

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 832004 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **832004**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.06.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **03.06.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.12.1983**

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

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

03.06.1982 CH 3416/82

03.06.1982 CH 3417/82

25.04.1983 CH 2201/83

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F Hoffmann-La Roche & Co, Basel Switzerland, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Furlenmeier, Andre, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Hofheinz, Werner, Switzerland, SVEITSI, (CH)

3 • Hubschwerlen, Christian, Durmenach, RANSKA, (FR)

4 • Isenring, Hans Peter, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

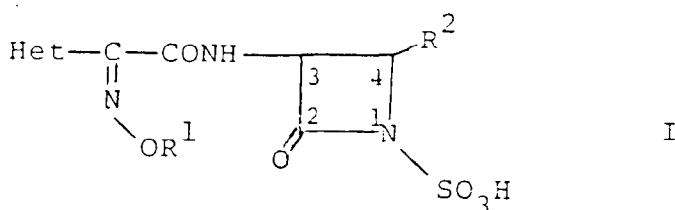
Menetelmä 1-sulfo-2-oksoatsetidiini- johdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av 1- sulfo-2-oxoazetidinderivat.

Menetelmä 1-sulfo-2-oksoatsetidiini-johdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää, jolla valmistetaan 1-sulfo-2-okso-atsetidiini-johdannaisia, joiden yleiskaava on

10



15

20

25

30

35

jossa Het merkitsee mahdollisesti aminosubstituoitua, 5- tai 6-jäsenistä, aromaattista, 1 tai 2 typpiä sisältävää, mahdollisesti myös happi- tai rikkiatomin sisältävää heterosyklistä ryhmää, R^1 merkitsee vetyä, alempi alkyyliä, fenyyli-alempi alkyyliä, alempi alkanoyyliä, alempi alkoksikarbonyyliä, alempi alkenyyli-alempi alkyyliä, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä tai karboksi-alempi alkyyliä ja R^2 merkitsee vetyä, alempi alkyyliä, alempi alkenyyliä, alempi alkinyyliä, alempi alkoksikarbonyyliä, alempi alkanoyylioksi-alempi alkyyliä, alempi alkoksi-karbonyyli-alempi alkenyyliä, hydroksi-iminometyyliä, alempi alkoksi-iminometyyliä, karbamoyyliä, karbamoyyli-alempi alkenyyliä tai karbamoyylioksi-alempi alkyyliä, jolloin ryhmä $=NOR^1$ on ainakin osittain syn-muodossa, jotka ovat raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa, sekä näiden yhdisteiden helposti hydrolysoituvia estereitä tai farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Merkinnällä "Het" ilmaistun heterosyklisen ryhmän piiriin sisältyvät kaikki 5- tai 6-jäseniset, aromaattiset rengasrakenteet, joissa on 1 tai 2 typpiä ja joissa on mahdollisesti substituenttina aminoryhmä, esim.

pyratsolyyliryhmät, kuten 2-pyratsol-3-yyli, amino-pyridyyliryhmät, kuten 2-amino-6-pyridyyli, amino-imidatsolyyliryhmät, kuten 2-amino-4-imidatsolyyli. Niissä voi mahdollisesti olla happiatomi, kuten esim. amino-oksatsolyyliryhmissä, esim. 2-amino-4-oksatsolyyllissä tai rikkiatomi, kuten esim. amino-tiadiatsolyyliryhmissä, kuten 5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyli)-ryhmässä tai, erityisesti, amino-tiatsolyyliryhmissä, kuten 2-amino-4-tiatso-lyyllissä.

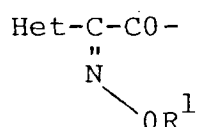
Sanonta "alempi alkyyli", yksinään tai yhdistelmissä, merkitsee alifaattista hiilivetyryhmää, joka voi olla suora- tai sivuketjuinen ja jossa on ensisijaisesti enintään 7 hiiliatomia, kuten esim. metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyliä, isobutyliä, sek.-butyyliä, t-butyliä, n-pentyyliä, isopentyyliä, n-heksyyliä, n-heptyyliä jne. Sanonnalla "alempi alkoksi" on analoginen merkitys. Sanonta "alempi alkenyyli", yksinään tai yhdistelmissä, merkitsee olefiinista hiilivetyryhmää, joka voi olla suora- tai sivuketjuinen ja jossa on ensisijaisesti enintään 7 hiiliatomia, kuten esim. vinyyliä, allyyliä, isopropenyliä, 2-metallyyliä, 2-butenyyliä, 3-butenyyliä, 2-heksenyyliä, 2-heptenyliä jne. Sanonta "alempi alkinyyli" merkitsee asetyleenistä hiilivetyryhmää, joka voi olla suora- tai sivuketjuinen ja jossa on ensisijaisesti enintään 7 hiiliatomia, kuten esim. etinyyliä, 1-propinyyliä, 2-propinyyliä, 2-heksinyyliä, 2-heptinyyliä jne. Sanonta "alempi alkanoyyli" tai "alempi alkanoyylioksi" merkitsee alifaattista karbonihappotähdettä, jossa on ensisijaisesti enintään 7 hiiliatomia, kuten esim. asetyyliä, propionyyliä, isobutyryyliä, asetoksia, propionyylioksia, isobutyryylioksia.

Ensisijaisia R^1 -ryhmiä ovat: vety, metyyli, etyyli, isopropyyli, bentsyyli, 2-fenetyyli, asetyyli, propionyyli, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, metoksikarbonyylimetyyli, t-butoksikarbonyylimetyyli, karboksi-

metyyli, 1-metyyli-1-t-butoksykarbonyyli-etyyli, 1-metyyli-1-bentshydryylioksykarbonyyli-etyyli, 1-metyyli-1-trityyli-oksykarbonyyli-etyyli, 1-metyyli-1-(p-nitro-bentsyylioksykarbonyyli)-etyyli, 1-metyyli-1-karboksy-
 5 etyyli; aivan erityisesti metyyli, karboksümetyyli ja 1-metyyli-1-karboksietyyli.

Ensisijaisia R^2 -ryhmiä ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, vinyyli, allyyli, etinyyli, 3-(asetoksi)-n-propyyli, metoksykarbonyyli, hydroksi-iminometyyli, metoksi-imino-
 10 metyyli, 2-(etoksykarbonyyli)-1-metyylivinyyli, karbamoyyli, karbamoyylivinyyli ja karbamoyylioksimetyyli; aivan erityisesti karbamoyyli ja karbamoyylioksimetyyli.

Ensisijaisia kaavan



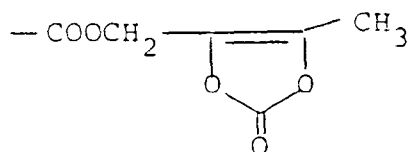
mukaisia ryhmiä ovat 2-pyratsol-3-yyli-2-metoksi-iminoasetyyli, 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetyyli, 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(karboksimetoksi-imino)-
 20 asetyyli, 2-(2-amino-5-tiatsolyyli)-2-(1-metyyli-1-karboksi-imino)-asetyyli, 2-(2-amino-4-oksatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetyyli, 2-(5-amino-3-(1,3,4-tiadiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetyyli, 2-(2-amino-4-imidatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetyyli, ja 2-(2-amino-6-pyridyyli)-2-
 25 metoksi-iminoasetyyli; aivan erityisesti 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetyyli, 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(1-metyyli-1-karboksietoksi-imino)asetyyli ja 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(karboksimetoksi-imino)asetyyli.

30 Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla erilaisina isomeerimuotoina (esim. cis, trans; syn(Z-muoto), anti(E-muoto); sekä 3S-enantiomeerina). Sama koskee seuraavassa selostettavia lähtöyhdisteitä.

35 Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla vapaina happoina tai betaiineina tai myös farmaseuttisesti hyväksyttävänä suoloina, joita saadaan muodostamalla vapaan

1-sulforyhmän tai mahdollisesti 3-asemassa olevan substituentin karboksiryhmän suola emäksisen suolanmuodostajan kanssa. Emäksisinä suolanmuodostajina tulevat kysymykseen esim. epäorgaaniset kationit, kuten natrium- ja kalium-ionit, emäksiset aminohapot, kuten arginiini, ornitiini, lyysiini tai histidiini, polyhydroksialkyyliamiinit, kuten N-metyyliyglukamiini, dietanoliamiini, trietanoliamiini jne.

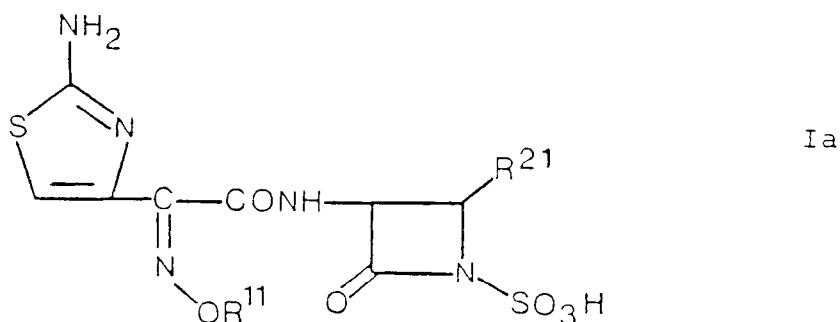
Kaavan I mukaisessa yhdisteessä tai sen suoloissa olevat karboksiryhmät voidaan vastaavan esteröinnin avulla muuttaa helposti hydrolysoituviksi esteriryhmiksi. Sellaisia helposti hydrolysoituvia esteriryhmiä, jotka hajaantuvat kehossa vastaaviksi vapaiksi karboksiryhmiksi, ovat esim. α -(alempi alkoksi)-alempi alkoksikarbonyyliryhmät, kuten metoksimetoksikarbonyyli, α -metoksetoksikarbonyyli, alempi alkyylietoksikarbonyyliryhmät, kuten metyylietoksikarbonyyli, α -(alempi alkanoyyli)-alempi alkoksikarbonyyli, kuten asetoksimetoksikarbonyyli, pivaloyyloksimetoksikarbonyyli, α -pivaloyyloksietoksikarbonyyli; α -(alempi alkoksikarbonyyli)-alempi alkoksikarbonyyli, kuten etoksikarbonyyloksimetoksikarbonyyli, t-butoksikarbonyylimetoksikarbonyyli tai α -etoksikarbonyyloksikarbonyyli; laktonyyliiryhmät kuten ftalidyyli tai tioftalidyyli; tai ryhmä



Esimerkkejä kaavan I mukaisista yhdisteistä, joita voidaan valmistaa keksinnön mukaisesti, ovat seuraavissa esimerkeissä 1-50 selostetut lopputuotteet sekä esimerkeissä esiintyvissä muodoissa (3S-enantiomeereina tai rasemaatteina) että näiden yhdisteiden helposti hydrolysoituvien esterien ja farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen muodossa.

Erityisen ensisijaisia kaavan I piiriin sisälty-

viä yhdisteitä ovat yhdisteet, joiden yleiskaava on



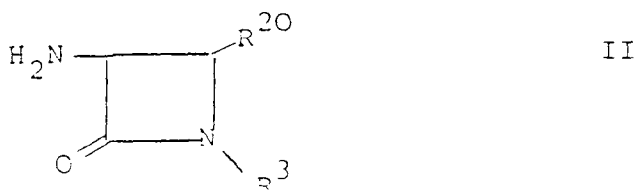
jossa R^{11} merkitsee metyyliä, karboksimeettyliä tai
1-metyyli-1-karboksietyyliä ja R^{21} karbamoyyliä tai
karbamoyylioksimetyyliä, jotka ovat raseemisessa muodos-
sa tai 3S-enantiomeerien muodossa sekä vastaavat näiden
yhdisteiden helposti hydrolysoituvat esterit ja farma-
seuttisesti hyväksyttävät suolat.

Erityisen ensisijaisia näistä yhdisteistä ovat
(3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(1-karboksi-
1-metyylietoksi)imino]asetamido]-4-karbamoyylioksimetyy-
li-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappo ja (3S,4S)-3-[(Z)-
2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(karboksietoksi)imino]-
asetamido]-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiini-
sulfonihappo samoin kuin niiden farmaseuttisesti hyväk-
syttävät suolat.

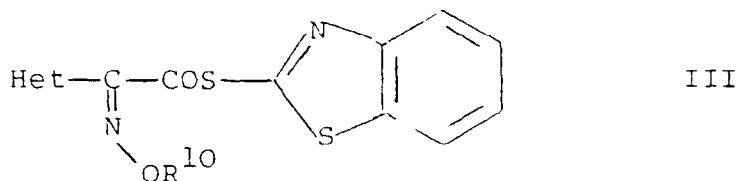
Muita kaavan I mukaisten menetelmän tuotteiden
alaryhmiä ovat seuraavat:
- joissa vastineilla Het, R^1 ja R^2 on edellä mainittu
merkitys, siten rajoittaen, että kun samanaikaisesti Het
merkitsee 2-amino-4-tiatsolyyliä ja R^2 alempi alkyyliä,
alempi alkanoyylioksi-alempi alkyyliä, karbamoyylioksi-
alempi alkyyliä, alempi alkoksikarbonyyliä, alempi
alkoksi-iminometyyliä tai karbamoyyliä, R^1 merkitsee
vetyä, alempi alkyyliä, fenyyli-alempi alkyyliä, alempi
alkanoyyliä, alempi alkoksikarbonyyliä tai alempi alke-
nyyli-alempi alkyyliä;

- joissa vastineilla Het, R^1 ja R^2 on edellä mainittu merkitys, siten rajoittaen, että kun samanaikaisesti Het merkitsee 2-amino-4-tiatsolyyliä ja R^2 karbamoyylioksi-alempi alkyyliä, R^1 merkitsee vetyä, alempi alkyyliä, fenyyli-alempi alkyyliä, alempi alkanoyyliä, alempi alkoksikarbonyyliä tai alempi alkenyyli-alempi alkyyliä; jotka ovat kulloinkin raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa, sekä vastaavat näiden yhdisteiden helposti hydrolysoituvat esterit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä sekä niiden helposti hydrolysoituvia estereitä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja valmistetaan keksinnön mukaisesti menetelmällä, joka on tunnettu siitä, että raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa oleva yhdiste, jonka yleiskaava on

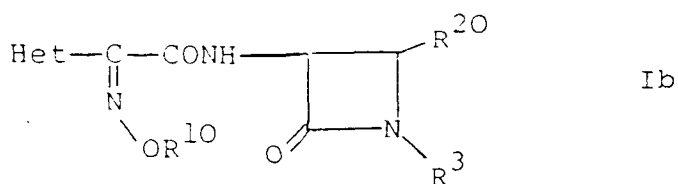


jossa R^{20} :llä on sama merkitys kuin R^2 :lla tai se voi merkitä myös 2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli-ryhmää ja R^3 merkitsee vetyä tai sulfo-ryhmää, tai sen suola asyloidaan tioesterin kanssa, jonka yleiskaava on



jossa vastineella Het on edellä mainittu merkitys ja R^{10} :llä on sama merkitys kuin R^1 :llä, merkitsemättä kuitenkaan karboksi-alempi alkyyliä, mutta voi edelleen merkitä myös tri-alempi alkyylisilyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliryhmää tai helposti hydrolysoituvak-

vaksi esteriryhmäksi muutettua karboksi-alempi alkyyli-ryhmää, ja ryhmä =NOR^{10} on ainakin osittain syn-muodossa, raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa olevaksi yhdisteeksi, jonka yleiskaava on



jossa vastineilla R^{10} , R^{20} , R^3 ja Het on edellä mainittu merkitys, ja ryhmä =NOR^{10} on ainakin osittain syn-muodossa,

sen jälkeen saatu tuote, jossa R^3 merkitsee vetyä, sulfonidaan, mahdollisesti läsnäoleva 2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli-ryhmä R^{20} muutetaan hydroksi-iminometyyliryhmäksi, alempi alkoksi-iminometyyliryhmäksi tai karbamoyylivinyyliryhmäksi, mahdollisesti läsnäoleva tri-alempi alkyylisilyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliryhmä R^{10} muutetaan karboksi-alempi alkyyliksi, haluttaessa substituentit R^{10} tai R^1 , niiden merkityksessä alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä tai nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, muutetaan karboksi-alempi alkyyliksi ja haluttaessa saatu tuote muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Yleiskaavojen II ja III mukaisten yhdisteiden keksinnön mukainen reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, esim. klooratussa hiilivedyssä, kuten metyleenikloridissa tai kloroformissa, eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, esterissä, esim. etyyliasetaatissa, ketonissa, esim. asetonissa, aproottisessa liuottimessa, kuten asetonitriilissä, dimetyyliformamidissa tai dime-

tyyliasetamidissa, tai jonkin sellaisen liuottimen ja veden seoksessa. Reaktiolämpötila on tarkoituksenmukaisesti välillä noin -40° - $+60^{\circ}\text{C}$, edullisesti välillä -15° - $+25^{\circ}\text{C}$, erityisesti $0-20^{\circ}\text{C}$. Reaktioon osallistuvia aineita käytetään tarkoituksenmukaisesti suunnit-

5 leen stökiometrisessä suhteessa tai hieman ylimäärin kaavan III mukaista tioesteriä. Reaktio suoritetaan edullisesti emäksen, kuten esim. orgaanisen amiinin, kuten trietyyliamiinin tai N-metyylimorfoliinin, tai alkali-

10 metallivetykarbonaatin, kuten natriumvetykarbonaatin läsnäollessa.

Tämän jälkeen saadut tuotteet, joissa R^3 merkitsee vetyä, sulfonoidaan. Sulfonointi voi tapahtua tun-

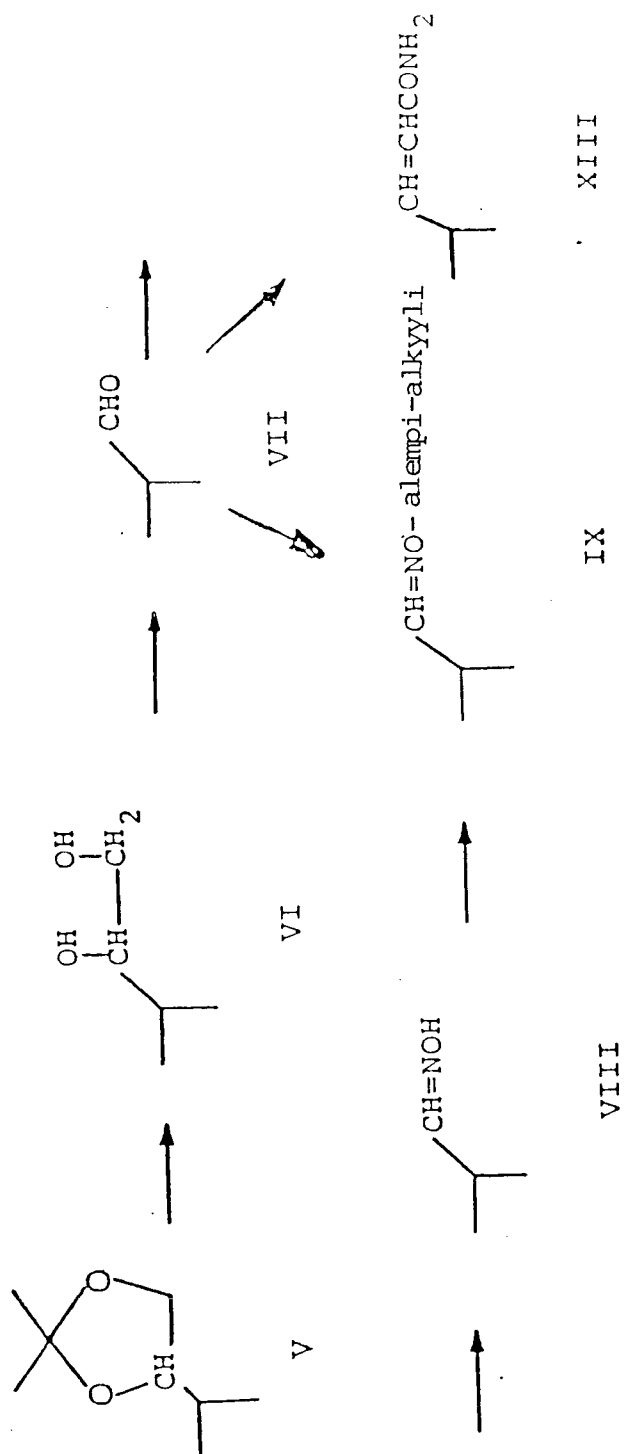
15 netulla tavalla antamalla reaktion tapahtua rikki- trioksidin tai sen reaktiokykyisen johdannaisen, esim. rikki- trioksidin ja orgaanisen emäksen, kuten pyridiinin, dimetyyliformamidin, pikoliinin jne. kompleksien kanssa. Reaktio tapahtuu esim. noin -10 - $+80^{\circ}\text{C}$:ssa neutraalis-

20 sa orgaanisessa liuottimessa, esim. eetterissä, kuten dioksaanissa, esterissä, kuten etyyliasetaatissa, klooratussa hiilivedyissä, kuten metyleenikloridissa; asetonit-

riilissä, dimetyyliformamidissa tai pyridiinissä.

Mikäli kaavan Ib mukaisessa reaktiotuotteessa R^{20} merkitsee 2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli-ryhmää, tämä on muutettavissa hydroksi-iminoryhmäksi tai alempi

25 alkoksi-iminoryhmäksi seuraavan kaavion mukaisesti:



- V—>VI: Alemmassa alkanolissa, kuten metanolissa, tai vesipitoisessa eetterissä, kuten vesipitoisessa dioksaanissa tai tetrahydrofuraa-
- 5 nissa, happamen katalyytin, kuten rikkihappoisen ioninvaihtajan, p-tolueenisulfonihapon ja näiden kaltaisen katalyytin läsnäollessa, ensisijaisesti huoneen lämpötilan - noin 60°C:n välillä olevassa lämpötilassa.
- VI—>VII: Vesipitoisessa alkalimetallimetaperijodaa-
- 10 tissa, esim. natriummetaperijodaatissa, suunnilleen huoneen lämpötilassa.
- VII—>VIII: Hydroksyyliamiinin kanssa neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, ensisijaisesti orgaanisen emäksen, kuten
- 15 pyridiinin läsnäollessa, ja suunnilleen huoneen lämpötilassa.
- VII—>IX: 0-alempi alkyylihydroksyyliamiinin kanssa samalla tavalla kuin VII—>VIII.
- VII—>XIII: Karbamoyylimetyleenitrifenyylifosforaanin
- 20 kanssa neutraalissa liuottimessa, esim. metyleenikloridissa ja suunnilleen huoneen lämpötilassa.
- VIII—>IX: Alempi alkyyljodidin kanssa neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, ensisijaisesti orgaanisen emäksen, kuten pyridiinin tai N-di-isopropyyliamiinin läsnäollessa ja suunnilleen huoneen
- 25 lämpötilassa.

Mikäli kaavan Ib mukaisessa reaktiotuotteessa

30 R¹⁰ merkitsee trialempi alkyylisilyyli-alempi alkoksi-karbonyyli-alempi alkyyliryhmää (kuten esim. $\{2-(\text{trimetyylisilyyli})\text{etoksi}\}$ -karbonyyli)metyyli- tai 1-metyyli-1- $\{2-(\text{trimetyylisilyyli})\text{etoksi}\}$ karbonyyli)etyyli-ryhmää), tämä muutetaan vastaavaksi karboksi-alem alkyyliryhmäksi, tarkoituksenmukaisesti käsittelemällä kvater-

35

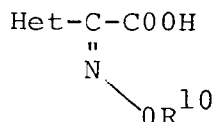
näärisen orgaanisen fluoridin, kuten tetrabutyyliammoniumfluoridin kanssa. Lämpötila on ensisijaisesti huoneen lämpötilan tienoilla, ja reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa tai metanolissa.

Mikäli kaavan Ib tai i mukaisessa reaktiotuotteessa R^{10} tai R^1 merkitsevät alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliryhmää (kuten esim. t-butoksikarbonyylimetyyli- tai 1-metyyli-1-(t-butoksikarbonyyli)-etyyliryhmää), tämä voidaan haluttaessa muuttaa vastaavaksi karboksialempi alkyyliryhmäksi, nimittäin käsittelemällä vahvan hapon, kuten trifluorietikkahapon (mahdollisesti anisolin läsnäollessa), suolahapon tai p-tolueenisulfonihapon kanssa alemmassa lämpötilassa, kuten -10°C :n ja huoneen lämpötilan välillä olevassa lämpötilassa.

Mikäli kaavan Ib tai I mukaisessa reaktiotuotteessa R^{10} tai R^1 merkitsevät fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliryhmää (kuten esim. bentsyylioksikarbonyylimetyyli- tai 1-metyyli-1-(bentsyylioksikarbonyyli)-etyyliryhmää) tai nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliryhmää (kuten esim. p-nitrobentsyylioksikarbonyylimetyyliryhmää tai 1-metyyli-1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-etyyliryhmää), tämä voidaan haluttaessa muuttaa vastaavaksi karboksialempi alkyyliryhmäksi, nimittäin hydraamalla katalyyttisesti esim. palladiumhiilen tai palladium-piimaan ollessa katalyyttinä, esim. alemmassa alkanolissa, kuten etanolissa, noin $0-80^{\circ}\text{C}$:ssa. Kaavan I mukaisten menetelmätuotteiden suolojen valmistus voi tapahtua tunnetulla tavalla, esim. antamalla kaavan I mukaisen hapon reagoida ekvivalenttimäärän kanssa haluttua emästä, joka on mahdollisesti ioninvaihtajan muodossa. Työskentely tapahtuu tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten vedessä, tai orgaanisessa liuottimessa, kuten etanolissa, metanolissa, asetonissa, etyyliasetaatissa ja näiden kaltaisessa liuottimessa. Lämpötilalla ei ole suolan muodostamisessa ratkaisevaa merkitystä,

sen ollessa kuitenkin yleensä alueella noin 0-50°C, ensisijaisesti huoneen lämpötilan paikkeilla.

Kaavan III mukaisia tioestereitä voidaan valmistaa siten, että karbonihapon, jonka yleiskaava on

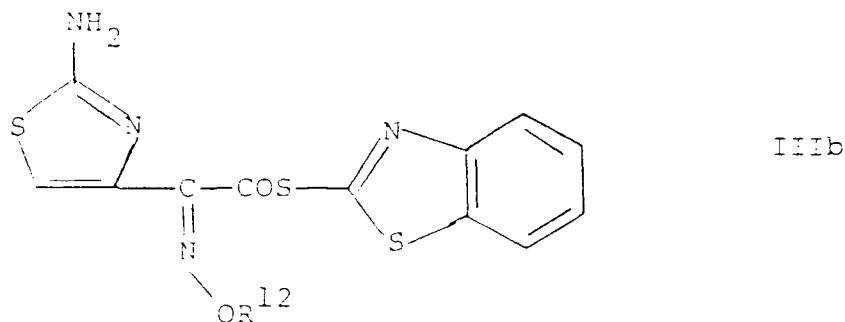


IV

jossa R¹⁰:llä ja Het'illä on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida ditio-bis-bentstiatsolin kanssa tri-
 (alempialkyyli)-fosfiitin ja emäksen läsnäollessa tai tri-
 fenyyli-fosfiinin läsnäollessa. Reaktiolämpötila on tar-
 koituksenmukaisesti välillä noin -30°C - +50°C, edullises-
 ti välillä noin -20°C - +25°C. Esteröinti on edullista
 suorittaa orgaanisessa liuottimessa, esim. asetonitriilis-
 sä tai metyleenikloridissa. Ensisijaisena suorituserityy-
 litysmuotona on reaktio tri-(alempi alkyyli)-fosfiitin ja emäksen
 läsnäollessa. Tri-(alempi alkyyli)-fosfiittina käytetään
 ensisijaisesti trietyylifosfiittia ja emäksenä ensisijai-
 sesti orgaanista emästä, erityisesti tertiääristä orgaa-
 nista emästä, kuten trietyyliamiinia, N-etyyli-di-isopro-
 pyyliamiinia tai, ensisijaisesti, N-metyylimorfoliinia.

Kaavan III mukaisten tioesterien helposti hydroly-
 soituvien esterien valmistus voi tapahtua tunnetulla ta-
 valla vapauttamalla karboksi-alempi - alkyyli-ryhmä R¹⁰
 (kuten edellä kaavan Ib tai I mukaisten lopputuotteiden
 osalta on selostettu) ja antamalla sen jälkeen reagoida
 helposti hydrolysoituvan esteriryhmän tuottavan esteröin-
 tiaineen, esim. vastaavan halogenidin, esim. jodidin
 kanssa, tarkoituksenmukaisesti emäksen, esim. alkalime-
 tallihydroksidin tai -karbonaatin läsnäollessa tai orgaa-
 nisen amiinin, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa. Es-
 teröinti suoritetaan ensisijaisesti neutraalissa orgaa-
 nisessa liuottimessa, kuten dimetyyliasetamidissa, hek-
 sametyylifosforihappotriamidissa, dimetyylisulfoksidissa
 tai dimetyyliformamidissa. Lämpötila on ensisijaisesti
 alueella noin 0-40°C.

Suosittuja kaavan III mukaisia tioestereitä ovat yhdisteet, joiden kaava on



jossa R^{12} merkitsee alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä tai tri-alempi alkyyilisilyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä.

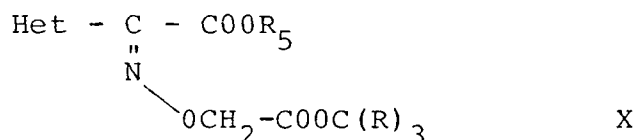
Erityisen ensisijaisia kaavan IIIb mukaisia tioestereitä ovat yhdisteet, joissa R^{12} merkitsee alempi alkoksikarbonyylimetyyliä, fenyyli-alempi alkoksikarbonyylimetyyliä, nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyylimetyyliä tai tri-alempi alkyylisilyyli-alempi alkoksikarbonyylimetyyliä, erityisesti 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-1-(t\text{-butoksikarbonyyli})\text{-metoksi}]\text{-imino}\}$ etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteri, ja 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-(p\text{-nitrobentsyylioksikarbonyyli})\text{-metoksi}]\text{-imino}\}$ etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteri; edelleen myös sellaiset kaavan IIIb mukaiset tioesterit, joissa R^{12} merkitsee alempi alkoksikarbonyyli-1-metyylietyyliä, 1-(fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli)-1-metyylietyyliä, 1-(nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyyli)-1-metyylietyyliä tai 1-(tri-alempi alkyylisilyyli-alempi alkoksikarbonyyli)-1-metyylietyyliä, erityisesti 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-1-[(2\text{-}(trimetyylisilyyli)\text{-etoksi}\text{-karbonyyli})\text{-1-metyylietoksi}]\text{-imino}\}$ etikkahappo-2-bentstiatsolyylitioesteri, 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-1-$

35

(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-l-metyylietoksi/-imino/-
etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteri, ja 2-(2-amino-
4-tiatsolyyli)-2-[[/[(Z)-1-(t-butoksikarbonyyli)-l-metyy-
li-etoksi/-imino/-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioes-
teri.

Erityinen ongelma esiintyy valmistettaessa kaavan
IV mukaisia happoja, joissa R^{10} merkitsee ryhmää
-CH₂-COOC(R)₃, jossa R merkitsee C₁₋₃-alkyyliä. Totun-
nainen tie sellaisten yhdisteiden saamiseksi, nimittäin
vastaavan hydroksi-imino-yhdisteen metyyli- tai etyyli-
esterin reaktio halogeeni-etikkahappo-C(R)₃-esterin kans-
sa ja sen jälkeen tapahtuva saippuointi ei kuitenkaan
anna toivottua kaavan IV mukaista happoa, jossa R^{10} =
-CH₂-COOC(R)₃, sillä ryhmä -COOC(R)₃ saippuoituu. Siten
on ehdotettava toista synteesitietä.

Mainittua kaavan IV mukaista happoa, jossa R^{10} =
-CH₂-COOC(R)₃, voidaan kuitenkin saada hyvin sannon
jos mainittujen metyyli- tai etyyliesterin asemesta käyte-
tään allyyli- tai p-nitrobentsyyliesteriä, so. esteristä,
jonka yleiskaava on



jossa Het'illä on edellä mainittu merkitys, R merkitsee
C₁₋₃-alkyyliä ja R^5 allyyliä tai p-nitrobentsyyliä,
lohkaistaan ryhmä R^5 .

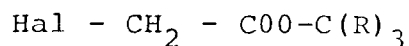
Ryhmä "C₁₋₃-alkyyli" sulkee piiriinsä ryhmät: me-
tyyli, etyyli, n-propyyli ja isopropyyli. Ensisijainen
kaavan -COO-C(R)₃ mukainen tähde on tähde, jossa R mer-
kitsee metyyliä, so. t-butoksikarbonyyli.

Keksinnön mukaisen menetelmän erään suoritusmuo-
don mukaisesti kaavan X mukainen esteri, jossa R^5 merkit-
see p-nitrobentsyyliä, lohkaistaan hydrogenolyttisesti.
Tämä lohkaistu suoritetaan ensisijaisesti vedyn ja metal-
likatalyytin, ensisijaisesti Raney-nikkelin avulla, jol-

loin reaktioita voidaan jouduttaa lisäämällä orgaanista emästä, kuten trietyyliamiinia. Liuottimena on ensisijaisesti alempi alkanoli, kuten metanoli tai etanoli. Lämpötila on ensisijaisesti välillä noin 0-80°C, erityisesti suoritus tapahtuu huoneen lämpötilassa.

Keksinnön mukaisen menetelmän muun suoritusmuodon mukaisesti, lohkaistaan katalyyttisesti kaavan X mukainen ester, jossa R⁵ merkitsee alkyylia. Tämä lohkaaisu voi tapahtua palladiumyhdisteen myötävaikutuksella trifenyylifosfiinin tai tri-(alempi alkyyl)-fosfiitin, esim. trietyylifosfiitin läsnäollessa. Palladiumyhdisteinä tulevat kysymykseen: palladiumhiili, palladiumsuolat, erityisesti suolat halogeenivetyhappojen, kuten kloori- tai bromivetyhapon kanssa, tai alempi alkaanikarbo-nihappojen, kuten etikkahapon tai propionihapon kanssa. Kysymykseen tulevat myös palladiumin orgaaniset kompleksit trifenyylifosfiinin tai tri-(alempialkyyl)-fosfiitin, kuten trietyylifosfiitin kanssa, jolloin työ voidaan suorittaa myös lisäämättä trifenyylifosfiinia tai tri-(alempi alkyyl)-fosfiittia. Muita reaktio-osapuolia ovat alkalimetallialkanoaatti, esim. natriumasetaatti tai, ensisijaisesti, natrium-2-etyylikaproaatti, tai myös orgaaninen emäs, kuten trietyyliamiini tai N-metyylimorfoliini. Reaktiolämpötila voi vaihdella välillä noin 0 - 100°C, joskin se on ensisijaisesti huoneen lämpötilaa vastaava (palladium-hiiltä käytettäessä kuitenkin hieman korkeampi; noin 50-80°C). Suoritus tapahtuu ensisijaisesti neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, esim. etyyliasetaatissa tai metyleenikloridissa.

Edellä mainittuja kaavan X mukaisia p-nitrobentsyyliestereitä voidaan valmistaa lähtemällä Het-2-(Z)-hydroksi-imino-etikkahaposta lisäämällä p-nitrobentsyyli-bromidia tai -kloridia ja alkalimetallijodidia ja sen jälkeen yhdistettä, jonka yleiskaava on

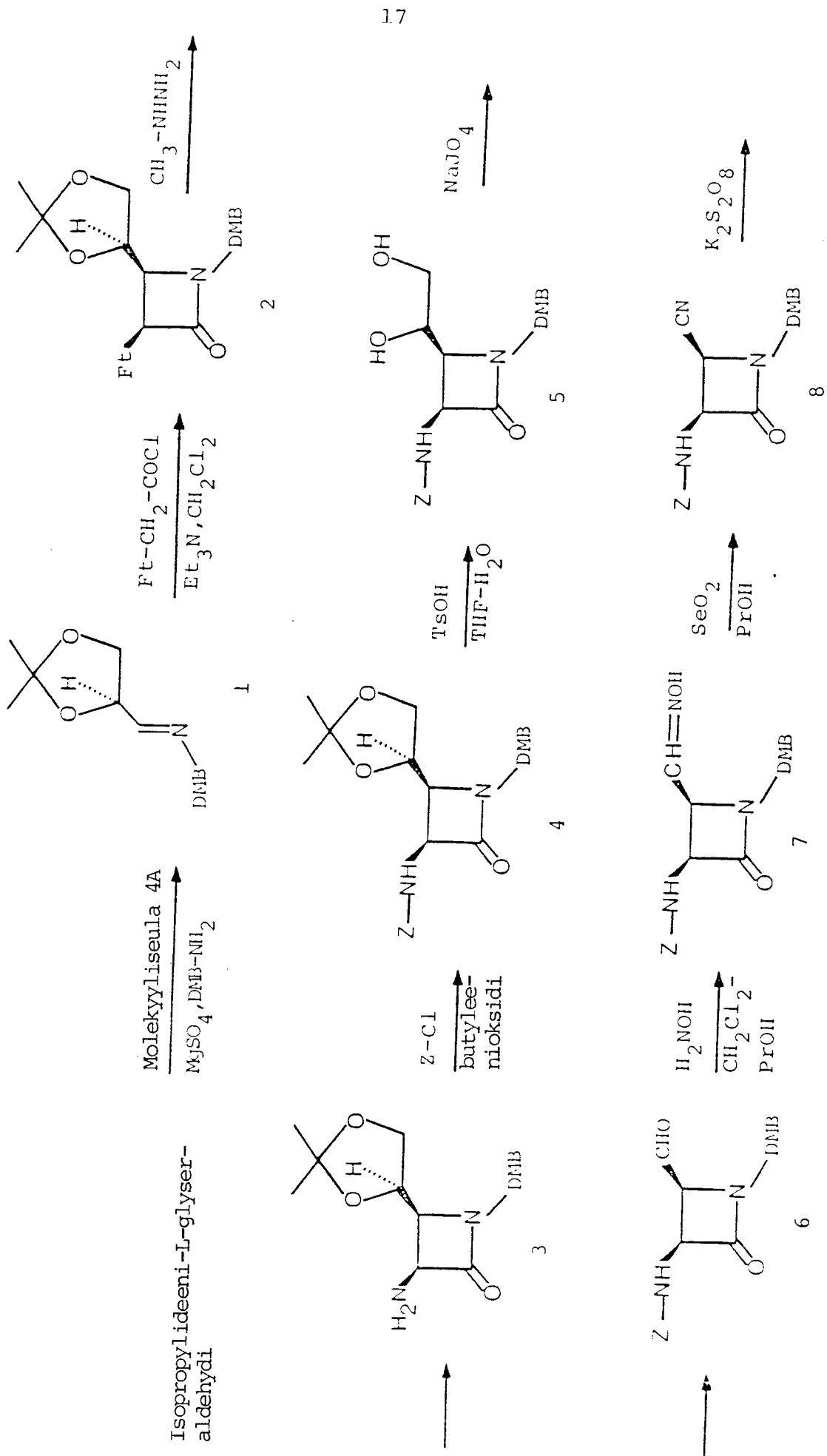


XI

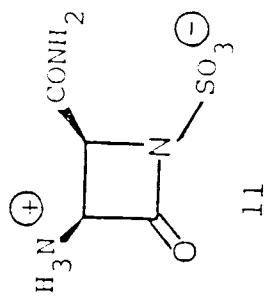
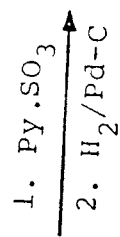
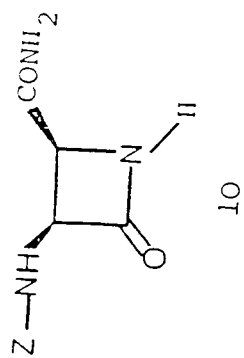
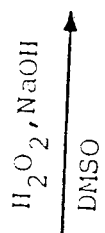
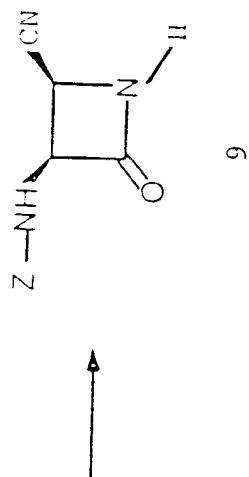
jossa R:llä on edellä mainittu merkitys ja Hal merkitsee klooria, bromia tai jodia, emäksen, kuten alkalikarbonaatin, trietyyliamiinin tai N-etyyli-di-isopropyyliamiinin, ja alkalimetallijodidin läsnäollessa. Kaavan X mukaisia allyyliestereitä voidaan valmistaa käyttämällä lähtöaineina diketeeniä, kloorikaasua ja allyylialkoholia, joista muodostuu allyyli-4-klooriasetoasetattia. Viimemainittu nitrosoidaan typpihapokkeella ja muutetaan sen jälkeen tiovirtsa-aineella käsitellen Het-2-(Z)-hydroksi-imino-etikkahappo-allyyliesteriksi, joka tämän jälkeen muutetaan edellä mainitulla kaavan XI mukaisella yhdisteellä käsittelemällä emäksen, kuten alkalikarbonaatin, trietyyliamiinin tai N-etyyli-di-isopropyyliamiinin läsnäollessa kaavan X mukaiseksi allyyliesteriksi.

Kaavan II mukaisia lähtöyhdisteitä voidaan saada erilaisin menetelmin. 3S-cis-konfiguraation omaavien optisesti yhtenäisten kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi työn suoritus voi tapahtua lähtemällä isopropylideeni-L-glyseraldehydistä, seuraavien kaava-kaavioiden (kaaviot I-VII) mukaisesti. 3S-trans-konfiguraation omaavien kaavan II mukaisten optisesti yhtenäisten yhdisteiden valmistusta valaistaan kaavioissa V ja VI.

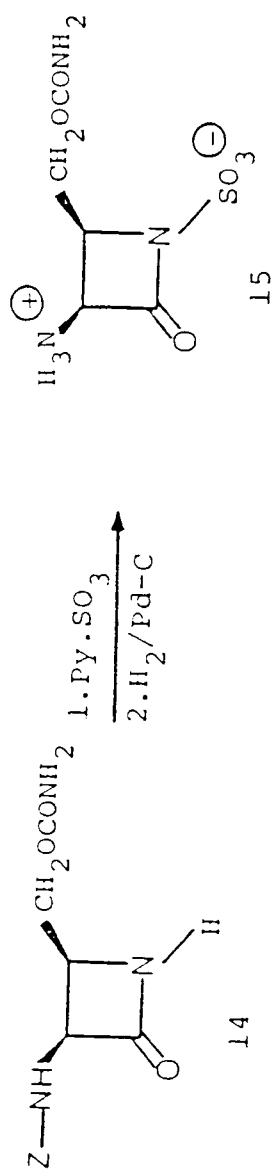
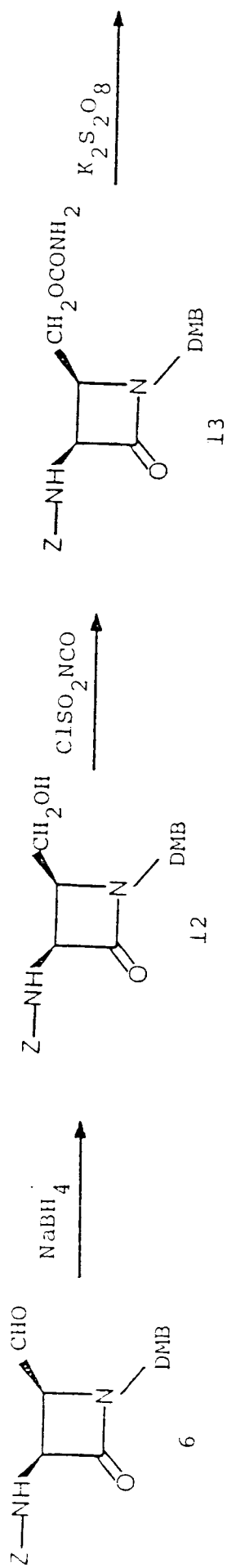
Kaavio I



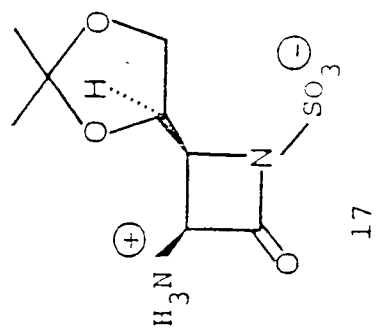
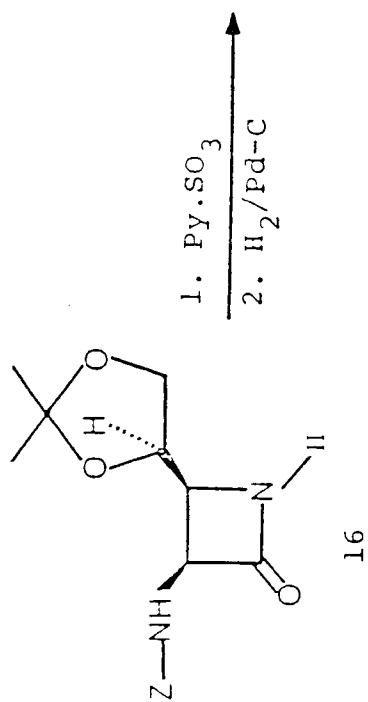
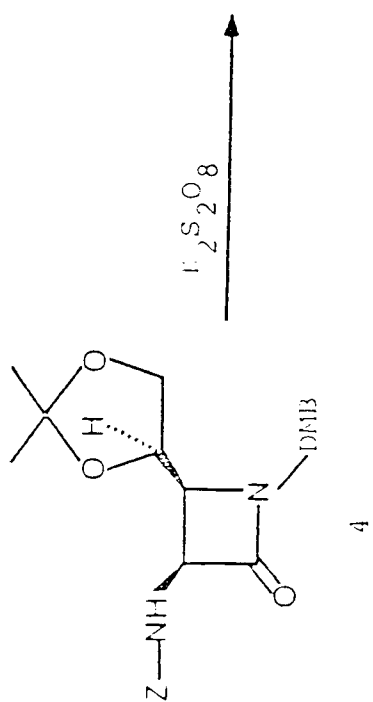
Kaavio I jatk.



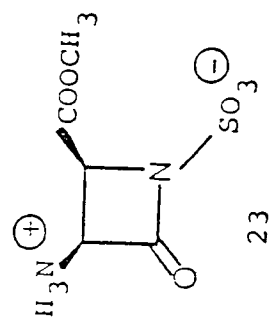
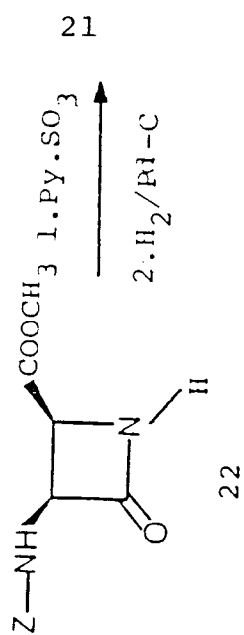
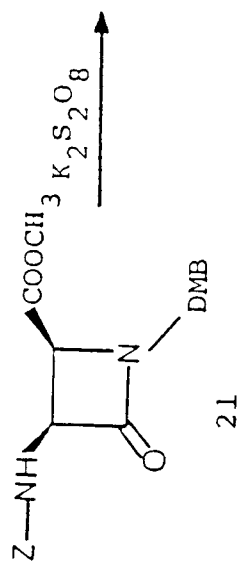
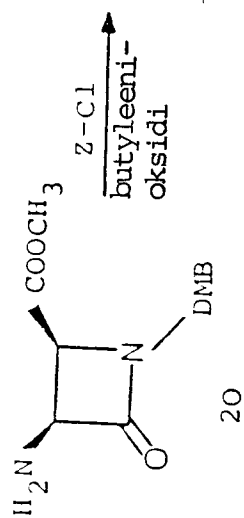
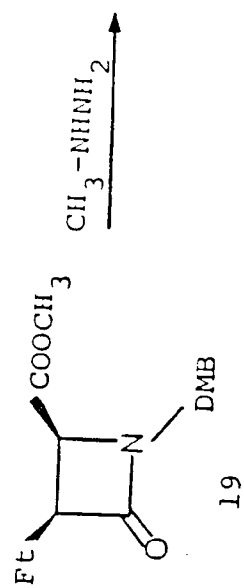
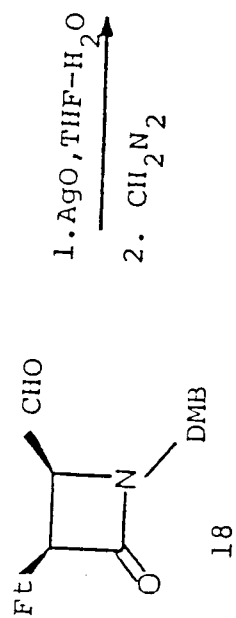
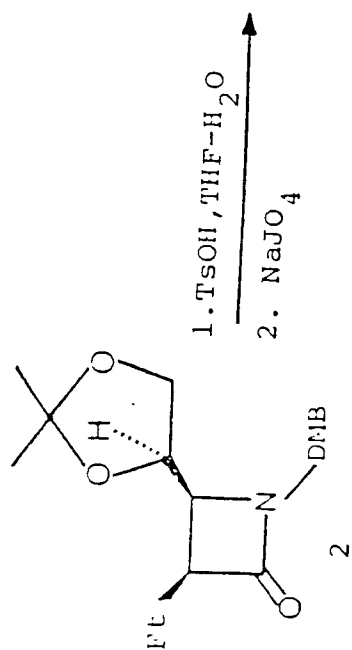
Kaavio II



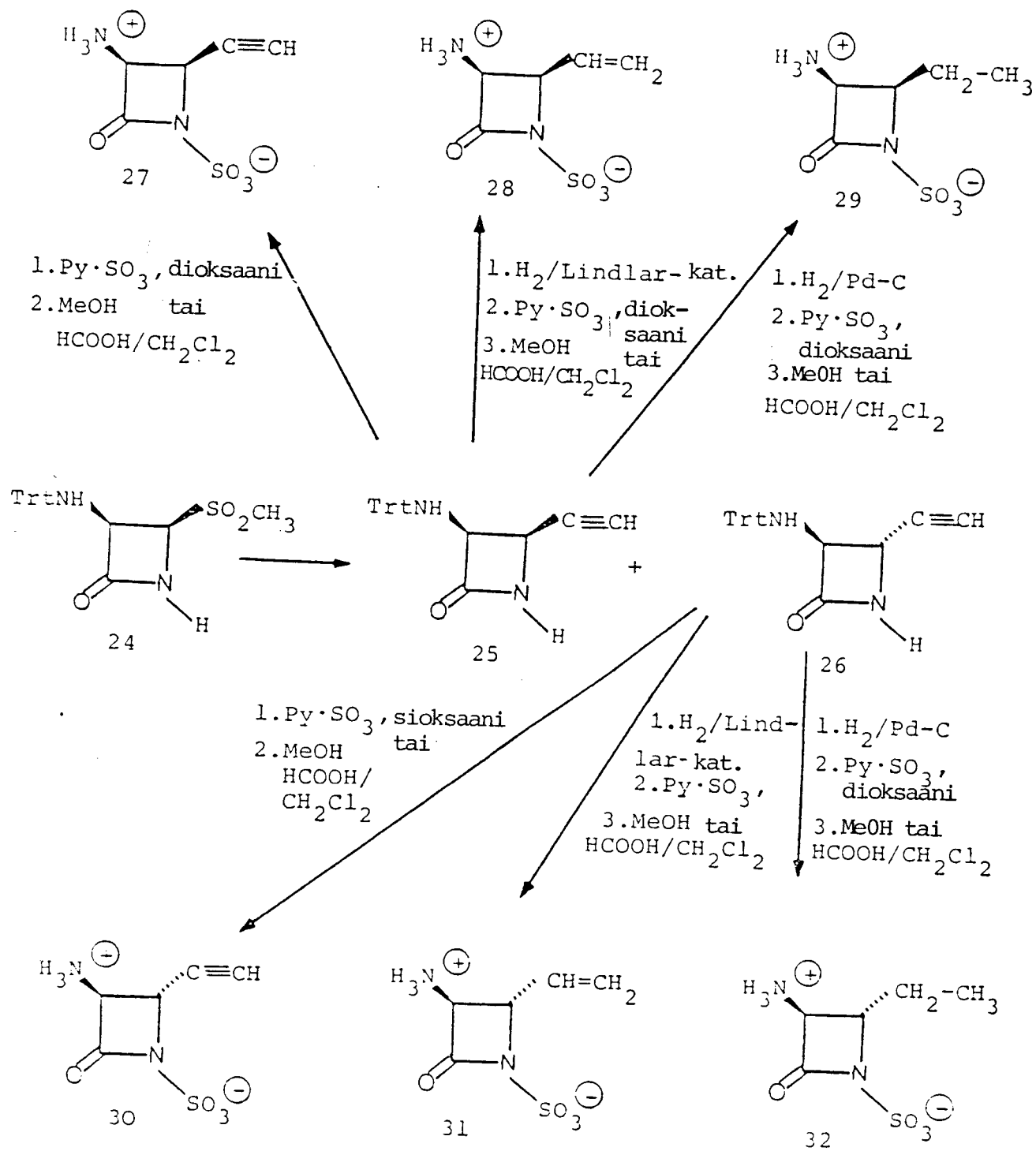
Kaavio III



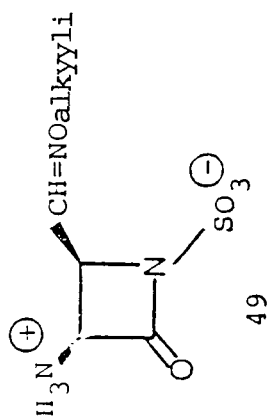
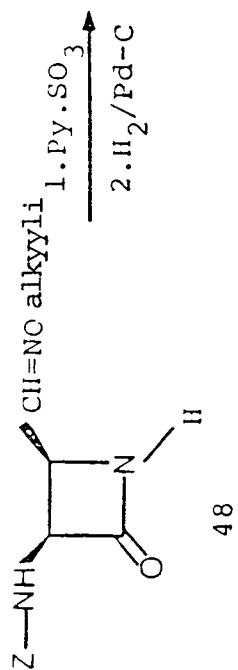
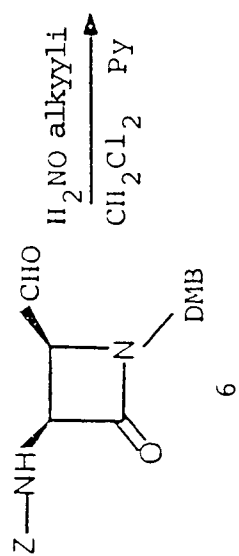
Kaavio IV



Kaavio V



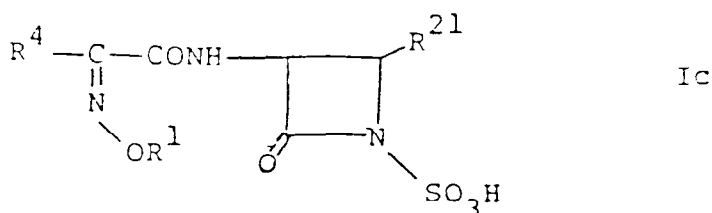
Kaavio VII



Kaavioihin I-VII liittyvät selitykset

	DMB	=	2,4-dimetoksibentsyyli
	Ft	=	ftaali-imido
	Et	=	etyyli
5	Me	=	metyyli
	TSOH	=	p-tolueenisulfonihappo
	THF	=	tetrahydrofuraani
	PrOH	=	n-propanoli
	DMSO	=	dimetyylisulfoksidi
10	Py	=	pyridiini
	Py.SO ₃	=	rikkitrioksidi-pyridiinikompleksi
	Z	=	bentsyylioksikarbonyyli
	Trt	=	trityyli

Kaavan I mukaisten uusien yhdisteiden alaryhmän muodostavat yhdisteet, joiden yleiskaava on



10 jossa R^1 :llä on kaavan I yhteydessä mainittu merkitys, R^4 :llä on sama merkitys kuin Het¹:llä kaavassa I ja R^{21} :llä on R^2 :n osalta kaavassa I mainittu merkitys, jolloin ryhmä $=NOR^1$ on ainakin osittain syn-muodossa, siten määriteltynä, että ainakin yksi seuraavista kahdes-

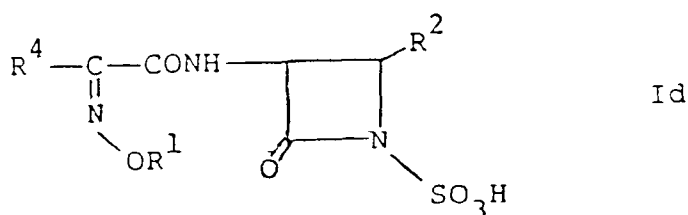
15 ta edellytyksestä tulee täytetyksi:

a) R^4 = 2-amino-4-oksatsolyyli, 2-amino-6-pyridyyli, 2-amino-4-imidatsolyyli, 5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyli) tai 2-pyratsol-3-yyli,

b) R^{21} = hydroksiaminometyyli, alempi alkoksiiminometyyli, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkenyyli tai karbamoyyli-alempi alkenyyli, jotka ovat raseemisessa yhdisteiden helposti hydrolysoituvat esterit tai farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

20 Kaavan Ic mukaisten yhdisteiden alaryhmän muodostavat yhdisteet, joiden yleiskaava on

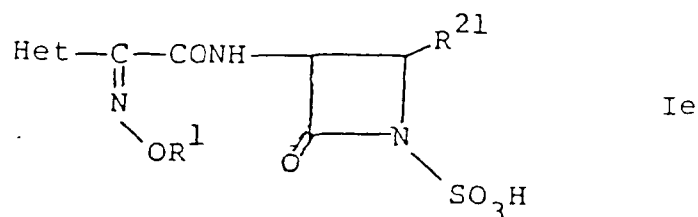
25



30 jossa R^1 :llä ja R^2 :lla on sama merkitys kuin edellä kaavassa I ja R^4 merkitsee 2-amino-4-oksatsolyyliä, 2-amino-6-pyridyyliä, 2-amino-4-imidatsolyyliä, 5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyliä) tai 2-pyratsol-3-yyliä, jolloin ryhmä $=NOR^1$ on ainakin osittain syn-muodossa, jotka ovat rasee-

35

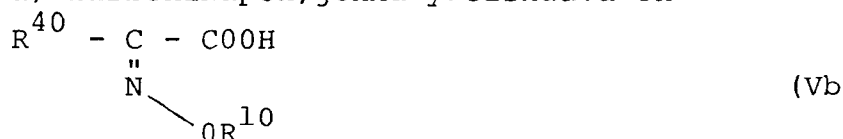
misessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa, sekä näiden yhdisteiden helposti hydrolysoituvat esterit tai farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat; samoin kuin yhdisteet, joiden yleiskaava on



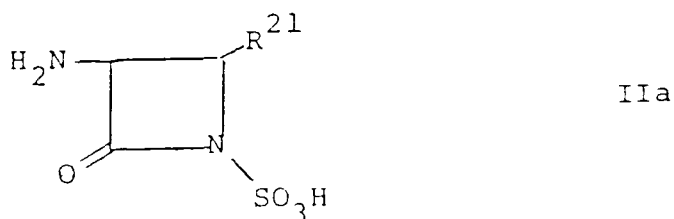
jossa R¹:llä ja Het'illä on sama merkitys kuin kaavassa I ja R²¹ merkitsee hydroksi-iminometyyliä, alempi alkoksi-iminometyyliä, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkenyyliä tai karbamoyyli-alempi alkenyyliä, jolloin ryhmä =NOR¹ on ainakin osittain syn-muodossa, jotka ovat raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa, samoin kuin näiden yhdisteiden helposti hydrolysoituvat esterit tai farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Uusia yleiskaavan Ic mukaisia 1-sulfo-2-okso-atsetidiinijohdannaisia ja niiden helposti hydrolysoituvia estereitä tai farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa keksinnön mukaisesti siten, että

a) karbonihapon, jonka yleiskaava on

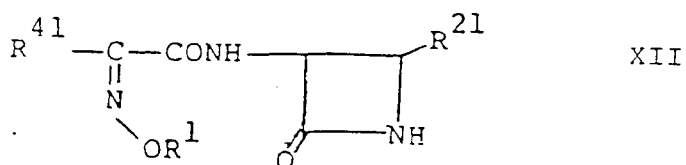


jossa R^{10} :llä on sama merkitys kuin edellä kaavassa III ja R^{40} :llä on sama merkitys kuin R^4 :llä edellä kaavassa Ic, jolloin kuitenkin läsnäoleva aminoryhmä voi olla suojattu, ja ryhmä $=NOR^1$ on ainakin osittain syn-muodossa, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen annetaan reagoida raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa olevan yhdisteen, jonka yleiskaava on



jossa R^{21} :llä on sama merkitys kuin edellä olevassa kaavassa Ic, tai sen suolan kanssa ja sen jälkeen lohkaistaan pois mahdollinen aminosuojaryhmä, tai että

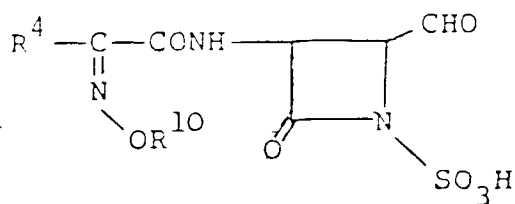
b) raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa oleva yhdiste, jonka yleiskaava on



jossa R^1 :llä ja R^{21} :llä on edellä kaavoissa I tai Ic mainittu merkitys ja R^{41} :llä on sama merkitys kuin edellä R^4 :llä kaavassa Ic, jolloin kuitenkin läsnäoleva aminoryhmä on suojattu, ja ryhmä $=NOR^1$ on ainakin osittain syn-muodossa,

tai sen suola sulfonoidaan ja sen jälkeen lohkaistaan pois aminosuojaryhmä, tai että

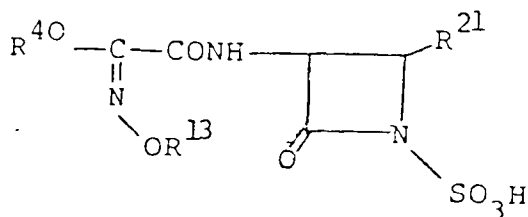
c) yhdisteen valmistamiseksi, joka on kaavan Ic mukainen, jossa R^{21} merkitsee hydroksi-iminometyyliä, alempi alkoksi-iminometyyliä tai karbamoyylivinyyliä, raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa olevan yhdisteen, jonka yleiskaava on



VIIa

jossa R^4 :llä on edellä kaavassa Ic ja R^{10} :llä edellä kaavassa Ib mainittu merkitys, ja ryhmä $=NOR^{10}$ on ainakin osittain syn-muodossa, annetaan reagoida hydroksyyliamiinin, 0-alempi alkyylhydroksyyliamiinin tai karbamoyylimetyleenitrifenyylifosforaanin kanssa ja saatu tuote, jossa R^{21} = hydroksi-iminometyyli, mahdollisesti alkyloidaan alempi alkyylillä, tai että

d) kaavan Ic mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 merkitsee karboksi-alempi alkyyliä, raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa olevassa yhdisteessä, jonka yleiskaava on



If

jossa R^{21} :llä ja R^{40} :llä on edellä mainittu merkitys ja R^{13} merkitsee tri-alempi alkyyli-silyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä tai nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, jolloin ryhmä $=NOR^1$ on ainakin osittain syn-muodossa, ryhmä R^{13} muutetaan karboksi-alempi alkyyliksi, tai että

e) kaavan Ic mukainen yhdiste tai sen helposti hydrolysoituva esteri muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Kaavan IVb mukaisen karbonihapon (tai sen reaktio-kykyisen johdannaisen) keksinnön mukainen reaktio kaavan

IIa mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa tunnetulla tavalla. Mikäli käytetään kaavan IVb mukaista vapaa karbonihappoa, työ suoritetaan ensisijaisesti kondensointiaineen läsnäollessa, jolloin kondensointiaineena tulevat kysymykseen esim. substituoitu karbodi-imidi, kuten N,N-disykloheksyylikarbodi-imidi; kvaternäärinen 2-halogeenipyridiiniumsuola, esim. 2-kloori-1-metyylipyridiiniumjodidi; tai myös 1-kloori-N,N-2-trimetyyli-1-propeeniamiini. Kaavan IVb mukaisen karbonihapon reaktio-

kykyisinä johdannaisina tulevat kysymykseen: happohalogenidit, esim. happokloridit, happoanhydridit, esim. sekaanhydridit C₁₋₇-alkaanikarbonihappojen kuten etikkahapon kanssa; happoatsidit; aktiiviset amidit, esim. amidi pyratsolin, imidatsolin, bentstriatsolin kanssa; aktiiviset esterit, esim. C₁₋₇-alkyyli-, metoksimetyyli-, a-propinyyli-, 4-nitrofenyyli- tai hydroksimeripihkahappoimidiesterit; tai myös aktiiviset tioesterit, kuten esterit 2-pyridiinitiolin tai 2-bentstiatsolyylitiolin kanssa. 2-bentstiatsolyylitioestereitä on selostettu edellä.

Yleiskaavan IVb mukaisen yhdisteen (tai sen reaktiokykyisen johdannaisen) reaktio kaavan IIa mukaisen yhdisteen kanssa tapahtuu tarkoituksenmukaisesti neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, esim. klooratussa hiilivedyissä, kuten metyleenikloridissa tai kloroformissa, eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, esterissä, esim. etyyliasetaatissa, ketonissa, esim. asetonissa, aproottisessa liuottimessa, kuten asetonitriilissä, dimetyyliformamidissa tai dimetyyliasetamidissa, tai sellaisen liuottimen ja veden seoksessa. Tarkoituksenmukainen reaktiolämpötila on välillä noin -40^o - +60^oC, edullisesti välillä -15^o - +25^oC, erityisesti välillä 0-20^oC. Reaktioon osallistuvia aineita käytetään tarkoituksenmukaisesti suunnilleen stökiometrisessä suhteessa tai käyttämällä pienin ylimäärin kaavan IVb mukaista karbonihappoa tai sen reaktiokykyistä johdanna-

ta. Reaktio suoritetaan edullisesti emäksen läsnäollessa, kuten esim. orgaanisen amiinin, kuten trietyyliamiinin tai N-metyylimorfoliinin läsnäollessa, tai alkali-metallivetykarbonaatin, kuten natriumvetykarbonaatin

5 läsnäollessa.

Mikäli kaavan IVa mukaisen lähtöyhdisteen tai sen reaktiokykyisen johdannaisen ryhmässä R^{40} on aminosubstituentti, tämä voi ensisijaisesti jäädä suojaamattomaksi (koska tämän ansiosta voidaan säästyä yhdeltä reaktiovai-

10 heelta, aminosuojaryhmän myöhemmältä lohkaisemiselta). R^{40} :ssa voi kuitenkin olla myös suojattu aminoryhmä, jolloin kysymykseen tulevat tavalliset aminosuojaryhmät, esim. hapolla hydrolyyttisesti lohkaistavissa olevat suojaryhmät, kuten t-butoksikarbonyyli, bentshydryyli,

15 trityyli taikka formyyl, emäksellä hydrolyyttisesti lohkaistavissa olevat suojaryhmät, kuten esim. trifluorime-tyyli tai myös kloori-, bromi-, tai jodiasetyyli, jotka voidaan lohkaista tiourealla. Aminoryhmä voi myös olla suojattu muodostamalla suola epäorgaanisen hapon, esim.

20 suolahapon kanssa. Lähtöyhdisteiden IVb ja IIa tai yhdisteen IVb reaktiokykyisen johdannaisen reagoitua yhdisteen IIa kanssa, lohkaistaan mahdollinen aminosuojaryhmä. Happamen hydrolyysin avulla lohkaistavissa olevat suojaryhmät poistetaan ensisijaisesti alemman alkaanikarbo-

25 nihapon avulla, joka mahdollisesti voi olla halogenoitu. Erityisen käyttökelpoisia ovat suolahappo, muurahaishappo tai trifluorietikkahappo (viimemainittu mahdollisesti anisolin läsnäollessa) tai myös pyridiiniumhydrokloridi. Lämpötila on yleensä huoneen lämpötila, joskin voidaan

30 käyttää myös hieman korkeampia tai hieman alhaisempia lämpötiloja, esim. jotka ovat välillä noin 0°C - $+40^{\circ}\text{C}$. Alkaleilla lohkaistavat suojaryhmät hydrolysoidaan yleensä laimealla lipeän vesiliuoksella 0°C - 30°C :ssa. Klooriasetyyli-, bromiasetyyli- ja jodiasetyyli-suoja-

35 ryhmät voidaan lohkaista tioureaan avulla happamassa,

neutraalissa tai alkaalisessa ympäristössä noin 0-30°C:ssa.

Kaavan XII mukainen yhdiste sulfonoidaan keksinnön mukaisen menetelmän muunnelman b) mukaisesti. Tämä sulfonointi voi tapahtua tunnetulla tavalla antamalla reaktion tapahtua rikkitrioksidin tai sen reaktiokykyisen johdannaisen, esimerkiksi rikkitrioksidin ja orgaanisen emäksen, kuten pyridiinin, dimetyyliformamidin, pikoliinin jne. kompleksien kanssa. Reaktio tapahtuu esim. noin -10 - +80°C:ssa neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, esim. eetterissä, kuten dioksaanissa; esterissä, kuten etyyliasetaatissa; klooratussa hiilivedyissä, kuten metyleenikloridissa; tai asetonitriilissä, dimetyyliformamidissa tai pyridiinissä.

Keksinnön mukaisen menetelmän muunnelmassa b) tähteen R⁴¹ aminoryhmä on suojattu. Aminosuojaryhmät ovat luonteeltaan samanlaiset kuin kyseen ollessa kaavan IVb mukaisista lähtöyhdisteistä; ne lohkaistaan myös samalla tavalla kuin niiden yhteydessä on selostettu.

Kaavan VIIa mukaisen lähtöyhdisteen keksinnön mukaisessa reaktiossa hydroksyyliamiinin kanssa muodostuu kaavan Ic mukaista yhdistettä, jossa R²¹ merkitsee hydroksi-iminometyyliä. Tämä reaktio suoritetaan ensisijaisesti neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, esim. metyleenikloridissa, ensisijaisesti orgaanisen emäksen, kuten pyridiinin läsnäollessa. Edullinen lämpötila on noin 0-60°C, erityisesti työ suoritetaan suunnilleen huoneen lämpötilassa. Jos hydroksyyliamiinin asemesta käytetään 0-alempi alkyylihydroksyyliamiinia, saadaan kaavan Ic mukaista yhdistettä, jossa R²¹ merkitsee alempi alkoksi-iminometyyliä.

Annettaessa kaavan VIIa mukaisen lähtöyhdisteen reagoida karbamoyylimetyleenitrifenyylifosforaanin kanssa, saadaan kaavan Ic mukaista yhdistettä, jossa R²¹ merkitsee karbamoyyli-vinyyliä. Tämä reaktio tapahtuu ensisijaisesti neutraalissa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, ja

suunnilleen huoneen lämpötilan ja liuottimen kiehumispisteen välillä olevassa lämpötilassa.

Siten saatu kaavan Ic mukainen tuote, jossa R^{21} merkitsee hydroksi-iminoa, voidaan haluttaessa alkyloida alempi alkyylillä. Tätä varten reaktion annetaan tapahtua ensisijaisesti C_{1-7} -alkyylijodidin kanssa, edullisesti neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, ensisijaisesti orgaanisen emäksen, kuten pyridiinin läsnäollessa. Edullinen lämpötila on noin $0-60^{\circ}\text{C}$, erityisesti työ suoritetaan suunnilleen huoneen lämpötilassa.

Kaavan If mukaisten yhdisteiden ryhmän R^{13} keksinnön mukainen muuttaminen suoritetaan samalla tavalla kuin edellä kaavan Ib tai I yhdisteiden osalta on selostettu. Sama pätee kaavan Ic mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen keksinnön mukaisen valmistuksen osalta.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä samoin kuin niiden helposti hydrolysoituvilla estereillä ja farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on laaja mikrobien vastainen vaikutusspektri, erityisesti gram-negatiivisten mikro-organismien, kuten esim. Enterobacteriaceae-suvun taudinaiheuttajien, esimerkiksi lajien Escherichia coli, Proteus spp., Serratia spp. ja Pseudomonas aeruginosa vastainen vaikutus.

Näitä tuotteita voidaan niin ollen käyttää infektiosairauksien hoitoon ja ennalta ehkäisemiseen. Täysikasvuisten osalta kysymykseen tuleva päiväannos on noin 10-600 mg kehon painon kiloa kohden.

Eräiden tyypillisten yhdisteiden minimi-estokonsentraatio (MIC, $\mu\text{g/ml}$) in vitro ilmoitetaan seuraavassa taulukossa (tällöin huomioidaan eräitä seuraavissa suoritusesimerkeissä saatuja yhdisteitä).

Taulukko

Organismi	Esimerkki 7	esimerkki 11a	Esimerkki 13	Esimerkki 27	Esimerkki 29	Esimerkki 31
<i>E. cloacae</i> 15M	0,4	3,1	1,6	0,5	0,12	0,25
<i>S.marcescens</i> 80315	0,4	3,1	3,1	0,5	0,12	0,25
<i>Pr.mirabilis</i> 2117	$\leq 0,05$	0,8	0,8	0,06	$\leq 0,03$	0,06
<i>Pr.vulgaris</i> 1028	$\leq 0,05$	0,8	0,4	$\leq 0,06$	$\leq 0,03$	0,12
<i>Ps.aeruginosa</i> 799/61	0,8	1,6	0,2	0,12	0,12	0,06
<i>E.coli</i> UB 1005	0,2	1,6	0,8	0,5	0,12	0,12
<i>K.pneumoniae</i> 418	0,1	0,8	0,8	1	0,12	0,12
<i>K.oxytoca</i> 22812	-	1,6	0,8	1	0,12	0,5

Taulukko (jatkoa)

Organismi	Esimerkki 34	Esimerkki 35d	Esimerkki 36a	Esimerkki 44	Esimerkki 45
<i>E. cloacae</i> 15M	0,4	0,2	0,5	4	0,5
<i>S.marcescens</i> 80315	0,4	0,2	2	8	1
<i>Pr.mirabilis</i> 2117	0,2	0,1	0,12	4	0,5
<i>Pr.vulgaris</i> 1028	0,2	0,1	0,25	2	0,25
<i>Ps.aeruginosa</i> 799/61	0,1	≤ 0,1	0,25	1	0,12
<i>E.coli</i> UB 1005	0,4	0,2	0,5	4	0,25
<i>K.pneumoniae</i> 418	0,8	≤ 0,1	0,25	4	0,5
<i>K.oxytoca</i> 22812	0,2	0,4	2	4	0,5

Taulukko (jatkoa)

Organismi	Esimerkki 46	Esimerkki 47	Esimerkki 48	Esimerkki 49	Esimerkki 50
E. cloacae 15M	0,25	16	0,5	4	16
S.marcescens 80315	0,25	32	0,5	8	32
Pr.mirabilis 2117	0,12	4	0,5	2	16
Pr.vulgaris 1028	0,12	2	0,5	16	64
Ps.aeruginosa 799/61	0,5	4	0,12	0,5	8
E.coli UB 1005	0,25	4	0,25	2	8
K.pneumoniae 418	0,06	8	0,25	4	8
K.oxytoca 22812	4	4	0,5	64	>128

Taulukko

Organismi	Esimerkki 27	Esimerkki 29
Ent.cloaceae 4W-142	2	4
C.freundii 4f52	4	8
P.vulgaris 10610	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$
Ps.aeruginosa 5F 81-1	8	4
S.marcescens 1X172	2	0,5

Keksinnön mukaisille tuotteille voi löytyä käyttöä
 lääkeaineina esim. farmaseuttisten preparaattien muodos-
 sa, jotka sisältävät niitä tai niiden suoloja seoksena
 parenteraaliseen antoon soveltuvan farmaseuttisen, or-
 gaanisen tai epäorgaanisen neutraalin kantaja-aineen
 kanssa.

Esimerkki 1

a) 18 mg (0,087 mmoolia) (3S,4S)-3-amino-4-pro-
 pyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa, 32 mg (0,095 mmoo-
 lia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-metoksi-imino-etik-
 kahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä ja 14,5 mg (0,143
 mmoolia) trietyyliamiinia sekoitetaan 2 tuntia 1 ml:ssa
 dikloorimetaania. Liuottimen haihduttamisen jälkeen seos
 liuotetaan 5 ml:aan vettä, pestään 5 kertaa 5 ml:n eette-
 rierillä ja kylmäkuivataan. Saadaan 35 mg (3S,4S)-3-[(Z)-
 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido]-4-
 propyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamii-
 nisuolaa värittömänä amorfisena tuotteena.

IR: (kbr, cm^{-1}): 3384, 3312, 3207, 1763, 1670, 1621,
 1537, 1266, 1230, 1044.

NMR: (DMSO, ppm); 9,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,17 (s, 2H),
 6,64 (s, 1H); 4,50 (dd, $J = 2,5/8,5$ Hz; 1H), 3,79 (s, 3H),
 3,59 (m, 2H); 3,07 q, $J = 7,5$ Hz, 6H), noin 2 (m, br, 1H);
 1,4 (m, br, 1H); 1,17 (t, $J=7,5$ Hz, 9H); 0,88 (m, 3H).

Lähtöyhdisteenä käytettävää 2-(2-amino-4-tiatso-
 lyyli)-2-(Z)-metoksi-imino-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-
 tioestereitä voidaan valmistaa seuraavasti:

b) 3,93 g trifenyylifosfiinia ja 5 g ditio-bis-
 bentstiatsolia suspendoidaan 50 ml:aan dikloorimetaania
 ja sekoitetaan edelleen noin 30 minuuttia huoneen lämpö-
 tilassa. 0°C :seen jäädyttämisen jälkeen lisätään 2 g
 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-metoksi-imino-etikkahap-
 poa ja sekoitetaan edelleen 3-4 tuntia 0°C :ssa. Jatko-
 käsittelyä varten liukenematon aine suodatetaan imussa
 erilleen ja pestään pienellä määrällä kylmää metyleeniklo-

ridia. Kiinteä aine suspendoidaan 25 ml:aan etyyliasettaattia, sekoitetaan 30 minuuttia 0°C:ssa, suodatetaan jälleen ja pestään etyyliasetaatilla. Saadaan, tetrahydrofuraani/dikloorimetaani-seoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen, 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-metoksiimino-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä, jonka sulamispiste on 128-130°C.

Lähtöyhdisteenä käytettyä (3S,4S)-3-amino-4-propyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa voidaan valmistaa seuraavasti:

c) 84 ml 1,0-norm. etyyylimagnesiumbromidin tetrahydrofuraaniliuosta lisätään tiputtamalla 10,8 grammaan (84 mmoolia) 3-(2-metoksi-2-propoksi)-propiinia, joka on liuotettuna 80 ml:aan kuivattua tetrahydrofuraania. Reaktioliuos pidetään jäähauteessa jäähdyttäen huoneen lämpötilassa, ja sen jälkeen kun on lisätty etyyylimagnesiumbromidia, sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos lisätään tiputtamalla -70°C - -40°C:ssa 8,5 grammaan (20,9 mmoolia) (3R,4R)-4-metyylisulfonyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonia, joka on liuotettuna 50 ml:aan kuivattua tetrahydrofuraania, sekoitetaan 30 minuuttia -30°C:ssa ja 1 3/4 tuntia huoneen lämpötilassa. Saatu ruskea liuos laimennetaan litralla eetteriä ja eetterifaasi pestään 300 ml:lla kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta ja sen jälkeen 3 kertaa 300 ml:n vesierillä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografoidaan 500 grammalla silikageeliä käyttämällä eluenttina t-butyylimetyylieetteri/n-heksaani-seosta 1:1. 1,8 litran esijuoksutuksen jälkeen seuraa 0,9 l eluaattia, jossa on 1,2 g (13 %) ainetta A, 0,9 litraa eluaattia, jossa on 3,0 g (32 %) aineen A ja aineen B seosta, ja lopuksi 1,8 litraa eluaattia, jossa on 3,2 g (34 %) ainetta B.

Aine A: Asetoni-metyyli-3-[(3S,4R)-2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli]-2-propionyyli-asetaaali.

NMR (CDCl_3), ppm: 1,23 (s, 6H), 3,03 (s, 3H), 3,08 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,57 (d, tr, $J = 2$ Hz vast. 5 Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 4,39 (dd, $J = 5$ vast. 10,5 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 7,15-7,6 (m, 15H).

IR (KBr, cm^{-1}): 706, 748, 1034, 1070, 1490, 1596, 1766, 3318.

Aine B: Asetoni-metyyli-3- $\langle(3S,4S)$ -2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli $\rangle$ -2-propinyyli-asetaaali.

NMR (CDCl_3 , ppm); 1,30 (s, 6H), 2,87 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,39 (q, $J = 2$ Hz, 1H), 4,26 (dd, $J = 2$ vast. 9Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,15-7,55 (m, 15H).

d) 2,4 g (5,3 mmoolia) asetoni-metyyli-3- $\langle(3S,4S)$ -2-okso-3-trityyli-amino-4-atsetidinyyli $\rangle$ -2-propinyyli-asetaaliala sekoitetaan 15 minuuttia huoneen lämpötilassa 50 ml:ssa eetteriä ja 50 ml:ssa 1-prosenttista pikriinihapon vesiliuosta. Vesifaasi erotetaan pois ja eetterifaasi pestään kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös vastaa 1,8 grammaa (89 %) 3- $\langle(3S,4S)$ -2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli $\rangle$ -2-propinolia.

NMR (CDCl_3 , ppm): 2,3 (s, br, 1H), 2,8 (s, br, 1H), 3,35 (1H), 4,0 (2H), 4,2 (1H), 6,45 (s, 1H), 7,0 - 7,8 (m, 15H).

0,88 g (1,9 mmoolia) asetoni-metyyli-3- $\langle(3S,4R)$ -2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli $\rangle$ -2-propinyyli-asetaaliala muutetaan edellä esitetyllä tavalla pikriinihapon kanssa 0,67 grammaksi (90 %) 3- $\langle(3S,4R)$ -2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli $\rangle$ -2-propinolia.

NMR (CDCl_3 , ppm): 1,56 (1H, 3,0 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 3,72 (d, tr, $J = 1,5$ vast. 5 Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,46 (dd, $J = 5$ vast. 11 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 15H).

e) Seosta, jossa on 2,03 g (5,31 mmoolia) 3- $\langle(3S,4R)$ -2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli $\rangle$ -2-propinolia, 0,65 g (6,37 mmoolia) asetanhidridiä ja 504 mg (6,38 mmoolia) pyridiiniä 10 ml:ssa metyleenikloridia, sekoit-

tetaan 3,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioliuos laimennetaan sitten 100 ml:lla metyleenikloridia, kaadetaan 50 ml:aan jäävettä, vesifaasi erotetaan, metyleenikloridi-faasi pestään 2 kertaa 50 ml:n vesierillä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöksenä on 1,15 g (51 %) 3- ζ -(3S,4R)-2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli-2-propinyyli-asetaatia.

NMR (CDCl₃, ppm); 1,91 (s, 3H), 3,01 (d, J = 11 Hz, 1H), 3,64 (d, br, J = 2 Hz vast. 5 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 5 Hz vast. 11 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 2 Hz, 2H), 5,68 (s, 1H), 7,2 - 7,6 (m, 15H).

IR (KBr, cm⁻¹): 705, 744, 1236, 1488, 1595, 1732, 1757, 2239, 2336, 3336.

3- ζ -(3S,4S)-2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli-2-propinolistä saadaan samalla tavalla 3- ζ -(3S,4S)-2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli-2-propinyyli-asetaatia.

NMR (CDCl₃, ppm): 2,07 (s, 3H), 2,84 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,39 (q, J=2Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 2 vast. 9 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 2 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 7,2 - 7,6 (m, 15H).

IR (KBr, cm⁻¹): Identtinen 3- ζ -(3S,4R)-2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli-2-propinyyliasetaatin kanssa.

f) 410 mg (0,97 mmoolia) 3- ζ -(3S,4R)-2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli-2-propinyyli-asetaatia, liuotettuna 40 ml:aan metanolia, hydrataan 10 minuuttia 100 mg:lla platinaoksidia. Katalyytti suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografoidaan 70 g:lla silikageeliä käyttämällä eluenttina t-butyylimetyylieetteri/n-heksaani-seosta 2:1. 200 ml:n esijuoksutuksen jälkeen seuraa 120 ml eluaattia, jossa on 180 mg (50 %) (3S,4R)-4-propyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonia. Edelleen 500 ml:n jälkeen saadaan 420 ml eluaattia, jossa on 67 mg (16 %) 3- ζ -(3S,4R)-2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli-propyyli-asetaatia.

3-[(3S,4R)-2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli]-propyyli-asetaatte:

NMR (CDCl₃, ppm): 0,9 - 1,6 (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 2,6 (1H), 3,2 (1H), 3,85 (2H), 4,4 (1H), 6,2 (1H), 7,2 - 7,6 (15H).

(3S,4R)-4-propyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinoni:

NMR (CDCl₃, ppm): 0,5 - 1,3 (7H), 2,7 (1H) - 3,1 (1H), 4,35 (1H), 6,1 (1H), 7,1-7,7 (15H).

420 mg (1 mmooli) 3-[(3S,4S)-2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli]-2-propinyyli-asetaatte hydrataan samalla tavalla platinaoksidilla ja tuoteseos kromatografoidaan 70 grammalla silikageeliä käyttämällä eluentina t-butyylimetyylieetteri/n-heksaani-seosta 1:1. 125 ml:n jälkeen saadaan 300 mg (3S,4S)-4-propyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonia ja 275 ml:n jälkeen 87 mg 3-[(3S,4S)-2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli]-propyyliasetaatte.

3-[(3S,4S)-2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli]-propyyliasetaatte:

NMR (CDCl₃, ppm): 0,5 - 1,4 (4H), 2,0 (s, 3H), 2,7 (1H), 3,0 (1H), 3,8 (1H), 6,15 (1H), 7,0 - 7,7 (15H).

(3S,4S)-4-propyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinoni:

NMR (CDCl₃, ppm): 0,4 - 1,3 (7H), 3,0 (2H), 3,7 (1H), 6,3 (1H), 7,2 - 7,7 (15H).

g) Seosta, jossa on 180 mg (0,49 mmoolia) (3S,4S)-4-propyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonia ja 239 mg (1,5 mmoolia) rikkitrioksidi-pyridiinikompleksia, sekoitetaan 2 ml:ssa kuivattua dioksaania 21 tuntia huoneen lämpötilassa. Jäännös sentrifugoidaan erilleen, liuotetaan 10 ml:aan vettä, neutraloidaan natriumvetykarbonaatilla ja vesiliuos uutetaan metyleenikloridilla. Metyleenikloridifaasi haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan 1 ml:aan metyleenikloridia ja lisätään 40 µl muurahaishappoa (98-100 %). Tuote saostuu ja suodatetaan erilleen. Saadaan 18 mg (18 %) (3S,4S)-3-amino-2-okso-4-propyyli-1-atsetidiinisulfonihappoa, jota voidaan käyttää suoraan tämän esimerkin ensimmäisen kohdan mukaisessa reaktiossa.

Samalla tavalla saadaan (3S,4R)-4-propyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonista raakaa (3S,4R)-3-amino-2-okso-4-propyyli-1-atsetidiinisulfonylihappoa, jota käytetään myös suoraan edelleen.

Esimerkki 2

a) Samalla tavalla kuin esimerkissä 1a) on mainittu 20 mg:sta (3S,4R)-3-amino-4-(3-asetoksi-propyyli)-2-okso-1-atsetidiinisulfonylihappoa saadaan 20 mg (3S,4R)-3-((Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido)-4-(3-asetoksi-propyyli)-2-okso-1-atsetidiinisulfonyli-happo-trietyyliamiinisuolaa. Puhdistamiseen käytetään käänteisfaasi-silikageeli-kromatografiointia. (Eluentti H₂O/CH₃OH 4:1). Saadaan 6 mg puhdasta tuotetta lyofiliisaattina.

IR: (KBr, cm⁻¹) 3410, 3328, 3240, 1772, 1741, 1681, 1545, 1247, 1045.

NMR: (DMSO, ppm); 9,27 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,1 (s, br, 2H); 6,69 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 5 ja 9 Hz, 1H); noin 3,9 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,03 (q, J = 7 Hz, 6H); 2,00 (s, 3H), 1,3 - 1,8 (m, 4H); 1,17 (t, J = 7 Hz, 9H).

Lähtöyhdisteenä käytettyä (3S,4R)-3-amino-4-(3-asetoksi-propyyli)-2-okso-1-atsetidiinisulfonylihappoa voidaan valmistaa seuraavasti:

b) 67 mg (0,16 mmoolia) 3-((3S,4R)-2-okso-3-trityyliamino-4-atsetidinyyli)-propyyliasetaatia muutetaan esimerkin 4d) mukaisesti rikkitrioksidi-pyridiini-kompleksin avulla (3S,4R)-3-amino-4-(3-asetoksi-propyyli)-2-okso-1-atsetidiinisulfonylihapoksi, joka asyloidaan raakatuotteena suoraan edellä mainitussa reaktiossa.

Esimerkki 3

a) Samalla tavalla kuin esimerkissä 1a) on mainittu 36 mg:sta (3S,4S)-3-amino-4-(3-asetoksi-propyyli)-2-okso-1-atsetidiinisulfonylihappoa saadaan 37 mg (3S,4S)-

3- $\langle$ (Z)-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido $\rangle$ -4-(3-asetoksi-propyyli)-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamiinisuolaa amorfisena lyofilisaattina.

IR: (KBr, cm^{-1}): 3404, 3321, 1766, 1735, 1671, 1621, 1538, 1242, 1043.

NMR: (ppm, DMS): 9,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (s, br, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,51 (dd, J = 2,5/8,5 Hz, 1H); noin 4,0 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,07 (q, J = noin 7,5 Hz, 6H); 2,0 (s, 3H); noin 1,5 (m, 3H); 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 9H).

Lähtöyhdisteenä käytettyä $\langle$ 3S,4S $\rangle$ -3-amino-4-(3-asetoksi-propyyli)-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa voidaan valmistaa seuraavasti:

b) 87 mg (0,20 mmoolia) 3- $\langle$ (3S,4S)-2-okso-3-trietyyliamino-4-atsetidinyyli $\rangle$ -propyyliasetaattia muutetaan samalla tavalla kuin esimerkissä 1 g) tai 4d) (3S,4S)-3-amino-4-(3-asetoksi-propyyli)-2-okso-1-atsetidiinisulfonihapoksi, jonka annetaan reagoida edelleen suoraan raakatuotteena.

Esimerkki 4

Seosta, jossa on 38 mg (0,2 mmoolia) $\langle$ 3S,4R $\rangle$ -3-amino-4-etinyyli-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappoa, 77 mg (0,22 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-metoksi-imino-etikkahappo-2-bentstiatsolyylitioesteriä ja 56 μ l (0,4 mmoolia) trietyyliamiinia 1 ml:ssa asetoni/vesi-seosta (4:1), sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa, sen jälkeen suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografioidaan käänteisfaasi-silikageelillä eluomalla $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$ -seoksella 2:1. Kylmäkuivauksen jälkeen saadaan 66 mg amorfista (3S,4R)-3- $\langle$ (Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido $\rangle$ -4-etinyyli-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappotrietyyliamiinisuolaa.

IR: (KBr, cm^{-1}): 3440, 1771, 1672, 1601, 1531, 1282, 1253, 1055.

NMR: (ppm, CDCl_3): 9,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,18 (s, 2H); 6,80 (s, 1H); 5,22 (dd, $J = 5,5/8$ Hz, 1H); 4,61 (dd, $J = 2/5,5$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,45 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

Lähtöyhdisteenä käytettyä $(3S,4R)$ -3-amino-4-etinyyli-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappoa voidaan valmistaa seuraavasti:

b) 30,1 g (0,306 moolia) trimetyylisilyyliasetyleeniä liuotetaan 300 ml:aan kuivattua tetrahydrofuraania. Jäällä jäähdyttäen lisätään tiputtamalla 30 minuutin kuluessa 20°C :ssa 290 ml 1,05-norm. etyyylimagnesiumbromidin tetrahydrofuraaniliuosta. Liuosta sekoitetaan 2 tuntia 20°C :ssa ja sen jälkeen se lisätään tiputtamalla -70°C :ssa - -40°C :ssa liuokseen, jossa on 31,3 g (0,077 moolia) $(3R,4R)$ -4-metyylisulfonyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonia 200 ml:ssa kuivattua tetrahydrofuraania. Reaktioliuosta sekoitetaan -30°C :ssa 30 minuuttia ja sen jälkeen 60 minuuttia 20°C :ssa ja laimennetaan eetterillä. Eetterifaasi pestään kyllästetyllä ammoniumkloridin vesiliuoksella ja sen jälkeen vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäännös kromatografoidaan 1,5 kg:lla silikageeliä t-butyylimetyylieetteri/n-heksaani-seoksella 2:3. 4 litran esijuoksutuksen jälkeen saadaan 1 litra eluaattia, jossa on ainetta A ja sen jälkeen 4 litraa eluaattia, jossa on ainetta B. Fraktiot haihdutetaan kuiviin.

Aine A: 10,3 g (32 %) $(3S,4R)$ -3-trityyliamino-4- $\sqrt{2}$ -(trimetyylisilyyli)etinyyli]-2-atsetidinonia.

NMR (CDCl_3 , ppm); 0,08 (s, 9H), 3,23 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J = 5/10$ Hz, 1H), 5,88 (1H) 7,2 - 7,6 ppm.

Aine B: 15,3 g (47 %) $(3S,4S)$ -3-trityyliamino-4- $\sqrt{2}$ -(trimetyylisilyyli)etinyyli]-2-atsetidinonia.

NMR (CDCl_3 , ppm); 0,10 (s, 9H), 2,8 (1H), 3,40 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 4,23 (1H), 5,86 (1H), 7,1-7,5 (15H).

c) 10,0 g (0,024 moolia) (3S,4S)-3-trityyliamino-4-(2-(trimetyylisilyyli)etinyyli)-2-atsetidinonia ja 1,5 g (0,026 moolia) kaliumfluoridia sekoitetaan 100 ml:ssa etanolia ja 100 ml:ssa dimetyylisulfoksidia 1,5 tuntia 20°C:ssa. Liuos laimennetaan eetterillä, eetterifaasi pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 8,1 g (85 %) raakaa (3S,4S)-4-etinyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonia.

NMR (CDCl₃, ppm): 1,8 (1H), 2,16 (d, J = 2 Hz, 1H), 3,33 (tr, J = 2 Hz, 1H), 4,30 (1H), 5,87 (1H), 7,2 - 7,5 (15H).

IR (KBr), cm⁻¹): 706, 751, 1490, 1599, 1625, 1769, 2124, 3306.

Samalla tavalla saadaan 9,4 grammasta (3S,4R)-3-trityyliamino-4-(2-(trimetyylisilyyli)etinyyli)-2-atsetidinonia 8,8 g (91 %) (3S,4R)-4-etinyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonia.

NMR (CDCl₃, ppm); 2,35 (d, J = 2 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 2 vast. 5 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = vast. 10,5 Hz, 1H), 5,88 (1H), 7,1-7,6 (15H).

IR (KBr, cm⁻¹): 705, 732, 1490, 1728, 1770, 2122, 3298.

d) 3,5 g (10 mmoolia) (3S,4R)-4-etinyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonia ja 4,0 g (25 mmoolia) rikkitrioksidi-pyridiini-kompleksia sekoitetaan 15 minuuttia 80°C:ssa 40 ml:ssa pyridiiniä. Reaktioliuokseen lisätään 200 ml eetteriä ja muodostunut sakka liuotetaan 100 ml:aan metyleenikloridia. Sen jälkeen kun on lisätty 5 ml väkevää muurahaishappoa, syntyy öljymäinen sakka, joka muuttuu liuottimen poiskaatamisen ja eetterin lisäämisen jälkeen valkeiksi kiteiksi. Saadaan eristetyksi 1,19 g (58 %) (3S,4R)-3-amino-4-etinyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa.

NMR (DMSO, ppm); 3,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,7 (2H), 7-8 ppm (3H).

IR (KBr, cm⁻¹): 1197, 1255, 1504, 1525, 1607, 1788, 2130, 3268, 3514.

Anal.: laskettu: C 31,58 H 3,18 N 14,73 S 15,86 %;
 saatu: C 32,33 H 3,40 N 13,42 S 16,24 H₂O 1,46%.

e) 530 mg (1,5 mmoolia) (3S,4S)-4-etinyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinia ja 600 mg (3,75 mmoolia) rikkitrioksidi-pyridiini-kompleksia sekoitetaan 6 ml:ssa 5
 kuivattua dioksaania 21 tuntia huoneen lämpötilassa. Liukenematon jäännös suodatetaan imussa erilleen ja suodokseen lisätään 30 ml eetteriä. Tuote saostuu kumimaisena sakkana, joka liuottimen poiskaatamisen ja raaputtamisen 10
 jälkeen, pienen eetterimäärän läsnäollessa, muuttuu kiteiksi. Nämä suodatetaan imussa erilleen ja vastaavat 481 mg (3S,4S)-4-etinyyli-2-okso-3-trityyliamino-1-atsetidiinisulfonihappo-pyridiiniumsuolaa. Tuote liuotetaan 20 ml:aan metanolia, pidetään 4 päivää huoneen lämpö- 15
 tilassa, sen jälkeen liuos haihdutetaan kuiviin, ja jäännös suodatetaan imussa käyttämällä vähän metanolia. Tuloksena on 180 mg (63 %) (3S,4S)-3-amino-4-etinyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa.

NMR (DMSO, ppm); 3,63 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,38 (tr, J = 2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 2 Hz, 1H).

IR KBr, cm⁻¹): 1256, 1621, 2125, 2654, 3217.

Esimerkki 5

a) Seosta, jossa on 60 mg (0,31 mmoolia) (3S,4R)-3-amino-4-vinyyli-2-okso-1-atsetidiini-1-sulfonihap- 25
 poa, 120 mg (0,34 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-metoksi-imino-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä ja 63 mg (0,62 mmoolia) trietyyliamiinia, sekoitetaan 1,5 ml:ssa asetoni-vesi-seosta (4:1) 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Haihdutetaan kuiviin ja kromatografi- 30
 oidaan käänteisfaasi-silikageelillä käyttämällä eluenttina asetonitriiliä. Kuiviin haihduttamisen jälkeen saadaan 63 mg (3S,4R)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido]-2-okso-4-vinyyli-1-atsetidiini- 35
 sulfonihappo-trietyyliamiinisuolaa amorfisena värittömänä jauheena.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1765, 1671, 1536, 1275, 1044.

NMR (DMSO, ppm): 9,2 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,18 (s, br, 2H); 6,64 (s, 1H), noin 5,75 (m, 1H); noin 5,2 (m, 3H); 4,4 (dd, $J = 6/8$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,08 (q, $J = 7$ Hz, 6H), 1,17 (t, $J = 7$ Hz, 9H).

Edellä mainittu trietyyliamiinisuola liuotetaan 6 ml:aan vettä ja sekoitetaan 3 tuntia 5 ml:n kanssa Amberlite CG 120:ta (Na^+ -muoto). Suodatetaan ja tuote kylmäkuivataan ja siten saadaan 26 mg (3S,4R)-3-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido]-2-okso-4-vinyyli-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa.

NMR (DMSO, ppm): 9,22 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 7,21 (s, 2H); 6,64 (s, 1H); 5,84 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,18 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

Edellä lähtöyhdisteenä käytettyä (3S,4R)-3-amino-4-vinyyli-2-okso-1-atsetidiini-1-sulfonihappoa voidaan valmistaa seuraavasti:

b) 1,55 g (4,4 mmoolia) (3S,4R)-4-etinyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonia liuotetaan 200 ml:aan metanolia ja hydrataan 2 minuuttia 5-prosenttisella palladiumkalsiumkarbonaatti-katalyytillä (myrkytetty lyijyllä). Katalyytti suodatetaan pois imussa, suodos haihdutetaan kuiviin ja kromatografoidaan 200 g:lla silikageeliä eetteri/petrolieetteri-seoksella 2:1. 1,5 litran etujuoksutuksen jälkeen seuraa 210 ml eluaattia, jossa on 0,50 g (3S,4R)-3-trityyliamino-4-vinyyli-2-atsetidinonia. Seuraavat 1,4 litraa eluaattia sisältää 0,80 g (3S,4R)-3-trityyliamino-4-vinyyli-2-atsetidinonin ja (3S,4R)-4-etyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonin seosta. Tämä seos kromatografoidaan 30 grammalla hopeanitraattia impregnoitua silikageeliä. 400 ml:lla eetteriä eluoidaan 0,10 g (3S,4R)-4-etyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonia ja 700 ml:lla etyyliasetaattia ja 500 ml:lla asetonia eluoidaan 0,53 g (3S,4R)-3-trityyliamino-4-vinyyli-2-atsetidinonia. Kokonaissaanto on 66 % (3S,4R)-3-trityyliamino-4-

vinyyli-2-atsetidinonia.

NMR (CDCl_3 , ppm): 2,58 (d, J = noin 10 Hz, 1H), 3,71 (d, tr, J = 5 Hz vast. 1 Hz, 1H), 4,35 - 4,83 (2H), 4,95-5,25 (2H), 5,75 (1H), 7,2 - 7,6 (15H).

IR (KBr, cm^{-1}): 705, 747, 272, 900, 923, 1000, 1489, 1595, 1638, 1764, 3261.

c) 470 mg (1,33 mmoolia) (3S,4R)-3-trityyliami-no-4-vinyyli-2-atsetidinonia sulfonoidaan esimerkin 4d) mukaisesti rikkitrioksidi-pyridiinikompleksilla ja sen jälkeen detrityloidaan muurahaishapolla. Tuloksena on 63 mg (25 %) (3S,4R)-3-amino-2-okso-4-vinyyli-1-atsetidiinisulfonihappoa.

NMR (DMSO , ppm): 4,44 (tr, J = 6,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 2 vast. 10 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 2 vast. 17 Hz, 1H), 5,74 - 6,13 (m, 1H), 8,51 - 9 ppm (m, 3H).

IR (KBr, cm^{-1}): 951, 994, 1200, 1229, 1254, 1529, 1770, 2640.

Esimerkki 6

Samalla tavalla kuin esimerkissä 5 on mainittu 110 mg:sta (3S,4S)-3-amino-4-etinyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa saadaan 58 mg (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido]-4-etinyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamiinisuolaa.

Alkuaineanalyysi:

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ (474,55):

laskettu: C 43,03 %, H 5,52 %, N 17,71 %;

saatu: C 42,54 %, H 5,47 %, N 17,48 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 3265, 2125, 1776, 1672, 1619, 1535, 1275, 1245, 1046.

NMR (DMSO , ppm): 9,41 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,21 (s, 2H); 6,73 (s, 1H), 4,72 (dd, J = 3/7 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 2/3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,52 (d, J = 2H, 1H); 3,09 (q, 7,5 Hz, 6H); 1,17 (t, 7,5 Hz, 9H).

Esimerkki 7

a) Samalla tavalla kuin esimerkissä 5 on mainittu $(3S,4R)$ -3-amino-4-etyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihaposta saadaan natrium- $(3S,4R)$ -3- $\langle(Z)$ -2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido $\rangle$ -4-etyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonaattia.

NMR (DMSO, ppm); 9,27 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,08 (dd, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 0,83 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Edellä lähtöyhdisteenä käytettyä $(3S,4R)$ -3-amino-4-etyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa voidaan valmistaa seuraavasti:

b) 2,0 g (5,7 mmoolia) $(3S,4R)$ -4-etinyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonia liuotetaan 250 ml:aan metanolia ja hydrataan 15 minuuttia 2,0 grammalla 5 %:ista palladium-hiiltä. Katalyytti suodatetaan pois, ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös vastaa 1,4 g (69 %) $(3S,4R)$ -4-etyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonia.

NMR (CDCl₃, ppm): 0,65 - 1,25 (5H), 2,61 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3,08 (1H), 4,38 (dd, $J = 5$ vast. 8 Hz, 1H), 5,89 (1H), 7,1 - 7,6 (15H).

IR (KBr, cm⁻¹): 703, 755, 1491, 1596, 1752, 3266.

c) $(3S,4R)$ -4-etyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinoni muutetaan esimekin 4 mukaisesti $(3S,4R)$ -3-amino-4-etyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihapoksi, jonka annetaan suoraan reagoida edelleen raakatuotteena.

Esimerkki 8

a) Samalla tavalla kuin esimerkissä 5 on mainittu 80 mg:sta $(3S,4S)$ -3-amino-4-vinyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa saadaan 88 mg $(3S,4S)$ -3- $\langle(Z)$ -2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido $\rangle$ -2-okso-4-vinyyli-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamiinisuo-
laa amorfisena lyofilisaattina.

$C_{17}H_{28}N_6O_6S_2$ (476,57):

laskettu: C 42,85 %, H 5,92 %, N 17,63 %;

saatu: C 42,38 %, H 5,82 %, N 17,41 %.

IR: (KBr, cm^{-1}): 3406, 3318, 3211, 1767, 1670, 1621, 1536, 1271, 1237, 1044.

NMR (DMSO, ppm): 10,33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19 (s, br, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,03 (ddd, $J = 17/10/7$ Hz, 1H), 5,37 (dd, $J = 1,5/17$ Hz, 1H), 5,17 (dd, $J = 1,5/10$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 3/7$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,10 (m, 6H), 1,18 (t, $J=7$ Hz, 9H).

Edellä lähtöyhdisteenä käytettyä (3S,4S)-3-amino-4-vinyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa voidaan valmistaa seuraavasti:

b) 2,5 g (7,1 mmoolia) (3S,4S)-4-etinyyli-3-trityyliamino-2-atsetidinonia liuotetaan 250 ml:aan metanolia ja hydrataan 10 minuuttia 1,5 grammalla 5 %:ista palladium-kalsiumkarbonaatti-katalyyttiä (myrkytetty lyijyllä). Katalyytti suodatetaan pois, suodos haihdutetaan kuiviin ja kromatografoidaan 200 grammalla silikaageeliä n-heksaani/t-butyylimetyylieetteri-seoksella 1:2. Välillä 600-900 ml eluoituu 1,86 g (74 %) (3S,4S)-3-trityyliamino-4-vinyyli-2-atsetidinonia.

NMR ($CDCl_3$, ppm): 2,8 ppm (1H), 3,40 (1H), 3,76 (1H), 4,78 (d, $J = 2$ Hz, 3H), 5,78 (s, 1H), 7,2 - 7,6 (15H).

IR (KBr, cm^{-1}): 704, 748, 922, 1489, 1595, 1638, 1756, 3316.

c) 1,0 g (2,82 mmoolia) (3S,4S)-3-trityyliamino-4-vinyyli-2-atsetidinonia sulfonoidaan esimerkin 4d) mukaisesti rikkitrioksidi-pyridiinikompleksilla ja detrityloidaan metanolilla. Saadaan eristetyksi 87 mg (16 %) (3S,4S)-3-amino-4-vinyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa.

NMR (DMSO, ppm): 4,14 - 4,29 (2H), 5,27 (dd, $J = 2$ vast. 10 Hz, 1H), 5,44 (dd, $J = 2$ vast. 17 Hz, 1H), 5,79-6,20 (1H), 8 - 9 (br, 3H).

IR (KBr, cm^{-1}): 924, 981, 1272, 1307, 1513, 1596, 1763, 2604, 2679, 3092.

Esimerkki 9

Samalla tavalla kuin esimerkissä 9 on mainittu
5 70 mg:sta (3S,4S)-3-amino-4-etyyli-2-okso-1-atsetidiini-
sulfonihappoa saadaan 152 mg (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-
tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido]-4-etyyli-2-okso-
1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamiinisulolaa amorfi-
sena lyfilisaattina.

10 IR: (KBr, cm^{-1}): 3403, 3316, 3206, 1763, 1667, 1621,
1537, 1243, 1044.

NMR (DMSO, ppm): 9,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18 (s, br, 2H),
6,66 (s, 1H), 4,52 (dd, $J = 2,5/8,5$ Hz, 1H), noin 3,5
(m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,09 (q, $J = 7,5$ Hz, 6H), noin 1,8
15 (m, br, 2H), 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 9H), 0,89 (tr, $J = 8$
Hz, 3H).

Edellä lähtöyhdisteenä käytettyä (3S,4S)-3-amino-
4-etyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa voidaan valmis-
taa seuraavasti:

20 b) 2,5 g (7,1 mmoolia) (3S,4S)-4-etyyli-3-tri-
tyyliamino-2-atsetidinonia hydrataan 250 ml:ssa meta-
nolia 2,5 grammalla 5 %:ista palladium-hiiltä 10 minuut-
tia, katalyytti suodatetaan pois, suodos haihdutetaan
kuiviin ja kromatografioidaan 200 grammalla silikageeliä
25 t-butyylimetyylieetteri/n-heksaani-seoksella (1:1).
750 ml:n esijuoksutuksen jälkeen 1 litrasta eluenttia
eristetään 1,63 g (65 %) (3S,4S)-4-etyyli-3-trityyliami-
no-2-atsetidinonia.

30 NMR (CDCl_3 , ppm): 0,53 - 0,58 (5H), 2,7 (1H), 2,9 (1H),
3,75 (1H), 6,0 (1H), 7,2-7,6 (15H).

IR (KBr, cm^{-1}): 705, 747, 1490, 1596, 1753, 3260.

0,94 g (2,64 mmoolia) (3S,4S)-4-etyyli-3-trityy-
liamino-2-atsetidinonia annetaan reagoida esimerkin 4d)
mukaisesti. Saadaan 176 mg (34 %) (3S,4S)-3-amino-4-
35 etyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa.

NMR (DMSO, ppm): 0,91 (tr, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,44 - 2,1 (2H), 3,60 - 3,78 (1H), 4,07 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,69 (sH).

IR (KBr, cm^{-1}): 1206, 1268, 1512, 1599, 1760, 3092.

5

Esimerkki 10

Niin ikään esimerkin 5 mukaisesti voidaan saada (3S,4R)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido]-2-okso-4-propyyli-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa.

10

Alkuaineanalyysi:

laskettu: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$ C 34,87, H 3,90, N 16,94 %;

saatu: C 34,54, H 3,91, N 16,43 %.

IR: (KBr, cm^{-1}): 3423, 3281, 3219, 1762, 1656, 1236.

15

NMR: (d_6 -DMSO, ppm): 0,9 (3H, s, CH_3), 1,10-1,96 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3,85 (3H, s, OCH_3), 3,85 (1H, dt, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,05 (1H, dd, 6 ja 9 Hz, NH-CH), 6,75 (1H, s, S-CH=), 7,16 (2H, s, NH_2), 9,25 (1H, d, 9 Hz, CONH).

Esimerkki 11

20

a) Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 on mainittu 224 mg:sta ras,cis-3-amino-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa ja 367 mg:sta 2-(2-amino-4-oksatsolyyli)-2-metoksi-imino-etikkahappo-2-bentstiatso-lyyli-tioesteriä (Z:E-isomeeriseosta 7:2) saadaan 259 mg ras,cis-3-[(2-(2-amino-4-isoksatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido]-4-(metoksikarbonyyli)-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamiinisuo-
laa amorfisena lyofilisaattina (Z:E-isomeeriseosta 7:2).

25

IR: (KBr, cm^{-1}): 3410, 3333, 3288, 3223, 1758, 1658, 1559, 1539, 1285, 1237, 1048.

30

NMR (DMSO, ppm): 9,41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,83 (s, br., 2H), 5,34 (dd, $J = 5,5/8$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,06 (q, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 9H).

35

Lähtöyhdisteenä käytettyä 2-(2-amino-4-oksatsolyyli)-2-metoksi-iminoetikkahappo-2-bentstiatso-lyyli-

tioesteriä voidaan valmistaa seuraavasti:

b) Liuosta, jossa on 50,4 g (0,2 moolia) 2-metoksi-imino-4-bromi-asetetikkahappoetyyliesteriä (M. Ochiai ym., Chem. Pharm. Bull. 25, 3115 (1977)) ja 60,1 g (1 mooli) ureaa 200 ml:ssa dimetyyliformamidia, lämmitetään 30 minuuttia 100°C:ssa. Sen jälkeen haihdutetaan kuiviin, liuotetaan 800 ml:aan vettä, neutraloidaan natriumvetykarbonaatilla ja uutetaan etikkaesterillä.

Erikkaesteriute kromatografoidaan silikageelillä akryylinitriili/metyleenikloridi-seoksella 1:1. Saadaan 2-(2-amino-4-oksatsolyyli)-2-metoksi-imino-etikkahappoetyyliesteriä 26 %:n saannoin; sp. 120°C (hajoten).

NMR (DMSO, ppm): 7,77 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,15 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,28 (tr, J = 7 Hz, 3H).

c) 2,13 g (10 mmoolia) 2-(2-amino-4-oksatsolyyli)-2-metoksi-imino-etikkahappoetyyliesteriä käsitellään 20 ml:ssa metanolia -20°C:ssa 10 ml:n kanssa 1-norm. natronlipeän vesiliuosta. Sen jälkeen kun on lisätty 10 ml 1-norm. suolahapon vesiliuosta, 2-(2-amino-4-oksatsolyyli)-2-metoksi-imino-etikkahappo saostuu erilleen 54 %:n saannoin; sp. 190°C (hajoten).

Alkuaineanalyysi:

$C_6H_7N_3O_4$ laskettu: C 38,93; H 3,81; N 22,70 %;

saatu: C 38,40; H 4,01; N 22,33 %.

d) 670 mg (4,05 mmoolia) trietyylifosfiittia lisätään jäällä jäähdyttään liuokseen, jossa on 560 mg (3 mmoolia) 2-(2-amino-4-oksatsolyyli)-2-metoksi-imino-etikkahappoa, 1,2 g (3,6 mmoolia) 2,2-ditio-bis-bentstiatsolia ja 360 mg (3,6 mmoolia) N-metyylimorfoliinia 20 ml:ssa abs. asetonitriiliä. Sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostunut tuote suodatetaan sitten erilleen imussa, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 2-(2-amino-4-oksatsolyyli)-2-metoksi-imino-etikkahappo-2-bentstiat-solyylitioesteriä (Z:E-isomeeriseos 7:2). Saanto 55 %; sp. 139°C (hajoten).

NMR (DMSO, ppm): 4,0 ja 4,22 (s, 3H; Z + E-isomeeri);
6,90 ja 7,08 (s, br, 2H; (E+Z); 7,5 - 8,5 (m, 5H).

Esimerkki 12

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 on mainittu
5 95 mg:sta (3S,4R)-3-amino-4-etinyyli-2-okso-1-atsetidiini-
sulfonihappoa saadaan 192 mg (3S,4R)-3-(2-(2-amino-4-
oksatsolyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido)-4-etinyyli-2-
okso-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamiinisuolaa.
Tuote on Z:E-isomeeriseosta 5:1.

10 IR (cm⁻¹, KBr): 3339, 3263, 2683, 1773, 1659, 1541,
1277, 1254, 1045.

NMR (DCMSO, ppm): 9,48 + 9,67 (d, J = 8,5, 1H; Z + E)
8,07 + 7,49 (s, 1H; E + Z); 6,97 + 6,82 (s, br, 2H;
E + Z); 5,2 (dd, J = 6/8,5 Hz, 1H); 4,60 (dd, J = 2/6 Hz,
15 1H); 4,01 + 3,82 (s, 3H; 3 + Z); 3,47 (d, J = 2 Hz,
1H); 3,06 (q, J = 7,5 Hz, 6H); 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 9H).

Esimerkki 13

Seosta, jossa on 291 mg (1,3 mmoolia) ras-cis-3-
amino-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfoni-
20 happoa, 640 mg (1,8 mmoolia) 2-(5-amino-3-(1,2,4-tia-
diatsolyyli))-2-(Z)-metoksi-imino-etikkahappo-1-bentsi-
tiatsolyyli-tioesteriä ja 263 mg trietyyliamiinia, se-
koitetaan 6 ml:ssa dikloorimetaania 30 tuntia huoneen
lämpötilassa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös
25 liuotetaan 20 ml:aan vettä, pestään 5 kertaa 10 ml:n
eetterierillä ja kylmäkuivataan. Saadaan 610 mg ras-cis-
3-(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-(metoksi-
imino)asetamido)-4-(metoksikarbonyyli)-2-okso-1-atseti-
diinisulfonihappo-trietyyliamiinisuolaa.

30 IR: (KBr, cm⁻¹): 3397, 3305, 3204, 1755, 1688, 1622,
1530, 1281, 1235, 1207, 1047.

NMR (DMSO, ppm): 9,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (s, br,
2H), 5,37 (dd, J = 5,5/8,5 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 5,5
Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,04 (q, J = 7,2
35 Hz, 6H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 9H).

Esimerkki 14

a) Seosta, jossa on 190 mg (1 mmooli) (3S,4R)-3-amino-4-etinyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa, 526 mg (1,1 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-1-(tert-butoksykarbonyyli)-1-metyyli-etoksi]-imino-etykkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä ja 0,280 ml (2 mmoolia) trietyyliamiinia 5 ml:ssa asetoni-vesi-seosta 4:1, sekoitetaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen haihdutetaan kuiviin, liuotetaan 4 ml:aan metanolia ja suodatetaan. Suodos kromatografioidaan käänteisfaasisilikageelillä H₂O-metanoli-seoksella 10:1; kylmäkuivauksen jälkeen saadaan 213 mg (3S,4R)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(1-(tert-butoksykarbonyyli)-1-metyyli-etoksi]-imino)-asetamido]-4-etinyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa amorfisena jauheena.

IR: (KBr, cm⁻¹): 3315, 1773, 1725, 1679, 1621, 1531, 1285, 1257, 1146, 1055.

NMR (DMSO, ppm): 9,17 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,22 (s, br, 2H), 6,7 (s, 1H), 5,26 (dd, J = 6/9 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 2/6 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 2 Hz, 1H), 1,38 (s, 15H).

Lähtöyhdisteenä käytettyä 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-1-(tert-butoksykarbonyyli)-1-metyyli-etoksi]-imino-etykkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä voidaan valmistaa seuraavasti:

b) 43 g (200 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoetykkahappo-etyyliesteriä liuotetaan 1,2 litraan dimetyyliformamidia. Typpiatmosfäärin suojaamana lisätään vähitellen 89,2 g (400 mmoolia) 2-bromi-2-metyyli-propionihappo-t-butyliesteriä, sen jälkeen 110,6 g (800 mmoolia) hienoksi jauhattua kaliumkarbonaattia. Reaktioseosta sekoitetaan 12 tuntia 45°C:ssa. Huoneen lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen lisätään 4 l vettä, ja koko seos uutetaan 3,5 litralla etyyliasetaatia. Orgaaninen faasi pestään 3 kertaa 2 litralla vettä. Vesi uutetaan vielä kerran 1,5 litralla etyyliasetaatia.

Yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset kuivataan magnesium-sulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Eetteristä uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan 61,4 g (85,9 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-1-(t\text{-butoksikarbonyyli})-1\text{-metyyli-etoksi}]\text{-imino}\}$ -etikkahappo-etyyliesteriä, jonka sulamispiste on 172°C.

c) Seosta, jossa on 240 g (671,5 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-1-(t\text{-butoksikarbonyyli})-1\text{-metyyli-etoksi}]\text{-imino}\}$ -etikkahappo-etyyliesteriä 1,3 litrassa metanolia ja 1,34 litrassa 1-norm. natriumlipeän vesiliuosta, sekoitetaan 12 tuntia 50°C:ssa. Metanoli haihdutetaan pois ja vesifaasi pestään 2 kertaa litralla etyyliasetaattia. Sen jälkeen kun on lisätty 1,34 l 1-norm. suolahapon vesiliuosta tuote kiteytyy erilleen. 0°C:seen jäädyttämisen jälkeen kiteet suodatetaan erilleen, pestään peräkkäin vedellä, asetonitriilillä ja eetterillä ja kuivataan vakuuissa 40°C:ssa. Näin saatu tuote kiteytyy 12 %:n kanssa vettä ja veden poistamiseksi sekoitetaan 2 tuntia asetonitriilissä. Suodattamisen ja vakuuissa 40°C:ssa kuivaamisen jälkeen saadaan 177,7 g (80,3 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-1-(t\text{-butoksikarbonyyli})-1\text{-metyyli-etoksi}]\text{-imino}\}$ -etikkahappoa, jonka sulamispiste on 178-179°C. Vesipitoisuus 0,4 %.

d) 28,8 g (6,4 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-1-(t\text{-butoksikarbonyyli})-1\text{-metyyli-etoksi}]\text{-imino}\}$ -etikkahappoa dispergoidaan 360 ml:aan asetonitriiliä. Lisätään sekoittaen 14,4 ml (130,5 mmoolia) N-metyyli-morfoliinia. 10 minuutin kuluttua lisätään 34,6 g (103,5 mmoolia) 2,2-ditio-bis-bentstiatsolia ja saatu suspensio jäädytetään 0°C:seen. Kun on lisätty 20,2 ml (117 mmoolia) trietyylifosfiittia (lisätään hitaasti 2 tunnin kuluessa), suspensiota sekoitetaan 12 tuntia 0°C:ssa. Tuote suodatetaan erilleen, pestään peräkkäin kylmällä asetonitriilillä, isopropyylieetterillä ja petroliieetterillä ja kuivataan huoneen lämpötilassa vakuuissa.

Saadaan 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\langle\left\langle\text{(Z)-1-(t-butoksi-karboxyyli)-1-metyyli-etoksi}\right\rangle\text{imino}\right\rangle$ -etikkahappo-2-bents-tiatsolyyli-tioesteriä (33,7 g = 81,5 %), jonka sulamispiste on 139-140°C.

5

Esimerkki 15

66 mg (3S,4R)-3- $\left\langle\text{2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-}\right\rangle$ $\left\langle\left\langle\text{(Z)-1-(tert-butoksikarboxyyli)-1-metyylietoksi}\right\rangle\text{imino}\right\rangle$ -asetamido-4-etinyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa lisätään -10°C:ssa 4 ml:aan trifluorietikkahappoa. 4 tunnin kuluttua haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan pieneen määrään vettä ja kromatografioidaan MCI-Gel'illä vedellä. Lyofilisoinnin jälkeen saadaan 10 mg amorfista (3S,4R)-3- $\left\langle\text{2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-}\right\rangle$ $\left\langle\left\langle\text{(Z)-1-karboxi-1-metyylietoksi}\right\rangle\text{imino}\right\rangle$ -asetamido-4-etinyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa.

10

15

IR: (KBr, cm^{-1}): 3292, 1771, 1679, 1638, 1531, 1276, 1047.

NMR (DMSO, ppm): 9,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,28 (dd, $J = 5,5/8,5$ Hz, 1H), 4,67 (dd, $J = 2/5,5$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 1,36 (s, br, 6H).

20

Esimerkki 16

Esimerkin 14 mukaisesti saadaan natrium-(3S,4R)-3- $\left\langle\left\langle\text{(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-}\right\rangle\right\rangle$ $\left\langle\left\langle\text{(1-karboxi-1-metyylietoksi)imino}\right\rangle\text{asetamido}\right\rangle$ -4-metyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonaattia.

25

IR: (KBr, cm^{-1}): 3297, 2984, 2683, 1763, 1675, 1631, 1635, 1276.

NMR (DMSO, ppm): 1,1 ja 1,20 (6H, 2s, 2 x CH_3), 1,45 (3H, d, 3,5 Hz, CH-CH_3), 4,0 (1H, m, CH-CH_3), 5,05 (1H, dd, 6 ja 9 Hz, NH-CH), 6,75 (1H, s, S-CH=), 7,20 (3H, leveä NH_3) 9,15 (1H, d, 9 Hz, CONH).

30

Esimerkki 17

Seosta, jossa on 106 mg (0,55 mmoolia) $\left\langle\text{3S,4S}\right\rangle$ -3-amino-4-etyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa, 288 mg (0,6 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\langle\left\langle\text{(Z)-1-(t-butoksikarboxyyli)-1-metyyli-etoksi}\right\rangle\text{imino}\right\rangle$ -etikkahappo-2-

35

bentstiatsolyyli-tioesteriä ja 0,153 ml trietyyliamii-
nia (1,1 mmoolia) 3 ml:ssa asetoni-vesi-seosta (4.1),
sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Haihdutetaan
kuiviin, liuotetaan 10 ml:aan vettä, pestään kolme ker-
taa 20 ml:n erillä eetteriä ja kylmäkuivataan. Saa-
daan 270 mg (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-
[1-(t-butoksikarbonyyli)-1-metyylietoksi]imino]asetami-
do]-4-etyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyli-
amiinisuolaa.

$C_{24}H_{42}N_6O_8S_2$ (606,75);

laskettu: C 47,51 H 6,98 N 13,85 %

saatu: C 47,29 H 6,96 N 13,68 %.

Esimerkki 18

250 mg (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-
2-[1-(t-butoksikarbonyyli)-1-metyylietoksi]imino]-
asetamido]-4-etyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-
trietyyliamiinisuolaa lisätään -10°C:ssa 3 ml:aan
trifluorietikkahappoa. Seoksen oltua 20 tuntia -10°C:ssa,
haihdutetaan kuiviin ja puhdistetaan DCCC-menetelmällä
(Droplet Counter Current Chromatographie: nousevia pieniä
pisaroita seoksessa kloroformi-metanoli-vesi 7:13:8).
Saadaan 58 mg amorfista (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatso-
lyyli)-2-[1-karboksi-1-metyylietoksi]imino]asetamido]-4-
etyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamiini-
suolaa.

IR (KBr, cm^{-1}): 1766, 1673, 1539, 1201, 1042.

NMR (DMSO, ppm): 9,13 (d, J = 9 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H);
4,58 (dd, J = 2,5/9 Hz); 3,58 (m, 1H); 3,10 (, J = 7Hz,
6H); 1,42 (s, br, 6H); 1,19 (t, J = 7 Hz, 9H); 0,89

(tr, J = 7 Hz, 3H).

Esimerkki 19

Seosta, jossa on 224 mg (1 mmooli) ras,cis-3-ami-
no-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihap-
poa, 526 mg (1,1 mmoolia) (Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-
2-[1-(t-butoksikarbonyyli)-1-metyyli-etoksi]imino]-etik-

kahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä ja 261 mg tri-
 etyyliamiinia 5 ml:ssa dikloorimetaania, sekoitetaan 4
 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuottimen haihduttamisen
 jälkeen liuotetaan 20 ml:aan vettä, pestään viisi ker-
 5 ttaa 20 ml:n erillä eetteriä ja kylmäkuivataan. Saadaan
 569 mg ras-cis-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(1-
 (t-butoksykarbonyyli)-1-metyyli-etoksi]-imino]-asetamido]-
 4-metoksykarbonyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonylhappoa.

Esimerkki 20

10 550 mg ras-cis-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-
 [(1-(t-butoksykarbonyyli)-1-metyyli-etoksi]-imino]-asetami-
 do]-4-metoksykarbonyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonylhap-
 poa lisätään huoneen lämpötilassa 5,5 ml:aan trifluori-
 etikkahappoa. 45 minuutin kuluttua haihdutetaan kuiviin
 15 ja puhdistetaan kromatografioimalla käänteisfaasi-sili-
 kageelillä vesi-metanoliseoksella 4:1. Saadaan 27 mg puh-
 dasta ras-cis-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(1-
 karboksi-1-metyylietoksi)imino]-asetamido]-4-(metoksykarbo-
 nyyli)-2-okso-1-atsetidiinisulfonylhappoa amorfisena lyo-
 20 filisaattina.

NMR (DMSO, ppm): 9,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H);
 5,44 (dd, J = 6/8,5 Hz, 1H); 4,48 (d, J = 6 Hz, 1H);
 3,60 (s, 3H); 1,42 (sbr, 6H).

Esimerkki 21

25 a) 522 mg (1,0 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-
 2-[(Z)-1-[2-(trimetyylisilyyli)-etoksykarbonyyli]-
 1-metyylietoksi]-imino]-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-
 tioesteriä ja 224 mg (1,0 mmoolia) ras-cis-3-amino-4-me-
 toksykarbonyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonylhappoa suspen-
 30 doidaan 5,0 ml:aan absoluuttista asetonia ja lisätään
 0,278 ml (2,0 mmoolia) trietyyliamiinia. Saatua kirkas-
 ta, keltaista liuosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa
 24 tuntia ja sen jälkeen haihdutetaan kuiviin. Kromato-
 grafioidaan DCCC-menetelmällä (Droplet Counter Current
 35 Chromatographie; nousevia pieniä pisaroita seoksessa

CHCl₃/metanoli/H₂O 7:13:8). Kiinnostavat fraktiot yhdistetään, haihdutetaan kuiviin ja kylmäkuivataan. Saadaan 211 mg (31 %) ras-cis-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-
 5 [(1-[(2-(trimetyylisilyyli)etoksi)-karbonyyli]-1-metyylietoksi)-imino]asetamido]-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamiinisuolaa (1:1).

NMR (D₂O, ppm): 0,03 (s, 9H), 0,96 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 9H), 1,50 (s, 6H), 3,16 (q, J = 7,3 Hz, 6H), 3,74 (s, 3H), 4,23 (m, 2H), 4,92 (d, J = 6,0 Hz, 1H),
 10 5,66 (d, J = 6,0, 1H), 6,81 (s, 1H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3434 (53 %), 1783 (30 %), 1740 (35 %), 1685 (44 %), 1624 (56 %), 1537 (39 %), 1283 (21 %), 1250 (27 %), 1153 (33 %), 1047 (23 %), 840 (47 %).

b) 170 mg (0,25 mmoolia) ras-cis-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(1-[(2-(trimetyylisilyyli)etoksi)-karbonyyli]-1-metyylietoksi)-imino]asetamido]-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamiinisuolaa liuotetaan 10 ml:aan tetrahydrofuraania (kuivaa) ja lisätään 130 mg (0,50 mmoolia) tetrabutyyliammoniumfluoridia (kuivaa). Reaktioseosta sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan pieneen määrään kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja kromatografoidaan Amberlite XAD-2:lla (eluentti: vesi, sen jälkeen
 20 30 %:inen etanolin vesiliuos). Kylmäkuivauksen jälkeen saadaan 40 mg (32 %) ras-cis-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(1-karboksi-1-metyylietoksi)-imino]asetamido]-4-(metoksikarbonyyli)-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa.

30 IR (KBr, cm⁻¹): 1771, 1730.

Lähtöyhdisteenä käytettyä 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-1-[(2-(trimetyylisilyyli)-etoksikarbonyyli)-1-metyylietoksi]-imino]etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä voidaan valmistaa seuraavasti:

c) 24,9 (102 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoetikkahappo-t-butyyliesteriä liuutetaan 400 ml:aan dimetyyliformamidia. Kun on lisätty 54,7 g (205 mmoolia) 2-bromi-2-metyyllipropionihappo-(2-trimetyyllisilyyli)-etyyliesteriä, ja sen jälkeen 56,6 g (410 mmoolia) hienoksi jauhettua kaliumkarbonaattia, reaktioseosta sekoitetaan 4 tuntia 25°C:ssa typpiatmosfäärin suojaamana. Kun on lisätty 3 litraa vettä, koko seos uutetaan 1,5 litralla etyyliasetaattia. Orgaaninen faasi pestään kaksi kertaa 1,5 litralla vettä. Vesi uutetaan vielä kerran 1,5 litralla etyyliasetaattia. Yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Tuote puhdistetaan pikakromatografioimalla silikageelillä /heksaani/etyylisasetaattiseos 2:1) ja kiteytetään metanoli/vesi-seoksesta. Saadaan 28,6 g (65,3 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-1-(2-(trimetyyllisilyyli)etoksikarbonyyli)-1-metyylietoksi]imino]etikkahappo-t-butyyliesteriä, jonka sulamispiste on 83°C.

d) 13,4 g (31,2 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-1-(2-(trimetyyllisilyyli)etoksikarbonyyli)-1-metyylietoksi]imino]etikkahappo-t-butyyliesteriä sekoitetaan 210 ml:ssa etikkahappoa ja 13,4 ml:ssa (104,5 mmoolia) boorifrifluoridieteraattia 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuos kaadetaan 650 ml:aan vettä ja pH säädetään natriumvetykarbonaatilla arvoon 3,0. Saostuneet kiteet suodatetaan erilleen ja kuivataan huoneen lämpötilassa vakuumissa. Saadaan 7,6 g (65,5 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-1-[(2-(trimetyyllisilyyli)etoksikarbonyyli)-1-metyylietoksi]imino]etikkahappoa, jonka sulamispiste on 155°C (hajoten). (Yhdiste sisältää 3,3 % vettä). Sen jälkeen kun yhdiste on dispergoitu (kahdesti) 50 ml:aan kuivaa asetonitriiliä ja liuotin haihdutettu pois, vesipitoisuus putoaa huoneen lämpötilassa kuivaamisen jälkeen (16 tuntia vakuumissa - 01, mm Torr) 0,22 %:ksi.

e) 10,9 g (29,2 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-1-(2-(trimetyylisilyyli)etoksikarbonyyli)-1-metyylietoksi]imino\}$ -etikkahappoa dispergoidaan 195 ml:aan asetonitriiliä (kuiva-tu molekyyliseulalla 3 Å) ja sekoittaen lisätään 4,09 ml (37,1 mmoolia) N-metyylimorfoliinia, ja sen jälkeen 11,7 g (35 mmoolia) 2,2-ditio-bis-bentsotiatsolia ja 6,7 ml (39,7 mmoolia) trietyylifosfiittia. Tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa saatu kirkkaan keltainen liuos haihdutetaan kuiviin. Amorfinen jäännös puhdistetaan pikakromatografioimalla silikageelillä (heksaani/etyyliasetatti-seos 4:1) ja puhtaat fraktiot kiteytetään asetonitriilistä. Saadaan 4,6 g (30 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-1-(2-(trimetyylisilyyli)etoksikarbonyyli)-1-metyylietoksi]imino\}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä, jonka sulamispiste on 92°C (hajoten).

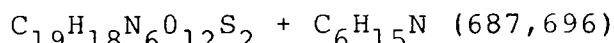
Esimerkki 22

a) 201 mg (0,38 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatso-lyyli)-2- $\{[(Z)-(p\text{-nitrobentsyylioksikarbonyyli})\text{-metoksi}]\text{-imino}\}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyylitioesteriä ja 85 mg (0,38 mmoolia) ras-cis-3-amino-4-(metoksikarbonyyli)-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa suspendoidaan 1,9 ml:aan absoluuttista asetonia ja lisätään 0,11 ml (0,79 mmoolia) trietyyliamiinia. Sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten haihdutetaan kuiviin. Kromatografoidaan DCCC-menetelmällä (Droplet Counter Current Chromatographie: nousevia pieniä pisaroita seoksessa $\text{CHCl}_3/\text{metanoli}/\text{H}_2\text{O} = 7:13:8$). Kiinnostavat fraktiot yhdistetään, haihdutetaan kuiviin ja kylmäkuivataan. Saadaan 56 mg (21 %) ras-cis-3- $\{2-(2\text{-amino-4-tiatsolyyli})\text{-2-}[(Z)-(p\text{-nitrobentsyylioksikarbonyyli})\text{-metoksi-imino}]\text{-asetamido}\}$ -4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamini-nisuolaa.

NMR (D_2O , ppm): 1,26 (t, J = 7,0, 9H), 3,18 (q, J = 7,0, 6H), 3,71 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 4,96 (d, J = 6,0, 1H),

5,31 (s, 2H), 5,64 (d, J = 6,0, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,5, 2H), 8,07 (d, J = 8,5, 2H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3340 (56 %), 1756 (26 %), 1682 (43 %), 1609 (46 %), 1348 (28 %), 1281 (22 %), 1213 (25 %), 1046 (23 %).



laskettu: C 43,66, H 4,84, N 14,26, S 9,32 %

saatu: C 43,70, H 4,80 N 14,24 S 9,30 %.

Lähtöyhdisteenä käytettyä 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\{ \left(\text{Z} \right) - \left(\text{p-nitrobentsyylioksikarbonyyli} \right) \text{metoksi} \right\}$ -imino $\left. \right\}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyylitioesteriä voidaan valmistaa seuraavasti:

b) 6,1 g (25 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoetikkahappo-t-butyyliesteriä dispergoidaan 250 ml:aan kuivaa asetonitriiliä. Nyt lisätään 13,7 g (50 mmoolia) bromietikkahappo-4-nitrobentsyyliesteriä ja 12,9 ml (75 mmoolia) N-etyylidi-isopropyliamiinia huoneen lämpötilassa sekoittaen. 5 minuuttia myöhemmin lisätään 7,5 g (50 mmoolia) natriumjodidia. Reaktioseosta sekoitetaan 3 1/2 tuntia argon-atmosfäärin suojaamana huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan pois ja jäännös laimennetaan 500 ml:lla etyyliasetaatia. Saatu liuos pestään neljä kertaa kaikkiaan 2 litralla vettä. Vesi uutetaan 300 ml:lla etyyliasetaatia ja yhdistetyt etyyliasetaatiliuokset kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Etyyliasetaatiiheksaani-seoksesta kiteyttämisen jälkeen saadaan 8,2 g (75 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\{ \left(\text{p-nitrobentsyylioksikarbonyyli} \right) \text{metoksi} \right\}$ -imino $\left. \right\}$ -etikkahappo-t-butyyliesteriä, jonka sulamispiste on $146,8^{\circ}\text{C}$ (hajoten).

c) 5,0 g (11,4 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\{ \left(\text{Z} \right) - \left(\text{p-nitrobentsyylioksikarbonyyli} \right) \text{metoksi} \right\}$ -imino $\left. \right\}$ -etikkahappo-t-butyyliesteriä sekoitetaan 86 ml:aan etikkahappoa ja lisätään 5,2 ml (38,4 mmoolia) booritrifluoridieteraattia. Saatua liuosta sekoitetaan 5 tuntia huoneen

lämpötilassa ja sen jälkeen se kaadetaan 260 ml:aan vettä. Saatu sakka suodatetaan erilleen ja kuivataan 40°C:ssa vakuumissa. Saadaan 3,5 g (80 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[[p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli]-metoksi]-imino]-etikkahappoa. Sulamispiste noin 175°C (hajoten).

d) 1,9 g (0,5 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[[Z)-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)metoksi]-imin]-etikkahappoa dispergoidaan 30 ml:aan asetonitriiliä (kuivattu 3 Z:n molekyyliseulalla). Tähän suspensioon lisätään sekoittaen 1,4 ml (12,7 mmoolia) N-metyylimorfoliinia, sen jälkeen 2,0 g (6,0 mmoolia) 2,2-ditio-bisbentstiatsolia ja 1,14 ml (6,7 mmoolia) trietyylifosfiittia. Tunnin huoneen lämpötilassa tapahtuneen sekoittamisen jälkeen reaktioseos jäähdytetään 0°C:seen ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään metyleenikloridista. Saadaan 1,03 g (39 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[[Z)-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-metoksi]-imino]-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä, jonka sulamispiste on 124-126°C.

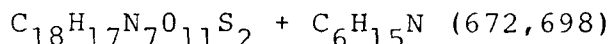
Esimerkki 23

343 mg (0,5 mmoolia) ras-cis-3-(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[[p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-metoksi-imino]asetamido]-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamiinisuolaa liuotetaan 20 ml:aan metanolia ja hydrataan 230 mg:lla 5 %:ista palladiumpiimaata vetyatmosfäärissä 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Katalyytti poistetaan suodattamalla ja liuos haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan pieneen määrään kyllästettyä natriumkarbonaatin vesiliuosta ja kromatografoidaan Amberlite XAD-2:lla (eluentti: vesi, sen jälkeen 30 % etanolia sisältävä vesi). Kylmäkuivauksen jälkeen saadaan 120 mg (51 %) ras-cis-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(karboksimetoksi-imino)asetamido]-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihapponatriumsuolaa.

IR (KBr, cm^{-1}): 1775, 1730.

Esimerkki 24

265 mg (0,5 mmoolia) (Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\langle\left\langle\right.\right.$ (p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-metoksi $\left.\left.\right\rangle\right\rangle$ -
 5 etikkahappoa-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä ja 104 mg
 (0,5 mmoolia) (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa suspendoidaan 2,5 ml:aan abso-
 luuttista asetonia ja lisätään 0,15 ml (1,1 mmoolia)
 trietyyliamiinia. 30 minuutin kuluttua suspensio liuke-
 10 nee keltaiseksi liuokseksi. Liuoksen oltua 24 tuntia
 huoneen lämpötilassa, se haihdutetaan kuiviin ja jäännös
 kromatografoidaan DCCC-menetelmällä (Droplet Counter
 Current Chromatographie: nousevia pieniä pisaroita
 seoksessa CHCl_3 /metanoli/ H_2O = 7:13:8). Kiinnostavat
 15 fraktiot haihdutetaan kuiviin ja kylmäkuivataan. Saa-
 daan 0,139 g (41 %) (3S,4S)-3- $\left\langle\left\langle\right.\right.$ (Z)-2-(2-amino-4-tiatso-
 lyyli)-2- $\left\langle\left\langle\right.\right.$ (p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-metoksi-
 imino $\left.\left.\right\rangle\right\rangle$ asetamido $\left.\right\rangle$ -4-karbamoyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfo-
 nihappo-trietyyliamiinisuolaa.
 20 NMR (D_2O , ppm): 1,31 (t, J = 7,5, 9H), 3,24 (q, J = 7,5,
 6H), 4,95 (d, J = 6,0, 1H), 4,95 (s, 2H), 5,34 (s, 2H),
 5,69 (d, J = 6,0, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,0,
 2H), 8,16 (d, J = 9,0, 2H).
 IR (KBr, cm^{-1}): 3333 (42 %), 1773 (26 %), 1687 (20 %),
 25 1608 (42 %), 1348 (27 %), 1277 (22 %), 1248 (26 %), 1046
 (19 %).



laskettu: C 42,85 H 4,80 N 16,66 S 9,53 H_2O %

saatu: C 41,22 H 4,81 N 16,13 S 9,45 H_2O 1,84 %.

Esimerkki 25

336 mg (0,5 mmoolia) (3S,4S)-3- $\left\langle\left\langle\right.\right.$ (Z)-2-(2-amino-4-
 tiatsolyyli)-2- $\left\langle\left\langle\right.\right.$ (p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-metoksi-
 imino $\left.\left.\right\rangle\right\rangle$ asetamido $\left.\right\rangle$ -4-karbamoyyli-2-okso-1-atsetidiinisul-
 35 fonihappo-trietyyliamiinisuolaa liuotetaan 20 ml:aan
 metanolia ja hydrataan 150 mg:lla 5 %:ista palladium-
 piimaata 3-4 tuntia huoneen lämpötilassa. Katalyytti pois-

tetaan suodattamalla ja liuos haihdutetaan kuiviin. Jään-
 nös liuotetaan pieneen määrään kyllästettyä natriumve-
 tykarbonaatin vesiliuosta ja kromatografioidaan
 Amberlite XAD-2:lla (eluentti: vesi, sen jälkeen 40 %
 etanolia sisältävä vesi). Kylmäkuivauksen jälkeen saa-
 daan 150 mg (65 %) (3S,4S)-3- $\{$ (Z)-2-(2-amino-4-tiatso-
 lyyli)-2- $\{$ (karboksimetoksi)imino $\}$ asetamido $\}$ -4-karbamo-
 yyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa.
 IR (KBr, cm^{-1}): 3421, 1769, 1731, 1690.

Esimerkki 26

a) 1,62 g (6,20 mmoolia) (3S,4S)-3-amino-4-karba-
 moyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-nat-
 riumsuolaa liuotetaan 180 ml:aan asetoni-vesi-seosta
 (2:1) ja käsitellään 3,27 gramman (6,83 mmoolia) kanssa
 (Z)-2-(2-amino-4-tiatsoleyyli)-2- $\{$ 1-(t-butoksikarbonyy-
 li)-1-metyylietoksi $\}$ imino $\}$ etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-
 tioesteriä. Reaktioseosta sekoitetaan 12 tuntia huoneen
 lämpötilassa. Lisätään vielä 60 mg (0,12 mmoolia) jäl-
 kimmäistä yhdistettä ja sekoittamista jatketaan vielä 3
 tuntia. Asetoni poistetaan vakuumissa ja lisätään 50 ml
 vettä. Saadut kiteet suodatetaan erilleen ja pestään pie-
 nellä määrällä vettä. Emäliuosta haihdutetaan osittain
 (37°C, 15 mm Hg) ja kromatografioidaan (MCI Gel, H_2O).
 Kylmäkuivauksen jälkeen saadaan 2,28 g (77 %) (3S,4S)-3-
 $\{$ 2-amino-4-tiatsoleyyli)-2-(Z)- $\{$ 1-(t-butoksikarbonyyli)-
 1-metyylietoksi $\}$ imino $\}$ asetamido $\}$ -4-karbamoyylioksimetyy-
 li-2-okso-1-atsetidiinisulfonihapponatriumsuolaa.
 IR (KBr, cm^{-1}): 1766, 1723, 1683, 1617, 1531, 1458, 1369.
 NMR (DMSO, ppm): 1,35 (15H, s), 4,0-4,15 (3H, H_4 ja
 $\text{CH}_2\text{-OCONH}_2$), 5,25 (1H, dd, H_3), 6,5 (2H, leveä,
 CONH_2), 6,7 (1H, s, H-tiatsooli), 7,25 (2H, s, NH_2),
 8,9 (1H, d, CO-NH).

Lähtöaineena käytettyä (3S,4S)-3-amino-karbamo-
 yylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-natrium-
 suolaa voidaan valmistaa seuraavasti:

b) Huoneen lämpötilassa sekoitettuun liuokseen, jossa on 0,9 g (5,4 mmoolia) 2,4-dimetoksibentsyyliamiinia 100 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 3 g molekyylliseulaa 4Å ja 20 minuutin kuluttua 0,7 g (5,4 mmoolia) isopropylideeni-L-glyseraldehydiä ja 5 g vedetöntä magnesiumsulfaattia. Tämän jälkeen sekoitetaan vielä tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Saatu isopropylideeni-L-glyseraldehydi-(2,4-dimetoksibentsyyli)imiinin orgaaninen liuos jäähdytetään argonin suojaamana -20°C :seen ja sekoittaen lisätään 0,88 ml (5,4 mmoolia) trietyyliamiinia. Sitten lisätään tiputtamalla tunnin kuluessa liuos, jossa on 1,25 g (5,6 mmoolia) ftaloyylyglyssyylikloridia 20 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia ja sen jälkeen sekoitetaan edelleen yön ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos pestään kolme kertaa 100 ml:n erillä vettä ja 100 ml:lla keittosuolaliuosta ja kuivataan natriumsulfaatilla. Haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä (230-400 mesh) eluoimalla seoksella heksaani/etikkaesteri (1:1). Saadaan 1,77 g (70 %) N-[(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]-2-okso-3-atsetidinyyli]-ftaali-imidiä vaahtona; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +41^{\circ}$ (c = 0,8 kloroformissa); MS: 466 (M^{+}).

c) Liuokseen, jossa on 149,3 g (0,32 moolia) N-[(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]-2-okso-3-atsetidinyyli]-ftaali-imidiä 2,5 litrassa metyleenikloridia, lisätään 34 ml (0,64 moolia) metyylihydratsiinia. Sekoitetaan yön ajan 28°C :ssa, saostunut aine suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotetaan 1,2 litraan etikkaesteriä ja saatu suspensio suodatetaan. Suodos pestään kolme kertaa 500 ml:n vesierillä ja 500 ml:lla keittosuolaliuosta ja kuivataan natriumsulfaatilla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saadaan 104,3 g (86,8 %) raakaa (3S,4S)-cis-3-amino-1-(2,4-dimetoksi-

bentsyyli)-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]-2-atsetidinonia, jota käytetään enempää puhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

5 d) Sekoitettuun liuokseen, jossa on 104 g (3,0 moolia) (3S,4S)-cis-3-amino-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]-2-atsetidinonia ja 104 ml (1,2 moolia) butyleenioksidia 1,5 litrassa metyleenikloridia, lisätään tiputtamalla 57,6 ml (0,4 moolia) karbobentsoksikloridia, sekoitetaan tunnin ajan ja haihdutetaan lopuksi kuiviin vakuuissa. Saatua raakaa ainetta käsitellään 2 litran kanssa kuivaa eetteriä, jolloin saadaan kiteistä ainetta. Saadaan 122,6 g (84 %) bentsyyli-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia, jonka sulamispiste on 115-116°C; $[\alpha]_D^{25} = +48^\circ$ (c = 0,3 metanolissa).

10 e) Liuosta, jossa on 160 g (0,34 moolia) bentsyyli-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]-2-okso-2-atsetidiinikarbamaattia 1000 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 400 ml vettä, sekoitetaan 8 gramman p-tolueenisulfonihappo-erän läsnäollessa 60°C:ssa yön ajan. Reaktioseos neutraloidaan kyllästetyllä NaHCO₃:lla ja tetrahydrofuraani haihdutetaan pois. Vesiliuos uutetaan sitten 2 litralla etikka-
25 esterä. Na₂SO₄:lla kuivaamisen ja kuiviin haihduttamisen jälkeen saadaan 142 g (97,2 %) puhdasta bentsyyli-(3S,4S)-cis-4-[(R)-1,2-dihydroksietyyli]-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia, sp. 177-178°C (metanoli).

30 f) Liuokseen, jossa on 142 g (0,33 moolia) bentsyyli-(3S,4S)-cis-4-[(R)-1,2-dihydroksietyyli]-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia 1000 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään sekoittaen tiputtamalla liuos, jossa on 76,8 g (0,359 moolia) natriummetaperjodaattia 600 ml:ssa vettä. Sekoitetaan tunnin
35

ajan suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotetaan 400 ml:aan etikkaesteriä ja pestään kaksi kertaa 100 ml:n vesierillä ja 50 ml:lla keittosuolaliuosta. Kuivaamisen ja kuiviin haihduttamisen jälkeen saadaan 105 g (87,8 %) puhdasta bentsyyli-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-formyyli-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia, jonka sulamispiste on 145-147°C (etikkaesteri/heksaani-seoksesta); $[\alpha]_D = +13,7^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

g) 4,27 g (113 mmoolia) natriumboorihydridiä liuotetaan 1,6 litraan absoluuttista etanolia ja jäähdytetään 0°C:seen. Tähän liuokseen lisätään tiputtamalla liuos, jossa on 90 g (226 mmoolia) bentsyyli-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-formyyli-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia 720 ml:ssa etanoli-tetrahydrofuraaniseosta (1:1). Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia 0°C:ssa ja sen jälkeen käsitellään 350 ml:n kanssa käyllästettyä natriumsulfaatin vesiliuosta ja sekoitetaan 45 minuuttia. Suodattamisen ja liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 1,5 litraan etyyliasetaatia ja pestään kunnes reaktio on neutraali. Natriumsulfaatilla kuivaamisen ja osittaisen kuiviin haihduttamisen jälkeen saadaan kiteistä (3S,4S)-cis-3-bentsyylioksikarboksiamido-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-hydroksimetyyli-2-atsetidinonia 72,2 g (79,6 %) värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste on 138°C; $[\alpha]_D = +41,6^\circ$ (c = 1 metanolissa). Alkuaineanalyysi laskettu yhdisteelle C₂₁H₂₄N₂O₆:

C 62,99, H 6,04, N 7,00 %

saatu: C 62,76, H 6,09, N 6,96 %.

IR (KBr, cm⁻¹): 1718, 1698, 1615, 1589

NMR (CDCl₃, ppm): 2,45 (1H, dd, 0H), 3,55-3,75 (3H, leveä, CH-CH₂-), 3,79 (6H, s, 2xOCH₃), 4,35 (2H, s, N-CH₂), 5,08 (2H, s, Ø-CH₂), 5,11 (1H, dd, 5 ja 9 Hz, H₃), 6,06 (1H, d, 9Hz, NH), 6,43 (2H, m, Ar), 7,15 (1H, m, Ar), 7,31 (5H, m, C₆H₅).

MS: 292 (M-BzOH)

h) Liuosta, jossa on 30 g (74,9 mmoolia) (3S,4S)-cis-3-bentsyylioksidikarboksiamido-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-hydroksi-metyyli-2-atsetidinonia 600 ml:ssa metyleenikloridia, käsitellään 0-5°C:ssa 21,22 gramman kanssa kloorisulfonyyli-isosyanaattia (2 ekvivalenttia). 15 minuutin kuluttua reaktioseos lisätään tiputtamalla 5°C:seen jäädytettyyn vesiliuokseen, jossa on 20,9 g (2,7 ekvivalenttia) natriumsulfiittia. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia, sen jälkeen laimennetaan metyleenikloridilla ja orgaaninen faasi erotetaan, pestään natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivataan 12 tuntia natriumsulfaattilla. Orgaanista faasia käsitellään sen jälkeen magnesiumsulfaatin kanssa ja sekoitetaan edelleen 2 tuntia. Suodattamisen ja liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännöstä käsitellään eetterin kanssa, saadut kiteet suodatetaan erilleen ja pestään eetterillä. Sadaan 32,6 g (97,6 %) (3S,4S)-cis-3-bentsyylioksidikarboksiamido-4-karbamoyylioksimetyyli-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-2-atsetidinonia, jonka sulamispiste on 178-179°C, $[\alpha]_D^{20} = +84,7^\circ$ (c = 0,8 kloroformissa).

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{25}N_3O_7$:

C 59,59, H 5,68, N, 9,48 %

saatu: C 59,18, H 5,69, N 9,37 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 1761, 1708, 1618, 1587.

i) Suspensiota, jossa on 11,9 g (26,8 mmoolia) (3S,4S)-cis-3-bentsyylioksidikarboksiamido-4-karbamoyylioksimetyyli-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-2-atsetidinonia, 14,5 g (53,5 mmoolia) kaliumperoksidisulfaattia, 13,98 g (80,3 mmoolia) dikaliumvetyfosfaattia ja 1,33 g (5,36 mmoolia) kuparisulfaattia (5 H_2O) 270 ml:ssa asetonitriiliä ja 130 ml vettä, lämmitetään argon-atmosfäärin suojaamana 3 1/2 tuntia 95°C:ssa, pH-arvon ollessa välillä 6,5 ja 7,0 (lisäämällä ajoittain 10 g dikaliumvetysulfaattia). Jäädyttämisen ja suodattamisen jälkeen ve-

sifaasi heitetään pois ja orgaaninen faasi haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan etyyliasetattiin ja pestään vedellä ja keittosuolaliuoksella. Natriumsulfaatilla kuivaamisen, suodattamisen ja liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan eetteriin ja suodatetaan. Raa'at kiteet (8,9 g) kromatografoidaan SiO_2 :lla (300 g, 40-63 μm , kloroformi/metanoli/etyyliasetatti 85:10:5). Saa-
 5 daan 5,5 g (70 %) (3S,4S)-cis-3-bentsyylioksi-karboksi-amido-4-karbamoyylioksimetyyli-2-atsetidinonia värittö-
 10 minä kiteinä, $[\alpha]_D^{20} = +61,2^\circ$ (c = 1 metanolissa). Sulamispiste 193-195°C.

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$:

C 53,24 H 5,16 N 14,33 %

saatu: C 53,40 H 5,24 N 14,35 %.

15 IR (KBr, cm^{-1}): 3414, 3315, 1757, 1701, 1610, 1540, 1498.
 NMR (DMSO, ppm): 3,31-4,06 (3H, m, CH-CH₂-), 4,95 (1H, dd, 4,5 ja 9 Hz, H₃), 5,06 (2H, s, Ø-CH₂), 6,53 (2H, leveä, NH₂), 7,35 (5H, s, C₆H₅), 7,95 (1H, d, 9Hz, CH₃-NH-CO), 8,35 (1H, s, NH-CO).

20 MS (CI NH₃:n kanssa): 251 (M+H)⁺ -CONH.

k) Seosta, jossa on 5,4 g (18,4 mmoolia) (3S,4S)-cis-3-bentsyylioksi-karboksi-amido-4-karbamoyylioksimetyyli-2-atsetidinonia 200 ml:ssa absoluuttista dioksaania, käsitellään huoneen lämpötilassa 4,3 gramman kanssa (1,3
 25 ekvivalenttia) pyridiini-rikkitrioksidi-kompleksia. Saatua suspensiota sekoitetaan 3 tuntia, sen jälkeen käsitellään edelleen 0,99 gramman (0,3 ekvivalenttia) kanssa pyridiini-rikkidioksidi-kompleksia ja reaktioseosta sekoitetaan vielä tunnin ajan. Kun on vielä lisätty 1,37 g
 30 (0,4 ekvivalenttia) pyridiini-rikkitrioksidi-kompleksia ja sekoitettu edelleen 2 tuntia, liuotin poistetaan osittain vakuuissa ja jäännöstä käsitellään 110 ml:n kanssa kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta. Saadun ruskean liuoksen annetaan olla 12 tuntia paikoillaan jääkaa-
 35 pissä ja saadut kiteet suodatetaan erilleen. Emäliuos kromatografoidaan (MCI Gel, vesi-etanoli-seos 1:1-9:1).

Kylmäkuivauksen jälkeen saadaan 3,5 g (49 %) (3S,4S)-cis-3-bentsyylioksikarboksiamido-4-karbamoyylioksimetyyli-2-atsetidinoni-1-sulfonihappo-natriumsuolaa värittömänä jauheena, $[\alpha]_D^{20} = +29,6^\circ$ (c = 0,5 vedessä).

5 Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{14}N_3O_8SNa$:

C 39,50, H 3,57, N 10,63 %

saatu: C 39,41, H 3,45, N 10,36 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 1798, 1758, 1739, 1693, 1584, 1547

10 NMR (DMSO, ppm): 3,9-4,4 (3H, CH-CH₂), 4,9 (dd, 1H, NH-CH), 5,1 (s, 2H, Ø-CH₂), 6,4 (2H, leveä, NH₂), 7,4 (5H, s, C₆H₅), 8,0 (1H, d, NH).

15 1) 3,065 g (7,75 mmoolia) (3R,RS)-cis-bentsyylioksikarboksiamido-4-karbamoyylioksimetyyli-2-atsetidinoni-1-sulfonihappo-natriumsuolaa liuotetaan 180 ml:aan absoluuttista metanolia ja hydrataan tunnin ajan, jolloin läsnä on 1,5 grammaa 10 %:ista palladiumhiiltä. Katalyytti poistetaan suodattamalla ja saatu liuos haihdutetaan kuiviin. Saadaan 2,02 g (100 %) (3S,4S)-cis-3-amino-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsatidiini-sulfonihappo-natriumsuolaa.

20 IR (KBr, cm^{-1}): 3444, 3207, 1754, 1725, 1611, 1249.

Esimerkki 27

2,28 grammaa (3,98 mmoolia) (3S,4S)-3-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-[1-(t-butoksikarbonyyli)-1-metyyli-etoksi]imino)asetamido)-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa käsitellään jäällä jäähdyttään 5 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa. Jäähaude poistetaan ja reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Ylimääräinen trifluorietikkahappo poistetaan vakuumissa (20°C, 15 mm Hg) ja saatua öljyä käsitellään 100 ml:n kanssa eetteriä. Saadut kiteet suodatetaan erilleen, pestään eetterillä ja kuivataan suurvakuumissa. Käänteisfaasi-kromatografioinnin jälkeen (vesi) saadaan, kylmäkuivauksen jälkeen, 1,51 g (76,6 %) (3S,4S)-3-(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[1-karboksi-

1-metyylietoksi)imino)asetamido)-4-karbamoyylioksime-
tyyli-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappoa, $[\alpha]_D^{20} = +35,7^\circ$
(c = 0,3 vedessä).

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $C_{14}H_{18}N_6O_{10}S_2$:

5 C 34,01 H 3,67 N 17,00 %

saatu: C 34,52 H 3,72 N 16,63 %.

IR (KBr), cm^{-1}): 1764, 1722, 1680, 1637

10 NMR (DMSO, ppm): 1,50 (6H, s, $2 \times CH_3$), 4,00-4,20 (3H,
CH-CH₂), 5,35 (1H, dd, 4,5 ja 9Hz, H₃), 6,50 (3H, leveä,
NH₃⁺ tai COOH, CONH₂), 6,90 (1H, s, tiatsoli-5H),
9,15 (1H, d, 9Hz, CONH).

Esimerkki 28

15 Esimerkin 26 mukaisesti saadaan 2-(2-amino-4-
tiatsolyyli)-2-((Z)-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-
metoksi)imino)-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioeste-
ristä ja (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyylioksi-metyyli-2-okso-
1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolasta (3S,4S)-3-
((Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-((p-nitrobentsyyliok-
sikarbonyyli)metoksi-imino)asetamido)-4-karbamoyylioksi-
20 metyyli-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihapponatriumsuolaa.

Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{18}N_7O_{12}S_2Na$:

C 36,60 H 2,91 N 15,73 S 10,28 %

saatu: C 37,00 H 2,88 N 15,74 S 10,45 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 3353, 1761, 1729, 1524, 1348.

25 NMR (DMSO, ppm): 4,0-4,2 (3H, m, CH-CH₂), 4,3
(2H, s, $\emptyset$ -CH₂), 5,30 (1H, dd, NH-CH-), 5,32 (2H, s, $\emptyset$ -CH₂),
6,70 (2H, leveä, NH₂), 6,9 (1H, s, S-CH=), 7,10
(2H, leveä, NH₂), 7,70 ja 8,2 (2x2H, 2d, 2x3Hz, Ar),
9,16 (1H, d, 9Hz, NHC=O).

Esimerkki 29

30 270 mg (0,43 mmoolia) (3S,4S)-3-((Z)-2-(2-amino-4-
tiatsolyyli)-2-((p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)metoksi-
imino)asetamido)-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atse-
tidiini-sulfonihappo-natriumsuolaa liuotetaan 30 ml:aan
35 metanolia ja hydrataan 5 %:isella palladium-silikageelil-

lä (150 mg). Katalyytti suodatetaan erilleen ja liuotin haihdutetaan pois. Jäännös liuotetaan 2,5 ml:aan vettä ja pestään kaksi kertaa etyyliasetaatilla. Vesifaasi kromatografioidaan (käänteisfaasi, eluointiaineena vesi).
 5 Saadaan 115 mg (54 %) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatso-
 lyyli)-2-[(karboksimetoksi)imino]asetamido]-4-karbamo-
 yylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappo-nat-
 riumsuolaa.

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $C_{12}H_{13}N_6O_{10}S_2Na$:

10 C 29,51 H 2,68 N 17,21 %
 saatu: C 27,09 H 2,35 N 15,33 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 3434, 1766, 1718, 1669, 1613, 1533,
 1278, 1251

15 NMR (DMSO, ppm): 3,90-4,15 (3H, m, CH-CH₂), 4,30 (2H,
 s, CH₂-COOH), 5,20 (1H, dd, 5 ja 9Hz, NH-CH), 6,6
 (2H, leveä, NH₂), 6,78 (1H, s, S-CH=), 7,13 (2H, s, NH₂),
 10,90 (1H, d, 9Hz, CONH).

Esimerkki 30

Esimerkin 26 mukaisesti saadaan myös:

20 a) (3S,4S)-3-[(5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyli)]-2-
 (Z)-(metoksi-imino)asetamido]-4-karbamoyylioksimetyyli-
 2-okso-1-atsetidiini-sulfonihapponatriumsuolaa.

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $C_{10}H_{12}N_7O_8S_2Na$:

25 C 26,97 H 2,72 N 22,02 S 14,40 %
 saatu: C 27,06 H 2,62 N 21,60 S 14,28 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 3330, 1767, 1720, 1675, 1617, 1524,
 1276, 1252

30 NMR (DMSO, ppm): 3,90 (3H, s, OCH₃), 3,90-4,30 (3H, m, CH-CH₂),
 5,20 (1H, dd, 6 ja 9Hz, NH-CH), 6,35 (2H, s, NH₂), 8,10
 (2H, s, NH₂), 9,04 (1H, d, 9Hz, CONH).

$[\alpha]_{589}^{20} = +32,5^{\circ}$ (c = 0,4 vedessä).

Tähän tarkoitukseen lähtöaineena käytettävää
 2-[(5)-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyli)]-2-(Z)-metoksi-imino-
 etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä voidaan
 35 valmistaa seuraavasti:

b) Seokseen, jossa on 2,0 g 2-[(5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyli)]-2-(Z)-metoksi-imino-etikkahappoa 60 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään huoneen lämpötilassa 1,3 ml N-metyylimorfoliinia. 5 minuutin kuluttua siihen lisätään 3,6 g ditio-bis-bentstiatsolia, sen jälkeen lisätään tiputtamalla 2,2 ml trietyylifosfiittia 10 ml:ssa asetonitriiliä tunnin kuluessa. Reaktioseosta sekoitetaan 12 tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen suodatetaan, pestään asetonitriilillä ja alhaalla kiehuvalle petroli-eetterillä, kuivataan ja kiteytetään tetrahydrofuraanin ja alhaalla kiehuvan petroli-eetterin seoksesta. Saa-
daan 1,4 g (40 %) 2-[(5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyli)]-2-(Z)-metoksi-imino-etikkahappo-2-bentstiatsolyli-
tioesteriä, jonka sulamispiste on $>160^{\circ}\text{C}$ (hajoten).

Esimerkki 31

Esimerkin 26 mukaisesti saadaan myös:

(3S,4S)-3-[(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-metoksi-imino)-asetamido]-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappo-natriumsuolaa.

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$:

C 29,73 H 2,95 N 18,91 %

saatu: C 29,91 H 3,30 N 19,00 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 3364, 1775, 1739, 1680, 1625, 1537, 1284, 1256

NMR (DMSO, ppm): 3,90 (3H, s, OCH_3), 4,10 (3H, m, CH-CH_2), 5,25 (1H, dd, 4,5 ja 9 Hz, CH-NH), 6,45 (2H, s, NH_2), 6,70 (1H, s, S-CH=), 7,10 (2H, s, NH_2), 9,10 (1H, d, 9 Hz, COONH).

Esimerkki 32

a) Esimerkin 26 mukaisesti saadaan myös:

(3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido]-4-karbamoyyli-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappo-natriumsuolaa.

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{S}_2\text{Na}$:

C 28,99 H 2,68 N 20,68 %

saatu: C 31,20 H 3,26 N 16,41 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 3282, 1790, 1640, 1612, 1527, 1260, 1230

NMR (DMSO, ppm): 3,85 (3H,s, OCH_3), 4,3 (1H,d,6Hz),CH-
CONH₂), 5,30 (1H,dd,6 ja 9 Hz, NH-CH), 6,95 (1H,s,S-CH=),
7,40 (2H,d,18Hz,CONH₂), 9,25 (1H,d,9Hz,NH-CO).

Tähän tarkoitukseen käytettävää (3S,4S)-cis-3-amino-4-karbamoyyli-2-atsetidinoni-l-sulfonihappo-natriumsuolaa voidaan valmistaa seuraavasti:

b) 17 g (42,7 mmoolia) bentsyyli-(3S,4S)-cis-l-(2,4-dimetoksibentsyyli-4-formyyli-2-okso-3-atsetidiini-karbamaattia liuotetaan 100 ml:aan metyleenikloridia ja 100 ml:aan n-propanolia. Tähän liuokseen lisätään 3,5 g hydroksyyliamiini-hydrokloridia (50,3 mmoolia), sen jälkeen 4,2 ml pyridiiniä (52 mmoolia). Reaktioseosta lämmitetään kiehumisolosuhteissa 2 tuntia. Tämän jälkeen metyleenikloridi tislataan pois ja lisätään tiputamalla liuos, jossa on 6,3 g seleenidioksidia (57 mmoolia) 100 ml:ssa n-propanolia. Reaktioseosta lämmitetään kiehuttaen 2 tuntia, reaktioseos jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja suodatetaan ja saatu liuos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Saatu öljy liuotetaan 100 ml:aan n-propanolia ja haihdutetaan kuiviin. Tämä menettely toistetaan kaksi kertaa. Saatu, osittain kiteinen jäännös liuotetaan 250 ml:aan metyleenikloridia ja pestään peräkkäin kaksi kertaa 200 ml:n vesierillä ja keittosuola-liuoksella. Natriumsulfaattilla kuivaamisen, suodattamisen ja liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 70 ml:aan n-propanolia. Liuoksen annetaan olla paikoillaan 12 tuntia jääkaapissa. Saadaan 16,4 g (97 % bentsyyli-(3S,4S)-cis-l-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-syaani-2-okso-3-atsetidiini-karbamaattia, jonka sulamispiste on 152-153°C. $[\alpha]_D^{20} = +10,6^\circ$ (c = 1 kloroformissa). MS: 395 (M^+).

c) 15,72 g kaliumperoksidisulfaattia (58,2 mmoolia) ja 9,5 g kaliumvetysulfaattia (54,8 mmoolia) liuo-

tetaan 480 ml:aan vettä. Liuos lämmitetään 80°C :seen ja sitä käsitellään liuoksen kanssa, jossa on 1,2 g kuparisulfaattia 10 ml:ssa vettä. Saatu suspensio laimennetaan 180 ml:lla asetonitriiliä ja käsitellään lisäämällä tiputtamalla liuos, jossa on 14,4 g bentsyyli-(3S,4S)-cis-1-(2,4-dimetoksibentsyyli-4-syaani-2-okso-3-atsetidiini-karbamaattia 300 ml:ssa asetonitriiliä. Reaktioseosta lämmitetään 2 1/2 tuntia kiehua, sen jälkeen jäähdytetään, suodatetaan ja haihdutetaan osittain kuiviin. Saatu öljymäinen vesiliuos uutetaan etyyliasetaatilla ja orgaaninen faasi pestään peräkkäin kolme kertaa kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, vedellä ja keittosuolaliuoksella. Kuivauksen ja liuottimen haihduttamisen jälkeen saatu öljy kromatografoidaan silikageelillä (230-400 mesh, eluointiaine etyyliasetaatii/n-heksaani-seos 1:1). Saadaan 6,1 g (68,3 %) bentsyyli-(3S,4S)-cis-4-syaani-2-okso-3-atsetidiini-karbamaattia, jonka sulamispiste on $163-165^{\circ}\text{C}$. MS: 245 (M^+).

d) 6,16 g (25 mmoolia) bentsyyli-3(3S,4S)-cis-4-syaani-2-okso-3-atsetidiini-karbamaattia liuotetaan 45 ml:aan dimetyylisulfoksidia ja käsitellään 5,58 ml:n kanssa 30 %:ista vetyperoksidin vesiliuosta. Lämpötilan palauduttua 25°C :seen seosta käsitellään 5 ml:n kanssa 1-norm. natriumhydroksidin vesiliuosta. Lämpötila kohoaa 55°C :seen. 45 minuuttisen sekoittamisen jälkeen muodostuu sakka. Siihen lisätään 20 ml etyyliasetaatia ja saadut kiteet suodatetaan erilleen. Kiteet pestään vesipitoisella etanolilla ja absoluuttisella eetterillä. Saadaan 2,48 g (37,5 %) bentsyyli-(3S,4S)-4-karbamoyyli-2-okso-3-atsetidiini-karbamaattia, jonka sulamispiste on $248-249^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}} = +13^{\circ}$ ($c = 1$ dimetyylisulfoksidissa).

Emäliuosta haihdutetaan osittain, jolloin erittyy edelleen 0,33 g tuotetta. Näin saatu emäliuos laimennetaan vedellä ja kromatografoidaan MCI-Gel'illä (elu-

ointiaineena etanoli/vesi-seos 3:7). Lopputuotteen kokonaissaanto on 3,0 g (45,4 %).

e) 7,9 g (30 mmoolia) bentsyyli-(3S,4S)-4-karbamoyyli-2-okso-3-atsetidiini-karbamaattia dispergoidaan 470 ml:aan absoluuttista dioksaania ja käsitellään 6,2 gramman (39 mmoolia) kanssa pyridiini-rikkidioksidikompleksia. Saatua suspensiota sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa, sen jälkeen sitä käsitellään 1,41 gramman (8,8 mmoolia) kanssa pyridiini-rikkidioksidi-kompleksia ja sekoitetaan edelleen tunnin ajan. Kun on lisätty 1,90 g (12 mmoolia) pyridiini-rikkidioksidi-kompleksia ja sekoitettu edelleen 2 tuntia, liuotin haihdutetaan pois vakuumissa ja jäännös liuotetaan 200 ml:aan vettä. Saatua vesiliuosta käsitellään 15 gramman (44,24 mmoolia) kanssa tetrabutyyli-ammoniumvetysulfaattia. Tämä vesiliuos uutetaan kaksi kertaa 250 ml:n erillä metyleenikloridia, sitten kuivataan natriumsulfaattilla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatu öljymäinen jäännös liuotetaan 150 ml:aan absoluuttista metanolia ja hydrataan 2,5 grammalla 10 %:ista palladiumhiiltä. Katalyytti suodatetaan pois ja liuos haihdutetaan kuiviin ja liuotetaan jälleen liuokseen, jossa on 70 ml muurahais-happoa 100 ml:ssa metyleenikloridia. 2 tunnin kuluttua liuotin haihdutetaan pois ja jäännöstä käsitellään 25 ml:n kanssa vettä. Saadaan 2,3 g (36 %) (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyyli-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappoa. Emäliuos kromatografioidaan MCI-Gel'illä (eluoointiaine: vesi-etanoli-seos 1:0 - 9:1), jolloin saadaan vielä 420 mg tuotetta. Kokonaissaanto 2,7 g (43,3 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 1779, 1696, 1633, 1485, 1288, 1250
 NMR (DMSO, ppm): 4,43 ja 4,72 (2 x 1H, 2d, 6Hz, CH-CH), 7,88 (2H, d, br., NH_2), 8,59 (3H, br., NH_3^+).

Esimerkki 33

Esimerkin 32 tai esimerkin 26 mukaisesti saadaan myös

(3S,4S)-3-[(Z)-2-[(5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyy-

li)}-2-(metoksi-imino)-asetamido}-4-karbamoyyli-2-okso-
1-atsetidiini-sulfonihappo-natriumsuolaa.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_9H_{10}N_7O_7S_2Na$:

C 26,03 H 2,43 N 23,61 %

5 saatu: C 26,02 H 2,59 N 23,32 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 3424, 3334, 1776, 1688, 1618, 1524, 1278

NMR (DMSO, ppm): 3,90 (3H,s, OCH_3), 4,45 (1H,d,6Hz,CH-
CONH₂), 5,40 (1H,dd,6 ja 9Hz, NH-CH), 7,30 (2H, br.,
NH₂), 8,10 (2H,br., NH₂), 8,8 (1H,d,9Hz,NH-CO).

10 Esimerkki 34

Samalla tavalla kuin esimerkissä 32 tai esimer-
keissä 26 ja 27 saadaan myös

(3S,4S)-3-[(Z)-2-[(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(1-
karboksi-1-metyylietoksi)imino]asetamido]-4-karbamoyyli-
15 2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappoa.

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{16}N_6O_9S_2$:

C 33,62 H 3,47 N 18,10 %

saatu: C 33,24 H 3,18 N 17,94 %.

20 IR (KBr, cm^{-1}): 3332, 3208, 2552, 1780, 1684, 1638,
1279, 1188.

NMR (DMSO, ppm): 1,44 (6H,s, $2 \times CH_3$), 4,34 (1H,d,6Hz,CH-
CONH₂), 5,33 (1H,dd,6 ja 9Hz,NH-CH-), 6,96 (1H,s,S-CH=),
7,40 (2H,br., d, 7Hz,CONH₂), 8,95 (1H,d,9Hz,CONH).

UV (etanoli): 292 nm (6846), 240 nm (12232).

25 Esimerkki 35

a) Samalla tavalla kuin esimerkissä 32 saadaan
(3S,4S)-3-amino-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-
yyli]-2-okso-1-atsetidiinisulfonihaposta ja 2-(2-amino-5-
tiatsolyyli)-2-(Z)-metoksi-imino-etikkahappo-2-bents-
30 tiatsolyyli-tioesteristä (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-
tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido]-4-(2,2-dime-
tyyli-1,3-dioksolan-4-yyli)-2-okso-1-atsetidiini-sulfoni-
happo-natriumsuolaa.

IR (KBr, cm^{-1}): 3429, 3345, 1770, 1673, 1620, 1531, 1253.

35 NMR (DMSO, ppm): 1,23 ja 1,33 ($2 \times 3H, 2s, 2 \times CH_3$), 3,83
(3H,s, OCH_3), 3,8-4,15 (4H,m,CH-CH-CH₂-), 5,22 (1H,dd,5,5
ja 9Hz, NH-CH), 6,75 (1H,s,S-CH=), 7,19 (2H,br., NH₂),
8,68 (1H,d,9Hz,NH-CO).

b) 740 mg (1,57 mmoolia) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido]-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappo-natriumsuolaa liuotetaan 40 ml:aan metanoli-vesi-seosta (1:1) ja sekoitetaan 12 tuntia 15 gramman kanssa tuotetta Amberlite IR 120 (pesty ensin metanolilla). Katalyytti suodatetaan erilleen ja liuotin haihdutetaan pois. Saadaan 300 mg (0,7 mmoolia, 44 %) (3S,4S)-2-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido]-4-[(R)-1,2-dihydroksietyyli]-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappo-natriumsuolaa.

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{14}N_5O_8S_2Na$:

C 30,62 H 3,27 N 16,24 %

saatu: C 32,03 H 3,98 N 15,89 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 3290, 1772, 1742, 1678, 1638, 1270, 1227, 1045.

NMR (DMSO, ppm): 3,2-4,15 (4H,m,CH-CH-CH₂), 3,52 (3H,s, OCH₃), 5,19 (1H,dd,6 ja 9Hz, NH-CH), 6,98 (1H,s,S-CH=), 7,1 (4H,br., NH₂, 2xOH), 9,23 (1H,d,9Hz,C=NH).

c) (3S,4S)-2-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido]-4-[(R)-1,2-dihydroksietyyli]-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappo-natriumsuolasta saadaan esimerkin 26 mukaisesti (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino)asetamido]-4-formyyli-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappo-natriumsuolaa.

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $C_{10}H_{10}N_5O_7S_2Na$:

C 30,08 H 2,52 N 17,54 %

saatu: C 31,27 H 3,02 N 17,67 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 3177, 1771, 1636, 1524, 1271.

NMR (DMSO, ppm): 3,93 (3H,s,OCH₃), 4,30 (1H,dd,4,0 ja 6Hz,CH-CHO), 5,14 (1H,dd,6,0 ja 8,0Hz,NH-CH), 5,5 (2H,br., NH₂), 6,77 (1H,s,S-CH=), 9,61 (1H,d,8Hz,NH-CO), 9,65 (1H, d,4,0Hz,CHO).

d) 400 ml (1 mmooli) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido]-4-formyyli-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihapponatriumsuolaa liuotetaan 400 ml:aan metanolia ja käsitellään 100 mg:n

(1,4 mmoolia) kanssa hydroksyyliamiini-hydrokloridia ja 0,1 ml:n (1,24 mmoolia) kanssa pyridiiniä. 2-tuntisen sekoittamisen jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja tuote kromatografoidaan silikageelillä (230-400 mesh, eluointiaineena metanoli/etyyliasetatti-seos 3:7). Osit-
 10 tain puhdistettu tuote kromatografoidaan sen jälkeen MCI-Gel[®]illä (eluenttina vesi). Saadaan 45 mg (10 %) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido]-4-[(E/Z)-(hydroksi-imino)metyyli]-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappoa.

15 Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $C_{10}H_{11}N_6O_7S_2Na$:

C 28,99 H 2,68 N 20,28 %

saatu: C 30,06 H 3,34 N 18,68 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 1775, 1655, 1622, 1531, 1286, 1216.

NMR (DMSO, ppm): 3,82 (3H,s, CH_3), 4,46 (1H,dd,5,5
 20 ja 8,0Hz, CH-CH=), 5,22 (1H,dd,6 ja 9Hz,NH-CH), 6,57 (1H,s,S-CH=), 7,18 (2H,br., NH_2), 7,32 (1H,d,8,0Hz,CH=N), 9,29 (1H,9Hz,NH-CO), 11,0 (1H,s,CH).

Lähtöyhdisteenä käytettävää (3S,4S)-3-amino-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa voidaan valmistaa seuraavasti:

e) 0,25 g (0,78 mmoolia) bentsyyli-(3S,4S)-cis-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia dispergoidaan 4 ml:aan pyridiiniä ja käsitellään 0,5 gramman (3,1 mmoolia) kanssa rikkitrioksidi-pyridiini-kompleksia. Reaktioseosta lämmitetään tunnin ajan. Liuos jäädytetään ja sen jälkeen sitä käsitellään 50 ml:n kanssa eetteriä. Eetteri dekantoidaan pois ja jäännökseen lisätään 300 ml vettä. Liuosta sekoitetaan 12 tuntia huoneen lämpötilassa, jolloin läsnä on ioninvaihtajaa Dowex 50 W (Na-muoto). Ioninvaihtaja

suodatetaan pois ja liuos haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Saadaan 325 mg (100 %) raakaa (3S,4S)-cis-3-bentsyylioksisiformamido-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa.

IR (KBr, cm^{-1}): 3329, 1775, 1724, 1698, 1526, 1257.

NMR (DMSO, ppm): 1,28 ja 1,35 (2 x 3H, 2s, 2 CH_3), 3,8 - 4,4 (4H, m, $\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2$), 4,99 (1H, dd, 6 ja 10 Hz, NH-CH), 5,15 (2H, s, $\text{N}-\text{CH}_2$), 7,45 (5H, s, C_6H_5), 7,5 (1H, d, 10 Hz, CONH).

f) (3S,4S)-cis-3-bentsyylioksisiformamido-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa hydrataan esimerkin 33 mukaisesti palladium-hiilellä, jolloin saadaan (3S,4S)-3-amino-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa.

Esimerkki 36

a) (3S,4S)-3-amino-4-metoksi-iminometyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihaposta ja 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-metoksi-imino-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteristä saadaan esimerkin 1 mukaisesti (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido]-4-metoksi-iminometyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa.

Alkuaineanalyysi:

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}$, laskettu: C 30,84 H 3,06 N 19,62 %
saatu: C 30,88 H 3,19 N 19,52 %.
IR (KBr cm^{-1}): 3424, 3336, 1772, 1671, 1622, 1532, 1274.

Lähtöyhdisteenä käytettyä (3S,4S)-3-amino-4-metoksi-iminometyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa voidaan valmistaa seuraavasti:

b) 3,0 g (7,5 mmoolia) bentsyyli-(3S,4S)-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-formyyli-2-okso-3-atsetidinyyli-karbamaattia liuotetaan 40 ml:aan metyleenikloridia ja käsitellään 0,7 gramman (8,5 mmoolia) kanssa 0-metyylihydroksyyliamiini-hydrokloridia ja 0,73 ml:n (9,0 mmoolia) kanssa pyridiiniä. Reaktioseosta sekoitetaan 2 päi-

vää huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen pestään vedellä ja keitsosuolaliuoksella. Natriumsulfaatilla kuivaamisen ja liuottimen haihduttamisen jälkeen aine kromatografioidaan (230-400 mesh, etyyliasetaatti/n-heksaani-seos 6:4). Saadaan 2,6 g (82 %) bentsyyli-(2S,4S)-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-[(metoksi-imino)metyyli]-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia (E/Z-isomeeri-seosta):

IR (KBr, cm^{-1}): 3290, 1772, 1686, 1210

MS: 319 ($\text{M}-\text{O}-\text{CH}_2\text{OH}$).

c) 11,9 g kaliumperoksidisulfaattia (44 mmoolia) ja 9,6 g dikaliumvetyfosfaattia dispergoidaan 110 ml:aan asetonitriiliä ja 350 ml:aan vettä. Seos lämmitetään 78°C :seen ja lisätään tiputtamalla liuos jossa on 11,8 g (27,6 mmoolia) bentsyyli-(3S,4S)-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-[(metoksi-imino)metyyli]-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia (E/Z-isomeeri-seosta) 300 ml:ssa asetonitriiliä. Dikaliumvetyfosfaattia lisäämällä liuoksen pH pidetään arvossa 7. 6-tuntisen kiehuttamisen jälkeen reaktioseos jäähdytetään, vesifaasi heitetään pois, orgaaninen faasi laimennetaan etyyliasetaatilla ja pestään peräkkäin vedellä, natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja keittosuolaliuoksella. Natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen liuotin haihdutetaan pois ja raaka seos kromatografioidaan (230-400 mesh, etyyliasetaatti/n-heksaani-seos 8:2), jolloin saadaan 1,7 g (27 %) bentsyyli-(3S,4S)-4-[(metoksi-imino)metyyli]-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia (E/Z-isomeeri-seosta). Sulamispiste $170-171^\circ\text{C}$.

IR (KBr, cm^{-1}): 3310, 3210, 1790, 1732, 1533, 1258.

d) 1,8 g (6,13 mmoolia) bentsyyli-(3S,4S)-4-[(metoksi-imino)metyyli]-2-okso-3-atsetidiini-karbamaattia (E/Z-isomeeri-seosta) liuotetaan 100 ml:aan absoluuttista dioksaania, käsitellään 1,26 gramman (7,9 mmoolia) kanssa rikkidioksidi-pyridiini-kompleksia ja sekoitetaan 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Kun on lisätty vielä 0,29 g (1,8 mmoolia) rikkitrioksidi-pyridiini-kompleksia, suspensiota sekoitetaan edelleen 1,5 tuntia.

Sen jälkeen kun on lisätty 0,39 g (2,45 mmoolia) rikki-
trioksidipyridiini-kompleksia ja sekoitettu edelleen
tunnin ajan, liuotin haihdutetaan pois vakuuissa ja
jäännöstä käsitellään 30 ml:n kanssa kyllästettyä nat-
riumvetykarbonaatti-liuosta. Saatu vesiliuos uutetaan
5 kaksi kertaa etyyliasetaatilla ja orgaaninen faasi heite-
tään pois. Vesifaasi haihdutetaan 10 ml:ksi ja kromatogra-
fioidaan (MCI-Gel; H₂O/etanoli-seos 1:0-9:1 - 7:3). Saa-
daan 1,36 g (58,5 %) (3S,4S)-3-[(bentsyylioksi)formamido]-
10 4-[(metoksi-imino)metyyli]-2-okso-1-atsetidiini-sulfo-
happoa (E/Z-isomeeri-seosta).

Alkuaineanalyysi:

$C_{13}H_{14}N_3O_7SNa$, laskettu: C 41,16 H 3,72 N 11,08 %
saatu: C 40,21 H 3,81 N 10,72 %.

15 IR (KBr, cm^{-1}): 3396, 3347, 1774, 1708, 1256.

e) Näin saatu (3S,4S)-3-[(bentsyylioksi)formami-
do]-4-[(metoksi-imino)metyyli]-2-okso-1-atsetidiini-sul-
fonihappo hydrataan samalla tavalla kuin esimerkin 26
viimeisessä kohdassa. Tällä tavalla saadaan (3S,4S)-3-
20 amino-4-metoksi-iminometyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfo-
nihappoa.

Esimerkki 37

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 (3S,4S)-3-
amino-4-metoksi-iminometyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfo-
25 haposta (E/Z-isomeeri-seosta) ja 2-[(5-amino-3-(1,2,4-
tiadiatsolyyli)]-2-(Z)-metoksi-imino-etikkahappo-2-bents-
tiatsolyyli-tioesteristä saadaan lopputuotteena (3S,4S)-
3-[(5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyli)]-2-(Z)-(metoksi-
imino)asetamido]-4-metoksi-iminometyyli-2-okso-1-atse-
30 tidiinisulfonylhappo-natriumsuolaa.

Alkuaineanalyysi:

$C_{10}H_{12}N_7O_7S_2Na$, laskettu: C 27,97 H 2,82 N 22,84
S 14,93

saatu: C 28,50 H 3,37 N 24,07 S 14,79.

35 IR (KBr, cm^{-1}): 3419, 1771, 1671, 1622, 1523, 1278.

Esimerkki 38

a) 378 mg (2,1 mmoolia) (3S,4R)-3-amino-4-metyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa liuotetaan 60 ml:aan asetoni/vesi-seosta 1:1 ja käsitellään 1,3 gramman (2,3 mmoolia) kanssa 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-1-(p\text{-nitrobentsyylioksikarbonyyli})-1\text{-metyylietoksi}]\text{-imino}\}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä ja 176 mg:n (2,1 mmoolia) kanssa natriumvetykarbonaattia. Reaktioseosta sekoitetaan 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Asetoni haihdutetaan pois vakuumissa ja jäännös suodatetaan. Saatua vesiliuos haihdutetaan kuiviin. Saadaan 115 mg (10 %) (3S,4R)-3- $\{[(Z)-2-(2\text{-amino-4-tiatsolyyli})-2-\{[1-(p\text{-nitrobentsyylioksikarbonyyli})-1\text{-metyylietoksi}]\text{-imino}\}] \text{-asetamido}\}$ -4-metyyli-2-oksi-1-atsetidiinisulfonihappo-natrium-suolaa amorfisena aineena.

IR (KBr, cm^{-1}): 3380, 1753, 1678, 1620, 1523, 1286, 1236. NMR (DMSO, ppm): 1,24 (3H,d,J=6Hz,CH-CH₃), 1,46 ja 1,50 (2x3H,2s, (CH₃)₂C), 3,99 (1H,m,CH-CH₃), 5,10 (1H,dd, J = 6 ja 9Hz, NH-CH), 5,33 (2H,s,O-CH₂), 6,69 (1H,s,S-CH=), 7,30 (2H,br., NH₂), 7,59-8,18 (4H,m,Ar), 9,26 (1H, d,9Hz,NHCO).

Edellä käytettyä 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-1-(p\text{-nitrobentsyylioksikarbonyyli})-1\text{-metyylietoksi}]\text{-imino}\}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyylitioesteriä voidaan valmistaa seuraavasti:

b) 33,0 g (136 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoetikkahappo-t-butyyliesteriä liuotetaan 500 ml:aan dimetyyliformamidia. Kun on lisätty 85,4 g (272 mmoolia) 2-bromi-2-metyylipropionihappo-4-nitrobentsyyliesteriä ja 75,2 g (544 mmoolia) hienoksi jauhettua kaliumkarbonaattia, reaktioseosta sekoitetaan 5 tuntia 45°C:ssa typpiatmosfäärin suojaamana. Reaktioseos jäädytetään huoneen lämpötilaan ja kaadetaan seokseen, jossa on 5 l vettä ja 2,5 l etyyliasettaattia. Orgaaninen faasi pestään 3 kertaa kaikkiaan 2,5 litralla vettä.

Vesi uutetaan 2,5 litralla etyyliasetaattia. Yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset kuivataan natriumsulfatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 42 g (66,4 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\langle\left\langle\text{(Z)}-(\text{p-nitrobentsyylioksi-karbonyyli})-1\text{-metyylietoksi}\right\rangle\text{imino}\right\rangle$ -etikkahappo-t-butyyliesteriä, jonka sulamispiste on 150,3°C.

c) 23,4 g (50,4 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\langle\left\langle\text{(Z)}-1-(\text{p-nitrobentsyylioksikarbonyyli})-1\text{-metyylietoksi}\right\rangle\text{imino}\right\rangle$ -etikkahappo-t-butyyliesteriä dispergoidaan 60 ml:aan trifluorietikkahappoa ja sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Saatu liuos haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan 200 ml:aan tolueenia ja haihdutetaan uudelleen kuiviin. Kun on lisätty 700 ml (280 mmoolia) 0,4-molaarista natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, pH säädetään etikkahapolla arvoon 3,8. Saostuneet kiteet suodatetaan erilleen ja kuivataan vakuumissa (0,05 mm) 50°C:ssa. Saadaan 17,3 g (84 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\langle\left\langle\text{(Z)}-1-(\text{p-nitrobentsyylioksikarbonyyli})-1\text{-metyylietoksi}\right\rangle\text{imino}\right\rangle$ -etikkahappoa, jonka sulamispiste on 194°C (hajoten).

Tuotteen vesipitoisuus pienennetään, liettämällä kaksi kertaa 100 ml:n eriin kuivaa asetonitriiliä ja haihduttamalla liuotin pois, kuivaamalla sen jälkeen 20 tuntia huoneen lämpötilassa ja vakuumissa (0,1 mm), arvoon 0,26 %, mikä on edullista seuraavan reaktion kannalta.

d) 16,4 g (40,2 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\langle\left\langle\text{(Z)}-1-(\text{p-nitrobentsyylioksikarbonyyli})-1\text{-metyylietoksi}\right\rangle\text{imino}\right\rangle$ -etikkahappoa dispergoidaan 250 ml:aan asetonitriiliä (kuivattu 3Å:n molekyyliseulalla). Kun on lisätty sekoittaen 5,6 ml (50,8 mmoolia) N-metyylimorfoliinia, lisätään, niin ikään sekoittaen, 16,0 g (48 mmoolia) 2,2-ditio-bis-bentstiatsolia ja 9,2 ml (44,4 mmoolia) trietyylifosfiittia. Saatu suspensio värjäytyy voimakkaan keltaiseksi. Sen jälkeen kun on sekoitettu tunnin

ajan huoneen lämpötilassa reaktioseos jäädytetään 0°C:seen, saadut kiteet suodatetaan erilleen tunnin kuluttua ja kuivataan 50°C:ssa vakuumissa (0,1 mm). Saadaan 16,1 g (72,2 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\langle\langle$ (Z)-1-(p-nitrobentsyylioksimetonyyli)-1-metyylietoksi $\rangle$ imino $\rangle$ -etikka-

5 happo-2-bentstiatsolyylitioesteriä, jonka sulamispiste on 162-164°C.

Esimerkki 39

115 mg (0,19 mmoolia) (3S,4R)-3- $\langle$ (Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\langle$ 1-(p-nitrobentsyylioksimetonyyli)-1-metyylietoksi $\rangle$ imino $\rangle$ asetamido $\rangle$ -4-metyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa liuotetaan 40 ml:aan vesi/tetrahydrofuraani-seosta 1:1 ja hydrataan 12 tuntia 300 ml:lla 10 %:ista palladium-hiiltä. Katalyytti suodatetaan erilleen ja liuotin haihdutetaan pois vakuumissa. Saatu öljy kromatografoidaan (230-400 mesh, liuottimena seos kloroformi/metanoli/n-propanoli/vesi 4:6:1:4). Saadaan 28,6 mg (33 %) (3S,4R)-3- $\langle$ (Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\langle$ (1-karboksi-1-metyylietoksi)imino $\rangle$ asetamido $\rangle$ -4-metyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa.

20 IR (KBr, cm⁻¹): 3297, 2984, 2683, 1763, 1675, 1631, 1535, 1276.

NMR (DMSO, ppm): 1,1 ja 1,20 (6H, 2s, 2xCH₃), 1,45 (3H, d, 3,5Hz, CH-CH₃), 4,0 (1H, m, CH-CH₃), 5,05 (1H, dd, 6 ja 9Hz, NH-CH), 6,75 (1H, s, S-CH=), 7,20 (3H, br., NH₃⁺), 9,15 (1H, d, 9Hz, CONH).

Esimerkki 40

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 on mainittu (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyylioksimetonyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihaposta ja 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\langle\langle$ (Z)-(t-butoksimetonyyli)-metoksi $\rangle$ imino $\rangle$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteristä saadaan reaktiotuotteena (3S,4S)-3- $\langle$ (Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\langle$ (t-butoksimetonyyli)metoksi $\rangle$ imino $\rangle$ asetamido $\rangle$ -4-karbamoyylioksimet-

35

tyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamiini-suolaa. Tämä liuotetaan etanoliin (noin 4 %:iseksi). Lisäämällä ekvivalenttimäärä 2-norm. natrium-2-etyyli-kaproatin etyyliasetaattiliuosta, 2 til. osaa asetonia ja 4 til.osaa dietyylieetteriä tuote saostuu natrium-suolana.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, ppm): 9,15 (d, $J=9,5$ Hz, 1H); 7,20 (s, br, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,46 (s, br, 2H); 5,28 (dd, $J=4$ Hz, $J=9$ Hz, 1H); 4,53 (s, 2H); 4,0-4,3 (m, 3H); 1,43 (s, 9H).

Lähtöaineena käytettyä 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-(t\text{-butoksikarbonyyli})\text{metoksi}]/\text{imino}\}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä voidaan valmistaa seuraavasti:

A. 245 g (1,0 moolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-(hydroksi-imino)etikkahappoa dispergoidaan huoneen lämpötilassa 2,2 litraan dimetyyliformamidia ja lisätään 245 g (1,13 moolia) p-nitrobentsyylibromidia ja 170 g (1,13 moolia) natriumjodidia. Reaktioseosta sekoitetaan typpi- tai argonatmosfäärin suojaamana 12 tuntia. Saatuun ruskeaan liuokseen lisätään 190 ml (1,29 moolia) t-butyylibromiasetaattia ja 386 ml (2,25 moolia) n-etyyllidi-isopropyliamiinia. Tunnin huoneen lämpötilassa sekoittamisen jälkeen reaktioseos kaadetaan 8 litraan vettä, ja koko seos uutetaan 4 litralla etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatifaasi pestään 3 litralla vettä. Vesifaasisit uutetaan kahtena eränä 5 litralla etyyliasetaatilla. Yhdistetyt etyyliasetaatii-faasisit konsentroidaan 1 litraksi ja jäädytetään jäähauteessa. Tällöin muodostuneet kiteet suodatetaan erilleen, pestään kylmällä etyyliasetaatilla ja eetterillä ja kuivataan vakuumissa 50°C :ssa. Saadaan 248 g (57 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-(t\text{-butoksikarbonyyli})\text{metoksi}]/\text{imino}\}$ -etikkahappo-p-nitrobentsyyliesteriä.

Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ (436,447).

C 49,54 H 4,62 N 12,84 S 7,35 %

saatu: C 49,57 H 4,69 N 12,73 S 7,30 %.

109 g (0,25 moolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-
 [/(Z)-(t-butoksikarbonyyli)metoksi]-imino]-etikkahappo-
 p-nitrobentsyyliesteriä dispergoidaan 2 litraan meta-
 nolia. Kun on lisätty 42 ml (0,30 moolia) trietyyliamiini-
 5 nia ja 55 g Raney-nikkeliä, seosta ravistellaan vetyat-
 mosfäärissä 2 1/2 tuntia. Vetyä kuluu 20,5 litraa. Kata-
 lyytti poistetaan suodattamalla piimaan läpi ja suodos
 haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 600 ml:aan vet-
 tä ja uutetaan 2 x 1000 ml:lla etyyliasetaattia. Etyyli-
 10 asetaatti-faasit pestään 2 x 200 ml:lla vettä. Vesifaasit
 yhdistetään, suodatetaan ja sekoittaen lisätään noin 250 ml
 1-norm. suolahappoa (pH 3). Saadut kiteet suodatetaan
 erilleen, pestään asetonitriilillä ja vedellä ja kuiva-
 taan vakuuissa 45°C:ssa 16 tuntia. Näin saatu kiteinen
 15 aine sisältää noin 5 % vettä. Käsittelemällä isopropanolin
 kanssa vesipitoisuus vähenee 0,9 %:ksi. Tätä varten 5 %
 vettä sisältävät kiteet dispergoidaan 100 ml:aan kuivaa
 isopropanolia, sekoitetaan 12 tuntia huoneen lämpötilassa
 ja kuivataan 16 tuntia vakuuissa 45°C:ssa. Saadaan 67 g
 20 (89 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[/(Z)-(t-butoksikar-
 bonyyli)-metoksi]-imino]-etikkahappoa.

Laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{15}N_3O_5S$ (301,324).

C 43,85 H 5,02 N 1,396 S 10,64

saatu: C 43,73 H 5,06 N 1,373 S 10,42

H₂O 0,89.

Lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti:

B. 84 g diketeeniä liuotetaan 250 ml:aan tetra-
 kloorimetaania ja jäädytetään -27°C:seen. Liuos same-
 nee. Siihen johdetaan 5 tunnin kuluessa sekoittaen hi-
 30 taasti 71 g kloorikaasua, jolloin lämpötila pidetään jääh-
 dyttämällä välillä -20 - -30°C. Saatu kirkas liuos lisä-
 tään hitaasti tunnin kuluessa liuokseen, jossa on 58 g
 allyylialkoholia 250 ml:ssa tetrakloorimetaania ja 80,5 ml
 pyridiiniä ja jota pidetään sekoittaen 0° - -5°C:ssa.

35 Kun sen jälkeen on lisäksi sekoitettu jäädyttämättä

15 minuuttia, saostunut pyridiinihydrokloridi suodataan erilleen ja pestään 100 ml:lla tetrakloorimetaania. Tetrakloorimetaaniliuos pestään 2 x 300 ml:lla vettä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännös tislataan; saadaan 136 g (77 %) alkyyli-4-kloori-asetoasettaattia värittömänä nesteenä, jonka kiehumispiste on 61-69°C (0,1 mm Hg).

Liuokseen, jossa on 35,2 g alkyyli-4-kloori-asetoasettaattia 34 ml:ssa etikkahappoa, lisätään tiputtamalla 45 minuutin kuluessa sekoittaen ja jäädyttäen liuos, jossa on 14,6 g natriumnitriittiä 21 ml:ssa vettä. Lisäyksen aikana lämpötila putoaa vähitellen 0°C:sta -15°C:seen. Tämän jälkeen sekoitetaan 2 tuntia -15°C:ssa. 30°C:seen esilämmitettyyn liuokseen, jossa on 15,2 g tioureaa 120 ml:ssa vettä, lisätään saatua liuosta sellaisella nopeudella, että reaktiolämpötila pysyy noin 30-35°C:ssa. Kun on vielä sekoitettu 7 tuntia saatu kiteinen sakka suodatetaan erilleen, pestään peräkkäin vedellä, asetonitriilillä ja eetterillä ja kiteytetään asetonitriilistä. Saadaan 21,8 g (48 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-hydroksi-imino-etikkahappo-allyyliesteriä, jonka sulamispiste on 184-185°C.

Liuosta, jossa on 20,4 g 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoetikkahappo-allyyliesteriä 100 ml:ssa dimetyylisulfoksidia ja 100 ml:ssa asetonia, sekoitetaan yhdessä 30 gramman kanssa kaliumkarbonaattia ja 19,5 ml:n kanssa t-butyylibromiasetaattia 5 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen kun asetoni on haihdutettu pois vakuumissa (hauteen lämpötila 50°C) lisätään 600 ml etyyliasetaattia ja liuosta pestään jäävedellä kunnes reaktio on neutraali, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Saadaan kiteistä, kellertävää jäännöstä, joka dispergoidaan di-isopropyylieetteriin, suodatetaan ja kuivataan vakuumissa. Saadaan 20,1 g (65,5 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-(t-butoksikarbonyyli)-metoksi]-

imino}-etikkahappo-allyyliesteriä, jonka sulamispiste on 135-136°C.

Seokseen, jossa on 19 g 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-(t\text{-butoksikarbonyyli})\text{metoksi}]\text{imino}\}$ -etikkahappo-allyyliesteriä 500 ml:ssa etyyliasetaattia, lisätään sekoittaen peräkkäin 0,09 g palladiumkloridia, 0,46 ml trietyylifosfiittia ja 30 ml natrium-2-etyyli-kaproatiliuosta (2-norm. liuos etyyliasetaatissa). Sen jälkeen kun on sekoitettu neljä tuntia huoneen lämpötilassa lisätään 500 ml vettä ja 100 ml kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta. Vesiliuos erotetaan, pestään 100 ml:lla etyyliasetaattia ja tehdään happameksi 2-norm. suolahapon vesiliuoksella pH-arvoon 2. Kiteinen sakka suodatetaan erilleen, pestään peräkkäin vedellä, asetonitriilillä ja eetterillä ja kuivataan vakuumissa. Saadaan 14,6 g (87 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-(t\text{-butoksikarbonyyli})\text{metoksi}]\text{imino}\}$ -etikkahappoa, jonka sulamispiste on 175-176°C (hajoten).

Muita lähtöaineen valmistusmenetelmiä ovat seuraavat:

C. 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-(t\text{-butoksikarbonyyli})\text{metoksi}]\text{imino}\}$ -etikkahappo-allyyliesterin annetaan reagoida edellä olevan kohdan B mukaisesti, käyttämällä kuitenkin palladiumkloridin asemesta 0,12 g palladiumasetaattia. Identtisen jatkokäsittelyn jälkeen saadaan 14,5 g (86,3 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-(t\text{-butoksikarbonyyli})\text{metoksi}]\text{imino}\}$ -etikkahappoa, jonka sulamispiste on 171-172°C.

D. 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-(t\text{-butoksikarbonyyli})\text{metoksi}]\text{imino}\}$ -etikkahappo-allyyliesterin annetaan reagoida edellä olevan kohdan C mukaisesti, käyttämällä kuitenkin trietyylifosfiitin asemesta 0,695 g trifenyylifosfiinia. Saadaan 3,4 g (79,7 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{[(Z)-(t\text{-butoksikarbonyyli})\text{metoksi}]\text{imino}\}$ -etikkahappoa, jonka sulamispiste on 167-169°C.

E. Suspensiota, jossa on 1,4 g 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-(t-butoksikarbonyyli)-metoksi]-imino]-etikkahappo-allyyliesteriä, 86 mg palladium-hiiltä (5 %), 0,033 ml trietyylifosfiittia ja 2,25 ml natrium-2-etyylikaproaattiliuosta (2-norm. etyyliasetaatissa) 50 ml:ssa etyyliasetaattia, sekoitetaan 12 tuntia 60°C:ssa. Huoneen lämpötilaan jäähtymisen jälkeen reaktioseosta jatkokäsitellään edellä olevan kohdan B mukaisesti. Saadaan 0,81 g (65,5 %) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-(t-butoksikarbonyyli)-metoksi]-imino]-etikkahappoa, jonka sulamispiste on 174-175°C.

F. 3,41 g (2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-(t-butoksikarbonyyli)-metoksi]-imino]-etikkahappo-allyyliesteriä dispergoidaan 100 ml:aan etyyliasetaattia ja lisätään 250 mg trifenyylifosfiinia ja 250 mg tetrakis-(trifenyylifosfiini)-palladiumia. Saatuun liuokseen lisätään 5,5 ml natrium-2-etyylikaproaattiliuosta (2-norm. liuos etyyliasetaatissa). Lyhyen ajan kuluessa syntyy paksu liete, joka ei ole sekoitettavissa. Seoksen oltua paikoillaan huoneen lämpötilassa 15 minuuttia sitä ravistellaan kerran 100 ml:n kanssa vettä ja kerran 30 ml:n kanssa kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta; vesiliuokset yhdistetään ja pestään kerran 50 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistettyjen vesiliuosten pH säädetään 2-nomr. suolahapon vesiliuoksella arvoon 2. Kiteinen sakka suodatetaan erilleen ja pestään peräkkäin vedellä, asetonitriilillä ja eetterillä. Saadaan 2,4 g 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-(t-butoksikarbonyyli)-metoksi]-imino]-etikkahappoa, jonka sulamispiste on 167-169°C (hajoten).

G. 3,41 g 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-(t-butoksikarbonyyli)-metoksi]-imino]-etikkahappo-allyyliesteriä dispergoidaan 100 ml:aan etyyliasetaattia ja lisätään 18 mg palladiumkloridia ja 0,083 ml trietyylifosfiittia. Sen jälkeen kun on lisätty 1,2 ml N-metyyli-

morfoliinia sekoitetaan 48 tuntia huoneen lämpötilassa, jolloin alkaa hidas kiteytyminen. Seoksen annetaan olla paikoillaan 4 päivää, sakka suodatetaan erilleen imussa, pestään etyyliasetaatilla ja kuivataan vakuumissa. Saa-

5

daan 3,52 g 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-(t-butoksi-

karbonyyli)metoksi]-imino]-etikkahapon N-metyylimorfo-

liini-suolaa.

Raaka suola suspendoidaan 100 ml:aan kuivaa ase-

tonitriiliä. Lisätään peräkkäin ja sekoittaen 0,49 ml

10 N-metyylimorfoliinia ja 3,32 g 2,2'-ditiobentsotiatsolia

ja saatu suspensio jäädytetään 5^o:seen. 4 tunnin ku-

luessa lisätään sitten tiputtamalla liuos, jossa

on 2,5 ml trietyylifosfiittia 30 ml:ssa kuivaa aseto-

nitriiliä. Kun on sekoitettu vielä 30 minuuttia saatu

15 keltainen suspensio jäädytetään -10^o:seen. Kiteet suoda-

tetaan erilleen imussa ja pestään kylmällä asetonitrii-

lillä ja eetterillä. Saadaan 1,9 g 2-(2-amino-4-tiatso-

lyyli)-2-[(Z)-(t-butoksikarbonyyli)metoksi]-imino]-

etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä, jonka sulamis-

20 piste on 142-143^oC (hajoten).

54,2 g (180 mmoolia) 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-

[(Z)-(t-butoksikarbonyyli)-metoksi]-imino]-etikkahappoa

dispergoidaan 1,4 litraan kuivaa asetonitriiliä. Lisä-

tään sekoittaen 29,6 ml (270 mmoolia) N-metyylimorfo-

25 liinia, ja sen jälkeen 72,1 g (216 mmoolia) 2,2'-ditio-

bisbentsotiatsolia. Saatu suspensio jäädytetään 0^oC:seen.

4 1/2 tunnin kuluessa lisätään sitten liuos, jossa

on 53,8 ml (314 mmoolia) trietyylifosfiittia 350 ml:ssa

kuivaa asetonitriiliä. Kun seosta on sekoitettu vielä 30 mi-

30 nuuttia saatu keltainen suspensio jäädytetään -10^oC:seen.

Kiteet suodatetaan erilleen ja pestään kylmällä aseto-

nitriilillä ja eetterillä. Saadaan 59,7 g (73,6 %) 2-

(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-(t-butoksikarbonyyli)-

metoksi]-imino]-etikkahappo-2-bentstiatsolyylitioesteriä.

35 Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle C₁₈H₁₈O₄S₃ (450,561):

C 47,99 H 4,03 N 12,44 S 21,35 %

saatu: C 47,88 H 4,34 N 12,34 S 21,02 %.

Esimerkki 41

- 71,8 g (0,3 moolia) (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa dispergoidaan 1,5 litraan metyleenikloridia ja lisätään sekoit-
 taen 45,6 g (0,45 moolia) trietyyliamiinia ja 148,6 g
 (0,33 moolia) 3-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-(t-butok-
 sikarbonyyli)-metoksi]-imino]-etikkahappo-2-bentstiatso-
 lyyli-tioesteriä. Reaktioseosta sekoitetaan 5 tuntia
 huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen lisätään 1,5 litraa
 vettä, vesifaasi eroitetaan, uutetaan kaksi kertaa
 250 ml:lla metyleenikloridia ja tehdään happameksi li-
 säämällä 850 ml 37 %:ista. 2-tuntisen huoneen lämpötilas-
 sa tapahtuneen sekoittamisen jälkeen saatu suspensio jääh-
 dytetään 0°C:seen ja sekoitetaan edelleen 1/2 tuntia. Sak-
 ka suodatetaan erilleen, pestään peräkkäin 1000 ml:lla
 kylmää vettä, 1000 ml:lla metanolia ja 1000 ml:lla eet-
 teriä ja kuivataan 12 tuntia 40°C:ssa 10 mm Hg.N vakuu-
 missa. Saadaan 111 g (79,3 %) raakaa (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-
 amino-4-tiatsolyyli)-2-[(karboksimetoksi)-imino]-asetami-
 do]-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfoni-
 happoa, jonka sulamispiste on 207°C, $[\alpha]_D^{20} = -46,2^\circ$
 (c = 1 dimetyylisulfoksidissa).
- Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle C₁₂H₁₄N₆O₁₀S₂.
 C 30,90 H 3,03 N 18,02 S 13,75 %
 saatu: C 28,23 H 3,81 N 16,18 S 12,26,
 H₂O 3,61 %;
- korjattu vedettömäksi
- aineeksi C 29,29 H 3,53 N 16,79 S 12,72 %.
- Analyyttinen näyte antaa seuraavat arvot:
 $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$ (c = 1 vedessä); korjattu vedettömäksi
 aineeksi -42,5° (c = 0,9 vedessä).
 $[\alpha]_D^{20} = -43,5^\circ$ (c = 1 dimetyylisulfoksidissa); korjat-
 tu vedettömäksi aineeksi -47,4° (c = 0,9 vedessä).

IR (KBr, cm^{-1}): 3458, 3428, 3354, 3291, 1777, 1712, 1648, 1617, 1557, 1531.

^1H -NMR (DMSO, ppm); 3,9-4,4 (3H,m,CH-CH₂-O), 4,79 (2H,s,O-CH₂-COOH), 5,30 (1H,dd,5 ja 9 Hz, NH-CH-CH);
 5 6,5 (6H,br., NH₃⁺, NH₂, COOH), 6,90 (1H,s,H-tiatsoli),
 9,45 (1H,d,9 Hz, CO-NH).

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle C₁₂H₁₄N₆O₁₀S₂:

C 30,90 H 3,03 N 18,02 S 13,75 %

saatu: C 28,39 H 3,43 N 16,44 S 12,47 %

10 H₂O 8,14 %;

korjattu vedettömäksi

aineeksi C 30,91 H 2,74 N 17,90 S 13,58 %.

Esimerkki 42

15 110 g (0,235 moolia) raakaa (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(karboksimetoksi)-imino]-asetamido]-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonylhappoa, saatu esimerkin 41 mukaisesti, dispergoidaan 4,7 litraan metanolia ja käsitellään 72,3 ml:n (0,518 moolia) kanssa trietyyliamiinia ja 282,9 ml:n (0,566 moolia)
 20 kanssa 2-norm. natrium-2-etyylikaproaatin etyyliasetaattiliuosta. Saatua liuosta sekoitetaan 10 minuuttia, laimennetaan 9 litralla asetonia ja konsentroidaan 3 litraksi. Jäljelle jäävä suspensio laimennetaan 3 litralla asetonia, suodatetaan ka kiteinen suola pestään eetterillä ja kuivataan. Saadaan 108,59 g (90,5 %) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(karboksimetoksi)-imino]-asetamido]-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonylhappo-dinatriumsuolaa. Tämä raaka suola liuotetaan 420 ml:aan vettä. Siihen lisätään 1050 ml etanolia ja sen jälkeen (muutaman minuutin kuluttua) vielä 210 ml etanolia. Liuos samenee ja sitä sekoitetaan tunnin ajan.
 30 Nyt lisätään tiputtamalla 2 tunnin kuluessa 1770 ml etanolia. Vielä tunnin jatkuneen sekoittamisen ja 0°C:seen jäädyttämisen jälkeen sakka suodatetaan erilleen ja pestään etanolilla. Saadut kiteet dispergoidaan 170 ml:aan
 35

etanolia ja 680 ml:aan eetteriä, suodatetaan erilleen ja pestään eetterillä. Tehokkaassa vakuuissa ja 40°C:ssa kuivaamisen jälkeen saadaan 102,9 g (85,5 %) (3S,4S)-3-
 5 $\{(\text{Z})\text{-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-}\{(\text{karboksimetoksi})\text{-imino}\}\text{-asetamido}\}\text{-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-dinatriumsuolaa.}$

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}_2$:

C 28,24 H 2,37 N 16,47 S 12,56 %

saatu: C 28,18 H 2,63 N 16,34 S 12,21

H₂O 1,02 %;

korjattu vedettömäksi

aineksi: C 28,46 H 2,65 N 16,50 S 12,33 %

$[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ (c = 1 vedessä)

IR (KBr, cm⁻¹): 1777, 1712, 1648, 1617, 1557, 1417

15 UV (H₂O; $\lambda_{\text{maks.}}(\xi)$): 295 nm (6850), 233 nm (12330)

¹H-NMR (D₂O, ppm): 4,2-4,8 (5H,m,CH-CH₂-O-CO, O-CH₂-COONa),
 5,6 (1H,d, 5,5 Hz, O=C-CH), 7,05 (1H,s, H-tiatsoli).

Esimerkki 43

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 on mainit-
 20 tu 191 mg:sta (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa ja 2- $\{5\text{-(1-t-butoksiformamido)-3-(1,2,4-tiadiatsolyyli)}\}\text{-2-}\{(\text{Z})\text{-(t-butoksikarbonyyli)-metoksi}\}\text{-imino}\}\text{-etikkahappo-2-bentstiatsolyylitioesteristä}$ saadaan reaktiotuotteena 355 mg (3S,4S)-3-
 25 $\{(\text{Z})\text{-2-}\{(\text{t-butoksikarbonyyli)-metoksi}\}\text{-imino}\}\text{-2-}\{5\text{-(1-t-butoksiformamido)-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli}\}\text{-asetamido}\}\text{-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamiinisuolaa.}$

¹H-NMR (DMSO, ppm); 9,1 (d, J=9 Hz, 1H), 6,30 (s, br, 2H);

30 5,24 (dd, J=4 Hz, J=9 Hz, 1H); 4,63 (s, 2H); 4,0-4,3 (m, 3H); 3,04 (q, J=7,3 Hz, 6H); 1,53 (s, 9H); 1,44 (s, 9H); 1,16 (t, J=7,3 Hz, 9H).

Lähtöyhdisteenä käytettyä 2- $\{5\text{-(1-t-butoksiformamido)-metoksi}\}\text{-imino}\}\text{-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä}$ voidaan valmistaa seuraavasti:

35

2 g 2- $\{5-(1-t\text{-butoksiformamido})-3-(1,2,4\text{-tiadiatsolyyli})\}$ -2- $\{[(Z)-(t\text{-butoksikarbonyyli})\text{-metoksi}]\text{-imino}\}$ -etikkahappoa ja 2 g 2,2-ditio-bis-bentsotiatsolia suspendoidaan 50 ml:aan asetonitriiliä ja 0,7 ml:aan

5 N-metyylimorfoliinia ja sekoittaen tunnin kuluessa lisätään 1,1 ml trietyylifosfiittia 10 ml:ssa asetonitriiliä. Tämän jälkeen seos liuotetaan etyyliasetaattiin, pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin.

Jäljelle jäävä keltainen öljy kromatografoidaan silikaageelillä. Tioesteri kiteytyy heksaanista (0,8 g). Saadaan 2- $\{5-(1-t\text{-butoksiformamido})-3-(1,2,4\text{-tiadiatsolyyli})\}$ -2- $\{[(Z)-(t\text{-butoksikarbonyyli})\text{-metoksi}]\text{-imino}\}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyylitioesteriä, jonka sulamispiste on 115-120°C.

15 Analyysi, laskettu: C 47,96 H 4,57 N 12,70 S 17,43 %

saatu: C 48,06 H 4,83 N 12,46 S 17,77 %.

Esimerkki 44

804 mg (2 mmoolia) 2- $\{5-(1-t\text{-butoksiformamido})-3-(1,2,4\text{-tiadiatsolyyli})\}$ -2- $\{[(Z)-(t\text{-butoksikarbonyyli})\text{-metoksi}]\text{-imino}\}$ -etikkahappoa liuotetaan 30 ml:aan metyleenikloridia ja käsitellään 0,25 ml:n (2,05 mmoolia) kanssa 1-kloori-N,N,2-trimetyyli-1-propeeniamiinia, sen jälkeen 0,57 ml:n (2,05 mmoolia) kanssa trietyyliamiinia ja 478 mg:n (2 mmoolia) kanssa (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa. Reaktioseosta sekoitetaan 12 tuntia ja sen jälkeen haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä käsitellään liuoken kanssa, jossa on 370 mg natriumvetykarbonaattia 30 ml:ssa vettä. Raaka seos kromatografoidaan MCI-Gel'illä (eluenttina

25 %:inen metanolin vesiliuosta); saadaan 406 mg (34 %) (3S,4S)-3- $\{[(Z)-2-\{5\text{-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli}\}\text{-2-}\{[(t\text{-butoksikarbonyyli})\text{-metoksi}]\text{-imino}\}\text{-asetamido}\}\text{-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamiinisuolaa}.$

35 Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{36}N_8O_{10}S_2$:

C 40,38 H 5,81 N 17,94 %

saatu: C 40,31 H 5,70 N 17,99 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, ppm): 1,17 (9H,t,7,5 Hz, $3\times\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42 (9H,s, $3\times\text{CH}_3$), 3,09 (6H,q, $J=7,5$ Hz, $3\times\text{CH}_2$), 4,10 (3H,m, CH- CH_2), 4,60 (2H,s, N-O- CH_2), 5,25 (1H,dd, $J=5$ ja 9 Hz, NH-CH), 6,30 (2H,s, NH_2), 8,10 (2H,s, NH_2), 9,0 (1H,d, $J=9$ Hz, NH-CH).

Esimerkki 45

314 mg (0,502 mmoolia) (3S,4S)-3- ζ (Z)-2- ζ 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli ζ -2- ζ (t-butoksikarbonyyli)-metoksi ζ -imino ζ -asetamido ζ -4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-trietyyliamiinisuolaa liuotetaan 0°C:ssa 5 ml:aan 3,5-norm. suolahapon vesiliuosta. Reaktioseosta sekoitetaan 2 päivää 0°C:ssa. Liuotin haihdutetaan pois vakuumissa ja jäännös liuotetaan 15 ml:aan etanoli/vesi-seosta (2:1) ja käsitellään 2 ml:n kanssa 2-norm. natrium-2-etyylikaproaatin etikkaesteriliuosta. Reaktioseos konsentroidaan ja kromatografoidaan MCI-Gel'illä (eluenttina vesi). Saadaan 135 mg (53 %) (3S,4S)-3- ζ (Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2- ζ (karboksimetoksi)-imino ζ -asetamido ζ -4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-dinatriumsuolaa. Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}_2\cdot\text{NaCl}$:

C 23,41 H 1,81 N 17,20 S 11,03, Cl 6,52 %
saatu: C 23,19 H 1,95 N 17,21 S 11,15 , Cl 6,22 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 1767, 1664, 1614

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, ppm): 4-4,20 (3H,m, CH- CH_2), 4,30 (2H,s, N-O- CH_2), 5,27 (1H,dd, $J=5$ ja 10 Hz, NH-CH), 6,50 (2H,br, NH_2), 8,11 (2H,s, NH_2), 10,90 (1H,d, $J=10$ Hz, NH-CH).

Esimerkki 46

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 on mainittu 352 mg:sta (1,5 mmoolia) (3S,4S)-3-amino-4- ζ (E)-2-karbamoyylivinyyli ζ -2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa ja 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-metoksi-iminoetikka-happo-2-bentstiatsolyyli-tioesteristä saadaan 180 mg (27 %) (3S,4S)-3- ζ (Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(me-

toksi-imino)asetamido]-4-[(E)-karbamoyylivinyyli]-2-okso-
l-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa.

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $C_{12}H_{13}N_6O_7S_2Na$:

C 32,72 H 2,98 N 19,08 %

5 saatu: C 32,68 H 2,91 N 18,93 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 1769, 1675, 1648, 1613

¹H-NMR (DMSO, ppm): 3,80 (3H,s,OMe), 4,55 (1H,dd,J=6 ja 7,5 Hz, NH-CH-CH), 5,30 (1H,dd,J=6 ja 9 Hz, NH-CH-CH), 6,20 (1H,d,J=16 Hz, =CH-C(=O)NH₂), 6,70 (1H,dd,J=7,5 ja 16 Hz, CH=CH-C(=O)NH₂), 6,80 (1H,s,H-tiatsoli), 7,0-7,5 (4H,br,2xNH₂), 9,40 (1H,d,J=9 Hz, NH-CH).

Lähtöyhdisteenä käytettyä (3S,4S)-3-amino-4-[(E)-2-karbamoyylivinyyli]-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa voidaan valmistaa seuraavasti:

59,08 g (0,175 mmoolia) (3S,4S)-3-amino-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]-2-atsetidinonia käsitellään litrassa dioksaania, jossa on 16,4 g kaliumkarbonaattia, 46,9 gramman (0,215 moolia) kanssa di-t-butyylidikarbonaattia. 4-tuntisen sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa saatu sakka suodatetaan erilleen ja suodos haihdutetaan kuiviin va-
kuumissa. Jällelle jäävä öljymäinen jäännös kiteytetään uudelleen metyleenikloridi/n-heksaani-seoksesta. Saadaan 64,5 g (84,4 %) t-butyyli-(3S,4S)-1-(2,4-dimetoksibent-
syyli)-4-[(R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli]-3-atseti-
diinikarbamaattia.

76,8 g (0,176 moolia) t-butyyl-(3S,4S)-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-((R)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli/-3-atsetidiinikarbamaattia liuotetaan 500 ml:aan tetrahydrofuraania ja 350 ml:aan vettä ja lämmitetään 13,0 gramman kanssa p-tolueenisulfonihappoa 24 tuntia 60°C:ssa. Reaktioseos jäähdytetään ja neutraloidaan 10 %:isella kaliumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 300 ml:aan dioksaania ja käsitellään 21,8 gramman (0,1 moolia) kanssa di-t-

butyylidikarbonaattia ja 7,63 gramman kanssa kaliumkarbonaattia. Reaktioseosta sekoitetaan 24 tuntia huoneen lämpötilassa ja suodatetaan. Sen jälkeen liuotin haihdutetaan pois. Raaka tuote kiteytetään uudelleen asetonitrilistä. Saadaan 61,3 g (88 %) t-butyylimetoksi-
 5 (2,4-dimetoksibentsyyli)-4-[(R)-1,2-dihydroksietyyli]-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia.

5,0 g (12,6 mmoolia) t-butyylimetoksi-
 10 (2,4-dimetoksibentsyyli)-4-[(R)-1,2-dihydroksietyyli]-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia liuotetaan 50 ml:aan metanolia ja käsitellään liuoksen kanssa, jossa on 2,95 g (13,8 mmoolia) natriummetaperjodaattia 30 ml:ssa vettä. Liuoksen pH pidetään arvossa 6,0 lisäämällä kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta. 30 minuuttisen sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa muodostunut natrium-
 15 jodaatti suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin ja pestään keittosuolan vesiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Öljymäinen jäännös kiteytetään
 20 eetteristä; saadaan 2,70 g (58,8 %) t-butyylimetoksi-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)-4-formyyli-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia.

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{24}N_2O$:

C 59,33 H 6,64 N 7,69 %

25 saatu: C 59,08 H 6,91 N 7,38 %.

4,0 g (11 mmoolia) t-butyylimetoksi-
 30 (2,4-dimetoksibentsyyli)-4-formyyli-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia liuotetaan 300 ml:aan metyleenikloridia ja liuosta käsitellään lisäämällä tputtamalla liuos, jossa on 3,9 g (12 mmoolia) karbamoyylimetyleeni-trifenyyli-
 fosforaania 100 ml:ssa metyleenikloridia. Tunnin kuluttua reaktioseos suodatetaan, ja saadut kiteet pestään metyleenikloridilla. Saadaan 3,6 g (81 %) t-butyylimetoksi-
 35 (2,4-dimetoksibentsyyli)-4-[(E)-2-karbamoylivinyyli]-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia, jonka sulamispiste on 270°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 1767, 1719, 1684, 1644.

3,6 g (8,9 mmoolia) t-butylyli-(3R,4S)-1-(2,4-di-
metoksibentsyyli)-4-[(E)-2-karbamoyylivinylyli]-2-okso-3-
atsetidiinikarbamaattia liuotetaan 80 ml:aan asetonitrii-
liä ja 150 ml:aan vettä ja liuosta käsitellään lisäämäl-
lä tiputtamalla liuos, jossa on 4,9 g (17,8 mmoolia)
kaliumperoksidisulfaattia 50 ml:ssa vettä. pH säilyte-
tään arvossa 6,5 lisäämällä kyllästettyä natriumvety-
karbonaatin vesiliuosta. 4 tunnin kuluttua tislataan pois
40 ml asetonitriiliä. Raakaa reaktioseosta haihdutetaan
sen jälkeen osittain ja jäädytetään $+5^{\circ}\text{C}$:seen. Saadut
kiteet suodatetaan erilleen. Suodos pestään kaksi kertaa
100 ml:n erillä eetteriä. Vesifaasi kyllästetään natrium-
kloridilla ja uutetaan kolme kertaa 300 ml:n erillä
etyyliasetaatia. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan
natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan rus-
keata jäännöstä, josta metanolista uudelleen kiteyttä-
misen jälkeen saadaan 920 mg (41 %) t-butylyli-(3R,4S)-
4-[(E)-2-karbamoyylivinylyli]-2-okso-3-atsetidiinikarba-
maattia.

IR (KBr, cm^{-1}): 1784, 1732, 1689, 1673

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$:

C 51,76 H 6,71 N 16,45 &

saatu: C 51,88 H 6,81 N 16,41 %.

1,45 g (5,68 mmoolia) t-butylyli-(3R,4S)-4-[(E)-2-
karbamoyylivinylyli]-2-okso-3-atsetidiinikarbamaattia
liuotetaan 80 ml:aan asetonitriiliä ja liuosta käsitel-
lään 1,86 gramman (11,6 mmoolia) kanssa pyridiini-rik-
kitrioksidi-kompleksia. Reaktioseosta sekoitetaan
 40°C :ssa 20 tuntia. Sen jälkeen liuotin haihdutetaan
pois ja jäännös liuotetaan 100 ml:aan vettä. pH sääde-
tään arvoon 7-8 lisäämällä kyllästettyä natriumvetykarbo-
naatin vesiliuosta. Tilavuus pienennetään haihduttamal-
la 30 ml:ksi ja saatu liuos kromatografoidaan MCI-Gel'illä
(eluenttina vesi). saadaan 1,61 g (67,5 %) (3R,4R)-3-

(1-t-butoksiformamido)-4-[(E)-2-karbamoyylivinyyli]-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa.

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{16}N_3O_7SNa$:

C 36,98 H 4,51 N 11,76 %

5 saatu: C 37,31 H 4,89 N 11,19 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 1768, 1692, 1645.

1,55 g (4,34 mmoolia) (3R,4R)-3-(1-t-butoksiformamido)-4-[(E)-2-karbamoyylivinyyli]-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa liuotetaan 5 ml:aan anisolia, jähdytetään 0°C:seen ja käsitellään 5 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa. Saatua suspensiota sekoitetaan tunnin ajan 0°C:ssa ja sen jälkeen 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennetaan 100 ml:lla eetteriä ja 20 ml:lla n-heksaania. Saadut kiteet suodatetaan erilleen ja kuivataan. Näin saatu raaka aines liuotetaan 10 ml:aan vettä ja kromatografioidaan MCI-Gel'illä (eluenttina vesi). Saadaan 1,04 g (100 %) (3S,4S)-3-amino-4-[(E)-2-karbamoyylivinyyli]-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa. IR (KBr, cm⁻¹): 1779, 1683, 1648, 1608.

20 Esimerkki 47

278 mg (1 mmooli) ras-cis-3-amino-4-[(E)-2-etoksi-
karbonyyli]-1-metyylivinyyli]-2-okso-1-atsetidiinisulfo-
nihappoa liuotetaan 10 ml:aan vettä ja 10 ml:aan aseto-
nia ja liuosta käsitellään 290 mg:n (1,1 mmoolia) kanssa
25 natriumvetykarbonaattia ja 386 mg:n (1,1 mmoolia) kanssa
2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-metoksi-iminoetikkahappo-
2-bentstiatsolyylitioesteriä. Reaktioseosta sekoitetaan
48 tuntia huoneen lämpötilassa. Orgaaninen liuotin pois-
tetaan vakuumissa, ja syntyneet kiteet suodatetaan eril-
leen. Suodos kromatografoidaan MCI-Gel'illä (eluentti-
na vesi). Saadaan 161 mg (43 %) ras-cis-3-[(Z)-2-(2-ami-
no-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido]-4-[(Z)-2-
30 (etoksikarbonyyli)-1-metyylivinyyli]-2-okso-1-atseti-
diinisulfonihappo-natriumsuolaa.

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $C_{15}H_{18}N_5O_8S_2Na$:

C 37,27 H 3,75 N 14,49 %

saatu: C 37,52 H 3,84 N 14,51 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 1771, 1688, 1620, 1533

5 1H -NMR (DMSO, ppm): 1,21 (3H, t, J=7 Hz, CH_3CH_2), 2,03
(3H, d, J=1 Hz, $CH_3-C=$), 3,76 (3H, s, OCH_3), 4,08 (2, q, J=7
Hz, CH_3-CH_2), 4,54 (1H, dd, J=6 ja 1 Hz, NH-CH-CH), 5,28
(1H, dd, J=6 ja 9 Hz, NH-CH), 6,05 (1H, t, J=1 Hz, =CH),
10 6,57 (1H, s, H-tiatsoli), 7,17 (2H, br, NH_2), 9,28 (1H, d,
J=9 Hz, NH-CH).

Lähtöyhdisteenä käytettyä ras-cis-3-amino-4-[(Z)-2-(etoksikarbonyyli)-1-metyylivinyyli]-2-okso-1-atsetidiini-sulfonihappoa voidaan valmistaa seuraavasti:

6,68 grammaa (0,042 moolia) 2,4-dimetoksibentsyyliamiinia käsitellään 150 ml:ssa metyleenikloridia magnesiumsulfaatin läsnäollessa 5,97 gramman (0,04 moolia) kanssa 3-formyylikrotonihappo-etyyliesteriä. 30 minuuttisen sekoittamisen jälkeen saatu sakka suodatetaan erilleen. Saatu imiiniliuos jäädytetään $0^{\circ}C$:seen, lisätään 6,7 ml trietyyliamiinia ja sitten, tiputtamalla, seosta käsitellään liuoksen kanssa, jossa on 10,2 g (0,046 mmoolia) ftaali-imidoasetyylikloridia 50 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan $0^{\circ}C$:ssa, sitten se lämmitetään huoneen lämpötilaan ja sen jälkeen pestään peräkkäin laimealla suolahapon vesiliuoksella, vedellä ja keittosuolan vesiliuoksella. Kuivauksen ja kuiviin haihduttamisen jälkeen raaka seos kiteytetään uudelleen metyleenikloridi/n-heksaani-seoksesta. Saadaan 15,6 g (81,6 %) puhdasta etyyli-ras-cis-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)- β -metyyli-4-okso-3-ftaali-imido-2-atsetidiiniakrylaattia, jonka sulamispiste on $159-160^{\circ}C$.
IR (KBr, cm^{-1}): 1766, 1723, 1656.

37,0 g (77,3 mmoolia etyyli-ras-vis-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)- β -metyyli-4okso-3-ftaali-imido-2-atsetidiiniakrylaattia liuotetaan 500 ml:aan metyleenikloridia ja liuosta käsitellään 8,2 ml:n (0,15 mmoolia) kanssa N-metyylihydratsiinia 48 tuntia 30°C:ssa. Reaktioseos suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin ja suodatetaan. Suodos uutetaan 200 ml:lla suolahapon vesiliuosta ja vesifaasi erotetaan, neutraloidaan kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja uutetaan kaksi kertaa 200 ml:n erillä metyleenikloridia. Kuivaamisen ja kuiviin haihduttamisen jälkeen erottuu raakaa väritöntä tuotetta. Saadaan 25,1 g (93 %) etyyli-ras-cis-3-amino-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)- β -metyyli-2-okso-4-atsetidiiniakrylaattia, jonka sulamispiste on 89-93°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 1741, 1708, 1651, 1616.

18,4 g (0,053 moolia) etyyli-ras-cis-3-amino-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)- β -metyyli-2-okso-4-atsetidiiniakrylaattia liuotetaan 350 ml:aan dioksaania ja liuosta käsitellään 5 gramman kaliumkarbonaattierän läsnäollessa 15 ml:n (0,068 moolin) kanssa di-t-butyylidikarbonaattia. Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 12 tuntia ja sen jälkeen suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja pestään vedellä ja keittosuolaliuoksella. Kuivaamisen ja kuiviin haihduttamisen jälkeen raaka aines kiteytetään uudelleen metyleenikloridi/n-heksaaniseoksesta. Saadaan 18,4 g (77,5 %) väritöntä etyyli-ras-cis-3-(1-t-butoksi-formamido)-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)- β -metyyli-2-okso-4-atsetidiiniakrylaattia, jonka sulamispiste on 150-152°C.

4,0 g (8,9 mmoolia) etyyli-ras-cis-3-(1-t-butoksi-formamido)-1-(2,4-dimetoksibentsyyli)- β -metyyli-2-okso-4-atsetidiiniakrylaattia liuotetaan 300 ml:aan asetonitriiliä ja liuosta käsitellään 90-95°C:ssa 2 tuntia 3,86 gramman (14,3 mmoolia) kanssa kaliumperoksidisul-

faattia ja 2,31 gramman (13,3 mmoolia) kanssa kaliumvetysulfaattia. Orgaaninen liuotin haihdutetaan pois ja vesifaasi uutetaan kloroformilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään keittosuolan vesiliuoksella ja kuivataan natriumsulfaattilla. Liuos haihdutetaan kuiviin ja kromatografioidaan silikageelillä (eluenttina etyyliasetatti). Saadaan 990 mg (37 %) t-butylyli-4- $\sqrt{2}$ -(etoksikarbonyyli)-1-metyylivinyyli $\sqrt{2}$ -okso-3-atsetidiinikarbamaattia.

IR (KBr, cm^{-1}): 1783, 1758, 1712, 1703, 1690.

2,25 g (7,7 mmoolia) t-butylyli-4- $\sqrt{2}$ -(etoksikarbonyyli)-1-metyylivinyyli $\sqrt{2}$ -okso-3-atsetidiinikarbamaattia liuotetaan 20 ml:aan asetonitriiliä ja liuosta käsitellään huoneen lämpötilassa 3,0 gramman (18,8 mmoolia) kanssa rikkitrioksidi-pyridiini-kompleksia. Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 12 tuntia. Asetonitriili haihdutetaan pois ja jäännöstä käsitellään 3,16 gramman (36 mmoolia) kanssa natriumvetykarbonaattia 60 ml:ssa vettä. Liuos konsentroidaan haihduttamalla 30 ml:ksi ja jäädytetään 6°C :seen. Saadaan 1,92 g (63 %) kiteistä ras-cis-3-(1-t-butoksiformamido)-4- $\sqrt{(Z)}$ -2-(etoksikarbonyyli)-1-metyylivinyyli $\sqrt{2}$ -okso-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa.

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$:

C 42,00 H 5,29 N 7,00 %

saatu: C 42,07 H 5,27 N 7,23 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 1774, 1715, 1692, 1668.

1,755 g (4,38 mmoolia) ras-cis-3-(1-t-butoksiformamido)-4- $\sqrt{(Z)}$ -2-(etoksikarbonyyli)-1-metyylivinyyli $\sqrt{2}$ -okso-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa liuotetaan 7,5 ml:aan anisolia ja liuosta käsitellään -20°C :ssa 10 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa. Sen jälkeen kun on sekoitettu 30 minuuttia -20°C :ssa ja sitten vielä 3 tuntia huoneen lämpötilassa, reaktioliuos laimennetaan 300 ml:lla eetteri/n-heksaani-seosta 1:1. Saa-

dut kiteet suodatetaan erilleen, liuotetaan 10 ml:aan vettä ja kromatografioidaan MCI-Gel'illä. Saadaan 808 mg (60 %) ras-cis-3-amino-4-[(Z)-2-(etoksikarbonyyli)-1-metyylivinyyli]-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa.

5

Esimerkki 48

717 mg (3 mmoolia) (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyyli-metyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa dispergoidaan 75 ml:aan metyleenikloridia ja dispersiota käsitellään 24 tuntia huoneen lämpötilassa sekoittaen 0,46 ml:n (3,3 mmoolia) kanssa trietyyliamiinia ja 2,70 gramman (3,3 mmoolia) kanssa 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-trityylioksi-iminoetikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä. Liuotin haihdutetaan pois ja jäännös kromatografioidaan silikageelillä (eluenttina metyleenikloridi/metanolli-seos 92:8). Saadaan 1,58 g (53 %) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(trityylioksi-imino)-asetamido]-4-karbamoyylioksimetyyli-3-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa.

10

15

20

25

30

35

Seosta, jossa on 1,42 g (1,43 mmoolia) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(trityylioksi-imino)asetamido]-4-karbamoyylioksimetyyli-3-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa 15 ml:ssa muurahaishappoa, sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa 0,01 ml:n kanssa vettä. Liuotin haihdutetaan pois, jäännös liuotetaan veteen ja tislataan aseotrooppisesti tolueenin kanssa. Jäännös kiteytetään uudelleen vesi/etanoli-seoksesta 4:1. Saadaan 296 mg (51 %) (3S,4S)-3-[(Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(hydroksi-imino)asetamido]-4-karbamoyylioksimeetyyli]-2-okso-1-atsetidiinisulfonihappoa.

Lähtöyhdisteenä käytettyä 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-trityylioksi-iminoetikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä voidaan valmistaa seuraavasti:

67,2 g 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-trityylioksi-iminoetikkahappoa ja 40 g 2,2-ditio-bis-bentstiatsolia suspendoidaan 1,6 litraan asetonitriiliä

ja 16,5 ml:aan 4-metyylimorfoliinia ja suspensiota käsitellään 0°C:ssa sekoittaen 30 ml:n kanssa trietyylifosfiittia 200 ml:ssa asetonitriiliä. Vähäinen liukenematon aines poistetaan suodattamalla. Liuos konsentroidaan pienitilavuiseksi ja lisätään isopropanolia. Seos haihdutetaan jälleen pienitilavuiseksi. Erilleen kiteytynyt tioesteri suodatetaan erilleen ja kuivataan. Saadaan 75,0 g 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(Z)-trityylioksiiminoetikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä, jonka sulamispiste on 111-112°C.

Esimerkki 49

478 mg (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonylhappoa, 338 mg 2-(pyratsol-3-yyli)-2-(Z)-metoksi-imino-etikkahappoa ja 0,892 ml trietyyliamiinia liuotetaan 5 ml:aan dimetyyliformamidia ja annetaan reagoida tunnin ajan 613 mg:n kanssa 2-kloori-1-metyylipyridiniumjodidia. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin 25°C:ssa vakuumissa. Jäännös liuotetaan veteen ja kromatografoidaan käänteisfaasisilikageelillä vedellä. Kylmäkuivauksen jälkeen saadaan 645 mg (3S,4S)-4-karbamoyylioksimetyyli-2-[2-(metoksi-imino)-2-pyratsol-3-yyli]-asetamido-2-okso-1-atsetidiinisulfonylhappo-trietyyliamiinisuluaa.

Alkuaineanalyysi, laskettu yhdisteelle C₁₇H₂₉N₇O₈S (491,52):

C 41,54 H 5,95 N 19,95 S 6,52 %

saatu: C 41,47 H 5,57 N 19,11 S 6,71 %.

Esimerkki 50

Samalla tavalla kuin esimerkissä 49 on mainittu 360 mg:sta (3S,4S)-trans-3-amino-4-metyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonylhappoa ja 2-(pyratsol-3-yyli)-2-(Z)-metoksi-imino-etikkahaposta saadaan 423 mg (3S,4S)-trans-3-[2-(metoksi-imino)-2-pyratsol-3-yyli-asetamido]-4-metyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonylhappo-trietyyliamiinisuluaa.

¹H-NMR (DMSO, ppm): 9,25 (d, J=8 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H),
6,45 (m, 1H), 4,41 (dd, J=2,5 Hz ja 8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H),
3,64 (dd, J=2,5 Hz ja 6 Hz, 1H), 3,69 (q, J=7 Hz, 6H),
1,40 (d, J=6 Hz, 3H), 1,16 (t, J=7 Hz, 9H).

5

Esimerkki 51

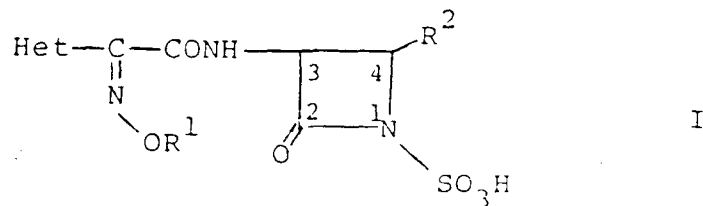
Lihaksensisäiseen antoon tarkoitettujen kuiva-ampul-
lien valmistus:

10

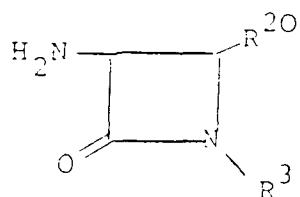
Tavalliseen tapaan valmistetaan lyofilisaattia,
jossa on 1 g (3S,4S)-3-[(5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyli))-
2-(Z)-(metoksi-imino)-asetamido]-4-metoksi-iminometyyli-
2-okso-1-atsetidiinisulfonihappo-natriumsuolaa ja ampul-
la täytetään sillä. Ennen antoa lyofilisaattiin lisä-
tään 2,5 ml 2 %:ista lidokaiinihydrokloridin vesiliuosta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 1-sulfo-2-oksoatsetidiini-johdannais-
ten, joiden yleiskaava on



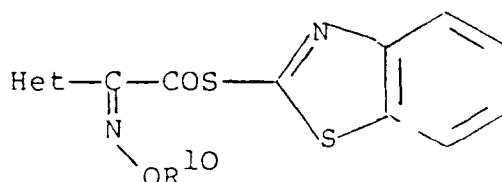
jossa Het esittää mahdollisesti amino-substituoitua, 5-
tai 6-jäsenistä, aromaattista, 1 tai 2 typpiä, mah-
dollisesti myös happi- tai rikkiatomin sisältävää hetero-
syklistä ryhmää, R^1 on vety, alempi alkyyli, fenyyli-
alempi alkyyli, alempi alkanoyyli, alempi alkoksikarbo-
nyyli, alempi alkenyyli-alempi alkyyli, alempi alkoksi-
karbonyyli-alempi alkyyli, fenyyli-alempi alkoksikarbo-
nyyli-alempi alkyyli, nitrofenyyli-alempi alkoksi-karbo-
nyyli-alempi alkyyli tai karboksi-alempi alkyyli ja R^2
on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alki-
nyyli, alempi alkoksikarbonyyli, alempi alkanoyylioksi-
alempi alkyyli, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkenyy-
li, hydroksi-iminometyyli, alempi alkoksi-iminometyyli,
karbamoyyli, karbamoyyli-alempi alkenyyli tai karbamo-
yylioksi-alempi alkyyli, jolloin ryhmä $=NOR^1$ on ainakin
osittain syn-muodossa,
jotka ovat raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin
muodossa, sekä näiden yhdisteiden helposti hydrolysoitu-
vien esterien tai farmaseuttisesti hyväksyttävien suolo-
jen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa
oleva yhdiste, jonka yleiskaava on



II

5 jossa R^{20} :llä on sama merkitys kuin R^2 :lla tai se voi
 esittää myös 2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli-ryhmää
 ja R^3 esittää vetyä tai sulfo-ryhmää,
 tai sen suola asyloidaan tioesterin kanssa, jonka yleis-
 kaava on

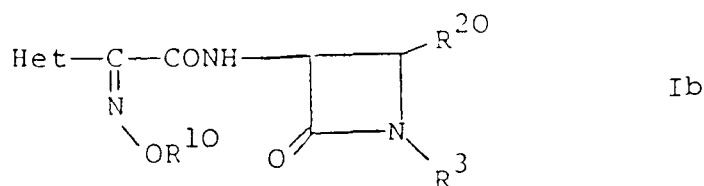
10



III

15

jossa vastineilla Het on edellä mainittu merkitys ja
 R^{10} :llä on sama merkitys kuin R^1 :llä, merkitsemättä kui-
 20 tenkaan karboksi-alempi alkyyliä, mutta voi edelleen
 esittää myös tri-alempi alkyyli-silyyli-alempi alkoksi-
 karbonyyli-alempi alkyyli-ryhmää tai helposti hydroly-
 soituvaksi esteriryhmäksi muutettua karboksi-alempi al-
 kyyli-ryhmää, ja ryhmä $=NOR^{10}$ on ainakin osittain syn-muo-
 25 dossa,
 raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa
 olevaksi yhdisteeksi, jonka yleiskaava on



- 5 jossa vastineilla R^{10} , R^{20} , R^3 ja Het on edellä mainittu merkitys, ja ryhmä $=NOR^{10}$ on ainakin osittain syn-muodossa, sen jälkeen saatu tuote, jossa R^3 esittää vetyä, sulfonoidaan, mahdollisesti läsnäoleva 2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli-ryhmä R^{20} muutetaan hydroksi-iminometyyliryhmäksi, alempi alkoksi-iminometyyliryhmäksi tai
- 10 karbamoyylivinyyliryhmäksi, mahdollisesti läsnäoleva tri-alempi alkyylisilyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliryhmä R^{10} muutetaan karboksi-alempi alkyyliksi, haluttaessa substituentit R^{10} tai R^1 , niiden merkityksessä
- 15 alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä tai nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, muutetaan karboksi-alempi alkyyliksi, ja haluttaessa saatu tuote muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.
- 20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden, jossa kaavassa Het esittää amino-substituoitua, 5- tai 6-jäsenistä, aromaattista, 1 tai 2 typpiatomia, mahdollisesti myös happi- tai rikkiatomin sisältävää heterosyklistä ryhmää, R^1 on vety,
- 25 alempi alkyyli, fenyyli-alempi alkyyli, alempi alkanoyyli, alempi alkoksikarbonyyli, alempi alkenyyli-alempi alkyyli, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyli, fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyli, nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyli tai karboksi-alempi
- 30 alkyyli ja R^2 on alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alkinyyli, alempi alkoksikarbonyyli, alempi alkanoyyli-oksi-alempi alkyyli, hydroksi-iminometyyli, alempi alkoksi-iminometyyli, karbamoyyli tai karbamoyylioksi-alempi alkyyli, jotka ovat raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa, sekä näiden yhdisteiden helposti hydrolysoituvien esterien tai farmaseuttisesti hyväksyttävien
- 35

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

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
5 t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään kaavan II mukaista lähtöyhdistettä, jossa R³ esittää sulfo-ryhmää.

4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavojen II ja III
10 mukaisten lähtöyhdisteiden reaktio suoritetaan orgaanisen amiinin, kuten trietyyliamiinin, läsnäollessa.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 2-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä
15 käytetään optisesti yhtenäistä kaavan II mukaista 3,4-cis-yhdistettä (erityisesti 3S,4S-yhdistettä).

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 2-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan III mukaisena tioesterinä käytetään 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-
20 $\left\{ \left((Z) - 1 - (t\text{-butoksikarbonyyli}) - 1\text{-metyyli-etoksi} \right) - \text{imino} \right\}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä, 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\{ \left((Z) - 1 - 2 - (trimetyylisilyyli) - \text{etoksikarbonyyli} \right) - 1\text{-metyylietoksi} \right\} - \text{imino}$ etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä, 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-
25 $\left\{ \left((Z) - (p\text{-nitrobentsyylioksikarbonyyli}) - \text{metoksi} \right) - \text{imino} \right\}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä, 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\{ \left((Z) - 1 - (p\text{-nitrobentsyylioksikarbonyyli}) - 1\text{-metyylietoksi} \right) - \text{imino} \right\}$ etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä ja reaktiotuotteen karboksiryhmä vapautetaan.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-5 mukainen
30 menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan III mukaisena tioesterinä käytetään 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\{ \left((Z) - 1 - (t\text{-butoksikarbonyyli}) - \text{metoksi} \right) - \text{imino} \right\}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteriä ja reaktiotuotteen karboksiryhmä vapautetaan.

8. Patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukainen menetelmä,
35 t u n n e t t u siitä, että t-butoksikarbonyyliryhmä

muutetaan suolahapolla tai trifluorietikkahapolla käsittelemällä karboksi-ryhmäksi.

9. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että trimetyylisilylietoksikarbo-
nyyliryhmä muutetaan tetrabutyyliammoniumfluoridilla käsittelemällä karboksi-ryhmäksi.

10. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että p-nitrobentsyylioksikarbo-
nyyliryhmä muutetaan katalyyttisesti hydraamalla karbok-
si-ryhmäksi.

11. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 2-9 mukai-
nen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (Z)-2-(2-
amino-4-tiatsolyyli)-2- $\langle$ $\langle$ 1-(R'OCO)-1-metyylietoksi $\rangle$ -mini $\rangle$ -
etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesterin, jossa R'
esittää alempi alkyyliä, fenyyli-alempi alkyyliä, nitro-
fenyyli-alempi alkyyliä tai tri-alempi alkyylisilyyli-
alempi alkyyliä, tai sen suolan annetaan reagoida
(3S,4S)-3-amino-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atse-
tidiinisulfonihapon kanssa ja reaktiotuotteen karboksi-
ryhmä vapautetaan.

12. Minkä tahansa aptenttivaatimuksen 2-9 mukai-
nen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 2-(2-amino-
4-tiatsolyyli)-2- $\langle$ $\langle$ (Z)-(R"OCO)-metoksi $\rangle$ -imino $\rangle$ -etikka-
happo-2-bentstiatsolyyli-tioesterin, jossa R" esittää
alempi alkyyliä, fenyyli-alempi alkyyliä, nitrofenyyli-
alempi alkyyliä tai tri-alempi alkyylisilyyli-alempi
alkyyliä, tai sen suolan annetaan reagoida (3S,4S)-3-
amino-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiini-
sulfonihapon kanssa ja reaktiotuotteen karboksiryhmä
vapautetaan.

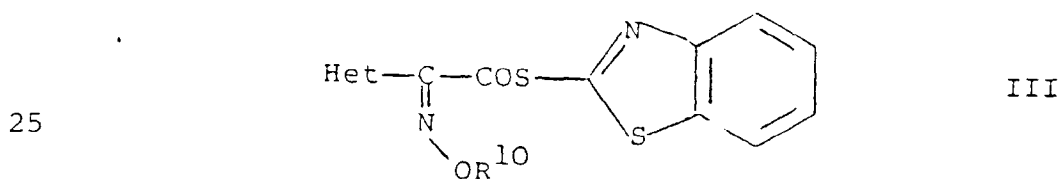
13. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 2-9 mukainen
menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (Z)-2-(2-amino-4-
tiatsolyyli)-2- $\langle$ $\langle$ 1- $\langle$ t-butoksikarbonyyli $\rangle$ -1-metyylietoksi $\rangle$ -
imino $\rangle$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesterin tai sen
suolan annetaan reagoida (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyyli-

oksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihapon kanssa ja reaktiotuotteen karboksiryhmä vapautetaan käsittelemällä vahvan orgaanisen hapon kanssa.

14. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 2-9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)-metoksi]-imino}-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesterin annetaan reagoida (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihapon kanssa ja reaktiotuotteen karboksiryhmä vapautetaan hydraamalla katalyyttisesti.

15. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(1-(t-btuoksykarbonyyli)-metoksi)-imino]-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesterin annetaan reagoida (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyylioksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihapon kanssa ja reaktiotuotteen karboksiryhmä vapautetaan käsittelemällä vahvan orgaanisen hapon kanssa.

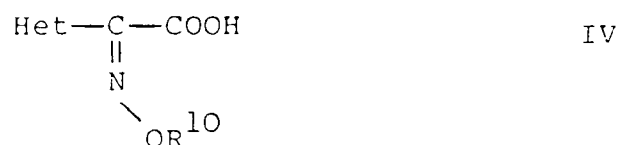
20. 16. Menetelmä bentstiatsolitioesterien valmistamiseksi, joiden yleiskaava on



jossa Het esittää mahdollisesti aminosubstituoitua, 5- tai 6-jäsenistä, aromaattista, 1 tai 2 typpiä sisältävää, mahdollisesti myös happi- tai rikkiä sisältävää heterosyklistä ryhmää, R¹⁰ on vety, alempi alkyyli, fenyyli-alempi alkyyli, alempi alkanoyyli, alempi alkoksikarbonyyli, alempi alkenyyli-alempi alkyyli, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyli, fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyli, nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyli tai tri-alempi alkyyლისilyyli-

35

alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyli, ja ryhmä $=\text{NOR}^{10}$ on ainakin osittain syn-muodossa, t u n n e t t u siitä, että karbonihapon, jonka yleiskaava on



jossa R^{10} :llä ja Het'illä on edellä mainittu merkitys, ja ryhmä $=\text{NOR}^{10}$ on ainakin osittain syn-muodossa, annetaan reagoida ditio-bis-bentstiatsolin kanssa tri-(alempi alkyyli)-fosfiitin ja emäksen läsnäollessa.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään kaavan IV mukaista karbonihappoa, jossa Het esittää 2-amino-4-tiatsolyyliä.

18. Patenttivaatimuksen 16 tai 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tri-(alempi alkyyli)-fosfiittina käytetään trietyylifosfiittia.

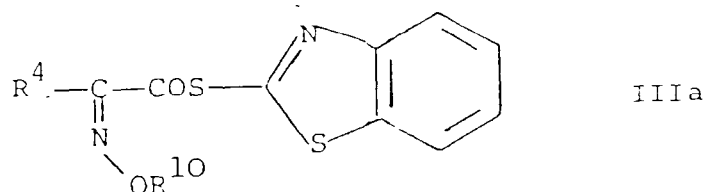
19. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emäksenä käytetään orgaanista emästä.

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että orgaanisena emäksenä käytetään N-metyylimorfoliinia.

21. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-20 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään yleiskaavan IV mukaista karbonihappoa, jossa R^{10} esittää alempi alkoksikarbonyylimetyyliä, fenyyli-alempi alkoksikarbonyylimetyyliä, nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyylimetyyliä tai tri-alempi alkyylisilyyli-alempi alkoksikarbonyylimetyyliä.

22. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-21 mukainen menetelmä tioesterien valmistamiseksi, joiden yleis-

kaava on

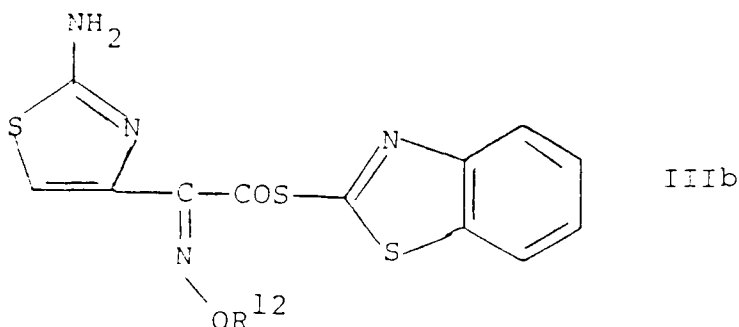


10 jossa R¹⁰:llä on sama merkitys kuin kaavassa III patenttivaatimuksessa 1 ja R⁴ esittää 2-amino-4-oksatsolyyliä, 2-amino-6-pyridyyliä, 2-amino-4-imidatsolyyliä tai 5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyliä), jolloin ryhmä =NOR¹⁰ on ainakin osittain syn-muodossa, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

15 23. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-22 mukainen menetelmä 2-(2-amino-4-oksatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-etikkahappo-1-bentstiatsolyylitioesterin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

20 24. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-22 mukainen menetelmä 2-[(5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyli)]-2-(Z)-metoksi-imino-etikkahappo-1-bentstiatsolyyli-tioesterin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

25 25. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-22 mukainen menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joiden yleiskaava on



jossa R^{12} esittää alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, nitro-fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä tai tri-alempi alkyylisilyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, jolloin ryhmä $=NOR^{11}$ on ainakin osittain syn-

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

26. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-21 ja 25 mukainen menetelmä patenttivaatimuksen 25 mukaisten tioesterien valmistamiseksi, jossa kaavassa R^{12} esittää alempi alkoksikarbonyylimetyyliä, fenyyli-alempi alkoksikarbonyylimetyyliä, nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyylimetyyliä tai tri-alempi alkyylisilyyli-alempi alkoksikarbonyylimetyyliä, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

27. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-21 ja 26 mukainen menetelmä 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-metoksi]-imino]-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesterin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

28. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-21 ja 26 mukainen menetelmä 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-[(Z)-(t-butoksikarbonyyli)-metoksi]-imino]-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesterin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

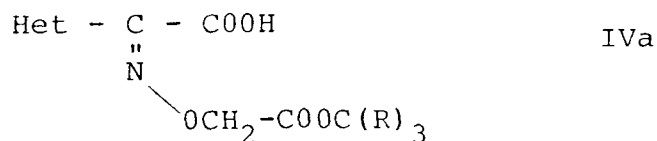
29. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-21 ja 25 mukainen menetelmä patenttivaatimuksen 25 mukaisten tioesterien valmistamiseksi, joissa R^{12} esittää alempi alkoksikarbonyyli-1-metyylietyyliä, 1-(fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli)-1-metyylietyyliä, 1-(nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyyli)-1-metyylietyyliä tai 1-(tri-alempi alkyylisilyyli-alempi alkoksikarbonyyli)-1-metyylietyyliä, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

30. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-21 ja 29 mukainen menetelmä, 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\{ \left(Z \right) -1-\left\{ 2-(trimetyylisilyyli)-etoksikarbonyyli \right\} -1-metyylietoksi \right\} -imino \right\} -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesterin$ valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

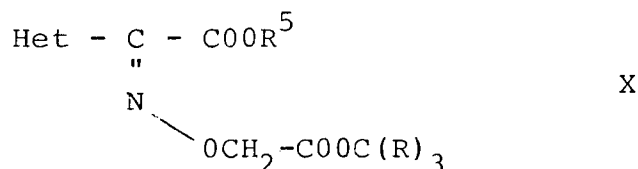
31. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-21 ja 29 mukainen menetelmä 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\{ \left(Z \right) -1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-1-metyylietoksi \right\} -imino \right\} -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesterin$ valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

32. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-21 ja 29 mukainen menetelmä 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\left\{ \left(Z \right) -1-(t-butoksikarbonyyli)-1-metyylietoksi \right\} -imino \right\} -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesterin$ valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

33. Menetelmä karbonihappojen valmistamiseksi, joiden yleiskaava on



5 jossa Het merkitsee mahdollisesti aminosubstituoitua, 5- tai 6-jäsenistä, aromaattista, 1- tai 2 typpiatomia, mahdollisesti myös happi- tai rikkiatomin sisältävää heterosyklistä ryhmää ja R merkitsee C_{1-3} -alkyyliä, ja ryhmä $=\text{NOCH}_2\text{COOC(R)}_3$ on ainakin osittain syn-muodossa, 10 t u n n e t t u siitä, että esteristä, jonka yleiskaava on



15 jossa Het'illä ja R:llä on edellä mainittu merkitys ja R^5 esittää allyyliä tai p-nitrobentsyyliä, ja ryhmä $=\text{NOCH}_2\text{COOC(R)}_3$ on ainakin osittain syn-muodossa, lohkaistaan ryhmä R^5 .

20 34. Patenttivaatimuksen 33 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä suoritetaan kaavan X mukaisen esterin, jossa R^5 esittää p-nitrobentsyyliä, lohkaistu hydrogenolyttisesti.

25 34. Patenttivaatimuksen 34 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydrogenolyttinen lohkaistu suoritetaan vedyn ja Raney-nikkelin avulla.

30 36. Patenttivaatimuksen 34 tai 35 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lohkaistu suoritetaan orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin, läsnäollessa.

35 37. Patenttivaatimuksen 33 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä lohkaistaan katalyyttisesti kaavan X mukainen esteri, jossa R esittää metyyliä ja R^5 allyyliä.

38. Patenttivaatimuksen 37 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että katalyyttinen lohkaistu suo-

ritetaan palladium-yhdisteen avulla trifenyylifosfiinin tai tri-(alempi alkyyli)-fosfiitin läsnäollessa ja edelleen alkalimetallialkanoaatin tai orgaanisen emäksen läsnäollessa.

5 39. Patenttivaatimuksen 38 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että palladiumyhdisteenä käytetään palladiumsuolaa halogeenivetyhapon tai alemman alkaanikarbonihapon kanssa.

10 40. Patenttivaatimuksen 39 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että palladiumyhdisteenä käytetään palladium-hiiltä, palladiumkloridia tai palladium-asetaattia.

15 41. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 39-40 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että työ suoritetaan tri-(alempi alkyyli)-fosfiitin, kuten trietyylifosfiitin, läsnäollessa.

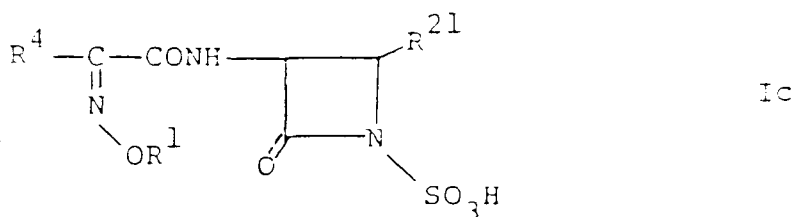
 42. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 39-40 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että työ suoritetaan trifenyylifosfiinin läsnäollessa.

20 43. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 39-42 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lohkaus suoritetaan orgaanisen emäksen läsnäollessa.

25 44. Patenttivaatimuksen 43 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että orgaanisena emäksenä käytetään N-metyylimorfoliinia tai trietyyliamiinia.

 45. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 33-44 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään kaavan X mukaista esteriä, jossa Het esittää 2-amino-4-tiatsolyyliä.

30 46. Menetelmä 1-sulfo-2-oksoatsetidiini-johdannaisien, joiden yleiskaava on



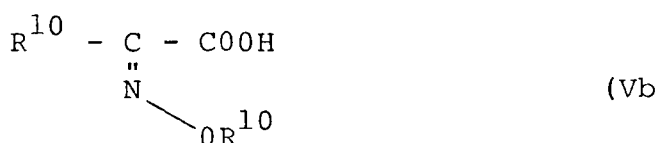
jossa R^1 :llä on patenttivaatimuksessa 1 mainittu merkitys, R^4 :llä on sama merkitys kuin Het'illä patenttivaatimuksessa 1 ja R^{21} :llä on R^2 :n osalta patenttivaatimuksessa 1 mainittu merkitys, jolloin ryhmä =NOR¹ on ainakin osittain syn-muodossa, siten määriteltynä, että ainakin yksi seuraavista kahdesta edellytyksestä tulee täytetyksi:

a) R⁴ = 2-amino-4-oksatsolyyli, 2-amino-6-pyridyyli, 2-amino-4-imidatsolyyli, 5-amino-3-(1,2,4-tia-
diatsolyyli tai 2-pyratsol-3-yyli,

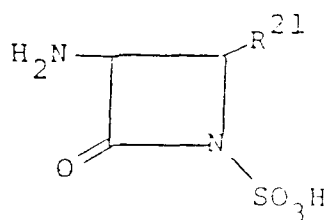
b) R^{21} = hydroksi-iminometyyli, alempi alkoksi-
iminometyyli, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkenyy-
li tai karbamoyyli-alempi alkenyyli,

jotka ovat raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa, sekä näiden yhdisteiden helposti hydrolysoituvien esterien tai farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) karbonihapon, jonka yleiskaava on



jossa R^{10} :llä on sama merkitys kuin patenttivaatimuksessa 1 ja R^{40} :llä on sama merkitys kuin R^4 :llä kaavassa Ic, jolloin kuitenkin läsnä oleva aminoryhmä voi olla suojattu, ja ryhmä $=NOR^{10}$ on ainakin osittain syn-muodossa, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen annetaan reagoida raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa olevan yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava on



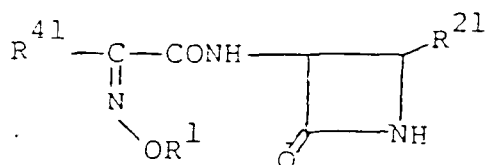
IIa

5

jossa R^{21} :llä on sama merkitys kuin edellä kaavassa Ic, tai sen suolan kanssa ja sen jälkeen lohkaistaan pois mahdollinen aminosuojaryhmä, tai että

10 b) raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa oleva yhdiste, jonka yleiskaava on

15



XII

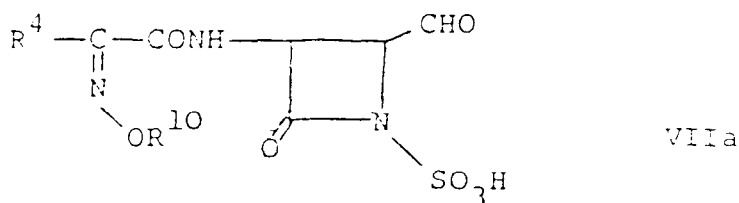
20

jossa R^1 :llä ja R^{21} :llä on sama merkitys kuin edellä ja R^{41} :llä on sama merkitys kuin edellä R^4 :llä, jolloin kuitenkin läsnä oleva aminoryhmä on suojattu ja jolloin ryhmä $=NOR^1$ on ainakin osittain syn-muodossa, tai sen suola sulfonoidaan ja sen jälkeen lohkaistaan amino-suojaryhmä, tai että

25

c) raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa olevan kaavan Ic mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^{21} merkitsee hydroksi-iminometyyliä, alempi alkoksi-iminometyyliä tai karbamoyylivinyyliä, raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa olevan yhdisteen, jonka yleiskaava on

30

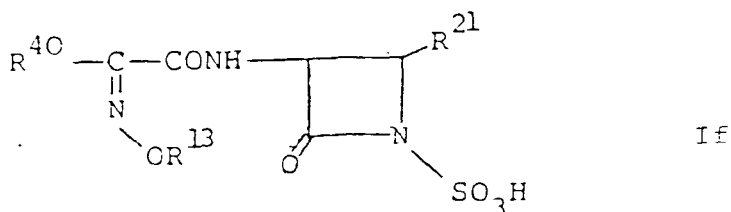


5 jossa R^4 :llä on sama merkitys kuin edellä ja R^{10} :llä on patenttivaatimuksessa 1 mainittu merkitys, ja ryhmä $=NOR^{10}$ on ainakin osittain syn-muodossa, annetaan reagoida hydroksyyliamiinin, 0-alempi alkyylihydroksyyliamiinin tai karbamoyylimetyleenitrifenyyli-

10 fosforaanin kanssa ja saatuun tuotteeseen liitetään mahdollisesti alempi alkyyli, tai että

d) kaavan Ic mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 esittää karboksi-alempi alkyyliä, yhdisteessä,

15 jonka yleiskaava on

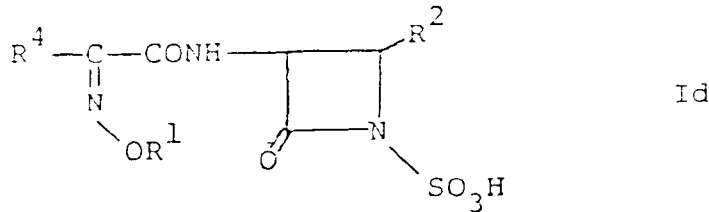


20 jossa R^{21} :llä ja R^{40} :llä on edellä mainittu merkitys ja R^{13} esittää tri-alempi alkyyli-silyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, fenyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä tai nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, jolloin ryhmä $=NOR^1$ on ainakin osittain syn-muodossa,

ryhmä R^{13} muutetaan karboksi-alempi alkyyliksi, tai että

30 e) raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa oleva kaavan Ic mukainen yhdiste tai sen helposti hydrolysoituva esteri muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

47. Patenttivaatimuksen 46 mukainen menetelmä patenttivaatimuksen 46 mukaisten yhdisteiden, joiden yleiskaava on



10 jossa R¹:llä ja R²:llä on sama merkitys kuin patenttivaatimuksen 1 kaavassa I ja R⁴ esittää 2-amino-4-oksatsolyyliä, 2-amino-6-pyridyyliä, 2-amino-4-imidatsolyyliä, 5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyliä) tai 2-pyratsol-3-yyliä, jolloin ryhmä =NOR¹ on ainakin osittain syn-muodossa, jotka ovat raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa, sekä näiden yhdisteiden helposti hydrolysoituvien esterien tai farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

20 48. Patenttivaatimuksen 47 mukainen menetelmä patenttivaatimuksen 47 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R⁴ on 2-amino-4-oksatsolyyli, 2-amino-6-pyridyyli, 2-amino-4-imidatsolyyli tai 5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyli), t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

30 49. Patenttivaatimuksen 48 mukainen menetelmä 3-(2-(2-amino-4-oksatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido)-4-etinyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihapon, joka on raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa, sekä näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

35

50. Patenttivaatimuksen 48 mukainen menetelmä
 3- $\left[\text{(Z)}-2-(5\text{-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli})-2-(\text{metoksi-} \right.$
 $\left. \text{imino})\text{-asetamido} \right]-4-(\text{metoksikarbonyyli})-2\text{-okso-1-atseti-}$
 diinisulfonihapon, joka on raseemisessa muodossa tai
 3S-enantiomeerin muodossa, sekä näiden yhdisteiden
 farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,
 t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään
 vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

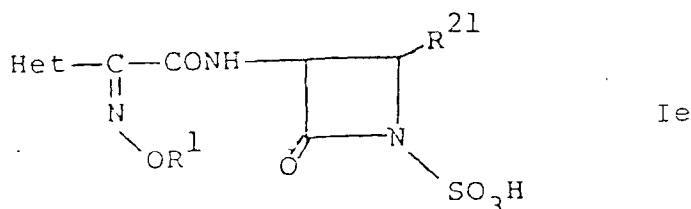
51. Patenttivaatimuksen 48 mukainen menetelmä
 4-karbamoyylioksimetyyli-3- $\left[\text{(Z)}-2-(\text{metoksi-imino})-2\text{-} \right.$
 $\left. \text{pyratsol-3-yyli-asetamido} \right]-2\text{-okso-1-atsetidiinisulfoni-}$
 hapon, joka on raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomee-
 rin muodossa, sekä näiden yhdisteiden helposti hydroly-
 soituvien esterien tai farmaseuttisesti hyväksyttävien
 suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
 menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtö-
 yhdisteitä.

52. Patenttivaatimuksen 48 mukainen menetelmä
 trans-3- $\left[\text{(Z)}-2-(\text{metoksi-imino})-2\text{-pyratsol-3-yyli-asetami-} \right.$
 $\left. \text{do} \right]-4\text{-metyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihapon}$, joka
 on raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa,
 sekä näiden yhdisteiden helposti hydrolysoituvien
 esterien tai farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen
 valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetel-
 mässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdis-
 teitä.

53. Patenttivaatimuksen 48 mukainen menetelmä
 3- $\left[\text{(Z)}-2-\left[5\text{-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli} \right]-2-\left[\left(\text{t-butok-} \right. \right. \right.$
 $\left. \left. \text{sikarbonyyli})\text{-metoksi} \right]\text{-imino} \right]\text{-asetamido} \right]-4\text{-karbamoyyli-}$
 oksimetyyli-2-okso-1-atsetidiinisulfonihapon, joka on
 raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa, se-
 kä näiden yhdisteiden helposti hydrolysoituvien esterien
 tai farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistami-
 seksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käy-
 tetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

54. Patenttivaatimuksen 48 mukainen menetelmä
 3-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-[(karboksi-
 metoksi)-imino]-asetamido]-4-karbamoyylioksimetyyli-2-
 okso-1-atsetidiinisulfonihapon, joka on raseemisessa
 muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa, sekä näiden
 yhdisteiden helposti hydrolysoituvien esterien tai far-
 maseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,
 t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vas-
 taavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

55. Patenttivaatimuksen 55 mukainen menetelmä
 patenttivaatimuksen 46 mukaisten yhdisteiden, joiden
 yleiskaava on



jossa R^1 :llä ja Het'illä on sama merkitys kuin patentti-
 vaatimuksessa 1 kaavassa I ja R^{21} esittää hydroksi-imino-
 metyyliä, alempi alkoksi-iminometyyliä, alempi alkoksi-
 karbonyyli-alempi alkenyyliä tai karbamoyyli-alempi alke-
 nyliä, jolloin ryhmä $=NOR^1$ on ainakin osittain syn-muo-
 dossa,

jotka ovat raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin
 muodossa, sekä näiden yhdisteiden helposti hydrolysoitu-
 vien esterien tai farmaseuttisesti hyväksyttävien suolo-
 jen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että mene-
 telmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyh-
 disteitä.

56. Patenttivaatimuksen 55 mukainen menetelmä
 patenttivaatimuksen 55 mukaisten yhdisteiden valmistami-
 seksi, joissa R^{21} esittää hydroksi-iminometyyliä tai
 alempi alkoksi-iminometyyliä, t u n n e t t u siitä,
 että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja

lähtöyhdisteitä.

57. Patenttivaatimuksen 56 mukainen menetelmä
 3- $\langle$ (Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-
 asetamido $\rangle$ -4- $\langle$ (E/Z)-(hydroksi-imino)-metyyli $\rangle$ -2-okso-1-
 5 atsetidiinisulfonihapon, joka on raseemisessa muodossa
 tai 3S-enantiomeerin muodossa, sekä näiden yhdisteiden
 farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,
 t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään
 vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

10 58. Patenttivaatimuksen 56 mukainen menetelmä
 3- $\langle$ (Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-
 asetamido $\rangle$ -4-metoksi-iminometyyli-2-okso-1-atsetidii-
 nisulfonihapon, joka on raseemisessa muodossa tai
 3S-enantiomeerin muodossa, sekä näiden yhdisteiden far-
 15 maseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,
 t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vas-
 taavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

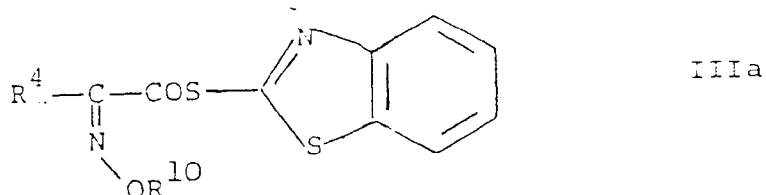
59. Patenttivaatimuksen 56 mukainen menetelmä
 3- $\langle$ $\langle$ (5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyli) $\rangle$ -2-(Z)-(metoksi-
 20 imino)-asetamido $\rangle$ -4-metoksi-iminometyyli-2-okso-1-atse-
 tidiinisulfonihapon, joka on raseemisessa muodossa tai
 3S-enantiomeerin muodossa, sekä näiden yhdisteiden farma-
 seuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,
 t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään
 25 vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

60. Patenttivaatimuksen 55 mukainen menetelmä
 3- $\langle$ (Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-
 asetamido $\rangle$ -4- $\langle$ (E)-karbamoyylivinyyli $\rangle$ -2-okso-1-atseti-
 diinisulfonihapon, joka on raseemisessa muodossa tai 3S-
 30 enantiomeerin muodossa, sekä näiden yhdisteiden farma-
 seuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,
 t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään
 vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

61. Patenttivaatimuksen 55 mukainen menetelmä
 35 3- $\langle$ (Z)-2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-

asetamido}-4-[(Z)-2-(etoksikarbonyyli)-1-metyylivinyyli]-2-okso-1-atsetidiinisulfonihapon, joka on raseemisessa muodossa tai 3S-enantiomeerin muodossa, sekä näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

62. Tioesterit, joiden yleiskaava on

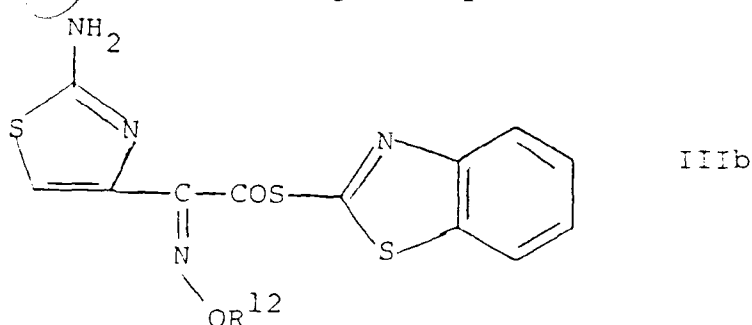


jossa R¹⁰llä on sama merkitys kuin patenttivaatimuksessa 1 kaavassa III ja R⁴ esittää 2-amino-4-oksatsolyyliä, 2-amino-6-pyridyyliä, 2-amino-4-imidatsolyyliä tai 5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyliä), jolloin ryhmä =NOR¹⁰ on ainakin osittain syn-muodossa.

63. 2-(2-amino-4-oksatsolyyli)-2-(metoksi-imino)-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteri.

64. 2-[(5-amino-3-(1,2,4-tiadiatsolyyli)]-2-(Z)-metoksi-imino-etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteri.

65. Tioesterit, joiden yleiskaava on



jossa R¹² esittää alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliä, nitro-fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli-alkyyliä tai tri-

alempi alkyyli-silyyli-alempi alkoksi-karbonyyli-alempi alkyyliä, jolloin ryhmä =NOR^{12} on ainakin osittain synmuodossa.

5 66. Patenttivaatimuksen 66 mukaiset tioesterit, joissa R^{12} esittää alempi alkoksikarbonyylimetyyliä, fenyyli-alempi alkoksikarbonyylimetyyliä, nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyylimetyyliä tai tri-alempi alkyyli-silyyli-alempi alkoksikarbonyylimetyyliä.

10 67. 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{ \{ (Z) - (p\text{-nitro-bentsyylioksikarbonyyli})\text{-metoksi} \} \text{-imino} \}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteri.

68. 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{ \{ (Z) - (t\text{-butoksi-karbonyyli})\text{-metoksi} \} \text{-imino} \}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteri.

15 69. Patenttivaatimuksen 66 mukainen tioesteri, jossa R^{12} esittää alempi alkoksikarbonyyli-l-metyylietyyliä, l-(fenyyli-alempi alkoksikarbonyyli)-l-metyylietyyliä, l-(nitrofenyyli-alempi alkoksikarbonyyli)-l-metyylietyyliä tai l-(tri-alempi alkyylisilyyli-alempi alkoksikarbonyyli)-l-metyylietyyliä.

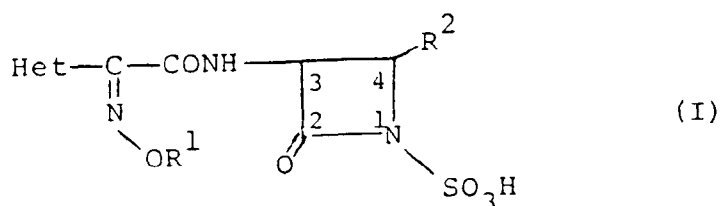
20 70. 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{ \{ (Z) - l - \{ 2 - (tri\text{-metyylisilyyli})\text{-etoksikarbonyyli} \} \text{-l-metyylietoksi} \} \text{-imino} \}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteri.

25 71. 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{ \{ (Z) - l - (p\text{-nitro-bentsyylioksikarbonyyli})\text{-l-metyylietoksi} \} \text{-imino} \}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteri.

72. 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2- $\{ \{ (Z) - l - (t\text{-butoksi-karbonyyli})\text{-l-metyylietoksi} \} \text{-imino} \}$ -etikkahappo-2-bentstiatsolyyli-tioesteri.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av 1-sulfo-2-oxazetidinderivat med den allmänna formeln

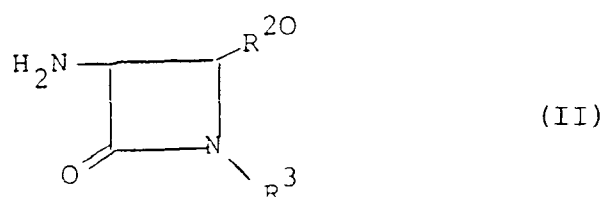


10

vari Het betecknar en eventuellt aminosubstituerad, 5- eller 6-komponentig, 1 eller 2 kväveatomer, eventuellt även en syreatom eller svavelatom innehållande heterocyklisk grupp, R^1 är väte, lägre alkyl, fenyl-lägre alkyl, lägre alkanoyl, lägre alkokikarbonyl, lägre alkenyl-lägre alkyl, lägre alkokikarbonyl-lägre alkyl, fenyl-lägre-alkokikarbonyl-lägre alkyl, nitro-fenyl-lägre-alkokikarbonyl-lägre alkyl eller karboxi-lägre alkyl och R^2 är väte, lägre alkyl, lägre alkenyl, lägre alkinyl, lägre alkokikarbonyl, lägre alkanoyloxi-lägre alkyl, lägre alkokikarbonyl-lägre alkenyl, hydroxi-iminometyl, lägre alkoxi-iminometyl, karbamoyl, karbamoyl-lägre alkenyl eller karbamoyloxi-lägre alkyl, varvid gruppen $-NOR^1$ åtminstone delvis föreligger i syn-form, i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren, samt av lätt hydrolyserbara estrar respektive farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att

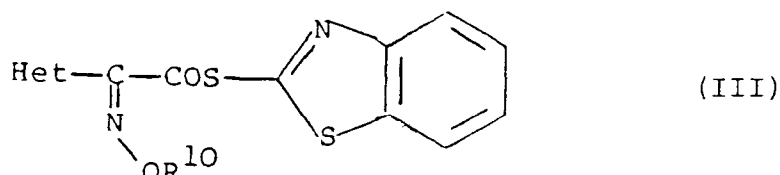
25

30 man acylerar en i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren föreliggande förening med den allmänna formeln

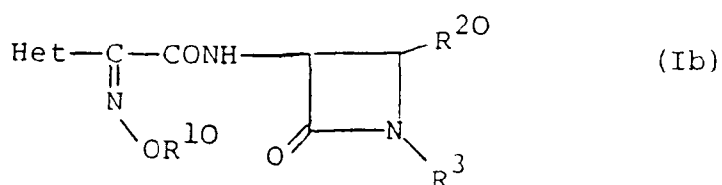


35

vari R^{20} har samma betydelse som R^2 eller även kan beteckna en 2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl-grupp och R^3 är väte eller sulfo, eller ett salt därav, med en tioester med den allmänna formeln



10
vari Het har ovan angivna betydelse och R^{10} har samma betydelse som R^1 , men dock ej betyder karboxi-lägre alkyl, och dessutom kan stå för en tri-lägrealkylsilyl-lägre-alkoxikarbonyl-lägre alkylgrupp
15 eller i en lätt hydrolyserbar estergrupp omvandlad karboxi-lägre alkylgrupp, och gruppen $=NOR^{10}$ åtminstone delvis föreligger i syn-form, till en i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren föreliggande förening med den allmänna formeln



25
vari R^{10} , R^{20} , R^3 och Het har ovan angivna betydelse, och gruppen $=NOR^{10}$ åtminstone delvis föreligger i syn-form, anslutningsvis sulfonerar en erhållen produkt,
30 vari R^3 betecknar väte, överför en eventuellt föreliggande 2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl-grupp R^{20} i hydroxiiminometylgruppen, i en lägre alkoxi-iminometylgrupp eller i karbamoylvinylgruppen, överför en eventuellt föreliggande tri-lägrealkylsilyl-lägre-alkoxikarbonyl-lägre alkylgrupp R^{10} i karboxi-lägre alkyl, ifall önsk-

35

värt, omvandlar substituenterna R^{10} respektive R^1 , då de har betydelsen lägre alkoxikarbonyl-lägre alkyl, fenyl-lägre-alkoxikarbonyl-lägre alkyl eller nitro-fenyl-lägre-alkoxikarbonyl-lägre alkyl, till karb-
 5 oxi-lägre alkyl, och, ifall önskvärt, omvandlar en erhållen produkt till ett farmaceutiskt fördragbart salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningar med formeln I, vari Het betecknar en aminosubstituerad, 5- eller 6-komponentig,
 10 aromatisk, 1 eller 2 kväveatomer, eventuellt även en syre- eller svavelatom innehållande heterocyklisk grupp, R^1 är väte, lägre alkyl, fenyl-lägre alkyl, lägre alkanoyl, lägre alkoxikarbonyl, lägre alkenyl-lägre alkyl, lägre alkoxikarbonyl-lägre alkyl, fenyl-lägre-alkoxikarbonyl-lägre alkyl, nitrofenyl-lägre-alkoxikarbonyl-lägre
 15 alkyl eller karboxi-lägre alkyl och R^2 är lägre alkyl, lägre alkenyl, lägre alkinyl, lägre alkoxikarbonyl, lägre alkanoyloxi-lägre alkyl, hydroxiiminometyl, lägre alkoxiiminometyl, karbamoyl eller karbamoyloxi-lägre
 20 alkyl, i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren, samt av lätt hydrolyserbara estrar respektive farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

25 3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man insätter en utgångsförening med formeln II, vari R^3 betyder sulfo.

4. Förfarande enligt patentkravet 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför omsättnin-
 30 gen av utgångsföreningarna med formeln II och III i närvaro av en organisk amin, såsom trietylamin.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 2-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter en optiskt enhetlig 3,4-cis-förening (isynnerhet en 3S,4S-
 35 förening) med formeln II.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 2-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som tioester med formeln III använder 2-(2-amino-4-tiazolyl)-2- $\text{--}\text{[Z]}$ -1-(t-butoxikarbonyl)-1-metyl-etoxi $\text{--}\text{[imino]}$ -ättiksyra-2-
 5 benztiazolyl-tioester, 2-(2-amino-4-tiazolyl)-2- $\text{--}\text{[Z]}$ -1- $\text{--}\text{[2]}$ -(trimetylsilyl)-etoxikarbonyl $\text{--}\text{[1-metyletoxi]}$ -imi-
 no $\text{--}\text{[imino]}$ -ättiksyra-2-benztiazolyl-tioester, 2-(2-amino-4-
 tiazolyl)-2- $\text{--}\text{[Z]}$ -(p-nitrobenzyloxikarbonyl)-metoxi $\text{--}\text{[amino]}$ -ättiksyra-2-benztiazolyl-tioester, 2-(2-amino-4-
 10 tiazolyl)-2- $\text{--}\text{[Z]}$ -1-(p-nitrobenzyloxikarbonyl)-1-metyl-
 etoxi $\text{--}\text{[imino]}$ -ättiksyra-2-benztiazolyl-tioester och fri-
 sätter karboxigruppen i reaktionsprodukten.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som tioester med
 15 formeln III använder 2-(2-amino-4-tiazolyl)-2- $\text{--}\text{[Z]}$ -1-
 (t-butoxikarbonyl)-metoxi $\text{--}\text{[imino]}$ -ättiksyra-2-benztia-
 zolyl-tioester och frisätter karboxigruppen i reaktions-
 produkten.

8. Förfarande enligt patentkravet 6 eller 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omvandlar en t-butoxi-
 20 karbonylgrupp genom behandling med saltsyra eller tri-
 fluorättiksyra till karboxi.

9. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omvandlar en trimetylsi-
 25 lyletoxikarbonylgrupp genom behandling med tetrabutyl-
 ammoniumfluorid till karboxi.

10. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omvandlar en p-nitrobensyl-
 oxikarbonylgrupp genom katalytisk hydrering till karb-
 30 oxi.

11. Förfarande enligt något av patentkraven 2-9, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en (Z)-2-(2-
 amino-4-tiazolyl)-2- $\text{--}\text{[1-}\text{--}\text{[R'OCO}]\text{--}\text{[1-metyletoxi}]\text{--}\text{[imino}]\text{--}\text{[imino]}$ -ättiksyra-2-benztiazolyl-tioester, vari R' betecknar
 35 lägre alkyl, fenyl-lägre alkyl, nitrofenyl-lägre-alkyl

eller tri-lägre-alkylsilyl-lägre alkyl, eller ett salt därav, med (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyloximetyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyra och frisätter karboxigruppen i reaktionsprodukten.

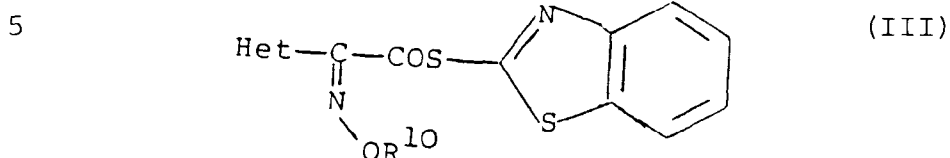
5 12. Förfarande enligt något av patentkraven 2-9, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en 2-(2-amino-4-tiazolyl)-2- $\text{--}\int\int(Z)\text{--}(R''OCO)\text{--}metoxi\int\text{--}imino\int\text{--}ättiksyra\text{--}2\text{--}benstiazolyl\text{--}tioester$, vari R'' betecknar lägre alkyl, fenyl-lägre alkyl, nitrofenyl-lägre alkyl
10 eller tri-lägre-alkylsilyl-lägre alkyl, eller ett salt därav, med (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyloximetyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyra och frisätter karboxigruppen i reaktionsprodukten.

13. Förfarande enligt något av patentkraven 2-9,
15 k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter (Z)-2-(2-amino-4-tiazolyl)-2- $\text{--}\int\int\int\text{--}\int\text{--}butoxikarbonyl\int\text{--}1\text{--}metyl\text{--}etoxi\int\text{--}imino\int\text{--}ättiksyra\text{--}2\text{--}benstiazolyl\text{--}tioester$ eller ett salt därav, med (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyloximetyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyra och frisätter karboxigruppen
20 i reaktionsprodukten genom behandling med en stark, organisk syra.

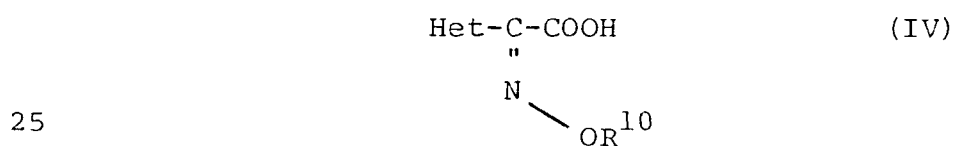
14. Förfarande enligt något av patentkraven 2-9, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter 2-(2-amino-4-tiazolyl)-2- $\text{--}\int\int(Z)\text{--}(p\text{--}nitrobensyloxikarbonyl)\text{--}metoxi\int\text{--}imino\int\text{--}ättiksyra\text{--}2\text{--}benstiazolyl\text{--}tioester$ med
25 (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyl-oximetyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyra och frisätter karboxigruppen i reaktionsprodukten genom katalytisk hydrering.

15. Förfarande enligt något av patentkraven 1-9,
30 k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter (Z)-2-(2-amino-4-tiazolyl)-2- $\text{--}\int\int\int\text{--}\int\text{--}butoxikarbonyl\int\text{--}metoxi\int\text{--}imino\int\text{--}ättiksyra\text{--}2\text{--}benstiazolyl\text{--}tioester$ med (3S,4S)-3-amino-4-karbamoyl-oximetyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyra och frisätter karboxigruppen i reaktionsprodukten
35 genom behandling med en stark, organisk syra.

16. Förfarande för framställning av benstiazol-
tioestrar med den allmänna formeln



10 vari Het betecknar en eventuellt aminosubstituerad,
5- eller 6-komponentig, aromatisk, 1 eller 2 kväveato-
mer, eventuellt även en syre- eller svavelatom inne-
hållande heterocyklisk grupp, R¹⁰ är väte, lägre alkyl,
fenyl-lägre alkyl, lägre alkanoyl, lägre alkoxikarbo-
15 nyl, lägre alkenyl-lägre alkyl, lägre alkoxikarbonyl-
lägre alkyl, fenyl-lägre-alkoxikarbonyl-lägre alkyl,
nitrofenyl-lägre-alkoxikarbonyl-lägre alkyl eller tri-
lägre-alkylsilyl-lägrealkoxikarbonyl-lägre alkyl, och
gruppen =NOR¹⁰ åtminstone delvis föreligger i syn-form,
20 k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en karb-
onsyra med den allmänna formeln



30 vari R¹⁰ och Het har ovan angivna betydelse, och grup-
pen =NOR¹⁰ åtminstone delvis föreligger i syn-form, med
ditio-bis-benstiazol i närvaro av ett tri-(lägre alkyl)-
fosfit och en bas.

17. Förfarande enligt patentkravet 16, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter en karbonsyra
med formeln IV, vari Het betecknar 2-amino-4-tiazolyl.

18. Förfarande enligt patentkravet 16 eller 17,
35 k ä n n e t e c k n a t därav, att man som tri-(lägre

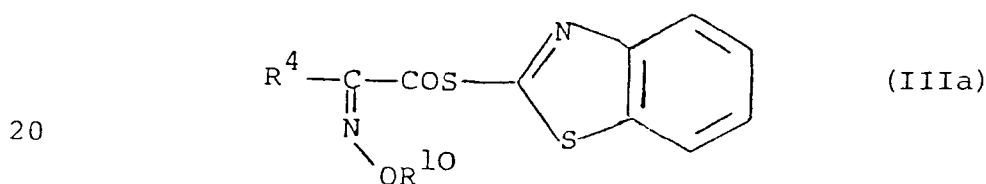
alkyl)-fosfit använder trietylfosfit.

19. Förfarande enligt något av patentkraven 16-18, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som bas använder en organisk bas.

5 20. Förfarande enligt patentkravet 19, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som organisk bas använder N-metylmorfolin.

21. Förfarande enligt något av patentkraven 16-20, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter
10 en karbonsyra med den allmänna formeln IV, vari R^{10} betecknar lägre alkoxikarbonylmetyl, fenyl-lägre-alkoxikarbonylmetyl, nitrofenyl-lägre-alkoxi-karbonylmetyl eller tri-lägrealkylsilyl-lägrealkoxikarbonylmetyl.

22. Förfarande enligt något av patentkraven 16-15 21 för framställning av tioestrar med den allmänna formeln



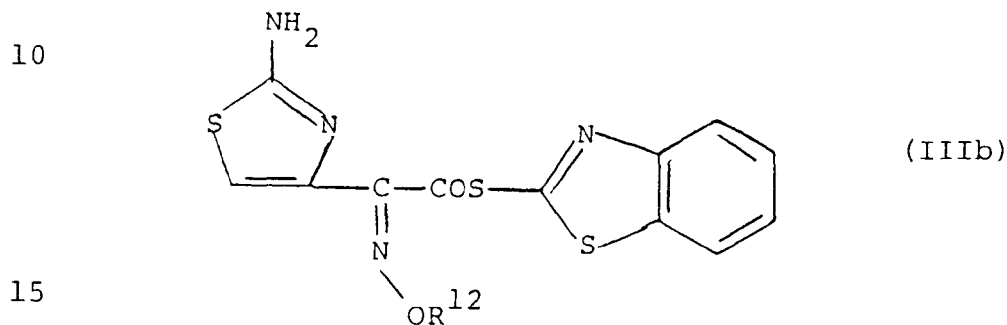
vari R^{10} har samma betydelse som i formeln III i patentkravet 1 och R^4 betyder 2-amino-4-oxazolyl, 2-amino-6-pyridyl, 2-amino-4-imidazolyl eller 5-amino-3-(1,2,4-tiadiazolyl), varvid gruppen $=NOR^{10}$ åtminstone delvis föreligger i syn-form, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.
30

23. Förfarande enligt något av patentkraven 16-22 för framställning av 2-(2-amino-4-oxazolyl)-2-(metoxiimino)-ättiksyra-1-benstiazolyl-tioester, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.
35

24. Förfarande enligt något av patentkraven 16-22 för framställning av 2-[(5-amino-3-(1,2,4-tiazolyl)]-2-(Z)-metoxiimino-ättuksyra-l-benstiazolyl-tioester, k ä n n e t e c k n a t därav, att man in-

5 sätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

25. Förfarande enligt något av patentkraven 16-22 för framställning av föreningar med den allmänna formeln



vari R^{12} betyder lägre alkoxikarbonyl-lägre alkyl, fenyl-lägre-alkoxikarbonyl-lägre alkyl, nitrofenyl-lägre-alkoxikarbonyl-lägre alkyl eller tri-lägrealkylsilyl-lägre-alkoxi-karbonyl-lägre alkyl, varvid gruppen $=NOR^{11}$ åt-

20 minstone delvis föreligger i syn-form, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

26. Förfarande enligt något av patentkraven 16-21 och 25 för framställning av tioestrar enligt patentkravet 25, vari R^{12} betyder lägre alkoxikarbonylmetyl, fenyl-lägre-alkoxikarbonylmetyl, nitrofenyl-lägre-alkoxikarbonylmetyl eller tri-lägrealkylsilyl-lägrealkoxikarbonylmetyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

30 insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

27. Förfarande enligt något av patentkraven 16-21 och 26 för framställning av 2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-[(Z)-(p-nitrobensyloxikarbonyl)-metoxi]-imino-ättiksyra-2-benstiazolyl-tioester, k ä n n e t e c k n a t

35 därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

28. Förfarande enligt något av patentkraven 16-21 och 26 för framställning av 2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-
 [Z(Z)-(t-butoxikarbonyl)-metoxi]-imino]-ättiksyra-2-
 benstiazolyl-tioester, k ä n n e t e c k n a t därav,
 5 att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföre-
 ningar.

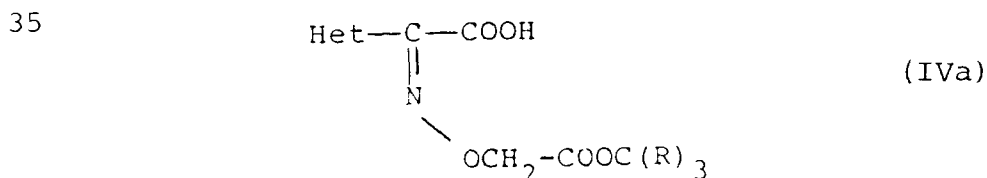
29. Förfarande enligt något av patentkraven 16-21 och 25 för framställning av tioestrar enligt patentkra-
 vet 25, vari R¹² betecknar alkoxikarbonyl-l-metyletyl,
 10 l-(fenyl-lägre-alkoxikarbonyl)-l-metyletyl, l-(nitrofe-
 nyl-lägre-alkoxikarbonyl)-l-metyletyl eller l-(tri-lägre-
 alkyl-silyl-lägrealkoxikarbonyl)-l-metyletyl, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt subs-
 tituerade utgångsföreningar.

30. Förfarande enligt något av patentkraven 16-21 och 29 för framställning av 2-(2-amino-4-ptiazolyl)-2-
 [Z(Z)-l-[2-(trimetylsilyl)-etoxikarbonyl]-l-metyletoxi]-
 imino]-ättiksyra-2-benstiazolyl-tioester, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt subs-
 20 tituerade utgångsföreningar.

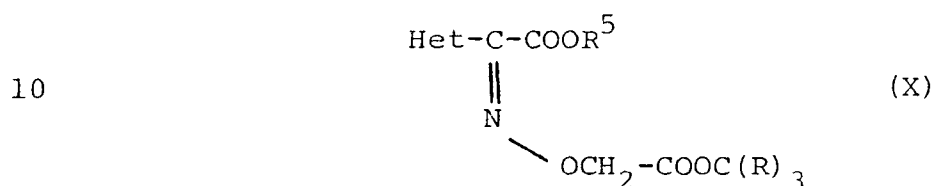
31. Förfarande enligt något av patentkraven 16-21 och 29 för framställning av 2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-
 [Z(Z)-l-(p-nitrobensyloxikarbonyl)-l-metyletoxi]-imino]-
 ättiksyra-2-benstiazolyl-tioester, k ä n n e t e c k -
 25 n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade
 utgångsföreningar.

32. Förfarande enligt något av patentkraven 16-21 och 29 för framställning av 2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-
 [Z(Z)-l-(t-butoxikarbonyl)-l-metyletoxi]-imino]-ättik-
 30 syra-2-benstiazolyl-tioester, k ä n n e t e c k n a t
 därav, att man insätter motsvarigt substituerade ut-
 gångsföreningar.

33. Förfarande för framställning av karbonsyror
 med den allmänna formeln



vari Het betecknar en eventuellt aminosubstituerad, 5- eller 6-komponentig, aromatisk, 1 eller 2 kväveatomer, eventuellt även en syre- eller svavelatom innehållande heterocyklisk grupp och R betyder C_{1-3} alkyl samt gruppen $=NOCH_2COOC(R)_3$ åtminstone delvis föreligger i syn-form, k ä n n e t e c k n a t därav, att man i en ester med den allmänna formeln



vari Het och R har ovan angivna betydelse och R^5 är allyl eller p-nitrobensyl, samt gruppen $=NOCH_2COOC(R)_3$ åtminstone delvis föreligger i syn-form, avspjälker gruppen R^5 .

34. Förfarande enligt patentkravet 33, k ä n n e t e c k n a t därav, att man hydrogenolytiskt spjälker en ester med formeln X, vari R^5 betecknar p-nitrobensyl.

35. Förfarande enligt patentkravet 34, k ä n n e t e c k n a t därav, att den hydrogenolytiska spjälkningen utföres med tillhjälp av väte och Raney-nickel.

36. Förfarande enligt patentkravet 34 eller 35, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför spjälkningen i närvaro av en organisk bas, såsom trietylamin.

37. Förfarande enligt patentkravet 33, k ä n n e t e c k n a t därav, att man katalytiskt spjälker en ester med formeln X, vari R är metyl och R^5 är allyl.

38. Förfarande enligt patentkravet 37, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför den katalytiska spjälkningen med tillhjälp av en palladiumförening i närvaro av trifenylfosfin eller ett tri-(lägre alkyl)-fosfit och ytterligare i närvaro av ett alkalimetallalkanoat eller en organisk bas.

39. Förfarande enligt patentkravet 38, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man som palladiumförening
använder ett palladiumsalt tillsammans med en halogen-
vätesyra eller en lägre alkankarbonsyra.

5 40. Förfarande enligt patentkravet 39, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man som palladiumföre-
ning använder palladiumkol, palladiumklorid eller palla-
diumacetat.

10 41. Förfarande enligt något av patentkraven 39-
40, k ä n n e t e c k n a t därav, att man arbetar i
närvaro av ett tri-(lägre alkyl)-fosfit, såsom trietyl-
fosfit.

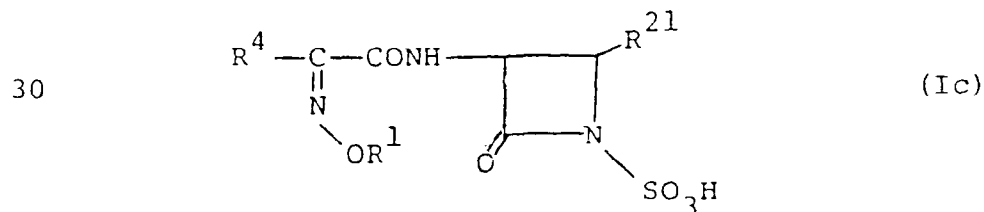
15 42. Förfarande enligt något av patentkraven 39-
40, k ä n n e t e c k n a t därav, att man arbetar i
närvaro av trifenyldfosfin.

43. Förfarande enligt något av patentkraven 39-42,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför spjälk-
ningen i närvaro av en organisk bas.

20 44. Förfarande enligt patentkravet 43, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man som organisk bas insätter
N-metylmorfolin eller trietylamin.

25 45. Förfarande enligt något av patentkraven 33-
44, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter
en ester med formeln X, vari Het betecknar 2-amino-4-
tiazolyl.

46. Förfarande för framställning av 1-sulfo-2-
oxoazetidinderivat med den allmänna formeln



vari R¹ har den i patentkravet 1 angivna betydelsen,
35 R⁴ har samma betydelse som Het i patentkravet 1 och

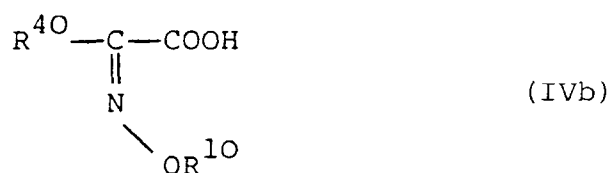
R^{21} har den för R^2 i patentkravet 1 angivna betydelsen, varvid gruppen $=NOR^1$ åtminstone delvis föreligger i syn-form, under förutsättning att åtminstone den ena av de två nedanstående betingelserna uppfylls;

5 a) R^4 = 2-amino-4-oxazolyl, 2-amino-6-pyridyl, 2-amino-4-imidazolyl, 5-amino-3-(1,2,4-tiadiazolyl eller 2-pyrazol,

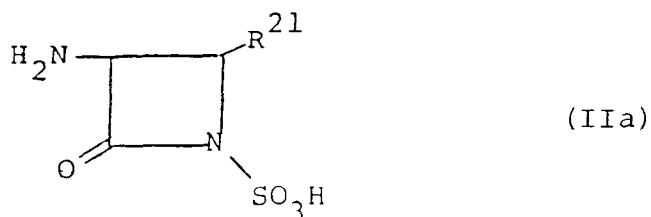
b) R^{21} = hydroxiiminometyl, lägre alkoxiiminometyl, lägre alkoxikarbonyllägre alkenyl eller karbamoyl-lägre alkenyl;

i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren samt av lätt hydrolyserbara estrar respektive farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man

15 a) omsätter en karbonsyra med den allmänna formeln

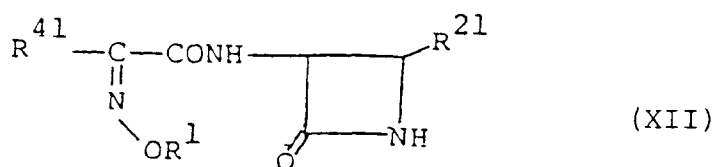


vari R^{10} har samma betydelse som i patentkravet 1 och R^{40} har samma betydelse som R^4 i formeln Ic, varvid dock en för handen varande aminogrupp kan vara skyddad och gruppen $=NOR^{10}$ åtminstone delvis föreligger i syn-form, eller ett funktionellt derivat därav med en i racemisk form eller i form av 3D-enantiomeren föreliggande förening med den allmänna formeln

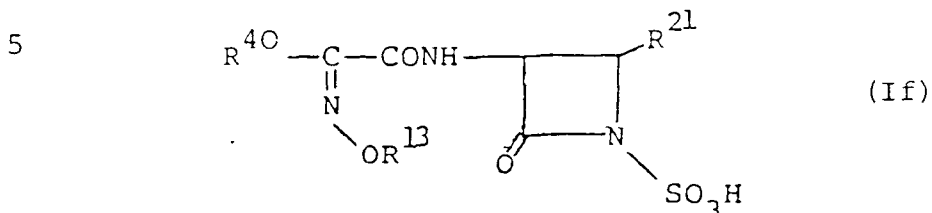


35 vari R^{21} har samma betydelse som ovan i formeln Ic;

eller med ett salt därav och anslutningsvis avspjälker en eventuell aminoskyddsgrupp, eller att man b) sulfonerar en i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren föreliggande förening med den allmänna formeln

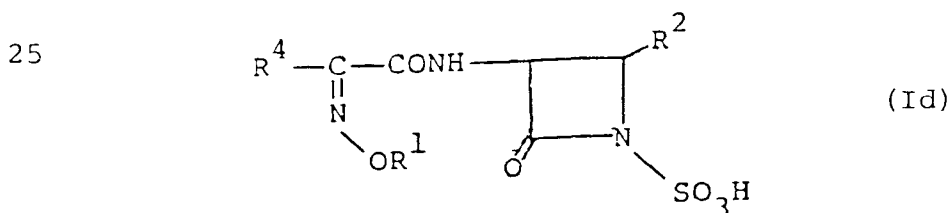


d) för framställning av en förening med formeln Ic, vari R^1 betecknar karboxi-lägre alkyl, i en förening med den allmänna formeln



- 10 vari R^{21} och R^{40} har ovan angivna betydelse och R^{13} betyder tri-lägrealkylsilyl-lägre-alkoxikarbonyl-lägre alkyl, lägre alkoxikarbonyl-lägre alkyl, fenyl-lägre-alkoxikarbonyl-lägre alkyl eller nitrofenyl-lägre-alkoxikarbonyl-lägre alkyl, varvid gruppen $=NOR^1$ åtminstone
 15 delvis föreligger i syn-form överför gruppen R^{13} i karboxi-lägre alkyl, eller att man
 e) överför en i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren föreliggande förening med formeln Ic respektive en lätt hydrolyserbar ester därav, i ett farmaceutiskt
 20 fördragbart salt.

47. Förfarande enligt patentkravet 46 för framställning av föreningar enligt patentkravet 46 med den allmänna formeln



- 30 vari R^1 och R^2 har samma betydelse som i formeln I i patentkravet 1 och R^4 betecknar 2-amino-4-oxazolyl, 2-amino-5-pyridyl, 2-amino-4-imidazolyl, 5-amino-3-(1,2,4-tiadiazolyl) eller 2-pyrazol-3-yl, varvid gruppen $=NOR^1$ åtminstone delvis föreligger i syn-form, i racemisk form
 35 eller i form av 3S-enantiomeren samt av lätt hydrolyser-

bara estrar respektive farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

5 48. Förfarande enligt patentkravet 47 för framställning av föreningar enligt patentkravet 47, vari R^4 betecknar 2-amino-4-oxazolyl, 2-amino-6-pyridyl, 2-amino-4-imidazolyl eller 5-amino-3-(1,2,4-tiadiazolyl), k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter mot-
10 svarigt substituerade utgångsföreningar.

 49. Förfarande enligt patentkravet 48 för framställning av 3- $\tilde{2}$ -(2-amino-4-oxazolyl)-2-(metoxiimino)-acetamido $\tilde{7}$ -4-etinyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyra i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren samt av farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n -
15 n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

 50. Förfarande enligt patentkravet 48 för framställning av 3- $\tilde{(Z)}$ -2-(5-amino-1,2,4-tiadiazolyl-3-yl)-
20 2-(metoxiimino)-acetamido $\tilde{7}$ -4-(metoxikarbonyl)-2-oxo-1-azetidinsulfonsyra i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren samt av farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföre-
25 ningar.

 51. Förfarande enligt patentkravet 48 för framställning av 4-karbamoyloximetyl-3- $\tilde{(Z)}$ -2-(metoxiimino)-
2-pyrazol-3-yl $\tilde{7}$ -acetamido $\tilde{7}$ -2-oxo-1-azetidinsulfonsyra i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren samt
30 av lätt hydrolyserbara estrar respektive farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

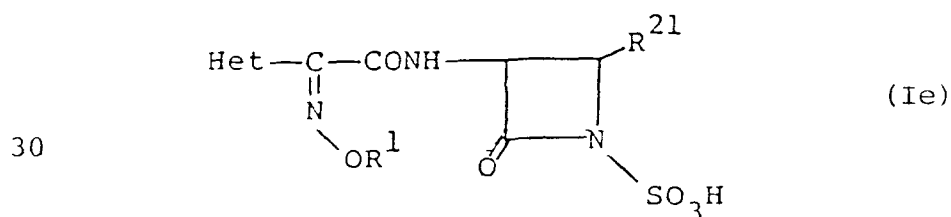
 52. Förfarande enligt patentkravet 48 för fram-
35 ställning av trans-3- $\tilde{(Z)}$ -2-(metoxiimino)-2-pyrazol-3-

yl-acetamido]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyra i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren samt av lätt hydrolyserbara estrar respektive farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e t e c k -
5 n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

53. Förfarande enligt patentkravet 48 för framställning av 3-[(2)-2-[(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-[(t-butoxikarbonyl)-metoxi]-imino]-acetamido]-4-karbamoyloximetyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyra i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren samt av lätt hydrolyserbara estrar respektive farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

54. Förfarande enligt patentkravet 48 för framställning av 3- ζ (Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2- ζ (karboximetoxi)-imino ζ -acetamido ζ -4-karbamoyloxi-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyra i racemisk form eller
20 i form av 3S-enantiomeren samt av lätt hydrolyserbara estrar respektive farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

55. Förfarande enligt patentkravet 46 för fram-
25 ställning av föreningar enligt patentkravet 46 med den
allmänna formeln



vari R^1 och Het har samma betydelse som i formeln I i
patentkravet 1 och R^{21} betecknar hydroxiiminometyl,
35 lägre alkoxiiminometyl, lägre alkoxikarbonyl-lägre

alkenyl eller karbamoyl-lägre alkenyl, varvid gruppen =NOR¹ åtminstone delvis föreligger i syn-form, i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren samt av lätt hydrolyserbara estrar respektive farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

56. Förfarande enligt patentkravet 55 för framställning av föreningar enligt patentkravet 55, vari R²¹ betecknar hydroxiiminometyl eller lägre alkoxiiminometyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

57. Förfarande enligt patentkravet 56 för framställning av 3- $\int$ (Z)-2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-(metoxiimino)-acetamido $\int$ -4- $\int$ (E/Z)-(hydroxiimino)-metyl $\int$ -2-oxo-1-azetidinsulfonsyra i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren salt av farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

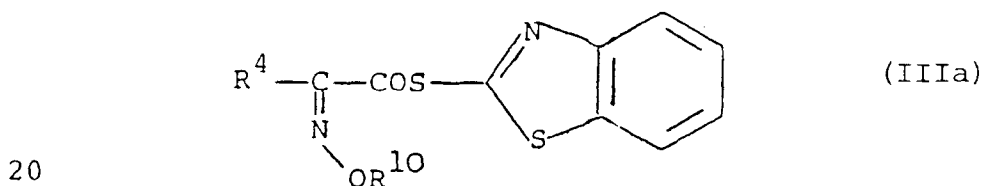
58. Förfarande enligt patentkravet 56 för framställning av 3- $\int$ (Z)-2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-(metoxiimino)-acetamido $\int$ -4-metoxiiminometyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyra i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren salt av farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

59. Förfarande enligt patentkravet 56 för framställning av 3- $\int$ (5-amino-3-(1,2,4-tiadiazolyl) $\int$ -2-(Z)-(metoxiimino)-acetamido $\int$ -4-metoxiiminometyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyra i racemisk form eller i form av 3S-enantiomeren salt av farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

60. Förfarande enligt patentkravet 55 för framställning av 3- $\text{[(Z)-2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-(metoxiimino)-acetamido]}$ -4- $\text{[(E)-karbamoylvinyl]}$ -2-oxo-1-azetidinsulfonsyra i form av 3S-enantiomeren samt av farmaceutiskt fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

61. Förfarande enligt patentkravet 55 för framställning av 3- $\text{[(Z)-2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-(metoxiimino)-acetamido]}$ -4- $\text{[(Z)-2-(etoxikarbonyl)-1-metylvinyl]}$ -2-oxo-1-azetidinsulfonsyra i form av 3S-enantiomeren samt av farmaceutiska fördragbara salt av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

62. Tioester med den allmänna formeln



vari R^{10} har samma betydelse som i formeln III i patentkravet 1 och R^4 betecknar 2-amino-4-oxazolyl, 2-amino-4-imidazolyl eller 5-amino-3-(1,2,4-tiadiazolyl), varvid gruppen $=NOR^{10}$ åtminstone delvis föreligger i syn-form.

63. 2-2-amino-4-oxazolyl)-2-(metoxiimino)-ättiksyra 2-bentstiazolyl-tioester.

64. 2- $\text{[(5-amino-3-(1,2,4-tiadiazolyl)]}$ -2-(Z)-metoxiimino-ättiksyra-2-bentstiazolyl-tioester.

65. Tioester med den allmänna formeln



10

15

20

bensyloxikarbonyl)-metoxi-7-imino-7-ättiksyra-2-benstiazolyl-tioester.

25

30

35

71. 2-(2-amino-4-tiazolyl)-2- Z (Z)-1-(p-nitro-bensyloxikarbonyl)-1-metyloxi Z -imino Z -ättiksyra-2-benstiazolyl-tioester.

72. 2-(2-amino-4-tiazolyl)-2- Z (Z)-1-(t-butoxi-karbonyl)-1-metyl-etoxi Z -imino Z -ättiksyra-2-benstiazolyltioester.