 3,35 (2d, 2H), 4,92, 5,32 (2d, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,28 (m, 10H).

Yllä mainittu dibromi-isosyanidi valmistettiin isosyanidista käyttäen liuottimena tolueenia CH_2Cl_2 :n

35 asemasta. Sitten reaktioseokseen lisättiin -78° :ssa

asianmukainen orto-diamiini CH_2Cl_2 :ssa. Reaktioseoksen annettiin lämmetä ympäristölämpötilaan ja sekoitettiin 4-24 tuntia. Tuote eristettiin pesemällä orgaanista kerrosta vedellä ja kromatografioimalla saatu jäännös haihduttamalla kuivattu orgaaninen kerros. (On huomattava, että käytettäessä reaktioliuottimena THF:ää CH_2Cl_2 :n asemasta saatiin puhtaampi tuote, joka ei sisältänyt Δ^2 -isomeeriä, ja reaktio päättyi lyhyemmässä ajassa). Näin saatiin seuraavat yhdisteet:



R (Bentsimidatsolinumerointi)	Alaviitteitä
H	1,2
5,6-dimetyyli	3,2
5-metoksi	1,4
5,6-dikloori	1,5,6
4-amino	1,7, 8

Alaviitteet

1. Käytettiin kaksi ekvivalenttia ortofenyleenidiamiinia.

2. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 95:5.

3. Lisättiin 1,5 ekvivalenttia diamiinia ja viiden tunnin kuluttua vielä 0,5 ekvivalenttia diamiinia.

5 4. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 -EtOAc-MeOH:lla tilavuussuhteessa 58:40:2.

5. Reaktioseosta kuumennettiin 18 tuntia 50° :ssa.

6. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla käyttäen seuraavia eluentteja:

10 1) CH_2Cl_2 ja sitten CH_2Cl_2 -MeOH tilavuussuhteessa 95:5

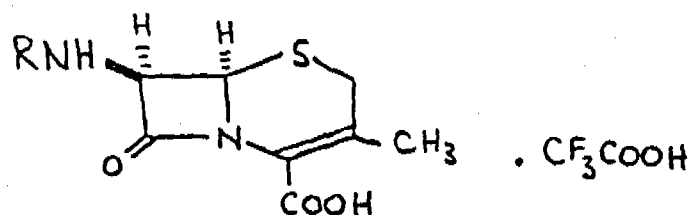
2) CH_2Cl_2 -HOAc tilavuussuhteessa 90-85:10-15.

7. Reaktioseosta kuumennettiin neljä tuntia 50° :ssa.

15 8. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 94:3:3 0° :ssa. Tuote kiteytettiin hieman eetteriä ja metanolia sisältävästä tolueenista. Lähtöaineena käytetty difenyyylimetyyli-7-(4-asetyyliaminobentsimidatsol-2-yyli)-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaatti voidaan saada antamalla vastaavan 4-aminobentsimidatsolijohdannaisen reagoida vedettömässä CH_2Cl_2 :ssa typpisuojaassa yhden ekvivalentin kanssa asetyylikloridia ja eristämällä tuote saostamalla se
20 minimimäärään CH_2Cl_2 :ta liuotettuna eetterin ylimäärällä.
25

Esimerkki 4

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä käyttäen asianmukaisia lähtöaineita ja näin valmistettiin seuraavat yhdisteet. Reaktiot suoritettiin
30 trifluorietikkahappo-anisolissa ja tuote eristettiin lisäämällä eetteriä konsentroituun metanoliliuokseen.



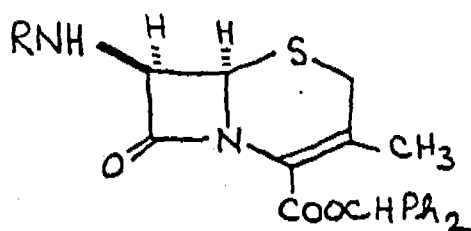
R	Sp. °C	Alaviitteitä
	220-225	1
	350 (hajoaa)	2

Alaviitteet

1. NMR-arvot d₆-DMSO:ssa: 2,08 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 7,20-8,15 (m, 6H).

2. NMR-arvot d₆-DMSO:ssa: 2,03 (s, 3H), 3,32 (s, 4H), 3,30 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,30-6,70 (m, vaihtuva), 7,15 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,57 (br, vaihtuva).

Yllä kuvatussa menetelmässä käytettävät lähtöaineet voidaan saada toistamalla esimerkin 3 kahdessa viimeisessä kappaleessa kuvatut menetelmät, jolloin bromaus suoritetaan metyleenikloridissa ja käytetään asianmukaista diamiinia ja viimeisen kappaleen menetelmä toteutetaan tetrahydrofuraanissa. Seosta kuumennettiin 2-4 tuntia 50^o:ssa. Näin saatiin seuraavat yhdisteet:



R	Sp. °C	Alaviitteitä
	141-143	1
	150-154	2

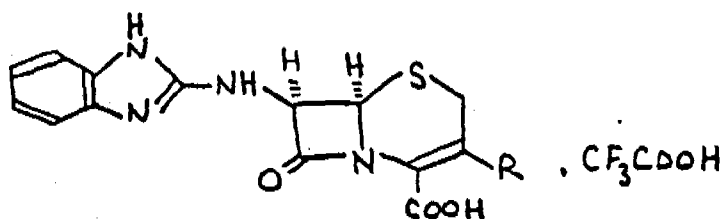
Alaviitteet

1. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 -HOAc-MeOH:lla tilavuussuhteessa 97:5:1,5. Tuote eristettiin lisäämällä petrolieetteriä THF-liuokseen.

2. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -HOAc-MeOH:lla tilavuussuhteessa 94:3:3. Tuote eristettiin lisäämällä petrolieetteriä CH_2Cl_2 -MeOH-liuokseen.

Esimerkki 5

Toistettiin esimerkissä 4 kuvattu menetelmä käyttäen asianmukaisia lähtöaineita ja näin saatiin seuraavat yhdisteet:



R	Sp. °C	Alaviitteitä
	182-187 (hajoaa)	1
	174-176	2

Alaviitteet

1. NMR-arvot d₆-DMSO:ssa: 3,6 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,34 (m, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 6,90-7,50 (m, 4H).

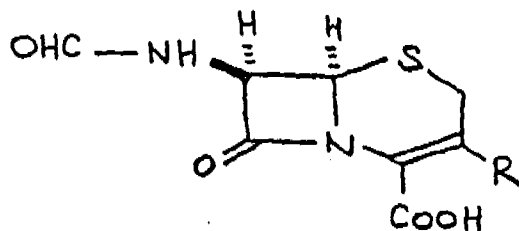
2. NMR-arvot d₆-DMSO:ssa: 2,69 (s, 3H), 3,59 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 7,1-7,5 (br, 4H).

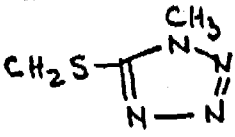
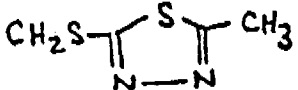
Yllä kuvatussa menetelmässä käytettävät lähtöaineet voidaan saada seuraavasti:

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 13,5 g (0,05 moolia) 7-amino-3-asetoksimetyylikef-3-eemi-4-karboksyylihappoa 100 ml:ssa vettä ja 50 ml:ssa asetonia, lisättiin liuos, jossa oli 9,45 g (0,113 moolia) natriumbikarbonaattia 50 ml:ssa vettä. Kun oli muodostunut tasa-aineinen liuos lisättiin 10 g (0,075 moolia) 2-metyyli-1,2,4-tiadiatsoli-5-tiolia ja seosta kuumennettiin typpisuojassa 40°-50°:ssa samalla säätäen pH arvoon 7,6 lisäämällä 3-n kloorivetyhappoliuosta. pH pidettiin arvossa 7,6 ja reaktion kulkua

seurattiin ottamalla 0,3 ml:n näytteitä. Näiden pH
 säädettiin arvoon 3 l-n kloorivetyhapolla, sakka
 eristettiin suodattamalla, pestiin asetonilla ja
 eetterillä ja karbonyyliabsorption häviäminen määri-
 5 tettiin infrapunalla. Reaktio päättyi 10,5 tun-
 nin kuluttua ja reaktioseos kokonaisuudessaan työs-
 tettiin kuten näytteet yllä. Näin saatiin 7-amino-3-
 /(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli/kef-
 3-eemi-4-karboksyylihappo. Samalla tavoin, mutta käyt-
 10 täen ekvivalenttimäärää 1-metyyli-1H-tetratsol-5-
 tiolia 2-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-tiolin asemasta,
 säätäen alussa pH arvoon 7,6 natriumbikarbonaatilla
 ja suorittaen reaktio kuumentamalla pystyjäähdyttäen
 viisi tuntia, saatiin 7-amino-3-(1-metyyli-1H-
 15 tetratsol-5-yyli)tiometyyli/kef-3-eemi-4-karboksyyli-
 happo.

Toistettiin peräkkäin esimerkin 1 toisessa,
 kolmannessa, neljännessä, viidennessä ja seitsemän-
 20 nessä kappaleessa kuvatut menetelmät käyttäen asian-
 mukaisia lähtöaineita ja näin saatiin seuraavat
 yhdisteet:



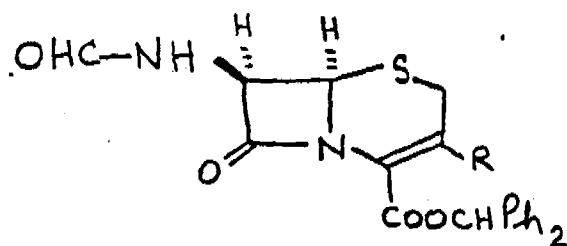
R	Alaviite
	1
	1

10

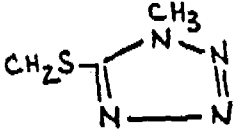
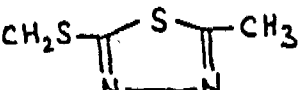
Alaviite

1. Tuote eristettiin lisäämällä hieman vettä reaktioseokseen, suodattamalla ja haihduttamalla suodos.

15



20

R	Alaviitteitä
	1
	2

30

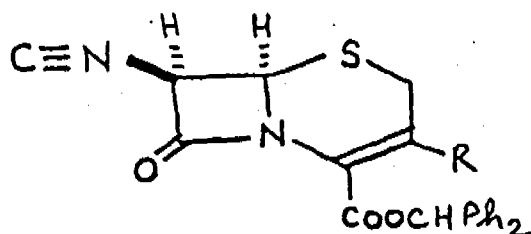
Alaviitteet

1. Esteröinti suoritettiin pentaanissa. Esteri kiteytyi reaktion aikana.

35

2. Esteröinti suoritettiin THF-pentaanissa. Esteri puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla

eluoiden CH_2Cl_2 -eetterillä tilavuussuhteessa 90:10 ja sitten 70:30.

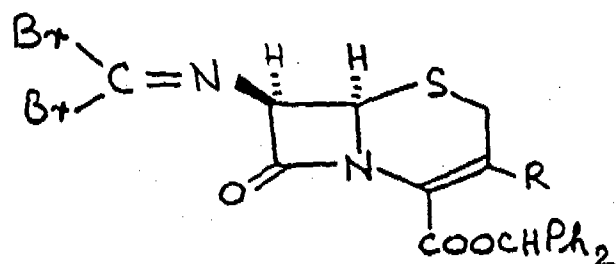


R	Alaviitteitä
	1
	2

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin vedettömässä pyridiinissä. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden sykloheksaani-etyyliasetaatilla tilavuussuhteessa 1:1, jolloin ei-toivottu Δ^2 -isomeeri oli helposti erotettavista halutusta Δ^3 -isomeeristä, sp. 138°C .

2. Dihydraatin muodossa oleva lähtöaines kuivattiin ensin liuottamalla kuivaan dikloorietaaniin ja haihduttamalla liuos kuiviin. Tämä menettely toistettiin useita kertoja ja lopuksi jäännös kuivatettiin 24 tuntia vakuuissa. Reaktiotuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 -eetterillä tilavuussuhteessa 9:1. Puhdistettua kiintoainetta pestiin etyyliasetaatin ja eetterin seoksella.



<u>R</u>	Alaviitteitä
	1,2
	1,3

Alaviitteet

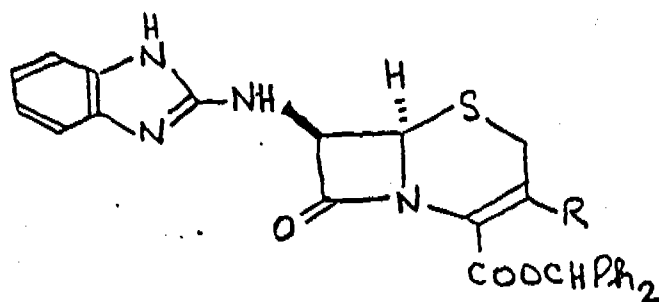
20

1. Bromaus suoritettiin tolueenissa.

2. NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa: 3,85 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 5,3 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,4 (m, 10H).

25

3. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla -20° :ssa piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 -eetterillä tilavuussuhteessa 95:5. Tuotteen sp. oli 125° - 127° ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,65 (s, 3H), 3,55 (br, 2H), 4,15 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 10H).



<u>R</u>	Alaviitteitä
	1,2
	1,3

Alaviitteet

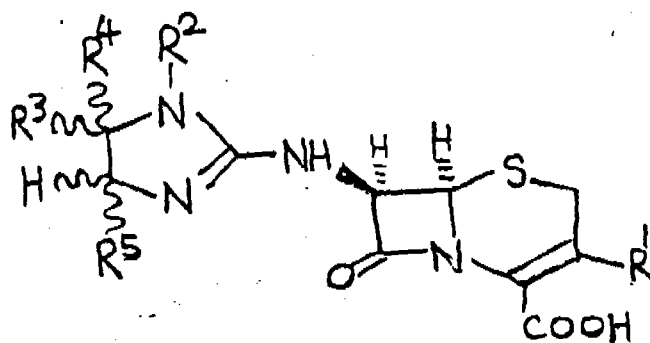
1. Reaktio suoritettiin 50°-55°:ssa.

2. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla -20°:ssa eluoiden CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 94:3:3. Saostamisen jälkeen sp. oli 130°-132°.

3. Kahden tunnin kuluttua reagointi oli päätynyt. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH₂Cl₂-HOAc-MeOH:lla tilavuussuhteessa 92:5:5. Tuote saostettiin THF-liuoksesta petrolieetterillä, sp. 118°-120°.

Esimerkki 6

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä käyttäen asianmukaisia lähtöaineita ja näin valmistettiin seuraavat yhdisteet:



R ¹	R ² :	R ³	R ⁴	R ⁵	Alaviitteitä
CH ₃	H	H	H	H	1,2
CH ₃	H	CH ₃	H	H	3,4
CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	5
CH ₃	H	Ph	H	H	3,6
CH ₃	COCH ₃	H	H	H	3,7
CH ₃	CH ₃	H	H	H	3,8
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	H	H	3,9
CH ₃	H	H	<u>cis</u> -(CH ₂) ₄		3,10
CH ₂ OCOCH ₃	H	Ph	H	H	3,11

Alaviitteet

1. Reaktioseoksesta saatu jäännös liuotettiin CH_2Cl_2 -MeOH:hon tilavuussuhteessa 90:10. Saostunut kiintoaine poistettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin ja liuotettiin metanoliin. Tuotteen kahtaisioni kiteytyi. Sen NMR-arvot D_2O :ssa olivat: 2,38 (s, 3H), 3,70 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,22 (s, 4H), 5,60 (d, 1H), 5,80 (d, 1H).

2. Poistamalla suojaus TFA:lla tolueenissa ja kiteyttämällä jäännös uudelleen isopropanolista saatiin hydrobromidi, sp. 200° - 202° (hajoaa), NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa: 2,08 (s, 3H), 3,38 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,65 (s, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,52 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 9,35 (m, 1H).

3. Reaktio suoritettiin TFA-tolueenissa.

4. Tuote eristettiin lisäämällä eetteriä CH_2Cl_2 -MeOH-liuokseen ja saatiin hydrobromidi, sp. 160° - 164° , NMR-arvot CD_3OD :ssa: 1,35 (d, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,28 (d, 1H), 3,59 (d, 1H), 4,2 (br, 3H), 5,12 (d, 1H), 5,3 (d, 1H).

5. Tuote kromatografioitiin piidioksidilla -25° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -HOAc-MeOH:lla tilavuussuhteessa 70:15:15. Tuote, joka pääasiassa oli TFA-suolana ja sisälsi yhden moolin vettä, eristettiin lisäämällä eetteriä MeOH-liuokseen, NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa: 1,35 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,7 (br, 2H), 5,05 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 8,50-9,40 (m, 2H).

6. Lähtöainesta ei eristetty ja THF reaktioväliaineena korvattiin tolueenilla. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla nopeasti piidioksidilla -20° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -HOAc-MeOH:lla tilavuussuhteessa 75:15:15. Tuote eristettiin TFA-suolana, joka sisälsi kaksi moolia vettä, lisäämällä eetteriä

MeOH-THF-liuokseen, sp. 175° - 177° (hajoaa), NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa: 2,07 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,51 (d, 1H), 7,40 (s, 5H), 9,0 (br, 1H, vaihtuva).

5 7. Tuote eristettiin lisäämällä eetteriä THF-liuokseen ja saatiin pääasiassa TFA-suolasta muodostuva tuote, sp. 110° - 115° , NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa: 2,03 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,30 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,73 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 5,16 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 7,22 (m, 1H).

8. Tuote eristettiin lisäämällä eetteriä CH_2Cl_2 -MeOH-liuokseen ja saatiin pääasiassa hydrobromidisuolasta muodostuva tuote, sp. 153° - 156° , NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa: 2,06 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,64 (s, 4H), 5,1 (d, 1H), 5,44 (d, 1H).

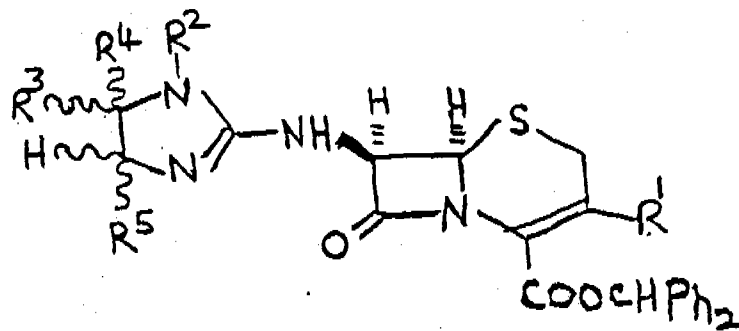
9. Tuote eli TFA-suola eristettiin lisäämällä eetteriä CH_2Cl_2 -MeOH-liuokseen, NMR-arvot CD_3OD - CF_3COOD :ssa: 2,10 (s, 3H), 3,44 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,81 (s, 4H), 4,86 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,51 (d, 1H).

10. Tuote eristettiin lisäämällä tiputtaen eetteriä CH_2Cl_2 -MeOH-liuokseen ja saatiin pääasiassa hydrobromidisuolasta muodostuva tuote, sp. 167° - 170° , NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa: 1,52 (br, 8H), 2,08 (s, 3H), 3,38 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,92 (s, 2H), 5,12 (d, 1H), 5,45 (d, 1H).

11. Reaktiosta saadun jäännöksen annettiin jakaantua CH_2Cl_2 :een ja veteen, vesikerros haihdutettiin ja saatiin tuote TFA-suolana, NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa: 2,0 (s, 3H), 4,75 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,2 (m, 1H). Leveä, vaihtuva resonanssi peitti useita resonansseja.

Yllä mainitussa menetelmässä käytettävät lähtöaineet voidaan valmistaa toistamalla esimerkin 1

viimeisessä kappaleessa kuvattu menetelmä käyttäen asianmukaisia lähtöaineita. Alussa reaktioseos työstettiin lisäämällä pieni ylimäärä HBr:ää tai mieluummin TFA:ta diamiinin ylimäärän neutraloimiseksi täysin. Näin valmistettiin seuraavat yhdisteet:



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Alaviitteitä
CH ₃	H	H	H	H	1,2
CH ₃	H	CH ₃	H	H	3,4
CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	3
CH ₃	H	Ph	H	H	5
CH ₃	COCH ₃	H	H	H	6
CH ₃	CH ₃	H	H	H	1,7
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	H	H	3
CH ₃	H	H	<u>cis</u> (CH ₂) ₄		1,8
CH ₂ OCOCH ₃	H	Ph	H	H	9

Alaviitteet

1. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden -20° :ssa CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 95:5.

5 2. Sp. 156° - 158° .

3. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla -30° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 92:8.

10 4. Tuote eristettiin lisäämällä eetteriä CH_2Cl_2 -liuokseen, sp. 138° - 140° .

5. Isosyanidia bromaamalla saatua lähtöainesta ei eristetty. Bromauksessa liuottimena käytetty CH_2Cl_2 korvattiin THF:llä.

15 6. Vapaan emäksen muodossa oleva lähtöaines saatiin asyloimalla vastaava NH-yhdiste asetanhydridi-trietyyliamiinilla THF:ssä.

7. Sp. 143° - 145° CH_2Cl_2 :sta uudelleenkiteytyksen jälkeen.

20 8. Sp. 142° - 145° CH_2Cl_2 :sta uudelleenkiteytyksen jälkeen.

9. Reaktioseokseen lisättiin mieluummin neljä moolia TFA:ta HBr:n asemasta ennen työstöä. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla -45° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 97:3. Tuote, sp. 107° - 112° , eristettiin saostamalla eetterillä.

25

Esimerkki 7

Liuosta, jossa oli tert.-butyyli-3-metyyli-7-(1-metyyllibentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksylaattia kahdessa tilavuusosassa TFA:ta ja yhdessä tilavuusosassa anisolia, seisotettiin 1,5 tuntia ympäristölämpötilassa. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja tuote 3-metyyli-7-(1-metyyllibentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappo

35 puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen isopropanolista,

sp. 181° - 182° (hajoaa). Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,05 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 5,2 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,2-7,7 (m, 4H).

Lähtöaineksena käytetty tert.-butyyli-3-metyyli-7-(1-metyyllibentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksylaatti voidaan saada seuraavasti:

Liuosta, jossa oli 0,5 millimoolia tert.-butyyli-7-amino-3-metyyllikef-3-eemi-4-karboksylaattia 0,5 ml:ssa metanolia, käsiteltiin 0,5 millimoolilla 1-metyyli-3-metoksibentsimidatsoliumjodidia ja reaktioseosta sekoitettiin 48 tuntia huoneen lämpötilassa. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikaageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 97:3, kiteytettiin uudelleen isopropanolista ja saatiin 3-metyyli-7-(1-metyyllibentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksylaatti, sp. 113° - 116° . Sen NMR-arvot $CDCl_3$:ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 2,1 (s, 3H), 3,17 (d, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,55 (s, 3H), 5,1 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,9-7,6 (m, 4H).

3-metyyli-7-(1-metyyllibentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappo voidaan myös valmistaa antamalla ympäristölämpötilassa 7-amino-3-metyyllikef-3-eemi-4-karboksyylihapon suoraan reagoida 1-metyyli-3-metoksibentsimidatsoliumjodidin kanssa puskurivesiliuoksessa tai vedessä, jossa on yksi ekvivalentti natriumbikarbonaattia.

Esimerkki 8

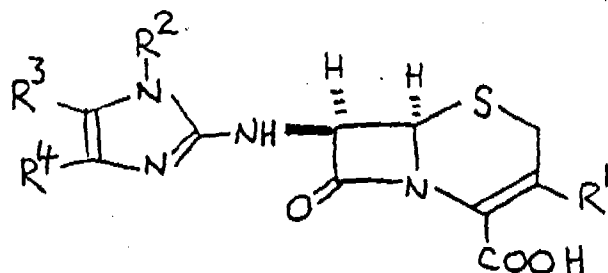
Toistettiin esimerkissä 7 kuvattu menetelmä käyttäen vastaavaa 3-asetoksimetyylijohdannaista, jolloin saatiin 3-asetoksimetyyli-7-(1-metyyllibentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappo, sp. 190° (hajoaa), kun oli saostettu CH_2Cl_2 -MeOH-liuoksesta eetterillä. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,58 (s + m, 3H + 2H), 4,67 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 6,95-7,42 (m, 4H).

Lähtöaines voidaan valmistaa toistamalla
 esimerkin 7 toinen kappale, mutta käyttäen tert.-bu-
 tyyli-3-asetoksimetyyli-7-(1-metyyllibentsimidatsol-
 2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksylaattia vastaavan
 5 3-metyyllijohdannaisen asemasta ja 1-metyyli-3-metoksi-
 bentsimidatsoliummetaanisulfonaattia vastaavan jodi-
 din asemasta ja antamalla reagoida kolme vuorokaut-
 ta. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silika-
 geelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla tilavuussuh-
 10 teessa 98:1:1 ja saatiin tert.-butyyli-3-asetoksime-
 tyyli-7-(1-metyyllibentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-
 eemi-4-karboksylaatti, sp. 98° - 103° . Sen NMR-arvot
 d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 2,0 (s, 3H), 3,38
 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,53 (s, 3H), 4,56 (d, 1H),
 15 4,8 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,8 (m, 1H), 6,75-7,26
 (m, 4H).

Esimerkki 9

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä
 käyttäen asianmukaisia lähtöaineita ja näin valmis-
 20 tettiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko I



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Alaviitteitä
CH ₃	H	OH	H	1, 2, 3, 4
CH ₃	H	CN	CN	1, 5, 6, 7
CH ₃	OH	CH ₃	H	1, 8, 9, 10
CH ₂ OCOCH ₃	H	OH	H	11, 12, 13
CH ₃	H	H	H	14, 15, 16
CH ₃	H	CH ₃	H	17, 18, 19

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 50:50.

2. Reaktio tapahtui 1,5 tuntia ympäristölämpötilassa.

3. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktioseos ja kiteyttämällä jäännös uudelleen MeOH:sta.

4. Tuotteen sulamispiste oli 217°-218° ja sen NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,00 (s, 3H), 3,30 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,60 (d, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,55 (d-d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,95-7,30 (m, 2H).

5. Reaktio tapahtui 15 minuuttia 0°:ssa.

6. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktio-
seos ja kiteyttämällä jäännös uudelleen eetteristä.

7. Tuotteen NMR-arvot CD₃OD:ssa olivat: 2,15
5 (s, 3H), 3,25-3,55 (m, 2H), 5,10 (d, 1H), 5,55 (d, 1H).

8. Reaktio tapahtui 15 minuuttia -25°:ssa.

9. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktio-
seos, kromatografioimalla jäännös silikageelillä
-20°:n alapuolella eluoiden CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:lla
10 tilavuussuhteessa 88:8:4 ja saostamalla tuote CH₂Cl₂-
MeOH-liuoksesta di-isopropyylieetterillä.

10. Tuotteen sulamispiste oli yli 220° (hajoaa)
ja sen NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,04 (s, 6H),
3,44 (s, 2H), 5,04 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 6,42 (s, 1H).

11. Reaktio suoritettiin TFA-tolueenissa 20 mi-
nuuttia ympäristölämpötilassa.

12. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktio-
seos ja kiteyttämällä jäännös uudelleen isopropanolis-
ta.

13. Tuotteen sulamispiste oli yli 220° (hajoaa)
ja sen NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,0 (s, 3H),
4,65 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,65 (d-d,
1H), 6,35 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (br s, 1H).

14. Reaktio suoritettiin vain TFA:ssa 0°:ssa
25 kaksi tuntia.

15. Tuote eristettiin TFA-suolana hiertämällä
reaktiosta saatua jäännöstä eetterissä.

16. Tuotteen NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,075
30 (s, 3H), 3,48 (q, 2H), 5,13 (d, 1H), 5,5 (q, 1H),
7,07 (s, 2H), 9,45 (d, 1H).

17. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tila-
vuussuhteessa 0,85:2,8 ensin 0°:ssa ja sitten puoli
tuntia ympäristölämpötilassa.

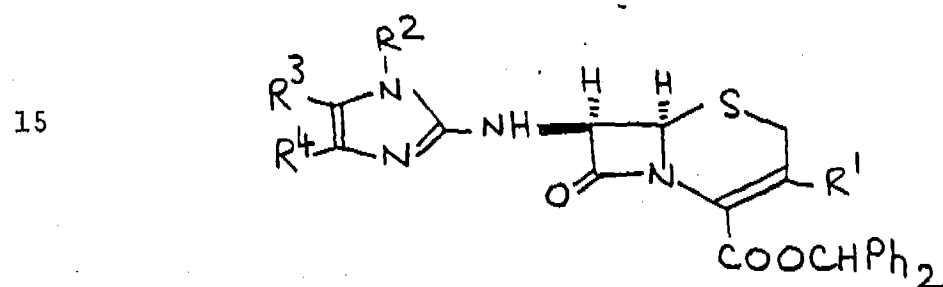
18. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktio-
35 seos 25°:ssa ja saostamalla CH₂Cl₂-MeOH-liuoksesta

eetteri-heksaanilla tilavuussuhteessa 50:50.

19. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,08 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,44 (d-d, 2H), 6,10 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,55 (br s, 1H).

5 Yllä mainitussa menetelmässä käytettävät lähtö-
aineet ja välituotteet voidaan valmistaa toistamalla
esimerkin 1 viimeinen kappale tai esimerkin 3 vii-
meinen kappale käyttäen asianmukaista lähtöainesta
ortodiamiinin asemasta. Näin saatiin seuraavat yh-
10 disteet:

Taulukko II



20

R^1	R^2	R^3	R^4	Alaviitteitä
CH_3	H	OH	H	1
CH_3	H	CN	CN	2
CH_3	OH	CH_3	H	3
CH_2OCOCH_3	H	OH	H	4

25

30

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin lisäämällä liuos,
jossa oli yksi ekvivalentti 7-dibromimetyleeniamino-
35 johdannaista THF:ssä, -78° :ssa liuokseen, jossa oli
kaksi ekvivalenttia glysiiniamidia THF:ssä, jossa
oli minimimäärä MeOH:ta liuoksen aikaansaamiseksi.

Lämpötilan annettiin kohota ympäristölämpötilaan ja tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden EtOAc-CH₂Cl₂:lla tilavuussuhteessa 20:80. Tuote kiteytettiin uudelleen isopropanoli-CH₂Cl₂:sta ja sen sulamispiste oli 192°-194°.

2. Reaktio suoritettiin kuten alaviitteessä 1 käyttäen kahta ekvivalenttia 1,2-diamino-1,2-disyanoetyleenä. Tuote kiteytettiin uudelleen vedettömästä CH₂Cl₂:sta ja sen sulamispiste oli 180°-185°.

3. Reaktio suoritettiin lisäämällä liuos, jossa oli 528 mg 1-amino-2-oksiminopropaania ja minimimäärä MeOH:ta THF:ssä, -50°:ssa olevaan liuokseen, jossa oli 1,1 g 7-dibromimetyleeniaminojohdannaista 30 ml:ssa vedetöntä THF:ää. Reaktiolämpötilan annettiin kohota -25°:een kahden tunnin aikana, sitten lisättiin 500 µl TFA:ta ja liuotin poistettiin haihduttamalla. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä -20°:ssa eluoiden CH₂Cl₂-MeOH:lla tilavuussuhteessa 96:4 ja lopuksi tuote saostettiin CH₂Cl₂-liuoksesta lisäämällä di-isopropyylieetteriä, sp. 140°-145° (hajooa).

4. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä -20°:n alapuolella eluoiden EtOAc-CH₂Cl₂:lla tilavuussuhteessa 20:80. Tuote kiteytettiin uudelleen isopropanolista, sp. 176°-179°.

Yllä olevan taulukon II kaavaa oleva lähtöaines, jossa R¹ on CH₃, R² on H, R³ on CH₃ ja R⁴ on H, voidaan valmistaa vastaavasta yhdisteestä, jossa R² on OH, antamalla tämän reagoida metanolissa 1,7 ekvivalentin kanssa titaanitrikloridia 40°-45°:ssa 30 minuuttia ja lisäämällä difenyylidiatsometaanina mahdollisen vapaan hapon uudelleenesteröimiseksi.

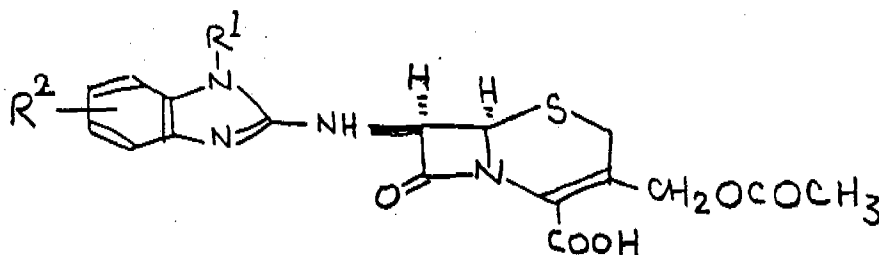
Yllä olevan taulukon II kaavaa oleva lähtöaines, jossa R¹ on CH₃ ja R², R³ ja R⁴ ovat H, voidaan valmistaa antamalla 2-fluori-imidatsolin reagoida

tert.-butyyli-7-amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksy-
laattitolueeni-p-sulfonaatin kanssa asetonitriilissä
neljä tuntia 70^o:ssa. Tuote puhdistettiin prepara-
tiivisen ohutkerroskromatografian avulla kehittämien
5 CH₂Cl₂-MeOH:lla tilavuussuhteessa 9:1.

Esimerkki 10

Toistettiin esimerkissä 1 tai esimerkissä 7
kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineena asianmu-
kaista difenyyylimetyyli- tai tert.-butyyliesteriä ja
10 näin saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko I



R ¹	R ² (bentsimidatsoli- numerointi)	Alaviitteitä
H	5-OH	1, 2, 3
CH ₂ --OCH ₃	H	4, 2, 5
H	4-OH	6, 7, 8
H	5-CH ₂ NH ₂	9, 10, 11

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tila-
vuussuhteessa 1,5:1 ympäristölämpötilassa 3,5 tuntia.

2. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktioseos kuiviin ja saostamalla sitten CH_2Cl_2 -liuoksesta eetterillä.

3. Tuotteen sulamispiste oli 180° (hajoaa) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,05 (s, 3H), 3,42 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,4-7,1 (m, 4H).

4. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 1:1 ympäristölämpötilassa 30 minuuttia.

5. Tuotteen sulamispiste oli 160° ja sen NMR-arvot CD_3OD :ssa, jossa oli kaksi tippaa d_6 -DMSO:ta, olivat: 2,00 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,5 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 4,8 (m, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,66-7,66 (m, 8H).

6. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 1:2 ympäristölämpötilassa 35 minuuttia.

7. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktioseos kuiviin ja lisäämällä jäännökseen hieman MeOH:ta sisältävää CH_2Cl_2 :ta, jolloin tuote kiteytyi.

8. Tuotteen sulamispiste oli 190° (hajoaa) ja sen NMR-arvot CH_3OD - d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,05 (s, 3H), 3,52 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 6,6-7,3 (m, 3H).

9. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 5:1,6 ympäristölämpötilassa ja typpisuo-
jassa 20 minuuttia.

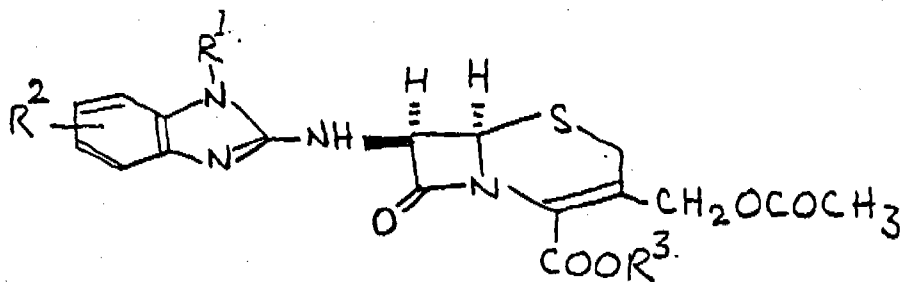
10. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktioseos kuiviin ja saostamalla sitten MeOH-liuoksesta eetterillä.

11. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,01 (s, 3H), 3,55 (m, 3H), 4,04 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 7-7,4 (m, 3H).

Yllä mainitussa menetelmässä käytettävät lähtöaineet voidaan valmistaa toistamalla esimerkin 1 viimeinen kappale käyttäen asianmukaista diamiinia

ortofenyleenidiamiinin asemasta. Näin saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko II



R^1	R^2	R^3	Alaviitteitä
H	5-OH	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	1
H	4-OH	CHPh_2	2,3
H	$5\text{-CH}_2\text{NHCOO-C}_4\text{H}_9^t$	CHPh_2	4,5

Alaviitteet

1. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-HOAc}$:lla tilavuussuhteessa 96:2:2. Tuote kiteytettiin uudelleen CH_2Cl_2 :sta, sp. 160° (hajoaa).

2. Reaktio suoritettiin argonsuojassa 45° :ssa.

3. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla sili-kageelillä -40° :ssa CH_2Cl_2 -eetteri-MeOH:lla tilavuussuhteessa 65:35:2 ja kromatografioimalla sitten piidioksidilla -40° :ssa eluoiden $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$:lla tilavuussuhteessa 25:70:5. Tämä tuote käytettiin lisäpuhdistamatta.

4. Reaktioaika oli 18 tuntia.

5. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla -40° :ssa paineessa 0,3 bar eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 98:1,3:0,67.

5 Viitaten yllä olevan taulukon II otsikkona olevaan kaavaan lähtöaines, jossa R^2 on vety, R^1 on 4-metoksibentsyyli ja R^3 on tert.-butyyli, voidaan saada antamalla ekvimolaaristen määrien tert.-butyyli-7-amino-3-asetoksimetyyli-3-eemi-4-karboksylaattia ja 1-metoksi-3-(4-metoksibentsyyli)imidatsoliumjodidia reagoida vedettömässä metanolissa ympäristölämpötilassa 36 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 -eetteri-MeOH:lla tilavuussuhteessa 49,5:49,5:1.

Välituotteena käytetty tert.-butyyli-3-asetoksimetyyli-7dibromimetyleeniaminokef-3-eemi-4-karboksylaatti voidaan valmistaa seuraavasti:

20 Liuokseen, jossa oli 3,26 g tert.-butyyli-7-amino-3-asetoksimetyyli-3-eemi-4-karboksylaattia 50 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta 0° :ssa, lisättiin 0,88 g etikkahapon ja muurahaishapon seka-anhydridiä. Reaktioseosta sekoitettiin 0° :ssa 10 minuuttia ja haihdutettiin sitten kuiviin. Jäännös liuotettiin eetteri- CH_2Cl_2 :een 25 tilavuussuhteessa 2:1 ja tilavuutta vähennettiin kuumentamatta. Liuosta jäähdytettäessä saostui 7-formyyliaminoyhdiste, sp. 110° - 115° . Liuokseen, jossa oli 365 mg tätä tuotetta 10 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, lisättiin 790 mg pyridiiniä ja kun oli jäähdytetty -78° :een 30 typpisuojassa, lisättiin 555 μl fosgeenin 20 p/t-%:sta tolueeniliuosta. Sitten lisättiin 5 g jäätä ja orgaanista faasia pestiin neljästi vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Tuote 7-isosyanidi puhdistettiin puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -eetterillä. Liuokseen, jossa -78° :ssa 35

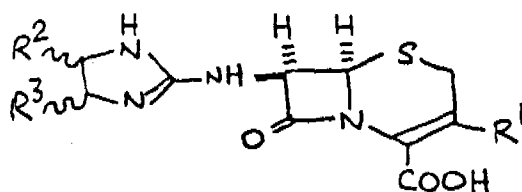
oli 169 mg tätä isosyanidia tolueenissa, lisättiin tiputtaen 26 μ l bromin CH_2Cl_2 -liuosta. Kun lähtöaines oli hävinnyt (ohutkerroskromatografia) reaktioseos haihdutettiin kuiviin kuumentamatta ja saatiin
 5 tert.-butyyli-3-asetoksimetyyli-7-dibromimetyleeniaminokef-3-eemi-4-karboksylaatti, joka käytettiin lisäpuhdistamatta.

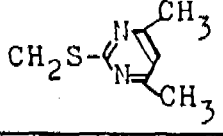
Välituotteena käytetty 1,2-diamino-4-(tert.-butoksikarbonyyliaminometyyli)bentseeni voidaan
 10 valmistaa seuraavasti:

Lisättiin typpisuojaassa 10° :ssa yksi ekvivalentti diboraania THF:ssä liuokseen, jossa oli 500 mg 1-amino-2-nitro-4-syanobentseeniä 20 ml:ssa THF:ää. Kahden tunnin kuluttua diboraanin ylimäärää tuhottiin
 15 lisäämällä MeOH:ta ja reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin metanoliin ja lisättiin kloorivetyhapon metanoliliuosta. Liuotin haihdutettiin, jäännös tehtiin emäksiseksi ja tuotetta uutettiin kolmasti eetterillä. Yhdistetyt uutteet kuivattiin,
 20 haihdutettiin ja saatiin epäpuhdas 1-amino-2-nitro-4-aminometyylibentseeni. Liuokseen, jossa oli 350 mg tätä diamiinia 10 ml:ssa kuivaa dioksaania, lisättiin 258 mg "Boc-On"ia (Aldrich Chemical Co.). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristölämpötilassa 18 tuntia,
 25 konsentroitiin ja jäännös puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoiden CH_2Cl_2 -eetterillä. Näin saatiin 1-amino-2-nitro-4-(tert.-butoksikarbonyyliaminometyyli)bentseeni. Tämä tuote hydrattiin ympäristöpaineessa THF-etanoliliuoksessa 10 p/p-%:lla
 30 palladium-hiilikatalyytillä ja saatiin 1,2-diamino-4-(tert.-butoksikarbonyyliaminometyyli)bentseeni, joka käytettiin lisäpuhdistamatta.

Esimerkki 11

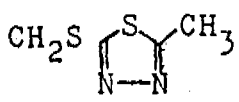
Toistettiin esimerkissä 1 tai esimerkissä 7 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineena asianmukaista difenyyylimettyyli- tai tert.-butyyliesteriä ja näin saatiin seuraavat yhdisteet:



R¹	R²	R³	Alaviitteitä
CH₃	PhOCH₂	H	1, 2, 3
CH₃	Ph₂CH-  -OCH₂	H	4, 5, 6
CH₃	CH₃	H	7, 2, 8
CH₂OCOCH₃	(CH₃)₂N- 	H	9, 2, 10
CH₃	COOH	H	11, 2, 12
CH₃	(CH₃)₂N- 	H	13, 14, 15
CH₂OCOCH₃	H	H	16, 2, 17
CH₃	H	H	16, 2, 18
CH₂S- 	H	H	19, 20, 21

jatkuu

Jatkoa

R ¹	R ²	R ³	Alaviitteitä
CH_2S  CH_3 $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	H	H	16, 2, 22
	<u>Cis</u> -CH ₂		23, 24, 25
	<u>Cis</u> -(CH ₂) ₄		23, 2, 26

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa.
2. Tuote puhdistettiin saostamalla CH₂Cl₂-MeOH-
liuoksesta eetterillä.
3. Tuotteen sulamispiste oli 137°-145° (hajoaa)
ja sen NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,02 (s, 3H),
3,2-4,5 (m, 9H), 5,1 (2d, 1H), 4,45 (m, 1H), 6,8-7,5
(m, 5H).
4. Reaktio suoritettiin pelkästään TFA:ssa
käyttäen samaa lähtöainesta kuin taulukon ensimmäi-
selle yhdisteelle. Näissä olosuhteissa difenyylime-
tyyliradikaali ryhmittyi uudelleen liittyen bentsee-
nirenkaaseen.
5. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla
silikageelillä -40°:ssa eluoiden CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:lla
tilavuussuhteessa 78:20:2.
6. Tuotteen sulamispiste oli 172°-180 (hajoaa)
ja sen NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 1,95 (s, 3H),
2,7-4,5 (m, 7H), 5,0 (m, 1H), 5,5 m, 1H), 7,1 (m, 14H).
7. Reaktio suoritettiin tolueeni-TFA:ssa ti-
lavuussuhteessa 20:3 30 minuuttia ympäristölämpöti-
lassa.
8. Tuotteen sulamispiste oli 160°-164° ja sen
NMR-arvot CD₃COOD:ssa olivat: 1,35 (d, 3H), 2,13 (s, 3H),
3,28 (d, 1H), 3,59 (d, 1H), 4,2 (br, 3H), 5,12 (d, 2H),
5,3 (d, 1H).

9. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 10:1 30 minuuttia ympäristölämpötilassa.

10. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat:
 2,0 (s, 3H), 2,9 (s, 6H), 3,0-3,8 (br, vaihtuva),
 5 4,6-5,1 (br, 3H), 5,2 (s, 1H), 5,4-5,6 (q, 1H),
 6,7 (d, 2H), 7,2 (d, 2H).

11. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 3:1 ympäristölämpötilassa 30 minuuttia.

12. Tuotteena saadun TFA-suolan NMR-arvot d_6 -DMSO-TFA:ssa olivat: 2,05 (s, 3H), 3,45 (q, 2H),
 10 3,6-4,0 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,4
 (dd, 1H), 9,55 (d, 1H).

13. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 20:3 ympäristölämpötilassa 30 minuuttia.
 15

14. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktioseos ja saostamalla MeOH-liuoksesta eetterillä.

15. Tuotteen sulamispiste oli yli 180° ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,05 (s, 3H),
 20 2,85 (s, 6H), 3,25-3,6 (m, 3H), 4,05 (t, 1H), 4,95
 (s, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,4-5,55 (q, 1H), 6,7 (d, 2H),
 7,2 (d, 2H), 8,4-8,8 (m, 1H), 9,2 (m, 1H), 9,75
 (d, 1H).

16. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 20:7 ympäristölämpötilassa 30 minuuttia.
 25

17. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,5 (dd, 2H), 3,6 (s, 4H), 4,85 (dd, 2H),
 5,1 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 9,9 (m, 1H).

18. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,07 (s, 3H), 3,5 (dd, 2H), 3,65 (s, 4H), 5,1 (d, 1H),
 30 5,45 (d, 1H), 9,7 (m, 1H).

19. Reaktio suoritettiin TFA-anisolia tilavuussuhteessa 6:1,2 ympäristölämpötilassa 30 minuuttia.

20. Tuote eristettiin saostamalla CH_2Cl_2 -MeOH-liuoksesta EtOAc-eetteriliuoksella.

21. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,35 (s, 6H), 3,65 (m, 6H), 4,3 (dd, 2H), 5,1 (d, 1H),
5 5,45 (d, 1H), 6,95 (s, 1H).

22. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,65 (s, 3H), 3,65 (m, 6H), 3,75 (dd, 2H), 4,4 (dd, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 9,5 (d, 1H).

23. Reaktio suoritettiin TFA-tolueenissa
10 tilavuussuhteessa 3,6:2,3 ympäristölämpötilassa 40 minuuttia.

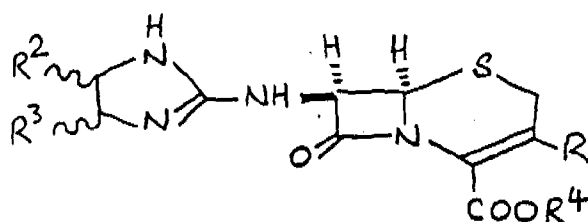
24. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktioseos ja saostamalla CH_2Cl_2 -liuoksesta eetterillä.

25. Tuotteen sulamispiste oli 120° - 150° (hajoaa) ja sen NMR-arvot $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$:ssa olivat: 0,3 (m, 1H), 0,9 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 3,1-3,9 (m, 4H),
15 5,10 (d, 1H), 5,34 (d, 1H).

26. Tuotteen infrapunaspektrissä (KBr-tabletti) oli seuraavat absorptiot: 1775 cm^{-1} (CO-NH),
20 1730 cm^{-1} (COOH), 1650 cm^{-1} (guanidinium).

Yllä kuvatussa menetelmässä käytettävät lähtöaineet voidaan valmistaa toistamalla esimerkin 1 viimeinen kappale tai esimerkin 3 viimeinen kappale käyttäen asianmukaista diamiinia. Näin saatiin
25 seuraavat yhdisteet:

Taulukko II



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Alaviittei- tä
CH ₃	PhOCH ₂	H	CHPh ₂	1
CH ₃	CH ₃	H	CHPh ₂	2
CH ₂ OCOCH ₃	(CH ₃) ₂ N- 	H	CHPh ₂	3
CH ₃	Ph ₂ CHOOC	H	CHPh ₂	4
CH ₃	(CH ₃) ₂ N- 	H	CHPh ₂	5
CH ₃	<u>Cis</u> -CH ₂		t-C ₄ H ₉	3,6
CH ₂ OCOCH ₃	<u>Cis</u> -(CH ₂) ₄		CHPh ₂	7

Alaviitteet

1. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä -16^o:ssa eluoiden CH₂Cl₂-MeOH:lla tilavuussuhteessa 95:5. Tuotteen sulamispiste oli 111^o-120^o (hajoaa).

2. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä -30^o:ssa eluoiden CH₂Cl₂-MeOH:lla tilavuussuhteessa 90:8. Sitten tuote saostettiin CH₂Cl₂:sta eetterillä, sp. 138^o-140^o.

3. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä -40° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 9:1.

5 4. Tuote puhdistettiin kaksoiskromatografioimalla piidioksidilla -40° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 92:8.

5. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä -45° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 9:1.

10 6. Tuotteen sulamispiste oli 120° - 155° (hajoaa).

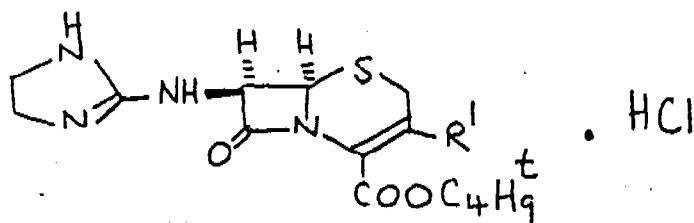
7. Reaktioseos neutraloitiin TFA:lla. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä -20° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 95:5 ja sen NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 1,7 (br, 8H), 2,0 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,8 (br, 2H), 4,9 (m, 3H), 5,3 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,2 (s, 10H).

20 Vaihtoehtoisesti yllä kuvatussa menetelmässä käytettävät lähtöaineet voidaan valmistaa seuraavasti:

Liukseen, jossa oli 9,84 g tert.-butyyli-3-asetoksimetyyli-7-aminokef-3-eemi-4-karboksylaattia 350 ml:ssa asetonitriiliä, lisättiin 4,23 g 2-kloori-imidatsoliinihydrokloridia ja seosta sekoitettiin kuusi tuntia typpisuojassa ja ympäristölämpötilassa. Seos suodatettiin, saostunutta kiintoainetta pestiin asetonitriilillä ja yhdistetyt suodokset haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla 600 g:lla silikageeliä -40° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 9:1 ja saatiin tert.-butyyli-3-asetoksimetyyli-7-(2-imidatsolin-2-yyli)-aminokef-3-eemi-4-karboksylaattihydrokloridi, joka käytettiin lisäpuhdistamatta.

35 Samalla tavoin, käyttäen asianmukaista tert.-butyyli-3-substituoitu-7-aminokef-3-eemi-4-karboksylaattia, valmistettiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko III



R ¹	Alaviitteitä
	1
	2,3
	1

Alaviitteet

20

1. Reaktioaika oli 8 tuntia.

2. Reaktio suoritettiin 40°:ssa.

25

3. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä -40°:ssa eluoiden CH₂Cl₂-MeOH:lla tilavuussuhteessa 96:4 ja saostamalla sitten CH₂Cl₂-liuoksesta eetteri-EtOAc:llä tilavuussuhteessa 2:1.

Lähtöaineksena käytetty difenyyylimetyyli-2,3-diaminopropionaatti voidaan saada seuraavasti:

30

Sekoitettiin suspensiota, jossa oli 3,7 g 2,3-diaminopropionihappohydrobromidia ja 3,8 g tolueni-p-sulfonihappomonohydraattia 20 ml:ssa tislattua vettä. Kolmenkymmenen minuutin kuluttua muodostui kirkas liuos. Vesi poistettiin haihduttamalla, jäännös kuivattiin P₂O₅:n päällä ja suspendoitiin 50°:ssa DMF:ään. Lisättiin hitaasti difenyyliatsometaanin DMF-liuosta violetin värin pysymiseen saakka. DMF haihdutettiin 60°:ssa ja jäännös saostettiin CH₂Cl₂-liuoksesta eetterillä. Sakkaa ja 2 ekvivalenttia

kaliumhydroksidia sekoitettiin metanolissa. Viiden-
toista minuutin kuluttua suspensio suodatettiin pii-
maan läpi ja suodos haihdutettiin. Jäännös liuotet-
tiin CH_2Cl_2 :een, liuos suodatettiin lasisintterin n:o 4
5 läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin. Difenyylimetyy-
liesteristä muodostuvaa jäännöstä hierrettiin petro-
lieetterissä jäljelle jääneen DMF:n poistamiseksi.

Lähtöaineeksena käytetty 1-(1,2-diaminoetyyli)-
4-dimetyyliaminobentseeni voidaan saada seuraavasti:

10 Liuokseen, jossa 0° :ssa oli 1,12 g natrium-
hydroksidia 20 ml:ssa metanolia, lisättiin 2,09 g
hydroksyyliamiinihydrokloridia liuotettuna minimi-
määrään vettä. Kun oli sekoitettu muutama minuutti
natriumkloridi poistettiin suodattamalla ja suodos
15 lisättiin liuokseen, jossa oli 5,0 g 1-nitro-2-(4-
dimetyyliaminofenyyli)etyleenä metanolissa. Reaktio-
seosta sekoitettiin kaksi tuntia ympäristölämpötilas-
sa, sitten lisättiin 20 %:nen ylimäärä hydroksyyli-
amiiniliuosta ja sekoitusta jatkettiin vielä kaksi
20 vuorokautta. Suspensio suodatettiin ja saatiin tuote,
joka hydrattiin metanolisuspensionä 18 tuntia painees-
sa 4 bar ja raneynikkelin läsnäollessa ja saatiin
1-(1,2-diaminoetyyli)-4-dimetyyliaminobentseeni rus-
keana öljynä.

25 2-kloori-imidatsoliinihydrokloridi voidaan
saada seuraavasti:

Liuos, jossa oli 33,8 g bariumklorididihydraat-
tia 120 ml:ssa vettä, lisättiin liuokseen, jossa
oli 28,0 g 2-kloori-imidatsoliinisulfaattia 85 ml:ssa
30 vettä. Suspensio suodatettiin lasisintterin n:o 4
läpi ja suodos haihdutettiin 55° :ssa juoksevaksi
tahnaaksi, jota hierrettiin useita kertoja asetonissa
ja saatiin rakeinen kiintoaine. Tämä kuivattiin
 P_2O_5 :n päällä ja saatiin tuote, jonka sp. oli 170° - 180° .

35 Välituotteena käytetty tert.-butyyli-7-amino-3-

(4,6-dimetyylipyrimid-2-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyylaatti voidaan valmistaa seuraavasti:

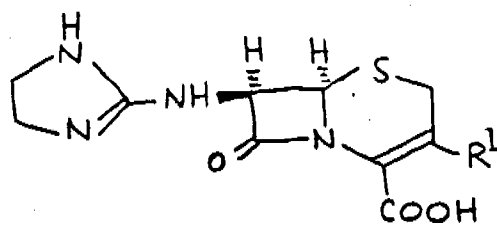
Liuos, jossa oli 9,45 g natriumbikarbonaattia 100 ml:ssa vettä, lisättiin annoksittain sekoitettuun suspensioon, jossa oli 13,5 g 3-asetoksimetyyli-7-aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappoa 100 ml:ssa vettä ja 50 ml:ssa asetonia. Kiintoaine liukeni kuo-
 huen. Tähän liuokseen lisättiin nopeasti tiputtaen typpisuo-
 jassa ja 55^o:ssa liuos, jossa oli 10,5 g
 4,6-dimetyyli-2-merkaptopyrimidiiniä 100 ml:ssa vettä
 ja pH pidettiin arvossa 7,4-7,8 lisäämällä 6-n kloorivetyhappoa tai 5 p/t-%:sta natriumbikarbonaattive-
 siliuosta. Kahdenkymmenen kolmen tunnin kuluttua 55^o:ssa
 reaktioseos jäähdytettiin 0^o:een ja hapotettiin pH-ar-
 von 4,0. Muodostunut sakka eristettiin suodattamalla,
 pestiin vedellä ja asetonilla, kuivattiin P₂O₅:n päällä
 ja saatiin 7-amino-3-(4,6-dimetyylipyrimid-2-yyli)-tio-
 metyylikef-3-eemi-4-karboksyylihappo. Seosta, jossa
 oli 3,52 g tätä happoa ja 6,0 g 0-tert.-butyyli-1,3-di-
 isopropyli-isoureaa 60 ml:ssa kuivaa CH₂Cl₂:ta, se-
 koitettiin typpisuo-
 jassa 20 tuntia. Reaktioseos suoda-
 tettiin, suodos haihdutettiin, jäännös puhdistettiin
 kromatografioimalla 200 g:lla silikageeliä -40^o:ssa
 eluoiden CH₂Cl₂-eetterillä tilavuussuhteessa 6:4 ja
 saatiin tert.-butyyliesteri.

Toistamalla välittömästi edellä esitetyt
 reaktiot, mutta käyttäen 2-metyyli-5-merkaptol,3,4-
 tiadiatsolia 4,6-dimetyyli-2-merkaptopyrimidiinin
 asemasta saatiin 7-amino-3-(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-
 5-yyli)-tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyylihappo ja vas-
 taava tert.-butyyliesteri.

Esimerkki 12

Toistettiin esimerkissä 1 tai 7 käytetty mene-
 telmä käyttäen lähtöaineena asianmukaista difenyylime-
 tyyli- tai tert.-butyyliesteriä ja saatiin seuraavat
 yhdisteet:

Taulukko I



R^1	Alaviitteitä
	1, 2, 3, 4
	5, 6, 7, 8
	9, 10, 11, 12, 13
	14, 6, 15
	14, 17, 15, 18, 19
	20, 21, 7, 22

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 2:1.

5 2. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa 90 minuuttia.

3. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktioseos, lisäämällä sitten eetteriä ja suodattamalla.

4. NMR-arvot CDCl_3 - CD_3OD :ssa: 5,10 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 3,0-4,6 (m, 12H).

10 5. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 5:2.

6. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa kaksi tuntia.

15 7. Tuote eristettiin haihduttamalla, liuottamalla jäännös minimimäärään $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$:ta ja saostamalla eetterillä.

8. NMR-arvot d_6 -DMSO- CD_3COOD :ssa: 3,7 (s, 4H), 3,85 (dd, 2H), 4,55 (dd, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 7,2-7,7 (m, 4H).

20 9. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 1:2.

10. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa 2,5 tuntia.

25 11. Tuote eristettiin haihduttamalla, liuottamalla jäännös CH_2Cl_2 :een ja saostamalla lisäämällä tämä liuos eetteriin. Saostunut tuote liuotettiin minimimäärään CH_2Cl_2 :ta ja metanolia. Kahtaisioniyhdiste kiteytyi.

30 12. Kahtaisionituotteen sulamispiste oli 200° ja sen NMR-arvot CDCl_3 - CD_3OD + TFA:ssa olivat: 3,75 (s, 2H), 3,8 (s, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 5,06 (d, 1H), 5,46 (d, 1H).

35 13. Hydrokloridi saatiin lisäämällä liukeneamiseen saakka kuivan HCl:n $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ -liuosta kahtaisionin liuokseen, haihduttamalla liuotin ja liuottamalla jään-

nös CH_2Cl_2 -MeOH:hon, kaatamalla tämä liuos eetteriin ja eristämällä muodostunut sakka suodattamalla. Yhdisteen NMR-arvot CD_3OD :ssa olivat: 3,8 (s, 6H), 4,0 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,4 (d, 1H).

5 14. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 5:1.

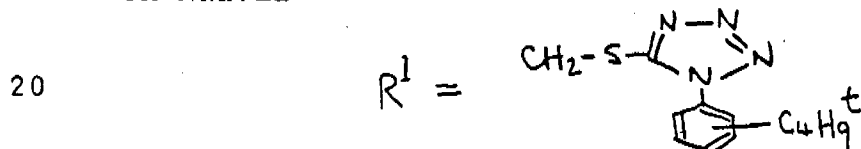
15. Tuote eristettiin haihduttamalla MeOH-liuos ja saostamalla eetterillä.

10 16. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 3,65 (s, 4H), 3,6-4,0 (m, 2H), 4,55 (dd, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 7,3-8,0 (m, 4H).

17. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa 30 minuuttia.

15 18. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO + CD_3COOD :ssa olivat: 3,6-3,8 (m, 2H), 3,7 (s, 4H), 4,5 (dd, 2H), 5,15 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 7,7 (s, 5H).

19. Tuotteessa oli epäpuhtautena tuotetta, joka on kaavaa



NMR-arvot d_6 -DMSO + CD_3COOD :ssa olivat: ylimääräisiä signaaleja kohdassa 1,75 (s), 7,5-7,8 (m).

25 20. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 1:2.

21. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa 14 tuntia.

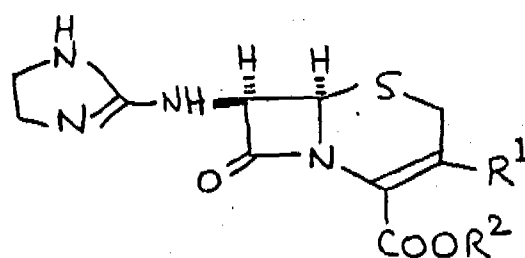
30 22. Tuotteen sulamispiste oli 169° - 172° ja sen NMR-arvot CD_3OD - D_2O - d_6 -DMSO:ssa olivat: 3,5 (dd, 2H), 3,75 (s, 4H), 3,95 (d, 1H), 4,4 (1H), 5,05 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 7,35-8,0 (m, 4H).

35 Yllä kuvatussa menetelmässä käytettävät lähtöaineet voidaan valmistaa vastaavasti toistamalla esimerkin 11 viimeisessä kappaleessa kuvattu tert.-butyyli-3-asetoksimetyyli-7-(2-imidatsolin-2-yyli)-

aminokef-3-eemi-4-karboksylaattihydrokloridin synteesimenetelmä (so. 2-kloori-imidatsoliinihydrokloridin ja tert.-butyyli-3-asetoksimetyyli-7-aminokef-3-eemi-4-karboksylaatin reaktio). Näin saatiin seuraavat yhdisteet:

5

Taulukko II



R^1	R^2	Alaviitteitä
	CHPh_2	1, 2
	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	3, 4
	CHPh_2	1, 5
	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	6, 7
	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	8, 9
	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	1, 10

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin asetonitriilissä huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 :lla, joka sisälsi kasvavia määriä MeOH:ta.

2. Tuotteen NMR-arvot DMSO + CH_3COOH :ssa olivat: 3,55-4,1 (m, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 10H).

3. Reaktio suoritettiin asetonitriilissä 50° :ssa kuusi tuntia ja tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä -45° :ssa eluoiden MeOH- CH_2Cl_2 :lla tilavuussuhteessa 3:97.

4. Tuotteen NMR-arvot CD_3OD :ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 3,75 (s, 4H), 3,8 (dd, 2H), 4,4 (dd, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 7,2-7,6 (m, 4H).

5. Tuotteen sulamispiste oli 135° - 137° ja sen NMR-arvot CDCl_3 - CD_3OD :ssa olivat: 3,75 (s, 2H), 3,8 (s, 4H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 10H).

6. Reaktio suoritettiin asetonitriilissä 40° :ssa kuusi tuntia ja tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 95:5.

7. Tuotteen NMR-arvot CD_3OD :ssa olivat: 1,55 (s, 9H), 3,75 (dd, 2H), 3,8 (s, 4H), 4,55 (dd, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 7,3-7,9 (m, 4H).

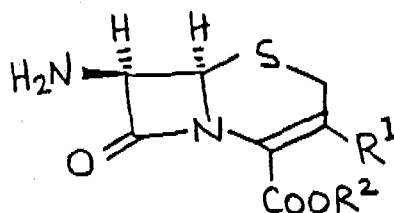
8. Reaktio suoritettiin 40° :ssa viisi tuntia ja tuote puhdistettiin kromatografioimalla -40° :ssa silikageelillä eluoiden MeOH- CH_2Cl_2 :lla tilavuussuhteessa 8:92.

9. Tuotteen NMR-arvot CD_3OD :ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 3,75 (dd, 2H), 3,8 (s, 4H), 4,45 (dd, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 7,6 (s, 5H).

10. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 1,6 (s, 9H), 3,7 (s, 4H), 3,5-4,0 (dd, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 5,35 (d, 1H).

Eräitä taulukossa II kuvattujen yhdisteiden synteesissä käytettyjä asianmukaisia difenyyylimetyyli-3-substituoitu-7-aminokef-3-eemi-4-karboksylaatteja on koottu taulukkoon III.

Taulukko III



	R^1	R^2	Alaviitteitä
15		CHPh_2	1
20		$t\text{-C}_4\text{H}_9$	2
25		$t\text{-C}_4\text{H}_9$	3
30		$t\text{-C}_4\text{H}_9$	4
35		$t\text{-C}_4\text{H}_9$	5

Alaviitteet

1. Tuote saatiin antamalla difenyyliidiatsome-
taanin vaikuttaa 7-amino-3-(2-tiatsolin-2-yyli)tiome-
tyylikef-3-eemi-4-karboksyylihappoon asetonitriili-
5 liuoksessa. Tuotteen NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 3,35 -
4,1 (m, 4H), 3,6 (m, 2H), 3,95 (d, 1H), 4,4 (d, 1H),
4,81 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,2-7,7
(laaja s, 10H).
2. Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 19 g
10 3-asetoksimetyyli-7-aminokef-3-eemi-4-karboksyyli-
happoa seoksessa, jossa oli 120 ml vettä ja 120 ml
asetonia, lisättiin hitaasti suspensio, jossa oli 14 g
natriumbikarbonaattia 80 ml:ssa vettä. Muodostunutta
liuosta kuumennettiin typpisuojassa 50° :ssa. Lisät-
15 tiin hitaasti 15,9 g bentsoksatsoli-2-tiolia, sitten
pH säädettiin arvoon 7,5 ja kuumennusta jatkettiin 15
tuntia tässä pH-arvossa ja 55° :ssa. Jäähdytymisen jälkeen
seos suodatettiin. Suodos jäähdytettiin jäässä ja
sen pH säädettiin arvoon 4,4. Muodostunutta sakkaa
20 pestiin vedellä ja asetonilla, kuivattiin P_2O_5 :n
päällä ja saatiin 12,6 g 7-amino-3-(bentsoksatsol-2-
yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyylihappoa. Sus-
pensioon, jossa oli 5,45 g tätä yhdistettä 90 ml:ssa
THF:ää, lisättiin 9 g vasta tislattua 0-tert.-butyyli-
25 li-N,N'-bisisopropyyli-isoureaa. Vuorokauden kuluttua
ympäristölämpötilassa seos suodatettiin, suodos
konsentroitiin ja jäännös puhdistettiin kromatografi-
oimalla, IR (KBr): 3340 (heikko), 2980 (heikko), 1775
(voimakas), 1710 (voimakas), 1620.
3. Tuote saatiin antamalla 0-tert.-butyyli-
30 N,N'-di-isopropyyli-isoureaan vaikuttaa 7-amino-3-
(bentstiatsol-2-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksy-
lihappoon THF:ssä (voidaan käyttää alaviitteen 2
viimeistä kappaletta vastaavaa menetelmää). Tuotteen

NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 1,55 (s, 9H), 1,8 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,45 (dd, 2H), 4,7 (d, 1H), 4,9 (d, 1H), 7,25-7,95 (m, 4H).

4. Suspensioon, jossa oli 13,6 g 3-asetoksi-
 5 metyyli-7-aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappoa 100 ml:ssa vettä ja 50 ml:ssa asetonia, lisättiin suspensio, jossa oli 10 g natriumbikarbonaattia 100 ml:ssa vettä. Liuosta kuumennettiin 55° :ssa ja siihen lisättiin annoksittain 13,35 g 1-fenyyli-1H-tetratsol-5-tiolia.
 10 pH pidettiin arvossa 7,5 15 tuntia. Jäähdytymisen jälkeen pH säädettiin arvoon 2 ja sakka eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja asetonilla ja kuivattiin vakuumissa P_2O_5 :n päällä, jolloin saatiin 9,36 g aminohappoa. 4,22 g:aan tätä happoa lisättiin 6,48 g
 15 0-tert.-butyyli-N,N'-bisisopropyyli-isoureaa. Viiden-toista minuutin kuluttua lisättiin 65 ml CH_2Cl_2 :ta ja seosta sekoitettiin 18 tuntia. Reaktioseos suodattiin, suodos konsentroitiin, jäännös liuotettiin EtOAc :hen ja pestiin 5 p/t-%:lla natriumbikarbonaattivesiliuoksella ja sitten vedellä. Kun oli
 20 kuivattu magnesiumsulfaatin päällä liuos konsentroidtiin ja jäännös puhdistettiin kromatografioimalla. Tuotteen NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 3,65 (s, 2H), 4,4 (dd, 2H), 4,7 (d, 1H), 4,9 (d, 1H),
 25 7,5 (s, 5H).

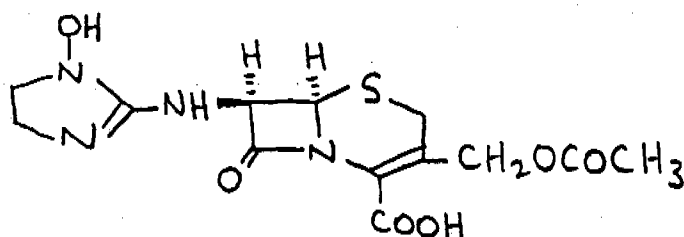
5. Tuote saatiin menetelmän avulla, joka vastasi alaviitteessä 2 kuvattua. Epäpuhdasta tuotetta käsiteltiin kuivan HCl :n MeOH -liuoksella ja saatiin kromatografioimatta kiteinen tuote hydrokloridina,
 30 sp. 140° - 144° . Sen NMR-arvot CD_3OD :ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 1,6 (s, 9H), 3,7 (m, 2H), 3,95 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 7,3-7,9 (m, 4H).

Esimerkki 13

Toistettiin esimerkissä 7 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineena asianmukaista difenyyylimetyyliesteriä ja saatiin seuraava yhdiste:

5

10

Alaviitteet

15

1. Reaktio suoritettiin viisi minuuttia ympäristölämpötilassa TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 40:60.

20

2. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktioseos, liuottamalla sitten CH_2Cl_2 -MeOH-liuokseen ja saostamalla heksaanilla.

25

3. Tuotteen sulamispiste oli 230° (hajoaa) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO- CF_3COOD :ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,6 (m, 6H), 4,7 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (d, 1H).

30

Yllä kuvatussa menetelmässä käytetty lähtöaines voidaan saada seuraavan menetelmän avulla:

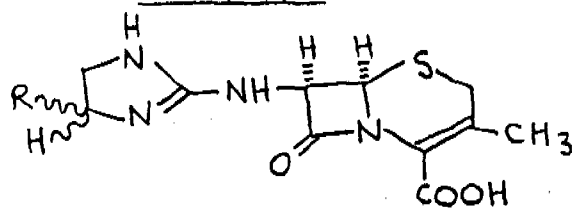
Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 2,06 g N-hydroksi-1,2-diaminoetaanidihydrobromidia 5 ml:ssa metanolia, lisättiin kaksi ekvivalenttia kaliumhydroksidia metanolissa. Reaktioseos lisättiin sekoitettuun -30° :een jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 1,76 g difenyyylimetyyli-3-asetoksimetyyli-7-dibromimetyyleeni-aminokef-3-eemi-4-karboksylaattia 80 ml:ssa kuivaa THF:ää. Kahden tunnin kuluttua lisättiin 0,7 ml TFA:ta.

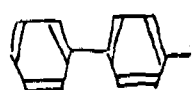
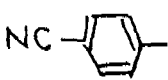
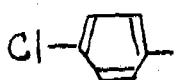
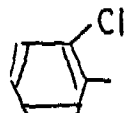
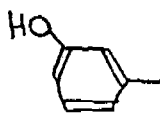
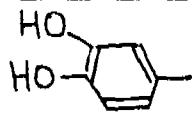
Seos haihdutettiin kuiviin ja sitten lisättiin CH_2Cl_2 :ta. Seos suodatettiin, suodos haihdutettiin ja kuivatettiin ja jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 :lla, joka sisälsi 0,1 ja 2 t/t-% MeOH:ta. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO + CD_3COOD :ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,6 (m, 6H), 4,7 (d, 1H), 4,9 (d, 1H) 5,2 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 10H).

Esimerkki 14

- 10 Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä käyttäen asianmukaisia lähtöaineita ja näin saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko I



R	Alaviitteitä
	1, 2, 3, 4,
	1, 5, 6
	7, 8, 9
	10, 11, 12,
	1, 11, 13,
	7, 14, 15,
	7, 14, 16

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin TFA-tolueenissa.

2. Tuote puhdistettiin saostamalla CH_2Cl_2 -liuoksesta eetterillä. Saostunut suola liuotettiin MeOH:hon ja käsiteltiin epoksipropaanilla ja saatiin kiteytyvä kahtaisionimuoto. Tämä muutettiin hydrokloridisuolaksi käsittelemällä HCl:n MeOH-liuoksella ja saostamalla eetterillä.

3. Tuotteen eli hydroloridisuolan sulamispiste oli 171° (hajoaa) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO- CD_3COOD :ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 3,54 (q, 2H), 3,2-3,8 (m, 3H), 4,1 (t, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,2 (t, 1H), 5,6 (d, 1H), 7,4 (s, 5H).

4. Tällä yhdisteellä oli (6R, 7S, 11R)-konfiguraatio.

5. Tuote puhdistettiin saostamalla CH_2Cl_2 -liuoksesta eetterillä. Tämä menettely toistettiin kerran.

6. Tuotteen eli hydrobromidi-trifluoriasetaattisuolan sulamispiste oli 172° - 175° (hajoaa) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO- CD_3COOD :ssa olivat: 2,05 (s, 3H), 3,55 (q, 2H), 3,1-3,8 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,2 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,38-7,8 (m, 9H).

7. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa.

8. TFA-anisoli haihdutettiin ja yhdiste eristettiin kaatamalla yhdisteen CH_2Cl_2 -MeOH-liuos (tilavuussuhteessa 1:1) eetteriin ja eristämällä saostunut jauhe suodattamalla.

9. Tuotteen, joka pääasiassa oli trifluoriasetaattisuolaa, sulamispiste oli 178° - 185° (hajoaa) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO- CD_3OD :ssa olivat: 2,15 (s, 3H), 3,3-3,8 (m, 3H), 4,0-4,4 (m, 1H), 5,0-5,7 (m, 3H), 7,8-8,0 (m, 4H).

10. Reaktio suoritettiin TFA-tolueenissa huoneenlämpötilassa kaksi tuntia.

11. Tuote eristettiin saostamalla MeOH-liuoksesta eetterillä.

12. Tuotteen eli hydrobromidi-trifluoriasetaattisuolan sulamispiste oli 172° - 176° (hajoaa) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO- CD_3COOD :ssa olivat: 2,05 (s, 3H), 3,4 (m, 3H), 3,5 (q, 2H), 4,12 (m, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,5 (d, 1H), 7,45 (m, 4H).

13. Tuotteen eli hydrobromidi-trifluoriasetaattisuolan sulamispiste oli 178° - 185° (hajoaa) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO- CD_3COOD :ssa olivat: 2,05 (s, 3H), 3,47 (q, 2H), 3,2-3,7 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 5,08 ja 5,1 (2d, 1H), 5,25-5,6 (m, 2H), 5,4 (m, 4H).

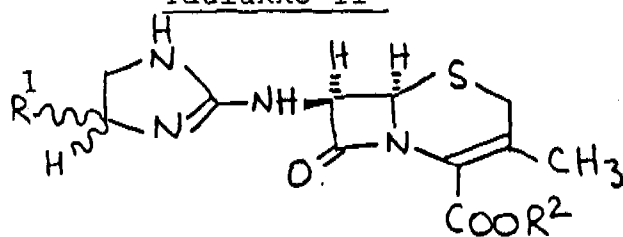
14. Tuote eristettiin haihduttamalla vakuumissa TFA-anisoli-liuoksesta. Jäännös puhdistettiin saostamalla CH_2Cl_2 -MeOH-liuoksesta eetterillä.

15. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,9 (s) ja 2,05 (s) (yhteensä 3H), 3,2-3,6 (m, 3H), 4,1 (t, 1H), 5,0 (m, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,7-7,4 (m, 4H).

16. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d_6 -DMSO- CD_3COOD :ssa olivat: 2,3 (s, 3H), 3,4-3,85 (m, 3H), 4,2 (t, 1H), 5,05-5,20 (m, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,7-7,1 (m, 3H).

Yllä kuvatussa menetelmässä käytettävät lähtöaineet voidaan valmistaa toistamalla esimerkin 1 viimeinen kappale tai esimerkin 3 viimeinen kappale käyttäen asianmukaista aryylityleenidiamiinia. Näin saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko II



R^1	R^2	Alaviitteitä
	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	1, 2, 3, 4, 5, 18
	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	2, 3, 6, 7, 18
	CHPh_2	8, 9, 10
	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	11, 3, 6, 12, 18
	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	2, 3, 6, 13, 18
	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	11, 14, 15, 18
	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	11, 16, 17, 18

Alaviitteet

1. Tuote valmistettiin käyttäen dihydrokloridi-suolasta saatua (R)-fenyylietyleenidiamiinia ($[\alpha]_D^{20} = +28,0$, H_2O , $c = 4,1$) käsittelemällä natriummetoksidilla metanolissa.

2. Reaktio suoritettiin THF:ssä huoneen lämpötilassa.

3. Reaktioseos neutraloitiin HBr-MeOH:lla.

4. Tuote puhdistettiin saostamalla MeOH-liuoksesta eetterillä.

5. Tuotteen sulamispiste oli 145° - 150° , $[\alpha]_D^{20} = +102^{\circ}$ (etanoli) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 2,0 (s, 3H), 3,5 (q, 2H), 3,2-3,8 (m, 3H), 4,1 (t, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,15 (t, 1H), 5,45 (d, 1H), 7,3 (s, 5H).

6. Tuote puhdistettiin saostamalla CH_2Cl_2 -liuoksesta eetterillä.

7. Tuotteen sulamispiste oli 165° - 170° ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO- CD_3COOD :ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 3,55 (q, 2H), 3,1-3,7 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,1-5,4 (m, 1H), 5,65 (d, 1H), 7,2-7,9 (m, 9H).

8. Reaktio suoritettiin THF:ssä -78° :ssa.

9. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla sili-kageelillä -40° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 9:1.

10. Tuotteen sulamispiste oli 123° - 132° ja sen NMR-arvot CD_3OD :ssa olivat: 2,19 (s, 3H), 3,3-3,6 (m, 3H), 4,1-4,6 (m, 1H), 5,1-5,6 (m, 3H), 6,9 (s, 1H), 7,2-8,0 (m, 14H).

11. Reaktio suoritettiin THF:ssä 0° :ssa.

12. Tuotteen sulamispiste oli 140° - 155° ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,55 (q, 2H), 3,2-3,6 (m, 1H), 4,15 (t, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,2 (m, 1H), 5,6 (d, 1H), 7,2-7,6 (m, 4H).

13. Tuotteen sulamispiste oli 152° - 157° ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO- CD_3COOD :ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,52 (q, 2H), 3,2-3,7 (m, 1H), 4,05 (t, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,6 (d, 1H), 7,5 (m, 4H).

14. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä -20° :ssa eluoiden MeOH- CH_2Cl_2 :lla tilavuussuhteessa 2:98.

15. Tuotteen NMR-arvot CD_3OD :ssa olivat: 1,55 (s, 9H), 2,05 (s) ja 2,15 (s) (3H), 3,0-3,9 (m, 3H), 4,15 (t, 1H), 5,0-5,2 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,7-7,4 (m, 4H).

16. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä -20° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 97:3 ja sitten 95:5.

17. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO- CD_3COOD :ssa olivat: 1,55 (s, 9H), 2,1 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (q, 2H), 4,2 (t, 1H), 5,05-5,25 (m, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,73 (d, 1H), 6,8-7,05 (m, 3H).

18. Lähtöaineeksi käytettävä dibromi-isonitriili voidaan valmistaa seuraavasti:

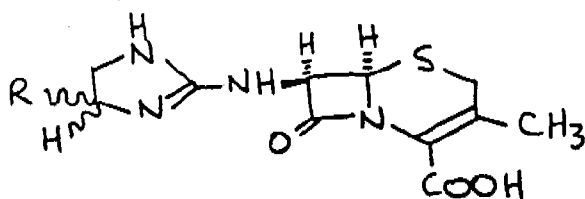
Liuosta, jossa oli 47,7 g tert.-butyyli-7-amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaattia 500 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, käsiteltiin tiputtaen ja sekoittaen typ-
 pisuojassa 13 ml:lla muurahaishapon ja etikkahapon
 anhydridiä. Sitten liuos konsentroitiin vakuu-
 missa ja saatiin kiinteä vaahto. Puhdistus tapahtui suodat-
 tamalla tuotteen CH_2Cl_2 -liuos kaksikymmentäkertaisen
 painomäärän läpi magnesiumsilikaattia. Haihdutta-
 malla suodos saatiin 44 g tert.-butyyli-7-formamido-
 kef-3-eemi-4-karboksylaattia valkoisena, kiinteänä
 vaahtona, NMR-arvot $CDCl_3$:ssa: 1,52 (s, 9H), 2,10 (s, 3H), 3,15-3,56 (q, 2H), 4,94 (d, 1H), 5,80 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H, vaihtuva), 8,25 (s, 1H).

Liuokseen, joka oli jäädytetty -78° :een ja jossa oli 5 g tert.-butyyli-7-formamidokef-3-eemi-4-karboksylaattia seoksessa, jossa oli 100 ml tolueenia ja 10 ml CH_2Cl_2 :ta, lisättiin 2,72 ml pyridiiniä ja sitten tiputtaen 8,84 ml fosgeenin 1,9-m tolueeniliuosta. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia -78° :ssa ja sitten lisättiin uudelleen 2,72 ml pyridiiniä ja 8,84 ml fosgeenin, 1,9-m tolueeniliuosta. Kolmenkymmenen minuutin kuluttua lisättiin vielä 1,35 ml pyridiiniä ja 4,4 ml fosgeenin 1,9-m tolueeniliuosta. Sakka poistettiin suodattamalla ja sitä pestiin tolueenilla. Yhdistetyt suodokset haihdutettiin kuiviin huoneenlämpötilassa ja vakuuissa. Jäännös suodatettiin kaksikymmentäkertaisen painomäärän läpi magnesiumsilikaattia käyttäen CH_2Cl_2 :ta liuottimena. Haihduttamalla suodos saatiin kiteinen kiintoaine. Kiteyttämällä uudelleen eetteri-petrolieetteristä saatiin 3,1 g (66 %) tert.-butyyli-3-metyyli-7-isosyanokef-3-eemi-4-karboksylaattia, sp. 144° - 151° . NMR-resonanssiarvot CDCl_3 :ssa olivat: 1,50 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 3,20-3,55 (q, 2H), 7,88 (d, 1H), 5,15 (d, 1H).

Liuokseen, joka oli jäädytetty -78° :een typisuojaissa ja jossa oli 1,4 g tert.-butyyli-3-metyyli-7-isosyanokef-3-eemi-4-karboksylaattia seoksessa, jossa oli 30 ml kuivaa tolueenia ja 3 ml kuivaa CH_2Cl_2 :ta, lisättiin tiputtaen ja sekoittaen liuos, jossa oli 0,256 ml bromia 3 ml:ssa kuivaa CH_2Cl_2 :ta. Lisäys kesti 10 minuuttia, liuoksen sekoittamista jatkettiin 20 minuuttia -78° :ssa ja sitten konsentroidtiin öljyksi vakuuissa. Öljyä hierrettiin petrolieetterissä ja saatiin kiteinen massa, joka eristettiin suodattamalla ja saatiin 3-metyyli-7-dibromimetyleeniaminokef-3-eemi-4-karboksylaatti, sp. 101° - 103° (77 %). Tuotteen NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 1,54 (s, 9H), 2,1 (s, 3H), 3,26 (q, 2H), 4,92 (d, 1H), 5,15 (d, 1H).

Esimerkki 15

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä käyttäen asianmukaisia lähtöaineita ja saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko I

R	Alaviitteitä
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$	1, 2, 3
HOCH_2	4, 5, 6
$\text{H}_2\text{NC}=\text{O}$	1, 7, 8

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin TFA-tolueenissa huoneen lämpötilassa.

2. Tuote puhdistettiin saostamalla CH_2Cl_2 -liuoksesta eetterillä.

3. Tuotteen eli hydratoidun hydrobromidi-trifluoriasetaattisuolan sulamispiste oli 110° (hajoaa) ja sen NMR-arvot CD_3COOD :ssa olivat: 0,88 (m, 3H), 1,34 (m, 10H), 2,12 (s, 3H), 3,2-3,8 (q, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,55 (d, 1H).

4. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa 0° :ssa viisi minuuttia ja sitten huoneen lämpötilassa kuusi tuntia.

5. Tuote puhdistettiin hiertämällä eetterissä.

5 6. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan sulamispiste oli 145° - 147° ja sen NMR-arvot CDCl_3 - CD_3OD :ssa olivat: 2,25 (s, 3H), 3,4-3,55 (m, 2H), 3,55-4,0 (m, 5H), 5,15 (d, 1H), 5,4 (d, 1H).

10 7. Tuote puhdistettiin saostamalla MeOH-liuoksesta eetterillä.

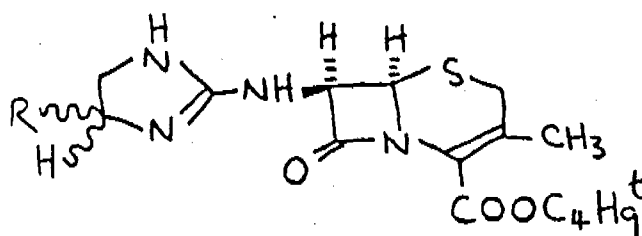
8. Tuotteen eli hydrobromiditrifluoriasetaattisuolan sulamispiste oli 180° (hajoaa) ja sen NMR-arvot D_2O :ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,15-3,65 (q, 2H), 3,75 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,35 (d, 1H).

15

Yllä kuvatuissa menetelmissä käytettävät lähtöaineet voidaan valmistaa toistamalla esimerkin 1 viimeinen kappale tai esimerkin 3 viimeinen kappale käyttäen lähtöaineiksina asianmukaisia diamiineja.

20 Näin saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko II



R	Alaviitteitä
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$	1
HOCH_2	2
$\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})$	3

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin THF:ssä typpisuojassa tunti 0° :ssa. Tuote puhdistettiin keskipaine-kromatografioimalla silikageelillä -20° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 97:3:1. Tuote saatiin liuottimien haihduttamisen jälkeen keltaisena vaahtona ja sen NMR-arvot CD_3OD :ssa olivat: 0,9 (m, 3H), 1,1-1,8 (m, 19H), 2,12 (s, 3H), 3,2-4,2 (m, 5H), 5,12 (d, 1H), 5,36 (d, 1H).

2. Reaktio suoritettiin THF:ssä huoneenlämpötilassa kuusi tuntia. Tuote puhdistettiin matalalämpötilakromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 94:6:6 ja saostamalla sitten CH_2Cl_2 -liuoksesta petroleetterillä. Tuotteen sulamispiste oli 121° - 124° ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa

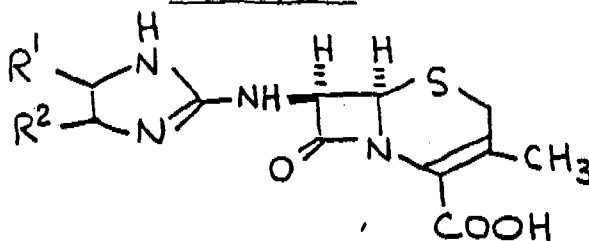
olivat: 1,5 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,0-4,2 (m, 7H), 5,15 (d, 1H), 5,45 (d, 1H).

3. Reaktio suoritettiin THF:ssä typpisuojassa ja huoneen lämpötilassa. Tuote puhdistettiin keskipainekromatografioimalla matalassa lämpötilassa silikaageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:llä tilavuussuhteessa 45:3:2 ja saostamalla sitten MeOH-liuoksesta eetterillä. Tuotteen sulamispiste oli 190° (hajoaa) ja sen NMR-arvot CDCl_3 - CD_3COOD :ssa olivat 1,52 (3, 9H), 2,08 (s, 3H), 3,3-3,8 (q, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,45 (d, 1H).

Esimerkki 16

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineena asianmukaista tert.-butyyliesteriä ja saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko I



R^1	R^2	Alaviitteitä
<u>cis</u> $(\text{CH}_2)_2$		1, 2, 3
<u>cis</u> $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$		1, 2, 4
<u>cis</u> CO_2CH_3	<u>cis</u> CO_2CH_3	1, 2, 5
<u>cis</u> C_6H_5	<u>cis</u> C_6H_5	1, 6

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin TFA-tolueenissa.

2. Tuote puhdistettiin saostamalla MeOH-liuoksesta eetterillä.

5 3. Tuotteen eli hydrobromidi-trifluoriasetaattisekasuolan sulamispiste oli 160° (hajoaa) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 2,0-2,4 (m, 4H), 3,25-3,72 (q, 2H), 4,2-4,6 (m, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,3 (d, 1H).

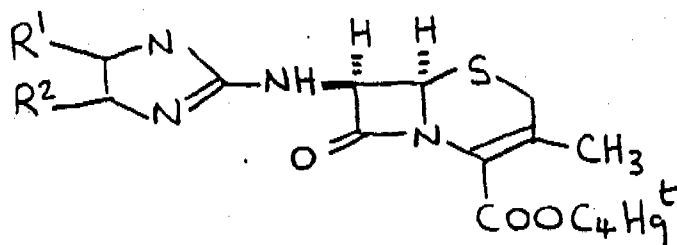
10 4. Tuotteen eli hydrobromidi-trifluoriasetaattisekasuolan sulamispiste oli 170° (hajoaa) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO- D_2O :ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 3,15-3,85 (q, 2H), 4,5-5,1 (m, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,8 (br, 1H), 6,05 (br, 1H).

15 5. Tuotteen eli hydrobromidi-trifluoriasetaattisekasuolan sulamispiste oli 155° (hajoaa) ja sen NMR-arvot CD_3COOD :ssa olivat: 2,27 (s, 3H), 3,5 (br, 2H), 3,8 (s, 6H), 5,15 (s, 2H), 5,27 (d, 1H), 5,62 (d, 1H).

20 6. Tuote puhdistettiin saostamalla CH_2Cl_2 -liuoksesta eetterillä. Tuotteen eli hydrobromidi-trifluoriasetaattisekasuolan hemihydraatin sulamispiste oli 196° - 199° ja sen NMR-arvot CD_3COOD :ssa olivat: 2,11 (s, 3H), 3,42-3,7 (q, 2H), 5,19 (d, 1H),
25 5,56 (d, 1H), 7,05 (m, 10H).

Yllä kuvatus menetelmän lähtöaineet voidaan valmistaa toistamalla esimerkin 1 viimeinen kappale tai esimerkin 3 viimeinen kappale käyttäen asianmukaisia diamiineja. Näin saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko II



R^1	R^2	Alaviitteitä
<u>cis</u> $(CH_2)_2$		1, 2, 3
<u>cis</u> $CH_2CH=CH$		1, 4
<u>cis</u> CO_2CH_3	<u>cis</u> CO_2CH_3	1, 5
<u>cis</u> C_6H_5	<u>cis</u> C_6H_5	1, 6

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin THF:ssä typpisuoja-

sa kolme tuntia ympäristölämpötilassa.

2. Tuote puhdistettiin keskipaine-kromatogra-

fioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:llä

tilavuussuhteessa 92:4:4.

3. Tuotteen sulamispiste oli 145° (hajoaa) ja

sen NMR-arvot CD_3OD :ssa olivat: 1,52 (s, 9H), 2,1

(s, 3H), 2,15-2,8 (m, 4H), 3,12-3,8 (q, 2H), 4,5

(m, 2H), 5,12 (d, 1H), 5,35 (d, 1H).

4. Tuote puhdistettiin keskipaine-kromatogra-

fioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla

tilavuussuhteessa 95:5 ja puhdistusta jatkettiin

saostamalla CH_2Cl_2 -liuoksesta eetterillä. Tuotteen sulamispiste oli 136° ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO- D_2O :ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 3,25-3,85 (q, 2H), 4,5-5,1 (m, 2H), 5,18 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 5,8 (br, 1H), 6,1 (br, 1H).

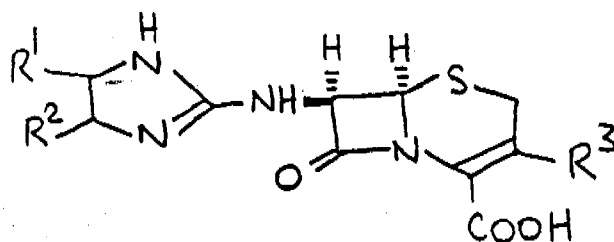
5 Tuote puhdistettiin keskipaine-kromatografioimalla matalassa lämpötilassa silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 96:4. Liuottimien haihduttamisen jälkeen saatu öljy puhdistettiin saostamalla CH_2Cl_2 -liuoksesta eetterillä. Tuotteen sulamispiste oli 125° (hajoaa) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 3,2-3,8 (q, 2H), 3,7 (s, 6H), 4,9 (s, 2H), 5,12 (d, 1H), 5,54 (d, 1H).

15 6. Tuote puhdistettiin keskipaine-kromatografioimalla matalassa lämpötilassa silikageelillä eluoiden EtOAc-MeOH:lla tilavuussuhteessa 95:5 ja saostamalla sitten CH_2Cl_2 -liuoksesta eetterillä. Tuotteen sulamispiste oli 190° (hajoaa) ja sen NMR-arvot CDCl_3 - CD_3OD :ssa olivat: 1,56 (s, 9H), 2,07 (s, 3H), 3,2-3,35 (q, 2H), 5,09 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 7,06 (m, 10H).

Esimerkki 17

25 Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineena asianmukaista difenyyylimetyyliesteriä ja saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko I



R^1	R^2	R^3	Alaviitteitä
H	H		1, 2
<u>cis</u> CH ₂			1, 3
<u>cis</u> CH ₂			1, 4

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa.

2. Tuote puhdistettiin saostamalla MeOH-CH₂Cl₂-liuoksesta eetterillä. Näin saatu tuote oli trifluoriasetaattisuolan ja kahtaisionimuodon seos. Sen NMR-arvot CD₃OD-D₂O-DCI:ssä olivat: 3,80 (m, 6H), 4,3 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,3 (s, 2H), 5,5 (d, 1H).

3. Tuote puhdistettiin saostamalla MeOH-liuoksesta eetterillä ja sen sulamispiste oli 150° (hajoaa). Tuotteen eli hydrobromidi-trifluoriasetaattisekasuolan NMR-arvot d₆-DMSO-CD₃COOD-TFA:ssa olivat: 0,25 (m, 1H), 0,80 (m, 1H), 2,65 (s, 3H),

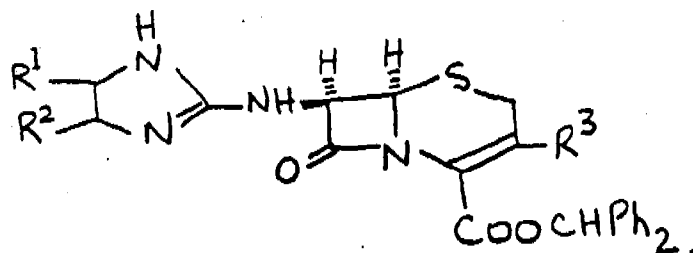
3,2-3,8 (m, 4H), 4,25 ja 4,5 (q, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,4 (d, 1H).

4. Tuote puhdistettiin saostamalla MeOH-liuoksesta, jossa oli hieman TFA:ta, eetterillä.

- 5 Tuotteen eli hydrobromidi-trifluoriasetaattisekasuolan sulamispiste oli 165° (hajoaa) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO- CD_3COOD :ssa olivat: 0,25 (m, 1H), 0,8 (m, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 4,25 (br, 2H), 5,05 (d, 1H), 5,4 (d, 1H).

- 10 Yllä kuvatun menetelmän lähtöaineeksi on kuvattu seuraavassa taulukossa II:

Taulukko II



25

R ¹	R ²	R ³	Alaviitteitä
H	H		1
<u>cis</u> CH ₂			2
<u>cis</u> CH ₂			3

30

Alaviitteet

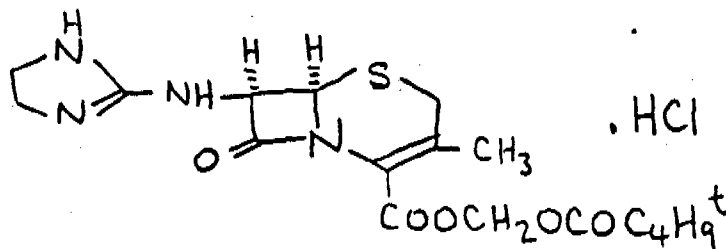
1. Tämä yhdiste valmistettiin antamalla 2-kloori-imidatsoliinihydroloridin reagoida difenyyylimetyyli-7-amino-3-(1-difenyyylimetoksykarbonyylimetyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksylaatin kanssa menetelmän avulla, joka vastaa esimerkin 12 toisessa kappaleessa kuvattua menetelmää. Reaktio suoritettiin asetonitriilissä 4,5 tuntia 40^o:ssa. Puhdistus suoritettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden ensin CH₂Cl₂-eetterillä tilavuussuhteessa 1:1 reagoimattoman lähtöaineksen pääosan poistamiseksi. Sitten eluointiin CH₂Cl₂-asetoni-isopropanolilla tilavuussuhteessa 6:2:2 ensin pieni määrä lähtöainesta suolan muodossa ja sitten haluttu tuote. Tuotteen sulamispiste oli 130^o-132^o ja sen NMR-arvot CDCl₃:ssa olivat: 4,2 (br, 6H), 5,2 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,3 (m, 10H). Lähtöaineksena käytetty bisdifenyyylimetyyliesteri valmistettiin seuraavasti: Suspensioon, jossa 50^o:ssa oli 7 g 7-amino-3-(1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yyli)kef-3-eemi-4-karboksylihappoa 200 ml:ssa asetonitriili-MeOH:ta tilavuussuhteessa 1:1, lisättiin hitaasti difenyyliidiatsometaanin heksaaniliuosta pysyvän violettivärin saavuttamiseen saakka. Kuuma reaktioseos suodatettiin. Jäännöstä pestiin kuumalla asetonitriilillä ja yhdistetyt suodokset haihdutettiin vakuuissa. Näin saadun kiteisen tuotteen sulamispiste oli 162^o-164^o ja sen NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 3,55 (s, 2H), 4,05 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 4,9 (d, 1H), 5,5 (s, 2H), 6,85 (s, 2H), 7,3 (s, 10H).

2. Tämä tuote valmistettiin toistamalla esimerkin 1 viimeisessä kappaleessa kuvattu menetelmä käyttäen asianmukaisia lähtöaineita. Reaktio suoritettiin TFA:ssa huoneen lämpötilassa. Tuote puhdistet-

tiin matalalämpötilakromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 :n ja MeOH:n seoksella. Saatu tuote liuotettiin CH_2Cl_2 :een ja saostettiin eetterillä. Tuotteen sulamispiste oli 125° (hajoaa) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 0,25 (m, 1H), 0,85 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,4-3,9 (m, 2H), 4,35 (q, 2H), 5,19 (d, 1H), 5,5 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,3 (m, 10H), 9,4 (m, 3H).

3. Tämä yhdiste valmistettiin toistamalla esimerkin 1 viimeisessä kappaleessa kuvatut menetelmät käyttäen asianmukaisia lähtöaineita. Reaktio suoritettiin THF:ssä. Tuote puhdistettiin kuten alaviitteessä 2. Tuotteen sulamispiste oli 132° (hajoaa) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO- CD_3COOD :ssa olivat: 0,3 (m, 1H), 0,9 (m, 1H), 3,4-4,0 (m, 8H), 4,2 ja 4,4 (q, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,38 (m, 10H).

Esimerkki 18



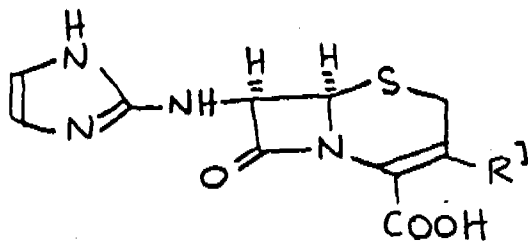
Liuosta, jossa oli 3 g pivaloyylioksimetyyli-3-metyyli-7-aminokef-3-eemi-4-karboksylaattitolueenip-sulfonaattia 100 ml:ssa vettä, käsiteltiin ylimäärällä natriumbikarbonaattia. Seosta uutettiin kolmas-
ti etyyliasetaatilla, yhdistettyjä uutteita pestiin ruokasuolaliuoksella ja konsentroitiin. Liuotettiin 2 g jäännöstä 75 ml:aan asetonitriiliä ja lisättiin 0,86 g 2-kloori-2-imidatsoliinihydrokloridia. Seosta sekoitettiin viisi tuntia 40° :ssa, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös kiteytettiin uudelleen isopropanoli-eetteristä ja saatiin 0,99 g pivaloyylioksimetyyli-3-metyyli-7-(2-imidatsolin-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksylaattihydrokloridia, jonka NMR-ar-

vot CD₃OD:ssa olivat: 1,2 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 3,55 (dd, 2H), 3,8 (s, 4H), 5,15 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 5,85 (dd, 2H).

Esimerkki 19

5 Toistettiin esimerkissä 1 tai 7 käytetty menetelmä käyttäen lähtöaineena asianmukaista difenyyylimetyyli- tai tert.-butyyliesteriä ja saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko I



R^1	Alaviitteitä,
$\text{CH}_2\text{-S-}\begin{array}{c} \text{N}-\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	1, 2, 3, 4, 5
$\text{CH}_2\text{-S-}\begin{array}{c} \text{N}-\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1, 6, 3, 7
$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	8, 9, 3, 10
$\text{CH}_2\text{-S-}\begin{array}{c} \text{N}-\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}\text{-CH}_3$	8, 9, 3, 11
$\text{CH}_2\text{-S-}\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N}-\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{array}$	1, 9, 3, 12
$\text{CH}_2\text{-S-}\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	1, 13, 3, 14
$\text{CH}_2\text{-S-}\begin{array}{c} \text{N}-\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	1, 13, 3, 15

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa ti-lavuussuhteessa 1:1.

5 2. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa kaksi tuntia.

3. Tuote eristettiin haihduttamalla vakuumissa ja hiertämällä jäännöstä eetterissä.

4. Tuote puhdistettiin preparatiivisen HPLC:n avulla.

10 5. Tuotteen NMR-arvot D_2O :ssa olivat: 3,10 (s, 6H), 3,6-4,0 (m, 4H), 4,2 (m, 2H), 4,9 (m, 2H), 5,3-5,5 (2d, 2H), 6,9 (s, 2H).

6. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa viisi minuuttia.

15 7. Tuotteen sulamispiste oli 120° - 125° ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 3,7 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 7,0 (s, 2H), 9,4 (d, 1H).

8. Reaktio suoritettiin TFA:ssa.

20 9. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa 30 minuuttia.

10. Tuotteen sulamispiste oli 150° - 160° ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 3,3-3,9 (m, 2H), 4,8 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,1 (s, 2H), 9,4 (d, 1H).

25 11. Tuotteen sulamispiste oli 140° - 145° ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,6 (s, 3H), 3,4 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 6,9 (s, 2H), 9,2 (s, 1H).

30 12. Tuotteen sulamispiste oli 145° - 150° ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 3,5 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (m, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,9 (s, 1H), 9,3 (d, 1H).

35 13. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa 15 minuuttia.

14. Tuotteen sulamispiste oli 175° - 180° ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO + CD_3COOD :ssa olivat: 3,5 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 7,0 (s, 2H), 7,2-8,0 (m, 3H).

5 15. Tuotteen NMR-arvot CD_3OD + D_2O :ssa olivat: 3,65 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,5 (dd, 1H), 7,0 (s, 2H).

10 Yllä kuvatussa menetelmässä käytettävät lähtöaineet voidaan valmistaa seuraavasti:

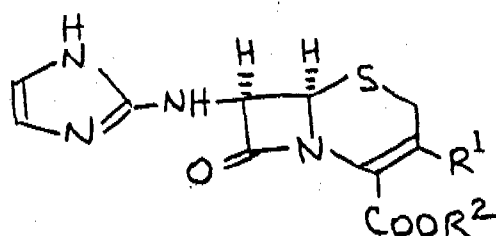
Suspensioon, jossa oli 16,0 g 7-amino-3-/(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli/-kef-3-eemi-4-karboksyylihappoa (ks. esimerkkiä 5) 250 ml:ssa THF:ää, lisättiin tiputtaen 3,77 ml 70 p/t-%:sta
15 perkloorihappoliuosta. Neljänkymmenenviiden minuutin kuluttua ympäristölämpötilassa yllä olevaan liuokseen lisättiin hitaasti liuos, jossa oli 11,2 g difenyyliidiatsometaania 50 ml:ssa THF:ää. Kun oli sekoitettu yli yön seos kaadettiin kahteen litraan
20 eetteriä ja seos suodatettiin. Kiintoainetta käsiteltiin ylimäärällä natriumbikarbonaattivesiliuosta ja uutettiin kolmasti CH_2Cl_2 :lla. Yhdistetyt uutteet kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin, haihdutettiin ja saatiin 19 g kiintoainesta, joka
25 puhdistettiin kromatografioimalla 800 g:lla silikageeliä eluoiden CH_2Cl_2 -eetterillä tilavuussuhteessa 5:5. Näin saatiin 5,4 g difenyylimetyyli-3-/(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli/kef-3-eemi-4-karboksylaattia valkoisena kiintoaineena.

30 Liuokseen, jossa oli 2,47 g difenyylimetyyli-3-/(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-6-yyli)tiometyyli/kef-3-eemi-4-karboksylaattia 30 ml:ssa asetonitriiliä, lisättiin 0,615 g 2-fluori-imidatsolihydroloridia. Seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttäen

typpisuojassa 1,5 tuntia. Sitten liuotin haihdutettiin ja jäännös kromatografioitiin 150 g:lla silikageeliä eluoiden CH_2Cl_2 -etanoli- HOAc :lla tilavuussuhteessa 90:10:5. Näin saatu puhdistettu yhdiste liuotettiin minimimäärään CH_2Cl_2 :ta, saostettiin eetterillä ja saatiin 1 g difenyyylimetyyli-7-(imidatsol-2-yyli)-3-/(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli/-kef-3-eemi-4-karboksylaattia hiekan värisenä kiintoaineena, jonka sp. oli 125° - 130° ja NMR-arvot CD_3OD :ssa olivat: 3,75 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,25 (m, 2H), 5,1-6,7 (m, 2H), 6,8 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,3 (m, 10H).

Samalla tavoin saatiin seuraavat lähtöaineet:

Taulukko II



R^1	R^2	Alaviitteitä
	CHPh_2	1, 2, 3
$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	4, 5, 6
	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	4, 7, 8, 9
	CHPh_2	10, 11, 12, 13
	CHPh_2	14, 4, 15, 16
	CHPh_2	17, 18, 19

Alaviitteet

1. Lähtöaines saatiin seuraavasti: Suspen-
 siota, jossa oli 5,0 g 7-amino-3-(1-/2-dimetyyliami-
 noetyyli/-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyylikef-3-eemi-
 4-karboksylihappoa seoksessa, jossa oli 170 ml me-
 5 tanolia ja 80 ml CHCl_3 :sa, kuumennettiin pystyjääh-
 dyttäen. Sitten lisättiin hitaasti difenyyliidiatso-
 metaanin CHCl_3 -liuosta pysyvän punavärin havaitsemi-
 seen saakka ja sitten lisättiin 50 ml 1-n kloori-
 10 vetyhappoa. Seos haihdutettiin ja jäljelle jäänee-
 seen vesifaasiin lisättiin 50 ml vettä ja uutettiin
 sitten 50 ml:lla etyyliasetaattia. Vesifaasi eristet-
 tiin, jäähdytettiin 0° :een ja neutraloitiin pH-ar-
 voon 7 20 p/t-%:lla ammoniakkivesiliuoksella. Sakka
 15 eristettiin, pestiin vedellä ja MeOH:lla ja saa-
 tiin 2,9 g difenyyliimetyyli-7-amino-3-(1-/2-dime-
 tyyliaminoetyyli/-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyylikef-
 3-eemi-4-karboksylaattia, jonka NMR-arvot CDCl_3 :ssa
 olivat: 2,3 (s, 6H), 2,7 (m, 2H), 3,7 (m, 2H),
 20 4,2 (m, 4H), 4,7 (q, 2H).

2. Annettiin reagoida 1 ekvivalentti amino-
 esterää ja 2,2 ekvivalenttia 2-fluori-imidatsoli-
 hydrokloridia.

3. Reaktio suoritettiin MeOH- CHCl_3 :ssa tila-
 25 vuussuhteessa 1:1 kuumentaan pystyjäähdyttäen 15 tun-
 tia. Tuote käytettiin seuraavassa vaiheessa lisä-
 puhdistamatta.

4. Reaktio suoritettiin CH_3CN :ssä kuumentaan
 pystyjäähdyttäen kaksi tuntia.

30 5. Tuote eristettiin kromatografioimalla sili-
 kageelillä -20° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -etanoli-HOAc:lla
 tilavuussuhteessa 95:5:2.

6. Tuotteen NMR-arvot $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$:ssa
 olivat: 1,6 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 3,7 (d, 1H),
 35 4,8 ja 5,15 (2d, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,7 (d, 1H),
 6,8 (s, 2H).

7. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -etanoli- HOAc :lla tilavuussuhteessa 85:15:5 ja saostamalla pentaanilla suolaseoksena.

5 8. Tuotteen NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 2,95 (s, 3H), 3,9 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 5,4 (d, 1H), 6,0 (dd, 1H), 6,9 (s, 2H), 8,6 (d, 1H).

9. Kondensointi voidaan myös suorittaa CH_3CN -DMF-seoksessa tilavuussuhteessa 3:1.

10 10. Lähtöaines voidaan saada seuraavasti:
Suspendoitiin 13,7 g 7-amino-3-(1,2,3-triatsol-4-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyylihappoa seokseen, jossa oli 150 ml CH_3CN :ää ja 150 ml metanolia. Seokseen lisättiin ylimäärä eli 18 g difenyyli-
15 diatsometaania 100 ml:ssa CH_3CN :ää, kuumennettiin 8 tuntia 40° :ssa ja sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Reaktioseos suodatettiin, haihdutettiin, jäännös kromatografioitiin 400 g:lla silikageeliä eluoiden CH_2Cl_2 -eetteri- MeOH :lla tilavuussuhteessa 20:79:1 ja saatiin 8,3 g difenyyylimetyyli-7-amino-3-(1,2,3-triatsol-4-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksylaattia.

25 11. Reaktio suoritettiin seoksessa, jossa oli 30 ml CH_3CN :ää ja 5 ml THF:ää, kuumentaan pystyjäähdyttämällä kaksi tuntia.

30 12. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä -20° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -eetteri-etanoli- HOAc :lla tilavuussuhteessa 40:40:15:5. Tuote saostettiin eetterillä minimäärästä CH_2Cl_2 -metanoliliuosta.

13. Tuotteen NMR-arvot CDCl_3 - CD_3OD :ssa olivat: 3,5 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,6 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,4 (m, 10H), 7,6 (s, 1H).

14. Lähtöaines voidaan saada seuraavasti:

Seosta, jossa oli 11 g 7-amino-3-(2-karboksi)-
fenyylitiometyyli-3-eemi-4-karboksyylihappoa ja 15 g
difenyylidiatsometaania 300 ml:ssa CH_3CN :ää, sekoi-
tettiin 60 tuntia ympäristölämpötilassa ja typpisuo-
jassa. Jäljelle jäänyt liukenematon lähtöaines pois-
tettiin suodattamalla, liuos haihdutettiin, jäännös
puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä
eluoiden CH_2Cl_2 -eetterillä tilavuussuhteessa 8:2 ja
saatiin 8,6 g difenyylimetyyli-7-amino-3-(2-difenyy-
limetoksikarbonyylifenyyli)-tiometyyli-3-eemi-4-
karboksylaattia.

15. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla
silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -etanoli- HOAc :lla tila-
vuussuhteessa 95:5:5. Tuote saostettiin pentaanilla
minimäärästä CH_2Cl_2 -metanoliliuosta.

16. Tuotteen NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 3,5
(m, 2H), 4,0 (m, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 6,6
(s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 24H).

17. Kondensointi suoritettiin CH_2CN -DMF:ssä
tilavuussuhteessa 8:1 kuumentuen pystyjäähdyttämällä ja
argonsuojassa kuusi tuntia.

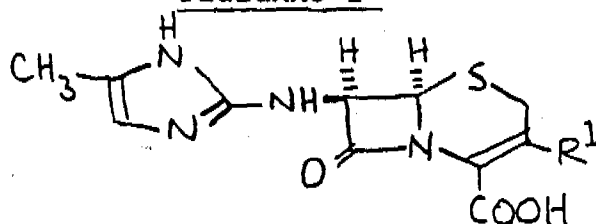
18. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla
silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -eetteri- MeOH :lla ti-
lavuussuhteessa 50:50:2.

19. Tuotteen NMR-arvot $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$:ssa
olivat: 3,5 (d, 1H); 3,85 (d, 1H), 4,1 (d, 1H),
4,3 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,2 (s, 2H), 5,4 (dd, 1H),
6,6 (s, 2H), 6,9 (s, 2H), 7,1-7,5 (m, 20H).

30 Esimerkki 20

Toistettiin esimerkissä 1 tai 7 käytetty me-
netelmä käyttäen lähtöaineksena asianmukaista dife-
nyylimetyyli- tai tert.-butyyliesteriä ja näin saa-
tiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko I



R ¹	Alaviitteitä
CH ₃	1, 2, 3, 4
	1, 5, 3, 6
	7, 5, 3, 8

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin TFA:ssa.
 2. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa kaksi tuntia.

3. Tuote eristettiin hiertämällä eetterissä.

4. Tuotteen NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,3 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 9,1 (m, 1H).

5. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa 30 minuuttia.

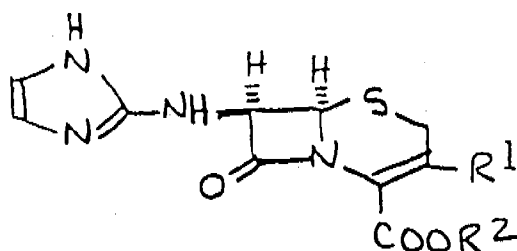
6. Tuotteen NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 3,6 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 6,7 (s, 1H), 9,2 (d, 1H).

7. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 1:1.

8. Tuotteen NMR-arvot d₆-DMSO + CD₃COOD:ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,4-3,7 (m, 2H), 3,7-4,1 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,9 (s, 1H).

Yllä kuvatussa menetelmässä käytetty lähtöai-
ne voidaan saada esimerkin 19 toisessa kappaleessa
kuvatun menetelmän avulla käyttäen 2-fluori-4-me-
tyyli-imidatsolihydrokloridia ja asianmukaisia
5 7-aminokefalosporiiniesteriä. Näin saatiin seuraavat
yhdisteet:

Taulukko II



R ¹	R ²	Alaviitteitä
CH ₃	t-C ₄ H ₉	1, 2, 3
	t-C ₄ H ₉	4, 5, 6
	CHPh ₂	7, 8, 9

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin CH₃CN:ssa kuumentuen
pystyjähdyttämällä 2,5 tuntia.

2. Yhdiste puhdistettiin kromatografioimalla
silikageelillä eluoiden CH₂Cl₂-etanoli-HOAc:lla tila-
vuussuhteessa 90:5:5 ja sitten tilavuussuhteessa
35 85:10:5. Tuote saostettiin CH₂Cl₂-liuoksesta
eetterillä.

3. Tuotteen NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 1,4 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 3,0-3,6 (m, 2H), 5,0 (d, 1H), 5,5- (d, 1H), 6,25 (d, 1H).

5 4. Reaktio suoritettiin CH_3CN :n ja DMF:n seoksessa tilavuussuhteessa 2:1 1,5 tuntia 80° - 90° :ssa.

5. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -etanoli- HOAc :lla tilavuussuhteessa 85:10:5, liuottamalla sitten minimimäärään CH_2Cl_2 :ta ja saostamalla pentaanilla. Vapaa emäs saatiin käsittelemällä bikarbonaattivesiliuoksella, uuttamalla EtOAc :lla ja haihuttamalla orgaaniset uutteet.

6. Vapaan emäksen NMR-arvot d_6 - DMSO :ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 2,0 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 2H), 4,0-4,6 (m, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 6,2 (s, 1H).

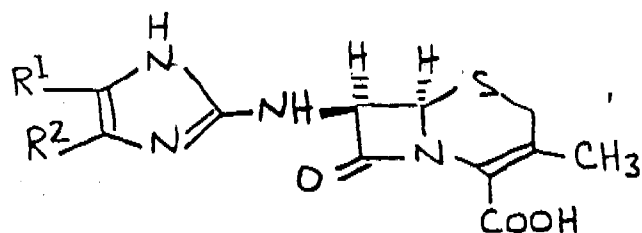
7. Reaktio suoritettiin CH_3CN -DMF:ssä tilavuussuhteessa 4:1 80° - 90° :ssa.

8. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -etanoli HOAc :lla tilavuussuhteessa 85:10:5. Tuote liuotettiin CH_2Cl_2 - MeOH :hon tilavuussuhteessa 97:3, liuos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännöstä käsiteltiin bikarbonaattivesiliuoksella, uutettiin EtOAc -etanolilla tilavuussuhteessa 97:3, uute haihdutettiin kuiviin ja saatiin vapaa emäs, jonka NMR-arvot d_6 - DMSO + CD_3COOD :ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,4-4,9 (m, 4H), 5,2 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,3 (m, 10H), 7,8 (s, 1H).

Esimerkki 21

Toistettiin esimerkissä 1 tai 7 käytetty menetelmä käyttäen lähtöaineena asianmukaista difenyyylimetyyliesteriä ja näin saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko I



R ¹	R ²	Alaviitteitä
CH ₂	CH ₃	1, 2, 3, 4
Ph	CH ₃	5, 6, 7
CH ₃	H	1, 8, 3, 9

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin anisoli-TFA:ssa tilavuussuhteessa 5:2.

2. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa 30 minuuttia.

3. Tuote puhdistettiin liuottamalla minimimäärään CH₂Cl₂-MeOH:ta ja saostamalla eetteri-hekseenillä.

4. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,05 ja 2,1 (2s, 9H), 3,40-3,60 (2d, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,4 (d, 1H).

5. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa tunti anisoli-TFA:ssa tilavuussuhteessa 5:1.

6. Tuote puhdistettiin liuottamalla CH₂Cl₂:een ja saostamalla di-isopropyylieetterillä.

7. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,06 (s, 3H), 2,28 (s, 3H),

3,35-3,60 (2d, 2H), 5,18 (d, 1H), 5,65 (d, 1H),
7,2-7,6 (m, 5H), 8,2 (m, 1H).

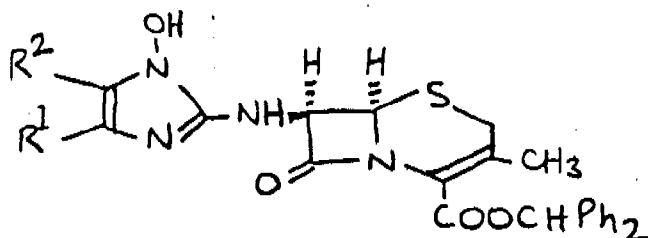
8. Reaktio suoritettiin 0^o:een ja ympäristö-
lämpötilan välillä 30 minuuttia.

9. Tuotteen eli hydrobromidi-trifluoriase-
taattisekasuolan NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,08
(s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,30-3,60 (2d, 2H), 5,10
(d, 1H), 5,48 (d, 1H), 6,55 (s, 1H).

Yllä kuvatussa menetelmässä käytettävät läh-
töaineet voidaan saada seuraavasti:

Toistettiin esimerkin 9 toinen kappale käyt-
täen asianmukaisia lähtöaineita ja näin saatiin
seuraavat yhdisteet:

Taulukko II



R ¹	R ²	Alaviitteitä
CH ₃	CH ₃	1, 2, 3
PH	CH ₃	4, 5, 6
CH ₃	H	7, 8

Alaviitteet

1. Liuokseen, jossa oli 3,1 g anti-2-amino-3-
oksiminobutaania 60 ml:ssa THF:ää, lisättiin 7,75 ml
trimetyylikloorisilaania ja 8,5 ml trietyyliamiinia

ja seosta sekoitettiin yli yön ympäristölämpötilassa. Saostunut trimetyyliamiinihydrokloridi poistettiin suodattamalla typpisuojaossa ja muodostunut liuos lisättiin jäädytettyyn (-40°) liuokseen, jossa oli
 5 5,6 g 7-dibromimetyleeniaminokefalosporiinijohdannais-
 ta 20 ml:ssa THF:ää. Tunnin kuluttua -40° :ssa kyl-
 mään liuokseen lisättiin 7 ml TFA:ta ja sitten
 haihdutettiin vakuuissa.

2. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla
 10 silikageelillä matalassa lämpötilassa eluoiden CH_2Cl_2 -
 MeOH:lla tilavuussuhteessa 99:2.

3. Tuotteen NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 2,0
 ja 2,1 (2s, 9H), 3,1 (s, 2H), 5,0 (d, 1H), 5,7 (d, 1H),
 6,9 (s, 1H), 7,1-7,5 (m, 10H).

4. Lisättiin 3 ekvivalenttia anti-1-fenyyli-1-
 15 oksimino-2-aminopropaania kylmään (0°) liuokseen,
 jossa oli 7-dibromimetyleeniaminokefalosporiinijoh-
 dannaista THF:ssä. Muutaman minuutin kuluttua 0° :ssa
 reaktioseokseen lisättiin 3 ekvivalenttia TFA:ta ja
 20 liuotin haihdutettiin vakuuissa.

5. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla si-
 likageelillä -10° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla
 tilavuussuhteessa 98,5:1:0,5.

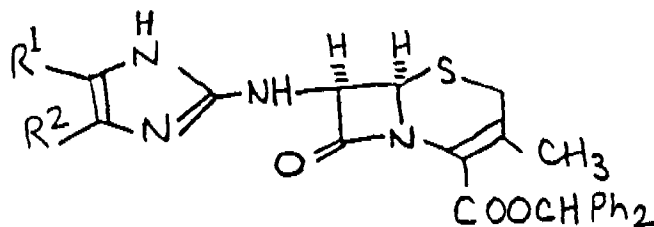
6. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat:
 25 2,12 (s, 2H), 2,2 (s, 3H), CH_2S -signaalit liuotin-
 huipun peittämiä, 5,22 ja 5,7 (2d, 2H), 6,85 (s, 1H),
 7,2-7,7 (m, 15H).

7. Synteesi kuvattu esimerkissä 9.

8. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,04
 30 (s, 6H), 3,5 (s, 2H), 5,14-5,58 (2d, 2H), 6,26 (s, 1H),
 6,86 (s, 1H), 7,32 (m, 10H).

Sitten toistettiin esimerkin 9 toiseksi vii-
 meinen kappale (1-hydroksi-imidatsolijohdannaisen
 pelkistys titaanitrikloridilla) käyttäen lähtöainek-
 35 sina taulukkoon II merkittyjä yhdisteitä ja näin
 saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko III



R ¹	R ²	Alaviitteitä
CH ₃	CH ₃	1, 2, 3
Ph	CH ₃	4, 5, 6
CH ₃	H	7, 8, 9

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin metanolissa 40°-50°:ssa 30 minuuttia käyttäen 2 ekvivalenttia titaanitrikloridia.

2. Tuote puhdistettiin matalalämpötilakromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 90:5:5.

3. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 1,8 ja 2,0 (2s, 9H), 3,55 (s, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,30 (s, 10H).

4. Reaktio suoritettiin MeOH-THF:ssä tilavuussuhteessa 1:1 50°:ssa muutaman minuutin ajan käyttäen 2 ekvivalenttia titaanitrikloridia.

5. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla

silikageelillä matalassa lämpötilassa eluoiden CH_2Cl_2 -
 MeOH-HOAc :lla tilavuussuhteessa 98,5:1:0,5 ja saos-
 tamalla sitten tuote CH_2Cl_2 -liuoksesta heksaanilla.

6. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan

5 NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,05 (s, 3H), 2,30
 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 5,3 (d, 1H), 5,9 (d, 1H),
 6,85 (s, 1H), 7,2-7,7 (m, 15H).

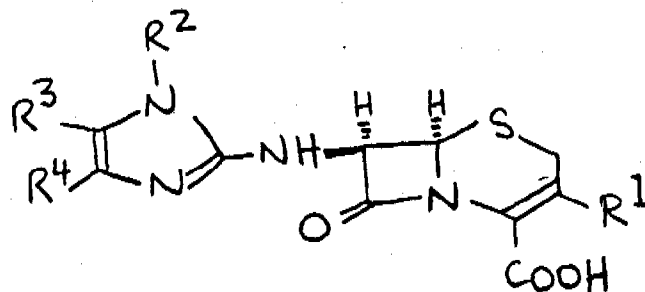
7. Reaktio suoritettiin MeOH :ssa 40° - 45° :ssa
 30 minuuttia käyttäen 2 ekvivalenttia titaanitriklo-
 10 ridia.

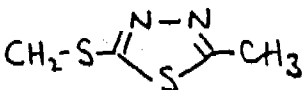
8. Tuote puhdistettiin matalalämpötilakroma-
 tografiaimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 - MeOH -
 HOAc :lla tilavuussuhteessa 90:5:5. Tuotteen eli
 hydrobromidi-trifluoriasetaattisekasuolan NMR-arvot
 15 d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,08 (s, 3H), 2,1 (s, 3H),
 3,35-3,65 (2d, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,65 (d, 1H),
 6,45 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,15-7,6 (m, 10H).

Esimerkki 22

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä
 20 käyttäen asianmukaisia lähtöaineita ja näin valmis-
 tettiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko I



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Alaviitteitä
CH ₂ OCOCH ₃	H	CH ₂ OH	H	1, 2, 3
CH ₂ OCOCH ₃	H	Me	H	4, 5, 2, 6
CH ₂ OCOCH ₃	H	(CH ₂) ₄		4, 7, 8, 9
CH ₂ OCOCH ₃	OH	H	Ph	1, 10, 11, 12
CH ₂ -S- 	H	CH ₃	CH ₃	13, 2, 14
CH ₂ OCOCH ₃	H	Ph	H	4, 5, 2, 15

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin anisoli-TFA:ssa tilavuussuhteessa 1:1 0°:ssa.

2. Tuote eristettiin saostamalla minimimäärästä CH₂CH₂-MeOH-liuosta eetterillä.

3. Tuotteen eli hemitrifluoriasetaatin NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,4 ja 3,65 (2d, 2H), 4,3 (s, 2H), 4,75 ja 5,05 (2d, 2H), 5,15

(d, 1H), 5,7 (m, 1H), 6,8 (s, 1H).

4. Reaktio suoritettiin anisoli-TFA:ssa tilavuussuhteessa 1:1 ympäristölämpötilassa.

5. Reaktioaika oli 15-30 minuuttia.

5 6. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 4,9 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,7 (m, 1H), 6,8 (s, 1H).

7. Reaktioaika oli 15 minuuttia.

10 8. Tuote puhdistettiin saostamalla minimimäärästä CH_2Cl_2 -MeOH-liuosta heksaanilla.

9. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,7 (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 2,4 (m, 4H), 3,4-3,5 (m, 2H), 4,7 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (d, 1H).

15 10. Reaktio suoritettiin 30 minuuttia 0° :ssa ja sitten tunti ympäristölämpötilassa.

11. Tuote puhdistettiin saostamalla minimimäärästä CH_2Cl_2 -MeOH-liuosta eetteri-heksaanilla.

20 12. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d_6 -DMSO + CD_3COOD :ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,5-3,6 (m, 2H), 4,7 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1-7,7 (m, 5H).

25 13. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 2:1 kaksi minuuttia ympäristölämpötilassa.

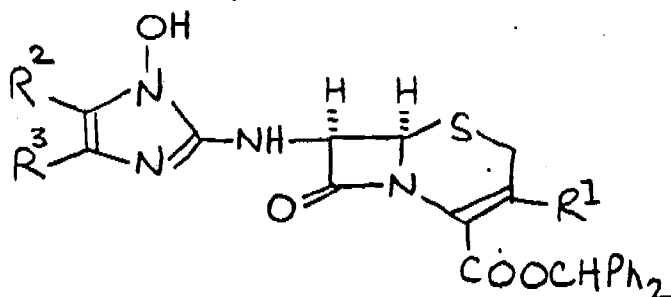
30 14. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,04 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,68 (2d, 2H), 4,26-4,56 (2d, 2H), 5,16-5,48 (2d, 2H).

35 15. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,5-3,6 (q, 2H), 4,7 (4, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,2-7,8 (m, 5H), 8,4-8,7 (m, 1H).

Yllä kuvatussa menetelmässä käytettävät lähtöaineet voidaan saada seuraavasti:

Toistettiin esimerkin 9 viimeinen kappale käyttäen asianmukaisia lähtöaineita ja näin saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko II



R^1	R^2	R^3	Alaviitteitä
$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	CH_2OH	H	1, 2, 3, 4, 5
$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	CH_3	H	6, 3, 7, 8
$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	$(\text{CH}_2)_4$		9, 3, 10, 11
$\text{CH}_2\text{-S-}\begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}\text{-CH}_3$	CH_3	CH_3	12, 10, 13
$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	Ph	H	14, 3, 10, 16, 15

Alaviitteet

1. Lähtöaineksena käytetty 1-amino-3-hydroksi-2-oximinopropaani saatiin $\text{Br-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{OH}$:sta korvaamalla ympäristölämpötilassa bromiatomi 1,1 ekvivalentilla kaliumftalimidiä DMF:ssä. Ftalimidojohdannainen puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä ja sitten käsiteltiin 50° :ssa $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$:llä pyridiini-etanoliseoksessa. Oksiimi puhdistettiin kiteyttämällä, hydrolysoitiin 1 ekvivalentilla hydratsiinia etanolissa yön 50° :ssa, lisättiin 1 ekvivalentti 1-n kloorivetyhappoa ja hydrokloridi kiteytettiin etanolista. Vapaa emäs saatiin käsittelemällä hydrokloridiliuosta 1 ekvivalentilla KOH :ta 0° :ssa, jonka jälkeen liuos käytettiin kondensoinnissa (ks. alaviitettä 2).
2. Kondensointi suoritettiin THF-MeOH:ssa tilavuussuhteessa 10:1 kaksi tuntia lämpötilassa -35° ja 5° .
3. Reaktioseos työstettiin lisäämällä 2 ekvivalenttia TFA:ta ja haihduttamalla seos.
4. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä -15° :ssa eluoiden $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-HOAc}$:lla tilavuussuhteessa 92:4:4.
5. Tuotteen NMR-arvot $d_6\text{-DMSO}$:ssa olivat: 1,8 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), β -laktaamiprotonit liuottimen peittämiä, 6,23 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,3 (m, 10H).
6. Kondensointi suoritettiin THF-MeOH:ssa tilavuussuhteessa 10:1- 40° :ssa.
7. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-HOAc}$:lla tilavuussuhteessa 98,5:1:0,5.
8. Tuotteen IR-arvot (KBr) cm^{-1} : 1785, 1740-1730, 1665.
9. Kondensointi suoritettiin 1-trimetyylisi-

lyyliamino-2-trimetyylisiloksi-iminosykloheksaanilla (valmistettu 1-amino-2-oksiminosykloheksaanista) vedettömässä THF:ssä ympäristölämpötilassa 2,5 tuntia.

5 10. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä matalassa lämpötilassa eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 98:2.

11. Tuotteen NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat:
10 1,6-2,6 (m, 8H), 2,0 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 2H), 4,8 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,3 (s, 10H).

12. Kondensointi suoritettiin käyttäen 2-trimetyylisilyyliamino-3-trimetyylisilyylioksi-iminobutaania THF:ssä -70° :ssa ja sitten lisättiin 1,5
15 ekvivalenttia TFA:ta.

13. Tuotteen IR-arvot (kalvo) cm^{-1} : 1780, 1720, 1670.

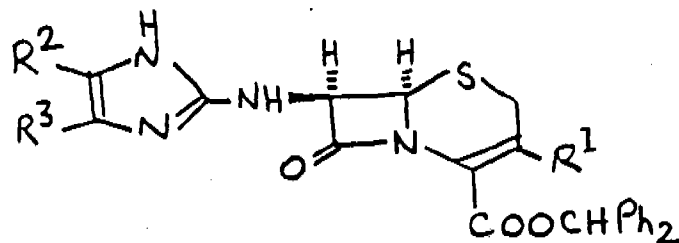
14. Kondensointi suoritettiin THF:ssä -40° :ssa 30 minuuttia.

20 15. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO + CD_3COOD :ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 4,6 (d, 1H), 4,9 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1-7,7 (m, 15H).

16. Suoritettiin toinen puhdistus kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla
25 tilavuussuhteessa 70:30:1.

Sitten toistettiin esimerkin 9 viimeinen kappale käyttäen lähtöaineina taulukkoon II merkittyjä yhdisteitä ja näin saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko III



R ¹	R ²	R ³	Alaviitteitä
CH ₂ OCOCH ₃	CH ₂ OH	H	1, 2, 3, 4
CH ₂ OCOCH ₃	CH ₃	H	1, 5, 6, 7
CH ₂ OCOCH ₃	(CH ₂) ₄		1, 8, 9, 10
CH ₂ -S-	CH ₃	CH ₃	11, 12, 13
CH ₂ OCOCH ₃	Ph	H	1, 8, 12, 14

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin MeOH:ssa käyttäen 2-2,5 ekvivalenttia titaanitrikloridia.

2. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa.

3. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 98:1:1 ja sitten CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 92:4:4.

4. Tuotteen NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 1,95 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 4,65 ja 4,86 (2d, 2H), 5,2

(d, 1H), 5,75 (m, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,3 (m, 10H).

5. Reaktio suoritettiin 40^o-45^o:ssa 30 minuuttia.

5 6. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla matalassa lämpötilassa silikageelillä eluoiden CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 96,55:1,15:2,3.

7. Tuotteen NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 4,75-5,0 (2d, 2H), 10 5,3 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,4 (m, 10H).

8. Reaktio suoritettiin 40^o-45^o:ssa 10 minuuttia. Sitten seokseen lisättiin 10 p/t-%:sta natriumbikarbonaattivesiliuosta pH-arvoon 7 ja keltainen sakka eristettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin.

15 9. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla matalassa lämpötilassa silikageelillä eluoiden CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 98:1:1.

10. Tuotteen NMR-arvot d₆-DMSO + CD₃COOD:ssa olivat: 1,7 (m, 4H), 1,9 (s, 3H), 2,4 (m, 4H), 3,5 20 (m, 2H), 4,6 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,3 (s, 10H).

11. Reaktio suoritettiin MeOH-THF:ssä tilavuussuhteessa 1:1 kuusi tuntia 45^o:ssa.

25 12. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä -20^o:ssa eluoiden CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 96:2:2.

13. Tuotteen IR-arvot (KBr) ν cm⁻¹: 1780, 1725, 1660.

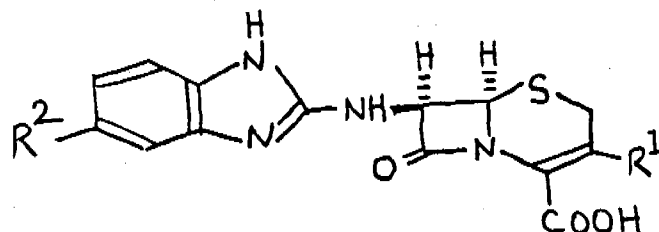
30 14. Tuotteen NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 1,9 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 4,6 (d, 1H), 4,9 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1-7,6 (m, 15H).

Esimerkki 23

35 Toistettiin esimerkissä 1 tai 7 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineena asianmukaista difenyyli-

metyyli- tai tert.-butyyliesteriä ja näin saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko I



R^1	R^2	Alaviitteitä
	OH	1, 2, 3, 4
$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	CO_2H	5, 6, 7, 8
$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	F	9, 2, 7, 10
$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	CF_3	11, 2, 12, 13
$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	CH_2OH	11, 2, 7, 14

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 3:2.

2. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa 10-35 minuuttia.

3. Reaktioseos haihdutettiin, jäännös liuotettiin minimimäärään $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$:ta ja saostettiin petrolieetterillä.

4. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan

NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 3,7 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,5-7,3 (m, 3H), 7,85 (d, 1H).

5. Reaktio suoritettiin TFA-tolueenissa tilavuussuhteessa 4:3.

6. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa tunti.

7. Kuten alaviitteessä 3, mutta käyttäen eetteriä petrolieetterin asemasta.

8. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan

NMR-arvot d_6 -DMSO + CD_3COOD :ssa olivat: 2,05 (s, 3H), 3,3-3,8 (q, 2H), 4,6-5,05 (q, 2H), 5,24 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,8 (m, 2H).

9. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 2:1.

10. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan

NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,04 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 4,72-5,1 (q, 2H), 5,28-5,82 (q, 2H), 6,7-7,5 (m, 3H), 9,05 (m, 1H).

11. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuussuhteessa 5:1.

12. Tuote puhdistettiin saostamalla CH_2Cl_2 -liuoksesta heksaanilla.

13. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan

NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 3,7 (q, 2H), 3,80-5,12 (q, 2H), 5,34-5,90 (q, 2H), 7,4-7,8 (m, 3H).

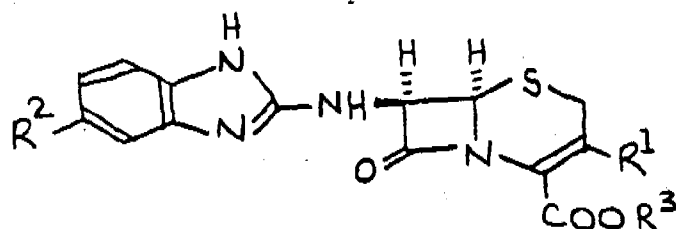
14. Tuotteen eli hydrobromidisuolan NMR-arvot

d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,04 (s, 3H), 3,38 (q, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,71-5,03 (q, 2H), 5,25-5,80 (q, 2H), 6,9-7,25 (m, 3H).

Yllä kuvatussa menetelmässä käytetty lähtöaines voidaan valmistaa toistamalla esimerkin 1, 5 tai 10 viimeinen kappale (asianmukaisen substituoitu-orto-

fenyleenidiamiinin ja asianmukaisen difenyyylimetyyli- tai tert.-butyyli-7-dibromimetyleeniamino-3-substituoitu-kef-3-eemi-4-karboksylaatin reaktio). Näin saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko II



R ¹	R ²	R ³	Alaviitteitä
	OH	CHPh ₂	1, 2, 3, 4, 5
CH ₂ OCOCH ₃	CO ₂ C ₄ H ₉ ^t	t-C ₄ H ₉	1, 6, 3, 7, 8
CH ₂ OCOCH ₃	F	CHPh ₂	1, 6, 3, 7, 9
CH ₂ OCOCH ₃	CF ₃	CHPh ₂	1, 6, 3, 10, 11
CH ₂ OCOCH ₃	CH ₂ OH	CHPh ₂	1, 2, 3, 12, 13

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin vedettömässä THF:ssä.
2. Reaktio suoritettiin tunti huoneenlämpötilassa.
3. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla matalassa lämpötilassa silikageelillä.

4. Kromatografioitiin eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 98:2.

5. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 3,7 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,22 (m, 2H), 5,24 (d, 1H),
5,9 (d, 1H), 6,4-6,7 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 10H), 8,7 (m, 1H).

6. Reaktio suoritettiin huoneen lämpötilassa 20 tuntia.

7. Kromatografioitiin eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 98:1:1.

8. Tuotteen NMR-arvot CD_3OD :ssa olivat: 1,5 (2s, 18H), 2,1 (s, 3H), 3,35-3,84 (q, 2H), 4,65-5,15 (q, 2H), 5,12 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,85 (m, 2H).

9. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,95 (s, 3H), 3,58-3,78 (q, 2H), 4,68-4,86 (q, 2H), 5,34-5,92 (2, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,0-7,6 (m, 13H), 8,48 (m, 1H).

10. Kromatografioitiin eluoiden CH_2Cl_2 -EtOAc:lla tilavuussuhteessa 8:2 - 7:3.

11. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,95 (s, 3H), 3,48-3,73 (q, 2H), 4,66-4,92 (q, 2H), 5,3-6,0 (q, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,3 (m, 13H).

12. Kromatografioitiin eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 96:2:2 - 91:6:3.

13. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,97 (s, 3H), 3,50-3,74 (q, 2H), 4,5 (s, 2H), 4,65-4,9 (q, 2H), 5,1-5,93 (q, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,38 (m, 14H).

Yllä käytetty tert.-butyyli-3,4-diaminobentseeni-1-karboksylaatti valmistettiin seuraavasti:

Suspensioon, jossa O° :ssa oli 3,4 g 3,4-diaminobentsoehappoa 100 ml:ssa dioksaania ja 10 ml:ssa kondentroitua rikkihappoa, lisättiin 50 ml isobutyleeniä. Seosta ravisteltiin painepullossa 20 tuntia huoneen lämpötilassa ja kaadettiin sitten 200 ml:aan vettä. Muodostuneen seoksen pH säädettiin arvoon 10 ja

uutettiin kolmasti CHCl_3 :lla. Yhdistetyt uutteen kuivatettiin, haihdutettiin ja saatiin 2,5 g tert.-butyyli-3,4-diaminobentseeni-1-karboksylaattia, joka käytettiin lisäpuhdistamatta.

5

Esimerkki 24

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli pivaloyylioksimetyyli-7-amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaattitolueeni-p-sulfonaattia etyyliasetaatissa, lisättiin 0,336 g natriumbikarbonaattia vedessä.

10

Orgaaninen kerros eristettiin, kuivatettiin magnesiumsulfaatin päällä ja lisättiin 1 ekvivalentti HCl :ää eetterissä. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännökseen lisättiin 3 ml kuivaa DMF:ää ja 1,218 g 2-klooribentsimidatsolia. Seosta sekoitettiin 70° :ssa 24 tuntia ja haihdutettiin sitten kuiviin.

15

Jäännös liuotettiin CH_2Cl_2 :een, pestiin vedellä, orgaaninen kerros kuivatettiin ja konsentroitiin ja tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 98,5:1:0,5. Muodostunut öljy puhdistettiin edelleen saostamalla CH_2Cl_2 -liuoksesta di-isopropyylieetterillä ja saatiin pivaloyylioksimetyyli-7-(bentsimidatsolyl-2-yyli)amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaattihydrokloridi (14 %), jonka NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,1 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,65 (q, 2H), 4,25-4,8 (q, 2H), 4,75 (q, 2H), 6,9-7,4 (m, 2H).

20

25

30

35

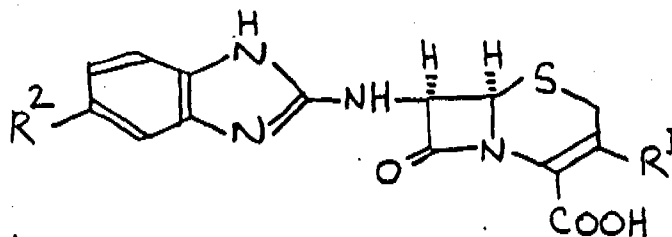
Yllä kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen ekvivalenttimäärää 2-kloori-5-nitrobentsimidatsolia 2-klooribentsimidatsolin asemasta ja reaktiolämpötila oli 50° . Tuote puhdistettiin matalalämpötilakromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -EtOAc:lla tilavuussuhteessa 70:30, liuottamalla CH_2Cl_2 :een ja suodattamalla ja matalalämpötilakromatografioimalla vielä eluoiden CH_2Cl_2 -eetteri-MeOH:lla tilavuussuhteessa 69:30:1, jolloin saatiin pivaloyylioksimetyyli-

7-(5-nitrobentsimidatsol-2-yyli)-3-metyylikef-3-
eemi-4-karboksylaatti (25 %), jonka NMR-arvot d_6 -
DMSO:ssa olivat: 1,15 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,5
(q, 2H), 5,25-5,8 (q, 2H), 5,8 (m, 2H), 7,35-8,0
(m, 3H), 8,5 (m, 1H).

Esimerkki 25

Toistettiin esimerkissä 1 tai 7 käytetty
menetelmä käyttäen lähtöaineena asianmukaista
tert.-butyyliesteriä ja näin saatiin seuraavat
yhdisteet:

Taulukko I



R^2	R^1	Alaviitteitä
NH_2	CH_3	1, 2, 3, 4
NH_2	CH_2OCOCH_3	1, 2, 3, 5
$NHCOCH_3$	CH_2OCOCH_3	1, 2, 6, 7

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa.
2. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilas-
sa 1,15-2,5 tuntia.
3. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin, jäännös
liuotettiin minimimäärään $MeOH-CH_2Cl_2$:ta ja saostet-
tiin eetterillä.

4. Tuotteen eli ditrifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,06 (s, 3H), 5,15-5,60 (q, 2H), 6,6-7,2 (m, 2H), (kaksi protoniresonanssia liuottimen peittämiä).

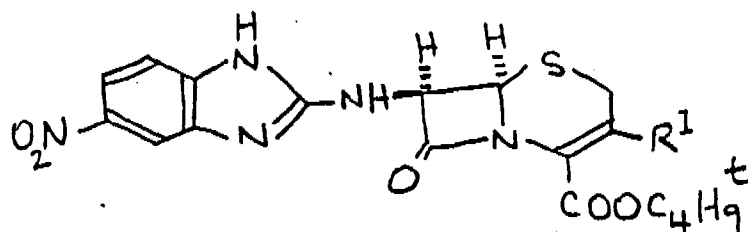
5 5. Tuotteen eli ditrifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,02 (s, 3H), 3,6 (q, 2H), 4,75-5,05 (q, 2H), 5,25-5,78 (q, 2H), 6,5-7,3 (m, 3H).

10 6. Muodostui kaksi tuotetta ja vain toinen eristettiin puhdistamalla alaviitteessä 3 kuvatulla tavalla.

15 7. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,1 (s, 6H), 3,4 (4, 2H), 4,76-5,08 (q, 2H), 5,27-5,90 (q, 2H), 7,16 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).

Yllä kuvatussa menetelmässä käytetyt lähtöaineet voidaan valmistaa seuraavasti:

20 Menetelmän avulla, joka vastaa esimerkiksi 24 kuvattua menetelmää, ja käyttäen asianmukaista tert.-butyyli-3-substituoitu-7-aminokef-3-eemi-4-karboksylaattitolueeni-p-sulfonaattia ja 2-kloori-5-nitrobentsimidatsolia valmistettiin seuraavaan taulukkoon merkityt yhdisteet:

Taulukko II

R ¹	Alaviitteitä
CH ₃	1
CH ₂ OCOCH ₃	2

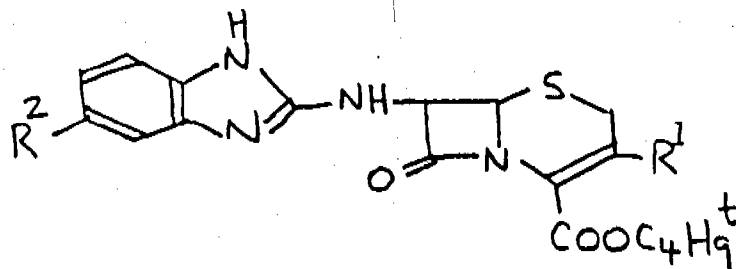
Alaviitteet

1. Tuote puhdistettiin matalalämpötilakromatografioimalla eluoiden CH₂Cl₂-EtOAc-MeOH:lla tilavuussuhteessa 30:70:0,2 ja reagoimaton 2-kloori-5-nitrobentsimidatsoli poistettiin lisäämällä CH₂Cl₂:ta ja suodattamalla. Yhdisteen NMR-arvot CDCl₃ + CD₃OD:ssa olivat: 1,55 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 3,4 (q, 2H), 5,22 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 7,2-8,5 (m, 3H).

2. Tuote puhdistettiin matalalämpötilakromatografioimalla eluoiden CH₂Cl₂-EtOAc:lla tilavuussuhteessa 70:30 ja 2-kloori-5-nitrobentsimidatsolin ylimäärä poistettiin lisäämällä CH₂Cl₂:ta, suodattamalla ja konsentroimalla orgaaninen faasi. Yhdisteen IR-arvot (KBr) ν cm⁻¹ olivat: 1770, 1720, 1585.

Sitten nitrodadikaali muutettiin amino- tai asetyyliaminoradikaaliksi ja saatiin seuraavaan taulukkoon merkityt yhdisteet:

Taulukko III



R^2	R^1	Alaviitteitä
NH_2	CH_3	1
NH_2	$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	2
NHCOCH_3	$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	3

Alaviitteet

1. Tuote saatiin seuraavasti. Liuokseen, jossa 0° :ssa oli 0,21 g tert.-butyyli-3-metyyli-7-(5-nitrobentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksylaattia 3 ml:ssa THF:ää ja 3 ml:ssa MeOH:ta, lisättiin 6 ekvivalenttia titaanitrikloridin 15 p/t-%:sta vesiliuosta. Seokseen lisättiin 0,756 g natriumbikarbonaattia ja pH säädettiin arvoon 7 10 p/t-%:lla natriumbikarbonaattivesiliuoksella. Sakka eristettiin ja puhdistettiin matalalämpötilakromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-AcOH:lla tilavuussuhteessa 97:1,5:1,5. Yhdisteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 2,0 (s, 3H), 5,15-5,75 (q, 2H), 6,2-6,9 (m, 3H), (kaksi H-resonanssia liuottimen peittämiä).

2. Tuote saatiin menetelmän avulla, joka vastaa alaviitteessä 1 kuvattua menetelmää, mutta käyt-

täen tert.-butyyli-3-asetoksimetyyli-7-(5-nitrobentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksylaattia.

Tuote puhdistettiin matalämpötilakromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla

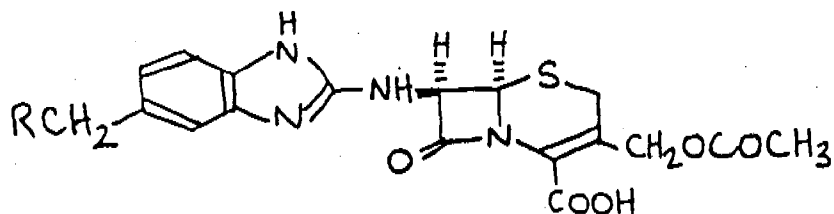
5 tilavuussuhteessa 97:2:1 - 78:14:8. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,5 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,55 (q, 2H), 4,6 (q, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 6,1-6,9 (m, 3H).

3. Tuote saatiin seuraavasti. Liuokseen,
10 jossa oli 0,521 g tert.-butyyli-3-asetoksimetyyli-7-(5-aminobentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappoa 100 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta ja 2 ml:ssa CH_3COOH :ta, lisättiin 1 ekvivalentti asetanhydridiä. Seos sekoitettiin lyhyen ajan 0° :ssa, konsentroidiin ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä -20° :ssa eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 96:2:2. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,55 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 4,9 (m, 2H), 5,2-5,6 (q, 2H), 7,0 (s, 2H),
15 7,65 (m, 1H), 9,6 (m, 1H).
20

Esimerkki 26

Toistettiin esimerkissä 1 tai 7 käytetty menetelmä käyttäen lähtöaineena asianmukaista difenyylimetyyli- tai tert.-butyyliesteriä ja näin saatiin seuraavat yhdisteet:
25

Taulukko I



R	Alaviitteitä
NH ₂	1, 2, 3, 4
N ₃	5, 6, 7
$ \begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\ \text{R}^1 \\ \text{NHCO}-\text{CH}-\text{Ph} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $	5, 6, 8
$ \begin{array}{c} \text{NHCO}-\text{CH}-\text{Ph} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $	1, 2, 3, 9
NH-COCH ₂ NH ₂	10, 2, 6, 11

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa.
2. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa 20-40 minuuttia.
3. Tuote puhdistettiin haihduttamalla reaktioseos ja saostamalla tuote minimimäärästä MeOH-liuosta eetterillä.
4. Tuotteen eli hydratoidun ditrifluoriase-taattisuolan NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,01 (s, 3H), 3,55 (m, 3H), 4,04 (m, 2H), 4,68 ja 5,01 (q, 2H), 5,22 ja 5,85 (q, 2H), 7,4-7,7 (m, 3H).

5. Difenyylimetyyliesterin anisoliliuos jäähdytettiin 0^o:een, lisättiin TFA:ta, seoksen annettiin lämmetä ympäristölämpötilaan ja seisotettiin tässä lämpötilassa 0,5 tuntia.

5 6. Tuote puhdistettiin haihduttamalla reaktioseos ja saostamalla jäännös minimimäärästä CH₂Cl₂-MeOH-liuosta eetterillä.

7. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,8 ja 5,11 (q, 2H), 5,33 ja 5,87 (q, 2H), 7,0-7,5 (m, 3H).

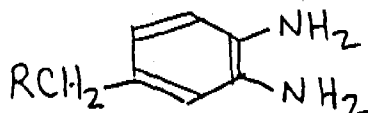
8. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d₆-DMSO + CD₃COOD:ssa olivat: 1,88 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 3,48 ja 3,6 (q, 2H), 4,3 (s, 2H), 4,7 ja 5,05 (q, 2H), 5,23 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 6,90-7,4 (m, 3H).

9. Yhdisteen IR-arvot (KBr) ν cm⁻¹ olivat: 1775, 1670 ja NMR-arvot d₆-DMSO:ssa: 2,02 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 4,17-4,4 (m, 2H), 4,7 ja 5,05 (q, 2H), 4,90 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,7-7,6 (m, 8H), 8,65 (m, 1H).

10. Reaktio suoritettiin TFA:ssa.

11. Tuotteen eli ditrifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d₆-DMSO + CD₃COOD:ssa olivat: 2,05 (s, 3H), 3,0-4,0 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 4,3,7 (m, 2H), 4,7-5,0 (q, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,8-7,3 (m, 3H).

Yllä kuvatussa menetelmässä käytetyt lähtöaineet voidaan saada seuraavasti. Ensin valmistettiin seuraavaan taulukkoon II merkityt substituoidut ortofenyleenidiamiinit:

Taulukko II

10

R	Alaviitteitä
$\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{OC}_4\text{H}_9^t$	1
N_3	2, 3
$\begin{array}{c} \text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \quad \mid \\ \quad \quad \quad \text{NH} \\ \quad \quad \quad \mid \\ \quad \quad \quad \text{O}=\text{C}-\text{OC}_4\text{H}_9^t \end{array}$	2, 4, 5, 6
$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\mid}{\text{N}}}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{OC}_4\text{H}_9^t$	2, 4, 7, 8

15

20

25

Alaviitteet

30

35

1. Sekoitettuun, 10⁰:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 0,5 g 1-amino-2-nitro-4-syanobentseeniä 20 ml:ssa THF:ää, lisättiin 6 ekvivalenttia B₂H₆:ta THF-liuoksena. Seoksen annettiin lämmetä ympäristölämpötilaan, sekoitusta jatkettiin kaksi tuntia ja sitten seosta käsiteltiin MeOH:lla ja HCl:n MeOH-liuoksella. Seos konsentroitiin, käsiteltiin 10 p/t-%:lla NaOH-vesiliuoksella ja uutettiin kolmasti eetterillä. Kuivauksen ja konsentroidinnin jälkeen saatiin 0,35 g 1-amino-2-nitro-4-aminometyylibentseeniä.

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli tämä yhdiste 10 ml:ssa kuivaa dioksaania, lisättiin 0,258 g 2-(tert.-butoksykarbonyylioksiamino)-2-fenyyliasetonitriiliä. Kahdenkymmenen tunnin kuluttua ympäristölämpötilassa seos konsentroitiin, jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -eetterillä tilavuussuhteessa 90:10 ja saatiin 1-amino-2-nitro-4-tert.-butoksykarbonyyliaminometyyli-bentseeni.

Hydrattiin 0,2 g tätä yhdistettä THF-etanolissa normaalipaineessa 10 p/p-%:sen palladium-hiilen läsnäollessa ja saatiin 0,18 g 1,2-diamino-4-tert.-butoksykarbonyyliaminometyylibentseeniä.

2. Liuokseen, jossa 0° :ssa oli 20 g 3,4-dinitrobentsyylialkoholia ja 15,4 ml trietyyliamiinia CH_2Cl_2 :ssa, lisättiin 8,5 ml metaanisulfonyylikloridia. Tunnin kuluttua 0° :ssa reaktioseosta pestiin kylmällä vedellä ja sitten kylmällä 2-n HCl-vesiliuoksella ja neutraloitiin 5 p/t-%:lla NaHCO_3 -vesiliuoksella. Liuos kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, konsentroitiin ja saatiin 25,5 g öljymäistä tuotetta, IR-arvot (kalvo) cm^{-1} : 1550, 1370, 1360, 1180.

3. Sekoitetiin 3 g alaviitteessä 2 saatua yhdistettä, 15 ml dioksaania, 5 ml vettä ja 0,85 g natriumatsidia ja seosta kuumennettiin 35° - 40° :ssa 1,5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin 0° :een ja lisättiin 12 ekvivalenttia titaanitrikloridia vesiliuokseksi. Seoksen annettiin lämmetä ympäristölämpötilaan, konsentroitiin vakuumissa ja neutraloitiin 0° :ssa väkevällä ammoniakilla. TiO_2 poistettiin suodattamalla, suodosta uutettiin EtOAc :lla, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja saatiin epäpuhtas näyte 1,2-diamino-4-atsidometyylibentseeniä, jonka IR-arvot (kalvo) cm^{-1} olivat: 3300-3450, 2100.

4. Painepullossa suspendoitiin 10 g alaviitteessä 2 saatua yhdistettä 400 ml:aan MeOH:ta, joka oli kyllästetty 400 ml:lla NH_3 :a ja seosta ravisteltiin 0° :ssa 20 tuntia. Suodatuksen ja osittaisen konsentroinnin jälkeen suodosta käsiteltiin 0° :ssa HCl:n 12 p/t-%:lla eetteriliuoksella. Suodatuksen ja eetterillä pesun jälkeen saatiin 5,2 g 1,2-dinitro-4-aminometyyli-bentseenihydrokloridia. Vapaa emäs saatiin tekemällä hydrokloridin vesiliuos emäksiseksi pH-arvoon 10, uuttamalla EtOAc:llä, kuivaamalla orgaaninen faasi kaliumkarbonaatin päällä ja haihduttamalla.

5. Lisättiin 1,2 g alaviitteessä 4 saatua vapaata emästä sekoitettuun seokseen, jossa oli 1,5 g N-(tert.-butyylioksikarbonyyli)-DL-fenyyli-glysiiniä, 10 ml kuivaa CH_2Cl_2 :ta, 15 ml kuivaa THF:ää ja 1,5 g 1-etoksikarbonyyli-2-etoksi-1,2-dihydrokinoliinia. Puolentoista tunnin kuluttua seos haihdutettiin, jäännös liuotettiin CH_2Cl_2 :een, liuosta pestiin 2-n HCl-vesiliuoksella ja 5 p/t-%:lla NaHCO_3 -vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden EtOAc-sykloheksaanilla tilavuussuhteessa 1:1 ja saatiin 2,1 g tuotetta.

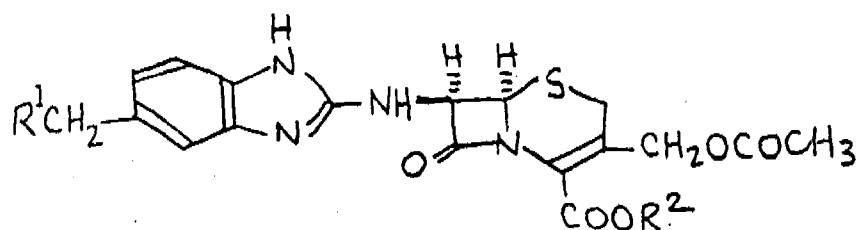
6. Liuos, jossa oli 1,8 g alaviitteessä 5 saatua yhdistettä 30 ml:ssa etanolia, hydrattiin 1,5 tuntia normaalipaineessa 0,1 g:lla PtO_2 -katalyyttiä. Seos suodatettiin, suodos haihdutettiin ja saatiin 1,4 g ortofenyleenidiamiinijohdannaista, joka käytettiin lisäpuhdistamatta.

7. Alaviitteessä 5 kuvatussa menetelmässä käytettiin N-(tert.-butyylioksikarbonyyli)glysiiniä N-(tert.-butyylioksikarbonyyli)-DL-fenyyli-glysiinin asemasta.

8. Alaviitteessä 7 saatua 2 g tuotetta 15 ml:ssa THF:ää ja 30 ml:ssa etanolia hydrattiin katalyyt-

tisesti (10 % Pd/C) normaalipaineessa kolme tuntia.
 Suodatuksen ja konsentroinnin jälkeen saatiin 1,5 g
 viskoosia öljyä. Tämä yhdiste käytettiin lisäpuhdis-
 tamatta. Toistettiin esimerkin 1, 5 tai 10 viimei-
 5 nen kappale käyttäen asianmukaisia substituoitu-
 ortofenyleenidiamiineja ja asianmukaista difenyyli-
 metyyli- tai tert.-butyyli-7-dibromimetyleeniamino-3-
 asetoksimetyylikef-3-eemi-4-karboksylaattia. Yksi
 tämän reaktion tuotteista muutettiin edelleen. Näin
 10 saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko III



R^1	R^2	Alaviitteitä
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{N}-\text{C}-\text{OC}_4\text{H}_9^t \\ \\ \text{O} \end{array}$	CHPh_2	1, 2, 3, 4
N_3	CHPh_2	5, 2, 6, 7
NHCOCH_3	CHPh_2	8, 9
$\begin{array}{c} \text{NH}-\text{C}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{OC}_4\text{H}_9^t \end{array}$	CHPh_2	1, 2, 3, 10
$-\text{NH}-\text{C}-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}-\text{OC}_4\text{H}_9^t \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \quad \text{O}$	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	1, 11, 12, 13, 14

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin kuivassa THF:ssä.
2. Reaktio suoritettiin ympäristölämpötilassa 20 tuntia.
- 5 3. Tuote puhdistettiin matalapainekromatografioimalla matalassa lämpötilassa eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:llä tilavuussuhteessa 98:1,3:0,7.
- 10 4. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,4 (s, 9H), 1,98 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 4,66 ja 4,92 (q, 2H), 5,3 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 13H).
5. Reaktio suoritettiin MeOH-THF:ssä tilavuussuhteessa 1:10.
- 15 6. Kuten alaviitteessä 3 liuottimien tilavuussuhteen ollessa 995:4:1.
7. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,7 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,71-4,97 (q, 2H), 5,38-6,0 (q, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,1-7,6 (m, 13H).
- 20 8. Liuokseen, jossa oli 0,47 g alaviitteestä 7 saatua yhdistettä 20 ml:ssa etanolia ja 10 ml:ssa dioksaania, lisättiin 0,2 g platinaoksidia ja seos hydrattiin ympäristölämpötilassa ja normaalipaineessa kolme tuntia. Katalyytti poistettiin, seos haihdutettiin 0,42 g välituoteyhdistettä, jossa R^1 on NH_2 ja R^2 on CHPh_2 .
- 25 Tämä välituote liuotettiin kuivaan CH_2Cl_2 :een ja lisättiin 1 ekvivalentti asetanhidridiä. Seoksen annettiin reagoida huoneen lämpötilassa ja typpisuo-
jassa. Reaktioseosta käsiteltiin kuten alaviitteessä 6. Lopullinen tuote puhdistettiin edelleen saostamalla CH_2Cl_2 -MeOH-liuoksesta eetterillä.
- 30 9. Tuote oli Δ^3 - ja Δ^2 -isomeerien seos ja Δ^3 -isomeerin NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,87 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 4,3 (q, 2H), 4,7 ja 4,93 (q, 2H), 5,35 ja 5,90 (q, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,4 (s, 13H), 8,35 (m, 1H).
- 35

10. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,36 (s, 9H), 1,90-1,98 (2s, 3H), 3,62 (m, 2H), 4,3 (d, 2H), 4,68 ja 4,93 (q, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,30 ja 5,88 (q, 2H), 6,91 (m, 1H), 7,1-7,5 (m, 18H), 8,45 (m, 1H).

5 11. Reaktio suoritettiin seitsemän tuntia ympäristölämpötilassa.

12. Kuten alaviitteessä 3 liuottimien tilavuussuhteen ollessa 990:5:5.

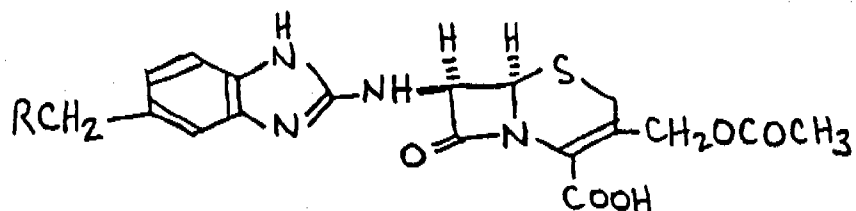
10 13. Yhdiste puhdistettiin edelleen saostamalla minimimäärästä CH_2Cl_2 -MeOH-liuosta eetterillä.

14. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,35 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 3,6 (m, 4H), 4,3 (dd, 2H), 4,63 ja 4,94 (q, 2H), 5,2 ja 5,85 (q, 2H), 6,7-7,1 (m, 4H), 8,05 (m, 1H).

15 Esimerkki 27

Toistettiin esimerkissä 1 tai 7 käytetty menetelmä käyttäen lähtöaineena asianmukaista tert.-butyyliesteriä ja näin saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko I



R	Alaviitteitä
CN	1, 2, 3
CONH ₂	4, 2, 5

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin 2,25 tuntia huoneen lämpötilassa TFA:n ja anisolin seoksessa tilavuussuhteessa 1:1.

2. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös saostettiin CH₂Cl₂-MeOH-liuoksesta eetterillä.

3. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,03 (s, 3H), 3,42 ja 3,67 (q, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,71 ja 5,01 (q, 2H), 5,22 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,90-7,45 (m, 3H).

4. Reaktio suoritettiin TFA:ssa 1,5 tuntia ympäristölämpötilassa.

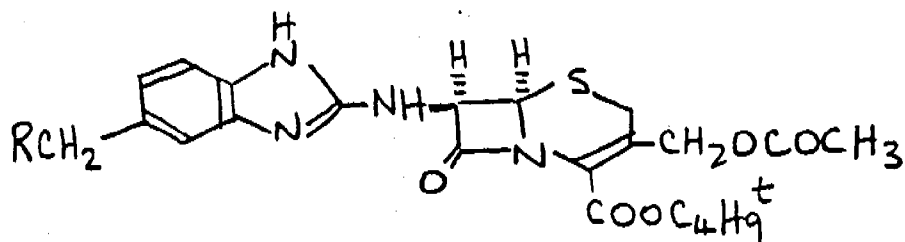
5. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 2,07 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,0-4,0 (m, 2H), 4,7 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,86 (m, 1H), 6,65-7,45 (m, 7H).

Yllä kuvatussa menetelmässä käytettävät lähtö-
aineet voidaan valmistaa seuraavasti:

5 Liuos, jossa oli 6 g 1-amino-2-nitro-4-syano-
metyyllibentseeniä 100 ml:ssa etanolia, hydrattiin 1,5
tuntia normaalipaineessa 3,6 g:lla 10 p/p-%:sta
palladium-hiiltä. Katalyytti poistettiin, liuotin
haihdutettiin ja saatiin 1,2-diamino-4-syanometyyli-
bentseeni, joka käytettiin lisäpuhdistamatta.

10 1,03 g:aan 1,2-diamino-4-syanometyyllibentseeniä
lisättiin hitaasti 7 ml väkevää rikkihappoa. Seosta
kuumennettiin 90 minuuttia 90^o:ssa, kaadettiin sit-
ten 50 ml:aan vesi-jääseosta ja pH säädettiin arvoon 8
NaOH:lla. Jäähdytettäessä muodostunut sakka hylättiin
ja vesifaasi haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä uutet-
15 tiin asetonilla, uutteen konsentroitiin ja kromatogra-
fioitiin silikageelillä eluoiden CH₂Cl₂-MeOH:lla
tilavuussuhteessa 9:1 - 8:2 ja saatiin 0,65 g 1,2-di-
amino-4-karbamoyylimetyyllibentseeniä, joka käytet-
tiin lisäpuhdistamatta.

20 Toistettiin esimerkin 1 viimeinen kappale
käyttäen lähtöaineiksina asianmukaisia ortofenyleeni-
diamiineja ja tert.-butyyli-7-dibromimetyyleeniamino-
3-asetoksimetyyli-3-eemi-4-karboksylaattia. Näin
saatiin seuraavat yhdisteet:

Taulukko II

R	Alaviitteitä
CN	1, 2, 3, 4
CONH ₂	1, 5, 6, 7, 8

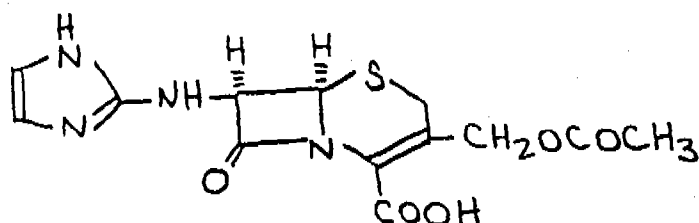
Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin kuivassa THF:ssä.
2. Reaktio suoritettiin viisi tuntia ympäristölämpötilassa.
3. Tuote puhdistettiin matalalämpötilakromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 95:4:1 ja sitten 97:2,5:0,5.
4. Tuotteen sulamispiste oli 116 (hajoaa) ja sen NMR-arvot CD₃OD:ssa olivat: 1,53 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,38 ja 3,67 (q, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,72 ja 5,06 (q, 2H), 5,16 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 6,8-7,4 (m, 3H).
5. Reaktio suoritettiin 20 tuntia ympäristölämpötilassa.
6. Kuten alaviitteessä 3 liuottimien tilavuussuhteen ollessa 93:5:7.
7. Yhdiste puhdistettiin edelleen saostamalla MeOH-liuoksesta eetterillä.

8. Tuotteen IR-arvot (KBr) $\backslash$ cm^{-1} olivat: 1780, 1720, 1660 ja 1575.

Esimerkki 28

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineksena difenyyylimetyyli-7-(imidatsol-2-yyli)amino-3-asetoksimetyylikef-3-eemi-4-karboksylaattia ja saatiin seuraava yhdiste:



Alaviite

1. Reaktio suoritettiin tunti ympäristölämpötilassa anisoli-TFA:ssa tilavuussuhteessa 3:1. Tuote liuotettiin minimimäärään CH_2Cl_2 -MeOH:ta ja saostettiin eetterin ja heksaanin seoksella. Tuotteen NMR-arvot d_6 -DMSO + CF_3COOD :ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,7 (m, 2H), 4,8 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,2 (s, 2H).

Yllä kuvatussa menetelmässä käytetty lähtöaines voidaan saada seuraavasti:

Sekoitettuun, -40° :ssa olevaan liuokseen, jossa oli 0,174 g difenyyylimetyyli-7-(1-hydroksi-2-imidatsol-2-yyli)amino-3-asetoksimetyylikef-3-eemi-4-karboksylaattia (valmistettu esimerkissä 13 kuvattua menetelmää vastaavalla tavalla) 1,5 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, lisättiin 98 mg 2-fluori-1-metyylipyridiniumtolueeni-p-sulfonaattia ja sitten 147 μl vasta tislattua trietyyliamiinia 1 ml:ssa kuivaa CH_2Cl_2 :ta. Tunnin kuluessa -40° :ssa lisättiin 90 μl TFA:ta, seos laimen-

nettiin CH_2Cl_2 :lla, pestiin kahdesti vedellä ja orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä. Liuos haihdutettiin ja jäännös kromatografioitiin matalassa lämpötilassa silikageelillä eluoiden

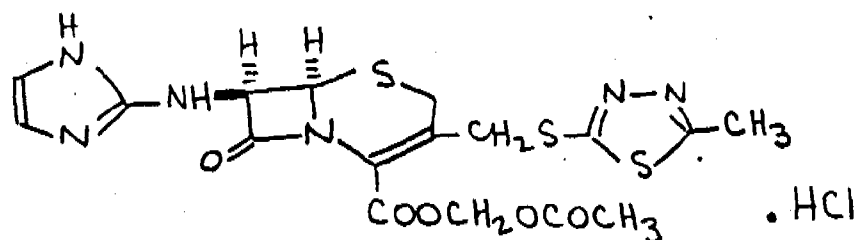
5 CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 100:0:0 - 92:4:4. Saatiin 0,105 g difenyylimetyyli-7-(2-imidatsolyyli)amino-3-asetoksimetyyli-kef-3-eemi-4-karboksylaattia, jonka NMR-arvot d_6 -DMSO + CD_3COOD :ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 4,7 (d, 1H),

10 4,9 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,0 (s, 2H), 7,3 (s, 10H).

Esimerkki 29

15

20



Liuosta, jossa oli 0,28 g asetoksimetyyli-7-amino-3-(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli-kef-3-eemi-4-karboksylaattia ja 0,1 g 2-fluori-imidatsoli-2-hydrokloridia 1 ml:ssa kuivaa DMF:ää, kuumennettiin 60° :ssa kaksi tuntia. Reaktioseos konsentroitiin vakuumissa ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 95:5. Sitten puhdistettua yhdistettä käsiteltiin 1 ekvivalentilla HCl:ää MeOH:ssa ja hydrokloridi saostettiin lisäämällä muodostunut liuos kuivaan eetteriin. Tuotteen eli asetoksimetyyli-7-(imidatsol-2-yyli)-amino-3-(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli)tiometyyli-kef-3-eemi-4-karboksylaattihydrokloridin IR-arvot (KBr) cm^{-1}

35

olivat: 1780 (leveä), 1740 (olkapää), 1655 (terävä) ja sen NMR-arvot d_6 -DMSO + CF_3COOD :ssa olivat: 2,15 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 3,8 (br s, 2H), 5,3 ja 5,8 (q, 2H), 7,1 (s, 2H), muut resonanssit olivat liuot-

5 timen peittämiä tai erottuivat heikosti.

Yllä kuvatussa menetelmässä käytetty lähtöaine-esteri voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuokseen, jossa oli 3 g NaI:ta 6 ml:ssa aseton

10 tonia, lisättiin 2,17 g kloorimetyyliasetaat

Seosta sekoitettiin tunti huoneen lämpötilassa ja lisättiin sitten liuokseen, jossa oli 4,7 g natrium-3-(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli)tiometyyli-7-(1H-tetratsol-1-yyli)asetyyliaminokef-3-eemi-4-karbok-

15 sylaattia 6 ml:ssa DMSO:ta. Seosta kuumennettiin 50^o:ssa viisi tuntia, aseton

15 i poistettiin haihduttamalla ja jäännös kaadettiin 200 ml:aan vettä. Hiertämisen jälkeen saatiin jauhe, joka eristettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä. Epäpuhtas tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageepillä eluoiden CH_2Cl_2 -

20 MeOH:lla tilavuussuhteessa 95:5. Muodostuneen asetoksimetyyliesterin NMR-arvot d_6 -DMSO + CD_3OD :ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 4,2 ja 4,7 (q, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,80 (d, 1H), 5,9 (m, 2H), 9,3 (s, 1H).

25 Liuokseen, jossa oli 2,08 g PCl_5 :ttä 12 ml:ssa kuivaa CH_2Cl_2 :ta, lisättiin 1,93 g kinoliinia. Muodostunut suspensio jäädytettiin -15^o:een ja lisättiin annoksittain 2,63 g yllä olevaa asetoksimetyyliesteriä. Mustan seoksen annettiin lämmetä ympäristölämpötilaan

30 ja kun oli sekoitettu tunti muodostunut liuos lisättiin typpisuojassa -15^o:een jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 3 g 1,3-butaanidolia 5 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia ympäristölämpötilassa ja sitten lisättiin 100 ml CH_2Cl_2 :ta. Muodostunut

35 sakka eristettiin suodattamalla ja saatiin 1,8 g

asetoksimetyyli-7-amino-3-(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyylaattihydrokloridia, jonka NMR-arvot d_6 -DMSO + CD_3COOD :ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 5,2 (br s, 1H), 5,7 (br s, 1H).

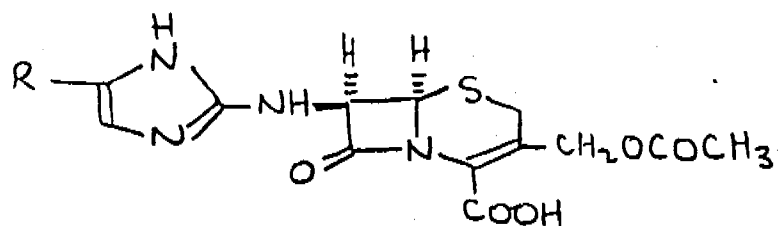
- 5 Vapaa emäs saatiin lisäämällä trietyyliamiinia hydrokloridin vesi- CH_2Cl_2 -suspensioon pH-arvoon 8 saakka. Sitten orgaaninen faasi eristettiin ja haihdutettiin.

Esimerkki 30

- 10 Liuokseen, jossa oli 54 mg tolueeni-p-sulfonihappohydraattia 1 ml:ssa kuivaa DMF:ää, lisättiin 110 mg 2-fluori-1-trifenyyli-metyyli-imidatsolia ja liuosta kuumennettiin esikuumennetussa hauteessa 80° :ssa. Jotta 2-fluori-imidatsoli muodostuisi reaktion yhtey-
- 15 dessä täydellisesti lisättiin viiden minuutin kuluttua 110 mg 7-amino-3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksylihappoa ja kuumennusta jatkettiin 2,5 tuntia. Sitten lisättiin vielä 50 mg fluori-imidatsolia, kuumennusta jatkettiin 30 minuut-
- 20 tia, seos jäähdytettiin ja haihdutettiin huoneen lämpötilassa. Jäännökseen lisättiin 10 ml vettä ja 25 ml etyyliasetaattia, seos suodatettiin ja faasit erotettiin. Vesikerros konsentroitiin 4 ml:ksi, suodatettiin ja käytettiin preparatiivista HPLC:tä Whatman
- 25 "Partisil 10":llä eluoiden vesi-MeOH-HOAc:llä tilavuussuhteessa 80:20:1. Tuote kiteytyi lisättäessä asetonia. Sitä pestiin asetonilla ja eetterillä ja saatiin 15 mg 7-(imidatsol-2-yyli)amino-3-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksylihappoa, jonka NMR-arvot d_6 -DMSO + CD_3COOD :ssa olivat: 3,52 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,6 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,83 (s, 2H), 9,49 (s, 1H).
- 30

- Toistettiin yllä kuvattu menetelmä käyttäen 35 4-karboksi-2-fluori-1-trifenyyli-metyyli-imidatsolia,

4-etoksikarbonyyli-2-fluori-1-trifenyyylimetyyli-imidatsolia ja 3-asetoksimetyyli-7-aminokef-3-eemi-4-karboksylihappoa ja näin saatiin seuraavat yhdisteet:



R	Alaviitteitä
COOC ₂ H ₅	1, 2
COOH	3, 4

Alaviitteet

1. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla eluoiden vesi-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 74:25:1.

2. Tuotteen NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 1,22 (t, 3H), 2,03 (s, 3H), 3,32-3,61 (q, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,56-4,93 (q, 2H), 5,14 (d, 1H), 5,67 (q, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,28 (s, 1H).

3. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla eluoiden vesi-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 76,5:12,5:1.

4. Tuotteen NMR-arvot d₆-DMSO + CD₃COOD:ssa olivat: 2,03 (s, 3H), 3,43-3,6 (q, 2H), 4,72-5,0 (q, 2H), 5,16 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 7,24 (s, 1H).

Imidatsolilähtöaineet voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuokseen, jossa oli 4,45 g 2-fluori-imidatsolia 100 ml:ssa CH₂Cl₂:ta ja 7,93 ml:ssa trimetyyliaminiä, lisättiin 14,4 g trifenyylimetyylikloridia ja

seosta sekoitettiin 2,5 tuntia. Liuosta pestiin ruokasuolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, käsiteltiin aktiivihielellä, suodatettiin ja haihdutettiin. Kiinteätä jäännöstä hierrettiin eetterissä ja sitten metanolissa ja saatiin 13,6 g 2-fluori-1-trifenyylimetyyli-imidatsolia, sp. 182° - 185° .

Liuosta, jossa oli 3,28 g 2-fluori-1-trifenyylimetyyli-imidatsolia 33 ml:ssa kuivaa THF:ää, käsiteltiin argonsuojassa ja -75° :ssa kahdella ekvivalentilla tert.-butyyllilitiumia (10 ml 1,93-m pentaaniliuosta). Kun oli sekoitettu kolme tuntia -75° :ssa lisättiin 1,5 ml DMF:ää. Reaktioseosta seisotettiin vielä tunti -75° :ssa ja annettiin sitten hitaasti lämmitä huoneen lämpötilaan. Reaktioseos työstettiin laimentamalla eetterillä ja pesemällä 2-n HCl:llä ja sitten ruokasuolaliuoksella. Eetterikerros konsentroitiin argonvirrassa ja saatiin 2,2 g 4-formyyli-2-fluori-1-trifenyylimetyyli-imidatsolia, sp. 177° - 179° .

Liuosta, jossa oli 356 mg 4-formyyli-2-fluori-1-trifenyylimetyyli-imidatsolia 5 ml:ssa etanolia ja 3 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, käsiteltiin 0,37 g:lla hopeanitraattia 0,5 ml:ssa vettä ja sitten lisättiin tiputtaen 5 ml kaliumhydroksidiliuosta (5 ml liuosta, jossa oli 2,1 g KOH:ta 35 ml:ssa vettä).

Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kaksi tuntia, suodatettiin ja suodosta uutettiin eetterillä. Vesikerros hapotettiin väkevällä kloorivetyhapolla ja uutettiin CHCl_3 :lla. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin, liuotin haihdutettiin ja saatiin 261 mg 4-karboksi-2-fluori-1-trifenyylimetyyli-imidatsolia valkoisena kiintoaineena, jonka NMR-arvot d_{D} -DMSO:ssa olivat: 7,0-7,68 (m, 16H), 11,5-12,5 (br, 1H).

Liuosta, jossa oli 280 mg 4-karboksi-2-fluori-1-trifenyylimetyyli-imidatsolia 0,75 ml:ssa THF:ää,

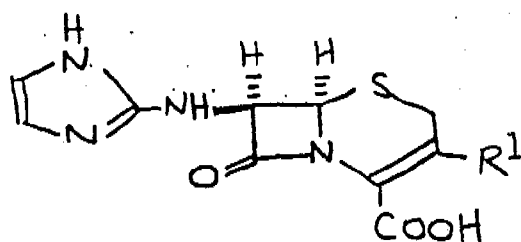
käsiteltiin argonsuojassa 0,112 ml:lla 1,5-diatsabisyklo-5,4,0-undek-5-eenia ja sitten 0,069 ml:lla etyylijodidia. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneen lämpötilassa, lisättiin vettä ja uutettiin etherillä. Eetteriuute kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, haihdutettiin ja saatiin 185 mg 4-etoksikarbo-
 5 nyyli-2-fluori-1-trifenyyylimetyyli-imidatsolia keltaisena vaahtona, jonka NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 1,38 (t, 3H), 4,36 (q, 2H), 7,0-7,5 (m, 16H).

10

Esimerkki 31

Suspensiota, jossa oli 0,74 g vedetöntä tolu-
 eeni-p-sulfonihappoa ja 1,17 g 3-asetoksimetyyli-7-
 aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappoa 17,5 ml:ssa kui-
 vaa DMF:ää, sekoitettiin 15 minuuttia huoneen lämpöti-
 15 lassa ja tapahtui osittainen liukeneminen. Lisättiin yhtenä annoksena 0,74 g 2-fluori-imidatsolia ja seos-
 ta sekoitettiin kaksi tuntia 90° :ssa. Liuotin haihdu-
 tettiin ympäristölämpötilassa, jäännökseen lisät-
 tiin 20 ml 2 t/t-%:sta HOAc -vesiliuosta ja seosta
 20 uutettiin 20 ml:lla EtOAc :tä. Vesikerros konsentroi-
 tiin 15 ml:ksi, suodatettiin ja suodos puhdistet-
 tiin preparatiivisen HPLC:n avulla Whatman "Partisil
 10":lla käyttäen liuottimena vesi-MeOH- HOAc :tä tila-
 vuussuhteessa 80:20:1. Tuote puhdistettiin edelleen
 25 hiertämällä asetonissa ja pesemällä asetonilla ja eet-
 terillä, jolloin saatiin 0,42 g 3-asetoksimetyyli-7-
 (imidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappoa
 hydratoituneena asetaattitolueeni-p-sulfonaattiseka-
 suolana, jonka sp. oli yli 160° (hajoaa) ja NMR-arvot
 30 D_2O :ssa: 2,28 (s, 3H), 3,58 (d, 1H), 3,89 (d, 1H),
 4,92 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,70
 (d, 1H), 7,08 (s, 2H).

Toistettiin yllä kuvattu menetelmä käyttäen
 asianmukaista 7-aminokefalosporiinijohdannaisista ja
 35 näin seuraavat yhdisteet:



R^1	Alaviitteitä
	1, 2, 3
	4, 5
	1, 6, 7

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin kolme tuntia 85° :ssa.
2. Tuote puhdistettiin liuottamalla reaktio-seoksesta saatu jäännös tislattuun veteen, suodattamalla ja uuttamalla etyyliasetaatilla. Vesikerros kirkastettiin aktiivihieillä, pH säädettiin arvoon 6 NaOH-vesiliuoksella ja tilavuus pienennettiin 2 ml:ksi. Tällöin tuote kiteytyi.

3. Tuotteen sp. oli 203° - 220° (hajoaa).

4. Tuote puhdistettiin preparatiivisen HPLC:n avulla Whatman "Partisil 10":llä eluoiden vesi-MeOH-HOAc:llä tilavuussuhteessa 70:30:1.

5. Tuotteen eli dihydraatin NMR-arvot D_2O + TFA:ssa olivat: 3,3 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,93 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,25 (d, 1H).

6. Tuote puhdistettiin preparatiivisen HPLC:n avulla Whatman "Partisil 10":llä eluoiden vesi-MeOH-HOAc:llä tilavuussuhteessa 90:10:1. Käsiteltäessä asetonilla tuote kiteytyi.

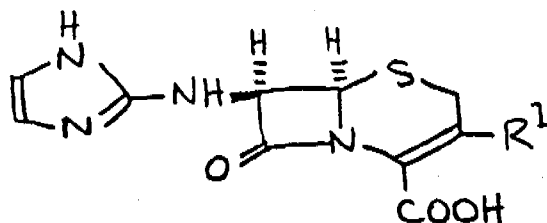
7. Tuotteen eli tolueeni-p-sulfonaattisuolan NMR-arvot d_6 -DMSO + CD_3COOD :ssa olivat: 2,32 (s, 3H), 3,64 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,17 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,54 (d, 2H).

Esimerkki 32

Suspensioon, jossa oli 39,8 mg 3-asetoksime-tyyli-7-(imidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyyli-20 lihappoa 200 μ l:ssa kuivaa asetonitriiliä, lisättiin 12 mg 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia ja välittömästi sen jälkeen 31 μ l booritrifluoridieteraatin 48 p/p-%:sta eetteriliuosta. Muodostunutta kirkasta, keltaista liuosta sekoitettiin ympäristölämpötilas-25 sa 0,5 tuntia ja sitten 50 $^{\circ}$:ssa 2,5 tuntia. Liuotin poistettiin vakuumissa, jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli 900 μ l vettä ja 400 μ l eluenttia, seos suodatettiin ja puhdistettiin preparatiivisen HPLC:n avulla Whatman "Partisil 10":lla eluoiden vesi-MeOH-30 HOAc:llä tilavuussuhteessa 80:20:1. Näin saatiin 7-(imidatsol-2-yyli)amino-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyylihappo (55 %) kiteisenä kiintoaineena, joka oli sama kuin esimerkis-35 sä 31 saatu tuote.

Toistettiin yllä kuvattu menetelmä käyttäen

lähtöaineiksina asianmukaisia tioleja ja näin saatiin seuraavat yhdisteet:



R ¹	Alaviitteitä
	1, 2, 3
	4, 5, 6
	7, 8, 9, 10
	11, 12, 13

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin 50^o:ssa viisi tuntia.
2. Tuote puhdistettiin preparatiivisen HPLC:n avulla Whatman "Partisil 10":llä eluoiden vesi-MeOH-HOAc:llä tilavuussuhteessa 60:40:1.

3. Saatiin 37 mg osaksi hydratoitunutta tuotetta, jonka sp. oli 244° ja NMR-arvot D_2O + TFA:ssa: 3,03 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 6,32 (s, 2H), (yksi β -laktaamiprotoni H_2O -resonanssin peittämä kohdassa 4,6-4,8).

4. Reaktio suoritettiin 50° :ssa kolme tuntia.

5. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla Whatman "Partisil 10":llä eluoiden vesi-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 75:25:1 ja sitten tilavuussuhteessa 60:40:1.

6. Saatiin 51 mg tuotetta hydraattina, jonka sp. oli 219° - 220° (hajoaa) ja NMR-arvot D_2O + TFA:ssa: 1,50 (d, 6H), 3,6 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,2 (s, 2H), 4,6-5,1 (m, 1H), 5,48 (d, 1H), 6,82 (s, 2H), (yksi β -laktaamiprotoni H_2O -resonanssin peittämä).

7. Lähtöaineeksena käytetty 1-(2,2,2-trifluorietyyli)-1H-tetratsoli-5-tioli valmistettiin seuraavasti: Seosta, jossa oli 1,8 g 2,2,2-trifluorietyyli-isotiosyanaattia ja 1,25 g natriumatsidia 9 ml:ssa vettä, kuumennettiin vesihauteella 18 tuntia. Jäähdytymisen jälkeen seosta uutettiin 20 ml:lla eetteriä ja pHsäädettiin arvoon 2 käyttäen väkevää kloorivetyhappoa ja 20 ml EtOAc:ta. EtOAc-uute kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, haihdutettiin ja saatiin kiteinen kiintoaine, josta petrolieetterissä (kp. 60° - 80°) hiertämisen jälkeen saatiin 1,7 g 1-(2,2,2-trifluorietyyli)-1H-tetratsoli-5-tiolia, sp. 115° - 118° .

8. Reaktio suoritettiin 50° :ssa tunti.

9. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla Whatman "Partisil 10":llä eluoiden vesi-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 60:40:1.

10. Tuotteen (saanto 68 %, osittain solvatoitunut asetonilla) NMR-arvot D_2O + TFA:ssa olivat: 3,35

(d, 1H), 3,60 (d, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,0 (q, 2H), 5,26 (d, 1H), 6,64 (s, 2H).

11. Reaktio suoritettiin kaksi tuntia 40^o:ssa ja sitten kaksi tuntia 60^o:ssa.

5 12. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla Whatman "Partisil 10":llä eluoiden MeOH-vesi-HOAc:lla tilavuussuhteessa 40:60:1.

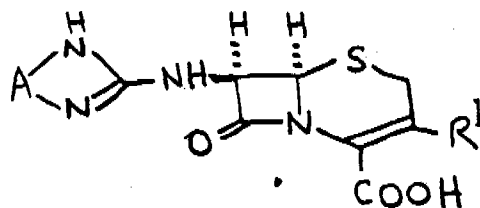
13. Poistettaessa liuotin tuote kiteytyi (40 %). Sen NMR-arvot d₆-DMSO + CD₃COOD:ssa olivat: 2,05
10 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 4,36 (bs, 2H), 4,51 (t, 2H), 5,09 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 6,82 (s, 2H).

Esimerkki 33

15 Liuosta, jossa oli 0,18 g pivaloyylioksimetyyli-3-metyyli-7-aminokef-3-eemi-4-karboksylaattia ja 0,14 g 2-fluori-imidatsolihydrokloridia 1 ml:ssa DMF:ää ja 1 ml:ssa asetonitriiliä, kuumennettiin 50^o:ssa seitsemän tuntia. Haihduttamisen jälkeen jäännös
20 kromatografioitiin silikageelillä eluoiden CH₂Cl₂-MeOH:lla tilavuussuhteessa 95:5. Öljymäistä tuotetta käsiteltiin yhdellä ekvivalentilla HCl:ää MeOH:ssa. Liuos haihdutettiin, jäännöstä hierrettiin eetterissä, suodatettiin ja saatiin pivaloyylioksimetyyli-7-(imidatsol-2-yyli)amino-3-metyylikef-3-eemi-4-
25 karboksylaattihydrokloridi, jonka NMR-arvot d₆-DMSO + CD₃COOD:ssa olivat: 1,2 (s, 9H), 2,1 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 5,85 (m, 2H), 7,05 (s, 2H).

Esimerkki 34

30 Toistettiin esimerkissä 7 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineena asianmukaisia tert.-butyyli-estereitä ja näin saatiin seuraavat yhdisteet:



5

10

15

R^1	A	Alaviitteitä
CH_3		1, 2, 3
CH_2OCOCH_3		4, 2, 5

Alaviitteet

20 1. Reaktio suoritettiin TFA-anisolissa tilavuus-
suhteessa 3:1 45 minuuttia.

2. Tuote saostettiin CH_2Cl_2 -MeOH-liuoksesta
eetterillä.

25 3. Tuotteen eli trifluoriasetaattisuolan NMR-
arvot d_6 -DMSO + CD_3COOD :ssa olivat: 2,05 (s, 3H),
3,2-3,8 (m, 3H), 4,0 (t, 1H), 4,9-5,1 (m, 3H),
5,45 (br, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,2 (d, 2H).

4. Reaktio suoritettiin TFA-tolueenissa tila-
vuussuhteessa 2:1 30 minuuttia.

30 5. Tuotteen eli hydrobromidi-trifluoriasetaat-
tisuolan NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,72 (2, 8H),
2,09 (s, 3H), 3,8-4,0 (br, 6H), 4,7-5,1 (br, 4H),
5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,9-7,5 (br, 3H), 8,5
(br, 1H).

35 Ensimmäinen yllä kuvatussa menetelmässä käy-
tettävä lähtöaine voidaan saada seuraavasti:

Sekoitettuun suspensioon, jossa 5^o:ssa oli 21,2 g p-bentsyylioksibentsaldehydiä 400 ml:ssa metanolia, lisättiin tiputtaen 6,1 g nitrometaania. Kun oli sekoitettu 45 minuuttia 5^o-10^o:ssa reaktio-
 5 seos lisättiin sekoittaen 25 ml:aan 5-n kloorivety-
 happoa. Muodostunutta sakkaa pestiin vedellä ja ki-
 teytettiin uudelleen 400 ml:sta etanolia ja saatiin
 18,7 g 1-nitro-2-(p-bentsyylioksi)fenyylityleeniä,
 jonka NMR-arvot d₆-DMSO:ssa olivat: 5,2 (s, 2H), 7,16
 10 (d, 2H), 7,45 (s, 5H), 7,85 (d, 2H), 8,15 (s, 2H).

Suspensio, jossa oli 1,275 g yllä olevaa nitro-
 etyleeniä 30 ml:ssa metanolia, lisättiin kolmeen
 ekvivalenttiin hydroksyyliamiinia (valmistettu
 hydrokloridista) 10 ml:ssa metanolia. Seosta sekoi-
 15 tettiin kaksi tuntia, haihdutettiin kuiviin ja jään-
 nös liuotettiin CHCl₃-etanoliin tilavuussuhteessa 9:1.
 Liuos kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, haihdutet-
 tiin ja saatiin 1-hydroksiamiini-1-(p-bentsyylioksi)-
 fenyyli-2-nitroetaani, jonka NMR-arvot d₆-DMSO:ssa
 20 olivat: 4,8 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,05 (d, 2H),
 7,4 (d, 2H), 7,5 (s, 5H).

Suspensio, jossa oli 0,56 g yllä olevaa nitro-
 etaanijohdannaista 30 ml:ssa etanolia, hydrattiin
 paineessa 3 ik 18 tuntia ympäristölämpötilassa raney-
 25 nikkelillä ja 10 p/p-%:lla palladium-hiilellä. Seos
 suodatettiin, suodos haihdutettiin ja jäännös
 liuotettiin CH₂Cl₂-eetteriin, joka sisälsi minimi-
 määrän MeOH:ta liuoksen aikaansaamiseksi. Tähän
 liuokseen lisättiin kuivaa HCl-metanoliliuosta ja
 30 1,2-diamiino-1-(4-hydroksi)fenyylietaanihydrokloridi
 saostui. Sen NMR-arvot d₆-DMSO + CD₃COOD:ssa oli-
 vat: 2,9 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 6,55 (d, 2H), 7,0
 (d, 2H).

Annettiin yllä olevan diamiinin vapaan emäksen
 35 muodossa reagoida tert.-butyyli-3-metyyli-7-dibromi-

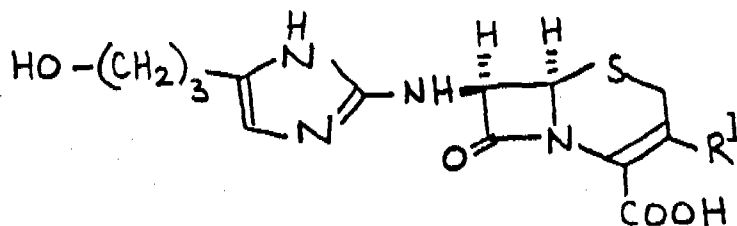
metyleeniaminokef-3-eemi-4-karboksylaatin kanssa käyttäen esimerkin 14 toisessa kappaleessa kuvattua yleismenetelmää. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 3:97, 5:95 ja sitten 10:90 ja saatiin tert.-butyyli-3-metyyli-7-/4-(4-hydroksi)fenyyli-2-imidatsolin-2-yyli/aminokef-3-eemi-4-karboksylaatti, jonka NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,45 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 3,2-3,75 (m, 3H), 4,0 (t, 1H), 4,9-5,15 (m, 3H), 5,55 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,2 (d, 2H).

Toinen yllä kuvatussa menetelmässä käytettävä lähtöaines voidaan saada seuraavasti:

Liuokseen, jossa 20° :ssa oli 93 mg tert.-butyyli-3-asetoksimetyyli-7-(5-aminometyyllibentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksylaattia 2 ml:ssa dioksaania ja 3 ml:ssa metanolia, lisättiin 30 mg dimetoksiheksahydro-1H-atsepin-1-yyli-metaania ja sitten trietyyliamiinia. Seos jäähdytettiin 0° :een ja sekoitettiin 30 minuuttia. Lisättiin kaksi ekvivalenttia HBr:ää metanolissa ja liuotin haihdutettiin. Jäännös liuotettiin minimimäärään CH_2Cl_2 :ta ja trietyyliamiinihydrobromidi saostettiin lisäämällä eetteriä. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla magnesiumsilikaatilla eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 98:2 ja saatiin tert.-butyyli-3-asetoksimetyyli-7-(5-heksahydro-1H-atsepin-1-yyli-metyleeniaminometyyllibentsimidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksylaatti, jonka NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,63 (s, 9H), 1,7 (s, 8H), 2,17 (s, 3H), 3,3-4,0 (br, 6H), 4,67 (s, 2H), 4,75 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 6,0 (d, 1H), 6,8-7,5 (m, 3H), 8,43 (s, 1H).

Esimerkki 35

Toistettiin esimerkissä 30 kuvattu menetelmä käyttäen asianmukaisia lähtöaineita ja näin saatiin seuraavat yhdisteet:



5

10

15

R^1	Alaviitteitä
CH_2OCOCH_3	1
	2,3
	2,4

20

Alaviitteet

1. Tuotteen eli tolueeni-p-sulfonaatti-asetattisekasuolan NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,6-1,9 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,5 (t, 2H), 3,3-3,7 (m, 4H), 4,9 (q, 2H), 5,17 (d, 1H), 5,63 (q, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,28 (q, 2H), 8,8 (s, 1H).

25

2. HPLC-liuottimena oli vesi-MeOH-HOAc tilavuussuhteessa 70:30:1.

30

3. Tuotteen eli tolueeni-p-sulfonaatti-asetattisekasuolan NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,6-1,9 (m, 2H), 2,5 (t, 2H), 3,3-3,7 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 5,08 (d, 1H), 5,70 (q, 1H), 6,58 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).

35

4. Tuotteen eli tolueeni-p-sulfonaatti-asetattisekasuolan NMR-arvot d_6 -DMSO:ssa olivat: 1,6-1,9 (m, 2H), 2,44 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,59 (d, 2H), 4,04 (s, 2H), 5,08 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

Lähtöaineksena käytetty 2-fluori-1-trifenyyylimetyyli-4-(3-hydroksi)propyyli-imidatsoli voidaan valmistaa seuraavasti:

- 5 Liuokseen, jossa -70° :ssa ja argonsuojassa oli 1,31 g 2-fluori-1-trifenyyylimetyyli-imidatsolia 22 ml:ssa THF:ää, lisättiin 4 ml tert.-butyyllitiumin 2-m pentaaniliuosta. Punaista liuosta sekoitettiin -70° :ssa kaksi tuntia ja sitten lisättiin 0,78 g kuprojodidia. Muodostunutta tumman punaista
- 10 ta liuosta sekoitettiin -70° :ssa tunti ja sitten lisättiin 1,8 ml allyylibromidia. Seoksen annettiin lämmetä ympäristölämpötilaan 18 tuntia ja sitten kaadettiin 150 ml:aan eetteriä. Seosta pestiin 6 x 50 ml:lla kyllästettyä ammoniumkloridivesiliuosta ja
- 15 50 ml:lla ruokasuolaliuosta, käsiteltiin aktiivihieillä ja kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä. Liuos haihdutettiin ja saatiin 4-allyyli-2-fluori-1-trifenyyylimetyyli-imidatsoli vaalean keltaisena kiintoaineena, sp. 136° - 138° .
- 20 Sekoitettuun liuokseen, jossa 5° :ssa ja typisuojojassa oli 3,68 g tätä allyyli johdannaista THF:ssä, lisättiin 40 ml diboraanin 1-m THF-liuosta. Seosta sekoitettiin 5° :ssa 15 minuuttia ja sitten ympäristölämpötilassa 16 tuntia. Liuokseen lisättiin 20 ml vettä
- 25 ja 15 minuuttia myöhemmin 20 ml 2-n NaOH-vesiliuosta ja 6 ml 30 p/p-%:sta H_2O_2 -vesiliuosta. Seosta kuumennettiin voimakkaasti sekoittaen 50° :ssa kaksi tuntia, jäähdytettiin, kyllästettiin NaCl:lla ja kerrokset erotettiin. Vesikerrosta uutettiin 3 x 75 ml:lla
- 30 eetteriä, yhdistettyjä uutteita pestiin ruokasuolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutettiin, jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 40:1 ja saatiin 2-fluori-1-tri-
- 35 fenyyylimetyyli-4-(3-hydroksi)propyyli-imidatsoli

kiteisenä kiintoaineena, jonka NMR-arvot CD_3OD :ssa olivat: 1,5-1,9 (m, 2H), 2,47 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,0-7,5 (m, 15H).

Esimerkki 36

5 Toistettiin esimerkissä 7 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineena tert.-butyyli-7-(4-aminometyyli-2-imidatsolin-2-yyli)amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaattia. Tuote puhdistettiin saostamalla CH_2Cl_2 :sta eetterillä ja näin saatiin 7-(4-aminometyyli-2-imidatsolin-2-yyli)amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksyylihappoditrifluoriasetaatti (50 %), jonka NMR-arvot D_2O :ssa olivat: 2,0 (s, 3H), 3,2-4,4 (m, 6H), 4,4-4,7 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,4 (d, 1H).

15 Lähtöaineena käytetty tert.-butyyli-7-(4-aminometyyli-2-imidatsolin-2-yyli)amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaatti voidaan saada seuraavasti:

Liuokseen, jossa 0° :ssa oli 3 g 1,2-di-(tert.-butoksikarbonyyliamino)-3-hydroksipropaania ja 2 ml trietyyliamiinia 30 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, lisättiin sekoittaen 1,0 ml metaanisulfonyylikloridia. Sekoitusta jatkettiin tässä lämpötilassa tunti ja sitten seos kaadettiin veteen. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivatettiin, liuotin haihdutettiin ja saatiin 2,9 g 1,2-di-(tert.-butoksikarbonyyliamino)-3-metaanisulfonyylioksipropaania, sp. $94-96^\circ$.

30 Liuokseen, jossa oli 0,825 g natriumatsidia 2,5 ml:ssa vettä, lisättiin liuos, jossa oli 2,34 g yllä olevaa metaanisulfonaattia 60 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Seosta sekoitettiin argonsuojassa 60° :ssa 7,5 tuntia ja sitten liuotin haihdutettiin. Jäännös liuotettiin etyyliasetattiin, pestiin vedellä, kuivatettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -eetterillä tilavuussuhteessa 50:50 ja saatiin 1,2-di-

(tert.-butoksikarbonyyliamino)-3-atsidopropaani, jonka NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 1,45 (s, 18H), 3,25 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,65-4,1 (m, 1H), 4,75-5,3 (br, 2H).

5 Liuokseen, jossa 0° :ssa oli 1,15 g yllä olevaa atsidia 10 ml:ssa anisolia, lisättiin tiputtaen 5 ml TFA:ta. Seosta sekoitettiin 15 minuuttia 0° :ssa ja sitten tunti ympäristölämpötilassa. Liuotin haihdutettiin, jäännöstä hierrettiin eetteri-petrolieetterissä ja sitten petrolieetterissä ja saatiin 1,1 g vapaan diamiinin ditrifluoriasetaattia.

10 Liuokseen, jossa oli 1,029 g yllä olevaa diamiinisuo-
laa 3 ml:ssa metanolia, lisättiin 0,324 g natriummetoksidia. Sekoittamisen jälkeen lisät-
15 tiin 37 ml THF:ää ja sitten 1,32 g tert.-butyyli-7-
dibromimetyleeniamino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksy-
laattia. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia, liuotin
haihdutettiin, jäännös liuotettiin minimimäärään
20 CH_2Cl_2 :ta ja tuote saostettiin eetteri-petrolieette-
rillä. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla sili-
kageelillä eluoiden ensin CH_2Cl_2 -eetterillä tilavuus-
suhteessa 1:1 ja sitten tällä seoksella, joka sisälsi
kasvavana määränä 1-6 t/t-% metanolia. Näin saatiin
tert.-butyyli-7-(4-atsidometyyli-2-imidatsolin-2-yyli)-
25 amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaatti hydratoi-
tuneena hydrobromidina, jonka NMR-arvot CDCl_3 +
 CH_3OD :ssa olivat: 1,45 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 3,4-4,1
(m, 7H), 5,1 (d, 1H), 5,35 (d, 1H).

30 Liuos, jossa oli 42 mg yllä olevaa atsidome-
tyyli johdannasta 2 ml:ssa etanolia ja 1 ml:ssa kloro-
formia, hydrattiin paineessa 3 ik 20 tuntia ympäristö-
lämpötilassa PtO_2 :n läsnäollessa. Katalyytti pois-
tettiin dekantoimalla, sentrifugoimalla ja suodatta-
malla tiheän suodattimen läpi ja liuotin haihdutet-
35 tiin. Näin saatiin tert.-butyyli-7-(4-aminometyyli-2-

imidatsolin-2-yyli)amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksy-
laatti hydrokloridi-hydrobromidina (70 %) ja sen
NMR-arvot CDCl_3 + CD_3OD :ssa olivat: 1,45 (s, 9H),
2,05 (s, 3H), 3,0-3,8 (m, 7H), 5,1 (d, 1H), 5,35
5 (d, 1H).

Esimerkki 37

Toistettiin esimerkissä 30 kuvattu menetelmä
käyttäen lähtöaineena 7-amino-3-(1,2,3-tiadiatsol-
5-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyylilihappoa. Tuote
10 puhdistettiin HPLC:n avulla eluoiden vesi-MeOH-
HOAc:lla tilavuussuhteessa 70:30:1 ja saatiin 7-(imidatsol-
2-yyli)amino-3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyli)tiometyylikef-
3-eemi-4-karboksyylilihappo, jonka NMR-arvot d_6 -DMSO
+ CD_3COOD :ssa olivat: 3,47 (d, 1H), 3,71 (d, 1H),
15 4,36 (s, 2H), 5,13 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,81 (s, 2H),
8,88 (s, 1H).

Esimerkki 38

Toistettiin esimerkissä 7 kuvattu menetelmä,
mutta käyttäen vain TFA:ta 00:ssa, ja lähtöaineena
20 käytettiin tert.-butyyli-7-(1-metoksibentsimidatsol-
2-yyli)amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksy-laattia ja
saatiin 7-(1-metoksibentsimidatsol-2-yyli)amino-3-
metyylikef-3-eemi-4-karboksyylilihappo hydratoituna
trifluoriasetaattisuolana (69 %), jonka NMR-arvot
25 d_6 -DMSO:ssa olivat: 2,10 (s, 3H), 3,40 (d, 1H), 3,60
(d, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,23 (d, 1H), 5,67 (d, 1H),
7,18-7,58 (m, 4H).

Lähtöaineena käytetty tert.-butyyli-7-(1-
metoksibentsimidatsol-2-yyli)amino-3-metyylikef-3-
30 eemi-4-karboksy-laatti voidaan valmistaa seuraavasti:

Seosta, jossa oli 1,48 g 1-metoksibentsimidatso-
lia ja 2,27 g α -bromi-isobutyrofenonia 6 ml:ssa to-
lueenia, kuumennettiin pystyjäähdyttään yli yön. Seos
jäähdytettiin ja eristettiin 1,0 g sakkaa. Seosta,

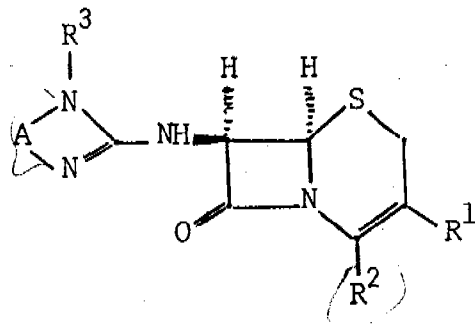
jossa oli 0,75 g tätä sakkaa ja 0,54 g tert.-butyyli-7-amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaattia 4 ml:ssa metanolia, sekoitettiin ympäristölämpötilassa kuusi vuorokautta. Lisättiin 25 ml CH_2Cl_2 :ta, liuosta

5 pestiin NaHCO_3 -vesiliuoksella, vedellä ja ruokasuolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin

10 kromatografioimalla silikageelillä eluoiden eetteri- CH_2Cl_2 :lla tilavuussuhteessa 1:1 ja saatiin tert.-butyyli-7-(1-metoksibentsimidatsol-2-yyli)amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaatti, joka käytettiin lisäpuhdistamatta.

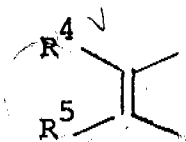
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisen kefalosporiinijohdannaisen valmistamiseksi

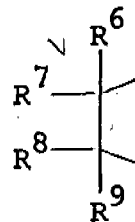


I *phs 20*

jossa kaavassa R^1 on jokin tekniikan tuntemien bakteerien vastaisten kefalosporiinien C-3-substituenteista, R^2 on jokin tekniikan tuntemien bakteerien vastaisten kefalosporiinien C-4-substituenteista, R^3 on vetyatomi, hydroksi- tai aminoradikaali, alkyyli-, alkanoyyli-, alkoksi-, alkanoyyliamino- tai alkyyliaminoradikaali, kussakin 1 - 6 hiiliatomia, fenyyli-alkyyli-alkoxyradikaali, jonka alkyyliosassa on 1 - 6 hiiliatomia tai fenyyli-alkoxyradikaali, jolloin kahdessa jälkimmäisessä fenyyli-alkoxy-alkoxy on valinnaisesti substituoitu metoksy-alkoxyradikaalilla, A on radikaali, joka on kaava



tai

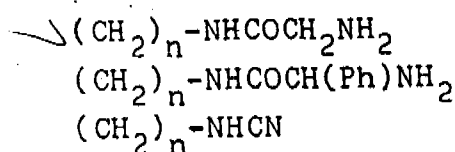
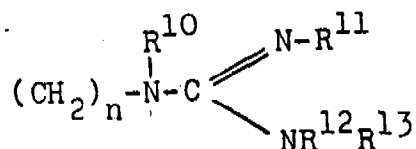


II

III

joissa R^4 ja R^5 ovat samoina tai erilaisina vety- tai halogeeniatomeja, syano-, hydroksi-, karboksi- tai pyridyyli-alkoxy, alkyyli-, aminoalkyyli-

tai hydroksialkyyli-[✓]radikaaleja, kussakin 1-6 hiili-
 atomia, 2-6 hiiliatomia sisältäviä alkoksikarbonyy-
 liradikaaleja, 2-10 hiiliatomia sisältäviä alkyyli-
 aminoalkyyli-[✓]radikaaleja, 3-15 hiiliatomia sisältäviä
 5 dialkyyliaminoalkyyli-[✓]radikaaleja tai fenyyli-[✓]radi-
 kaaleja, joissa valinnaisesti on yhtenä tai kahtena
 substituenttina halogeeniatomeja, nitro-, amino-,
 hydroksi-[✓] karboksi- tai syanoradikaaleja, 1-6 hii-
 liatomia sisältäviä alkyyli-[✓]radikaaleja tai 2-6 hii-
 10 liatomia sisältäviä alkoksikarbonyyli-[✓]radikaaleja,
 tai R^4 ja R^5 muodostavat niihin liittyneiden hiili-
 atomien kanssa mono-, bi- tai trisyklisen, karbo-
 syklisen rengassysteemin, joka voi olla ei-aromaat-
 tinen, osaksi aromaattinen tai täysin aromaattinen
 15 ja jonka aromaattisessa osassa valinnaisesti on yhte-
 nää, kahtena tai kolmena substituenttina halogeeni-
 atomeja, hydroksi-, amino-, syano-, karboksi-,
 karbamoyyli-, nitro- tai ureidoradikaaleja, alkyyli-,
 alkoksi-, haloalkyyli-, alkyyliamino-, hydroksi-
 20 alkyyli-, aminoalkyyli-, alkanoyyliamino- tai
 atsidialkyyli-[✓]radikaaleja, kussakin 1-6 hiiliatomia,
 2-8 hiiliatomia sisältäviä dialkyyliaminoradikaaleja,
 2-10 hiiliatomia sisältäviä alkyyliaminoalkyyli-[✓]radi-
 kaaleja, 3-15 hiiliatomia sisältäviä dialkyyliamino-
 25 alkyyli-[✓]radikaaleja, syanoalkyyli-, karboksialkyyli-,
 karbamoyyli-, alkyyli- tai ureidoalkyyli-[✓]radikaaleja,
 kussakin 2-6 hiiliatomia tai radikaaleja, jotka ovat
 kaavaa

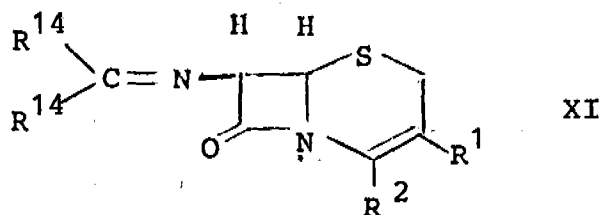


tail $(\text{CH}_2)_n\text{-NHCN}$

$n = 1$
joissa n on 0-6, m on 4-8 ja R^{10} , R^{11} , R^{12} ja R^{13}
ovat samoina tai erilaisina vetyatomeja tai 1-6 hiili-
liatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja, ja R^6 , R^7 ,
 R^8 ja R^9 ovat samoina tai erilaisina vetyatomeja,
karboksi-, syano- tai pyridyyliradikaaleja, 1-6 hiili-
liatomia sisältäviä alkanoyyli- tai hydroksialkyyli-
radikaaleja, 1-10 hiiliatomia sisältäviä alkyylira-
dikaaleja, fenoksisalkyyliradikaaleja, joiden alkyyli-
osassa on 1-6 hiiliatomia ja fenyylirengas on valin-
naisesti substituoitu difenyyylimetyyliradikaalilla,
tai fenyyiliradikaaleja, joissa valinnaisesti on yhte-
nä, kahtena tai kolmena substituenttina halogeeni-
atomeja tai syano-, amino-, karboksi-, karbamoyyli-,
hydroksi-, fenyyli-, fenoksi- tai difenyyylimetyyli-
radikaaleja, alkyyliamino-, alkanoyyliamino-, alkaa-
nisulfonyyliamino-, aminoalkyyli- tai hydroksialkyyliradikaaleja, kussakin 1-6 hiiliatomia, 2-10 hiili-
atomia sisältäviä dialkyyliaminoradikaaleja, 2-6
hiiliatomia sisältäviä alkoksikarbonyyli- tai
alkyylikarbamoyyliradikaaleja tai 3-10 hiiliatomia
sisältäviä dialkyylikarbamoyyliradikaaleja, tai
kun R^7 ja R^8 ovat cis-asemassa, ne muodostavat nii-
hin liittyneiden hiiliatomien kanssa 3-6-jäsenisen

karbocyklisen renkaan, jossa valinnaisesti on yhtenä tai kahtena substituenttina fenyyliradikaaleja tai 1 - 6 hiili-atomia sisältäviä haloalkyyli- ja 4 - 6 -jäseniset renkaat sisältävät valinnaisesti kaksoissidoksen, jonka asema on muualla kuin rengasfuusiokohdassa edellyttäen, että kun yksi radikaaleista R^6 , R^7 , R^8 ja R^9 on karboksiradikaali, muut radikaalit R^6 , R^7 , R^8 ja R^9 ovat vetyatomeja, ja kun kaavan mukainen I yhdiste sisältää vapaan emäksisen tai happaman ryhmän, sen farmaseuttisesti hyväksyttävien vastaavien happo- tai emäsadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että a) yhdisteiden saamiseksi, joissa R^2 on karboksiradikaali tai heterosyklinen, happaman protonin sisältävä radikaali ja joissa valinnaisesti on karboksiradikaali molekyylin toisessa osassa, poistetaan suojaus vastaavasta yhdisteestä, jossa on suojaryhmä tai -ryhmiä happaman vetyatomin tai -atomien asemasta,

b) annetaan yhdisteen, joka on kaava

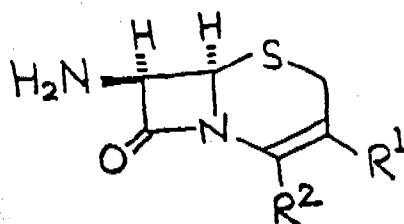


jossa R^{14} on kloori- tai bromiatomi, reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaava



tai, kun A on kaava II, sen tautomeerimuodon kanssa,

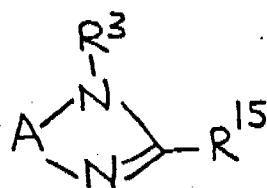
c) annetaan yhdisteen, joka on kaava



XIII

5

reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavaa

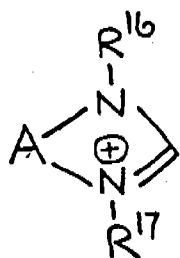


XIV

10

jossa R^{15} on korvautuva ryhmä,

d) yhdisteiden saamiseksi, joissa R^3 on muu kuin vetyatomi, annetaan kaavan XIII yhdisteen reagoia yhdisteen kanssa, joka on kaavaa



XV

20

25

jossa R^{16} on kuten R^3 yllä muussa merkityksessä kuin vetyatomi, R^{17} on korvautuva radikaali ja Z^- on anioni,

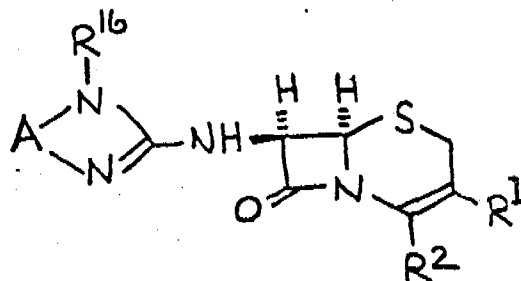
30

e) yhdisteiden saamiseksi, joissa R^1 on kaavaa CH_2Y oleva radikaali, annetaan kaavan I yhdisteen, jossa R^1 on kaavaa CH_2-R^{15} oleva radikaali, jossa R^{15} on korvautuva radikaali, reagoida kaavaa Y-H olevan yhdisteen kanssa,

35

f) yhdisteiden saamiseksi, joissa R^3 on vetyatomi, korvataan radikaali R^{16} vetyatomilla yhdis-

teessä, joka on kaavaa

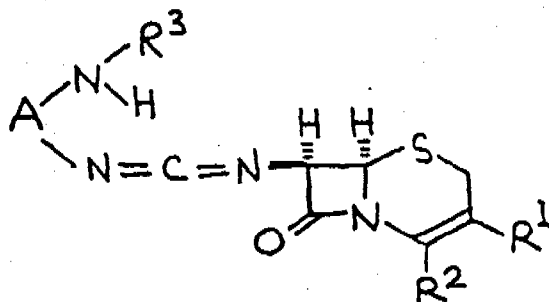


XVI

jossa R^{16} on hydroksi-, metoksi- tai metyyllitioradi-
kaali,

g) yhdisteiden saamiseksi, joissa R^3 on alkyy-
li-, alkanoyyli- tai valinnaisesti substituoitu-fe-
nyylialkyyiliradikaali, alkyloidaan tai asyloidaan
vastaava yhdiste, jossa R^3 on vetyatomi,

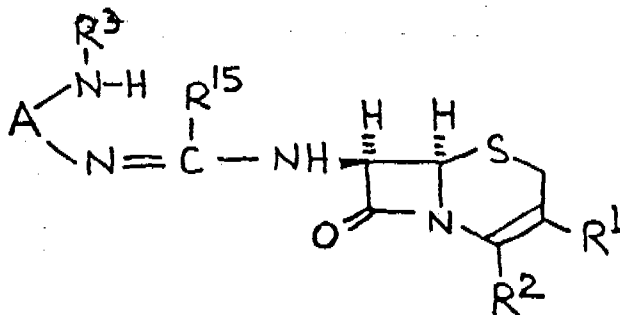
h) syklisoidaan yhdiste, joka on kaavaa



XVII

tai

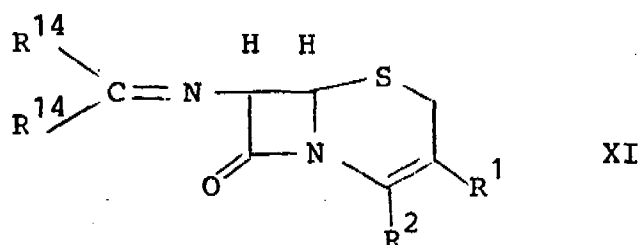
i) syklisoidaan yhdiste, joka on kaavaa



XVIII

tai sen tautomeeri, jossa R^{15} on korvautuva radikaali, ja tämän jälkeen, kun keksinnön menetelmän mukaan kaavan I yhdiste saadaan vapaan hapon, vapaan emäksen tai kahtaisionin muodossa ja halutaan suola, annetaan kaavan I yhdisteen vapaan hapon tai kahtaisionin muodossa reagoida emäksen kanssa ja saadaan farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi tai annetaan kaavan I yhdisteen vapaan emäksen tai kahtaisionin muodossa reagoida hapon kanssa ja saadaan farmaseuttisesti hyväksyttävä anioni.

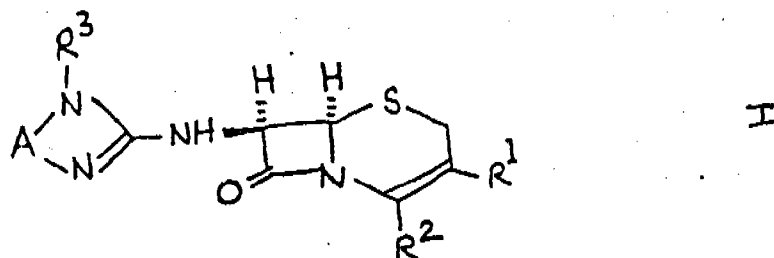
2. Kefalosporiinijohdannainen, tunnettu siitä, että se on kaavaa



jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, R^{14} on kloori- tai bromiatomi ja, kun R^2 on karboksiradikaali, sen esterit.

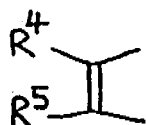
Patentkrav.

1. Kefalosporinderivat med formeln

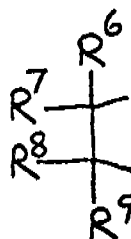


vari R^1 är någon av de inom området kända C-3-substituenterna av antibakteriellt aktiva kefalosporiner;

R^2 är någon av de inom området kända C-4-substituenterna av antibakteriellt aktiva kefalosporiner, R^3 är en väteatom, en hydroxi- eller aminoradikal, en alkyl-, alkanoyl-, alkoxi-, alkanoylamino- eller alkylaminoradikal, var och en med 1-6 kolatomer, en fenylalkylradikal, vari alkyldelen har 1-6 kolatomer, eller en fenylradikal, varvid i de två sistnämnda fenylringen eventuellt substituerats med en metoxiradikal; A är en radikal med formeln



II



III

vari R^4 och R^5 , vilka kan vara lika eller olika, är väte- eller halogenatomer, cyano-, hydroxi- eller pyridylradikaler, alkyl-, aminoalkyl- eller

hydroxialkylradikaler med 1-6 kolatomer, alkoxikarbonylradikaler med 2-6 kolatomer, alkylaminoalkylradikaler med 2-10 kolatomer, dialkylaminoalkylradikaler med 3-15 kolatomer, eller fenylradikaler som eventuellt

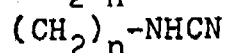
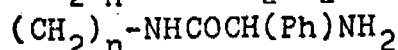
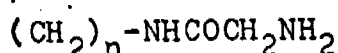
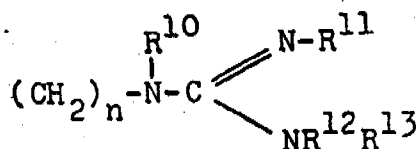
5 substituerats med 1 eller 2 radikaler valda bland halogenatomer, nitro-, amino-, hydroxi-, karboxi- och cyanoradikaler, alkylradikaler med 1-6 kolatomer, och alkoxikarbonylradikaler med 2-6 kolatomer; eller R^4 och R^5 förenas för att tillsammans med

10 kolatomerna, vid vilka de är bundna, bilda ett mono-, bi- eller tricykliskt, karbocykliskt ringsystem, vilket kan vara icke aromatiskt, partiellt aromatiskt eller helt aromatiskt, varvid aromatiska delen av ett dylikt ringsystem eventuellt substituerats

15 med 1, 2 eller 3 radikaler som valts bland halogenatomer, hydroxi-, amino-, cyano-, karboxi-, karbamoyl-, nitro- och ureidoradikaler, alkyl-, alkoxi-, haloalkyl-, alkylamino-, hydroxialkyl-, aminoalkyl-, alkanoylamino- och azidoalkylradikaler, var och en med 1-6 kolatomer,

20 dialkylaminoradikaler med 2-8 kolatomer, alkylaminoalkylradikaler med 2-10 kolatomer, dialkylaminoalkylradikaler med 3-15 kolatomer, cyanoalkyl-, karboxialkyl-, karbamoylalkyl- och ureidoalkylradikaler, var och en med 2-6 kolatomer, och radikaler med

25 formlerna



och

10

15

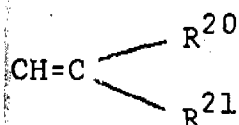
20

25

30

vari n är 0-6, m är 4-8 och R^{10} , R^{11} , R^{12} och R^{13} , vilka kan vara lika eller olika, är väteatomer eller alkylradikaler med 1-6 kolatomer; och R^6 , R^7 , R^8 och R^9 , vilka kan vara lika eller olika, är väteatomer, karboxi-, cyano- eller pyridylradikaler, alkanoyl- eller hydroxialkylradikaler med 1-6 kolatomer, alkylradikaler med 1-10 kolatomer, fenoxialkylradikaler, vari alkyldelen har 1-6 kolatomer och fenylringen eventuellt substituerats med en difenylmetylradikal, eller fenylradikaler, vilka eventuellt substituerats med 1, 2 eller 3 radikaler valda bland halogenatomer och cyano-, amino-, karboxi-, karbamoyl-, hydroxi-, fenyl-, fenoxi- och difenylmetylradikaler, alkylamino-, alkanoylamino-, alkansulfonylamino-,

(b) radikaler med formeln

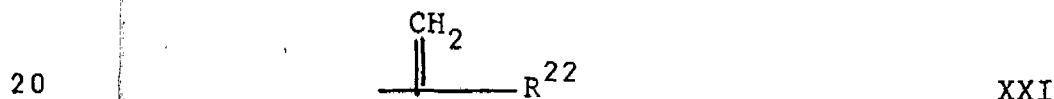


XX

vari R^{20} och R^{21} , vilka kan vara lika eller olika, är väteatomer, alkylradikaler med 1-6 kolatomer, cykloalifatiska radikaler med 5-7 kolatomer, arylradikaler med 7-10 kolatomer (t.ex. bensyl, 2-fenetyl).

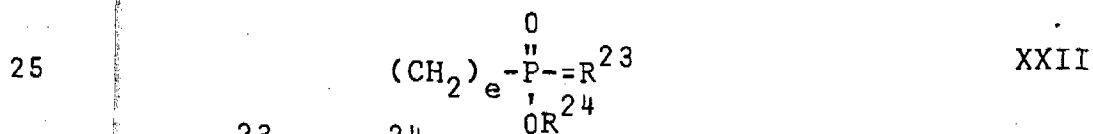
formyl, cyano, karboxi, alkoxikarbonyl med 2-6 kolatomer, sulfo, alkansulfinylradikaler med 1-6 kolatomer, alkansulfonylradikaler med 1-6 kolatomer, alkoxiradikaler med 1-6 kolatomer, alkyltioradikaler med 1-6 kolatomer, karbamoyl, nitro, hydroxialkylradikaler med 1-6 kolatomer, metylkarbamoyloximetyl, bensylkarbamoyloximetyl, alkoximetylradikaler med 2-6 kolatomer, alkyltiometylradikaler med 2-6 kolatomer, 2-haloetoximetyl, cyklopentyloximetyl, bensyloximetyl, alkanoyloximetylradikaler med 3-8 kolatomer och radikaler med formeln CH_2SHet^1 , vari Het^1 är en 1,3,4-tiadiazol-2-yl- eller 1,3,4-oxadiazol-2-yl-radikal, vardera eventuellt substituerade i 5-ställning med en metylradikal, en 1H-triazol-5-yl-radikal som eventuellt substituerats i 1-ställning med en metylradikal eller en 1H-1,2,3-triazol-4-yl-radikal;

(c) radikaler med formeln



vari R^{22} är en cyano-, karboxi- eller alkoxikarbonylradikal med 2-6 kolatomer;

(d) radikaler med formeln



vari R^{23} och R^{24} , vilka kan vara lika eller olika, är väteatomer eller alkylradikaler med 1-6 kolatomer och e är 1-4; och

(e) radikaler med formeln CH_2Y , vari Y är en atom eller en grupp i form av resten av en nukleofil, eller ett derivat av en rest av en nukleofil, varvid en dyklig nukleofil eller ett derivat därav är

A. trialkylaminer med 3-15 kolatomer;

B. heterocykliska aminer med flera än en heteroatom och med åtminstone kväve som heteroatom;

C. pyridiner som eventuellt substituerats med 1-3 substituenten valda bland halogenatomer, 5 alkyllradikaler med 1-6 kolatomer, arylradikaler med 6-10 kolatomer, aralkyllradikaler med 7-11 kolatomer, alkoxialkyllradikaler med 2-10 kolatomer, alkanoyloximetylradikaler med 3-10 kolatomer, 10 formylradikaler, karbamoyllradikaler, alkanoyloxiradikaler med 2-6 kolatomer, alkoxikarbonyllradikaler med 2-6 kolatomer, alkoxiradikaler med 1-6 kolatomer, aryloxiradikaler med 6-10 kolatomer, aralkoxiradikaler med 7-11 kolatomer, alkyltioradikaler med 1-6 kolatomer, aryltioradikaler med 6-10 kolatomer, 15 aralkyltioradikaler med 7-11 kolatomer, cyano, hydroxi, alkylkarbamoyllradikaler med 2-6 kolatomer, dialkylkarbamoyllradikaler med 3-10 kolatomer, (hydroxialkyl)karbamoyllradikaler med 2-6 kolatomer och aminoalkyl- och hydroxialkylradikaler, var och 20 en med 1-6 kolatomer, dialkylaminoradikaler med 2-10 kolatomer, alkoxikarbonyl- och alkylkarbamoyllradikaler med 2-6 kolatomer och dialkylkarbamoyllradikaler med 3-10 kolatomer; eller R^7 och R^8 , då de står i cis-förhållande, 25 förenas för att tillsammans med kolatomen vid vilken de är bundna, bilda en 3-6 komponentig karbocyklisk ring, varvid ringen eventuellt substituerats med 1-2 radikaler valda bland fenylradikaler och haloalkylradikaler med 1-6 kolatomer och 4-6 komponentiga 30 ringen eventuellt innehåller en dubbelbindning i en annan ställning än vid ringfusionen; med villkor att då någon av R^6 , R^7 , R^8 och R^9 är en karboxiradikal är de återstående av R^6 , R^7 , R^8 och R^9 väteatomer;

och varvid föreningen med formeln I innehåller en fri basisk eller sur grupp, samt de farmaceutiskt godtagbara syra- eller basadditionssalten därav.

2. Kefalosporinderivat med den i patentkravet givna formeln I, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är en väte- eller halogenatom, en hydroxi- eller aminoradikal eller en radikal vald bland

(a) alkylradikaler med 1-6 kolatomer, bensyl som eventuellt substituerats med fluor eller metoxi, haloalkylradikaler med 1-6 kolatomer, formyl, karboxi, alkoxiradikaler med 1-6 kolatomer, metyltioradikaler med 1-6 kolatomer, alkylaminoradikaler med 1-6 kolatomer, fenylamino, bensylamino, cykloalkylamino-radikaler med 3-6 kolatomer, cyano-, alkoxikarbonyl-radikaler med 2-6 kolatomer, alkanoylradikaler med 2-6 kolatomer, alkoxikarbonylalkylradikaler med 3-10 kolatomer, alkoxikarbonylaminoradikaler med 2-6 kolatomer, alkyltiokarbonylaminoradikaler med 2-6 kolatomer, piperidino, pyrrolidino, morfolino, alkanoylaminoradikaler med 2-6 kolatomer, ureido, alkylureidoradikaler med 2-6 kolatomer, dialkyl-ureidoradikaler med 3-8 kolatomer, alkansulfinylradikaler med 1-6 kolatomer, alkansulfonylradikaler med 1-6 kolatomer, heterocyklyl eller heterocyklyltio-radikaler, i vilka heterocykeln är en 1,3,4-tiadiazol-2-yl- eller 1,3,4-oxazol-2-yl-, vardera eventuellt substituerade i 5-ställning, en 1H-tetrazol-5-yl-radikal eventuellt som substituerats i 1-ställning, eller en 1H-1,2,3-triazol-4-ylradikal som eventuellt substituerats i 1- eller 5-ställning, varvid de eventuella substituenterna i var och en av dessa heterocyklar är en alkylradikal med 1-6 kolatomer, en sulfoalkylradikal med 1-6 kolatomer, en karboxialkylradikal med 2-6 kolatomer, en haloalkylradikal med 1-6 kolatomer, eller en alkyltioalkylradikal med 3-6

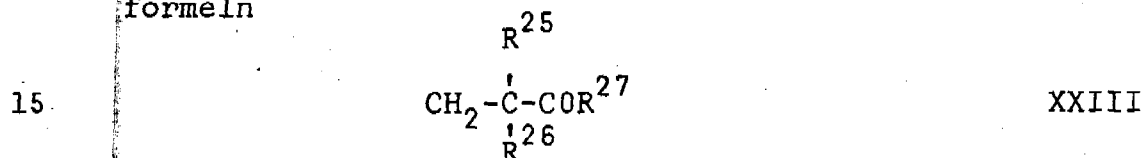
kolatomer eller en pyridazin-3-yl-, oxazol-3-yl-
 eller tiazol-3-yl-radikal, vilka var och en substituerats
 med 1 eller 2 radikaler valda bland alkylradikaler
 med 1-6 kolatomer, haloalkylradikaler med 1-6 kolatomer
 och alkoxikarbonylradikaler med 2-6 kolatomer;
 karbamoylalkylradikaler med 2-6 kolatomer;

D. aziradikaler;

E. amino, alkanoylaminoradikaler med 1-6
 kolatomer och aroylaminoradikaler med 7-11 kolatomer;

F. cyanider, pyrroler och substituerade
 pyrroler;

G. nukleofiler som ger upphov till R^1 och har
 formeln



vari R^{25} och R^{26} , vilka kan vara lika eller olika,
 har valts bland väteatomer och cyano-, alkylradikaler
 med 1-6 kolatomer, alkoxikarbonylradikaler med 2-6
 kolatomer, mono- eller di-arylkoxikarbonylradikaler
 med 8-20 kolatomer, alkanoylradikaler med 2-6 kolatomer,
 aralkylradikaler med 7-11 kolatomer, cyklopentyl-
 och cyklohexylradikaler och fenylnradikaler eventuellt
 substituerade med 1 eller 2 radikaler valda bland
 halogenatomer och alkyl-, alkoxi- och alkylamino-
 radikaler med 1-6 kolatomer, nitro- och aminoradikaler,
 och R^{27} valts bland väte, alkylradikaler med 1-6
 kolatomer, aralkylradikaler med 7-11 kolatomer,
 cyklopentyl- och cyklohexylradikaler, och fenylnradikaler
 som eventuellt substituerats med 1 eller 2 radikaler
 valda bland halogenatomer, alkyl-, alkoxi- och
 alkylaminoradikaler med 1-6 kolatomer;

H. tiourea som eventuellt substituerats med
 en alkylradikal med 1-6 kolatomer, en arylradikal
 med 6-10 kolatomer, en alicyklisk radikal med 5-7

kolatomer eller en heterocyklisk radikal, ditiokarbamater, tioamider substituerade med en alkylradikal med 1-6 kolatomer eller med en arylradikal med 6-10 kolatomer, eller tiosemikarbazider, tiosulfater, aryltiosyror eller heterocykliska tiosyror med upp till 10 kolatomer och dityosyror med formeln



- vari R^{28} och R^{29} , vilka kan vara lika eller olika, är väteatomer, alkylradikaler med 1-6 kolatomer, hydroxialkylradikaler med 2-6 kolatomer, alkylamino-alkylradikaler med 3-8 kolatomer, dialkylamino-alkylradikaler med 4-10 kolatomer eller fenylradikaler, eller R^{28} och R^{29} förenas för bildande av en pyrrolidin-, piperidin- eller morfolinring eller en piperazinring som eventuellt är substituerad i kväveatomen med en eller två (i kvarterad form) radikaler, vilka valda bland alkyl med 1-6 kolatomer och alkenylradikaler med 3-6 kolatomer;
- I. föreningar med formeln $\text{R}^{30}\text{S}(\text{O})_m\text{H}$, vari m är 0, 1 eller 2 och R^{30} är en alkylradikal med 1-6 kolatomer, en alicyklisk radikal med 5-7 kolatomer, en arylradikal med 6-10 kolatomer, vilken eventuellt substituerats med en karboxiradikal, en arylalkylradikal med 7-11 kolatomer eller en 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring (partiellt eller helt omättad) innehållande 1-4 kväveatomer, vilken ring ytterligare kan inkludera (då möjligt) syre- och/eller svavelatomer, varvid kväveatomen eller -atomerna kan vara i oxidform, vilken heterocykliska ring kan kondenseras till en annan heterocyklisk ring inom ramen för samma definition eller kan kondenseras till en bensenring varvid ovannämnda aryl, arylalkyl, heterocykliska eller kondenserade bensenring eventuellt kan vara substituerad (då möjligt) med en eller 2 substituent

valts bland alkylradikaler med 1-6 kolatomer,
 haloalkylradikaler med 1-6 kolatomer, arylradikaler
 med 6-10 kolatomer, alkenylradikaler med 2-6 kolatomer,
 alkoxiradikaler med 1-6 kolatomer, halogenatomer,
 5 oxo-, hydroxi-, merkapto-, amino-, karboxicyano-,
 isotiocyanato-, karbamoyl-, sulfamoyl-, alkoxi-
 karbonylradikaler med 2-6 kolatomer, alkenyloxikarbonyl-
 radikaler med 3-6 kolatomer, aralkylkarbonylradikaler
 med 8-12 kolatomer, aryloxikarbonylradikaler med 7-11
 10 kolatomer, hydroxialkylradikaler med 2-6 kolatomer,
 dihydroxialkylradikaler med 3-6 kolatomer, sulfoamino-
 radikaler och alkansulfonylaminoradikaler med 1-6
 kolatomer och radikaler med formeln $B-R^{31}$, vari B
 är en rak eller förgrenad kedja med 2-8 kolatomer,
 15 vilken kan vara avbruten av en svavel- eller syreatom
 eller av en NH- eller N-alkylradikal med 1-6 kolatomer,
 och R^{31} är en radikal vald bland hydroxi, merkapto,
 cyano, alkylaminoradikaler med 1-6 kolatomer,
 dialkylaminoradikaler med 2-6 kolatomer, alkanoyl-
 20 aminoradikaler med 2-6 kolatomer, karboxi-, sulfo-,
 karbamoyl-, sulfamoyl-, amidino-, guanidino-,
 alkoxikarbonylradikaler med 2-6 kolatomer, alkylkarbamo-
 ylradikaler med 2-6 kolatomer, dialkylkarbamoyl-
 radikaler med 2-6 kolatomer, alkylsulfamoylradikaler
 25 med 1-6 kolatomer, dialkylsulfamoylradikaler med 2-6
 kolatomer, sulfoamino-, ureido-, alkoxiradikaler
 med 1-6 kolatomer, alkyltioradikaler med 1-6 kolatomer,
 alkansulfonylradikaler med 1-6 kolatomer, alkanoyl-
 radikaler med 2-6 kolatomer, och alkanoyloxiradikaler
 30 med 2-6 kolatomer, och radikaler med formeln $-S-R^{32}$,
 vari R^{32} är en alkylradikal med 1-6 kolatomer eller
 en grupp med formeln $B-R^{31}$, vari B och R^{31} har
 ovan angivna betydelser, och radikaler med formeln
 $NR^{33}R^{34}$, vari R^{33} och R^{34} , vilka kan vara lika eller
 35 olika, valts bland alkylradikaler med 1-6 kolatomer,
 grupper med formeln $B-R^{31}$, vari B och R^{31} har ovan

angivna definitioner, alkoxikarbonylradikaler med 1-6 kolatomer, alkanoylradikaler med 2-6 kolatomer, karbamoyl, alkylkarbamoylradikaler med 2-6 kolatomer, och dialkylkarbamoylradikaler med 3-10 kolatomer;

5 J. radikaler med formeln $R^{35}-OH$, vari R^{35}

är en väteatom, en alkylradikal med 1-6 kolatomer, en alkenylradikal med 3-6 kolatomer, alkynylradikal med 3-6 kolatomer, en cykloalkylradikal med 5-7 kolatomer, en cykloalkylalkylradikal med 6-12 kolatomer,

10 en arylradikal med 6-10 kolatomer, en arylalkylradikal med 7-11 kolatomer eller en furfurylradikal, vilka var och en kan vara substituerad med 1 eller 2 radikaler valda bland halogenatomer, alkylradikaler med 1-6 kolatomer, nitro, hydroxi, karboxi, alkanoyloxiradi-

15 kaler med 2-6 kolatomer, alkoxikarbonylradikaler med 2-6 kolatomer, alkanoylradikaler med 2-6 kolatomer, alkansulfonylradikaler med 1-6 kolatomer, alkoxisulfonylradikaler med 1-6 kolatomer, amino, alkylaminoradikaler med 1-6 kolatomer, alkanoylaminoradikaler med 2-6 kolatomer eller R^{35} är en karbamoylradikal;

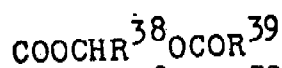
K. radikaler med formeln $R^{36}-Q-COOH$, vari Q är en direkt bindning, en syre- eller svavelatom eller en NH-radikal och R^{36} är

25 (i) en väteatom, en alkylradikal med 1-6 kolatomer, vilken kan vara avbruten av en syre- eller svavelatom eller av en NH-grupp eller substituerad med en cyano-, karboxi-, metoxikarbonyl-, etoxikarbonyl-, hydroxi-, karboxikarbonyl-, halogen- eller aminoradikal;

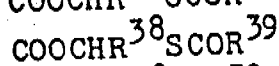
30 (ii) en alkenylradikal med 2-6 kolatomer, vilken kan vara avbruten av en syre- eller svavelatom eller av en NH-grupp;

(iii) en fenyl-, hydroxifenyl-, klorfenyl-,
fluorfenyl-, tolyl-, nitrofenyl-, aminofenyl-,
metoxifenyl-, metyltiofenyl-, tienyl-, pyridyl-,
cyklohexyl-, cyklopentyl-, sydnonyl-, naftyl- eller
etoxinaftylradikal; eller

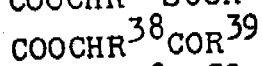
(iv) $R^{37}-(CH_2)_q$, vari R^{37} har samma betydelse
som R^{36} i (i) ovan och q är 1-4;
 R^2 är en karboxiradikal, en radikal med formeln



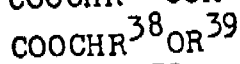
XXV



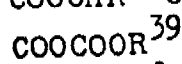
XXVI



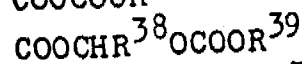
XXVII



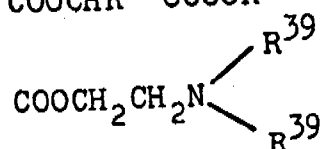
XXVIII



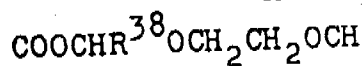
XXIX



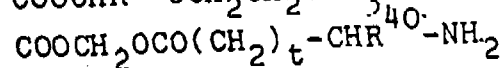
XXX



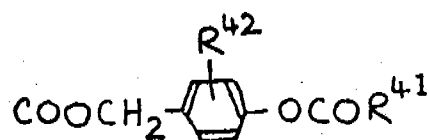
XXXI



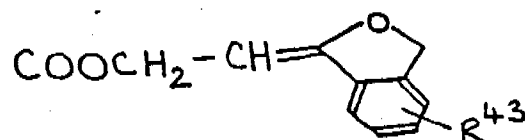
XXXII



XXXIII

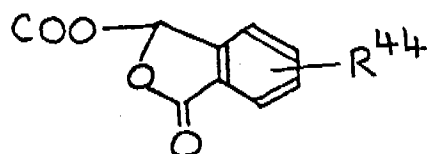


XXXIV



XXXV

eller



XXXVI

- vari R^{38} är en väteatom eller en alkylradikal med 1-6
 kolatomer, R^{39} är en alkylradikal med 1-6 kolatomer,
 R^{40} är en väteatom, en alkylradikal med 1-6 kolatomer,
 en arylalkylradikal med 7-11 kolatomer eller en
 5 alkoxikarbonylradikal med 2-6 kolatomer, t är 0
 eller 1, R^{41} är en alkylradikal med 1-6 kolatomer,
 en arylradikal med 6-10 kolatomer eller en aralkyl-
 radikal med 7-11 kolatomer, R^{42} är en väteatom eller
 en, två eller tre radikaler som valts bland halogen-
 10 atomer och nitro-, cyano-, alkyl-, alkoxi-, alkyltio-,
 alkylsulfinyl- och alkansulfonylradikaler, vilka
 var och en har 1-6 kolatomer, alkoxikarbonyl-,
 alkoxitiokarbonyl- och acylaminoradikaler, vilka
 var och en har 2-6 kolatomer, aryl-, aryloxi-,
 15 aryltio-, arylsulfinyl- och arylsulfonylradikaler,
 vilka var och en har 6-10 kolatomer, och aryloxi-
 karbonyl-, aryltiokarbonyl- och aryloxitokarbonyl-
 radikaler, envar med 7-11 kolatomer, R^{43} är en
 väteatom eller har någon av ovan för R^{41} angivna
 20 betydelser och R^{44} är en väteatom eller en, två
 eller tre radikaler som valts bland halogenatomer
 och alkyl- och alkoxiradikaler, var och en med 1-6
 kolatomer eller R^2 är en tetrazol5-yl-radikal;
 R^3 är en väteatom eller en hydroxi-, amino-, metyl-,
 25 etyl-, isopropyl-, acetyl-, metoxi-, etoxi-, acetylamino-,
 metylamino-, etylamino-, isopropylamino-, bensyl-,
 4-metoxibensyl-, fenyl- eller 4-metoxifenylradikal;
 R^4 eller R^5 är en väte-, fluor-, klor- eller bromatom
 eller en radikal cyano, hydroxi, karboxi, 2-pyridyl,
 30 3-pyridyl, 4-pyridyl, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl,
 n-butyl, aminometyl, 1-aminoetyl, 2-aminoetyl,
 1-aminopropyl, 2-aminopropyl, 3-aminopropyl, hydroxi-
 metyl, 1-hydroxietyl, 2-hydroxietyl, 3-hydroxietyl,
 metoxikarbonyl, etoxikarbonyl, metylaminometyl,
 35 1-metylaminometyl, 2-metylaminometyl, etylaminometyl,

- 1-etylaminooetyl, 2-etylaminooetyl, dimetylaminooetyl,
 1-dimetylaminooetyl, 2-dimetylaminooetyl, 3-dimetyl-
 aminopropyl, dietylaminooetyl, 1-dietylaminooetyl,
 2-dietylaminooetyl, 3-dietylaminopropyl, fenyl, 2-,
 5 3- eller 4-fluorfenyl, 2-, 3- eller 4-klorfenyl, 2-,
 3- eller 4-bromfenyl, 2-, 3- eller 4-nitrofenyl,
 2-, 3- eller 4-aminofenyl, 2-, 3- eller 4-hydroxifenyl,
 2-, 3- eller 4-karboxifenyl, 2-, 3- eller 4-cyanofenyl,
 2-, 3- eller 4-metylfenyl, 2-, 3- eller 4-metoxi-
 10 karbonylfenyl, 2,4-difluorfenyl, 3,4-difluorfenyl,
 2,4-diklorfenyl, 3,4-diklorfenyl, 2,4-dibromfenyl,
 3,4-dibromfenyl, 2,4-dinitrofenyl, 3,4-dinitrofenyl,
 2,4-diaminofenyl, 3,4-diaminofenyl, 2,4-dihydroxi-
 fenyl, 3,4-dihydroxifenyl, 2,4-dikarboxifenyl, 3,4-
 dikarboxifenyl, 2,4-dicyanofenyl, 3,4-dicyanofenyl,
 15 2,4-dimetylfenyl, 3,4-dimetylfenyl, 2,4-dimetoxi-
 karbonylfenyl, 3,4-dimetoxikarbonylfenyl, 2-klor-
 4-nitrofenyl, 2-nitro-4-klorfenyl, 2-klor-4-amino-
 fenyl, 2-amino-4-klorfenyl, 2-klor-4-hydroxifenyl,
 2-hydroxi-4-klorfenyl, 2-klor-4-karboxifenyl, 2-karboxi-
 20 4-klorfenyl, 2-klor-4-cyanofenyl, 2-cyano-4-klor-
 fenyl, 2-klor-4-metylfenyl, 2-metyl-4-klorfenyl,
 2-klor-4-metoxikarbonylfenyl, 2-metoxikarbonyl-4-
 klorfenyl, 2-nitro-4-aminofenyl, 2-amino-4-nitrofenyl,
 2-nitro-4-hydroxifenyl, 2-hydroxi-4-nitrofenyl, 2-
 25 nitro-4-karboxifenyl, 2-karboxi-4-nitrofenyl, 2-nitro-
 4-cyanofenyl, 2-cyano-4-nitrofenyl, 2-nitro-4-metyl-
 fenyl, 2-metyl-4-nitrofenyl, 2-nitro-4-metoxi-
 karbonylfenyl, 2-metoxikarbonyl-4-nitrofenyl, 2-
 amino-4-hydroxifenyl, 2-hydroxi-4-aminofenyl, 2-amino-
 30 4-karboxifenyl, 2-karboxi-4-aminofenyl, 2-amino-4-
 cyanofenyl, 2-cyano-4-aminofenyl, 2-amino-4-metyl-
 fenyl, 2-metyl-4-aminofenyl, 2-amino-4-metoxikarbonyl-
 fenyl, 2-metoxikarbonyl-4-aminofenyl, 2-hydroxi-4-
 karboxifenyl, 2-karboxi-4-hydroxifenyl, 2-hydroxi-4-
 35 cyanofenyl, 2-cyano-4-hydroxifenyl, 2-hydroxi-4-

metylfenyl, 2-metyl-4-hydroxifenyl, 2-hydroxi-4-
 metoxikarbonylfenyl, 2-metoxikarbonyl-4-hydroxifenyl,
 2-karboxi-4-cyanofenyl, 2-cyano-4-karboxifenyl,
 2-karboxi-4-metylfenyl, 2-metyl-4-karboxifenyl,
 5 2-karboxi-4-metoxikarbonylfenyl, 2-metoxikarbonyl-
 4-karboxifenyl, 2-cyano-4-metylfenyl, 2-metyl-4-
 cyanofenyl, 2-metyl-4-metoxikarbonylfenyl eller
 2-metoxikarbonyl-4-metylfenyl eller R^4 och R^5
 förenas för att tillsammans med kväveatomerna, vid
 10 vilka de är bundna, bilda en cyklobuten-, cyklopenten-,
 cyklohexan-, cyklohexa-1,3-dien-, cyklohexa-1,4-dien-
 eller bensenring eller ett naftalen- eller
 dihydroacenaftalenringsystem, varvid aromatiska
 delen av ett dylikt ringsystem eventuellt substituerats
 15 med 1, 2 eller 3 radikaler valda bland fluor-, klor-
 och bromatomer och hydroxi-, amino-, cyano-, karboxi-,
 karbamoyl-, nitro-, ureido-, metyl-, etyl-, n-propyl-,
 isopropyl-, metoxi-, etoxi-, isopropoxi-, fluormetyl-,
 klormetyl-, trifluormetyl-, triklormetyl-, metylamino-,
 20 etylamino-, hydroximetyl-, 1-hydroxietyl-, 2-hydroxietyl-,
 3-hydroxietyl-, aminometyl-, 1-aminometyl-, 2-aminoetyl-,
 3-aminopropyl-, acetylamino-, propionylamino-,
 oxidometyl-, 2-azidoetyl-, dimetylamino-, dietylamino-,
 metylaminometyl-, etylaminometyl-, 1-metylaminoetyl-,
 25 2-metylaminoetyl-, 1-etylaminoetyl-, 2-etylaminoetyl-,
 dimetylaminoetyl-, dietylaminoetyl-, 1-dimetyl-
 aminoetyl-, 2-dimetylaminoetyl-, 1-dietylaminoetyl-,
 2-dietylaminoetyl-, cyanometyl-, 1-cyanoetyl-:
 2-cyanoetyl-, karboximetyl-: 1-karboxietyl-, 2-karboxi-
 30 etyl-, 2-karboxietyl-, karbamoylmetyl-, 1-karbamoyl-
 etyl-, 2-karbamoyletyl-, ureidometyl-, 1-ureidoetyl-,
 2-ureidoetylradikaler, en radikal med den i patentkravet
 1 givna formeln IV, en radikal med den i patentkravet 1
 givna formeln V, vari n är 0 eller 1 och m är 5, 6
 35 eller 7, en radikal med den i patentkravet 1 givna

formeln VI, vari n är 0 eller 1, och R^{10} , R^{11} , R^{12} och R^{13} alla är väteatomer eller en eller flera av R^{10} , R^{11} , R^{12} och R^{13} är metylradikaler, en radikal med den i patentkravet 1 givna formeln VII, vari n är 0 eller 1, en radikal med den i patentkravet 1 givna formeln VIII, vari n är 0 eller 1 och radikalen med den i patentkravet 1 givna formeln IX, vari n är 0 eller 1; R^6 , R^7 , R^8 eller R^9 är en väteatom eller en radikal cyano, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, acetyl, propionyl, hydroximetyl, 1-hydroxietyl, 2-hydroxietyl, 3-hydroxietyl, metyl, etyl, n -propyl, i -propyl, n -butyl, n -hexyl, fenoximetyl, 1-fenoxietyl, 2-fenoxietyl, (difenylmetyl)fenoximetyl, fenyl, 2-, 3- eller 4-fluorfenyl, 2-, 3- eller 4-klorfenyl, 2-, 3- eller 4-bromifenyl, 2-, 3- eller 4-cyanofenyl, 2-, 3- eller 4-aminofenyl, 2-, 3- eller 4-karboxifenyl, 2-, 3- eller 4-karbamoylfenyl, 2-, 3- eller 4-hydroxifenyl, 3,4-dihydroxifenyl, 2-, 3- eller 4-fenylfenyl, 2-, 3- eller 4-fenoxifenyl, 2-, 3- eller 4-difenylmetylfenyl, 2-, 3- eller 4-metylaminofenyl, 2-, 3- eller 4-acetylaminofenyl, 2-, 3- eller 4-metansulfonylaminofenyl, 2-, 3- eller 4-aminometylfenyl, 2-, 3- eller 4-(2-aminoetyl)fenyl, 2-, 3- eller 4-hydroximetylfenyl, 2-, 3- eller 4-dimetylaminofenyl, 2-, 3- eller 4-dietylaminofenyl, 2-, 3- eller 4-metoxikarbonylfenyl, 2-, 3- eller 4-etoxikarbonylfenyl, 2-, 3- eller 4-metylkarbamoylfenyl, 2-, 3- eller 4-etylkarbamoylfenyl, 2-, 3- eller 4-dimetylkarbamoylfenyl, eller 2-, 3- eller 4-dietylkarbamoylfenyl eller R^7 och R^8 förenas då de står i cis-förhållande för att tillsammans med kolatomerna, vid vilka de är bundna, bilda en cyklopropan-, cyklobutan-, cyklobuten-, cyklopentan-, cyklopenten-, cyklohexan-, cyklohex-3-en-, cyklohex-4-en-, 3-fenylcyklopropan-,

3,3-difenylcyklopropan-, 3-trifluormetylcyklopropan-,
 3,3-di(trifluormetyl)cyklopropan-, 3-fenyl-3-
 trifluormetylcyklopropan-, 3-fenylcyklobutan-,
 3,3-difenylcyklobutan-, 3,4-difenylcyklobutan-,
 5 3-trifluormetylcyklobutan-, 3,3-di(trifluormetyl)-
 cyklobutan-, 3,4-di(trifluormetyl)cyklobutan-,
 3-fenylcyklobut-3-en-, 3,4-difenylcyklobut-3-en-,
 3-trifluorcyklobut-3-en-, 3,4-di(trifluor)cyklobut-
 3-en-, 3-fenylcyklohexan-, 3,3-difenylcyklohexan-,
 10 3,4-difenylcyklohexan-, 3-trifluorcyklohexan- eller
 3,4-ditrifluorcyklohexanring, eller R^6 är en
 karboxiradikal och R^7 , R^8 och R^9 är väteatomer,
 och då föreningarna med formeln I innehåller en fri
 basisk eller sur grupp, de farmaceutiskt godtagbara
 15 syre- eller basadditionssalten därav.

3. Kefalosporinderivat enligt patentkravet 1
 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 är
 en karboxiradikal eller acetoximetyl- eller pivaloyl-
 oximetylestern därav.

20 4. Kefalosporinderivat enligt något av
 patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav,
 att R^3 är en väteatom.

5. Kefalosporinderivat enligt något av
 patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav,
 25 att $A<$ är en radikal med formeln II, vari R^4 och R^5
 förenas för bildande av ett eventuellt substituerat
 aromatiskt ringsystem.

6. Kefalosporinderivat enligt något av
 patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav,
 30 att $A<$ är en radikal med formeln II, vari R^4 och R^5
 är väte eller halogenatomer eller cyano-, hydroxi-,
 karboxi-, pyridyl-, alkyl-, aminoalkyl-, hydroxialkyl-,
 alkoxikarbonyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-
 eller eventuellt substituerade fenylradikaler,
 35 eller R^4 och R^5 förenas för bildande av ett icke
 aromatiskt ringsystem.

7. Kefalosporinderivat enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att A< är en radikal med formeln II, vari R^4 och R^5 är väte eller halogenatomer eller cyano-, hydroxi-,
 5 karboxi-, karboxi-, pyridyl-, alkyl-, aminoalkyl-, hydroxialkyl-, alkoxikarbonyl-, alkylaminoalkyl-, dialkylaminoalkyl- eller eventuellt substituerade fenylnadikaler, eller R^4 och R^5 förenas för bildande av ett icke aromatiskt ringsystem, med villkor att
 10 ätmistone någöndera av R^4 och R^5 är annat än en väteatom.

8. Kefalosporinderivat enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att A< är en radikal med formeln III.

15 9. Kefalosporinderivat enligt något av patentkraven 5-8, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är en radikal med formeln CH_2-Y , vari Y deriverats från en syre- eller svavelnukleofil.

20 10. Kefalosporinderivat enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att A< är en radikal med formeln II, vari R^4 och R^5 förenas för bildande av en bensenring, vilken eventuellt substituerats i 5-ställning (bensimidazolnumrering) med en hydroxiradikal eller aminoalkylradikal med 1-6 kolatomer,
 25 eller med en radikal med formeln V, VI, VII, VIII eller IX.

11. Kefalosporinderivat enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att A< är en radikal med formeln II, vari R^4 är en väteatom, en alkyl-
 30 radikal med 1-6 kolatomer, en hydroxialkylradikal med 1-6 kolatomer eller en aminoalkylradikal med 1-6 kolatomer och R^5 är en väteatom, eller R^4 och R^5 är vardera alkylradikaler med 1-6 kolatomer.

12. Kefalosporinderivat enligt patentkravet 9,
 35 k ä n n e t e c k n a t därav, att A< är en radikal med formeln II, vari R^4 är en alkylradikal med 1-6

kolatomer, en hydroxialkylradikal med 1-6 kolatomer eller en aminoalkylradikal med 1-6 kolatomer och R^5 är en väteatom eller R^4 och R^5 är vardera alkylradikaler med 1-6 kolatomer.

5 13. Kefalosporinderivat enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att $A<$ är en radikal med formeln III, vari R^6 och R^9 är väteatomer och R^7 och R^8 förenas för bildande av en cyklopropanring, eller R^6 , R^8 och R^9 är väteatomer och R^7 är en
10 fenylradikal eventuellt substituerad med en amino- eller cyanoradikal, en alkylaminoalkylradikal med 1-6 kolatomer eller en dialkylaminoradikal med 2-10 kolatomer.

15 14. Kefalosporinderivat enligt något av patentkraven 1-8 och 10-13, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är en väte- eller kloratom, eller en radikal metoxi, acetoximetyl, karbamoyloximetyl, pyridiniummetyl, (4-karbamoyl)pyridiniummetyl, 1-metyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl, 1-karboximetyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl, 1-(2-dimetylamino)etyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl, 1-sulfometyl-1H-tetrazol-6-yltiometyl, 1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl, 1-(2,2,2-trifluor)etyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl, 1-fenyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl, 1-(2-metyltio)etyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl, 1,3,4-tiadiazol-2-yltiometyl, 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yltiometyl, 4-metyl-5-karboximetyltiazol-2-yltiometyl, 1H-1,2,3-triazol-4-yltiometyl, 5-trifluormetyl-2H-1,2,4-triazol-3-yltiometyl, 4,6-dimetylpyrimid-2-yltiometyl, 2-tiazolin-2-yltiometyl, benzoxazol-2-yltiometyl, benzotiazol-2-yltiometyl, 2-karboxifenyltiometyl, (6-hydroxi-2-metyl-5-oxo-2H-1,2,4-triazin-3-yl)tiometyl (6-hydroxi-4-metyl-5-oxo-2H-1,2,4-triazin-3-yl)tiometyl, (6-karboximetyl-7-hydroxipyrrolo/1,2,b/pyridazin-2-yl)tiometyl
25 eller 1,2,3-tiadiazol-5-yltiometyl.
30
35

15. Kefalosporinderivat, k ä n n e t e c k n a t
därav, att det valts bland 3-acetoximetyl-7-(5-
hydroxibenzimidazolyl-2-yl)aminokef-3-em-4-karbonsyra;
3-asetoximetyl-7-(5-aminometylbenzimidazol-2-yl)-
5 aminokef-3-em-4-karbonsyra; och
7-(5-hydroxibenzimidazol-2-yl)amino-3-(1-metyl-1H-
tetrazol-5-yl)tiometylkef-3-em-4-karbonsyra;
och de farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalten
och basadditionssalten därav.
- 10 16. Kefalosporinderivat, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att det valts bland
3-/1-(2-dimetylamino)etyl-1H-tetrazol-5-yl/tiometyl-
7-imidazol-2-ylaminokef-3-em-4-karbonsyra;
3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)tiometyl-7-imidazol-2-yl-
15 aminoef-3-em-4-karbonsyra;
3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)tiometyl-7-(imidazol-
2-yl)aminokef-3-em-4-karbonsyra;
3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)tiometyl-7-(imidazol-2-
yl)aminokef-3-em-4-karbonsyra;
20 3-(1-karboximetyl-1H-tetrazol-5-yl)tiometyl-7-
(imidazol-2-yl)aminokef-3-em-4-karbonsyra;
7-(imidazol-2-yl)amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-yl)-
tiometylkef-3-em-4-karbonsyra;
7-(imidazol-2-yl)amino-3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-
25 tiometylkef-3-em-4-karbonsyra;
7-(imidazol-2-yl)amino-3-(1-sulfometyl-1H-tetrazol-
5-yl)tiometylkef-3-em-4-karbonsyra;
7-(imidazol-2-yl)amino-3-(1-isopropyl-1H-tetrazol-
5-yl)tiometylkef-3-em-4-karbonsyra;
30 7-(imidazol-2-yl)amino-3-/1-(2,2,2-trifluor)etyl-1H-
tetrazol-5-yl/tiometylkef-3-em-4-karbonsyra;
7-(imidazol-2-yl)amino-3-/1-(2-metyltio)etyl-1H-
tetrazol-5-yl/tiometylkef-3-em-4-karbonsyra; och
7-(imidazol-2-yl)amino-3-(5-trifluormetyl-1H-1,2,4-
35 triazol-3-yl)tiometylkef-3-em-4-karbonsyra;

och de farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalten
och basadditionssalten därav.

17. Kefalosporinderivat, k ä n n e t e c k n a t
därav, att det valts bland

- 5 7-(4-metylimidazol-2-yl)amino-3-(5-metyl-1,3,4-tia-
diazol-2-yl)tiometylkef-3-em-4-karbonsyra;
7-(d-metylimidazol-2-yl)amino-3-(1H-1,2,3-triazol-4-
yl)tiometylkef-3-em-4-karbonsyra;
7-(4,5-dimetylimidazol-2-yl)amino-3-(5-metyl-1,3,4-
10 tiadiazol-2-yl)tiometylkef-3-em-4-karbonsyra; och
3-acetoximetyl-7-(4-hydroximetylimidazol-2-yl)amino-
kef-3-em-4-karbonsyra;

och de farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalten
och basadditionssalten därav.

- 15 18. Kefalosporinderivat, k ä n n e t e c k n a t
därav, att det valts bland

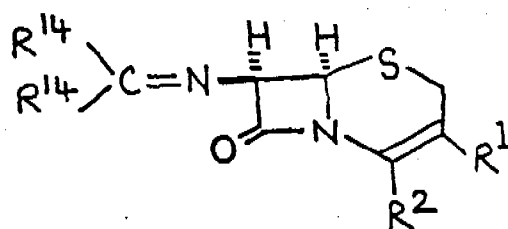
- 7-(2-imidazolin-2-yl)amino-3-metylkef-3-em-4-karbonsyra;
7-(4-fenyl-2-imidazolin-2-yl)amino-3-metylkef-3-em-
4-karbonsyra;
20 7-/4-(4-cyano)fenyl-2-imidazolin-2-yl/amino-3-metyl-
kef-3-em-4-karbonsyra;
7-/4-(4-dimetylamino)fenyl-2-imidazolin-2-yl/amino-
3-metylkef-3-em-4-karbonsyra;
7-(2,4-diazabicyklo/3,1,0/hex-2-en-3-yl)amino-3-metyl-
25 kef-3-em-4-karbonsyra;
7-(2,4-diazabicyklo/3,1,0/hex-2-en-3-yl)amino-3-(5-
metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)tiometylkef-3-em-4-karbon-
syra;
7-(2,4-diazabicyklo/3,1,0/hex-2-en-3-yl)amino-3-(1-
30 metyl-1H-tetrazol-5-yl)tiometylkef-3-em-4-karbonsyra;
och de farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalten
och basadditionssalten därav.

19. Förfarande för framställning av kefalosporin-derivat med formeln I enligt patenkravet 1,

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

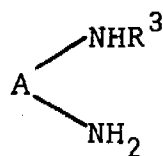
- (a) för sådana föreningar, vari R^2 är en
 5 karboxiradikal eller en heterocyklisk radikal som
 uppbär en sur proton och det eventuellt föreligger
 en karboxiradikal i en annan del av molekylen,
 avlägsnar skyddsgrupperna i en motsvarande förening
 som bär en skyddsgrupp eller -grupper på platsen
 10 för sura väteatomen eller atomerna;

(b) reagerar en förening med formeln



XI

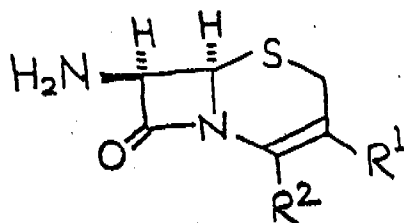
vari R^{14} är en klor- eller bromatom, med en förening
 med formeln



XII

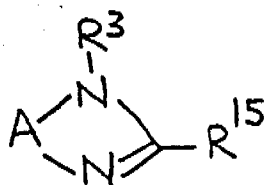
eller, då A har formeln II, en formell tautomer därav;

(c) reagerar en förening med formeln



XIII

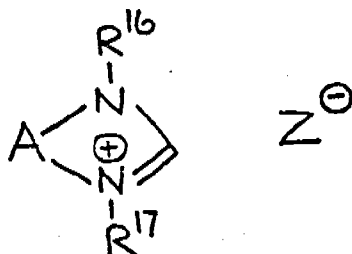
med en förening med formeln



XIV

vari R^{15} är en undanträngbar radikal;

(d) för sådana föreningar, vari R^3 är annat än en väteatom, reagerar en förening med formeln XIII med en förening med formeln



XV

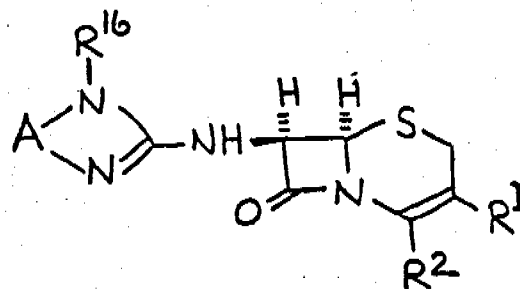
vari R^{16} har betydelsen som ovan givits för R^3 men annat än en väteatom, R^{17} är en undanträngbar radikal och Z^- är en anjon;

(e) för sådana föreningar, vari R^1 är en radikal med formeln CH_2Y , reagerar en förening med formeln I, vari R^1 är en radikal med formeln CH_2-R^{15} , vari R^{15} är en undanträngbar radikal, med en förening med formeln $Y-H$;

(f) för sådana föreningar, vari R^3 är en väteatom, ersätter radikalen R^{16} i en förening med

formeln

5



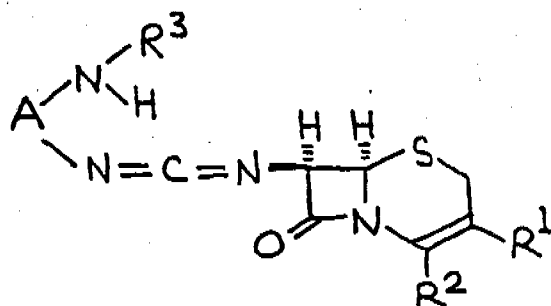
XVI

10 med väte, varvid R^{16} är en hydroxi-, metoxi- eller metyltioradikal;

(g) för sådana föreningar, vari R^3 är en alkyl-, alkanoyl- eller eventuellt substituerad fenylalkylradikal, alkylerar eller acylerar motsvarande förening,
15 vari R^3 är en väteatom;

(h) cykliserar en förening med formeln

20

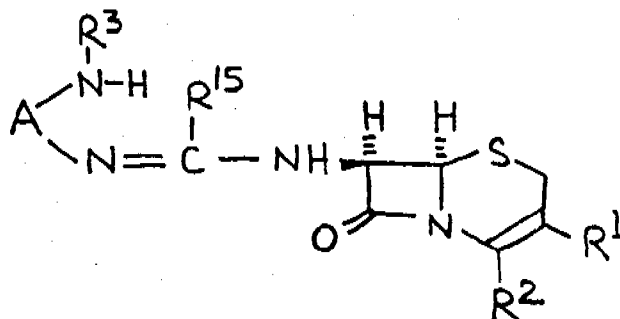


XVII

25 eller

(i) cykliserar en förening med formeln

30

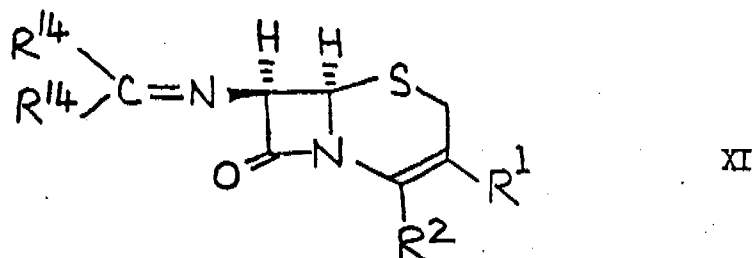


XVIII

eller en tautomer därav, vari R^{15} är en undanträngbar
radikal; varefter då förfarandet enligt uppfinningen
framställer föreningen med formeln I i form av
fria syran eller fria basen, eller som hybridjon,
och då ett salt erfordras, reageras förningen med
formeln I som fri syra eller i hybridjonform med
en bas som avger en farmaceutiskt godtagbar katjon,
eller föreningen med formeln I reageras som fri
bas eller i hybridjonform med en syra som avger
en farmaceutiskt godtagbar anjon.

20. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att den omfattar ett kefalosporin-
derivat enligt patentkravet 1 i förening med ett
farmaceutiskt godtagbart utspädningsmedel eller
en dito bärare.

21. Kela fosporinderivat med formeln



25 vari R^1 , R^2 och R^3 har de i patentkravet 1 givna
betydelserna, R^{14} är en klor- eller bromatom, och,
då R^2 är en karboxiradikal, estrarna därav.