(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 891498 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 891498

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D501/46
C07D501/34

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **29.03.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **29.03.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.10.1989**

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

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

31.03.1988 US 175471
24.05.1988 US 197943
07.02.1989 EP 89102071

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **F. Hoffmann-La Roche AG,** 4002 Basel, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Albrecht, Harry Allen,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Keith, Dennis Dalton,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Konzelmann, Frederick Martin,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 • **Rossman, Pamela Loreen,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
5 • **Wei, Chung-Chen,** Cedar Knolls, NJ 07927, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
6 • **Weigele, Mandred,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
7 • **Yang, Roxana,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

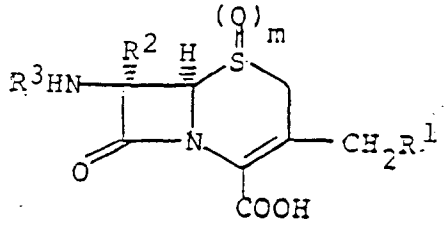
(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

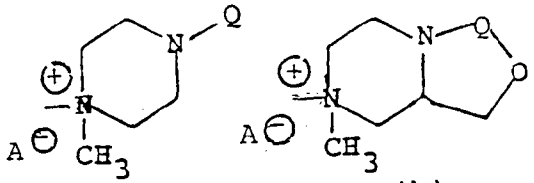
Asyylijohdannaisia

Esillä oleva keksintö koskee asyylijohdannaisia, joilla on yleinen kaava



I

jossa R^1 tarkoittaa substituoitua N-heterosykliä, jolla on jokin kaavoista

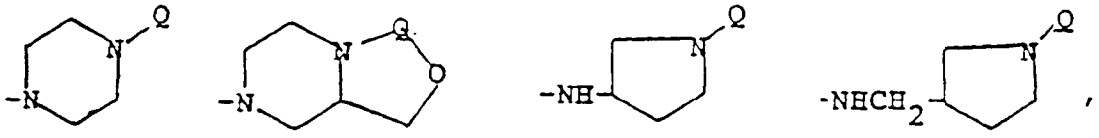


(a) (b)



(c)

joissa R^{10} tarkoittaa ryhmiä



(c_1) (c_2) (c_3) (c_4)

ja Q tarkoittaa substituoitua kinolyyli- tai naftyridinyyliryhmää, jolloin N-heterosykli voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai useammalla alemmalla alkyyliryhmällä; ja jossa kaavassa I lisäksi R^2 tarkoittaa vetyä, alempaa alkoksia, alempaa alkyylitioa tai alempaa alkanoyyliaminoa, R^3 tarkoittaa asyyliryhmää, m tarkoittaa lukuja 0, 1 tai 2 ja A tarkoittaa farmaseuttisesti hyväksyttävää anionia,

samoin kuin näiden yhdisteiden helposti hydrolysoitavia

estereitä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja kaavan I mukaisten yhdisteiden hydraatteja, vastaavasti niiden estereitä ja suoloja.

Ilmaisu "alempi alkyyli" tai "alkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haarautuneita hiilivetyryhmiä, joissa on 1 - 8, edullisesti 1 - 4 hiiliatomia, esim. metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, t-butyyliä tai näiden kaltaisia.

Ilmisu "alempi alkoksi" tai "alkoksi" tarkoittaa suoraketjuisia tai haarautuneita hiilivetyoksiryhmiä, joissa alkyylitähteellä on edellä esitetty merkitys. Esimerkkejä ovat metoksi, etoksi, n-propoksi ja näiden kaltaiset.

Ilmaisu "halogeeni" tarkoittaa klooria, bromia, jodia tai fluoria, mikäli sitä ei ole toisin määritelty.

Ilmaisu "aryyli" tarkoittaa mahdollisesti substituoitua aromaattista tähdettä, kuten esim. fenyyliä, tolyyliä, ksylyyliä, mesityyliä, kumyyliä (isopropyylifenyyliä), naftyyliä ja näiden kaltaisia, jolloin aryyliryhmässä voi olla esim. 1 - 3 sopivaa substituenttia, kuten halogeeniä (esim. fluoria, klooria, bromia), hydroksia tai näiden kaltaisia.

Ilmaisu "alempi alkanoyyli" tai "alkanoyyli" tarkoittaa tähdettä, jolla on yleinen kaava

$$R^{25}\text{-CO-}$$

jossa R^{25} tarkoittaa vetyä tai C_{1-6}-alkyyliä. Esimerkkejä näistä ryhmistä ovat formyyli, asetyyli, propionyyli, n-butyryyli ja näiden kaltaiset.

Ilmaisu "substituoitu fenyyli" tarkoittaa mono- tai disubstituoitua fenyyliryhmää, jolloin substituentteina tulevat kysymykseen halogeeni (esim. kloori, bromi, fluori) alempi alkyyli, amino, nitro tai trifluorimetyyli.

Ilmaisu "substituoitu alkyyli" tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää, joka voi olla substituoitu esim. halogee-

nillä (esim. kloorilla, fluorilla, bromilla), trifluorimetyylillä, aminolla, syaanilla jne.

Ilmaisu "alempi alkenyyli" tai "alkenyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haarautuneita hiilivetyryhmiä, joissa on olefiininen kaksoissidos ja 2 - 6 hiiliatomia, esim. kaavan C_nG_{2n} mukaisten yhdisteiden tähdettä, jossa kaavassa n on 2 - 6, esim. allyyliä, vinyyliä jne.

Ilmaisu "aralkyyli" tarkoittaa hiilivetyryhmää, jolla on aromaattinen ja alifaattinen rakenne, so. hiilivetyryhmää, jossa alemman alkyyliryhmän vetyatomi on substituoitu monosyklisellä aryyliryhmällä, esim. fenyylillä, tolyylillä jne.

Ilmaisu "5-, 6- tai 7-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on 1 - 4 happi-, typpi- ja/tai rikkiatomia", tarkoittaa esim. seuraavia ryhmiä: 6-jäseniset, typpeä sisältävät heterosykliset renkaat, kuten pyridyyli, piperidyyli, piperidino, N-oksido-pyridyyli, pyrimidyyli, piperatsinyyli, pyridatsinyyli, N-oksido-pyridatsinyyli jne; 5-jäseniset, typpeä sisältävät heterosykliset renkaat, esim. pyratsolyyli, pyrrolidinyyli, imidatsolyyli, tiatsolyyli, 1,2,3-tiadiatsolyyli, 1,2,4-tiadiatsolyyli, 1,3,4-tiadiatsolyyli, 1,2,5-tiadiatsolyyli, 1,2,3-oksadiatsolyyli, 1,2,4-oksadiatsolyyli, 1,3,4-oksadiatsolyyli, 1,2,5-oksadiatsolyyli, 1,2,3-triatsolyyli, 1,2,4-triatsolyyli, 1H-tetratsolyyli, 2H-tetratsolyyli jne. Nämä heterosykliset renkaat voivat lisäksi on substituoituja, jolloin kysymykseen tulevat esim. seuraavat substituentit; alempi alkyyli, kuten metyyli, etyyli, n-propyyli jne. alempi alkoksi, esim. metoksi, etoksi jne., halogeeni, kuten kloori, bromi jne., halogeeni-alempi-alkyyli, kuten trifluorimetyyli, trikloorietyyli jne., amino, merkapto, hydroksi, karbamoyyli tai karboksi jne.

Ilmaisu "syklo-alempi-alkyyli" tai "sykloalkyyli" tarkoittaa 3 - 7-jäsenistä tyydyttynyttä karbosyklistä tähdettä, esim. syklopropyyliä, syklobutyyliä, sykloheksyyliä jne.

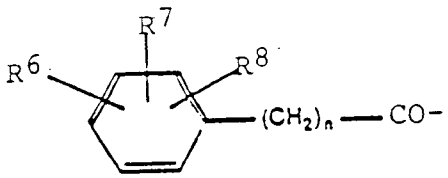
Ilmaisu "asyyli" (substituentti R^3) tarkoittaa kaikkia orgaanisia tähteitä, joita muodostuu poistettaessa hydroksiryhmä karboksyylihaposta. Määrätyt asyylitähteet ovat edullisia: esimerkkejä tällaisista edullisista asyyliryhmistä ovat sellaiset, joita tähän asti on käytetty β-laktaamiantibioottien asyloimiseen, mukaan lukien 6-aminopenisillaanihappo ja sen johdannaiset samoin kuin 7-aminokefalosporaanihappo ja sen johdannaiset; ks. esim. Cephalosporins and Penicillins, Verlag Flynn, Academic Press (1972), BE-patenttijulkaisu 866 038, julkaistu 17. lokakuuta 1978, BE-patenttijulkaisu 867 994, julkaistu 11. joulukuuta 1978, US-patenttijulkaisu 4 152 432, julkaistu 1. toukokuuta 1979, US-patenttijulkaisu 3 971 778, julkaistu 27. heinäkuuta 1976 ja US-patenttijulkaisu 4 173 199, julkaistu 23. lokakuuta 1979. Näissä julkaisuissa mainitaan erilaisia asyylitähteitä, joilla on käyttöä esillä olevassa tapauksessa. Jäljempänä esitetyt asyylitähteet havainnollistavat edelleen käsitettä asyyli, sitä kumminkaan millään tavoin rajoittamatta. Esimerkkejä asyylitähteistä ovat:

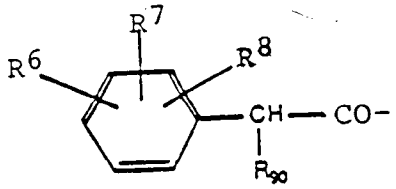
A) Alifaattiset asyyliryhmät, joilla on kaava

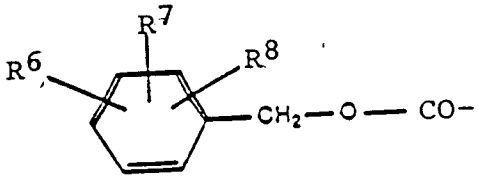
$$R^5\text{-CO-}$$

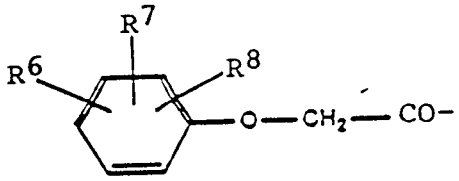
jossa R^5 tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, C_{3-7}-sykloalkyyliä, alempaa alkoksia, alempaa alkenyyliä, C_{3-7}-sykloalkenyyliä tai sykloheksadienyyliä; tai yhdellä tai useammalla tähteellä, kuten halogeenillä, syaanilla, nitrolla, aminolla, merkaptolla, alemmalla alkyylitiolla tai syaanimetyylitiolla substituoitua alempaa alkyyliä tai alempaa alkenyyliä;

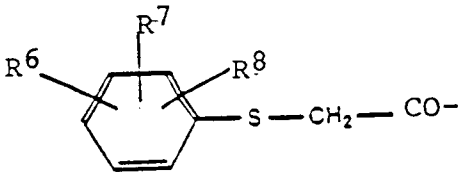
b) Aromaattiset asyyliryhmät, joilla on yleiset kaavat

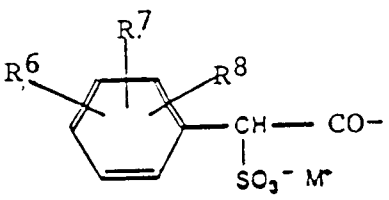


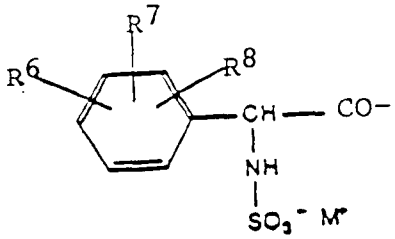






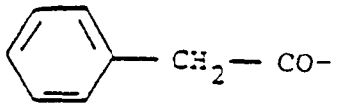


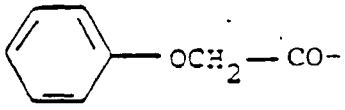


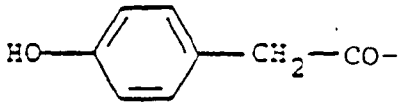


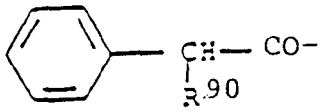
joissa n tarkoittaa lukuja 0, 1, 2 tai 3; R^6, R^7 ja R^8 tarkoittavat kukin vetyä, halogeeniä, hydroksia, nitroa, aminoa, syaania, trifluorimetyyliä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-4}-alkoksia tai aminometyyliä, R^{90} tarkoittaa aminoa, asyyliaminoa, hydroksia, karboksisuolaa, suojattua karboksia, kuten esim. bentsyylioksikarbonyyliä, formyylioksia, atsidoa tai sulfosuolaa ja M tarkoittaa kationia.

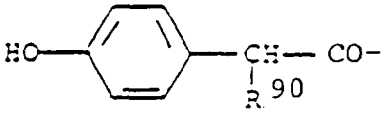
Edullisia karbosyklisiä aromaattisia asyyliryhmiä ovat ne, joilla on kaavat











Erityisen edullinen on toinen edellä esitetyistä ryhmistä (fenoksiasetyyli).

R^{90} on edullisesti aminoryhmä, hydroksiryhmä tai karboksi- tai sulfosuola.

Esimerkkejä muista, keksinnön mukaisesti käytettävistä asyyliryhmistä ovat:
sulfofenyyliasetyyli,
hydroksisulfonyylioksifenyyliasetyyli,
sulfamoyylifenyyliasetyyli,
(fenoksikarbonyyli)fenyyliasetyyli,
(p-tolyylioksikarbonyyli)fenyyliasetyyli,
formyylioksifenyyliasetyyli,
karboksifenyyliasetyyli,
formyyliaminofenyyliasetyyli,
bentsyylioksikarbonyylifenyyliasetyyli,
2-(N,N-dimetyylisulfamoyyli)-2-fenyyliasetyyli jne.

c) Heteroaromaattiset asyyliryhmät, joilla on yleiset kaavat

$$R^{101}-(CH_2)_n-CO-$$

$$R^{101}-\underset{\displaystyle R^{90}}{\underset{|}{CH}}-CO-$$

$$R^{101}-O-CH_2-CO-$$

$$R^{101}-S-CH_2-CO- \qquad \text{tai}$$

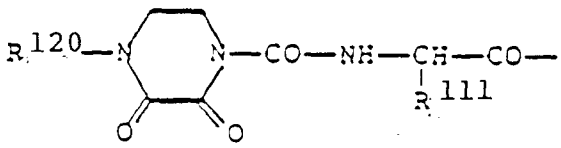
$$R^{101}-CO-CO-$$

joissa symbolilla R^{90} on edellä ilmoitettu merkitys, n tarkoittaa lukuja 0, 1, 2 tai 3 ja R^{101} tarkoittaa mahdollisesti substituoitua 5-, 6- tai 7-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on 1, 2, 3 tai 4 (edullisesti 1 tai 2) typpi-, happi- ja/tai rikkiatomia.

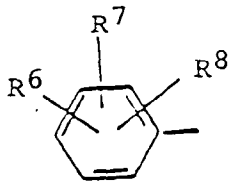
Esimerkkejä heterosyklisistä renkaista ovat tienyyli, furyyli, pyrrolyyli, pyridinyyli, pyratsinyyli, tiatsolyyli, pyrimidinyyli ja tetratsolyyli. Esimerkkejä heterosyklisessä renkaassa olevista substituenteista ovat halogeeni, hydroksi, nitro, amino, syaani, trifluorimetyyli, C_{1-4}-alkyyli samoin kuin C_{1-4}-alkoksi.

Edullisia heteroaromaattisia asyyliryhmiä ovat ne, joissa R^{101} tarkoittaa 2-amino-4-tiatsolyyliä, 2-amino-5-halogeeni-4-tiatsolyyliä, 4-aminopyridin-2-yyliä, 2-amino-1,3,4-tiadiatsol-5-yyliä, 2-tienyyliä, 2-furanyyliä, 4-pyridinyyliä tai 2,6-dikloori-4-pyridinyyliä.

d) [[4-substituoitu-2,3-diokso-1-piperatsinyyli)-karbonyyli]amino]aryyliasetyyliryhmät, joilla on kaava

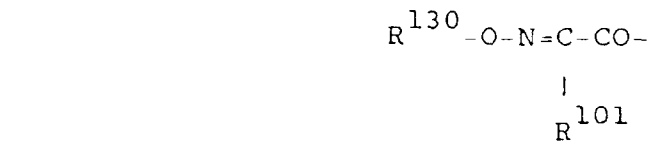


jossa R^{111} tarkoittaa alempaa alkyyliä, hydroksi-alempi-alkyyliä tai aromaattista ryhmää, jolla on yleinen kaava



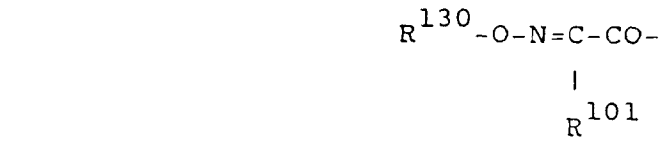
(jossa symboleilla R^6, R^7 ja R^8 on edellä esitetyt merkitykset) tai symbolille R^{101} määriteltyä heterosyklistä rengasta ja R^{120} tarkoittaa mahdollisesti yhdellä tai useammalla tähteellä, kuten halogeenillä, syaanilla, nitrolla, aminolla ja/tai merkaptolla substituoitua alempaa alkyyliä, esim. 4-alempi-alkyyli(edullisesti etyyli tai metyyli)-2,3-diokso-1-piperatsiinikarbonyyli-D-fenyyliglysyyliä.

e) (Substituoitu oksi-imino)aryyliasetyyliryhmät, joilla on yleinen kaava



jossa symbolilla R^{101} on edellä esitetty merkitys ja R^{130} tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, C_{3-7}-sykloalkyyliä, karboksi-C_{3-7}-sykloalkyyliä tai substituoitua alempaa alkyyliä, jolloin alempi alkyyliryhmä on substituoitu yhdellä tai useammalla tähteellä, kuten halogeenillä, syaanilla, nitrolla, aminolla, merkaptolla, alemmalla alkyylitiolla, symbolille R^{111} edellä määritetyllä aromaattisella tähteellä, karboksilla (mukaan luettuna sen suolat), alemmalla alkanoyyliaminolla, karbamoyylillä alemmalla alkoksikarbonyylillä, fenyylimetoksikarbonyylillä, difenyylimetoksikarbonyylillä, hydroksi(alempi-alkoksi)fosfinyylillä, dihydroksifosfinyylillä, hydroksi(fenyylimetoksi)fosfinyylillä tai di(alempi-alkoksi)fosfinyylillä.

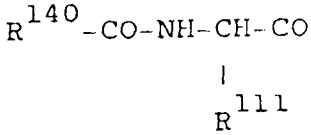
Esimerkkejä tähteistä



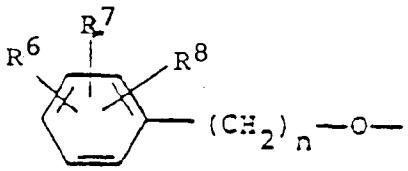
ovat [2-[(klooriasetyyli)amino]-4-tiatsolyyli](metoksiamino)asetyyli, (2-amino-4-tiatsolyyli)(1-metyylietoksi-imino)asetyyli, (2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli, (2-furyyli)(metoksi-imino)asetyyli, (4-hydroksifenyyli)(metoksi-mino)asetyyli, (metoksi-imino)(fenyyli)asetyyli, (hydroksi-imino)(fenyyli)asetyyli, (hydroksi-imino)(2-tienyyli)asetyyli, [[(diklooriasetyyli)oksi]imino](2-tienyyli)asetyyli, [5-kloori-2-[(klooriasetyyli)amino]-4-tiatsolyyli](metoksi-imino)asetyyli, (2-amino-5-kloori-4-

tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli, [[[1-(1,1-dimetyyli-etoksi)karbonyyli]-1-metyylietoksi]imino]-2-sulfoamino-4-tiatsolyyli)asetyyli, [[[1-(1,1-dimetyylietoksikarbonyyli[-1-metyylietoksi]imino][[2-(trifenyylimetyyli)amino]-4-tiatsolyyli]asetyyli, (metoksi-imino)(2-sulfoamino-4-tiatsolyyli)asetyyli, [(1-metyylietoksi)amino][2-[(metyylisulfonyyli)amino]-4-tiatsolyyli]asetyyli, [(3-metyylisulfonyyli)-2[3H]tiatsoli-imin-4-yyli]-[1-(metyylietoksi)-amino]asetyyli, [[2-(klooriasetyyli)amino]-4-tiatsolyyli]-[[[[(4-nitrofenyyli)metoksi]karbonyyli]metoksi]imino], asetyyli, (2-amino-4-tiatsolyyli)[(karboksimetoksi)imino]asetyyli, (2-amino-4-tiatsolyyli)[1-karboksi-(1-metyylietoksi)imino]asetyyli ja (2-amino-4-tiatsolyyli)[[(aminokarbonyyli)metoksi]imino]asetyyli.

f) (Asyyliamino)asetyyliryhmät, joilla on yleinen kaava



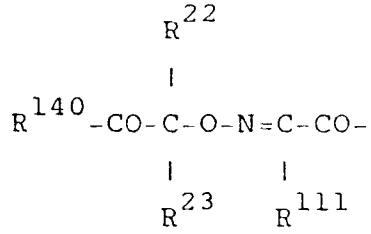
jossa symbolilla R^{111} on edellä esitetty merkitys ja R^{140} tarkoittaa ryhmää, jolla on yleinen kaava



(jossa symboleilla R^6, R^7, R^8 ja n on edellä esitetyt merkitykset), vetyä alempaa alkyyliä, substituoitua alempaa alkyyliä, aminoa, alempaa alkyyliaminoa, di-alempi-alkyyliaminoa, (syaani-alempi-alkyyliaminoa), hydratsinoa, alempaa alkyyli-hydratsinoa, aryyli-hydratsinoa tai asyyli-hydratsinoa.

Edullisia edellä esitetyn kaavan mukaisia (asyyliamino)asetyyliryhmiä ovat ne, joissa R^{140} tarkoittaa aminoa tai asyyliaminoa. Samoin ovat edullisia sellaiset ryhmät, joissa R^{111} tarkoittaa fenyyliä tai 2-tienyyliä.

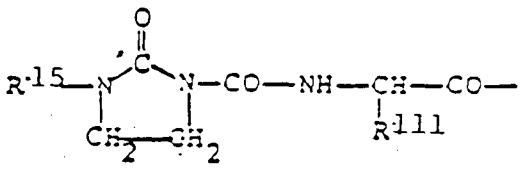
g) (Substituoitu oksi-imino)asetyyliryhmät, joilla on yleinen kaava



jossa symboleilla R^{111} ja R^{140} on edellä esitetyt merkitykset ja R^{22} ja R^{23} tarkoittavat kumpikin erikseen vetyä tai alempaa alkyyliä tai R^{22} ja R^{23} muodostavat yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa karbosyklisen renkaan, jossa on 3 - 7 C-atomia, esim. syklopropyylin, syklobutyylin tai syklopentyylin.

Edullisia edellisen kaavan mukaisia substituoituja oksi-iminoasetyyliryhmiä ovat ne, joissa R^{140} tarkoittaa aminoa. Samoin ovat edullisia ne ryhmät, joissa R^{111} tarkoittaa 2-amino-3-tiatsolyyliä.

h) [[[3-substituoitu-2-okso-1-imidatsolidinyyli]-karbonyyli]amino]asetyyliryhmät, joilla on yleinen kaava



jossa symbolilla R^{111} on edellä esitetty merkitys, ja R^{15} tarkoittaa vetyä, alempaa alkyylisulfonyyliä, $-N = CH-R^{111}$ (jossa symbolilla R^{111} on edellä esitetty merkitys), ryhmää R^{16}-CO- (jossa R^{16} tarkoittaa vetyä tai mahdollisesti halogeenillä substituoitua alempaa alkyyliä), symbolille

R^{111} edellä määritellyn kaltaista aromaattista ryhmää tai mahdollisesti yhdellä tai useammalla tähteellä, kuten halogeenillä, syaanilla, nitrolla, aminolla ja/tai merkaptolla substituoitua alempaa alkyyliä.

Edullisia edellä olevan kaavan mukaisia [[[3-substituoitu-2-okso-1-imidatsolidinyyli]karbonyyli]amino]asetyyliryhmiä ovat ne, joissa R^{111} tarkoittaa fenyyliä tai 2-tienyyliä. Samoin ovat edullisia ne ryhmät, joissa R^{15} tarkoittaa vetyä, metyylisulfonyyliä, fenyylimetyleeniaminoa tai 2-furyylimetyleeniaminoa.

R^1 kaavassa I tarkoittaa jotain edellä mainituista, substituoiduista N-heterosyklisistä ryhmistä (a), (b) ja (c), erityisesti ryhmää (a) tai ryhmää (c), jossa R^{19} tarkoittaa ryhmää (c_1). R^1 voi tarkoittaa jotain seuraavista ryhmistä:

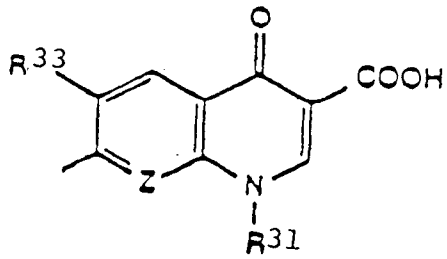
(i) Ryhmät (a) ja (b) (kvaternaariset piperatsiniumsuolat)

Symboli A tarkoittaa farmaseuttisesti hyväksyttävää, farmaseuttisesti hyväksyttävästä orgaanisesta tai epäorgaanisesta haposta johdettua anionia. Esimerkkejä tällaisista hapoista ovat halogeenivetyhapot (esim. kloorivetyhappo, bromivetyhappo ja jodivetyhappo) samoin kuin myös muut mineraalihapot, kuten esim. rikkihappo, typpihappo, fosforihappo tai näiden kaltaiset; alemmat alkaanisulfonihapot ja aryylisulfonihapot, kuten esim. etaani-, tolueeni- ja bentseenisulfonihapot samoin kuin myös muut orgaaniset hapot, kuten etikkahappo, trifluorietikkahappo, viinihappo, maleiinihappo, omenahappo, sitruunahappo, bentsoehappo, salisyylihappo, askorbiinihappo ja näiden kaltaiset. Symboliin A sisältyy myös anioni, joka muodostuu kefalosporiiniyitimen 2-karboksiryhmästä protonin dissosioitumisen jälkeen ja tällöin muodostuu kahtaisioni, jolla on kvaternaarisen typpiatomin positiivinen varaus.

Anionin A edullisia toteutusmuotoja ovat jodidianioni, trifluoriasetaatti-anioni ja 2-karboksylaatti-

anioni kefalosporiiniytimessä, joka muodostaa sisäisen suolan piperatsiniumtähteen R^1 kanssa.

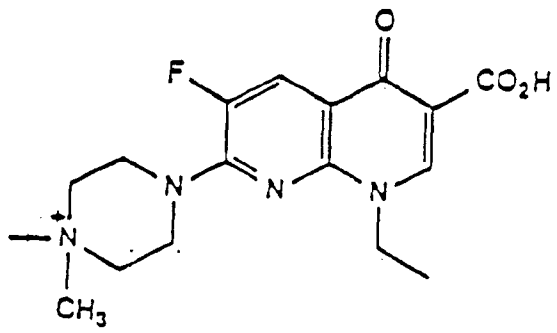
Q ryhmissä (a) ja (b) on substituoitu kinolinyyli- tai naftyridinyyliryhmä, jolla on edullisesti kaava

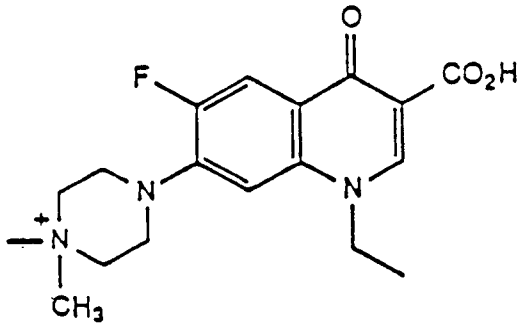


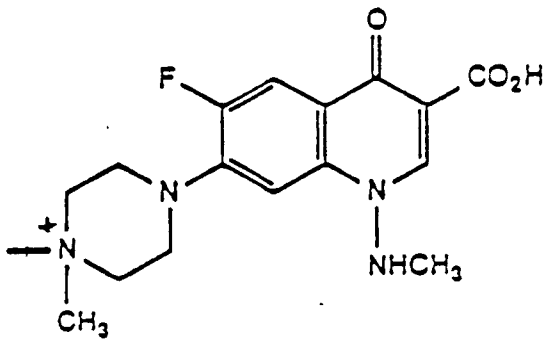
jossa Z tarkoittaa ryhmää R^{30}-C tai typpeä; R^{30} tarkoittaa vetyä, halogeeniä tai oksimetyleenisiltaa ($-CH_2O-$) piperatsiinitähteeseen, jolloin muodostuu kondensoitumalla liittynyt 6-jäseninen rengas; R^{31} tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, alempaa alkenyyliä, C_{3-7}-sykloalkyyliä, halogeeni-alempi-alkyyliä tai mono-, di- tai trihalogeenifenyyliä; tai R^{30} tarkoittavat yhdessä C_{3-5}-alkyleeniryhmää, C_{2-4}-alkyleenimono-oksiryhmää, C_{1-2}-alkyleenidioksiryhmää tai ryhmää, jolla on kaava $-OCH_2N(CH_3)-$; ja R^{33} tarkoittaa vetyä tai halogeeniä.

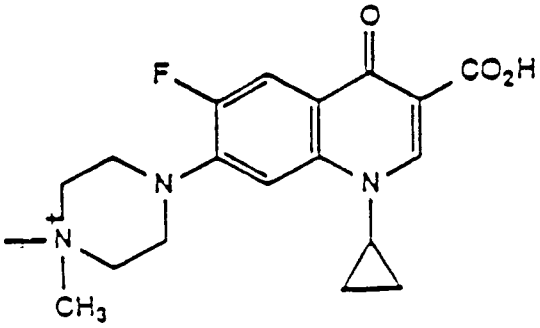
Eräässä edullisessa toteutusmuodossa tarkoittaa Z ryhmää R^{30}-C, jossa R^{30} tarkoittaa vetyä, bromia, klooria tai fluoria, erityisesti vetyä tai fluoria ja R^{31} tarkoittaa alempaa alkyyliä, erityisesti etyyliä tai halogeenillä substituoitua alempaa alkyyliä, erityisesti fluorietyyliä tai valinnanvaraisesti C_{3-7}-sykloalkyyliä, erityisesti syklopropyyliä ja R^{33} tarkoittaa vetyä tai fluoria.

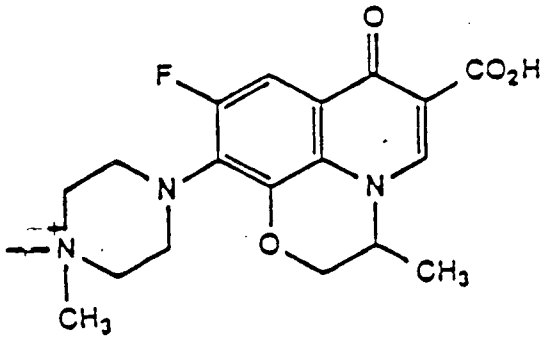
Esimerkkejä substituoiduista piperatsiniumtähteistä R^1 ryhminä (a) ja (b) ovat esimerkiksi ryhmät, joilla on seuraavat kaavat:

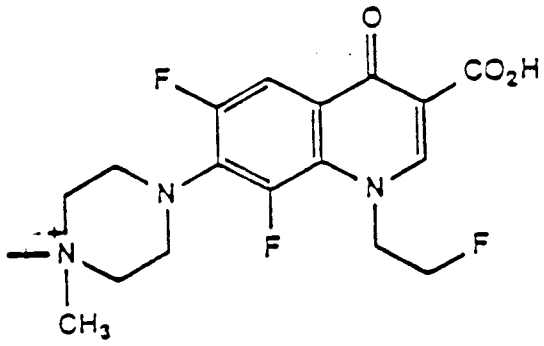


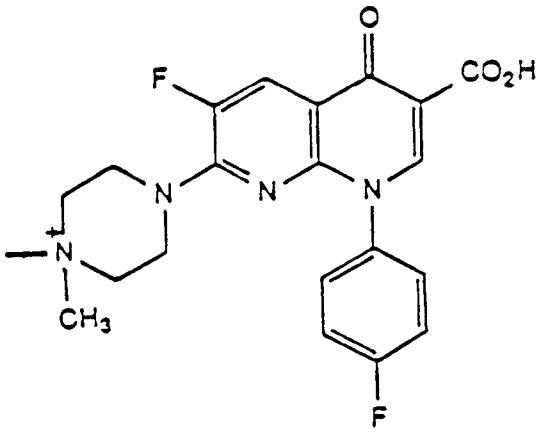


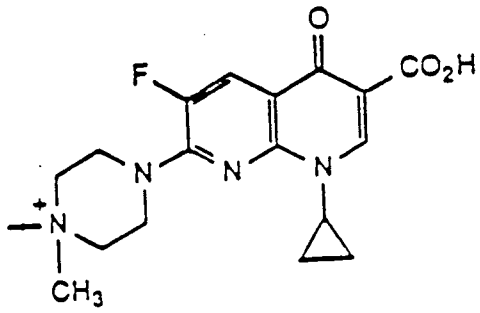


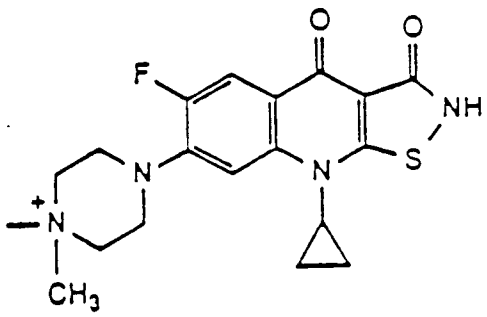


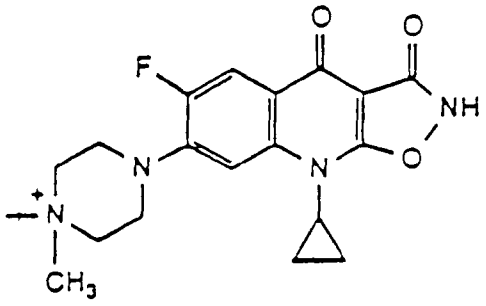


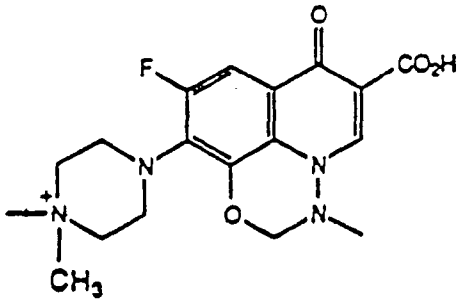


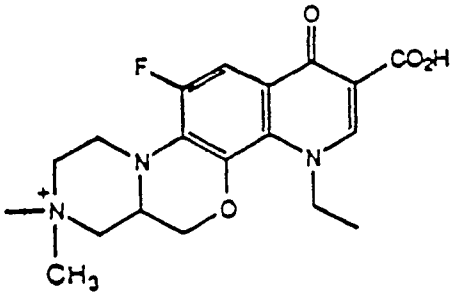






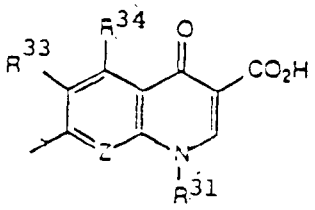




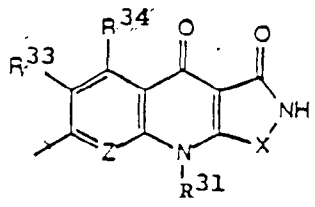


(ii) Ryhmä (c) (uretaanit)

Q ryhmässä (c) on edullisesti kaavaltaan



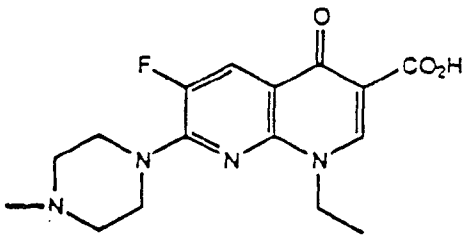
tai

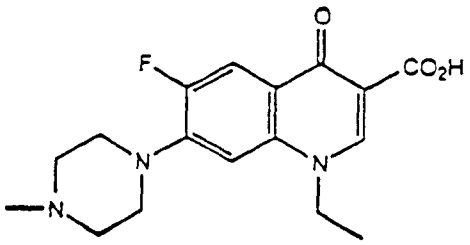


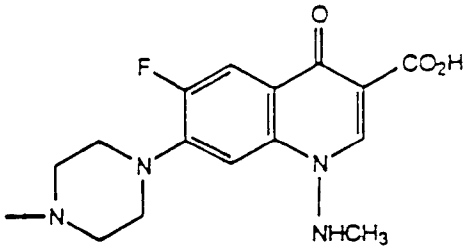
joissa Z tarkoittaa ryhmää R^{30}-C tai typpeä; X tarkoittaa happea tai rikkiä; R^{30} tarkoittaa happea, halogeeniä tai oksometyleenisiltaa (-CH_2O-) piperatsiinitähteeseen, jolloin muodostuu kondensoitumalla liittynyt 6-jäseninen rengas; R^{31} tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, alempaa alkenyyliä, C_{3-7}-sykloalkyyliä, halogeeni-alempi-alkyyliä tai mono-, di- tai trihalogeenifenyyliä; R^{30} ja R^{31} tarkoittavat yhdessä C_{3-5}-alkyleeniryhmää, C_{2-4}-alkyleenimonooksiryhmää, C_{1-2}-alkyleeni-dioksiryhmää, jolla on kaavaOCH$_2$N(CH$_3$)-; R^{33} tarkoittaa vetyä tai halogeeniä; ja R^{34} tarkoittaa vetyä tai aminoa.

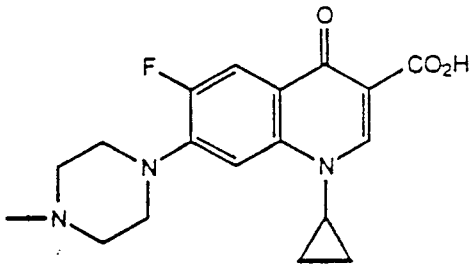
Eräässä edullisessa toteutusmuodossa tarkoittaa Z ryhmää R^{30}-C, jossa R^{30} tarkoittaa vetyä, klooria, bromia tai fluoria, erityisesti vetyä tai fluoria, R^{31} tarkoittaa alempaa alkyyliä, erityisesti etyyliä tai halogeeni-alempi-alkyyliä, erityisesti fluorietyyliä tai C_{3-7}-sykloalkyyliä, erityisesti syklopropyyliä ja R^{33} tarkoittaa vetyä, klooria tai fluoria, erityisesti vetyä tai fluoria.

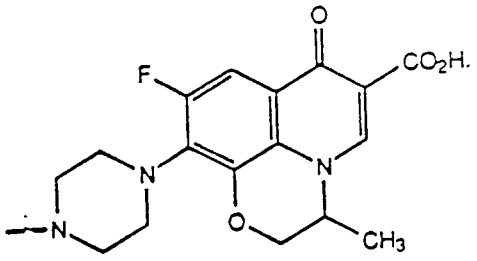
Uretaaniryhmät (c) merkityksessä R^1 ovat mm. ryhmä, joilla on kaavat

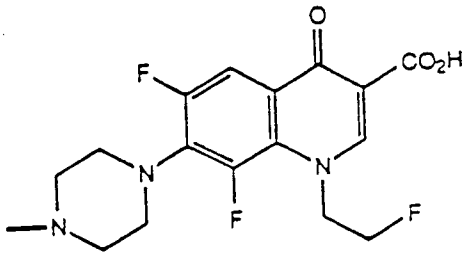


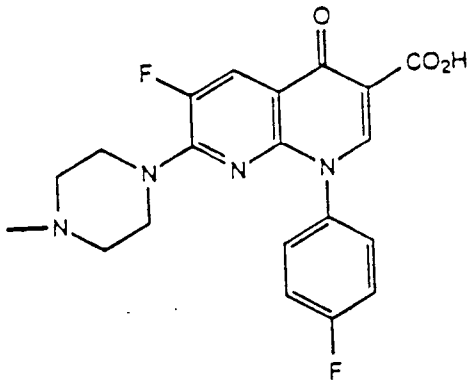


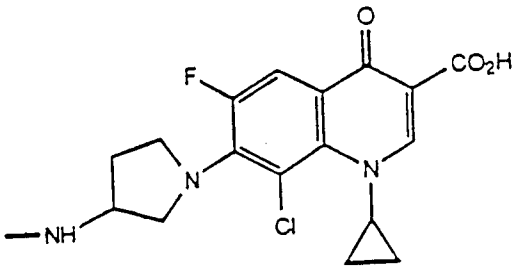


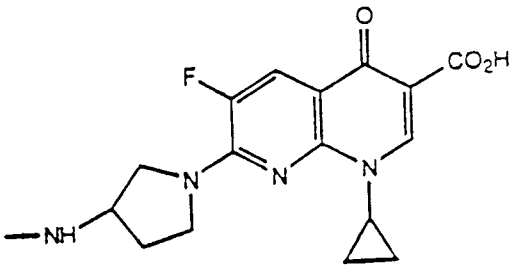


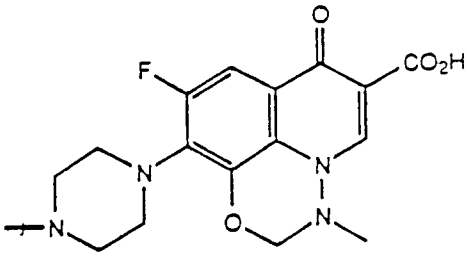


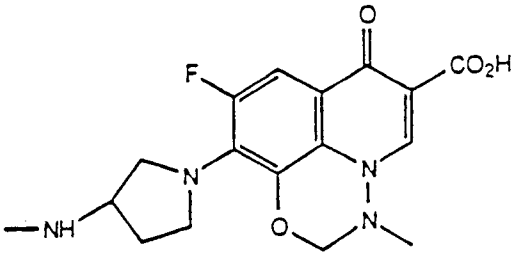


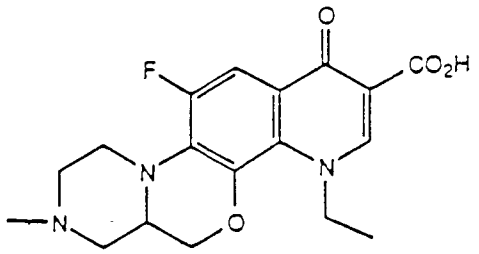


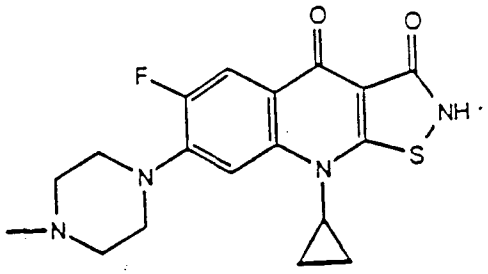


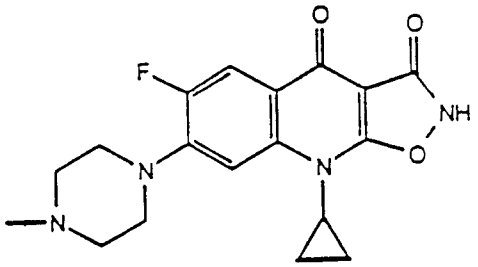


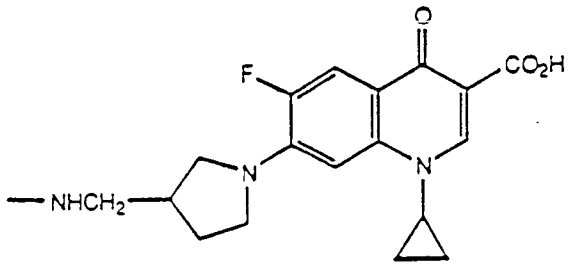


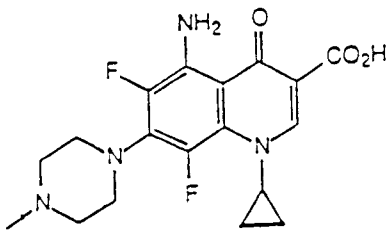




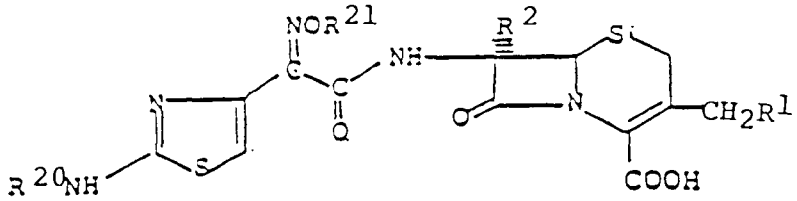






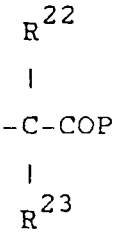


Edullisia esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa m tarkoittaa lukua 0 ja R^2 tarkoittaa vetyä. Erityisen edullisia ovat yhdisteet, joilla on kaava



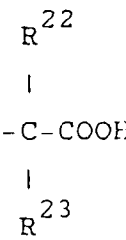
Ia

jossa symboleilla R^1 ja R^3 on edellä esitetyt merkitykset, R^{20} tarkoittaa vetyä tai aminonsuojaryhmää, esim. trityyliä tai klooriasetyyliä ja R^{21} tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä tai ryhmää, jolla on yleinen kaava



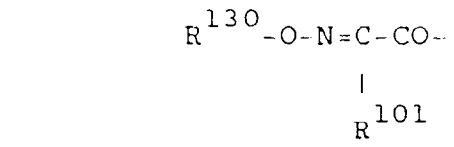
jossa symboleilla R^{22} ja R^{23} on edellä esitetyt merkitykset ja P tarkoittaa hydroksia tai ryhmää $-NHR^{19}$, jossa R^{19} tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, aminoa, alempaa alkyyliaminoa, aryyliaminoa tai asyyliaminoa.

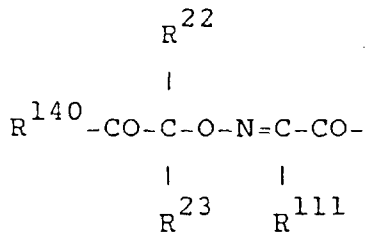
Erityisen edullisia ovat kaavan Ia mukaiset yhdisteet, joissa R^{20} tarkoittaa vetyä ja R^{21} tarkoittaa metyyliä tai ryhmää, jolla on kaava



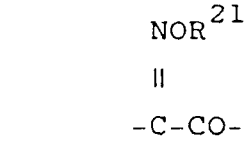
jossa R^{22} ja R^{23} tarkoittavat vetyä tai metyyliä.

Ryhmät



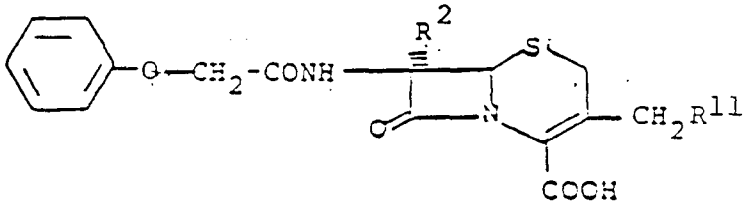


ja



ovat edullisesti syn-muodossa. so. Z-muodossa tai seoksina, joissa syn-muoto on vallitsevana.

Vielä erään edullisen yhdisteryhmän muodostavat ne yhdisteet, joilla on kaava



Ib

jossa symbolilla R^2 on edellä esitetty merkitys ja R^{11} tarkoittaa jompaakumpaa edellä olevista ryhmistä (a) ja (b).

Kaavan I mukaisten yhdisteiden helposti hydrolysoitavilla estereillä tarkoitetaan niitä kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa karboksiryhmä, vastaavasti karboksiryh-

mät (esim. 2-karboksiryhmä) on/ovat helposti hydrolysoitavan esteriryhmän muodossa. Esimerkkejä tällaisista estereistä, jotka voivat olla totunnaista lajia, ovat alempi-alkanoyylioksialkyyliesterit, esim. asetoksimetyyli-, pivaloyylioksimetyyli-, 1-asetoksietyyli- ja 1-pivaloyylioksietyyliesteri; alempi-alkoksikarbonyylioksialkyyliesterit, esim. metoksikarbonyylioksimetyyli-, 1-etoksikarbonyylioksietyyli- ja 1-isopropoksikarbonyylioksietyyliesteri; laktonyyliesterit, esim. ftylidyyli- ja tioftalidyyliesteri; alempi-alkoksimetyyliesterit, esim. metoksimetyyliesteri ja alempi-alkanoyyliaminometyyliesterit, esim. asetamidometyyliesteri. Myös muut esterit, esim. bentsyyli- ja syaanimetyyliesteri voivat olla käyttökelpoisia.

Esimerkkejä kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloista ovat alkalimetallisuolat, kuten natrium- ja kaliumsuola, ammoniumsuolat; maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsiumsuola; orgaanisten emästen suolat, kuten amiinien suolat, esim. N-etyylipiperidiinin, prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin, alkyyliamiinien tai dialkyyliamiinien suolat, samoin kuin aminohappojen suolat, kuten esim. arginiinin tai glysiinin suolat.

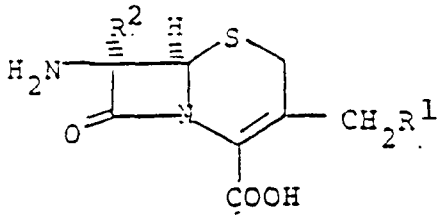
Kaavan I mukaiset yhdisteet, sikäli kuin niissä on emäksinen, funktionaalinen ryhmä, kuten esim. aminoryhmä, muodostavat myös additiosuoloja orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat hydrohalogenidit, esimerkiksi hydrokloridit, hydrobromidit, hydrojodidit, samoin kuin muut mineraalihappojen suolat, kuten sulfaatit, nitraatit, fosfaatit ja näiden kaltaiset, alkyyli- ja monoaryylisulfonaatit, kuten etaanisulfonaatit, tolueenisulfonaatit, bentseenisulfonaatit ja näiden kaltaiset ja myös muut orgaanisten happojen suolat, kuten asetaatit, tartraatit, maleaatit, sitraatit, bentsoaatit, salisylaatit, askorbaatit ja näiden kaltaiset.

Kaavan I mukaiset yhdisteet mukaan luettuna niiden suolat ja helposti hydrolysoitavat esterit voivat olla

hydratoituja. Hydratoituminen voi tapahtua valmistusmenetelmän kuluessa tai hitaasti aluksi vedettömän tuotteen hygroskooppisten ominaisuuksien seurauksena.

Edellä mainittuja asyylijohdannaisia valmistetaan keksinnön mukaan siten, että

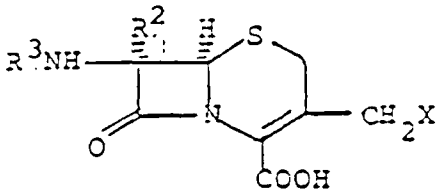
a) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa m tarkoittaa lukua 0, reagoitetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava



II

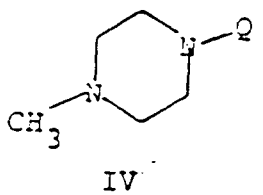
jossa symboleilla R^1 ja R^2 on edellä esitetty merkitys, tai tämän yhdisteen helposti hydrolysoitava esteri tai suola, karboksyylihapon kanssa, jolla on yleinen kaava R^3OH tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, tai että

b) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa m tarkoittaa lukua 0 ja R^1 tarkoittaa jompaakumpaa ryhmistä (a) ja (b), reagoitetaan yhdiste, jolla on kaava



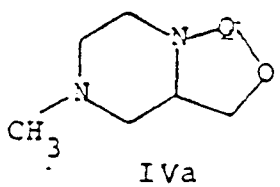
III

jossa symboleilla R^2 ja R^3 on edellä esitetty merkitys, X tarkoittaa poistuvaa ryhmää ja amino-, hydroksi- ja karboksiryhmät voivat olla suojattuja tai mainitun yhdisteen helposti hydrolysoitava esteri tai suola yhdisteen kanssa, jolla on jompikumpi kaavoista



IV

tai

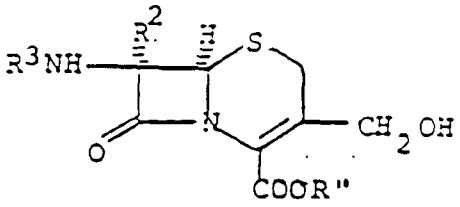


IVa

jossa symbolilla Q on edellä esitetty merkitys ja typpiatomit voivat olla suojattu

tai että

c) kaavan I mukaisen karboksyylihapon helposti hydrolysoitavan esterin valmistamiseksi, jossa kaavassa m tarkoittaa lukua 0 ja R^1 tarkoittaa ryhmää (c), reagoitetaan yhdiste, jolla on kaava

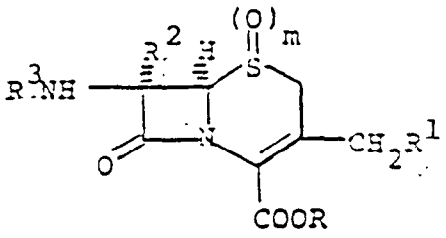


V

jossa symboleilla R^2 ja R^3 on edellä esitetty merkitys ja R" tarkoittaa helposti hydrolysoitavan esterin tähdettä, emäksen läsnä ollessa fosgeenin kanssa, saatu reaktiotuote reagoitetaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava $R^{10}H$, jossa symbolilla R^{10} on edellä esitetty merkitys, jolloin kuitenkin yhdisteen mahdolliset amino-, hydroksi- ja/tai karboksifunktiot voivat olla suojattuja, jonka jälkeen mahdolliset suojaryhmät lohkaistaan pois,

tai että

d) kaavan I mukaisen karboksyylihapon valmistamiseksi muutetaan esteri, jolla on kaava

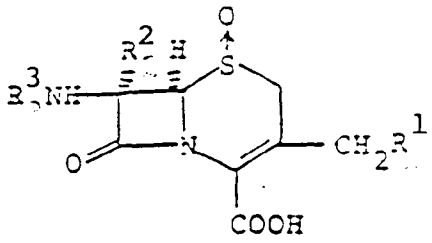


VI.

jossa symboleilla R^1, R^2, R^3 ja m on edellä esitetty merkitys ja R tarkoittaa karboksyylihapon suojaryhmää, kaavan I mukaiseksi karboksyylihapoksi,

tai että

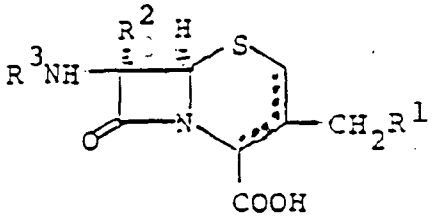
e) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa m tarkoittaa lukua 0 tai sen helposti hydrolysoitavan esterin tai suolan valmistamiseksi pelkistetään yhdiste, jolla on kaava



VII

jossa symboleilla R^1, R^2 ja R^3 on edellä esitetty merkitys,
tai yhdisteen helposti hydrolysoitava esteri tai suola,
tai että

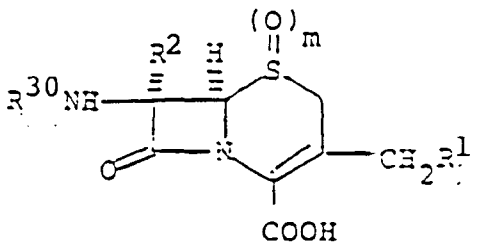
f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa m tarkoittaa lukua 1 tai 2 tai sen helposti hydrolysoitavan esterin tai suolan valmistamiseksi hapetetaan yhdiste, jolla on kaava



VIII

jossa symboleilla R^1, R^2 ja R^3 on edellä esitetty merkitys ja katkoviivat tarkoittavat Δ2- tai Δ3-kaksoissidosta,
tai yhdisteen esterit tai suolat,
tai että

g) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R^3 sisältää aminosubstituentin tai jonkin sen esterin tai suolan valmistamiseksi lohkaistaan pois aminonsuojaryhmä sellaisen yhdisteen, jolla on yleinen kaava



IX

jossa symboleilla R^1, R^2 ja m on edellä ilmoitettu merkitys ja R^{30} tarkoittaa suojatun aminoryhmän sisältävää asyylitähdettä,
tai jonkin sen esterin tai suolan substituentissa R^{30} olevaa aminonsuojaryhmä,
tai että

h) kaavan I mukaisen yhdisteen helposti hydrolysoitavan esterin valmistamiseksi suoritetaan kaavan I mukaiselle karboksyylihapolle vastaava esteröinti,
tai että

i) kaavan I mukaisen yhdisteen suolojen tai hydraattien, vastaavasti näiden suolojen hydraattien valmistamiseksi muutetaan kaavan I mukainen yhdiste suolaksi tai hydraatiksi, vastaavasti tämän suolan hydraatiksi.

Yhdisteiden II reagoittaminen happojen R^3OH tai niiden reaktiokykyisten johdannaisten kanssa vaihtoehdon (a) mukaan voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Yhdisteiden II karboksiryhmä voi valinnanvaraisesti olla suojattu, esim. esteröimällä helposti lohkaistavaksi esteriksi, kuten silyyliesteriksi, esim. trimetyylisilyyliesteriksi. Kysymykseen tulevat myös edellä havainnollistetut, helposti hydrolysoitavat esterit. Karboksiryhmä voidaan suojata myös muodostamalla suola epäorgaanisen tai tertiaarisen orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin kanssa. Ryhmissä R^3 olevat aminoryhmät voivat olla suojattuja. Mahdollisia suojaryhmiä ovat esimerkiksi happamen hydrolyysin avulla lohkaistavat suojaryhmät, kuten esim. t-butoksikarbonyyli tai trityyli tai myös emäksisen hydrolyysin avulla lohkaistavat suojaryhmät, kuten esim. trifluoriasetyyli. Edullisia suojaryhmiä ovat kloori-, bromi- ja jodiasetyyli, erityisesti klooriasetyyli. Viimeksi mainitut suojaryhmät voidaan lohkaista käsittelemällä tiokarbamidilla. 7-aminoryhmät yhdisteissä II voivat olla suojattuja, esim. silyylisuojaryhmällä, kuten esim. trimetyylisilyylillä.

Kaavan R^3OH mukaisten happojen reaktiokykyisinä johdannaisina tulevat kysymykseen esim. halogenidit (so. kloridit, bromidit ja fluoridit), atsidit, anhydridit, erityisesti seka-anhydridit voimakkaampien happojen kanssa, reaktiokykyiset esterit, kuten esim. N-hydroksimeripihkahappoimidiesteri ja amidit, esim. imidatsolidit.

Kaavan II mukaisen 7-aminoyhdisteen reagoittaminen kaavan R^3OH mukaisen hapon tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa tapahtuu esimerkiksi siten, että kaavan R^3OH mukainen vapaa happo kondensoidaan kaavaa II vastaavan mainitun esterin kanssa karbodi-imidin, kuten disykloheksyylikarbodi-imidin, avulla inertissä liuottimessa, kuten etyyliasetaatissa, asetonitriilissä, dioksaanissa, kloroformissa, metyleenikloridissa, bentseenissä tai dimetyyliformamidissa ja sen jälkeen lohkaistaan esteriryhmä pois. Karbodi-imidien sijasta voidaan käyttää kondensoimisaineena myös oksatsoliumsuoloja, esim. N-etyyli-5-fenyyli-isoksatsolium-3'-sulfonaattia.

Erään toisen suoritusmuodon mukaan reagoitetaan kaavan II mukaisen hapon suola, esim. trialkyyliammoniumsuola, kuten trietyyliammoniumsuola, kaavan R^3OH mukaisen hapon reaktiokykyisen johdannaisen, kuten edellä on mainittu, kanssa inertissä liuottimessa, esim. jossain edellä mainitussa liuottimessa.

Vielä erään suoritusmuodon mukaan reagoitetaan kaavan R^3OH mukaisen hapon happohalogenidi, edullisesti kloridi, kaavan II mukaisen amiinin kanssa. Reagoittaminen tapahtuu edullisesti haponsitovan aineen läsnä ollessa, esim. alkalin, edullisesti natriumhydroksidin vesiliuoksen läsnä ollessa tai myös alkalimetallikarbonaatin, kuten kaliumkarbonaatin läsnä ollessa tai alemmalla alkyylillä alkyloidun amiinin, kuten trietyyliamiinin läsnä ollessa. Liuottimena käytetään edullisesti vettä, mahdollisesti seoksena inertin orgaanisen liuottimen, kuten tetrahydrofuraanin tai dioksaanin kanssa. Voidaan myös työskennellä

aproottisessa orgaanisessa liuottimessa, kuten esim. dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa. Käytettäessä kaavan II mukaisia silyloituja lähtöyhdisteitä, työskennellään vedettömässä väliaineessa.

Edulliset asyloimisvaihtoehdot, jolloin ei tarvitse suojata ryhmässä R^3 olevaa aminoryhmää, koskevat hapon R^3OH 2-bentsotiatsolyylitioesterin tai 1-hydroksibentsotriatsoliesterin käyttöä. 2-bentsotiatsolyylitioesteri voidaan edullisesti reagoittaa yhdisteen II kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten esim. klooratussa hiilivedyssä, esim. metyleenikloridissa, asetonissa, etyyliasetaatissa tai tällaisten liuottimien veden kanssa muodostamassa seoksessa. 1-hydroksibentsotriatsoliesteriä voidaan käyttää siten, että happo R^3OH reagoitetaan 1-hydroksibentsotriatsolin ja karbodi-imidin, erityisesti N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidin tai N,N'-di-isopropyylikarbodi-imidin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, edullisesti metyleenikloridissa, dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa, asetonitriilissä tai etyyliasetaatissa.

Kaavan II mukaisen 7-aminoyhdisteen keksinnön mukainen reagoittaminen kaavan R^3OH mukaisen hapon tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa voidaan suorittaa tarkoituksenmukaisesti välillä noin -40 - +60 °C olevassa lämpötilassa, esim. huoneenlämpötilassa.

Yhdisteiden III ja niiden helposti hydrolysoitavien esterien ja suolojen reagoittaminen piperatsiinijohdannaisten IV tai IVa kanssa keksinnön mukaisen menetelmän vaihtoehdon (b) mukaan suoritetaan edullisesti siten, että ensiksi suojataan lähtöyhdisteet III, vastaavasti niiden helposti hydrolysoitavat esterit ja suolat edullisesti trimetyylisilyloimisaineella, kuten esim. N-metyyli-N-(trimetyylisilyyli)trifluoriasetamidilla (MSTFA), jolloin mahdolliset amino-, hydroksi- ja karboksiryhmät saadaan

suojatuiksi. Poistuva ryhmä X yhdisteessä III on edullisesti halogeeniatomi, esim. kloori, bromi tai erityisesti jodi, alempi-alkyyli- tai aryylisulfonyylioksiryhmä, esim. mesyylioksi- tai tosyylioksiryhmä tai atsidoryhmä. Yhdisteet III voidaan suojata myös siten kuin kaavan II mukaisten lähtöyhdisteiden osalta on selostettu. Piperatsiinijohdannaiset IV ja IVa ovat edullisesti N-suojatut, esim. MSTFA:n avulla. Reaktio suoritetaan edullisesti noin 0 °C:n ja huoneenlämpötilan välillä ja inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten kloroformissa, metyleenikloridissa tai asetonitriilissä. Yhdisteen I kahtaisionisia muotoja saadaan käsittelemällä saatua halogenidisuolaa emäksen, esim. natriumbikarbonaatin tai natriumhydroksidin kanssa tai natriumfosfaattipuskurin kanssa.

Yhdisteiden V reagoittaminen emäksen ja fosgeenin kanssa ja sen jälkeen yhdisteiden $R^{10}H$ kanssa esillä olevan keksinnön mukaisen menetelmän vaihtoehdon (c) mukaan suoritetaan edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten esim. metyleenikloridissa tai kloroformissa, samoin kuin lämpötilassa, joka on noin 0 - 30 °C. Mahdolliset aminoryhmät voivat olla suojattua, esim. trimetyylisilyylijohdannaisina edellä kuvatulla tavalla; karboksiryhmät voivat olla suojattuja, esim. helposti hydrolysoitavina estereinä, kuten edellä on esitetty tai sellaisina estereinä, jollaisia jäljempänä selostetaan esterin saippuoimisvaiheessa (d), esim. p-nitrobentsyyliesterinä.

Esterinsuojaryhmät R keksinnön mukaisen menetelmän vaihtoehdossa d) käytetyissä kaavan VI mukaisissa estereissä ovat edullisesti sellaisia, jotka voidaan muuttaa lievissä olosuhteissa vapaaksi karboksiryhmäksi ja näitä ovat esim. t-butyyli, p-nitrobentsyyli, bentshydryyli, allyyli jne. Voidaan myös käyttää helposti hydrolysoitavan esterin edellä esitettyjä tähteitä. Esterinsuojaryhmät lohkaistaan pois esim. seuraavasti: p-nitrobentsyyli hydrolyysin avulla natriumsulfidin läsnä ollessa lämpötilas-

sa, joka on 0 °C:n (tai sitä alemman) ja huoneenlämpötilan välillä, liuottimessa, kuten esim. dimetyyliformamidissa (edullisesti vesipitoisessa); t-butyyli ja bentshydryyli reagoittamalla trifluorietikkahapon kanssa, mahdollisesti anisolin läsnä ollessa, noin 0 °C:n ja huoneenlämpötilan välillä, käyttämällä tai käyttämättä mukana lisäliuotinta, kuten esim. metyleenikloridia; allyyli palladium-(0)-katalysoidun transallylisoinnin avulla 2-etyylikapronihapon natrium- tai kaliumsuolan läsnä ollessa, ks. esim. J. Org. Chem. 1982, 47, 587.

Yleisen kaavan VII mukaisten sulfoksidien pelkistäminen keksinnön mukaisen menetelmän vaihtoehdon e) mukaan voi tapahtua useiden reaktioiden kautta, esim. käsittelemällä fosforitrikloridin kanssa dimetyyliformamidissa tai trifluorietikkahappoanhydridin kanssa natriumjodidin läsnä ollessa asetoni/metyleenikloridiseoksessa. Näiden reaktioiden lämpötila on edullisesti välillä noin 0 - -20 °C, erityisesti 0 °C:ssa.

Hapettamalla kaavan VIII mukaiset yhdisteet keksinnön mukaisen menetelmän vaihtoehdon f) mukaan muutetaan kaavan VIII mukainen mahdollinen Δ2-isomeeri kaavan I mukaiseksi vastaavaksi Δ3-isomeeriksi, jossa m tarkoittaa lukua 1 tai 2. Tämä hapetus suoritetaan käsittelemällä orgaanisen tai epäorgaanisen hapetusaineen kanssa. Hapetusaineina toimivat erilaiset, happea helposti luovuttavat yhdisteet, kuten esim. orgaaniset peroksidit, esim. monosubstituoidut orgaaniset peroksidit, kuten C_{1-4}-alkyyli- tai alkanoyylihydroperoksidit, kuten t-butyylihydroperoksidi, permuurahaishappo tai peretikkahappo; samoin kuin näiden hydroperoksidien fenyylillä substituoidut johdannaiset, kuten kumeenihydroperoksidi tai perbentsoehappo. Fenyylisubstituentissa voi mahdollisesti olla vielä toinen alempi ryhmä, esim. C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi tai myös halogeeni tai karboksiryhmä, esim. 4-metyyliperbentsoehappo, 4-metoksiperbentsoehappo, 3-klooriperbentsoehappo tai

monoperftaalihappo. Hapetusaineen voidaan käyttää myös erilaisia epäorgaanisia hapetusaineita, esim. vetyperoksidia; otsonia, permanganaatteja, kuten kalium- tai natriumpermanganaattia; hypokloriitteja, kuten natrium-, kalium- tai ammoniumhypokloriittia; peroksimono- ja peroksidirikkihappoa. Edullista on 3-klooriperbentsoehapon käyttäminen. Hapettaminen tapahtuu edullisesti inertissä liuottimessa, esim. aproottisessa, inertissä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, metyleenikloridissa, kloroformissa, etyyliasetaatissa tai asetonissa; tai proottisessa liuottimessa, kuten vedessä, alemmassa alkanolissa, esim. metanolissa tai etanolissa tai alemmassa, mahdollisesti halogenoidussa alkaanikarboksyylihaposssa, esim. muurahaishapossa, etikkahapossa tai trifluorietikkahapossa. Reaktiolämpötila liikkuu edullisesti alueella -20 - +50 °C.

Käytettäessä ekvimolaarisia määriä hapetusaineita tai vähäistä ylimäärää suhteessa lähtöaineeseen saadaan edullisesti vastaava sulfoksidi, so. kaavan I mukainen yhdiste, jossa m tarkoittaa lukua 1. Jos hapetusaineen määrä kohotetaan kaksinkertaiseksi stökiometriseen suhteeseen nähden tai suuremmaksi, niin muodostuu vastaavaa sulfonia, so. kaavan I mukaista yhdistettä, jossa m tarkoittaa lukua 2. On myös mahdollista saada kaavan I mukaista sulfonia vastaavasta sulfoksidista käsittelemällä hapetusaineella ekvimolaarisessa tai suuremmassa määrässä. Menetelmän olosuhteet ovat oleellisesti samanlaiset kuin sulfoksidia valmistettaessa.

Lohkaisemalla aminonsuojaryhmä kaavan IX mukaisen yhdisteen substituentissa R^{30} keksinnön mukaisen menetelmän vaihtoehdon g) mukaan saadaan vastaavia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa on vapaa aminoryhmä. Mahdollisia aminonsuojaryhmiä ovat ne, joita käytetään peptidikemiassa, esim. alkoksikarbonyyliryhmät, esim. t-butoksikarbonyyli jne., substituoidut alkoksikarbonyyliryhmät, esim.

trikloorietoksikarbonyyli jne., substituoidut aralkoksikarbonyyliryhmät, esim. p-nitrobentsyylioksikarbonyyli, aralkyyliryhmät, esim. trityyli tai bentshydryyli tai halogeenialkanoyyliryhmät, kuten esim. klooriasetyyli, bromiasetyyli, jodiasetyyli tai trifluoriasetyyli.

Edullisia aminonsuojaryhmiä ovat t-butoksikarbonyyli (t-BOC) ja trityyli.

Aminonsuojaryhmät ovat lohkaistavissa pois esimerkiksi happaman hydrolyysin avulla (esim. t-butoksikarbonyyli tai trityyli) tai myös lohkaistavissa emäksisen hydrolyysin avulla (esim. trifluoriasetyyli). Kloori-, bromi- ja jodiasetyyliryhmät voidaan lohkaista pois käsittelemällä tiokarbamidilla.

Happaman hydrolyysin avulla lohkaistavat suojaryhmät poistetaan edullisesti alemman alkaanikarboksyylihapon avulla, joka mahdollisesti voi olla halogenoitu. Tällöin käytetään edullisesti muurahaishappoa tai trifluorietikkahappoa. Lämpötila on yleensä huoneenlämpötila, vaikkakin voidaan käyttää myös hiukan kohotettuja, vastaavasti hiukan alennettuja lämpötiloja, esim. välillä noin 0-+40 °C. Alkalisesti lohkaistavat suojaryhmät hydrolysoidaan yleensä laimealla lipeän vesiliuoksella välillä 0-+30 °C. Kloori-, bromi- ja jodiasetyylisuojaryhmät voidaan lohkaista pois tiokarbamidin avulla happamassa, neutraalissa tai alkalisessa ympäristössä välillä noin 0-+30 °C.

Kaavan I mukaisten karboksyylihappojen helposti hydrolysoitavien esterien valmistamiseksi keksinnön mukaisen menetelmän vaihtoehdon h) mukaan reagoitetaan karboksyylihappo edullisesti vastaavan, esteriryhmän sisältävän halogenidin, edullisesti jodidin, kanssa. Reaktiota voidaan jouduttaa emäksen avulla, esim. alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin tai orgaanisen amiinin, kuten trietyyliamiinin avulla. Esteröintireaktio suoritetaan edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten dime-

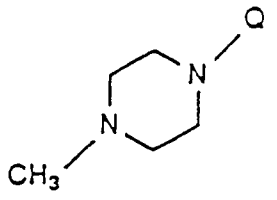
tyyliasetamidissa, heksametyylifosforihappotriamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai edullisesti dimetyyliformamidissa. Lämpötila on edullisesti välillä noin 0 - 40 °C.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolojen ja hydraattien, vastaavasti näiden suolojen hydraattien valmistaminen keksinnön mukaisen menetelmän vaihtoehdon g) mukaan voi tapahtua sinänsä tunnetulla tavalla, esim. reagoittamalla kaavan I mukainen karboksyylihappo toivotun emäksen ekvimolaarisen määrän kanssa, tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten vedessä tai orgaanisessa liuottimessa, kuten etanolissa, metanolissa, asetonissa ja näiden kaltaisissa. Vastaavasti aikaansaadaan suolanmuodostus lisäämällä orgaanista tai epäorgaanista happoa. Suolanmuodostuksen lämpötila ei ole kriittinen, se on yleensä huoneenlämpötila, mutta se voi myös olla hiukan sen yläpuolella tai alapuolella, suunnilleen välillä 0 - +50 °C.

Hydraattien valmistus enimmäkseen automaattisesti valmistusmenetelmän kuluessa tai aluksi vedettömän tuotteen hygroskooppisten ominaisuuksien seurauksena. Hydraatin tarkoitettua valmistusta silmällä pitäen voidaan täysin tai osittain vedetön tuote (kaavan I mukainen karboksyylihappo tai jokin sen suola) saattaa alttiiksi kostealle atmosfäärille, esim. välillä noin 10 - 40 °C.

Seuraavat reaktiokaaviot havainnollistavat menetelmää keksinnön mukaisten tuotteiden valmistamiseksi.

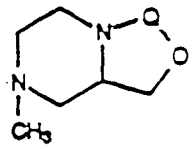
Tällöin käytetyt kaavan IV mukaiset yhdisteet ovat substituoituja piperatsiineja, joilla on kaava



IV

jossa piperatsiiniydin voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla C_{1-8}-alkyyliryhmällä, edullisesti C_{1-4}-alkyyli-

ryhmällä. Näiden, kaavan I mukaisten substituoitujen piperatsiinien sijasta voidaan käyttää substituoituja piperatsiineja, joilla on kaava



IVa

Seuraavissa kaavioissa tarkoittaa R' helposti lohkaistavaa aminonsuojaryhmää, kuten esim. t-butoksikarbonyyliä; symboleilla R, R^1 ja R^2 on edellä esitetty merkitys. Reaktiokykyiset ryhmät ovat edullisesti suojattuja; aminoryhmät voivat olla suojattuja esimerkiksi peptidikemiassa helposti lohkaistavilla ryhmillä, esim. alkoksikarbonyyliryhmillä, kuten t-butoksikarbonyylillä ja sen kaltaisilla; substituoiduilla alkoksikarbonyyliryhmillä, esim. trikloorietoksikarbonyylillä jne; substituoiduilla alkyylikarbonyyliryhmillä, esim. monokloorimetyylikarbonyylillä, substituoiduilla aralkyylioksikarbonyyliryhmillä, esim. p-nitrobentsyylioksikarbonyylillä tai aralkyyliryhmillä, esim. trifenyylimetyylillä.

Edullisia suojaryhmiä ovat t-butoksikarbonyyli (t-BOC) ja trifenyylimetyyli.

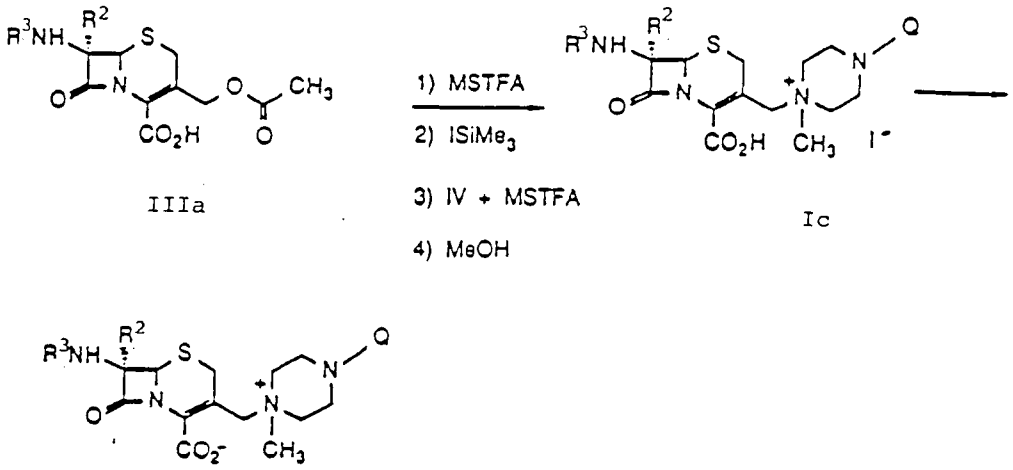
Karboksyylihapon suojaryhmiä ovat esimerkiksi esterimuodot, jotka voidaan helposti muuttaa lievissä olosuhteissa vapaiksi karboksiryhmiksi. Esimerkkejä tällaisista ryhmistä ovat esim. t-butyyli, p-nitrobentsyyli, bentshydryyli, allyyli jne. Samoin ovat käyttökelpoisia trimetyylisilyyliesteriryhmät.

Kaavojen X ja IIIa mukaiset yhdisteet, so. lähtöaineet kaavioissa IV ja V ovat tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa totunnaisten menetelmien avulla; jotkut ovat kaupallisia tuotteita, esim. 7-aminokefalosporaanihappo. Katso artikkelia Gordon, E.M. ja Sykes, R.B., teoksessa "Chemistry and Biology of β-Lactam Antibiotics", osa 1,

Morin R.B. ja Gorman M., Verlag; Academic Press: New York, 1982; luku 3 samoin kuin siihen sisältyvät kirjallisuustiedot; ja artikkelia Ponsford R.J. et al. julkaisussa "Recent Advances in the Chemistry of β-Lactam Antibiotics, Proceedings of the Third International Symposium", Brown A.G. ja Roberts, S.M., Verlag: Royal Society of Chemistry, Burlington House: Lontoo, 1985, luku 3 ja siihen sisältyvät kirjallisuustiedot.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa m tarkoittaa lukua 0, voidaan haluttaessa muuttaa vastaaviksi yhdisteiksi, joissa m = 1 tai 2 ja tällöin hapettamalla yleisesti tunnettujen menetelmien mukaan, esim. reagoittamalla m-klooriperbentsoehapon kanssa.

Kaavio I



IIIa

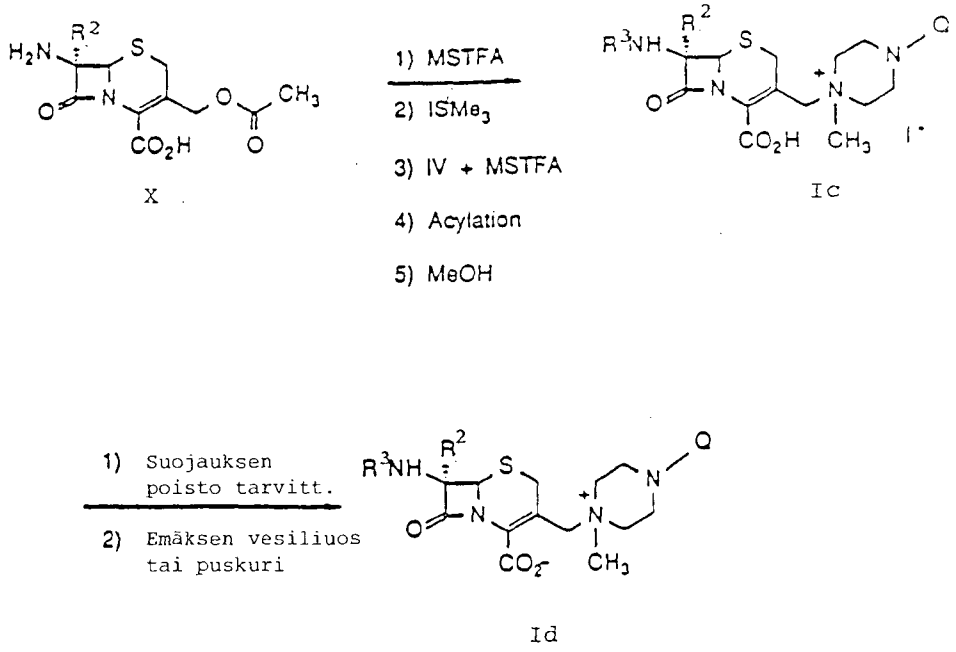
Ic

Id

Lähtöyhdiste IIIa suojataan väliaikaisesti reagoittamalla trimetyylisilyloimisaineen, kuten N-metyyli-N-(trimetyylisilyyli)trifluoriasetamidin (MSTFA) kanssa inertissä liuottimessa, kuten esim. kloroformissa tai metyleenikloridissa. Saatu metyylisilyyliesteri, jossa kaikki potentiaalisesti reaktiiviset kohdat, kuten amino, hydroksi ja karboksi, ovat suojatut trimetyylisilyyliryhmien

avulla, reagoitetaan sen jälkeen joditrimetyylisilaanin kanssa noin 0 °C:n ja huoneenlämpötilan välillä noin 20 minuutin - noin kahden tunnin ajan. Reaktioseos haihdutetaan sen jälkeen alipaineessa ja jäännös liuotetaan sopivaan, hydroksyylittömään liuottimeen, kuten esim. asetonitriiliin. Lisäämällä vähäinen määrä tetrahydrofuraania (THF) hajotetaan joditrimetyylisilaanin jäljellä olevat määrät. Saatu suojattu, jodattu välituote reagoitetaan sen jälkeen in situ kaavan IV mukaisen suojatun piperatsiinijohdannaisen kanssa, joka puolestaan on valmistettu piperatsiinista IV käsittelemällä sitä trimetyylisilyylisilyloimisaineen, kuten MSTFA:n kanssa sopivassa liuottimessa, kuten asetonitriilissä. Kvaternisoimisreaktio suoritetaan suunnilleen huoneenlämpötilassa noin 30 minuutin - 24 tunnin kuluessa, edullisesti noin kahden tunnin kuluessa. Tämän jälkeen lisätään hydroksyylin sisältävää liuotinta, kuten metanolia, samalla jäillä jäähdyttäen, jonka johdosta trimetyylisilyylisuojaryhmät saadaan solvolyyttisesti poistettua ja kaavan Ic mukainen kvaternaarinen jodidi saostuu. Sen jälkeen kun käsittelyä on jatkettu vesipitoisissa olosuhteissa emäksen, kuten natriumbikarbonaatin tai natriumhydroksidin kanssa tai natriumsulfaattipuskurin kanssa, muuttuu yhdiste Ic kahtaisioniseen muotoon Id, jossa kulloisenkin lisätyn emäsmäärän tai puskurin pH-arvon mukaan muut happamat funktiot symboleissa R^3 ja Q voidaan muuttaa suoloiksi.

Kaavio II



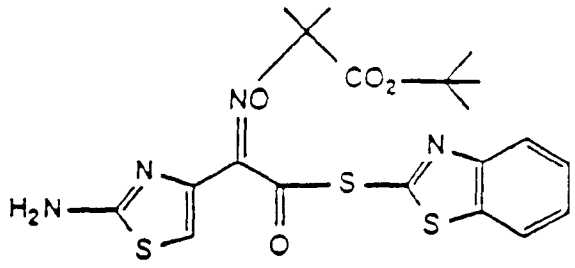
X

Ic

Id

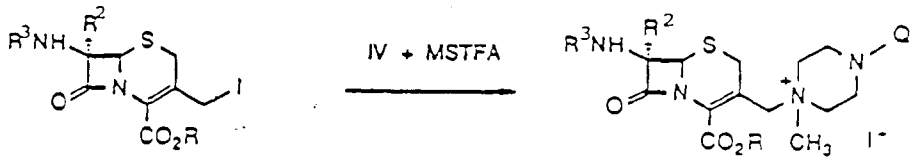
Kaavan X mukaiset lähtöyhdisteet suojataan ensiksi reagoittamalla trimetyylisilyloimisaineen, kuten MSTFA:n kanssa inertissä liuottimessa, kuten asetonitriilissä, vedettömissä olosuhteissa huoneenlämpötilassa noin 10 minuutin - kahden tunnin ajan, edullisesti noin 30 minuutin ajan. Joditrimetyylisilaanin lisäämisen jälkeen annetaan viimeksi mainitun vaikuttaa noin 15 minuutin - kolmen tunnin ajan, edullisesti noin 30 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen lisätään vähäinen määrä THF, jonka johdosta jäljellä olevat määrät joditrimetyylisilaania hajoavat. Tämän jälkeen seuraa kvaternisoimisvaihe, joka suoritetaan lisäämällä kaavan IV mukaista suojattua piperatsiinijohdannaista (saatu yhdisteestä IV käsittelemällä sitä trimetyylisilyloimisaineen, kuten esim. MSTFA:n kanssa sopivassa liuottimessa, kuten asetonitriilissä). Kvaternisoimisreaktio tapahtuu noin 30 minuutin - 24 tunnin kuluessa, Edullisesti noin 2 - 4 tunnissa, erityisesti huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen lisätään asyloimisai-

netta, so. karboksyylihapon aktiivista muotoa, esim. tioesteriä, kuten esim.

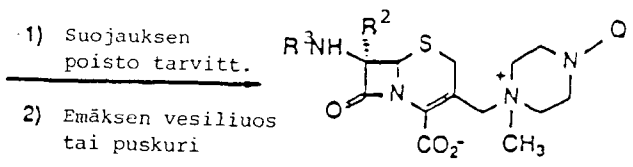


Reaktioseosta hämmennetään noin 2 - 24 tunnin ajan. Seos haihdutetaan sen jälkeen kuiviin alipaineessa ja jäännös liuotetaan asetonitriiliin. Metanolin lisääminen lohkaisee trimetyylisilyylisuojaryhmät pois solvolyyttisesti ja saostaa kaavan Ic mukaisen kvaternaarisen jodidin. Mahdolliset muut suojaryhmät, esim. substituentissa R^3, poistetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan. Esimerkiksi t-butyyliesteri lohkaistaan pois käsittelemällä trifluorietikkahappo/anisoliseoksella. Kaavan Id mukaisia yhdisteitä saadaan siten kuin kaaviossa I on esitetty, so. reagoittamalla vedessä emäksen, esim. natriumbikarbonaatin tai natriumfosfaattipuskurin kanssa.

Kaavio III



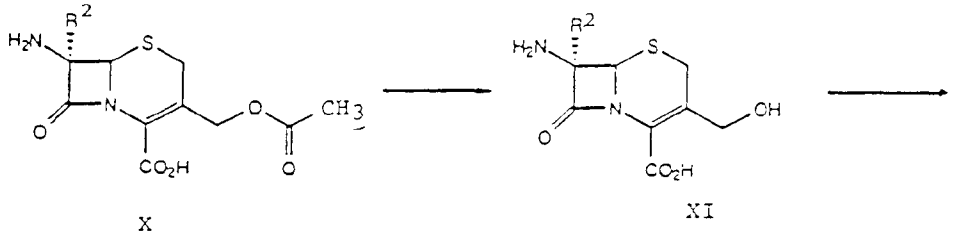
IIIb Ic



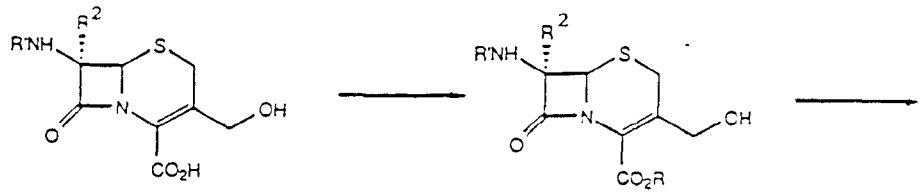
Id

Kaavan IIIb mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa esimerkiksi US-patentin 4 266 049 mukaan (R. Bonjouklian, 5. toukokuuta 1981). Kaavan IV mukainen piperatsiinijohdannainen suojataan ensiksi reagoittamalla trimetyylisilyloimisaineen, kuten MSTFA:n kanssa sopivassa liuottimessa, kuten asetonitriilissä, vedettömissä olosuhteissa. Valinnanvaraisesti voidaan käyttää muita tavanomaisia, lievissä olosuhteissa lohkaistavia suojaryhmiä. Esimerkiksi voidaan karboksiryhmä muuttaa t-butyyli- tai t-nitrobentsyyliesterin muotoon. Sen jälkeen kun yhdisteet IIIb on reagoitettu piperatsiinijohdannaisen IV suojatun muodon kanssa inertissä liuottimessa, kuten asetonitriilissä, saadaan kvaternaarinen jodidi Ic. Tarvittaessa lohkaistaan suojaryhmät pois; esimerkiksi, jos R tarkoittaa t-butyyliryhmää, voidaan tämä lohkaista pois trifluorietikkahappo/anisoliseoksen avulla. Tämän jälkeen tapahtuvan natriumbikarbonaatin vesiliuosta tai natriumfosfaattipuskuriliuosta käyttäen suoritetun käsittelyn jälkeen saada kaavan I mukainen yhdiste, jossa muut karboksifunktiot symboleissa R^3 ja Q voidaan kulloisenkin pH-arvon mukaan muuttaa suoloiksi.

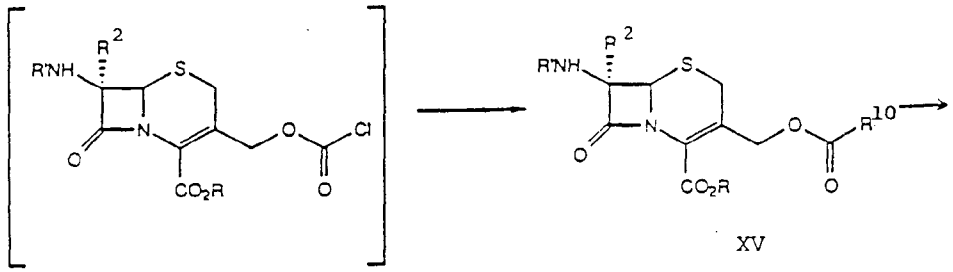
Kaavio IV



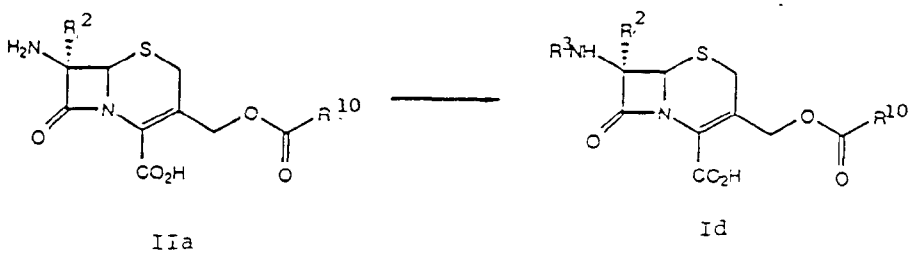
X XI



XII XIII



XIV XV



IIa Id

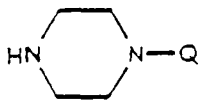
X → XIII

Kaavan X mukainen yhdiste hydrolyusoidaan natrium-hydroksidin vesiliuoksella yhdisteeksi XI kontrolloiduissa olosuhteissa välillä -5 - +5 °C. Yhdistettä X ei eristetä,

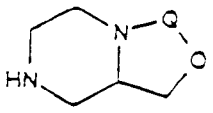
vaan reagoitetaan edelleen, jolloin tuodaan helposti lohkaistava aminonsuojaryhmä R'. Esimerkiksi reagoittaminen di-t-butyylidikarbonaatin kanssa noin 1 - 4 päivän ajan antaa kaavan XII mukaisen yhdisteen, jossa R' tarkoittaa t-butoksikarbonyyliä. Sinänsä tunnetulla tavalla suoritetun esteröinnin jälkeen saadaan yhdiste XIII, jossa R tarkoittaa lievissä olosuhteissa helposti lohkaistavaa suojaryhmää. Esimerkiksi reagoittamalla yhdiste XII difenyylidiatsometaanin kanssa, saadaan yhdiste XIII, jossa R tarkoittaa difenyylimetyyliä.

XIII → XV

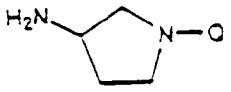
Reagoittamalla yhdiste XIII fosgeenin kanssa emäksen, kuten N,N-di-isopropyylietyyliamiinin tai trietyyliamiinin kanssa inertissä liuottimessa, kuten metyleenikloridissa tai kloroformissa, välillä noin 0 - noin 30 °C olevassa lämpötilassa, saadaan välituotteena kaavan XIV mukainen klooriformiaatti-esteri, jota ei eristetä, vaan käytetään in situ. Tämä yhdiste XIV reagoitetaan substituoidun piperatsiinin kanssa, jolla on jompikumpi kaavoista



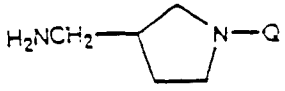
tai



tai substituoidun pyrrolidiiniamiinin kanssa, jolla on kaava



tai substituoidun pyrrolidinyylimetyyliamiinin kanssa, jolla on kaava



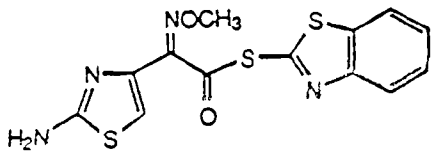
jolloin piperatsiini- tai pyrrolidiiniytimet voivat mahdollisesti olla substituoituja yhdellä tai alemmalla alkyyliryhmällä ja jolloin Q tarkoittaa substituoitua kinolinyyli- tai naftyridinyyliryhmää, joissa karboksiryhmät ovat edullisesti suojattuja estereinä, esim. p-nitrobentsyyliestereinä. Tällöin saadaan kaavan XV mukainen karbamaatti. Valinnanvaraisesti voidaan karboksiryhmät symbolissa Q suojata dimetyylisilyyliestereinä; lisäksi voidaan aminofunktiot piperatsiinissa, pyrrolidiiniamiinissa, vastaavasti pyrrolidinyylimetyyliamiinissa trimetyylisilyloida ennen reagoittamista yhdisteiden XIV kanssa.

XV → IIa

R', R ja muut symbolissa R^{10} olevat suojaryhmät poistetaan sen jälkeen tavanomaisten menetelmien mukaan. Ryhmien kulloisenkin luonteen ja erilaisuuden mukaan voidaan tarvita enemmän kuin yksi reaktio suojaryhmien lohkaisemiseen. Esimerkiksi siinä tapauksessa, että R tarkoittaa difenyylietyyliä ja R' tarkoittaa t-butoksikarbonyyliä, poistetaan nämä ryhmät reagoittamalla trifluorietikkahappo/anisoliseoksen kanssa noin 0 °C:n ja noin huoneenlämpötilan välillä liuottimessa, kuten metyleenikloridissa tai kloroformissa. Siinä tapauksessa, että R^{10} sisältää esim. p-nitrobentsyyliesteriryhmän, voidaan tämä poistaa hydrogenolyysin avulla erillisessä vaiheessa, edullisesti ennen symbolien R ja R' poistamista.

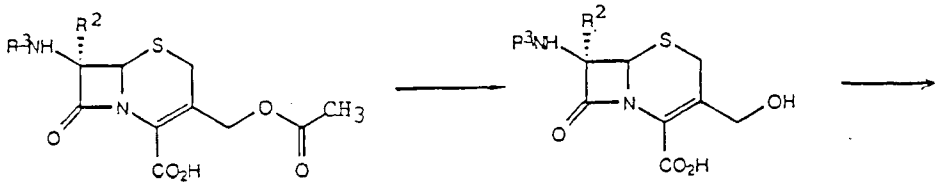
IIa → Idf

Kaavion IV viimeisessä vaiheessa asyloidaan kaavan IIa mukaisen yhdisteen aminoryhmä reagoittamalla aktivoidun karboksyylihapon kanssa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan (symbolin R^3 tuominen, so. saadaan yhdiste Id). Esimerkiksi reagoitetaan asyloimisaine, kuten esim. happokloridi tai tioesteri, kuten esim.

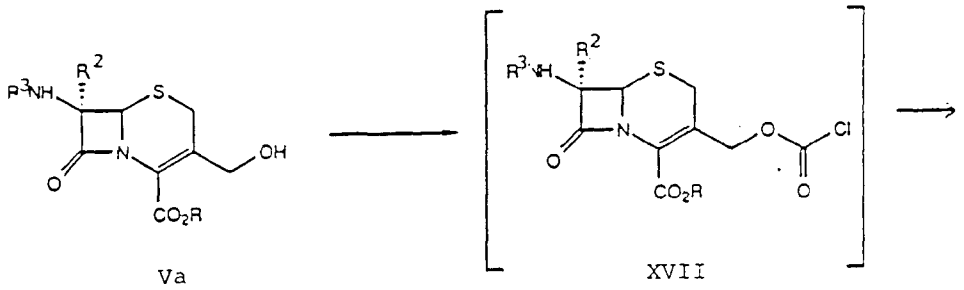


käyttämällä sopivaa liuotinta, kuten vesipitoista asetonia tai vesipitoista tetrahydrofuraania, yhdisteen IIa kanssa emäksen, kuten natriumbikarbonaatin tai trietyyliamiinin läsnä ollessa. Reaktio suoritetaan noin 0 °C:n ja noin 30 °C:n välillä noin 2 - 24 tunnin ajan. Siinä tapauksessa, että tuodaan R^3 käyttämällä suojaryhmiä, poistetaan nämä suojaryhmät sen jälkeen sinänsä tunnetulla tavalla.

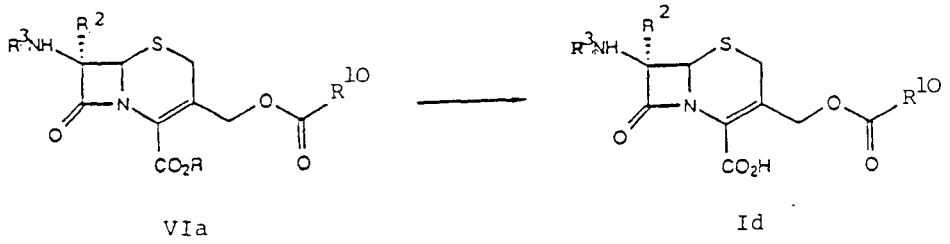
Kaavio V



IIIa XVI



Va XVII



VIa Id

IIIa → XVI

Kaavan IIIa mukainen yhdiste hydrolysoidaan kaavan XVI mukaiseksi yhdisteeksi joko natriumhydroksidin vesi-

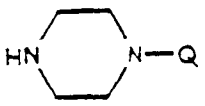
liuoksen avulla tai entsymaattisesti reagoittamalla esteraasin kanssa, kuten sitrus-asetyyliesteraasin tai Bacterium subtilis -lajista tai vehnänleseistä saadun esteraasin kanssa, tunnetun menetelmän mukaan, ks. esim. artikkelia H. Peter ja H. Bickel, Helvetica Chimica Acta, 57, 2044 (1974); ja US-patenttia 4 406 899. Esimerkiksi hydrolysoidaan kaavan IIIa mukainen yhdiste, jossa R^2 tarkoittaa vetyä ja R^3 tarkoittaa fenyyliasetyyliä, vesipitoisessa seoksessa appelsiinin kuorista saadun asetyyliesteraasin kanssa (toiminimeltä Sigma Chemical Company) 18-72 tunnin ajan huoneenlämpötilassa.

XVI → Va

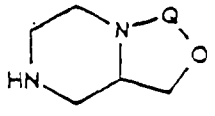
Kaavan XVI mukainen yhdiste esteröidään sinänsä tunnetulla tavalla yhdisteeksi Va, esim. reagoittamalla difenyylidiatsometaanin kanssa, jolloin saadaan difenyylimetyyliesteri. Ennen yhdisteen Va seuraavaa muuttamista tuli mahdollisten reaktiivisten ryhmien, kuten aminoryhmien, olla suojatut edellä kuvatulla tavalla.

Va → VIa

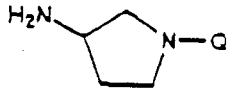
Reagoittamalla kaavan Va mukainen yhdiste fosgeenin kanssa emäksen, kuten N,N-di-isopropyylietyyliamiinin tai trietyyliamiinin läsnä ollessa inertissä liuottimessa, kuten kloroformissa, metyleenikloridissa, dioksaanissa tai asetonitriilissä, välillä noin 0 - 30 °C olevassa lämpötilassa, saadaan välituotteena kaavan XVII mukainen kloori-formiaattiesteri, jota ei eristetä, vaan käytetään suoraan in situ. Reagoittamalla yhdiste XVII substituoidun piperatsiinin kanssa, jolla on jompikumpi kaavoista



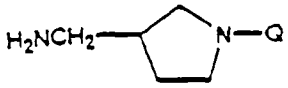
tai



tai substituoidun pyrrolidiiniamiinin kanssa, jolla on kaava



tai substituoidun pyrrolidinyylimetyyliamiinin kanssa, jolla on kaava



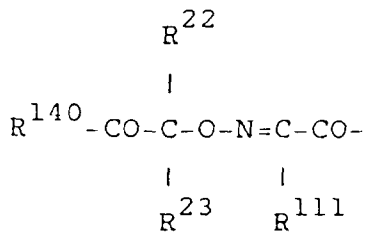
jolloin piperatsiini- tai pyrrolidiiniytimet voivat valinnanvaraisesti olla substituoituja yhdellä tai useammalla alemmalla alkyyliryhmällä ja jolloin Q tarkoittaa substituoitua kinolinyyli- tai naftyridinyyliryhmää, joissa karboksiryhmät ovat suojatut edullisesti estereinä, esim. p-nitrobentsyyliestereinä (jotka voidaan helposti muuttaa vapaaksi hapoksi) saadaan kaavan VIa mukainen karbamaatti. Valinnanvaraisesti voidaan karboksiryhmät symbolissa Q suojata trimetyylisilyyliesterinä; piperatsiinin, pyrrolidiiniamiinin, vastaavasti pyrrolidinyylimetyyliamiinin aminofunktiot voidaan myös trimetyylisilyloida ennen reagoittamista yhdisteen XVII kanssa.

<u>VIa → Id</u>

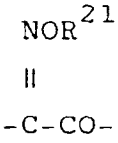
Viimeisenä reaktiovaiheena kaaviossa V poistetaan suojaryhmä R samoin kuin mahdolliset muut suojaryhmät symboleissa R^{10} ja R^3 sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan. Esimerkiksi poistetaan nitrobentsyyliesteriryhmä hydrolyysin avulla, t-butyyli- tai difenyylimetyyliesteriryhmä reagoittamalla trifluorietikkahappo/anisoliseoksen avulla ja N-trifenyylimetyyliryhmä reagoittamalla muurahaishapon vesiliuoksen kanssa. Tällöin saadaan kaavan Id mukainen yhdiste.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on ryhmät

$$R^{130}\text{-O-N=}\underset{\displaystyle R^{101}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{-CO-}$$



ja



ovat edullisesti syn-muodoissa. Tällaisia syn-muotoja voidaan saada käyttämällä lähtöaineita, joissa tämä syn-muoto on valmiina. Valinnanvaraisesti voidaan saatu kaavan I mukaisen yhdisteen syn/anti-seos erottaa tavalliseen tapaan vastaaviksi syn- ja anti-muodoiksi, esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen tai kromatografisten menetelmien avulla käyttämällä sopivaa liuotinta, vastaavasti liuotinseosta.

Kaavan I mukaiset yhdisteet samoin kuin näiden tuotteiden vastaavat suolat, vastaavasti hydraatit, ovat tehokkaita antibioottisesti, erityisesti bakteerimyrkkyinä. Niitä voidaan käyttää aineina torjuttaessa bakteerien aiheuttamia infektioita (mukaan luettuna virtsa- ja hengitysteiden infektiot) nisäkkäillä, esim. koirilla, kissoilla. hevosilla jne. samoin kuin ihmisillä. Nämä kefalosporiinit ovat tehokkaita laaja-alaisesti sekä gram-negatiivisia että myös gram-positiivisia bakteereita vastaan.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutus in vitro lukuisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia mikro-organismeja vastaan, ilmaistuna vähimmäisehkäisykonsentraationa µg/ml ja määritettynä käyttämällä sarjalaimennusmenetelmää (nestemäisessä väliaineessa) on seuraavanlainen:

Yhdiste A: [6R-[6α,7β(Z)]]-1-[7-[[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-2-karboksi-6-okso-

5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]-4-[3-karboksi-6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli]-1-metyylipiperatsiniumjodidi,

Yhdiste B: (6R-trans)-4-[3-karboksi-1-(2-fluorietyyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yyli]-1-[[2-karboksi-8-okso-7-[(fenoksiasetyyli)amino]-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]-1-metyyli-piperatsiniumjodidi,

Yhdiste C: [6R-[6α,7β(Z)]]-1-[[[(2-amino-4-tiatsolyyli)[1-(1-karboksi-1-metyyli)etoksi]imino]asetyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]-4-[3-karboksi-1-(2-fluorietyyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yyli]-1-metyylipiperatsiniumhydroksidi-sisäinen suola-mononatriumsuola,

Yhdiste D: [6R-[6α,7β(Z)]]-1-[[7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]-4-(3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-metyylitiatsolyylijodidi,

Yhdiste E: (6R-trans)-4-[3-karboksi-6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-kinolinyyli]-1-[[2-karboksi-7-(formyyliamino)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-okt-2-en-3-yyli]metyyli]-1-metyylitiatsolyylitrifluoriasetaatti.

Taulukko 1

Vähimmäisehkäisykonsentraatio (MHK) in vitro (µg/ml), sarjalaimennusmenetelmä nestemäisessä väliaineessa

Viljelmä	Yhdisteet A	B	C	D	E
E. coli ATCC 25922	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5
E. coli TEM 1	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5
E. cloacae 5699	0,5	0,5	0,5	1	0.5
E. cloacae P99	0,5	0,5	2	1	0.5
S. marcescens 1071	0,5	0,5	0,5	0,5	1
P. aeruginosa 8710	8	8	8	8	8
P. aeruginosa 18 S/H	8	4	8	32	8
E. faecalis ATCC 29212	64	32	32	32	32
S. pneumoniae 6301	0,063	0,25	1	0,063	1
S. aureus 1059B	2	0,5	8	2	0,5
S. aureus 95	4	1	4	4	1
S. aureus ATCC 29213	4	0,5	4	4	0.5

Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutus in vitro lukuisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia mikro-organismeja vastaan ilmaistuna vähimmäisehkäisykonsentraationa µg/ml ja määritettynä käyttämällä sarjalaimennusmenetelmää (agar-väliaineessa), on seuraavanlainen:

Yhdiste F: [6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-t-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-3-[[[[4-(3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo-dinatriumsuola,

Yhdiste G: [6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-3-[[[[4-(3-karboksi-

1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]okso]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo-dinatriumsuola.

Taulukko 2

Vähimmäisehkäisykonsentraatio in vitro (µg/ml), sarjalaimennusmenetelmä agar-väliaineessa

Viljelmä	Yhdisteet F	G
E.coli 257	0,25	0,0625
E.coli ATCC 25922	0,25	0,0625
E.coli TEM-1	0,25	0,0625
Cit. freundii BS-16	0,5	0,125
K. pneumoniae A	0,5	0,0625
Enter. cloacae 5699	0,5	0,125
Enter. cloacae P99	0,5	0,0313
Ser. marcescens SM	0,25	0,125
Ser. marcescens 1071	0,5	0,25
Prot. vulgaris ATCC 6380	0,0625	0,0625
Prot. vulgaris 1028 BC	0,125	0,0625
Prot. mirabilis 90	0,25	0,25
Ps. aeruginosa ATCC 27853	8	1
Ps. aeruginosa 5712	16	4
Ps. aeruginosa 8780	4	2
Ps. aeruginosa 765	8	1
Ps. aeruginosa 18SH	4	1
Staph. aureus Smith	1	0,5
Staph. aureus ATCC 29213	2	1
Staph. aureus 10598	2	1
Staph. aureus 67	4	2
Staph. aureus 753	4	1
Str. pneumoniae 6301	0,0157	0,0157
Str. pyogenes 4	0,0157	0,0157
Str. faecalis ATCC 29212	0,5	0,25

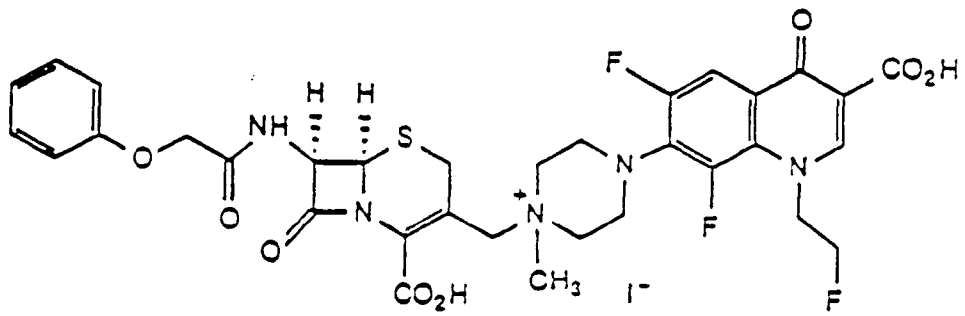
Bakteerien aiheuttaman infektion torjumiseksi nisäkkäässä voidaan käyttää keksinnön mukaista yhdistettä päiväannoksen ollessa noin 5 - noin 500 mg/kg, edullisesti noin 10 - 100 mg/kg, erityisesti noin 10 - 55 mg/kg. Kaikki lääkkeenantotavat, jotka tähän asti ovat tulleet kysymykseen penisilliini- ja kefalosporiiniterapiassa, ovat myös käyttökelpoisia keksinnön mukaisille uusille kefalosporiineille. Lääkkeenantomuotoja ovat siten esim. intravenöösiset, intramuskulaariset ja enteraaliset lääkkeenantomuodot, esim. suppositorioiden muodossa.

Keksinnön mukaisille tuotteille voi löytyä käyttöä lääkkeinä, esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät niitä tai niiden suoloja seoksena lääkkeen enteraaliseen tai parenteraaliseen antamiseen soveltuvien farmaseuttisten, orgaanisten tai epäorgaanisten inerttien kantaja-aineiden, kuten esim. veden, gelatiinin, arabikumin, maitosokerin, tärkkelyksen, magnesiumstearaatin, talkin, kasviöljyjen, polyalkyleeniglykolien, vaseliinin jne. kanssa. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa, esim. tabletteina, rakeina, suppositorioina, kapseleina tai juoksevassa muodossa, esim. liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Mahdollisesti ne ovat steriloituja ja vast. tai sisältävät apuaineita, kuten säilöntä-, stabiloimis-, verkkoutus- tai emulgoimisaineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi, anesteettisia aineita tai puskuriaineita. Ne voivat sisältää myös muita terapeuttisesti arvokkaita aineita. Kaavan I mukaiset karboksyylihapot ja niiden suolat, vastaavsti hydraatit, tulevat kysymykseen edullisesti lääkkeen parenteraalista antamista silmällä pitäen ja niitä valmistetaan tähän tarkoitukseen edullisesti lyofilisaatteina tai kuivina jauheina laimennettaviksi tavallisilla aineilla, kuten vedellä ja isotonisella keittosuolaliuoksella ja liukenemista edistävällä aineella, kuten propyleeniglykolilla. Kaavan I mukaiset, helposti hydrolysoitavat esterit

tulevat myös kysymykseen lääkkeen enteraalista antamista silmällä pitäen.

Esimerkki 1

[6R-trans]-4-[3-karboksi-1-(2-fluorietyyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yyli]-1-[[2-karboksi-8-okso-7-[(fenoksiasetyyli)amino]-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]-1-metyylipiperatsiniumjodidin valmistus

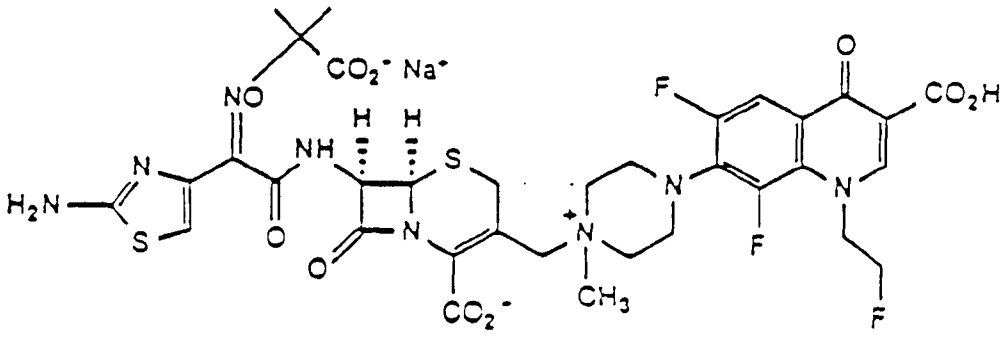


Argonatmosfäärissä hämmennetään tunnin ajan seosta, joka sisältää 406 mg (1 mmol) [6R-trans]-3-(asetyylioksi)-metyyli]-8-okso-7-[(fenoksiasetyyli)amino]-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappoa, 2 ml kuivaa metyleenikloridia ja 0,60 ml (3 mmol) N-metyyli-N-(trimetyylisilyyli)trifluoriasetamidia (MSTFA); sen jälkeen kun seokseen on lisätty 0,28 ml (2 mmol) joditrimetyylisilaania, hämmennetään sitä edelleen kaksi tuntia. Liuos haihdutetaan sen jälkeen kuiviin alipaineessa ja jäljelle jäävä öljy liuotetaan 2 ml:aan asetonitriiliä. Sen jälkeen kun seokseen on lisätty viisi tippaa vedetöntä tetrahydrofuraania (THF), hämmennetään sitä 5 - 10 minuuttia. Sen jälkeen kun seokseen on lisätty liuos, joka käsittää 111 mg (0,3 mmol) 6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa, 0,11 ml (0,6 mmol) MSTFA ja litran asetonitriiliä, hämmennetään koko seosta vielä kaksi tuntia. Seos jäähdytetään jäissä ja siihen lisätään noin 100 mg

metanolia. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla, pestään asetonitriilillä ja kuivataan alipaineessa. Näin saadaan otsikkoyhdistettä: NMR (Me_2SO-d_6) δ 3,15 (s, 3H, NCH_3), 3,45 - 3,85 (m, 9H, 4 x NCH_2 ja CH SCH_2:sta), 3,95 (d, 1H, J gem = 16,5 Hz, CH SCH_2:sta), 4,39 ja 4,77 (AB, 2H, J gem = 13 Hz, NCH_2), 4,61 ja 4,64 (AB, 2H, J gem = 15 Hz, OCH_2CO), 4,83 - 5,07 (m, 4H, NCH_2CH_2F), 5,24 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 5,82 (dd, 1H, J = 5 ja 7 Hz, CH), 6,95 (d, 2H, J = 8 Hz, Ar), 6,97 (t, 1H, J = 8 Hz, Ar), 7,29 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 12 Hz, Ar), 8,91 (s, 1H, =CH-), 9,18 (d, 1H, J = 7 Hz, NH); IR (KBr) 3 400, 1 788, 1 728, 1 700, 1 612 cm^{-1}; massaspektri m/z 716 (kationi).

Esimerkki 2

[6R-[6α,7β(Z)]]-1-[[7-[[[(2-amino-4-tiatsolyyli)[1-(1-karboksi-1-metyyli)etoksi]imino]asetyyli]amino]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]-4-[3-karboksi-1-(2-fluorietyyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yyli]-1-metyylipiperatsiniumhydroksidi-sisäinen suola-mononatriumsuolan valmistus



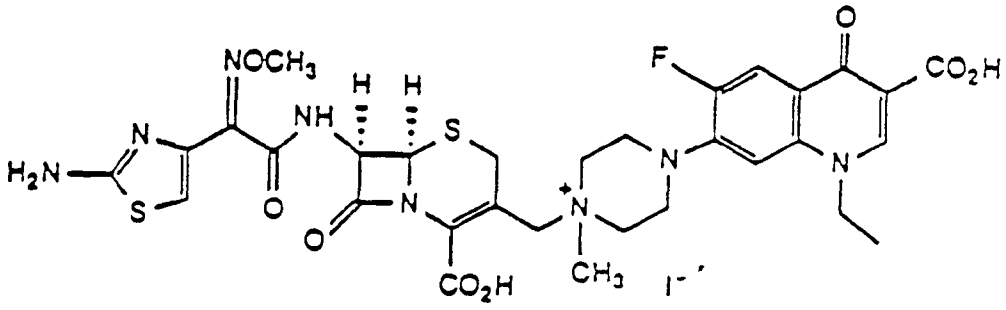
Argonatmosfäärissä hämmennetään 30 minuutin ajan seosta, joka sisältää 5,12 (8 mmol) [6R-[6α,7β(Z)]]-3-[(asetyylioksi)metyyli]-7-[[[(2-amino-4-tiatsolyyli)[1-(1-karboksi-1-metyyli)etoksi]imino]asetyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo-tri-

fluorietikkahapposuolaa, 48 ml kuivaa asetonitriiliä ja 12 ml (64 mmol) MSTFA; ja sen jälkeen kun seokseen on lisätty tipoittain 2,0 ml (14 mmol) joditrimetyylisilaania, hämmennetään sitä vielä 30 minuuttia. Koko seos jäähdytetään jäissä ja siihen lisätään 1,12 ml (14 mmol) kuivaa THF. 10 minuutin kuluttua lisätään liuos, joka käsittää 2,27 g (6 mmol) 6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa, 24 ml asetonitriiliä ja 1,28 ml (7,2 mmol) MSTFA ja seosta hämmennetään vielä 1,5 tuntia. Seos haihdutetaan alipaineessa ja jäljelle jäävä öljy liuotetaan 40 ml:aan aseetonitriiliä. Jäillä suoritetun jäähdytyksen jälkeen lisätään joukkoon 4 ml metanolia, jonka jälkeen syntyy paksu sakka. Muutaman minuutin kuluttua tämä on laskeutunut ja se erotetaan suodattamalla ja pestään neljästi käyttämällä kullakin kerralla 10 ml asetonitriiliä. Kuivauksen jälkeen kiinteää ainetta hierretään 60 ml:n kanssa metanolia, suodatetaan ja pestään neljästi käyttäen kullakin kerralla 10 ml metanolia. Näin saatu kiinteä aine (5,7 g) lietetään veteen ja joukkoon lisätään natriumbikarbonaatin vesiliuosta pH-arvoon 7 asti. Tämä raakatuotteen liuos puhdistetaan kolmessa vaiheessa C_{18}-käänteisfaasi-korkeapainenestekromatografian avulla. Ensimmäisessä vaiheessa käytetään pylvästä, jossa on 50 g Waters-C_{18}-piihappogeeliä ja eluenttina vettä, sen jälkeen asetonitriilin 30-%:ista vesiliuosta. Toisessa vaiheessa puhdistetaan tuotetta edelleen korkeapainenestekromatografian avulla käyttäen C_{18}-Waters-Prep-500A-pylvästä. Kolmannessa vaiheessa tuotteesta poistetaan suolat käyttäen flash-pylvästä, jossa on 60 g C_{18}-piihappogeeliä ja eluenttina vettä ja asetonitriilin 20-%:ista vesiliuosta. Alipaineessa suoritetun haihdutuksen ja jäädytyskuivauksen jälkeen saadaan 1,0 g otsikkoyhdistettä: NMR (Me_2SO-d_6-D_2O) δ 1,37 (s, 3H, CH_3), 1,44 (s, 3H, CH_3), 3,10 (s, 3H, NCH_3), 3,39 ja 3,88 (AB, 2H, J gem = 16,5 Hz, SCH_2), 3,40 - 3,70 (m,

8H, 4 x NCH_2), 4,12 ja 5,17 (AB, 2H, J gem = 12,5 Hz, NCH_2), 4,62 - 4,94 (m, 4H, NCH_2CH_2F), 5,15 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 5,73 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 6,74 (s, 1H, Ar), 7,83 (d, 1H, J = 12 Hz, Ar), 8,7 (brs, 1H, =CH-); IR (KBr) 3 400, 1 772, 1 618, 1 595 cm^{-1}; massaspektri m/z = 859 $(M + H)^+$.

Esimerkki 3

[6R-[6α,7β(Z)]]-1-[[7-[[(2-amino-4-1)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]-4-(3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-metyylipiperatsiniumjodidin valmistus

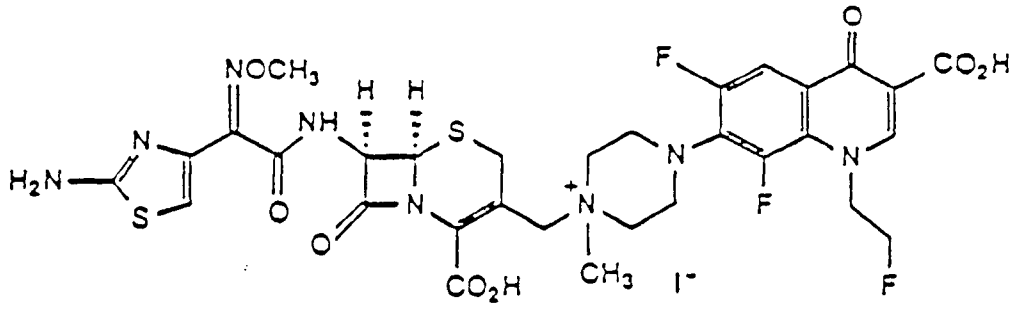


Argonatmosfäärissä hämmennetään kahden tunnin ajan seosta, joka sisältää 274 mg (0,6 mmol) [6R-[6α,7β(Z)]]-3-[(asetyylioksi)metyyli]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappoa, 2 ml kuivaa metyleenikloridia ja 0,45 ml (2,4 mmol) MSTFA. Sen jälkeen kun seokseen on lisätty 0,17 ml (1,2 mmol) joditirimetyylisilaania, hämmennetään koko seosta vielä kaksi tuntia. Seos haihdutetaan alipaineessa ja jäljelle jäävä öljy liuotetaan 2 ml:aan kuivaa asetonitriiliä. Sen jälkeen kun seokseen on lsiätty muutama tippa kuivaa THF, hämmennetään sitä vielä 15 minuuttia. Joukkoon lisätään liuos, joka sisältää 60 mg (0,18 mmol) 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-3-kinoliinikarbok-

syylihappoa, 1 ml kuivaa asetonitriiliä ja 0,07 ml (0,36 ml) (0,36 mmol) MSTFA ja koko seosta hämmennetään vielä kaksi tuntia. Sen jälkeen kun seokseen on lisätty 125 mg metanolia, tuote saostuu. Kiinteä aine erotetaan suodattamalla, pestään neljästi käyttäen kullakin kerralla 1 ml asetonitriiliä ja haihdutetaan alipaineessa. Metanolin kanssa alipaineessa suoritetun hiertämisen jälkeen saadaan otsikkoyhdistettä: NMR (Me_2SO-d_6) δ 1,45 (brt, 3H, CH_3 NEt:stä), 3,15 (s, 3H, NCH_3), 3,50 - 3,95 (m, 9H, 4 x NCH_2 ja CH SCH_2:sta), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 3,99 (d, 1H, J gem = 16,5 Hz, CH SCH_2:sta), 4,43 ja 4,70 (AB, 2H, J gem = 14 Hz, NCH_2), 4,61 (brq, 2H, CH_2 NEt:stä), 5,31 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 5,94 (dd, 1H, J = 5 ja 8 Hz, CH), 6,76 (s, 1H, Ar), 7,30 br, 2H, NH_2), 7,31 (d, 1H, J = 6,5 Hz, Ar), 8,03 (d, 1H, J = 12,5 Hz, Ar), 9,03 (s, 1H, = CH-), 9,68 (d, 1H, J = 8 Hz, NH); IR (KBr) 1 785, 1 720, 1 680, 1 628 cm^{-1}; massaspektri m/z = 729 (kationi).

Esimerkki 4

[6R-[6α,7β(Z)]]-1-[7-[[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]-4-[3-karboksi-6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli]-1-metyylipiperatsiniumjodidin valmistus

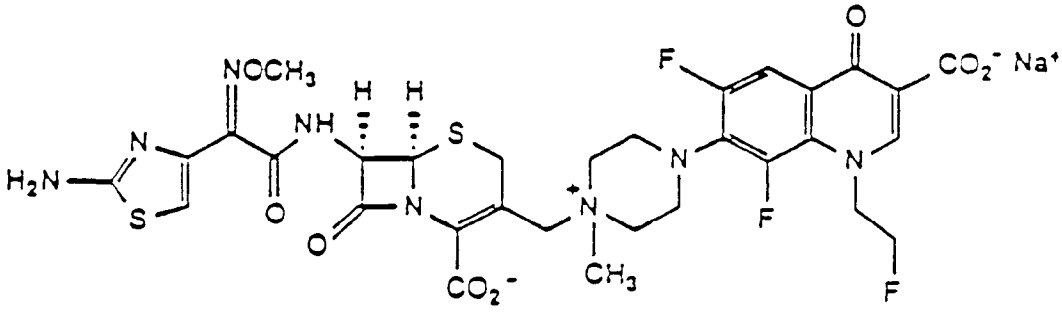


Seosta, joka sisältää 84,6 mg (0,186 mmol) [6R-[6α,7β(Z)]]-3-[(asetyylioksi)metyyli]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-at-

sabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappoa, 4 ml kuivaa metyleenikloridia ja 0,148 ml (0,8 mmol) MSTFA, hämmennetään tunnin ajan. Saatuun liuokseen lisätään 0,0625 ml (0,46 mmol) joditrimetyylisilaania. Seosta hämmennetään kaksi tuntia ja se haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäännös liuotetaan 2 ml:aan kuivaa asetonitriiliä ja liuokseen lisätään muutamia tippoja kuivaa THF. Seosta hämmennetään kolme minuuttia ja sen jälkeen siihen lisätään liuos, joka sisältää 36,9 mg (0,10 mmol) 6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa, 0,040 ml (0,215 mmol) MSTFA ja 2,0 ml kuivaa asetonitriiliä, Seosta hämmennetään kolme tuntia. Sen jälkeen kun siihen on lisätty 0,50 ml metanolia, syntyy sakka. Kiinteä aine erotetaan suodattamalla, pestään toistuvasti asetonitriilillä ja kuivataan. Tällöin saadaan 87,5 mg otsikkoyhdistettä: NMR (Me_2SO-d_6) δ 3,15 (s, 3H, NCH_3), 3,50 - 3,90 (m, 9H, 4 x NCH_2 ja CH SCH_2:sta), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 3,96 (d, 1H, J gem = 17 Hz, CH SCH_2:sta), 4,42 ja 4,73 (AB, 2H, J gem = 14 Hz, NCH_2), 4,85 - 5,10 (m, 4H, NCH_2CH_2F), 5,29 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 5,93 (dd, 1H, J = 5 ja 7 Hz, CH), 6,86 (s, 1H, Ar), 7,24 (s, 2H, NH_2), 7,98 (d, 1H, J = 12 Hz, Ar), 8,94 (s, 1H = CH-), 9,67 (d, 1H, J = 7 Hz, NH); IR (KBr) 3 420, 1 775, 1 720, 1 675, 1 618 cm^{-1}.

Esimerkki 5

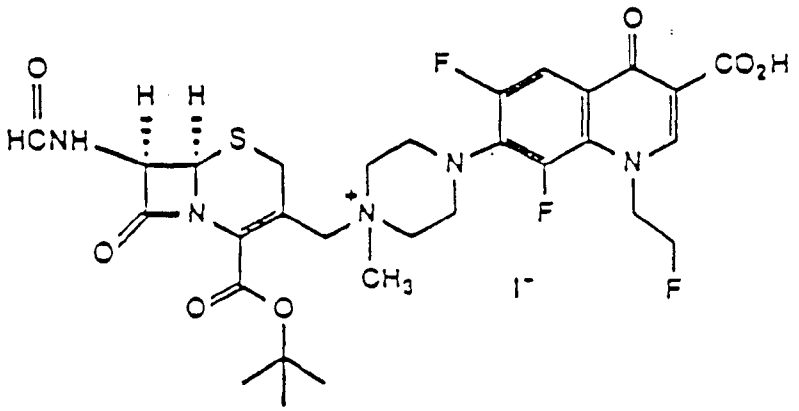
6R-[6α,7β(Z)-1-[7-[[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]-4-[3-karboksi-6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,5-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli]-1-metyylipiperatsiniumhydroksidi-sisäinen suola-mononatriumsuolan valmistus



Liete, joka sisältää 900 mg esimerkin 4 mukaan valmistettua yhdistettä vedessä, neutraloidaan 0,1N natriumhydroksidin vesiliuoksella ja saatu liuos kuivataan jäähdyttämällä. Jäännös puhdistetaan käyttäen C_{18}-käänteisfaasi-korkeapainenestekromatografiaa ja Waters-Prep-500A-pylvästä ja eluenttina vesi-asetonitriili-gradienttia 0-40 %. Sopivien fraktioiden haihdutus ja jäädytyskuivatus antavat 344 mg otsikkoyhdistettä: NMR (Me_2SO-d_6) δ 3,10 (s, 3H, NCH_3), 3,40 - 3,76 (m, 9H, 4 x NCH_2 ja CH SCH_2:sta), 3,84 (d, 1H, J = 16 Hz, CH SCH_2:sta), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 4,10 ja 5,19 (AB, 2H, J gem = 14 Hz), 4,70-4,94 (m, 4H, NCH_2CH_2F), 5,13 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 5,65 (dd, 1H, J = 5 ja 7 Hz, CH), 6,74 (s, 1H, Ar), 7,23 (s, 2H, NH_2), 7,82 (d, 1H, J = 12 Hz, Ar), 8,55 (s, 1H, = CH-), 9,58 (d, 1 H, J = 7 Hz, NH); IR (KBr) 3 410, 1 772, 1 665, 1 618 cm^{-1}; massaspektri m/z 787 $(M + H)^+$.

Esimerkki 6

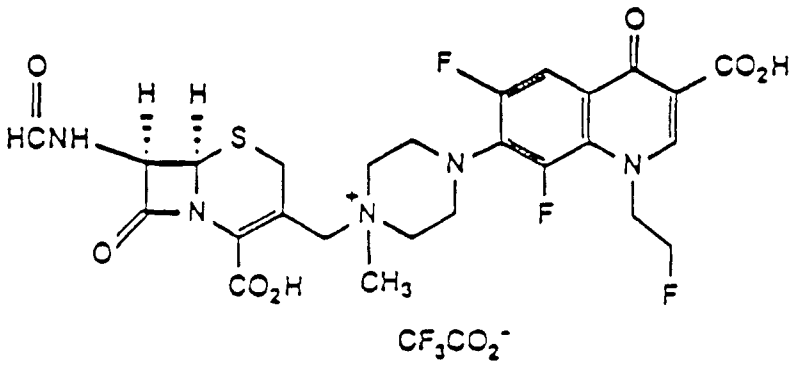
(6R-trans)-4-[3-karboksi-6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-kinolinyyli]-1-[[2-(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli-7-(formyyliamino)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]-1-metyylipiperatsiniumjodidin valmistus



Seosta, joka sisältää 0,87 g (2,35 mmol) 6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-(4-metyyli-piperatsinyyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa, 0,51 ml (2,6 mmol) MSTFA ja 5 ml kuivaa asetonitriiliä, hämmennetään 30 minuuttia; sen jälkeen kun joukkoon on lisätty 1,0 g [6R-(6α,7β]-7-formyyliamino-3-jodimetyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksyylihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä, hämmennetään koko seosta vielä 24 tuntia. Saatu sakka erotetaan suodattamalla ja heitetään pois. Emälipeä absorboidaan 5 g:aan C_{18}-piihappogeelipylvästä. Sen jälkeen kun on eluoitu vedellä, metanolin 10-%:isella ja 20-%:isella vesiliuoksella, yhdistetään sopivat fraktiot ja haihdutetaan alipaineessa. Tällöin saadaan sakka, joka erotetaan suodattamalla ja kuivataan. Näin saadaan 380 mg otsikkoyhdistettä: IR (KBr) 3 440, 1 785, 1 720, 1 610 cm^{-1}; massaspektri m/z = 666 (kationi).

Esimerkki 7

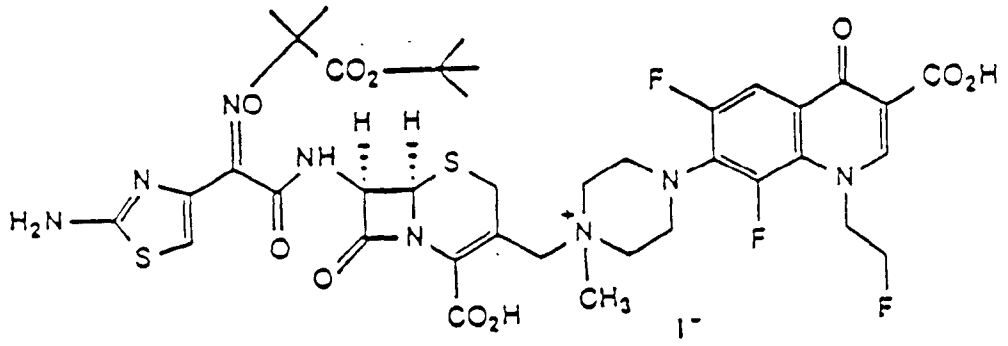
(6R-trans)-4-[3-karboksi-6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-kinolinyyli]-1-[[2-karboksi-7-(formyyliamino)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]-1-metyylipiperatsiniumtrifluoriasetaatin valmistus



Seosta, joka sisältää 200 mg esimerkin 6 mukaan valmistettua yhdistettä, 0,2 ml anisolia ja 2,5 ml trifluorietikkahappoa, hämmennetään kolme tuntia huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen kun liukenemattomat osat on erotettu suodattamalla, haihdutetaan liuos alipaineessa. Jäännös liuotetaan 10 ml:aan asetonitriiliä ja liuokseen lisätään 200 ml eetteriä tuotteen saostamiseksi. Sakka erotetaan suodattamalla ja kuivataan ja tällöin saadaan 135 mg otsikkoyhdistettä: NMR (Me_2SO-d_6) δ 3,14 (s, 3H, NCH_3), 3,50 - 3,85 (m, 9H, 4 x NCH_2 ja CH SCH_2:sta), 3,95 (d, 1H, J gem = 16,5 Hz, CH SCH_2:sta), 4,35 (d, 1H, J gem = 13 Hz, CH NCH_2:sta), 4,82 - 5,05 (m, 5H, NCH_2CH_2F ja CH NCH_2:sta), 5,23 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 5,84 (dd, 1H, J = 5 ja 7 Hz, CH), 7,96 (d, 1H, J = 13 Hz, Ar), 8,17 (s, 1H, NCHO), 8,92 (s, 1H, =CH-), 9,11 (d, 1H, J = 7 Hz, NH); IR 3 400, 1 780, 1 720, 1 685 cm^{-1}; massaspektri m/z = 610 (kationi).

Esimerkki 8

[6R-[6α,7β(Z)]]-1-[[7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)-[[1,1-dimetyyli-2-(1,1-dimetyylietoksi)-2-oksoetoksi]imino]asetyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]-4-[3-karboksi(2-kloorietyyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yyli]-1-metyylipiperatsiniumjodidin valmistus

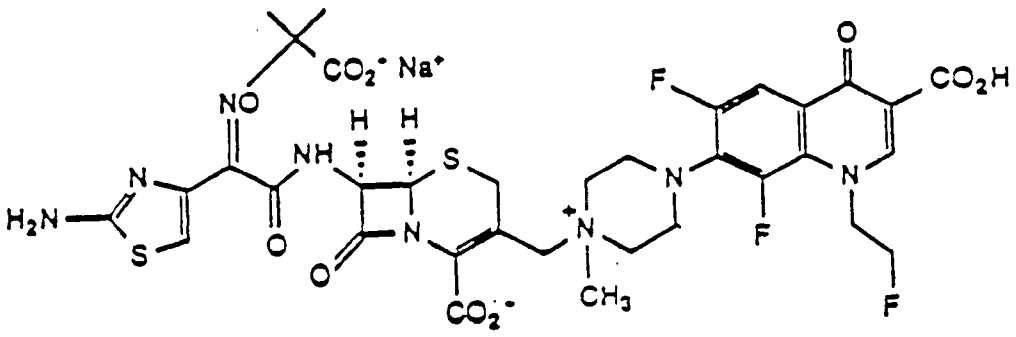


Argonatmosfäärissä hämmennetään 30 minuutin ajan seosta, joka sisältää 272 mg (1 mmol) 7-aminokefalosporaanihappoa, 0,67 ml (3,6 mmol) MSTFA ja 3 ml kuivaa asetonitriiliä; sen jälkeen kun joukkoon on lisätty 0,25 ml (1,75 mmol) joditrimetyylisilaania, hämmennetään koko seosta vielä 30 minuuttia. Seos jäähdytetään ja siihen lisätään 0,14 ml (1,75 mmol) vedetöntä THF. 10 minuutin kuluttua lisätään liuos, joka sisältää 277 mg (0,75 mmol) 6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-4-kinoliinikarboksyylihappoa, 0,17 ml (0,9 mmol) MSTFA ja 3 ml kuivaa asetonitriiliä. Koko seosta hämmennetään edelleen 2,5 tuntia huoneenlämpötilassa, joukkoon lisätään 478 mg (1 mmol 2-[[[1-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(2-bentsotiatsolyyli)tio]-2-oksoetylideeni]amino]oksi]metyylipropaanihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä ja 4 ml kuivaa asetonitriiliä ja seosta hämmennetään 12 tuntia. Vähäinen määrä liukenematonta ainetta erotetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäljelle jäävä öljy liuotetaan 4 ml:aan aseto-

nitriiliä ja joukkoon lisätään jäillä jäähdyttämisen jälkeen 0,16 ml metanolia. Koko seosta hämmennetään minuutin ajan, sen annetaan seistä kaksi minuuttia ja muodostunut sakka erotetaan suodattamalla. Tämä pestään kolmasti käyttäen kullakin kerralla 3 ml asetonitriiliä ja haihdutetaan alipaineessa. Näin saadaan 530 ml otsikkoyhdistettä: NMR (Me_2SO-d_6) δ 1,36 (s, 12H, t-Bu ja CH_3), 1,40 (s, 3H, CH_3), 3,12 (s, 3H, NCH_3), 3,40 - 3,86 (m, 9H, 4 x NCH_2 ja CH SCH_2:sta), 3,96 (d, 1H, J gem = 16 Hz, CH SCH_2:sta), 4,40 - 4,66 (AB, 2H, J gem = 13 Hz, NCH_2), 4,62 - 5,06 (m, 4H, NCH_2CH_2F), 5,26 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 5,93 (dd, 1H, J = 5 ja 7 Hz, CH), 6,68 (s, 1H, Ar), 7,25 (s, 2H, NH_2), 7,92 (d, 1H, J = 12 Hz, Ar), 8,88 (s, 1H, = CH -), 9,44 (d, 1H, J = 7 Hz, NH).

Esimerkki 9

[6R-[6α,7β(Z)]]-1-[[7-[[[(2-amino-4-tiatsolyyli)[1-(1-karboksi-1-metyyli)etoksi]imino]asetyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]-metyyli]-4-[3-karboksi-1-(2-fluorietyyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yyli]-1-metyylipiperatsiniumhydroksidi-sisäinen suola-mononatriumsuolan vaihtoehtoinen synteesi

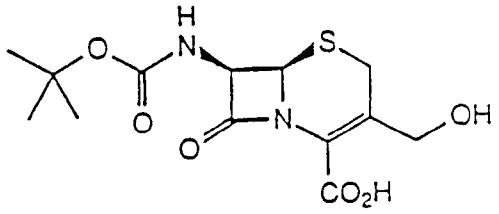


Liuoksen, joka sisältää 102 mg esimerkin 8 mukaan valmistettua yhdistettä seoksessa, jossa on 0,4 ml anisolia, 1,5 ml metyleenikloridia ja 1,5 ml trifluorietikkahappoa, annetaan seista 12 tuntia 0 °C:ssa. Suodatuksen,

alipaineessa suoritetun kuiviinhaihdutuksen, metyleenikloridin lisäämisen ja uudelleen kuiviinhaihdutuksen jälkeen hierretään jäännöstä eetterin kanssa, jolloin saadaan kiinteää ainetta. Tämä liuotetaan natriumfosfaattipuskurin vesiliuokseen (pH 7) ja puhdistetaan käänteisfaasi-korkeapainenestekromatografian avulla; tällöin saadaan otsikkoyhdistettä, jonka NMR-spektri on samanlainen kuin esimerkissä 2 esitetyn yhdisteen.

Esimerkki 10

(6R-trans)-3-hydroksimetyyli-7-[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-8-okso-5-tia-atsabisyklo-[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon valmistus

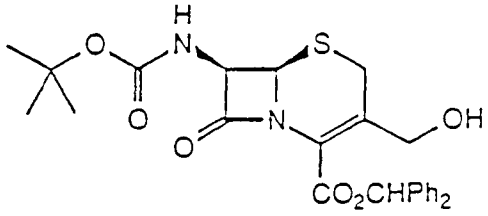


Liuos, joka sisältää 19,2 g (0,48 mmol) natriumhydroksidia 240 ml:ssa vettä, jäähdytetään samalla hämmentäen -5 °C:seen kuivajää/asetonikylvyssä ja joukkoon lisätään yhdellä kertaa 54,4 g (0,20 mol) 7-aminokefalosporaanihappoa. Nostamalla ja laskemalla jäähdytyskylpyä kontrolloidaan reaktiolämpötilaa välillä -5 - 0 °C siksi, kunnes aluksi syntynyt reaktiolämpö on hävinnyt. Jäähdytyskylpy korvataan sen jälkeen jääkylvyllä ja seosta hämmennetään välillä 0 - 5 °C 30 minuutin pituisesta kokonaisajasta jäljellä olevan ajan. pH-arvo säädetään välille 9 - 9,5 lisäämällä noin 2 ml 6N kloorivetyhapon vesiliuosta. Tämän jälkeen lisätään 700 ml dioksaania ja sen jälkeen liuos, jossa on 87,5 g (0,40 mol) di-t-butyylidikarbonaattia 200 ml:ssa dioksaania. Sen jälkeen kun joukkoon on lisätty 33,6 g (0,40 mol) natriumbikarbonaattia, hämmennetään seosta 70 tuntia. Joukkoon lisätään 750 ml etyyliasetaat-

tia, faasit erotetaan ja orgaaninen faasi uutetaan kahdesti käyttämällä kummallakin kerralla 125 ml vettä. Yhdistetyt vesiliuokset pestään kahdesti käyttäen kummallakin kerralla 300 ml etyyliasetaattia. Tasapainottamalla vesiliuos 750 ml:lla etyyliasetaattia ja 80 ml:lla 6N suolahapon vesiliuosta, jolloin pH alenee arvoon 2,5, muodostuu sakka, joka erotetaan suodattamalla hyflon läpi. Vesifaasi erotetaan ja uutetaan 300 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaniset liuokset yhdistetään, pestään 300 ml:lla vettä, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja konsentroidaan alipaineessa noin 100 ml:ksi. Tilavuuden pienetessä saostuu vähitellen sakkaa. Tämä suodatetaan ja pestään eetterillä. Tuote kuivataan alipaineessa ja tällöin saadaan 24,1 g (36 %) otsikkoyhdistettä. Tätä käytetään suoraan esimerkissä 11.

Esimerkki 11

(6R-trans)-3-hydroksimetyyli-7-[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesterin valmistus

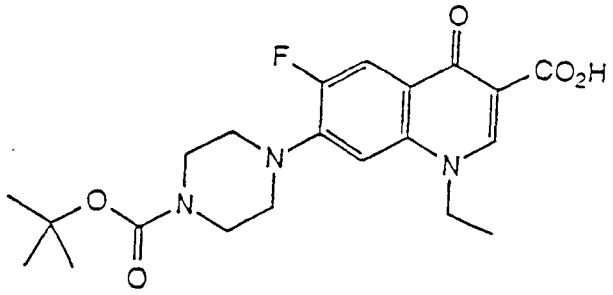


Lietteeseen, joka sisältää 44,67 g (0,135 mol) esimerkistä 10 saatu hydroksihappoa 270 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania (THF), lisätään samalla hämmentäen 32,51 g (0,167 mol) difenyylidiatsometaania 390 ml:ssa n-heksaania ja seosta hämmennetään sen jälkeen voimakkaasti 20 tuntia. Muodostunut sakka suodatetaan, pestään n-heksaanilla ja kuivataan alipaineessa. Tällöin saadaan 45,74 g (68,2 %) otsikkoyhdistettä: ^{1}H NMR (Me_2SO-d_6) δ 1,41 (s, 9H), 3,59

(s, 2H), 4,22 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,08 (d, J = 5 Hz), 5,51 (dd, J = 5 ja 8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,26 - 7,51 (m, 10H), 8,03 (d, J = 8 Hz, 1H).

Esimerkki 12

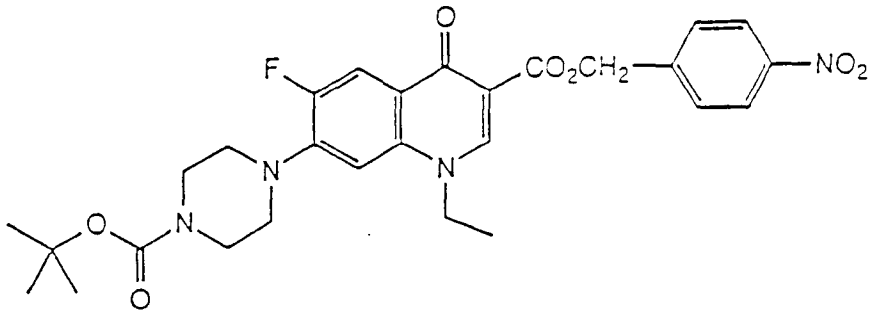
1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydroksi-7-[4-(1,1-dihydroetoksi)karbonyyli]-1-piperatsinyyli-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihapon valmistus



Lietteeseen, joka sisältää 24,0 g (0,075 mol) 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinium)-3-kinolonikarboksyylihappoa 240 ml:ssa dioksaania, lisätään samalla hämmentäen 130 ml vettä ja 80 ml (0,080 mol) 1N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seosta kuumennetaan noin 30 minuuttia 100 °C:ssa siksi, kunnes syntyy kirkas liuos. Liuos jäähdytetään 0 °C:seen ja siihen lisätään liuos, joka sisältää 19,2 g (0,088 mol) di-t-butyylidikarbonaattia 50 ml:ssa dioksaanissa. Seosta hämmennetään 0 °C:ssa 30 minuuttia ja sen jälkeen huoneenlämpötilassa vielä kolme tuntia. Muodostunut sakka erotetaan suodattamalla ja lietetään 520 ml:aan 10-%:ista etikkahapon vesiliuosta. Seos kuumennetaan lyhyeksi ajaksi 100 °C:seen ja sen jälkeen jäähdytetään ja suodatetaan. Suodattamalla erotettu tuote kuivataan alipaineessa fosforipentoksidin avulla, jonka jälkeen saadaan 27,0 g (86 %) otsikkoyhdistettä: ^{1}H NMR (Me_2SO) δ 1,39 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,40 (s, 9H), 3,25 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 4,54 (q, 2H, J = 7 Hz), 7,08 (d, 1H, J_{HF} = 7,5 Hz), 7,91 (d, 1H, J_{HF} = 14 Hz), 8,94 (s, 1H).

Esimerkki 13

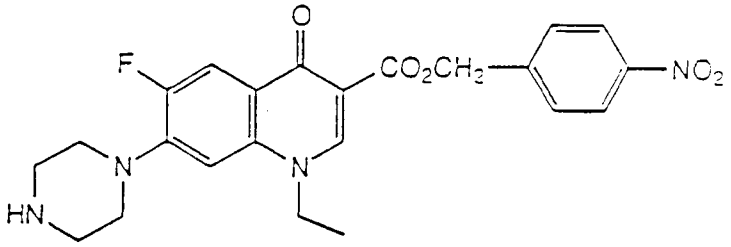
1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-7-[4-[(1-dimetyyli-etoksi)karbonyyli]-1-piperatsinyyli]-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo(4-nitrofenyyli)metyyliesterin valmistus



Lietteeseen, joka sisältää 1,0 g (2,4 mmol) esimerkin 12 mukaan saatua tuotetta 40 ml:ssa vettä, lisätään 2,5 ml (2,5 mmol) 1N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seosta lämmitetään niin kauan, että liukeneminen tapahtuu täydellisesti. Liuos suodatetaan ja kuivataan jäädyttämällä. Saatu natriumsuola liuotetaan 10 ml:aan dimetyyliformamidia (DMF), liuosta hämmennetään kaksi tuntia 4Å-molekyyliseulan kanssa ja joukkoon lisätään sen jälkeen 0,55 g (2,5 mmol) 4-nitrobentsyylibromidia. Seosta hämmennetään kolme päivää. Molekyyliseula ereotetaan suodattamalla ja liuotin alipaineessa. Tämän jälkeen puhdistetaan flash-kromatografian avulla (piihappogeeli, eluenttina metyleenikloridi:etyyliasetaatti (1:2)-seos), jolloin saadaan 1,0 g (77 %) otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,46 (s, 9H), 1,52 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,57 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 3,62 (m, 4H), 4,18 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 5,46 (s, 2H), 6,74 (d, 1H, J_{HF} = 7 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,12 (d, 1H, J_{HF} = 13 Hz), 8,23 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,45 (s, 1H).

Esimerkki 14

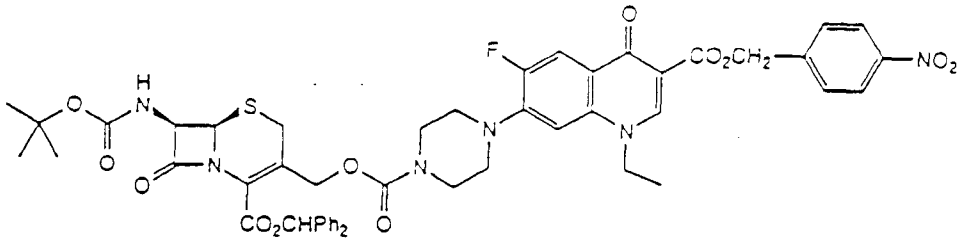
1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinolonikarboksyylihappo(4-nitrofenyyli)-metyyliesterin valmistus



Seosta, joka sisältää 10 g (0,018 mol) esimerkin 13 mukaan valmistettua esteriä, 40 ml anisolia ja 40 ml trifluorietikkahappoa, hämmennetään 0 °C:ssa kolme tuntia. Seos haihdutetaan alipaineessa ja jäännöstä hierretään kahdesti eetterin kanssa käyttäen sitä kummallakin kerralla 100 ml. Eetteriuutos pestään kahdesti käyttäen kummallakin kerralla 100 ml vettä ja vesipitoiset nesteet yhdistetään jäännöksen kanssa edellä eetterin kanssa suoritetun hiertämisen jälkeen. Sen jälkeen kun on lisätty 1N natriumhydroksidin vesiliuosta pH-arvoon 11 asti, uutetaan tuotetta seitsemän kertaa käyttäen kullakin kerralla 100 ml metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset uutokset kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan. Tällöin saadaan 7,70 g (95 %) otsikkoyhdistettä: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,57 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 3,11 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 4,23 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 5,51 (s, 2H), 6,78 (d, 1H, J_{HF} = 7 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,15 (d, 1H, H_{HF} = 14 Hz), 8,26 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,49 (s, 1H).

Esimerkki 15

(6R-trans)-3-[[[[4-(1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-3-[[(4-nitrofenyyli)metoksi]karbonyyli]-4-okso-7-kinolinyyli]-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-7-[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesterin valmistus



Liuos, joka sisältää 2,00 ml (3,84 mmol) 20-%:ista fosgeenin tolueeniliuosta ja 68 ml kuivaa metyleenikloridia, jäähdytetään argonatmosfäärissä välille 3 - 4 °C ja joukkoon lisätään liuos, joka sisältää 1,71 g (3,44 mmol) (tR-trans)-3-hydroksimetyyli-7-[[(1,1-dimetyylietyylioksi)karbonyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä (esimerkki 11) 30 ml:ssa metyleenikloridia samoin kuin 0,66 ml (3,85 mmol) N,N-isopropyylietyyliamiinia ja 5 ml metyleenikloridia. Seosta hämmennetään 15 minuuttia kylmänä ja sen jälkeen kaksi tuntia huoneenlämpötilassa. Saatu liuos lisätään liuokseen, joka sisältää 1,88 g (4,14 mmol) 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo(4-nitrofenyyli)metyyliesteriä (esimerkki 14), 0,71 ml (4,15 mmol) N,N-di-isopropyylietyyliamiinia ja 68 ml metyleenikloridia. Sen jälkeen kun liuosta on hämmennetty 2 1/2 - 3 tuntia argonatmosfäärissä, haihdutetaan se alipaineessa noin 20 ml:ksi ja lisätään painekromatografista puhdistamista varten piihappogeelipylvääseen, jonka mitat ovat 5,0 x 14 cm. Pylväs eluoidaan ensiksi 20 ml:lla metyleenikloridia ja sen jäl-

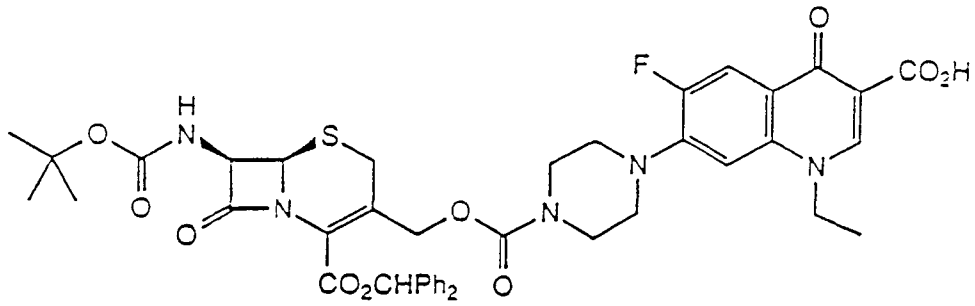
keen etyyliasetaatilla, jolloin kootaan 20 - 25 ml:n fraktiot. Fraktiot 26 - 30 sisältävät puhdasta tuotetta ja ne yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa, jolloin saadaan 0,716 g jäännöstä. Fraktiot 31 - 55 kromatografoidaan uudelleen ja tällöin lisäksi saatu puhdas tuote yhdistetään edellä mainittuun jäännökseen, jolloin saadaan 1,12 g (33,5 %) otsikkoyhdistettä. IR (KBr) 1 789, 1 712, 1 622 cm^{-1}.

Alkuaineanalyysi kaavalle $C_{50}H_{49}N_6O_{12}FS$:

Laskettu:	C 61,47	H 5,06	N 8,60	S 3,28	F 1,94
Saatu:	C 61,23	H 5,03	N 8,50	S 3,35	F 1,65

Esimerkki 16

(6R-trans)-3-[[[[4-(3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli]-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-7-[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesterin valmistus

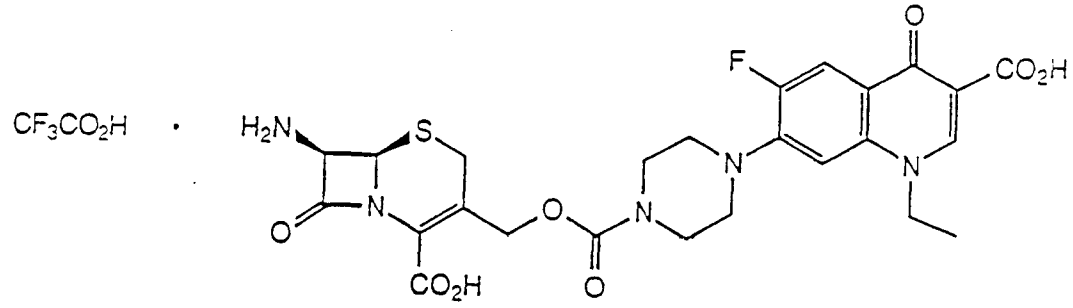


Seosta, joka sisältää 1,125 g (1,15 mmol) esimerkin 15 mukaan saatua p-nitrobentsyyliesteriä, 1,54 g 10-%:ista Pd/C-katalysaattoria ja 115 ml kuivaa THF (tislattu natrium-bentsofenoniketyylistä), hämmennetään vetyatmosfäärissä ilmakehän paineessa noin kolme tuntia. Katalysaattori erotetaan suodattamalla ja liuotin haihdutetaan alipaineessa. Jäännös puhdistetaan kroamtografisesti käyttäen piihappogeelipylvästä, jonka mitat ovat 2,2 x 11 cm ja eluenttina etyyliasetaattia ja sen jälkeen etyyliasetaat-

ti-asetoni-metanoli-vesi (70:5:2,5:2,5)-seosta. Sopivat fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa, jolloin saadaan 0,817 g (86,3 %) otsikkoyhdistettä: IR (KBr) 1 785, 1 715, 1 625, 698 cm^{-1}.

Esimerkki 17

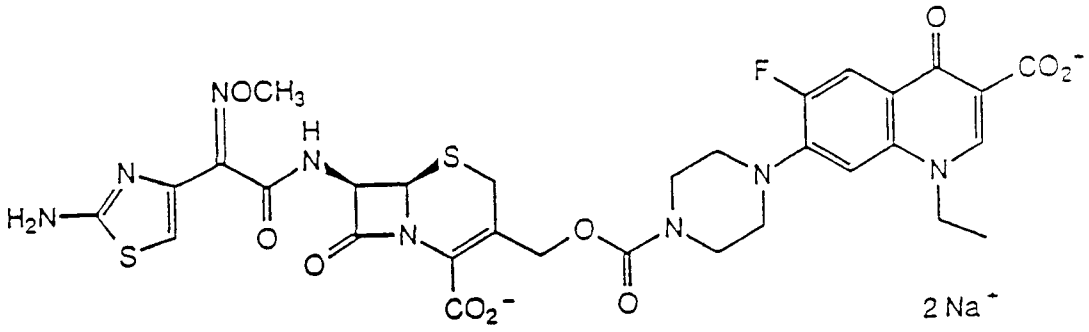
(6R-trans)-7-amino-3-[[[[4-(3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]okso]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappotrifluoriasetaatin valmistus



Liuos, joka sisältää 0,811 g (0,963 mmol) esimerkin 16 mukaan valmistettua difenyylimetyyliesteriä ja 1,80 ml anisolia 15 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia, jäähdytetään argonatmosfäärissä 0 °C:seen; sen jälkeen kun seokseen on lisätty 11,8 ml kylmää trifluorietikkahappoa, hämmennetään sitä 0 °C:ssa kaksi tuntia. Seos haihdutetaan sen jälkeen alipaineessa välillä 0 - 5 °C ja sen jälkeen siihen lisätään 5 ml metyleenikloridia, 20 ml etyyliasetaattia ja 60 ml eetteriä. Seosta hämmennetään 5 - 10 minuuttia; muodostunut sakka erotetaan suodattamalla ja pestään eetterillä. Alipaineessa suoritetun kuivauksen jälkeen saadaan 0,591 g (89,0 %) otsikkoyhdistettä.

Esimerkki 18

[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)]amino]-3-[[[[4-(3-karboksyyli-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli]-1-piperatsinyyli]karbonyyli]okso]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappodinatriumsuolan valmistus

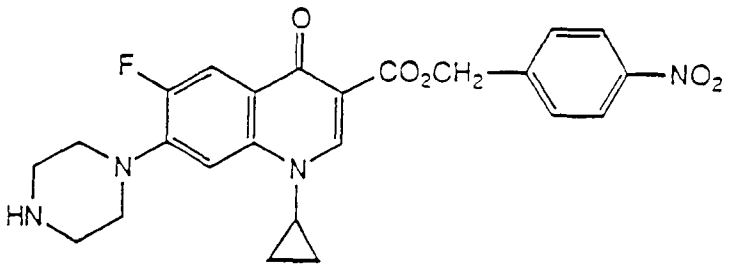


Seos, joka sisältää 59,4 mg (0,086 mmol) esimerkin 17 mukaan valmistettua trifluorietikkahapon suolaa ja 1,5 ml THF, jäähdytetään samalla hämmentäen välille 0-5 °C. Tämän jälkeen lisätään liuos, joka sisältää 26,0 mg (0,309 mmol) natriumbikarbonaattia 2 ml:ssa vettä ja sen jälkeen liuos, joka sisältää 38,0 mg (0,108 mmol) (Z)-2-amino-α-(metoksi-imino)-4-tiatsolietaanitionihappo-S-2-bentsotiatsolyyliesteriä 0,75 ml:ssa THF. 25 minuutin kuluttua poistetaan jäähdytyskylpy ja reaktioseosta hämmennetään 16,5 tuntia. Seosta haihdutetaan tämän jälkeen alipaineessa THF:n poistmaiseksi. Jäljelle jäävä vesiliuos pestään etyyliasetaatilla ja sen jälkeen sen pH säädetään arvoon 7,55 lisäämällä 0,025M natriumdivetyfosfaatin vesiliuosta. Liuos kromatografoidaan käyttäen 1,75 g C_{18}-piihappogeelipylvästä (Waters). Tuote eluoidaan vaiheittaisen gradientin avulla käyttäen yhdistelmää 0,025M natriumfosfaattipuskuri/asetonitriili (0 - 30 %). Sopivat fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan osittain alipaineessa asetonitriilin poistamiseksi. Hapottaminen 1N suolahapon vesi-

liuoksella pH-arvoon 2 antaa sakan, joka sentrifugoidaan kahdesti ja pestään vedellä. Sakka liuotetaan veteen lisäämällä natriumbikarbonaattia pH-arvoon 7,5 asti. Asetonin lisäyksen jälkeen saostuu natriumsuola. Tuote eristetään ja pestään sentrifugoimalla asetonin kanssa. Alipaineessa suoritetun kuivauksen jälkeen saadaan 36,2 mg otsikkoyhdistettä: IR (KBr) 3 420, 1 762, 1 675, 1 622 cm^{-1}: massaspektri (FAB) m/z = 803 $(M + H)^+$.

Esimerkki 19

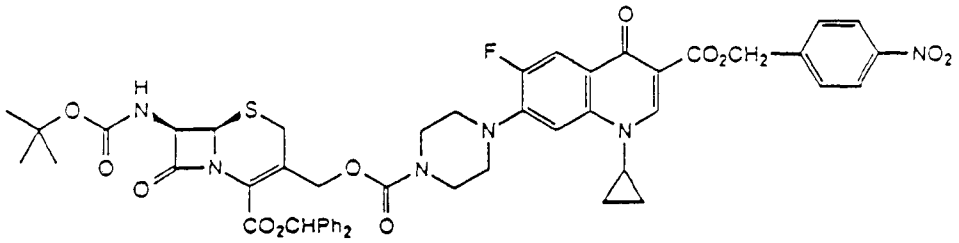
1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo(4-nitrofenyyli)metyyliesterin valmistus



Tätä yhdistettä valmistetaan 1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihaposta sen mukaisesti kuin esimerkeissä 12, 13 ja 14 1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli-3-kinoliinikarboksyylihappo(4-nitrofenyyli)metyyliesterin valmistamiseksi.

Esimerkki 20

(6R-trans-[[7-(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-3-[[[[4-[1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-3-[[(4-nitrofenyyli)metoksi]karbonyyli]-4-okso-7-kinolinyyli]-1-piperatsinyyli]karbonyyli]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesterin valmistus

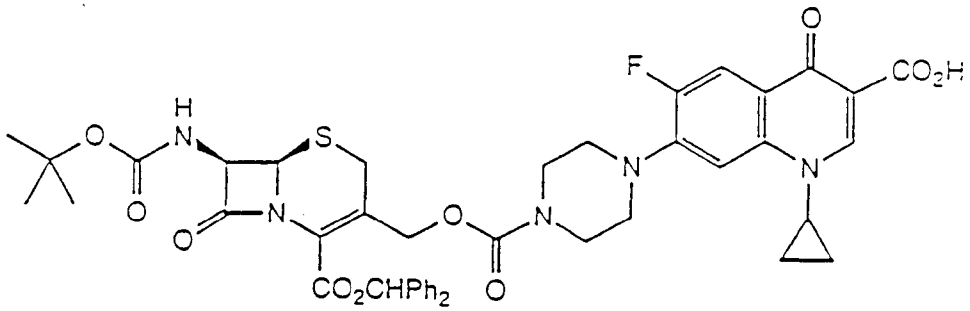


Argonatmosfäärissä jäähdytetään liuos, joka sisältää 0,58 ml (1,12 mmol) 20-%:ista fosgeenin tolueeniliuosta ja 20 ml metyleenikloridia, välille 0 - 5 °C ja joukkoon lisätään liuos, joka sisältää 0,497 g (1 mmol) (6R-trans)-3-hydroksimetyyli-7-[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä 8 ml:ssa metyleenikloridia ja 0,195 ml (1,14 mmol) N,N-di-isopropyylietyyliamiinia. Seosta hämmennetään 15 minuuttia välillä 0 - 5 °C. Tämän jälkeen poistetaan jääkylpy ja seosta hämmennetään huoneenlämpötilassa yksi tunti ja 40 minuuttia. Saatu liuos lisätään liuokseen, joka sisältää 0,550 g (1,18 mmol) 1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo(nitrofenyyli)metyyliesteriä ja 0,205 ml (1,20 mmol) N,N-di-isopropyylietyyliamiinia 17 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta hämmennetään huoneenlämpötilassa argonatmosfäärissä kolme tuntia ja viisi minuuttia, sen jälkeen se konsentroidaan haihduttamalla ja puhdistetaan flash-kromatografian avulla käyttäen 29 g piihappogeeliä pylväässä, jonka halkaisija on noin 2,2 cm. Seos lisätään pylvääseen liuotettuna mety-

leenikloridiin ja pylväs eluoidaan etyyliasetaatilla, n-heksaanilla ja sen jälkeen etyyliasetaatilla. Sopivat fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Tällöin saadaan 0,425 g (42,9 %) otsikkoyhdistettä: IR (KBr) 1 789, 1 720, 1 622, 1 520, 1 345, 708 cm^{-1}; massaspektri (FAB) m/z = 989 $(M + H)^+$.

Esimerkki 21

(6R-trans)-3-[[[[4-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-4-[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesterin valmistus



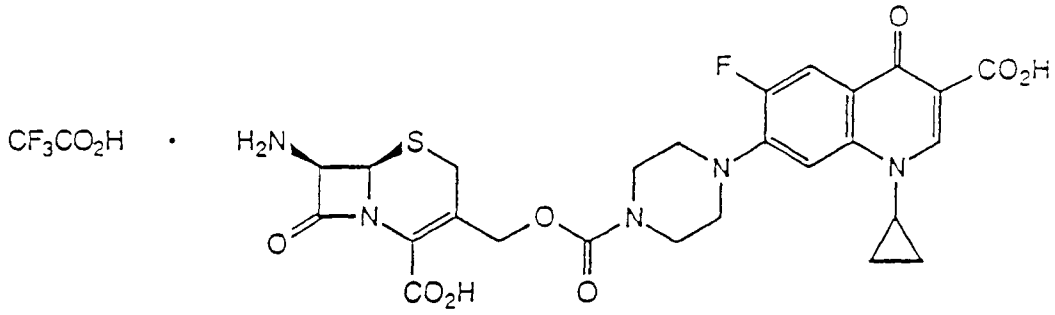
Seosta, joka sisältää 0,414 g (0,418 mmol) esimerkin 20 mukaan valmistettua p-nitrobentsyyliesteriä, 0,602 g 10-%:ista Pd/C-katalysaattoria ja 40 ml THF (tislattu natriumbentsofenoniketyylistä) hydrataan ilmakehän paineessa noin 3,5 tuntia. Katalysaattori erotetaan suodattamalla ja liuos haihdutetaan alipaineessa. Jäännös puhdistetaan kromatografisesti preparatiivisen, sentrifugaalisesti nopeutetun, radiaalisen ohutkerroskromatogrammilaitteen (Chromatron Model 7924) avulla, jolloin eluointi suoritetaan etyyliasetaatilla ja sen jälkeen etyyliasetaatti-asetoni-vesi (70:10:5:5)-seoksella. Tällöin saadaan 251,6 mg (70,4 %) otsikkoyhdistettä: IR (KBr) 1 788, 1 720, 1 628, 702 cm^{-1}; massaspektri (FAB) m/z = 854 $(M + H)^+$.

(6R-trans)-3-[[[[4-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-7-[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesterin vaihtoehtoinen synteesi

Argonatmosfäärissä liuotetaan 124 mg (0,25 mmol) (6R-trans)-3-hydroksimetyyli-7-[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä 3 ml:aan metyleenikloridia ja liuosta hämmennetään 45 minuuttia 4Å-molekyyliseulan kanssa. Sen jälkeen liuos jäähdytetään jäissä ja lisätään yhdessä 36 mg:n (0,28 mmol) kanssa N,N-di-isopropyylietyyliamiinia kylmään liuokseen, joka sisältää 0,14 ml 20-%:ista fosgeenin tolueeniliuosta 1,5 ml:ssa metyleenikloridia. Liuosta hämmennetään 30 minuuttia välillä 0 - 5 °C ja sen jälkeen 45 minuuttia huoneenlämpötilassa, tämän jälkeen jäähdytetään uudelleen jäissä ja lisätään välillä 0 - 5 °C jääkylmään liuokseen, joka on etukäteen valmistettu huoneenlämpötilassa hämmentämällä 30 minuutin ajan 83 mg (0,25 mmol) 1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-8-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappoa (kuivattu alipaineessa 100 °C:ssa) ja 125 mg (0,62 mmol) N-metyyli-N-(trimetyylisilyyli)trifluoriasetamidia (MSTFA) 3 ml:n kanssa metyleenikloridia. Saatua reaktioseosta hämmennetään 30 minuuttia välillä 0 - 5 °C ja tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen haihdutetaan alipaineessa. Jäännös puhdistetaan kromatografisesti ja tällöin saadaan 63 mg (30 %) otsikkoyhdistettä, jolla on samat IR- ja massaspektrit kuin edellä saadulla yhdisteellä.

Esimerkki 22

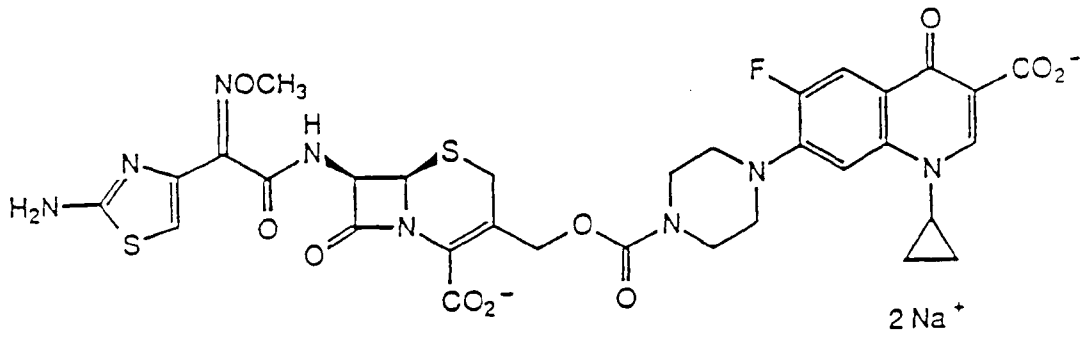
(6R-trans)-7-amino-3-[[[[4-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappotrifluoriasetaatin valmistus



Liuos, joka sisältää 0,251 g (0,294 mmol) esimerkin 21 mukaan valmistettua difenyylimetyyliesteriä ja 0,55 ml anisolia 4,5 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia, jäähdytetään 0 °C:seen. Sen jälkeen kun liuokseen on lisätty 3,6 ml kylmää trifluorietikkahappoa, hämmennetään seosta noin 0 °C:ssa argonatmosfäärissä yksi tunti ja 45 minuuttia. Seos haihdutetaan kuiviin alipaineessa. Jäännöstä käsitellään 1,5 ml:n kanssa metyleenikloridia ja sen jälkeen 6 ml:n kanssa etyyliasetaattia. Syntynyt kumimainen sakka jähmettyy vähitellen. Sen jälkeen kun on lisätty 23 ml eetteriä, hämmennetään seosta kylmänä 10 - 15 minuuttia ja sen jälkeen suodatetaan. Saatu kiinteä tuote pestään eetterillä ja kuivataan alipaineessa; tällöin saadaan 186,2 mg otsikkoyhdistettä ja lisäksi 9,0 mg reaktioastian seinään tarttunutta tuotetta (yhteensä 93,3 %).

Esimerkki 23

[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-3-[[[[4-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo-dinatriumsuolan valmistus

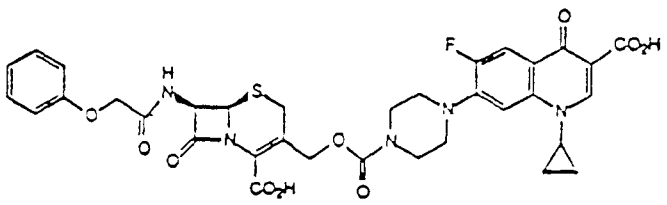


183,7 ml (0,262 mmol) esimerkin 22 mukaan valmistettua trifluoriasetaattia lietetään 4,5 ml:aan THF ja jäähdytetään 0 °C:seen. Sen jälkeen kun on lisätty liuos, joka sisältää 79,9 mg (0,95 mmol) natriumbikarbonaattia 4,5 ml:ssa vettä, pestään 1,5 ml:lla vettä. Seosta hämmennetään 18 minuuttia. Sen jälkeen kun on lisätty 93,9 mg (0,268 mmol) (Z)-2-amino-α-(metoksi-imino)-3-tiatsolietaanitionihappo-S-2-bentsotiatsolyyliesteriä 1,5 ml:ssa THF samoin kuin 0,7 ml THF, poistetaan jäähdytyskylpy 15 minuutin kuluttua ja reaktioseosta hämmennetään 17 tuntia huoneenlämpötilassa. Seos haihdutetaan alipaineessa ja jäljelle jäävä vesiliuos uutetaan etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiuutos pestään kahdesti vedellä. Vesifaasit yhdistetään (pH 8,70) ja joukkoon lisätään 0,025M natriumdivetyfosfaatin vesiliuosta pH-arvoon 7,80 asti. Liuos haihdutetaan alipaineessa (etyyliasetaattitähteiden poistamiseksi) ja sen jälkeen kromatografoidaan käyttäen 9 g C_{18}-piihappogeeliä (Waters) sisältävää pylvästä. Pylväs pestään natriumfosfaattipuskurilla (pH 7,8) ja sen jälkeen eluoidaan käyttäen vaiheittaista vesi-asetonitriiligra-

dienttia (0 - 30 % asetonitriiliä). Sopivat fraktiot yhdistetään, haihdutetaan ja kuivataan jäähdyttämällä; tällöin saadaan 127,6 mg (59,7 %) otsikkoyhdistettä. Siitä liuotetaan 52 mg 0,5 ml:aan vettä ja pH säädetään arvoon 8,0 lisäämällä natriumbikarbonaattia. Tuotteen saostamiseksi lisätään 24 ml kylmää asetonia. Sentrifugoinnin jälkeen poistetaan ylimääräinen neste ja jäljelle jäävää kiinteää ainetta hierretään kylmän asetonin kanssa, suodatetaan ja kuivataan alipaineessa fosforipentoksidin avulla. Tällöin saadaan 38 mg otsikkoyhdistettä: IR (KBr) 3 410, 2 540, 1 762, 1 672, 1 622; massaspektri (FAB) 837 $(M + Na)^+$, 815 $(M + H)^+$.

Esimerkki 24

(6R-trans)-3-[[[[4-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-7-[(fenoksiasetyyli)amino]-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon valmistus

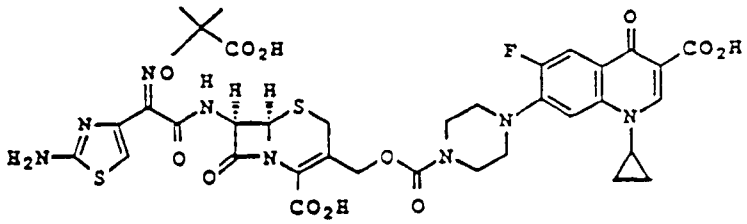


Liuosta, joka sisältää 184 mg (0,262 mmol) esimerkin 22 mukaan valmistettua trifluoriasetaattia 5 ml:ssa THF, hämmennetään 0 - 5 °C:ssa ja joukkoon lisätään tipoittain liuos, joka sisältää 101 mg (1,2 mmol) natriumbikarbonaattia 4,5 ml:ssa vettä ja sen jälkeen kylmä liuos, joka sisältää 54 mg (0,314 mmol) fenoksiasetyylikloridia 1,5 ml:ssa THF. Koko seosta hämmennetään välillä 0 - 5 °C 20 minuuttia ja sen jälkeen kolme tuntia huoneenlämpötilassa. Seos haihdutetaan alipaineessa (THF:n poistamiseksi). Vesipitoinen jäännös laimennetaan vedellä, pestään etyyliasetaatilla, jäähdytetään jäissä ja, tuot-

teen saostamiseksi, hapotetaan pH-arvoon 2,5. Saatu sakka erotetaan suodattamalla ja pestään vedellä ja etyyliasetaatilla; tällöin saadaan 130 mg otsikkoyhdistettä. Tämä puhdistetaan C_{18}-käänteisfaasi-korkeapainenestekromatografian avulla käyttäen piihappogeelipylvästä ja natriumfosfaattipuskuri-(pH 7,5)-asetonitriiligradienttia. Sopivien fraktioiden haihdutuksen ja jäädytyskuivauksen jälkeen jäännös liuotetaan veteen. Liuos suodatetaan ja hapotetaan sen jälkeen pH-arvoon 2,5 tuotteen saostamiseksi. Massaspektri (FAB) m/z = 7,22 $(M + H)^+$.

Esimerkki 25

[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)[(-1-karboksi-1-metyyli-etoksi)imino]asetyyli]amino]-3-[[[[4-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon valmistus

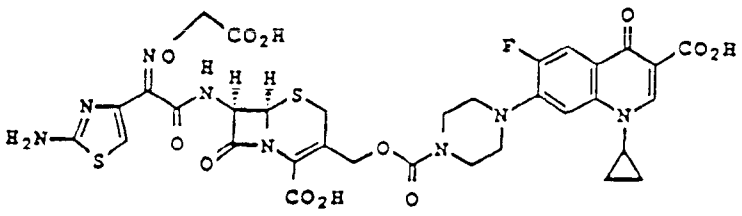


Liete, joka sisältää 552 mg (0,786 mmol) esimerkin 22 mukaan valmistettua trifluoriasetaattia 14 ml:ssa THF, jäähdytetään jäissä ja joukkoon lisätään liuos, joka sisältää 240 mg (2,85 mmol) natriumbikarbonaattia 15 ml:ssa vettä. Seosta hämmennetään 20 minuuttia ja sen jälkeen siihen lisätään liuos, joka sisältää 384 mg (0,804 mmol) 2-[[[1-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(2-bentsotiatsolyyli)-tio]-2-oksoetylideeni]amino]oksi]metyylipropaanihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä 6 ml:ssa THF. Seosta hämmennetään 15 minuuttia samalla jäillä jäähdyttäen ja sen jälkeen noin 12 tuntia huoneenlämpötilassa. THF:n poistamiseksi

haihdutetaan seosta alipaineessa. Jäljelle jäävä vesiliuos pestään etyyliasetaatilla ja hapotetaan pH-arvoon 2,7. Saatu sakka erotetaan suodattamalla, pestään vedellä ja kuivataan alipaineessa kalsiumsulfaatin avulla. Tällöin saadaan 540 mg välituotetta, joka liuotetaan 2,4 ml:aan ja 6 ml:aan trifluorietikkahappoa ja pidetään noin 12 tuntia 0 °C:ssa. Seos haihdutetaan sen jälkeen alipaineessa, siihen lisätään 10 ml metyleenikloridia ja sen jälkeen haihdutetaan uudelleen alipaineessa. Sen jälkeen kun on lisätty 5 ml metyleenikloridia ja 16 ml etyyliasetaattia, jäännös jähmettyy. Tämä erotetaan suodattamalla, pestään etyyliasetaatilla ja kuivataan ilmassa; tällöin saadaan 520 mg otsikkoyhdistettä trifluoriasetaatin muodossa. Tämä tuote liuotetaan neljän ekvivalentin kanssa natriumbikarbonaattia 0,025M natriumfosfaattipuskuriin (pH 7,5) ja puhdistetaan kromatografisesti käyttäen C_{18}-piihappogeeliä ja eluenttina puskuri-(7,5)-asetonitriiliseosta. Sopivat fraktiot yhdistetään ja hapotetaan pH-arvoon 3, jolloin otsikkoyhdiste saostuu. Tämä erotetaan suodattamalla, pestään vedellä ja kuivataan alipaineessa: IR 1 782, 1 703, 1 628 cm^{-1}; massaspektri (FAB) m/z = 843 $(M + H)^+$.

Esimerkki 26

[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)[(karboksimetoksi)imino]asetyyli]amino]-3-[[[[4-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon valmistus

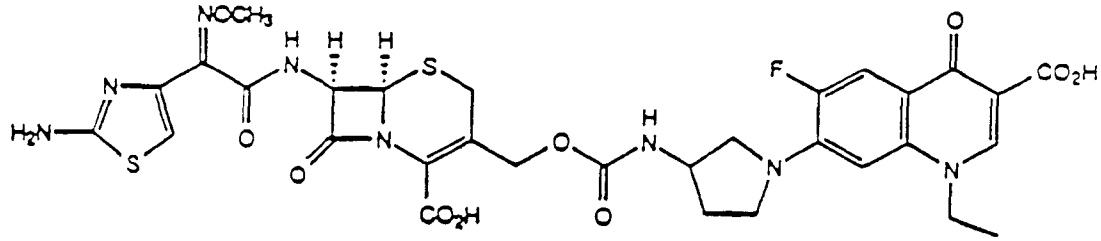


Esimerkissä 25 esitetyn tavan mukaisesti, mutta käyttämällä vastaavaa tioesteriä, saadaan otsikkoyhdistet-

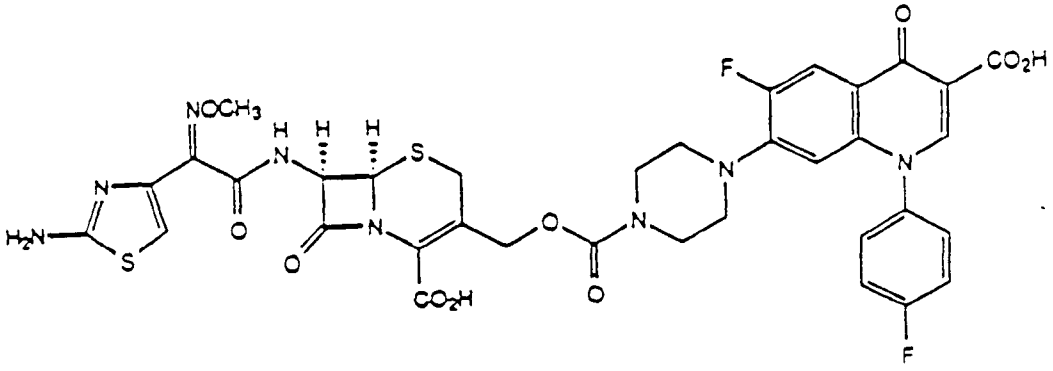
tä: IR 1 780, 1 698, 1 628 cm^{-1}; massaspektri (FAB) 815 $(M + H)^+$.

Edellä olevien esimerkkien mukaisesti voidaan valmistaa seuraavia yhdisteitä:

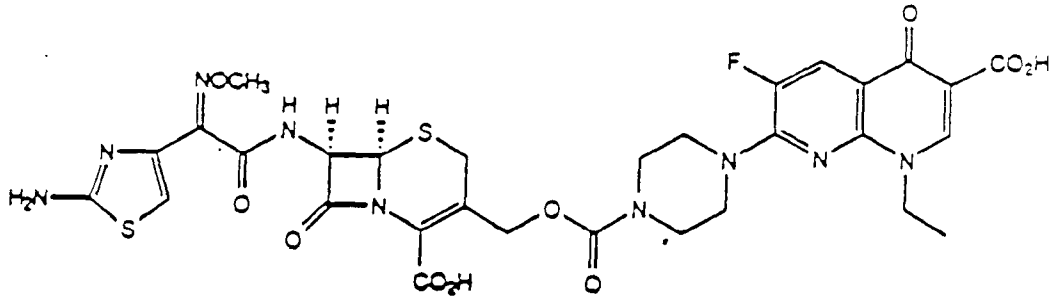
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-3-[[[[[1-(3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]-karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo



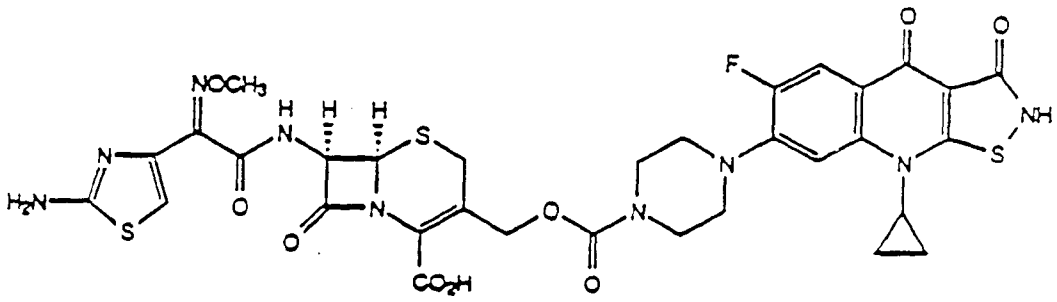
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-3-[[[[4-[3-karboksi-6-fluori-1-(4-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli]-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-karboksyylihappo



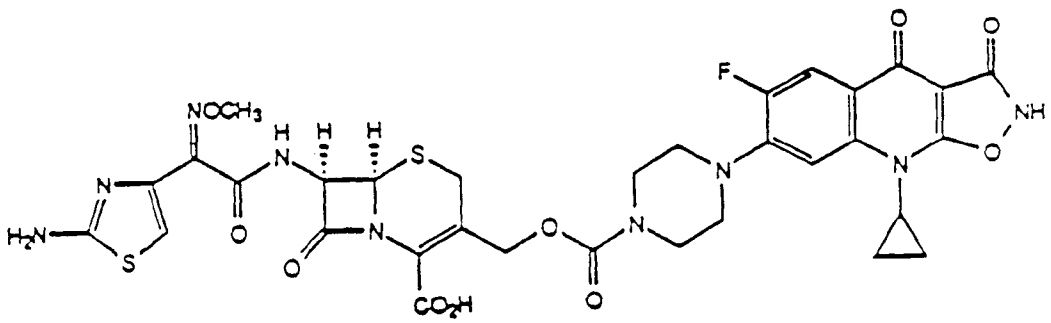
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-3-[[[[4-(3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-7-yyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo



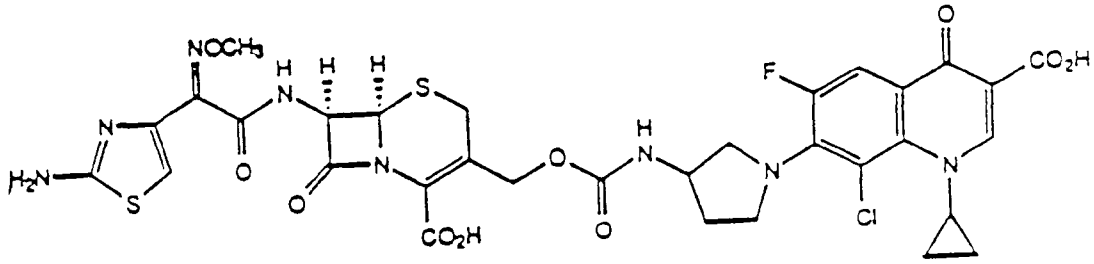
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-t-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-3-[[[[4-(9-syklopropyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksoisotiatsolo[5,4-b]kinolin-7-yyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo



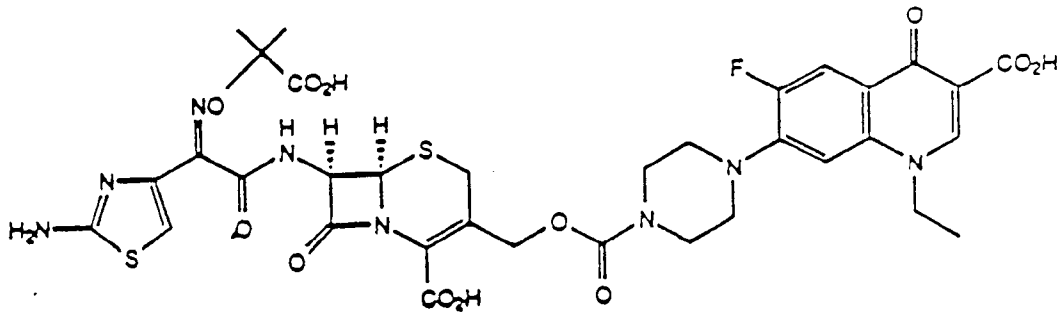
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-3-[[[[4-(9-syklopropyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksoisoksatsolo[5,4-b]kinolin-7-yyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo



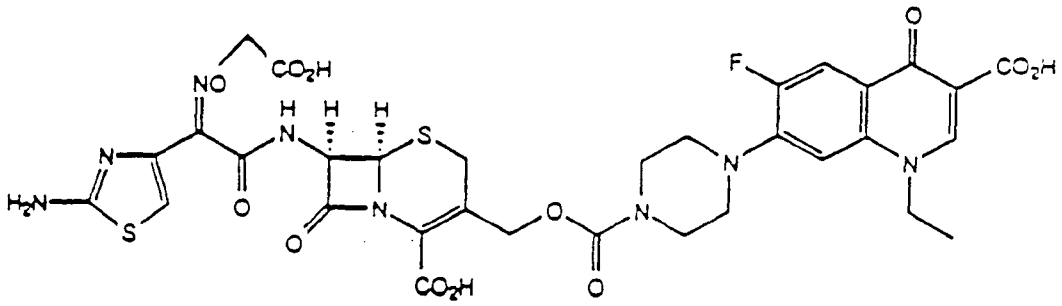
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-3-[[[[[1-(3-karboksi-8-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo



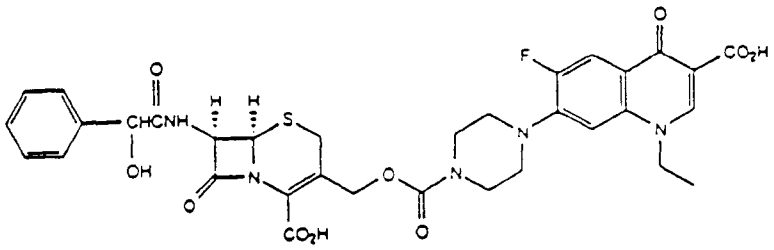
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)[(1-karboksi-1-metyylietoksi)imino]asetyyli]]-3-[[[[4-(3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo



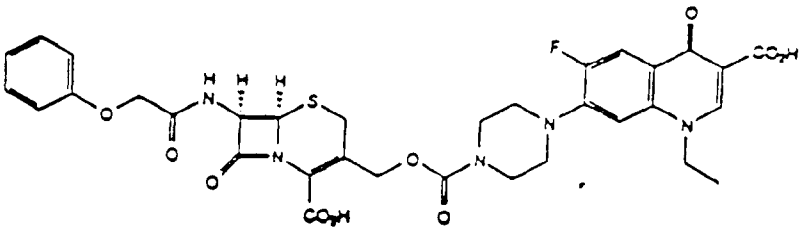
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)[(karboksimetoksi)imino]asetyyli]amino]-3-[[[[4-(3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo



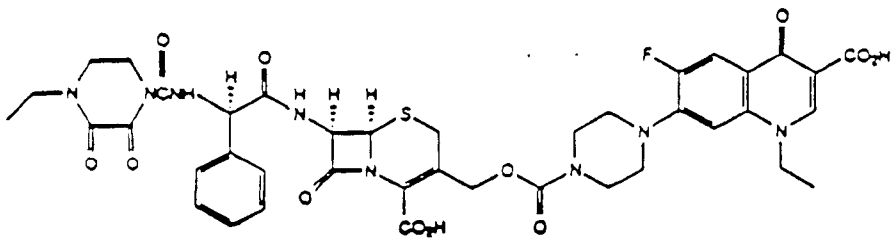
(6R-trans-3-[[[[4-(3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-7-[(hydroksifenyyliasetyyli)amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo



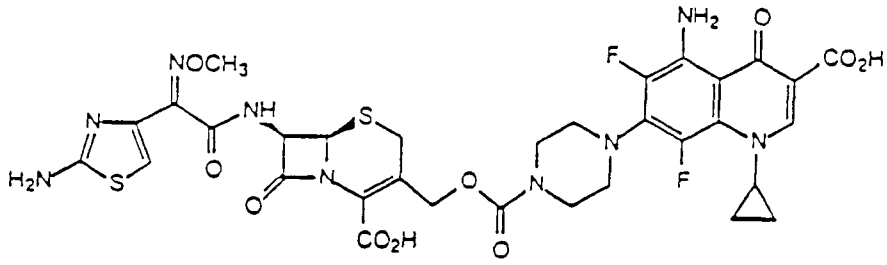
(6R-trans-)-3-[[[[4-(3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]-oksi]metyyli]-8-okso-7-[(fenoksiasetyyli)amino]-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo



[6R-[6α,7β(Z)]]-3-[[[[4-(3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-7-[[[[(4-etyyli-2,3-diokso-1-piperatsinyyli)karbonyyli]amino]fenyyliasetyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo



[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-3-[[[[4-(5-amino-3-karboksi-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metoksi]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-oni-2-karboksyylihappo



Esimerkki A

Kuiva-ampullien valmistus lääkkeen antamiseksi lihaksensisäisesti:

Valmistetaan tavalliseen tapaan lyofilisaatti, jossa on 1 g vaikutusainetta ja täytetään ampulliin. Steriili vesiampulli sisältää 10 % propyleeniglykolia. Ennen lääkkeen antamista lisätään lyofilisaattiin 2,5 ml 2-%:ista lidokaiinihydrokloridin vesiliuosta.

Vaikutusaineena voidaan käyttää jotain esimerkkien 1 - 26 mukaan valmistetuista lopputuotteista.

Esimerkki 27

Difenyylimetyyli(6R,7R)-7-(1-tert-butoksiformamido)-3-kloorikarbonyloksimetyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksylaatti

Liuos, joka sisältää 855 mg (1,72 mmol) difenyylimetyyli(6R,7R)-7-(1-tert-butoksiformamido)-3-(hydroksimetyyli)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksylaattia 15 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia lisättiin tipoittain noin minuutin aikana 4 ml:aan (7,72 mmol) fosgeeniliuosta (1,93 M tolueenissa) sekoittaen 0°C:ssa. Samanaikaisesti lisättiin 0,32 ml (1,87 mmol) di-isopropyylietyyliamiinia 10 ml:ssa metyleenikloridia viiden minuutin aikana. Kirkasta reaktioseosta sekoitettiin 0°C:ssa kaksi tuntia argonatmosfäärissä. Se siirrettiin tämän jälkeen 50 ml:aan kylmää metyleenikloridia, pestiin kolme kertaa 1 ml:lla kylmää vettä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla 0°C:ssa. Suodatuksen jälkeen metyleenikloridi haihdutettiin 0-5°C:ssa, jolloin saatiin difenyyli(6R,7R)-7-(1-tert-butoksiformamido)-3-kloorikarbonyloksimetyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksylaatti keltaisena tolueeniliuoksena. (NMR-spektri 18035-136); M.W.: 559.042, E.F.: $C_{27}H_{27}C_1N_2O_7S$.

Esimerkki 28

[6R-[5α,7β(Z)]]-7-(1-tert-butoksiformamido)-3-[[[4-(9-syklopropyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksoisotiatsolo[5,4-b]kinolin-7-yyli)-1-piperatsinyyli]-karbonyyli]oksimetyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri

1,4 ml (7,52 mmol) N-metyyli-N-(trimetyylisilyyli)trifluoriasetamidia (MSTFA) lisättiin suspensioon, jossa oli 600 mg (1,55 mmol) 9-syklopropyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-7-(1-piperatsinyyli)isotiatsolo-[5.4-b]kinolin-3,4-dionia 10 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia sekoittaen argonin alla 23°C:ssa. 30 minuutin jäl-

keen kirkasta keltaista liuosta jäähdytettiin jäähauteessa ja lisättiin tipoittain esimerkin 27 mukaan valmistetun klooriformiaatin kylmä tolueeniliuos (n. 3 ml). Syntynyttä kirkasta keltaista liuosta sekoitettiin 0°C:ssa argonatmosfäärissä yhden tunnin ajan. Reaktioseokseen lisättiin 0,25 ml metanolia ja sekoitusta jatkettiin 0°C:ssa 20 minuuttia. Syntynyt keltainen saostuma suodatettiin, pestiin kolme kertaa 2 ml:lla 5 %:ista metanolia metyleenikloridissa ja kuivattiin vakuumissa, jolloin saatiin 175 mg 9-syklopropyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-7-(1-piperatsinyyli)isotiatsolo[5,4-b]kinolin-3,4-dionia. Suodokseen lisättiin 200 ml dietyylieetteriä tuotteen saostamiseksi. Tuote otettiin talteen suodattamalla, pestiin 3 kertaa 5 ml:lla eetteriä ja kuivattiin vakuumissa, jolloin saatiin 809 mg (saanto 65 %) [6R-[5α,7β(Z)]]-7-(7-tert-butoksiformamido)-3-[[[4-(9-syklopropyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksoisotiatsolo[5,4-b]kinolin-7-yyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]-oksimetyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä kullanruskeana aineena (NMR, UV, PC 24977), M.W.: 882.995, E.F.: $C_{44}H_{43}FN_6O_9S_2$.

Esimerkki 29

[6R-[6α,7α(Z)]]-7-amino-3-[[[4-(9-syklopropyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksoisotiatsolo[5,5-b]kinolin-7-yyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksimetyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo(1:1)trifluorietikkahapposuola

Seos, jossa oli 15 ml kuivaa nitrometaania, 20 ml trifluorietikkahappoa ja 0,3 ml anisolia jäähdytettiin 0°C:seen. Tähän seokseen lisättiin argonatmosfäärissä, sekoittaen 1,6 g (1,81 mmol) [6R-[5α,7β(Z)]]-7-(1-tert-butoksiformamido)-3-[[[4-(9-syklopropyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksoisotiatsolo[5,4-b]kinolin-7-yyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksimetyyli]-8-okso-5-

tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eenikarboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä vähitellen. Syntynyttä liuosta sekoitettiin 0°C:ssa argonatmosfäärissä kolme tuntia. Reaktio pysäytettiin lisäämällä ensin 30 ml heksaania ja sen jälkeen 160 ml dietyylieetteriä. 10 minuutin voimakkaan sekoituksen jälkeen 0°C:ssa, saostuma suodatettiin, pestiin kolme kertaa 50 ml:lla eetteriä ja kuivattiin vakuumissa, jolloin saatiin 1,16 g (saanto 87,6 %) [6R-[6α,7β(Z)]]-7-amino-3-[[[4-(9-syklopropyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksoisotiatsolo[5,5-b]kinolin-7-yyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksimetyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo(1:1)trifluorietikkahapposuolaa vaalean keltaisena kiinteänä aineena (NMR PC 249944), M.W.: 730.676, E.F.: $C_{26}H_{25}FN_6O_7S_2$.1:1 $C_2HF_3O_2$.

Esimerkki 30

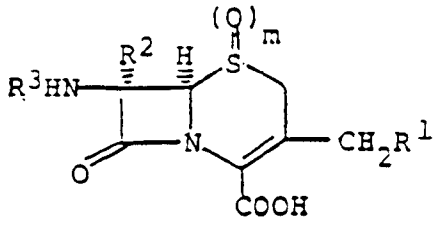
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-3-[[[[4-(9-syklopropyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksoisotiatsolo[5,4-b]kinolin-7-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon dinatriumsuolan trihydraatti

Liuokseen, jossa on noin 7 ml kyllästettyä natriumvetykarbonaattia lisättiin seokseen, jossa oli 1,53 g (2,09 mmol) [6R-[6α,7β(Z)]]-7-amino-3-[[[4-(9-syklopro-pyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksoisotiatsolo-[5,4-b]kinolin-7-yyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksimetyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-karboksyylihappo(1:1)trifluorietikkahapposuolaa 60 ml:ssa (1:1) tetrahydrofuraani-vesiseoksessa, kunnes pH oli 8,0-8,5. Sekoitettiin voimakkaasti 15 minuuttia ja jäähdytettiin sen jälkeen 0°C:seen. Tähän liuokseen lisättiin liuos, jossa oli 0,91 g (2,6 mmol) S-(2-bentsotiatsolyyli)-2-amino-4-tiatsoliglyoksalaatti(E)-O-metyylioksiimia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania 15 minuutin aikana. Reaktio-

seosta sekoitettiin 0-5 °C:ssa kaksi tuntia ja 23°C:ssa yksi tunti. Asetonia (800 ml) lisättiin ja syntynyt saostuma kerättiin talteen suodattamalla, pestiin asetonilla (4 x 20 ml) ja kuivattiin vakuumissa, jolloin saatiin 1,9 g kiinteätä ainetta. Tämä liuotettiin 50 ml:aan asetonitriilin 2,5 %:seen vesiliuokseen ja käsiteltiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella (∿20 ml) kunnes pH oli 9,5. Kun liuosta oli laimennettu vedellä, se johdettiin C_{18}-kolonnin läpi (75 g YMC-geeliä, 120 Å). Eluointi 15-20 %:sella asetonitriilillä vedessä antoi tuotetta sisältävät fraktiot. Asetonitriili haihdutettiin vakuumissa ja vesiliuos lyofilisoitiin, jolloin saatiin [6(R)-[6α,7β(Z)]]-7-[[2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli)amino]-3-[[[[4-(9-syklopropyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksoisotiatsolo[5,4-b]kinolin-7-yyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eenikarboksyylihapon dinatriumsuolatrihydraatti valkoisena kiinteänä aineena. $C_{32}H_{28}FN_9O_9S_3 \cdot 2Na \cdot 3H_2O$ (897.84); lask. C 42,8, H 3,81, N 14,04, F 2,11, Na 5,12; löyd.: C 42,8, H 3,46, N 13,72, F 2,17, Na 5,04.

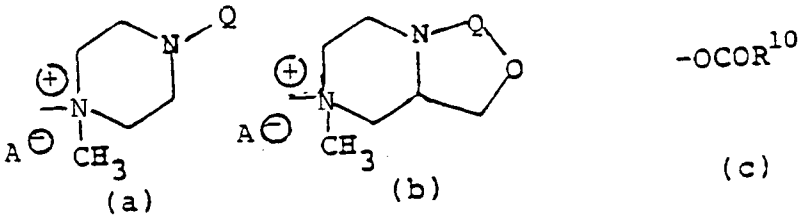
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä valmistaa asyylijohdannaisia, joilla on yleinen kaava



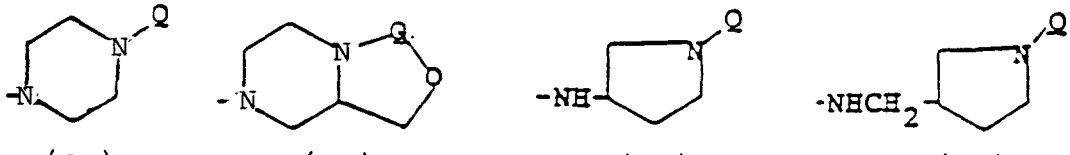
I

jossa R^1 tarkoittaa substituoitua N-heterosykliä, jolla on jokin kaavoista



(a) (b) (c)

jossa R^{10} tarkoittaa jotain ryhmistä

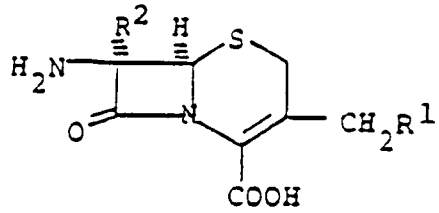


(c_1) (c_2) (c_3) (c_4)

ja Q tarkoittaa substituoitua kinolyyli- tai naftyridinyyliryhmää, jolloin N-heterosykli voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai useammalla alemmalla alkyyliryhmällä; ja jossa kaavassa I lisäksi R^2 tarkoittaa vetyä, alempaa alkoksia, alempaa alkyylitioa tai alempaa alkanoyyliaminoa, R^3 tarkoittaa asyyliryhmää, m tarkoittaa luku-

ja 0, 1 tai 2 ja A tarkoittaa farmaseuttisesti hyväksyttävää anionia,
samoin kuin näiden yhdisteiden helposti hydrolysoitavia estereitä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja kaavan I mukaisten yhdisteiden hydraatteja, vastaavasti niiden estereitä ja suoloja, t u n n e t t u siitä, että

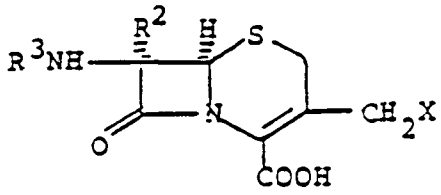
a) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa m tarkoittaa lukua 0, reagoitetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava



II

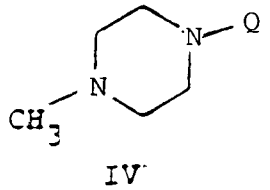
jossa symboleilla R^1 ja R^2 on edellä esitetty merkitys, tai tämän yhdisteen helposti hydrolysoitava esteri tai suola, karboksyylihapon kanssa, jolla on yleinen kaava R^3OH tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, tai että

b) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa m tarkoittaa lukua 0 ja R^1 tarkoittaa jompaakumpaa ryhmistä (a) ja (b), reagoitetaan yhdiste, jolla on kaava



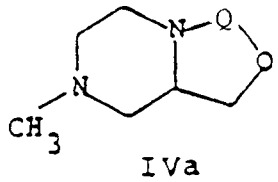
III

jossa symboleilla R^2 ja R^3 on edellä esitetty merkitys, X tarkoittaa poistuvaa ryhmää ja amino-, hydroksi- ja karboksiryhmät voivat olla suojattuja tai mainitun yhdisteen helposti hydrolysoitava esteri tai suola yhdisteen kanssa, jolla on jompikumpi kaavoista



IV

tai

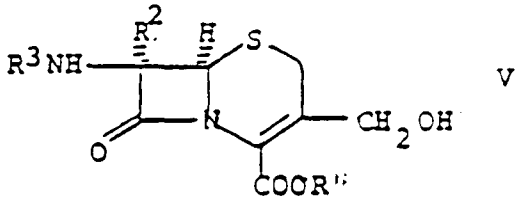


IVa

jossa symbolilla Q on edellä esitetty merkitys ja typpiatomit voivat olla suojattu

tai että

c) kaavan I mukaisen karboksyylihapon helposti hydrolysoitavan esterin valmistamiseksi, jossa kaavassa m tarkoittaa lukua 0 ja R^1 tarkoittaa ryhmää (c), reagoitetaan yhdiste, jolla on kaava

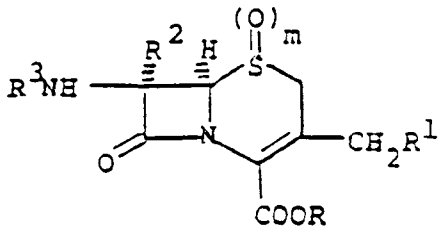


V

jossa symboleilla R^2 ja R^3 on edellä esitetty merkitys ja R" tarkoittaa helposti hydrolysoitavan esterin tähdettä, emäksen läsnä ollessa fosgeenin kanssa, saatu reaktiotuote reagoitetaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava $R^{10}H$, jossa symbolilla R^{10} on edellä esitetty merkitys, jolloin kuitenkin yhdisteen mahdolliset amino-, hydroksi- ja/tai karboksifunktiot voivat olla suojattuja, jonka jälkeen mahdolliset suojaryhmät lohkaistaan pois,

tai että

d) kaavan I mukaisen karboksyylihapon valmistamiseksi muutetaan esteri, jolla on kaava

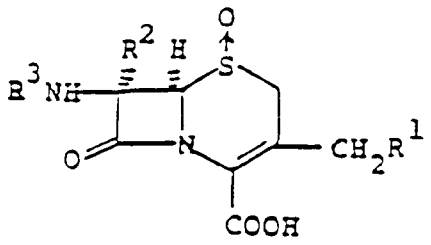


VI

jossa symboleilla R^1, R^2, R^3 ja m on edellä esitetty merkitys ja R tarkoittaa karboksyylihapon suojaryhmää, kaavan I mukaiseksi karboksyylihapoksi,

tai että

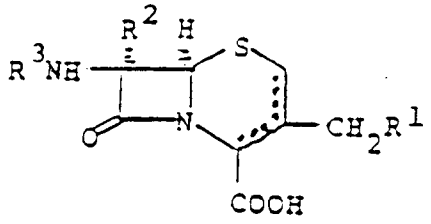
e) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa m tarkoittaa lukua 0 tai sen helposti hydrolysoitavan esterin tai suolan valmistamiseksi pelkistetään yhdiste, jolla on kaava



VII

jossa symboleilla R^1, R^2 ja R^3 on edellä esitetty merkitys,
tai yhdisteen helposti hydrolysoitava esteri tai suola,
tai että

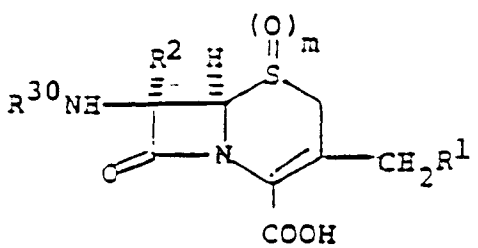
f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa m tarkoittaa lukua 1 tai 2 tai sen helposti hydrolysoitavan esterin tai suolan valmistamiseksi hapetetaan yhdiste, jolla on kaava



VIII

jossa symboleilla R^1, R^2 ja R^3 on edellä esitetty merkitys ja katkoviivat tarkoittavat Δ2- tai Δ3-kaksoissidosta,
tai yhdisteen esterit tai suolat,
tai että

g) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R^3 sisältää aminosubstituentin tai jonkin sen esterin tai suolan valmistamiseksi lohkaistaan pois aminonsuojaryhmä sellaisen yhdisteen, jolla on yleinen kaava



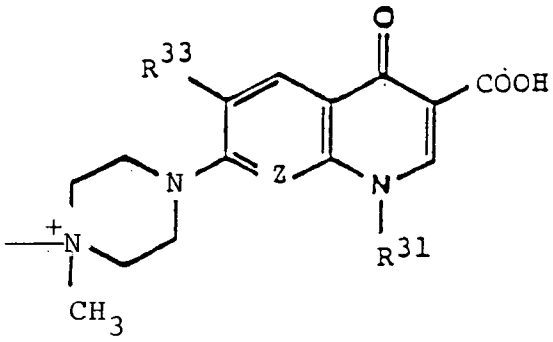
IX

jossa symboleilla R^1, R^2 ja m on edellä ilmoitettu merkitys ja R^{30} tarkoittaa suojatun aminoryhmän sisältävää asyylitähdettä,
tai jonkin sen esterin tai suolan substituentissa R^{30} olevaa aminonsuojaryhmä,
tai että

h) kaavan I mukaisen yhdisteen helposti hydrolysoitavan esterin valmistamiseksi suoritetaan kaavan I mukaiselle karboksyylihapolle vastaava esteröinti,
tai että

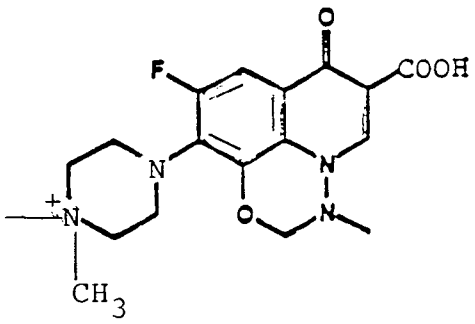
i) kaavan I mukaisen yhdisteen suolojen tai hydraattien, vastaavasti näiden suolojen hydraattien valmistamiseksi muutetaan kaavan I mukainen yhdiste suolaksi tai hydraatiksi, vastaavasti tämän suolan hydraatiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 tarkoittaa jompaakumpaa ryhmistä (a) ja (b) ja m tarkoittaa lukua 0 ja R^2 tarkoittaa vetyä, erityisesti sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa symbolilla R^1 on seuraava kaava:



jossa Z tarkoittaa ryhmää R^{30}-C tai typpeä; R^{30} tarkoittaa vetyä, halogeeniä tai oksimetyleenisiltaa ($-CH_2O-$) piperatsiinitähteeseen, jolloin muodostuu kondensoitumalla liittynyt 6-jäseninen rengas; R^{31} tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, alempaa alkenyyliä, C_{3-7}-sykloalkyyliä, halogeeni-alempi-alkyyliä tai mono-, di- tai trihalogeenifenyyliä; tai R^{30} tarkoittavat yhdessä C_{3-5}-alkyleeniryhmää, C_{2-4}-alkyleenimono-oksiryhmää, C_{1-2}-alkyleenidioksiryhmää tai ryhmää, jolla on kaava $-OCH_2N(CH_3)-$; ja

R^{33} tarkoittaa vetyä tai halogeeniä, ja edullisesti joissa Z tarkoittaa ryhmää R^{30}-C, jossa R^{30} tarkoittaa vetyä, bromia, klooria tai fluoria, erityisesti vetyä tai fluoria, R^{31} tarkoittaa alempaa alkyyliä, halogeeni-alempi-alkyyliä tai C_{3-7}-sykloalkyyliä, erityisesti etyyliä, fluorietyyliä tai syklopropyyliä, ja R^{33} tarkoittaa vetyä, klooria tai fluoria, R^1 on



t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

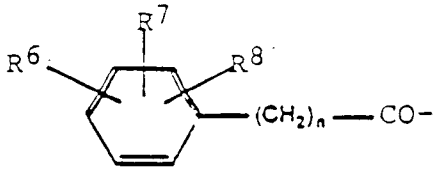
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^3

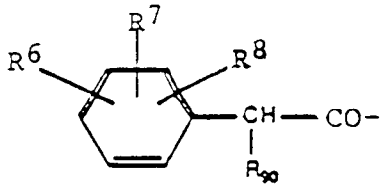
a) tarkoittaa alifaattista asyyliryhmää, jolla on kaava

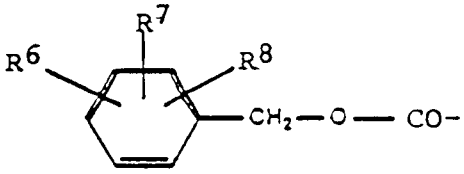
R^5-CO-

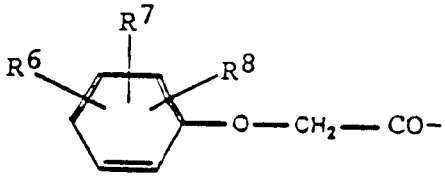
jossa R^5 tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, C_{3-7}-sykloalkyyliä, alempaa alkoksia, alempaa alkenyyliä, C_{3-7}-sykloalkenyyliä tai sykloheksadienyyliä; tai yhdellä tai useammalla tähteellä, kuten halogeenillä, syaanilla, nitrolla, aminolla, merkaptolla, alemmalla alkyylitiolla tai syaanimetyylitiolla substituoitua alempaa alkyyliä tai alempaa alkenyyliä, tai

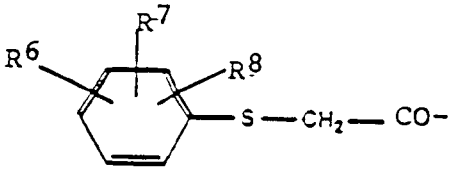
b) aromaattista asyyliryhmää, jolla on jokin yleisistä kaavoista

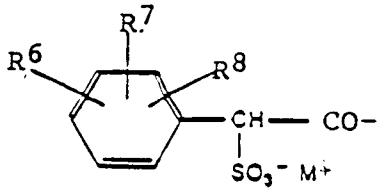


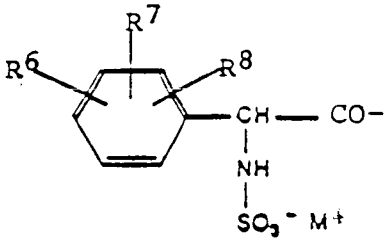












joissa n tarkoittaa lukua 0, 1, 2 tai 3; R^6, R^7 ja R^8 tarkoittavat kukin vetyä, halogeeniä, hydroksia, nitroa, aminoa, syaania, trifluorimetyyliä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-4}-alkoksia tai aminometyyliä, R"9"0 tarkoittaa aminoa, asyyliaminoa, hydroksia, karboksisuolaa, suojattua karboksia, formyylioksia, atsidoa tai sulfosuolaa ja M tarkoittaa kationia, tai

c) heteroaromaattista asyyliryhmää, jolla on jokin yleisistä kaavoista

$R^{101}-(CH_2)_n-CO-$

$R^{101}-CH(R^{90})-CO-$

$R^{101}-O-CH_2-CO-$

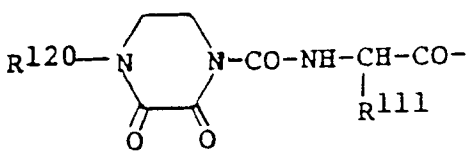
$R^{101}-S-CH_2-CO-$

ja

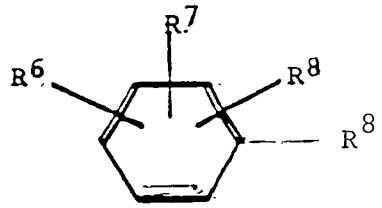
$R^{101}-CO-CO-$

joissa n tarkoitaa lukua 0, 1, 2 tai 3; R^{90} tarkoittaa aminoa, asyyliaminoa, hydroksia, karboksisuolaa, suojattua karboksia, atsidoa tai sulfosuolaa ja R^{101} tarkoittaa mahdollisesti substituoitua 5-, 6- tai 7-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on 1, 2, 3 tai 4 typpi-, happi- ja/tai rikkiatomia, tai

d) /7(4-substituoitu-2,3-diokso-1-piperatsinyyli)-karbonyyli/amino/asetyyliryhmää, jolla on kaava

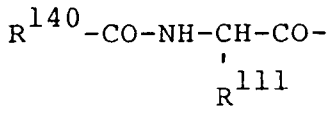


jossa R^{111} tarkoitaa alempaa alkyyliä, hydroksi-alempi-alkyyliä tai aromaattista ryhmää, jolla on yleinen kaava

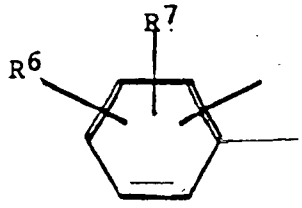


jossa R^6, R^7 ja R^8 tarkoittavat vetyä, halogeeniä, hydroksia, nitroa, aminoa, syaani, trifluorimetyyliä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-4}-alkoksia, aminometyyliä tai mahdollisesti substituoitua 5-, 6- tai 7-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on 1, 2, 3 tai 4 typpi-, happi- ja/tai rikkiatomia ja R^{120} tarkoittaa mahdollisesti yhdellä tai useammalla tähteellä, kuten halogeenillä, syaanilla, nitrolla, aminolla ja/tai merkaptolla substituoitua alempaa alkyyliä; tai

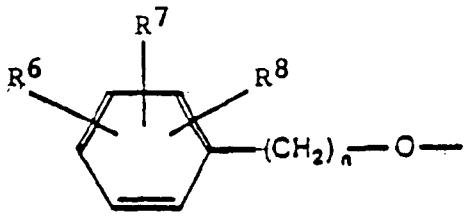
e) (asyyliamino)asetyyliryhmää, jolla on yleinen kaava



jossa R^{111} tarkoittaa alempaa alkyyliä, hydroksi-alempaa alkyyliä tai aromaattista ryhmää, jolla on kaava

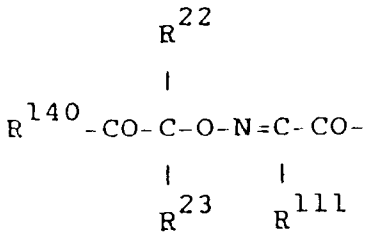


jossa R^6, R^7 ja R^8 tarkoittavat vetyä, halogeeniä, hydroksia, nitroa, aminoa, syaania, trifluorimetyyliä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-4}-alkoksia tai aminometyyliä tai mahdollisesti substituoitua 5-, 6- tai 7-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on 1, 2, 3 tai 4 typpi-, happi- ja/tai rikkiatomia ja jolloin lisäksi R^{140} tarkoittaa ryhmää

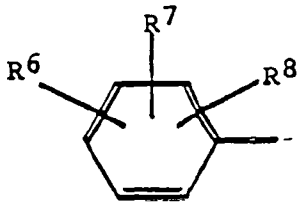


joissa symboleilla R^6, R^7 ja R^8 on edellä esitetty merkitys ja n tarkoittaa lukua 0, 1, 2 tai 3), vetyä, alempaa alkyyliä, substituoitua alempaa alkyyliä, aminoa, alempaa alkyyliaminoa, di-alempi-alkyyliaminoa, (syaani-alempialkyyliaminoa), hydratsinoa, alempi-alkyylihydratsinoa, aryylihydratsinoa tai asyylihydratsinoa, tai

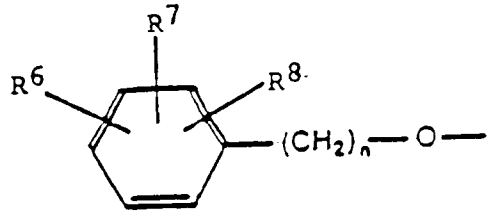
f) erityisesti syn-muodossa olevaa (substituoituoksi-imino)asetyyliryhmää, jolla on yleinen kaava



jossa R^{111} tarkoittaa alempaa alkyyliä, hydroksi-alempialkyyliä tai aromaattista ryhmää, jolla on kaava

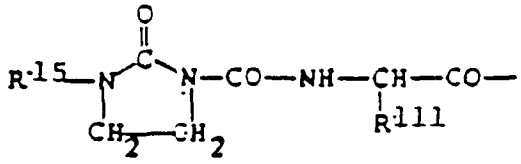


jossa R^6, R^7 ja R^8 tarkoittavat vetyä, halogeenia, hydroksia, nitroa, aminoa, syaania, trifluorimetyyliä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-4}-alkoksia tai aminometyyliä tai mahdollisesti substituoitua 5-, 6- tai 7-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on 1, 2, 3 tai 4 typpi-, happi- ja/tai rikkiatomia ja jolloin lisäksi R^{140} tarkoittaa ryhmää

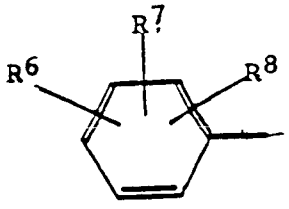


(jossa symboleilla R^6, R^7 ja R^8 on edellä esitetty merkitys ja n tarkoittaa lukua 0, 1, 2 tai 3), vetyä, alempaa alkyyliä, substituoitua alempaa alkyyliä, aminoa, alempaa alkyyliaminoa, di-alempi-alkyyliaminoa, (syaani-alempi-alkyyli)aminoa, hydratsinoa, alempi-alkyylihydratsinoa, aryylihydratsinoa tai asyylihydratsinoaja R^{22} ja R^{23} tarkoittavat vetyä tai alempaa alkyyliä; tai R^{22} ja R^{23} muodostavat yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa karbosyklisen (C_{3-7})renkaan, tai

g) /3-substituoitu-2-okso-1-imidatsolidinyyli/karbonyyli/amino/asetyyliryhmää, jolla on yleinen kaava



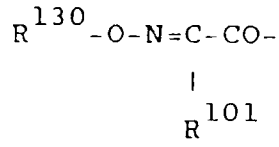
jossa R^{111} tarkoittaa alempaa alkyyliä, hydroksi-alempi-alkyyliä tai aromaattista ryhmää, jolla on kaava



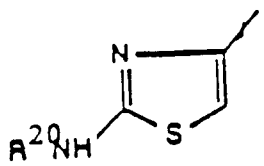
jossa R^6, R^7 ja R^8 tarkoittavat vetyä, halogeeniä, hydroksia, nitroa, aminoa, syaania, trifluorimetyyliä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-4}-alkoksia, aminometyyliä tai mahdollisesti substituoitua 5-, 6- tai 7-jäsenistä heterosyklistä ren-

gasta, jossa on 1, 2, 3 tai 3 typpi-, happi- ja/tai rikkiatomia; ja jolloin lisäksi R^{15} tarkoittaa vetyä, alempaa-alkyylisulfonyyliä, aryylimetyleeniaminoa (so. -N=CH-R^{111}, jossa symbolilla R^{111} on edellä esitetty merkitys), ryhmää $R^{16}CO$- (jossa R^{16} tarkoittaa vetyä tai mahdollisesti halogeenillä substituoitua alempaa alkyyliä) symbolille R^{111} edellä määriteltyä aromaattista ryhmää tai mahdollisesti yhdellä tai useammalla tähteellä, kuten halogeenillä, syaanilla, nitrolla, aminolla ja/tai merkaptolla substituoitua alempaa alkyyliä, tai

h) erityisesti syn-muodossa olevaa (substituoitu oksi-imino)aryyliasetyyliryhmää, jolla on yleinen kaava

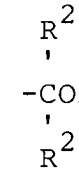


jossa R^{101} tarkoittaa mahdollisesti substituoitua 5-, 6- tai 7-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on 1, 2, 3 tai 4 typpi-, happi- ja/tai rikkiatomia ja jossa heterosyklinen rengas on substituoitu halogeenillä, hydroksilla, nitrolla, aminolla, syaanilla, trifluorimetyylillä, C_{1-4}-alkyylillä tai C_{1-4}-alkoksilla, erityisesti, jossa R^{101} on

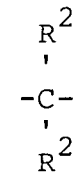


jossa R^{20} tarkoittaa vetyä tai aminonsuojaryhmää, erityisesti vetyä, ja R^{130} tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, C_{3-7}-sykloalkyyliä, karboksi-C_{3-7}-sykloalkyyliä tai substituoitua alempaa alkyyliä, jolloin alempi alkyyliryhmä on substituoitu yhdellä tai useammalla tähteellä, kuten halogeenillä, syaanilla, nitrolla, aminolla, merkaptolla,

alemmalla alkyylitiolla, sybolille R^{111} edellä määritellyllä aromaattisella ryhmällä, karboksilla (mukaan luettuna sen suolat), alemmalla alkanoyyliaminolla, karbamoyylillä, alemmalla alkoksikarbonyylillä, fenyylimetoksikarbonyylillä, difenyylimetoksikarbonyylillä, hydroksialempi-alkoksifosfinyylillä, dihydroksifosfinyylillä, hydroksi(fenyylimetoksi)fosfinyylillä tai di-alempi-alkoksifosfinyylillä, erityisesti, jossa R^{130} tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä tai ryhmää, jolla on yleinen kaava



jossa R^{22} ja R^{23} tarkoittavat vetyä tai alempaa alkyyliä tai yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa karbosyklistä (C_{3-7})rengasta ja P tarkoittaa hydroksia tai ryhmää $-NHR^{19}$, jossa R^{19} tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, aminoa, alempaa alkyyliaminoa, aryyliaminoa tai asyyliaminoa, erityisesti, jossa R^{130} tarkoittaa metyyliä tai ryhmää, jolla on kaava



jossa R^{22} ja R^{23} tarkoittavat vetyä tai metyyliä, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 tarkoittaa ryhmää (a) ja R^3 tarkoittaa fenoksiasetyyliä, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

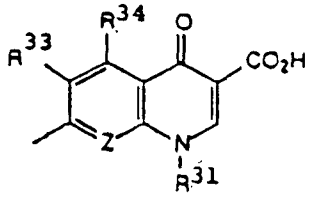
5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä seuraavien yhdisteiden valmistamiseksi

(6R-trans)-4-/3-karboksi-1-(2-fluorietyyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yyli/-/2-karboksi-8-okso-7-/(fenoksiasetyyli)amino/-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]-1-metyylipiperatsiniumjodidi,

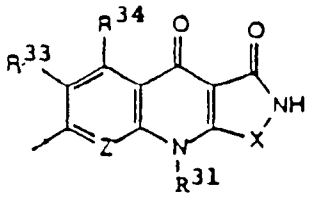
[6R-[6α,7β(Z)]]-1-[[8-[[[(2-amino-4-tiatsolyyli)[1-(1-karboksi-1-metyyli)etoksi]imino]asetyyli]amino]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]-metyyli]-4-[3-karboksi-1-(2-fluorietyyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yyli]-1-metyylipiperatsiniumhydroksidi-sisäinen suola-mononatriumsuola

[6R-[6α,7β(Z)]]-1-[[7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)-(metoksi-imino)asetyyli]amino]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]-4-(3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-metyylipiperatsiniumjodidi, /6R-/6α,7β(Z)/-1-/(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli/amino/-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo/4.2.0/okt-2-en-3-yyli/metyyli/-4-/3-karboksi-6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli/-1-metyylipiperatsiniumjodidi/6R-/6α,7β(Z)/-1-/(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)-asetyyli/amino/-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/okt-2-en-3-yyli/metyyli/-4-/3-karboksi-6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli/-1-metyylipiperatsiniumhydroksidi-sisäinen suola-mononatriumsuola (6R-trans)-4-/3-karboksi-6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli/-1-/2-karboksi-7-(formyyliamino)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo/4.2.0/okt-2-en-3-yyli/metyyli/-1-metyylipiperatsiniumtrifluoriasetaatti ja /6R-/6α,7β(Z)/-1-/7-/(2-amino-4-tiatsolyyli)/(1,1-dimetyyli-2-(1,1-dimetyylietoksi)-2-okso-etoksi/imino/-asetyyli/amino/-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-/4.2.0/okt-2-en-3-yyli/metyyli/-4-/3-karboksi(2-fluorietyyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-oksokinolin-7-yyli/-1-metyylipiperatsiniumjodidi, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 tarkoittaa ryhmää (c), m on 0 tai 1 ja Q tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on

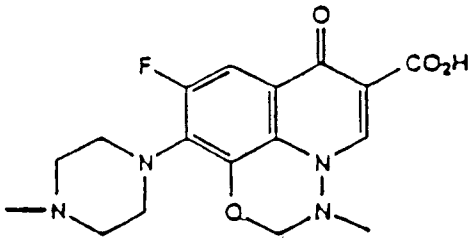


tai

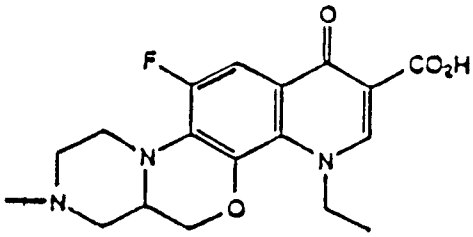


joissa Z tarkoittaa ryhmää R^{30}-C tai typpeä; X tarkoittaa happea tai rikkiä; R^{30} tarkoittaa vetyä, halogeeniä tai oksometyleenisiltaa ($-CH_2O-$) piperatsiinitähteeseen, jolloin muodostuu kondensoitumalla liittynyt 6-jäseninen rengas; R^{31} tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, alempaa alkenyyliä, C_{3-7}-sykloalkyyliä, halogeeni-alempi-alkyyliä tai mono-, di-tai tri-halogeenifenyyliä; R^{30} ja R^{31} tarkoittavat yhdessä C_{3-5}-alkyleeniryhmää, C_{2-4}-alkyleenimono-oksiryhmää, C_{1-2}-alkyleenidioksiryhmää tai ryhmää, jolla on kaava $-OCH_2N(CG_3)-$, R^{33} tarkoittavat vetyä tai halogeeniä; ja R^{34} tarkoittaa vetyä tai aminoa, erityisesti joissa Z tarkoittaa ryhmää R^{30}-C, jossa R^{30} tarkoittaa vetyä, klooria, bromia tai fluoria, erityisesti vetyä tai fluoria, R^{31} tarkoittaa alempaa alkyyliä, halogeeni-alempi-alkyyliä tai C_{3-7}-sykloalkyyliä, erityisesti etyyliä, fluorietyyliä tai syklopropyyliä, ja R^{33} tarkoittaa vetyä, klooria tai fluoria, erityisesti vetyä tai fluoria, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joissa symbolilla R^1 on seuraava kaava:



tai

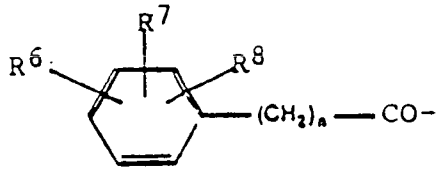


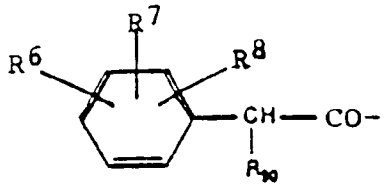
t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

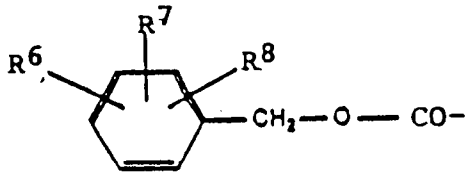
8. Jonkin patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukainen menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^3 (a) tarkoittaa alifaattista asyyliryhmää, jolla on kaava

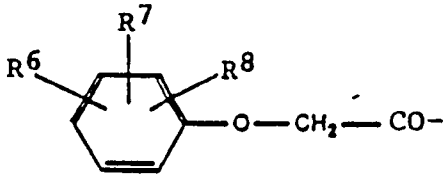
$$R^5\text{-CO-}$$

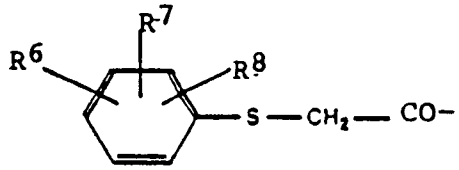
jossa R^5 tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, C_{3-7}-syklo-alkenyyliä tai sykloheksadienyyliä; tai yhdellä tai usemmalla tähteellä, kuten halogeenillä, syaanilla, nitrolla, aminolla, merkaptolla, alemmalla alkyylitiolla tai syaanimetyylitiolla substituoitua alempaa alkyyliä tai alempaa alkenyyliä, tai (b) aromaattista asyyliryhmää, jolla on jokin yleisistä kaavoista

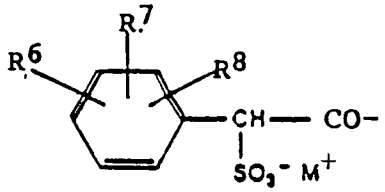


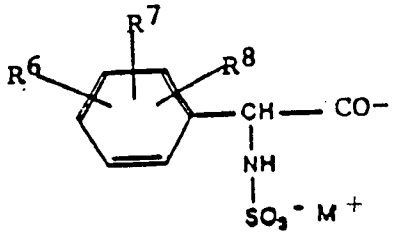












joissa n tarkoittaa lukua 0, 1, 2 tai 3; R^6, R^7 ja R^8 tarkoittavat kukin vetyä, halogeeniä, hydroksia, nitroa, aminoa, syaania, trifluorimetyyliä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-4}-alkoksia tai aminometyyliä, R^{90} tarkoittaa aminoa, asyyliaminoa, hydroksia, karboksisuolaa, suojattua karboksia, formyylioksia, atsidoa tai sulfosuolaa ja M tarkoittaa kationia, tai (c) heteroaromaattista asyyliryhmää, jolla on jokin yleisistä kaavoista

$R^{101}-(CH_2)_n-CO-$

$R^{101}-CH(R^{90})-CO-$

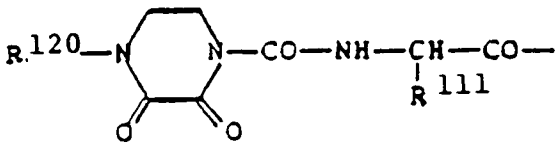
$R^{101}-O-CH_2-CO-$

$R^{101}-S-CH_2-CO-$

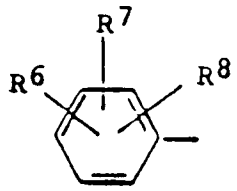
ja

$R^{101}-CO-CO-$

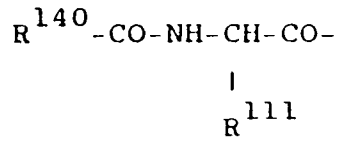
joissa n tarkoittaa lukua 0, 1, 2 tai 3; R^{90} tarkoittaa aminoa, asyyliaminoa, hydroksia, karboksisuolaa, suojattua karboksia, atsidoa tai sulfosuolaa ja R^{101} tarkoittaa mahdollisesti substituoitua 5-, 6- tai 7-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on 1, 2, 3 tai 4 typpi-, happi- ja/tai rikkiatomia, tai (d) /7-(4-substituoitu-2,3-dioksi-1-piperatsinyyli)karbonyyli-amino-asetyyliryhmä, jolla on kaava



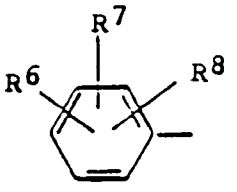
jossa R^{111} tarkoittaa alempaa alkyyliä, hydroksi-alempi-alkyyliä tai aromaattista ryhmää, jolla on yleinen kaava



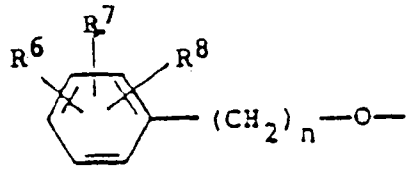
jossa R^6, R^7 ja R^8 tarkoittavat vetyä, halogeeniä, hydroksia, nitroa, aminoa, syaania, trifluorimetyyliä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-4}-alkoksia, aminometyyliä tai mahdollisesti substituoitua 5-, 6- tai 7-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on 1, 2, 3 tai 4 typpi-, happi- ja/tai rikkiatomia ja R^{120} tarkoittaa mahdollisesti yhdellä tai useammalla tähteellä, kuten halogeenillä, syaanilla, nitrolla, aminolla ja/tai merkaptolla substituoitua alempaa alkyyliä, tai (e) (asyyliamino)asetyyliryhmää, jolla on yleinen kaava



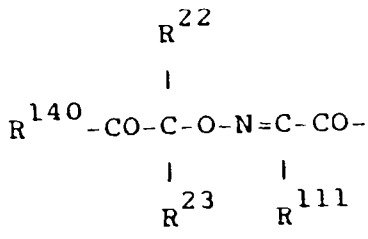
jossa R^{111} tarkoittaa alempaa alkyyliä, hydroksi-alempialkyyliä tai aromaattista ryhmää, jolla on kaava



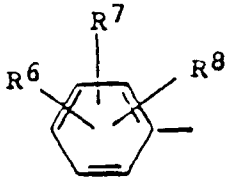
jossa R^6, R^7 ja R^8 tarkoittavat vetyä, halogeeniä, hydroksia, nitroa, aminoa, syaania, trifluorimetyyliä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-4}-alkoksia tai aminometyyliä tai mahdollisesti substituoitua 5-, 6- tai 7-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on 1, 2, 3 tai 4 typpi-, happi- ja/tai rikkiatomia ja jolloin lisäksi R^{140} tarkoittaa ryhmää



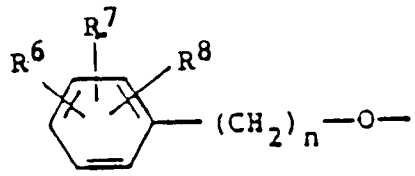
(jossa symboleilla R^6, R^7 ja R^8 on edellä esitetty merkitys ja n tarkoittaa lukua 0, 1, 2 tai 3) vetyä, alempaa alkyyliä, substituoitua alempaa alkyyliä, aminoa, alempaa alkyyliaminoa, di-alempi-alkyyliaminoa, (syaani-alempi-alkyyliaminoa), hydratsinoa, alempaa alkyylihydratsinoa, aryylihydratsinoa tai asyylihydratsinoa, tai (f) erityisesti syn-muodossa oleva (substituoitu oksi-imino)asetyyliryhmää, jolla on yleinen kaava



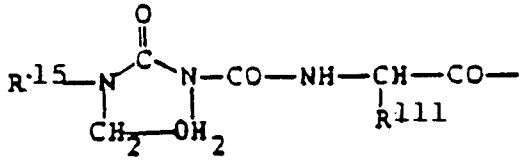
jossa R^{111} tarkoittaa alempaa alkyyliä, hydroksi-alempi-alkyyliä tai aromaattista ryhmää, jolla on kaava



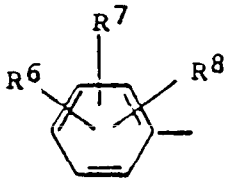
jossa R^6, R^7 ja R^8 tarkoittavat vetyä, halogeeniä, hydroksia, nitroa, aminoa, syaania, trifluorimetyyliä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-4}-alkoksia tai aminometyyliä tai mahdollisesti substituoitua 5-, 6- tai 7-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on 1, 2, 3 tai 4 typpi-, happi- ja/tai rikkiatomia ja jolloin lisäksi R^{140} tarkoittaa ryhmää



(jossa symboleilla R^6, R^7 ja R^8 on edellä esitetty merkitys ja n tarkoittaa lukua 0, 1, 2 tai 3), vetyä, alempaa alkyyliä, substituoitua alempaa alkyyliä, aminoa, alempaa alkyyliaminoa, di-alempi-alkyyliaminoa, (syaani-alempi-alkyyli)aminoa, hydratsinoa, alempi alkyylihydratsinoa, aryylihydratsinoa tai asyylihydratsinoa ja R^{22} ja R^{23} tarkoittavat vetyä tai alempaa alkyyliä tai R^{22} ja R^{23} muodostavat yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa karbosyklisen (C_{3-7})renkaan, tai (g) /3-substituoitu-2-okso-1-imidatsolidinyyli/karbonyyli/amino/asetyyliryhmää, jolla on yleinen kaava

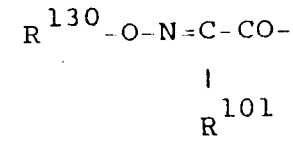


jossa R^{111} tarkoittaa alempaa alkyyliä, hydroksi-alempi-alkyyliä tai aromaattista ryhmää, jolla on kaava

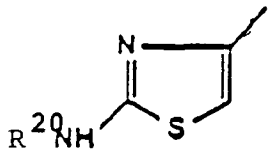


jossa R^6, R^7 ja R^8 tarkoittavat vetyä, halogeeniä, hydroksia, nitroa, aminoa, syaania, trifluorimetyyliä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-4}-alkoksia, aminometyyliä tai mahdollisesti substituoitua 5-, 6- tai 7-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on 1, 2, 3 tai 4 typpi-, happi- ja/tai rikkiatomia; ja jolloin lisäksi R^{15} tarkoittaa vetyä, alempaa

alkyylisulfonyyliä, aryylimetyleeniaminoa (so. $-N=CHR^{111}$, jossa symbolilla R^{111} on edellä esitetty merkitys), ryhmää $R^{16}CO-$ (jossa R^{16} tarkoittaa vetyä tai mahdollisesti halogeenillä substituoitua alempaa alkyyliä), symbolille R^{111} edellä määriteltyä aromaattista ryhmää tai mahdollisesti yhdellä tai useammalla tähteellä, kuten halogeenillä, syaanilla, nitrolla, aminolla ja/tai merkaptolla substituoitua alempaa alkyyliä, tai (h) erityisesti syn-muodossa oleva (substituoitu oksi-imino)aryyliasetyyliryhmää, jolla on yleinen kaava



jossa R^{101} tarkoittaa mahdollisesti substituoitua 5-, 6- tai 7-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on 1, 2, 3 tai 4 typpi-, happi- ja/tai rikkiatomia, ja jossa heterosyklinen rengas on substituoitu halogeenillä, hydroksilla, nitrolla, aminolla, syaanilla, trifluorimetyylillä, C_{1-4}-alkyylillä tai C_{1-4}-alkoksilla, erityisesti jossa R^{101} on kaava



jossa R^{20} tarkoittaa vetyä tai aminonsuojaryhmää, erityisesti vetyä tai trifluorimetyyliä, ja R^{130} tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, C_{3-7}-sykloalkyyliä, karboksi-C_{3-7}-sykloalkyyliä tai substituoitua alempaa alkyyliä, jolloin alempi alkyyliryhmä on substituoitu yhdellä tai useammalla tähteellä, kuten halogeenillä, syaanilla, nitrolla, aminolla, merkaptolla, alemmalla alkyylitiolla, symbolille R^{111} edellä määritellyllä aromaattisella ryhmällä, karboksilla (mukaan luettuna sen suolat), alemmalla alkanoyyli-

aminolla, karbamoyylillä, alemmalla alkoksikarbonyylillä, fenyylimetoksikarbonyylillä, difenyylimetoksikarbonyylillä, hydroksi-alempi-alkoksifosfinyylillä, dihydroksifosfinyylillä, hydroksi(fenyylimetoksi)fosfinyylillä tai di-alempi-alkoksifosfinyylillä, erityisesti jossa R^{130} tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä tai ryhmää, jolla on yleinen kaava



jossa R^{22} ja R^{23} tarkoittavat vetyä tai alempaa alkyyliä tai yhdessä viereisen hiiliatomin kanssa karbosyklistä (C_{3-7})rengasta ja P tarkoittaa hydroksia tai ryhmää $-NHR^{19}$, jossa R^{19} tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, aminoa, alempaa alkyyliaminoa, aryyliaminoa tai asyyliaminoa, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

9. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä

[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-3-[[[[4-(3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon,

[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-3-[[[[4-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon,

(6R-trans)-3-[[[[4-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-7-[(fenoksiasetyyli)-amino]-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon,

[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)[(1-karboksi-1-metyylietoksi)amino]asetyyli]amino]-3-[[[[4-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon ja

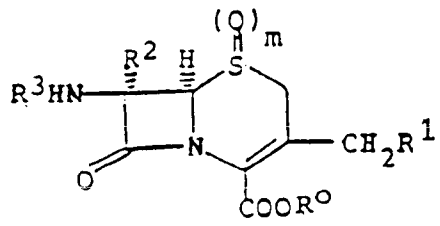
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)[(karboksimetoksi)imino]asetyyli]amino]-3-[[[[(3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinoliinyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon samoin kuin näiden yhdisteiden suolojen, erityisesti natriumsuolojen, ja näiden yhdisteiden ja suolojen hydraattien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että suoritetaan menetelmävaihtoehto (b).

11. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että suoritetaan jokin menetelmävaihtoehdoista (a), (c), (d), (f) ja (i).

12. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 9 mukaisten yhdisteiden käyttö lääkkeiden valmistuksessa infektiosairauksien käsittelyä, vastaavasti ennaltaehkäisyä varten.

13. Yhdisteet, joilla on kaava

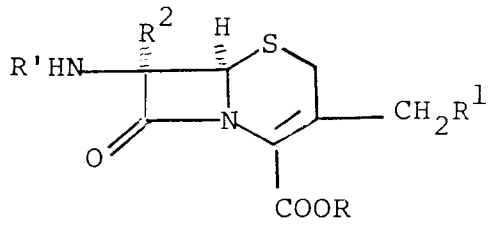


VIb

jossa symboleilla R^1, R^2 tai R^3 ja m on edellä esitetty merkitys ja R^O tarkoittaa t-butyyliä, bentshydryyliä, p-nitrobentsyyliä tai allyyliä.

14. (6R-trans)-4-[3-karboksi-6,8-difluori-1-[2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli]-1[[2-(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli-7-(formyyliamino)-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3yyli]metyyli]-1-metyylipiperatsiniumjodidi.

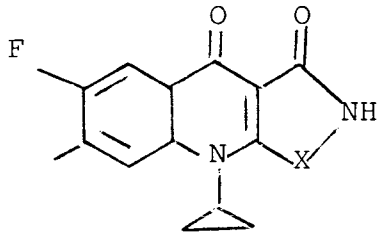
15. Yhdisteet, joilla on kaava



jossa symboleilla R^1 ja R^2 on edellä esitetty merkitys, R tarkoittaa vetyä tai karboksyylihapon suojaryhmää ja R' tarkoittaa vetyä tai helposti lohkaistavaa aminonsuojaryhmää.

16. (6R-trans)-3-[[[[4-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-7-[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-okt-2-eeni-2-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteri.

17. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 tarkoittaa ryhmää (c), ja Q tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on



jossa X tarkoittaa happea tai rikkiä, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä yh-

disteen valmistamiseksi, jossa X tarkoittaa happea, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

19. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jossa X on rikki, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

20. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [6R-[6α,7ß(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)-asetyyli]amino]-3-[[[[4-(9-syklopropyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksotiatsolo[5,4-b]kinolin-7-yyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-okt-2-eeni-2-karboksyylihappo tai sen suola, tai tämän yhdisteen hydraatti tai sen suola.

21. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [6R-[6α,7ß(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)-asetyyli]amino]-3-[[[[4-(9-syklopropyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksisoksatsolo[5,4-b]kinolin-7-yyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-okt-2-eeni-2-karboksyylihappo tai sen suola, tai tämän yhdisteen hydraatti tai sen suola.

Hak.n:o 891498

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

FI 860746 (C07D 501/46)
FI 864716 (— " —)

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

FI C 88392 (C07D 501/34)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

1.12.94

Allekirjoitus