

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 813946 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **813946**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.12.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **09.12.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.06.1982**

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

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

12.12.1980 CH 9196/80-5

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Scartazzini, Riccardo, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

Uusia estereitä.

Nya estrar.

Uudet esterit - Nya estrar

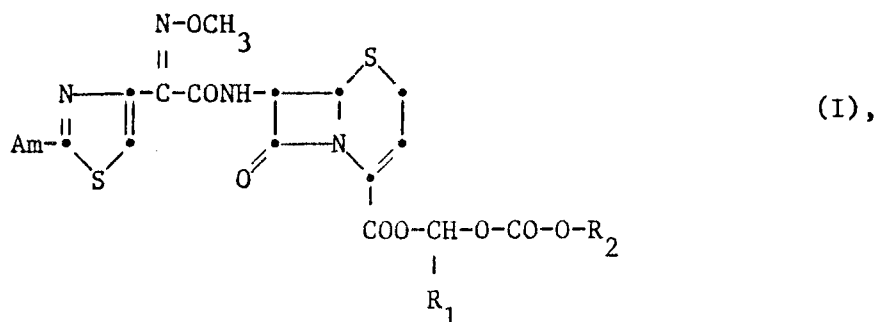
Keksintö koskee 7β-(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahapon uusia, fysiologisissa olosuhteissa poisloikkaavissa olevia estereitä, menetelmää niiden valmistamiseksi sekä farmaseuttisia val-

misteitä, jotka sisältävät tällaisia yhdisteitä.

7β-(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahappo, sen natriumsuola (keftitsoksiimi), eräät muut suolat sekä myös esterit, mukaan lukien muutamat fysiologisesti poisloikkaavissa olevat esterit, ovat tunnettuja saksalaisesta kuulutusjulkaisusta 28 10 922 tai eurooppalaisesta patenttihakemuksesta 2 273. Nämä yhdisteet ovat arvokkaita, antibioottisesti tehokkaita aineita, joita voidaan käyttää erityisesti antibakteerisina antibiootteina. Kun suolat ovat ainoastaan parenteraaliseen annostukseen sopivia, on fysiologisissa olosuhteissa poisloikkaavissa olevilla estereillä etuna niiden tehokkuus myös oraalisesti annostettaessa.

On tarvetta tämän tyyppisistä, oraaliseen annostukseen sopivista yhdisteistä, jotka tunnettuihin oraalisiin kefalosporiineihin, esim. fenyyloglysiinityyppeihin verrattuina, omaavat parempia ominaisuuksia. Yllättävällä tavalla on havaittu, että tietyillä estereillä voidaan farmakologisia ominaisuuksia olennaisesti parantaa.

Tämä keksintö koskee uusia yhdisteitä, joilla on kaava



jossa R_1 tarkoittaa vetyä tai alempiä alkyyliä, R_2 tarkoittaa

taa alempialkyyliä ja Am mahdollisesti suojattua aminoryhmää, tällaisten yhdisteiden, jotka sisältävät suolan muodostavia ryhmiä, happoadditiosuoloja, menetelmää näiden valmistamiseksi ja farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät tällaisia yhdisteitä.

Tässä esityksessä tarkoitetaan maininnalla "alempi" ryhmissä, kuten alempialkyyli, alempialkyleeni, alempialkoksi, alempialkanoyyli ja vastaavat, että vastaavat ryhmät, mikäli toisin ei mainita, sisältävät enintään 7, mieluummin enintään 4 C-atomia.

Alempialkyyli-ryhmä R_1 tai R_2 on erityisesti C_1 - C_4 -alempialkyyli, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli tai butyyli. Mieluummin R_1 on metyyli ja R_2 on etyyli.

Suojatussa aminoryhmässä Am on suojaryhmä jokin penisilliini-, kefalosporiini- tai peptidikemiassa käytetyistä suojaryhmistä.

Tällainen suojaryhmä on helposti, toisin sanoen ilman ei-toivottuja sivureaktioita poislohkastavissa esimerkiksi solvolyyttisesti, pelkistäen tai fotolyyttisesti.

Tällaisia suojaryhmiä sekä niiden poislohkaisua on kuvattu esimerkiksi julkaisuissa "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York, 1973, myös "The Pptides", vol. I, Schröder and Lübke, Academic Press, London, New York, 1965 sekä "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4. painos, nide 16/1, Georg, Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

Suojattu aminoryhmä Am voi olla esim. helposti poislohkastavan asyyliamino-, aryyliametyyliamino-, eetteröidyn merkaptamino-, 2-asyyli-alempialk-1-en-1-yyliamino-, silyyli- tai stannyyliaminoryhmä muodossa.

Vastaavassa asyyliaminoryhmässä on asyyli esimerkiksi orgaanisen karboksyylihapon, joka sisältää esim. enintään 18 hiiliatomia, asyyli- tai aryyli- substituoitua alkanikarboksyyli- tai mahdollisesti, esim. halogeenilla, alempialkok-

silla tai nitrolla substituoidun bentsoehapon tai hiilihap-
 popuoliesterin asyyliähdde. Tällaisia asyyliäryhmiä ovat
 esimerkiksi alempialkanoyylit, kuten formyyli, asetyyli tai
 propionyyli, halogeeni-alempialkanoyylit, kuten 2-halogeeni-
 5 asetyyli, erityisesti 2-kloori-, 2-bromi-, 2-jodi-, 2,2,2-
 trifluori- tai 2,2,2-triklooriasetyyli, mahdollisesti, esim.
 halogeenilla, alempialkoksilla tai nitrolla substituoidut
 bentsooyylit, esim. bentsooyli, 4-klooribentsooyli, 4-metok-
 sibentsooyli tai 4-nitrobentsooyli tai alempialkyyliähte-
 10 1-asemassa haarautuneet tai 1- tai 2-asemassa sopivasti
 substituoidut alempialkoksikarbonyylit, erityisesti tert.-
 alempialkoksikarbonyyli, esim. tert.-butyylioksikarbonyyli,
 aroyylimetoksikarbonyyli, joka sisältää yhden tai kaksi aroyy-
 liähdettä, jotka mieluummin tarkoittavat mahdollisesti
 15 esim. alempialkyyliä, erityisesti tert.-alempialkyyliä,
 kuten tert.-butyyliä, alempialkoksilla, kuten metoksilla,
 hydroksilla, halogeenilla, esim. kloorilla ja/tai nitrolla
 mono- tai polysubstituoituja fenyyliä, kuten mahdollisesti
 substituoituja bentsoylioksikarbonyyliä, esim. 4-nitrobent-
 20 soylioksikarbonyyliä, tai substituoituja difenylimetoksi-
 karbonyyliä, esim. bentshydroylioksikarbonyyliä tai di-(4-
 metoksifenyyli)-metoksikarbonyyliä, aroyylimetoksikarbonyy-
 liä, joissa aroyyliäryhmä tarkoittaa mieluummin mahdollises-
 ti esim. halogeenilla, kuten bromilla substituotua bentso-
 25 yyliä, esim. fenasyylioksikarbonyyliä, 2-halogeeni-alempi-
 alkoksikarbonyyliä, esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyliä,
 2-bromietoksikarbonyyliä tai 2-jodietoksikarbonyyliä, tai
 2(-trisubstituoituja silyyli)-etoksikarbonyyliä, joissa
 substituentit, toisistaan riippumatta, tarkoittavat kulloin-
 30 kin mahdollisesti substituotua, esim. alempialkyyliä,
 alempialkoksilla, aroyliä, halogeenilla tai nitrolla subs-
 tituoitua, alifaattista, aralifaattista, sykloalifaattista
 tai aromaattista hiilivetyähdettä, joka sisältää esim. enin-
 tään 15 C-atomia, kuten vastaavat, mahdollisesti substituoit-
 35 dut alempialkyyliä, fenyyliäalempialkyyliä, sykloalkyyliä tai

fenyyylit, esim. 2-trialempialkyyylisilyylietoksikarbonyylit, kuten 2-trimetyyllisilyylietoksikarbonyyli tai 2-(di-n-butyli-metyyllisilyyli)-etoksikarbonyyli tai 2-triaryyllisilyylietoksikarbonyylit, kuten 2-trifenyyllisilyylietoksikarbonyyli.

Muita aminosuojaryhminä kysymykseen tulevia aseyyli-tähteitä ovat myös orgaanisten fosfori-, fosfoni- tai fosfiinihappojen vastaavat tähteet, kuten dialempialkyyylifosforyyli, esim. dimetyyllifosforyyli, dietyyllifosforyyli, di-n-propyyllifosforyyli tai di-iso-propyyllifosforyyli, disykloalkyyllifosforiyyli, esim. disykloheksyyllifosforyyli, mahdollisesti substituoidut difenyyllifosforyyli, esim. difenyyllifosforyyli, mahdollisesti, esim. nitrolla substituoidut difenyyllialempialkyyylifosforyylit, esim. dibentsyyllifosforyyli tai di-4-nitrobentsyyllifosforyyli, mahdollisesti substituoidut fenyylioksi-fenyyli-fosfonyylit, esim. fenyylioksi-fenyyli-fosfonyyli, dialempialkyyylifosfinyyli, esim. dietyyllifosfinyyli, tai mahdollisesti substituoidut difenyyllifosfinyyli, esim. difenyyllifosfinyyli.

Aryylimetyyliaminoryhmässä, joka tarkoittaa mono-, di- tai erityisesti tiaryylimetyyliaminoa, ovat aryyli-tähteet erityisesti mahdollisesti substituoituja fenyyli-tähteitä. Tällaisia ryhmiä ovat esimerkiksi bentsyyli-, difenyylime-tyyli- ja erityisesti trityyliamino.

Eetteröity merkaptoryhmä on tällaisella tähteellä suojatussa aminoryhmässä ensi sijassa aryyli-tio tai aryyllialempialkyyli-tio, joissa aryyli on erityisesti mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, kuten metyyllillä tai tert.-butyyllillä, alempialkoksilla, kuten metoksilla, halogeenilla, kuten kloorilla ja/tai nitrolla substituoitu fenyyli. Vastaava aminosuojaryhmä on esim. 4-nitrofenyyli-tio.

Aminosuojaryhmänä käyttökelpoisessa 2-asyyli-alempialk-1-en-1-yyli-tähteessä on asyyli esim. alempialkaanikarboksyylihapon, mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, kuten metyyllillä tai tert.-butyyllillä, alempialkoksilla, kuten metoksilla, halogeenilla, kuten kloorilla ja/tai nitrolla substituoidun bentsoehapon vastaava tähde, tai erityisesti hii-

lihapo-alempialkyyli-*puol*iesterin vastaava tähde. Vastaa-
via suojaryhmiä ovat ensi sijassa 1-alempialkanoyyli-prop-
1-en-2-yyli, esim. 1-asetyyli-prop-1-en-2-yyli tai 1-alem-
pialkoksikarbonyyli-prop-1-en-2-yyli, esim. 1-etoksikarbo-
5 nyyli-prop-1-en-2-yyli.

Silyyli- tai stannyyliaminoryhmä on ensi sijassa or-
gaaninen silyyli- tai stannyyliaminoryhmä, jossa pii- tai
tina-atomi sisältävät mieluimmin alempialkyyli, erityisesti
metyylin, myös alempialkoxsin, esim. metoxsin ja/tai halo-
10 geenin, esim. kloorin substituenttina. Vastaavia silyyli-
tai stannyyli-ryhmiä ovat ensi sijassa trialempialkyyli-silyy-
lit, erityisesti trimetyylisilyyli, myös dimetyyli-tert.-
butyyli-silyyli, alempialkoxsi-alempialkyyli-halogeeni-si-
lyylit, esim. metoksi-metyyli-kloori-silyyli tai dialempi-
15 alkyyli-halogeenisilyylit, esim. dimetyylikloori-silyyli
tai vastaavasti substituoidut stannyylit, esim. tri-n-bu-
tyyli-stannyyli.

Aminoryhmä voidaan suojata myös protonoidussa muodossa;
vastaavina anioneina kysymykseen tulevat ensi sijassa vahvo-
20 jen, epäorgaanisten happojen, kuten halogeenivetyhappojen
anionit, esim. kloori- tai bromianioni, tai orgaanisten sul-
fonihappojen, kuten p-tolueenisulfonihapon anionit.

Edullisia aminosuojaryhmiä ovat hiilihapopuolieste-
reiden asyyli-*tähteet*, erityisesti tert.-butyylioksikarbonyy-
25 li, mahdollisesti esim. edellä esitetyllä tavalla substi-
tuoidut bentsyylioksikarbonyylit, esim. 4-nitro-bentsyyli-
oksikarbonyyli, tai difenyyli-*metoksi*karbonyyli tai 2-halo-
geeni-alempialkoksikarbonyylit, kuten 2,2,2-trikloorietok-
sikarbonyyli, myös trityyli tai formyyli.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joka sisältävät emäksisen
aminoryhmän Am, voivat muodostaa happoadditiosuoloja, esim.
vahvojen epäorgaanisen happojen, kuten kloorivety- tai bro-
mivetyhapon, rikkihapon tai fosforihapon tai sopivien, or-
gaanisten karboksyyli- tai sulfonihappojen, esim. trifluori-
35 etikkahapon tai metaanisulfonihapon kanssa.

Metoksi-iminometyleeniryhmä on mieluimmin syn-muodossa
(Z-muodossa).

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Am on vapaa aminoryhmä, ja näiden yhdisteiden farmaseuttisesti käyttökel-
poiset, myrkyttömät suolat ovat arvokkaita antibioottisesti
tehokkaita aineita, joita voidaan käyttää erityisesti anti-
5 bakteerisina antibiootteina. Esimerkiksi kaavan I mukai-
sella yhdisteellä, jossa Am tarkoittaa vapaata aminoryhmää,
 R_1 tarkoittaa metyyliä ja R_2 etyyliä, on in vivo annostet-
taessa oraalisesti hiirelle, systeemissä gram-negatiivi-
sissa infektioissa, kun infektiivina organismeina ovat
10 esim. *Escherichia coli*, *Proteus spp.* tai muut vastaavan,
ED₅₀-arvo 0,3-150 mg/kg.

Uusia yhdisteitä voidaan täten käyttää antibakteeri-
sina, oraalisesti annostettavina antibiootteina, esim. ora-
lisesti annostettavien farmaseuttisten valmisteiden, kuten
15 kapsleiden, tablettien, siirappien tai vastaavien muodossa,
hoidettaessa vastaavia infektioita.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Am on suojattu
aminoryhmä, käytetään lähtöaineina valmistettaessa anti-
biottisesti tehokkaita kaavan I mukaisia yhdisteitä.

20 Tämän keksinnön mukaiset fysiologisesti poislohkais-
tavat esterit omaavat yllättävän hyvän resorption oraalises-
ti annostettaessa, kuten voidaan todeta korkean renaalisen
erityksen perusteella.

Tämä keksintö koskee ensi sijassa niitä kaavan I mu-
25 kaisia yhdisteitä, joissa Am tarkoittaa vapaata aminoryhmää,
 R_1 vetyä tai erityisesti metyyliä ja R_2 tarkoittaa etyyliä,
ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, sekä vas-
taavia yhdisteitä, joissa on suojattuja funktionaalisia ryh-
miä.

30 Erityisen edullinen on kaavan I mukainen yhdiste, jos-
sa Am tarkoittaa vapaata aminoryhmää, R_1 metyyliä ja R_2 tar-
koittaa etyyliä, ja tämän farmaseuttisesti hyväksyttävät
suolat.

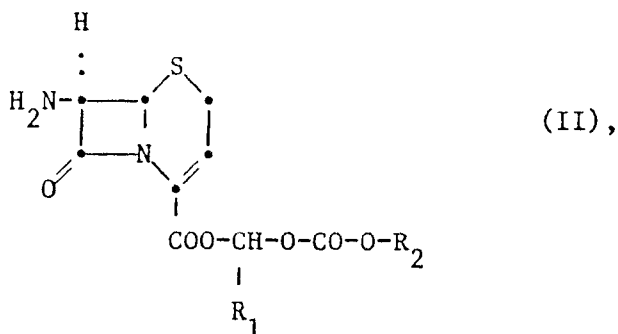
Keksintö koskee erityisesti esimerkeissä kuvattuja,
35 kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hy-
väksyttäviä suoloja.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan sinän-

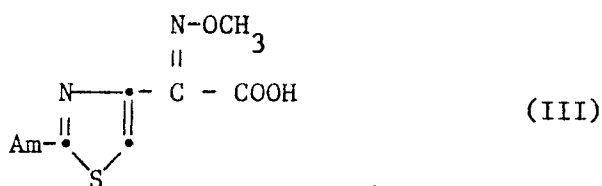
sä tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Niinpä kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan siten, että

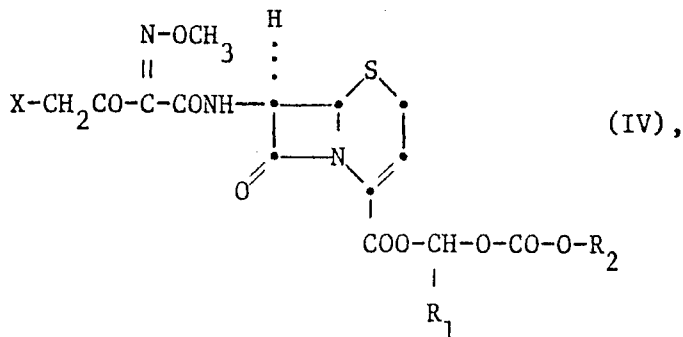
a) yhdisteessä, jonka kaava on



- 5 jossa aminoryhmä on mahdollisesti substituoitu asyloinnin sallivalla ryhmällä ja jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, 7β -aminoryhmä asyloidaan käsittelemällä kaavan III mukaisen karboksyylihapon

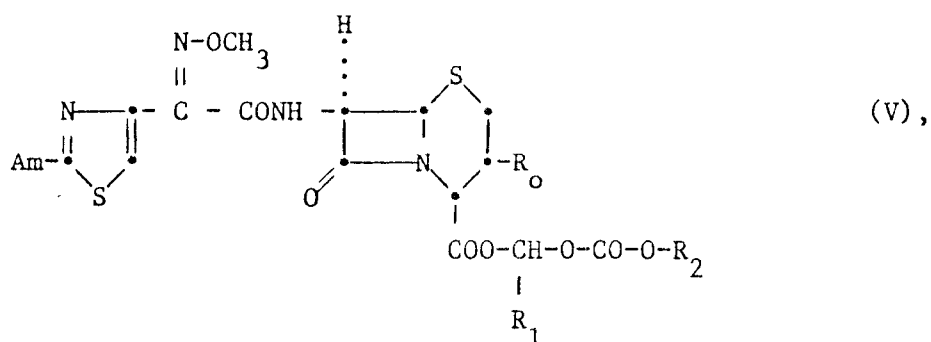


- 10 asyyliähteen liittäväällä asylointiaineella, jossa kaavassa Am tarkoittaa samaa kuin kaavassa I, tai
b) yhdiste, jonka kaava on



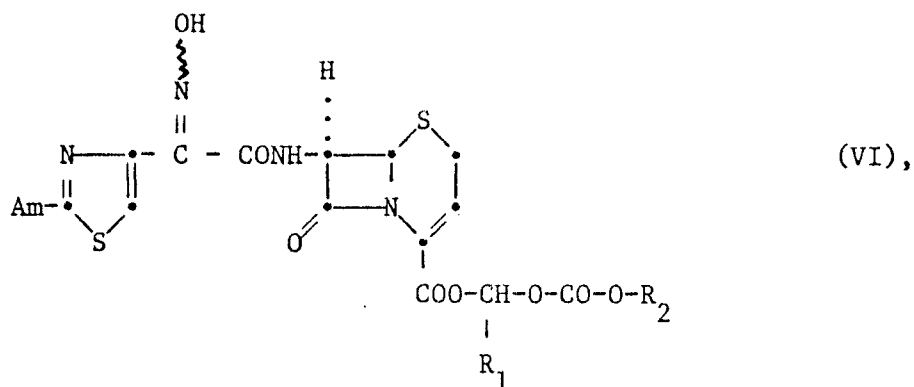
jossa X tarkoittaa halogeenia, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, kondensoidaan kaavan $Am-CS-NH_2$ mukaisen tio-karbamidin tai sen suolan kanssa, tai

c) yhdisteestä, jonka kaava on



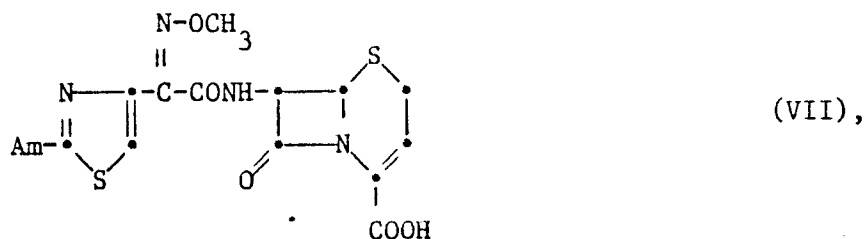
jossa Am, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, ja R_0 on hydroksi, esteröity hydroksi tai mahdollisesti substituoitu amino, ryhmä $H-R_0$ lohkaistaan pois, tai

- 5 d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Am, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, yhdisteessä, jonka kaava on

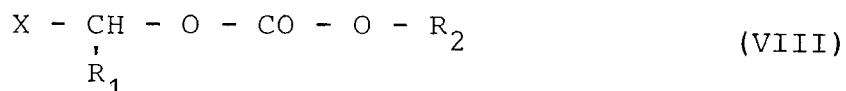


jossa Am, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, hydroksi-iminoryhmä metyloidaan, tai

- 10 e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Am, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, yhdisteessä, jonka kaava on



jossa Am tarkoittaa samaa kuin kaavassa I, mahdollisesti suolan muodossa oleva karboksyyli-ryhmä kefem-renkaan 4-asemassa muutetaan esteröidyksi karboksyyli-ryhmäksi käsittelemällä esteröintiaineella, jonka kaava on



- 5 jossa X tarkoittaa reaktiokykyistä, esteröityä hydroksiryhmää ja R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, ja/tai
 f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Am on vapaa aminoryhmä ja R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa
 10 kuin kaavassa I, kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa Am tarkoittaa suojattua aminoryhmää ja R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, amonosuojaryhmä lohkaistaan pois ja korvataan vedyllä, ja, haluttaessa saatu yhdiste, jossa Am on vapaa aminoryhmä, muutetaan suolaksi tai saatu suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi.

15 Menetelmä a):

Mahdollisesti esiintyvät, aminoryhmän substituovat ja sen asyloinnin sallivat tähteet kaavan II mukaisessa lähtöaineessa ovat esimerkiksi orgaanisia silyyli- tai stannyyli-ryhmiä, myös ylideniryhmiä, jotka yhdessä aminoryhmän
 20 kanssa muodostavat Schiff'in emäksen. Mainittuja orgaanisia silyyli- tai stannyyli-ryhmiä ovat esim. samat, jotka voivat myös yhdessä kefemrenkaan 4-karboksyyli-ryhmän kanssa muodostaa suojatun karboksyyli-ryhmän.

Mainittuja ylideniryhmiä ovat ensi sijassa aryylime-
 25 tyleeniryhmät, joissa aryyli tarkoittaa erityisesti karbo-
 syklistä, ensi sijassa monosyklistä aryyli-tähdettä, esim. mahdollisesti nitrolla tai hydroksilla substituotua fenyyliä; tällaisia aryylimetyyli-ryhmiä ovat esim. bentsylideeni, 2-hydroksibentsylideeni tai 4-nitrobentsylideeni, myös mah-
 30 dollisesti esim. karboksilla substituoitu oksasykloalkyli-
 deeni, esim. 3-karboksi-2-oksasykloheksylideeni.

Kaavan III mukaisen karboksyylihapon asyyli-tähteen liittäviä asyylintiaineita ovat esimerkiksi karboksyylihapo

itse tai sen reaktiokykyiset funktionaaliset johdannaiset.

Asylointiaineen ollessa vapaa kaavan III mukainen happo, jossa kaikki funktionaaliset ryhmät, paitsi reagoiva karboksyyli-ryhmä, ovat suojatut, käytetään tavalliseen tapaan sopivia kondensaatioaineita, kuten karbodi-imidejä, esimerkiksi N,N'-dietyyli-, N,N'-dipropyli-, N,N'-isopropyli-, N,N'-disykloheksyyli- tai N-etyyli-N'-3-dimetyyliaminopropyli-karbodi-imidiä, sopivia karbonyyliyhdisteitä, esimerkiksi karbonyylidi-imidatsolia tai iso-oksatsolinium-suoloja, esimerkiksi N-etyyli-5-fenyli-iso-oksatsolinium-3'-sulfaattia ja N-tert.-butyyli-5-metyyli-iso-oksatsolinium-perklooraattia tai asyyliaminoyhdistettä, esim. 2-etoksi-1-etoksikarbonyyli-1,2-dihydrokinoliinia.

Kondensaatioreaktio suoritetaan mieluummin vedettömässä reaktioväliaineessa, mieluummin liuottimen tai laimennusaineen, esim. metyleenikloridin, dimetyyliformamidin, asetonitriilin tai tetrahydrofuraanin läsnäollessa, haluttaessa tai tarvittaessa jäähdyttämällä tai lämmittämällä ja/tai inerttikaasuatmosfäärissä.

Kaavan III mukaisen hapon, jossa kaikki funktionaaliset ryhmät, lukuunottamatta reagoivaa happoryhmää, voivat olla suojatut, reaktiokykyinen, ts. amidin muodostava tai esterin muodostava funktionaalinen johdannainen on ensisijassa tällaisen hapon anhydridi, mukaanlukien ja mieluummin seka-anhydridi, mutta myöskin sisäinen anhydridi, ts. vastaava keteeni. Seka-anhydridejä ovat esim. anhydritit epäorgaanisten happojen, kuten halogeenivetyhappojen kanssa, ts. vastaavat happohalogenidit, esim. -kloridit tai -bromidit, myös anhydritit typpivetyhapon kanssa, ts. vastaavat happoatsidit, anhydritit fosforia sisältävän hapon, esim. fosforihapon tai fosforihapokkeen tai rikkiä sisältävän hapon, esim. rikkihapon tai syaanivetyhapon kanssa.

Muita seka-anhydridejä ovat esim. anhydritit orgaanisten karboksyylihappojen, kuten mahdollisesti esim. halogeenilla, kuten fluorilla tai kloorilla substituoitujen alempi-alkaanikarboksyylihappojen, esim. pivaliinihapon tai trikloorietikkahapon kanssa, tai puoliestereiden, erityisesti

hiilihapon alempialkyyli- tai isobutyylipuo-
liesterien kanssa tai anhydridit
orgaanisten, erityisesti alifaattisten tai aromaattisten
sulfonihappojen, esim. p-tolueenisulfonihapon kanssa.

5 Kaavan III mukaisen hapon muita reaktiokykyisiä hap-
pojohdannaisia ovat aktivoituneet esterit, kuten esterit viny-
logisten alkoholien (ts. enolien) kanssa, kuten vinylogis-
ten alempialkenolien kanssa, tai aroyyliesterit, kuten 4-
nitrofenyyli- tai 2,4-dinitrofenyyliesteri, heteroaromaat-
tiset esterit, kuten bentstriatsoli-, esim. 1-bentstriatso-
10 liesteri tai diasyyli-iminoesterit, kuten sukkinyyli-imino-
tai ftalyyli-iminoesteri.

Asylointi happojohdannaisella, kuten anhydridillä,
erityisesti happohalogenidilla, suoritetaan mieluummin hap-
15 poa sitovan aineen, esimerkiksi orgaanisen emäksen, kuten
orgaanisen amiinin, esim. tertiäärin amiinin, kuten tri-
alempialkyyliamiinin, esim. trimetyyliamiinin, trietyyli-
amiinin tai etyyli-diisopropyyliamiinin tai N,N-dialempial-
kyyli-aniliinin, esim. N,N-dimetyyli-aniliinin tai syklisen,
20 tertiäärin amiinin, kuten N-alempialkyyloidun morfoliinin,
kuten N-metyylimorfoliinin tai pyridiini-tyyppisen emäksen,
esim. pyridiini, epäorgaanisen emäksen, esimerkiksi alkali-
metalli- tai maa-alkalimetallihydroksidin, -karbonaatin tai
-bikarbonaatin, esim. natrium-, kalium- tai kalsiumhydroksi-
25 din, -karbonaatin tai -bikarbonaatin tai oksiraanin, esi-
merkiksi alempi-1,2-alkyleenioksidin, kuten etyleenioksidin
tai propyleenioksidin läsnäollessa. Reaktiokykyistä este-
riä, esim. 1-bentstriatsoliesteriä käytetään myös jonkin
edellä mainitun karbodi-imidin, esim. N,N-disykloheksyyli-
30 karbodi-imidin läsnäollessa.

Edellä esitetyt asyloinnit suoritetaan mieluummin
ienrtissä, mieluummin vedettömässä liuottimessa tai liuotin-
seoksessa, esimerkiksi karboksyylihapoamidissa, kuten form-
amidissa, esim. dimetyyliformamidissa, halogenoidussa hiili-
35 vedyssä, esim. metyleenikloridissa, hiilitetrakloridissa tai
klooribentseenissä, ketonissa, esim. asetonissa, esterissä,
esim. etikkahappoetyyliesterissä tai nitriilissä, esim. ase-

tonitriilissä tai näiden seoksissa, huoneen lämpötilassa, tarvittaessa alennetussa tai korotetussa lämpötilassa, noin $-40 - 100^{\circ}\text{C}$:ssa, mieluummin $-10 - +40^{\circ}\text{C}$:ssa, ja/tai inerttikaasu-, esim. typpiatmosfäärissä.

- 5 Kaavan III mukaisessa asyloivassa hapossa tai sen hap-
pojohdannaisessa voi suojattu aminoryhmä olla myös ionises-
sa muodossa, ts. kaavan III mukaista lähtöainetta voidaan
käyttää happoadditiosuolan muodossa, mieluummin vahvan, epä-
10 orgaanisen hapon, kuten halogeenivetyhapon, esim. suolaha-
pon tai rikkihapon kanssa saadun happoadditiosuolan muodossa.

Edelleen voidaan happojohdannainen haluttaessa muodos-
taa in situ. Niinpä saadaan esim. seka-anhydridi käsitte-
lemällä kaavan III mukaista happoa, jossa on vastaavasti
suojustu fuktionaalisia ryhmiä, tai sen sopivaa suolaa,
15 kuten ammoniumsuolaa esim. orgaanisen amiinin, kuten 4-me-
tyylimorfoliinin kanssa, tai sen metalli-, esim. alkalime-
tallisuolaa, sopivalla happojohdannaisella, kuten mahdolli-
sesti substituoidun alempialkaanikarboksyyliahapon vastaa-
valla happohalogenidilla, esim. triklooriasetyylikloridil-
20 la, tai hiilihappopuolihalogenidin puoliesterillä, esim.
kloorimuurahaishappoetyyliesterillä tai -isobutyliesteril-
lä, ja käytetään näin saatavaa seka-anhydridiä ilman eris-
tämistä.

Menetelmä b):

- 25 Kaavan IV mukaisessa lähtöaineessa X on halogeeni,
erityisesti kloori, mutta myös bromi, jodi tai fluori. Tio-
karbamidia käytetään vapaassa muodossa tai suolana, erityi-
sesti alkalimetallin, kuten litiumin, natriumin tai kaliumin
tiolaattina, tai myöskin ammoniumyhdisteen tiolaattina ek-
30 vivalenttisessa määrässä tai korkeintaan kuusinkertaisessa
ylimäärässä.

Reaktio suoritetaan yleensä liuottimessa, kuten vedes-
sä tai orgaanisessa, ei-reaktiivisessa liuottimessa tai näi-
den seoksessa. Sopivia orgaanisia liuottimia ovat alkoholit,
35 kuten metanoli, etanoli, isopropanoli, ketonit, kuten ase-
toni, eetterit, kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani, nit-
riilit, kuten asetonitriili, halogenoidut hiilivedyt, kuten

metyleenikloridi, kloroformi tai hiilitetrakloridi, esterit, kuten etyyliasetatti tai amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi, ja vastaavat. Käytettäessä vapaita yhdisteitä reaktio voidaan suorittaa emäksen läsnäollessa.

- 5 Sopivia emäksiä ovat alkalimetallihydroksidit, kuten natrium- tai kaliumhydroksidi, alkalimetallikarbonaatit, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatti tai orgaaniset, tertiääriset tyypiemäkset, kuten trialempialkyyliamiinit, esim. trimetyyliamiini, trietyyliamiini, etyyli-di-isopropyyliamiini, pyridiini ja vastaavat. Reaktiolämpötila on huoneen lämpötila tai myös alhaisempi tai korkeampi, mieluummin $-10 - +100^{\circ}\text{C}$, etiyisesti $0 - 40^{\circ}\text{C}$.

Reaktio voidaan suorittaa myös vaiheittain siten, että ensin muodostuu avorenkainen välituote, jonka osakaava on $\text{Am-C(=NH)-S-CH}_2\text{-CO-C(=NOCH}_3\text{)-}$, joka sitten toisessa vaiheessa dehydrataan.

Menetelmä c):

- Kaavan V mukaisessa lähtöaineessa ryhmä R_0 voi olla vapaa hydroksi, tarkoittaa kuitenkin mieluummin esteröityä hydroksia tai mahdollisesti substituoitua aminoa. Esteröity hydroksiryhmä R_0 voi olla esteröity epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, kuten vahvalla mineraalihapolla, esim. halogeenivetyhapolla, kuten kloorivetyä, bromivety- tai jodivetyhapolla, tai orgaanisella karboksyyli- tai sulfonihapolla, mukaan lukien muurahaishapolla, kuten vastaavalla alifaattisella, sykloalifaattisella, sykloalifaattis-alifaattisella, aromaattisella, aralifaattisella, heterosyklisellä tai heterosyklis-alifaattisella hapolla, myös hiilihappopuolijohdannaisella. Niinpä R_0 tarkoittaa esim. halogeenia, kuten klooria, bromia tai jodia, alempialkyyli-sulfonyylioksia, esim. metaanisulfonyylioksia tai etaanisulfonyylioksia, aryyli-sulfonyylioksia, esim. bentseenisulfonyylioksia tai p-tolueenisulfonyylioksia, alempialkanoyylioksia, esim. asetyylioksia tai propionyylioksia, aryylikarbo-
- 20
- 25
- 30
- 35
- nyylioksia, esim. bentsoyylioksia tai alempialkoksikarbonyylioksia, esim. metoksikarbonyylioksia tai etoksikarbonyylioksia. Mahdollisesti substituoitu aminoryhmä R_0 on primää-

rinen, sekundäärinen tai tertiäärinen aminoryhmä $-N(R_O^1)(R_O^2)$,
 jossa R_O^1 ja R_O^2 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä
 tai mahdollisesti substituotua, alifaattista, sykloalifaat-
 5 tis-alifaattista, aromaattista, aralifaattista, heterosyk-
 listä tai heterosyklis-alifaattista tähdettä tai ne yhdessä
 tarkoittavat mahdollisesti substituotua, mahdollisesti he-
 teroatomien, kuten happi-, rikki- tai typpi-atomin katkaisemaa
 polymetyleeniryhmää. Tällaisia aminoryhmiä R_O ovat esimer-
 kiksi amino, mono- tai dialempialkyyliamino, kuten metyyli-,
 10 etyyli-, propyyli-, dimetyyli-, dietyyli-, dipropyyli-, me-
 tyylietyyli- tai metyyli-propyyliamino, mono- tai disyklo-
 heksyyliamino, difenyyliamino, bentsyyli-, dibentsyyli- tai
 fenyylietyyli- tai difenyylietyyliamino, atsiridino, pyrro-
 lidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino tai 4-alempial-
 15 kyyli-piperatsino.

Kaavan R_O-H mukaisen yhdisteen, ts. veden, hapon tai
 amiinin poislohkaiseminen suoritetaan mieluummin käsittele-
 mällä sopivilla vettä-, happoa- tai amiinia-poislohkaisevil-
 la aineilla. Vesi ja amiinit lohkaistaan pois mieluummin
 20 happamen, vettä tai amiinia poislohkaisevan aineen, esim.
 hapon, mieluummin vahvan orgaanisen karboksyyli- tai sulfo-
 nihapon, kuten halogeenialempialkaanikarboksyylihapon, esim.
 trifluorietikkahapon tai aryyli-sulfonihapon, esim. p-toluee-
 nisulfonihapon, hapon, ensisijassa epäorgaanisen, esim. fos-
 25 foria tai rikkiä sisältävän hapon sopivan johdannaisen, ku-
 ten anhydridin tai erityisesti halogenidin, kuten kloridin,
 esim. fosforioksidikloridin tai tionyylikloridin läsnäollessa,
 jolloin tällaista johdannaista tavallisesti käytetään kun
 kysymyksessä on veden poislohkaiseminen, käyttämällä mukana
 30 emästä, kuten tertiääristä, orgaanista emästä, esim. pyri-
 diiniä, tai sopivan happoamen ioninvaihtajan, kuten sulfo-
 nihappo-pohjaisen ioninvaihtajan, esim. sulfonoidun poly-
 styreeni-ioninvaihtajan läsnäollessa. Veden poislohkaise-
 miseksi voidaan käyttää myös vettä poistavia karbodi-imidi-
 35 yhdisteitä, esim. disykloheksyylikarbodi-imidiä tai vettä
 poistavia, typpi-atomiin välityksellä sidubstituoituja kar-
 bonyyliyhdisteitä, esim. karbodi-imidatsolia. Tällöin näi-

tä yhdisteitä käytetään tavalliseen tapaan luottimen, kuten mahdollisesti halogenoidun alifaattisen, sykloalifaattisen tai aromaattisen hiilivedyn, esim. bentseenin tai tolueenin tai liuotinseoksen läsnäollessa, jolloin voidaan käyttää
 5 sopivia happamia aineita, kuten trifluorietikkahappoa, samanaikaisesti myös liuottimena. Tarvittaessa käytetään lisäksi vettä absorboivaa ainetta tai veden erotinta ja työskennellään jäähdyttämällä tai lämmittämällä ja/tai inerttikaasu-, esim. typpi-atmosfäärissä.

10 Mieluimmin tarkoittaa R_O kaavan V mukaisessa lähtöaineessa esteröityä hydroksiryhmää ja keksinnön mukaisesti lohkaistaan kaavan $H-R_O$ mukainen happo pois. Tavallisesti käytetään tähän tarkoitukseen emäksisiä, happoa poislohkaisevia ja/tai neutraloivia aineita, kuten esim. epäorgaanisia
 15 emäksiä, kuten laimeita alkalimetallihydroksideja, esim. natrium- tai kaliumhydroksidia, jolloin veden lisäksi voidaan käyttää myös orgaanisia liuottimia, kuten sopivia ketoneita, esim. asetonia tai eettereitä, esim. dioksaania tai näiden vesipitoisia seoksia ja voidaan työskennellä pH-arvossa, joka on korkeintaan noin 9, tarvittaessa jäähdyttämällä tai lämmittämällä ja/tai inerttikaasu-, esim. typpi-atmosfäärissä.

Happoa poislohkaisevina aineina käytetään mieluimmin tert.-amiineja, erityisesti hyviä protopniakseptoreja, jotka
 25 eivät vaikuta laktamirenkaaseen, ensi sijassa tert.-alifaattisia tai tert.-sykloalifaattisia mono- ja diamiineja, kuten trialempialkyyliamiineja, esim. trimetyyliamiinia, trietyyliamiinia tai etyyliidi-isopropyliamiinia tai bisykliisiä diatsayhdisteitä, joiden rengastyppi-atomeilla on amiidin tapainen järjestys, esim. 1,5-diatsabisyklo(4,3,0)non-
 30 5-eeni tai 1,5-diatsabisyklo(5,4,0)undek-5-eeni. Happoa poislohkaisevina aineina voidaan käyttää myös emäksisiä ioninvaihtajia, esim. ammoniumhydroksidi-pohjaisia. Kaavan V mukaisista yhdisteistä voidaan tietyt esteröidyt hydroksiryhmät R_O , erityisesti sulfonyylioksi-, esim. metyyliisulfonyylioksi-ryhmät lohkaista pois kaavan R_O-H mukaisen hapon muodossa adsorptiolla, esim. piihappogeelillä, aluminium-

oksidilla jne. ja eluoinnilla (kromatografisesti).

Edellä esitetyt hapon poislohkaiset tapahtuvat ilman liuottimia, tavallisesti kuitenkin liuottimen, kuten mahdollisesti halogenoidun, luonteeltaan alifaattisen, sykloalifaattisen tai aromaattisen hiilivedyn, kuten metyleenikloridin, alempialkanolin, esim. asetonin tai eetterin, esim. tetrahydrofuraanin tai dioksaanin tai liuotinseoksen, mukaan lukien vesipitoinen seos, läsnäollessa, tarvittaessa jäädyttäen tai lämmittäen, $-30 - 150^{\circ}\text{C}$:ssa, mieluummin noin $-10 - 60^{\circ}\text{C}$:ssa, ja/tai inerttikaasu-, esim. typpi-atmosfäärissä.

Menetelmä d):

Hydroksi-iminometyleeniryhmän metyloiminen kaavan VI mukaisessa yhdisteessä tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla, käsittelemällä metylointiaineella. Lähtöaineessa ovat kaikki mahdollisesti esiintyvät muut funktionaaliset ryhmät, paitsi hydroksi-iminoryhmä, mieluummin suojatut.

Sopivia metylointiaineita ovat esimerkiksi diatsomeaani, metanolin reaktiokykyiset esterit, kuten metyylihalogenidit, esim. metyylijodidi, sulfonihappoesterit, esim. metaanisulfonihappo-, trifluorimetaanisulfonihappo- tai p-tolueenisulfonihappometyyliesteri tai rikkihappoesterit, esim. dimetyylisulfaatti, dimetyyliasetaalit, esim. 2,2-dimetoksipropaani, orto-esterit, esim. orto-muurahaishappotrimetyyliesteri, trimetyylioksoniumsuolat, esim. trimetyylioksoniumfluoriantimonaatti, -heksaklooriantimonaatti, -heksafluorifosfaatti tai -tetrafluoriboraatti, dimetoksikarboniumsuolat, esim. dimetoksikarbonium-heksafluorifosfaatti tai dimetyylihaloniumsuolat, esim. dimetyylibromonium-heksafluoriantimonaatti tai 3-aryyli-1-metyyli-triatseeniyhdisteet, esim. 3-p-tolyyli-1-metyylitriatseeni. Metylointi suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, tavallisesti inertissä liuottimessa, kuten eetterissä, esim. dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa tai mahdollisesti halogenoidussa hiilivedyissä, kuten bentseenissä, klooribentsoyylissä, metyleenikloridissa tai vastaavassa, mahdollisesti sopivien kondensatioaineiden, kuten emästen tai happojen läsnäollessa, jääh-

dyttäen tai lämmittäen, esim. lämpötilassa, joka on noin -20 - noin 100°C.

Menetelmä e):

Reaktiokykyinen, esteröity hydroksiryhmä X kaavan VIII mukaisessa yhdisteessä on vahvalla epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla esteröity hydroksiryhmä. Vastaavia ryhmiä X ovat erityisesti halogeeni, esim. kloori, bromi tai mieluimmin jodi, myös sulfonyylioksiryhmät, kuten alempialkaani- tai areenisulfonyylioksiryhmät, esim. metaani-, etaani-, bentseeni- tai tolueenisulfonyylioksiryhmät tai halogeenisulfoniryhmät, esim. kloorisulfoniryhmä ja vastaavat.

Mahdollisesti suolan muodossa olevan 4-karboksyyliryhmän esteröinti suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla happoa sitovan aineen, esimerkiksi orgaanisen emäksen, kuten orgaanisen amiinin, esim. tertiäärisen amiinin, kuten trialempialkyyliamiinin, esim. trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin tai etyyliidi-isopropyliamiinin, N,N-dialempialkyylianiliinin, esim. N,N-dimetyylianiiliinin, syklisen, tertiäärisen amiinin, kuten N-alempialkylidun morfoliinin, esim. N-metyylimorfoliinin, pyridiini-tyyppisen emäksen, esim. pyridiini, epäorgaanisen emäksen, esimerkiksi alkalimetallitai maa-alkalimetallihydroksidin, -karbonaatin tai -bikarbonaatin, esim. natrium-, kalium- tai kalsiumhydroksidin, -karbonaatin tai -bikarbonaatin tai kvaternäärisen ammoniumemäksen, kuten tetra-alkyyliammoniumhydroksidin, -karbonaatin tai -bikarbonaatin, joissa alkyylili on metyyli, etyyli, propyyli, isopropyli, butyyli tai vastaava, tai oksiraanin, esimerkiksi alempi-1,2-alkyleenioksidin, kuten etyleenioksidin tai propyleenioksidin läsnäollessa.

Kaavan VII mukainen karboksyylihappo muutetaan mieluimmin ensin mainitun orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen suolaksi, erityisesti natriumsuolaksi, ja tämä saatetaan reagoimaan kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa.

Kaavan VIII mukainen yhdiste voidaan valmistaa myös in situ.

Kaavan VIII mukainen yhdiste, jossa X tarkoittaa klooria, voidaan esimerkiksi muuttaa kaavan VIII mukaiseksi yh-

disteeksi, jossa X tarkoittaa jodia, käsittelemällä natriumjodidilla liuottimessa, esim. asetonissa tai asetonitriilissä, tai kaavan VIII mukaisen klooriyhdisteen esteröinti voidaan suorittaa natriumjodidin läsnäollessa.

- 5 Esteröintireaktio tapahtuu sopivassa liuottimessa tai liuotinseoksessa, esimerkiksi karbonihappoamidissa, kuten formamidissa, esim. dimetyyliformamidissa, halogenoidussa hiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa, hiilitetrakloridissa tai klooribentseenissä, ketonissa, esim. asetonissa, esterissä, esim. etikkahappoetyyliesterissä tai nitriilissä, esim. asetonitriilissä tai näiden seoksissa, huoneen lämpötilassa, tarvittaessa alennetussa tai korotetussa lämpötilassa, noin $-40 - 100^{\circ}\text{C}$:ssa, mieluummin $-10 - +40^{\circ}\text{C}$:ssa, ja/tai inerttikaasu-, esim. typpiatmosfäärissä.

15 Menetelmä f):

- Suojattu aminoryhmä Am vapautetaan sinänsä tunnetuilla, ja riippuen aina suojaryhmästä, erilaisilla menetelmillä, mieluummin solvolyyysillä tai pelkistäen. 2-halogeenialempi-alkoksykarbonyyliamino (mahdollisesti sen jälkeen kun 2-bromialempi-alkoksykarbonyyliaminoryhmä on muutettu 2-jodialempi-alkoksykarbonyyliryhmäksi), aroyylimetoksykarbonyyliamino tai 4-nitrobentsyylieksikarbonyyliamino voidaan lohkaista pois esim. käsittelemällä sopivalla kemiallisella pelkistysaineella, kuten sinkillä sopivan karboksyylihapon, kuten vesipitoisen etikkahapon läsnäollessa. Aroyylimetoksykarbonyyliamino voidaan lohkaista pois käsittelemällä myös nukleofiilisella, mieluummin suolaa muodostavalla reagenssilla, kuten natriumtiofenolaatilla, ja 4-nitrobentsyylieksikarbonyyliamino voidaan lohkaista pois käsittelemällä myös alkalimetalli-, esim. natriumditioniitilla. Mahdollisesti substituoitu difenyylimetoksykarbonyyliamino, tert.-alempialkoksykarbonyyliamino tai 2-trisubstituoitu silyylietoksykarbonyyliamino voidaan vapauttaa käsittelemällä sopivalla hapolla, esim. muurahaishapolla tai trifluorietikkahapolla, mahdollisesti substituoitu bentsyylieksikarbonyyliamino voidaan vapauttaa esim. hydraamalla, ts. käsittelemällä vedyllä sopivan hydrauskatalyysaattorin, kuten palladiumkatalyysaattorin

läsnaöllessä, mahdollisesti substituoitu triaryylimetyyli-
 amino, formyylimino tai 2-aseyylialempialk-1-en-1-yyliami-
 no voidaan vapauttaa esim. käsittelemällä hapolla, kuten
 esim. muurahais-, etikka- tai trifluorietikkahapolla, mah-
 5 dollisesti veden läsnaöllessä ja orgaanisella silyyli- tai
 stannyyli-ryhmällä suojattu aminoryhmä voidaan vapauttaa
 esim. hydrolyysillä tai alkoholyysillä. 2-halogeenisetyy-
 lillä, esim. 2-klooriasetyylillä suojattu aminoryhmä voi-
 daan vapauttaa käsittelemällä tiokarbamidilla emäksen läs-
 10 naöllessä tai tiokarbamidin tiolaattisuolalla, kuten alka-
 limetallitiolaatilla ja sen jälkeen solvolyysoimalla, kuten
 alkoholysoimalla tai hydrolysoimalla muodostunut kondensaa-
 tiotuote. 2-substituoidulla silyylietoksikarbonyylillä suo-
 jattu aminoryhmä voidaan muuttaa vapaaksi aminoryhmäksi myös
 15 käsittelemällä fluorivetyhapon fluoridianioneja vapauttavai-
 la suolalla. Fosfori-, fosfoni- tai fosfiini-aminoryhmä
 voidaan muuttaa vapaaksi aminoryhmäksi esim. käsittelemällä
 fosforia sisältävällä hapolla, kuten fosfori-, fosfoni- tai
 fosfiinihapolla, esim. orot-fosforihapolla tai polyfosfori-
 20 hapolla, niiden happamalla esterillä, esim. monometyyli-,
 monoetyyli-, dimetyyli- tai dietyylifosfaatilla tai monome-
 tyylifosfonihapolla tai anhydridillä, kuten fosforipentok-
 sidilla.

Kuvatut lohkaisureaktiot suoritetaan muuten sinänsä
 25 tunnetuissa olosuhteissa, tarvittaessa jäädyttäen tai läm-
 mittäen, suljetussa astiassa ja/tai inerttikaasu-, esim.
 typpi-atmosfäärissä.

Mieluimmin käytetään selektiivisiä lohkaisureaktioita,
 ts. sellaisia, jotka eivät vaikuta ollenkaan tai vaikuttavat
 30 vain vähän esteriryhmittymään ja metoksi-iminoryhmään. Täl-
 lainen edullinen menetelmä on tert.-alempialkoksikarbonyyli-
 ryhmän, erityisesti tert.-butoksikarbonyyli-ryhmän asidolyyt-
 tinen poislohkaisu sopivan hapon, erityisesti trifluorietik-
 kahapon avulla, mahdollisesti inertissä liuottimessa, kuten
 35 mahdollisesti halogenoidussa hiilivedyissä, esim. metyleeni-
 kloridissa, lämpötilassa, joka on noin -20 - noin 50°C, mie-
 luimmin 0° - huoneen lämpötila.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa Am tarkoittaa vapaata aminoryhmää, happoadditiosuolat saadaan tavalliseen tapaan, esim. käsittelemällä hapolla tai sopivalla anioninvaihtoreagenssilla.

5 Menetelmät käsittävät myös ne suoritustapa-
välituotteena saatuja yhdisteitä käytetään lähtöaineina ja
näille suoritetaan puuttuvat menetelmävaiheet, tai menetel-
mä keskeytetään missä tahansa vaikeessa; myös voidaan lähtö-
aineita käyttää johdannaisten muodossa tai lähtöaineet voi-
10 daan muodostaa in situ reaktio-olosuhteissa.

Kaavojen II-VIII mukaiset lähtöaineyhdisteet ovat tun-
nettuja tai ne voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mu-
kaisesti.

Tämän keksinnön mukaisia farmakologisesti käyttökelpoi-
15 sia yhdisteitä voidaan käyttää esim. farmaseuttisten valmis-
teiden valmistukseen, jotka sisältävät tehokkaan määrän ak-
tiiviaainetta yhdessä tai seoksessa epäorgaanisten tai orgaa-
nisten, kiinteiden tai nestemäisten, farmaseuttisesti käyt-
tökelpoisten kantaja-aineiden kanssa, jotka ovat sopivia en-
20 teraaliseen annostukseen. Enteraaliseen annostukseen käyte-
tään tabletteja tai liivatekapseleita, jotka sisältävät ak-
tiiviaineen yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin,
dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloo-
san ja/tai glysiinin, ja voiteluaineiden, esim. piimaan, tal-
25 kin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai
kalsiumstearaatin ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa; tab-
letit sisältävät myös sideaineita, esim. magnesiumaluminium-
silikaattia, tärkkelyksiä, kuten maissi-, vehnä-, riisi- tai
arrowjuuritärkkelystä, liivatetta, traganttia, metyyli-
30 luloosaa, natriumkarboksimeetyyliselluloosaa ja/tai polyvi-
nyylipyrrolidonia ja haluttaessa hajotusaineita, esim. tärk-
kelyksiä, agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, kuten nat-
riumalginaattia ja/tai kuohuseoksia tai adsorptioaineita,
väriaineita, makuaineita ja makeutusaineita. Suppositorit
35 ovat ensi sijassa rasvaemulsioita tai -suspensioita.

Nämä farmaseuttiset valmisteet, jotka haluttaessa voi-
vat sisältää muita farmakologisesti arvokkaita aineita, val-

mistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisella sekoitus-, liuotus- tai lyofilisoimismenetelmällä, ja ne sisältävät aktiiviainetta noin 0,1-100 %, erityisesti noin 1- noin 50 %, lyofilisaatit jopa 100 %. Riippuen aina infektion laadusta, infektoituneen olotilasta käytetään päivittäisiä annoksia, jotka ovat noin 0,25 - noin 2 g p.o. hoidettaessa noin 70 kg painavaa lämminveristä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä; edellä esitetyt ja jäljempänä olevat lämpötila on annettu Celsius-asteina. Metoksi-iminoryhmällä on syn-konfiguraatio.

Esimerkki 1:

Jäillä jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 10 g 7β-(2-(2-tert.-butoksikarbonyyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa 40 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 14 g α-jodidietyyli-likarbonaattia, ja liuosta hämmennetään ensin 15 minuutia jäillä jäähdyttäen ja sen jälkeen 45 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan jääveteen ja ravistellaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään peräjälkeen vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella, vedellä ja kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, haihdutetaan tyhjöissä ja kuivataan suurtyhjöissä. Raakatuote kromatografoidaan 200 g:lla piihappogeeliä, eluointi tolueenilla ja tolueenilla, joka sisältää kasvavia määriä etyyliasetaattia (10-30 %). Fraktiot, jotka sisältävät tuotteen, jonka Rf-arvo on noin 0,26 (piihappogeeli; etyyliasetaatti), yhdistetään ja haihdutetaan tyhjöissä. Sen jälkeen kun jäännös on dispergoitu dietyylieetterin ja heksaamin seoksella ja kuivattu suurtyhjöissä, saadaan 7β-(2-(2-tert.-butoksikarbonyyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteriä. IR-spektri (CH₂Cl₂): tunnusomaiset absorptiojuovat 3400, 1796, 1765, 1690, 1548 cm⁻¹; UV-spektri (etanoli): λ_{maks} = 228 (ε = 18 800), 260 (ε = 17 000) nm.

Esimerkki 2:

Liuokseen, jossa on 6 g 7β-(2-(2-tert.-butoksikarbonyyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-

4-karboksyylihappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteriä 30,5 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 30,5 ml trifluorietikkahappoa ja liuosta hämmennetään tunti huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään kaksi kertaa tolueenin ja kloroformin seosta 1:1, ja kerran dietyylietteriä ja joka kerran liuos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan etyyliasettaattiin. Liuos pestään kolme kertaa konsentroidulla vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella ja kerran kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä, eluointiliuoksena tolueeni ja tolueeni, joka sisältää kasvavia määriä etyyliasettaattia (10-50 %). Fraktiot, jotka sisältävät puhtaan tuotteen, jonka R_f -arvo $\approx 0,22$ (pii-happogeeli; etyyliasettaatti), yhdistetään ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös uutetaan dietyylietterillä, kuivataan suurtyhjössä ja saadaan 7 β -(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteriä. Hajoamispiste: 122-128^o; IR-spektri (CH₂Cl₂): tunnusomaiset absorptiojuovat 3400, 1785 (leveä), 1765, 1685, 1608, 1530 cm⁻¹; UV-spektri (etanoli): λ_{maks} = 235 (ϵ = 16500) ja olake 258 m μ .

Esimerkki 3:

Edellä esitettyjen esimerkkien mukaisesti lähtemällä 7 β -(2-(2-tert.-butoksikarbonyyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolasta ja saattamalla se reagoimaan jodimetyylietyylikarbonaatin kanssa, saadaan 7 β -(2-(2-tert.-butoksikarbonyyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-etoksikarbonyylioksimetyyliesteriä, josta trifluorietikkahappokäsittelyn jälkeen saadaan 7 β -(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-etoksikarbonyyliaminometyyliesteriä. IR-spektri (CH₂Cl₂): tunnusomaiset juovat mm. 3400, 1782, 1760, 1610, 1535 cm⁻¹.

Esimerkki 4:

0^o:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa on 5 g 7 β -(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-

- 4-karboksyylimahappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteriä (vapaa emäs) 50 ml:ssa CH_2Cl_2 , lisätään 61 ml 0,18M HCl-liuosta CH_2Cl_2 :ssa (1,1 mooliekvivalenttia, valmistetaan johtamalla kuivaa kaasumaista kloorivetyä kuivaan CH_2Cl_2 :een).
- 5 Hämmennetään 10 minuuttia, jonka jälkeen liuokseen lisätään dietyylietteriä, jolloin muodostuu sakka. Seosta hämmennetään vielä $\frac{1}{2}$ tuntia 0° :ssa, sakka suodatetaan, pestään dietyylietterillä ja kuivataan suurtyhjössä 30° :ssa. Saatua raaka hydrokloridi liuotetaan noin 50 ml:aan CH_2Cl_2 ,
- 10 haihdutetaan jonkin verran ja annetaan seistä yön yli noin $+5^\circ$:ssa. Saostunut 7β -(2-(1-amino-4-tiaatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteri-hydrokloridi suodatetaan, pestään pienellä määrällä CH_2Cl_2 ja dietyylietterillä ja kuivataan
- 15 kuten edellä.

Esimerkki 5:

- Esimerkin 4 mukaisesti saattamalla 5 g 7β -(2-(2-amino-4-tiaatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteriä (vapaa emäs)
- 20 metyleenikloridissa reagoimaan 27,2 ml:n kanssa 0,46M bromivetyhappoliuosta metyleenikloridissa, saadaan 7β -(2-(2-amino-4-tiaatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesterihydrobromidia.

Esimerkki 6:

- Suspensioon, jossa on 0,405 g 7β -(2-(2-amino-4-tiaatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahappo-natriumsuolaa 4 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 0,6 g jodidietyylikarbonaattia ja hämmennetään 40 minuuttia
- 30 noin -5° :ssa. Saatua reaktioseos kaadetaan jääkylmään fosfaattipuskuriin pH 8, hämmennetään 15 minuuttia ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi ravistellaan peräkkäin fosfaattipuskurilla ja kyllästetyllä, vesipitoisella natriumkloridiliuoksella ja haihdutetaan tyhjössä noin 15 ml:n
- 35 tilavuuteen. Saatua liuokseen lisätään 8 ml 1,46-n suolahappoliuosta metyleenikloridissa ja lopuksi lisätään dietyylietteriä. Saatua sakka saostetaan kaksi kertaa metyleeni-

kloridi/dietyylietteristä ja kuivataan, jonka jälkeen saadaan 7 β -(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteri-hydrokloridi; sulampispiste alkaen 145^o (hajaantuen). Rf $\approx$ 0,20 (piihappogeeli; etyyliasetaatti); IR-spektri (nujoli): tunnusomaiset absorptiojuovat 3400, 1783 (b), 1766, 1740 (sh), 1680, 1605 cm⁻¹.

Esimerkki 7:

Seoksen, jossa on 0,18 ml dimetyyliformamidia, 0,2 ml oksalyylikloridia ja 8 ml metyleenikloridia, annetaan reagoida 30 minuutin ajan noin -5^o:ssa, sen jälkeen lisätään 0,57 g 2-(2-tert.-butoksikarbonyyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoetikkahappoa ja 0,3 ml N-metyylimorfoliinia ja hämmennetään edelleen 30 minuuttia -5^o:ssa. Seokseen lisätään liuos, jossa on 0,71 g 7 β -amino-3-kefem-4-karboksyylimahappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteri-hydrokloridia ja 0,6 ml N-metyylimorfoliinia 7 ml:ssa metyleenikloridia, jonka jälkeen reaktioseosta hämmennetään edelleen 30 minuuttia -5^o:ssa ja 30 minuuttia 0^o:ssa, laimennetaan etyyliasetaattilla ja pestään peräkkäin 1n suolahapolla, kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä, eluointiliuoksena tolueeni, joka sisältää 10-20 % etyyliasetaattia ja saadaan 7 β -(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-Z-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteriä, jolla on samanlaiset ominaisuudet kuin esimerkissä 2 on esitetty.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Suspensiota, jossa on 2 g 7 β -amino-3-kefem-4-karboksyylimahappoa 20 ml:ssa dimetyyliasetamidia, hämmennetään 15 minuuttia huoneen lämpötilassa 1,5 ml:n kanssa 1,5-diatsabisyklo(5,4,0)undek-5-eenia, jäädytetään -10^o:seen, lisätään 2,6 g α -jodidietyylikarbonaattia ja annetaan reagoida 30 minuuttia -10^o:ssa. Reaktioseos kaadetaan jääveteen, pH säädetään arvoon 6, ja seos uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaan-

ninen faasi ravistellaan kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä noin 30 ml:aan. Saatuun liuokseen lisätään 1,3 mooliekvivalenttia etanoliptioista suolahappoliuosta ja hämmennetään 30 minuuttia, jonka jälkeen käsitellään dietyylieetterillä saman aikaisesti jäillä jäähdyttäen. Saostunut 7 β -amino-3-kefem-4-karboksyylihappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteri-hydrokloridisakka suodatetaan, pestään toistuvasti dietyylieetterillä ja kuivataan. Sulamispiste noin 200⁰ (hajaantuen); Rf $\sim$ 0,23 (piihappogeeli; tolueni;etikkaesteri 1;1).

Esimerkki 8:

Kapselit, jotka sisältävät 0,250 g 7 β -(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteriä, valmistetaan seuraavalla tavalla:

Koostumus (100 000 kapselia varten)

20	7 β -(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteri	25 000 g
	vehnätärkkelystä	2 500 g
	magnesiumstearaattia	1 000 g

7 β -(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteri, vehnätärkkelys ja magnesiumstearaatti sekoitetaan keskenään ja kapselit no 1 täytetään.

Esimerkki 9:

Kapselit, joka sisältävät 0,5 g 7 β -(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-1-etoksikarbonyylioksi-1-etyyliesteriä valmistetaan seuraavalla tavalla:

Koostumus (2000 kapselia varten)

35	7 β -(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteri	1000,00 g
	polyvinyylipyrrolidonia	15,00 g
	maissitärkkelystä	115,00 g
	magnesiumstearaattia	20,00 g

7 β -(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteri kostutetaan 300 ml:lla polyvinyylipyrrolidonin liuosta 95 %:ssa etanolissa, seos seulotaan 3 mm:n seulalla ja granulaatti kuivataan alennetussa paineessa 40-50^o:ssa. Seulotaan 0,8 mm:n seulalla, lisätään maissitärkkelys ja magnesiumstearaatti, seoksella täytetään pistokapselit (koko 0).

Esimerkki 10:

10 Tabletit, jotka sisältävät 250 mg 7 β -(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteriä, valmistetaan seuraavalla tavalla:

Koostumus (1 tablettia varten)

15	7 β -(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteri	250 mg
	mikrokiteistä selluloosaa	80 mg
	natriumkarboksimeetyyli-tärkkelystä	10 mg
20	magnesiumstearaattia	3 mg
	talkkia	7 mg
		350 mg

Aktiiviaine sekoitetaan homogeenisesti lisäaineiden kanssa ja puristetaan tableteiksi.

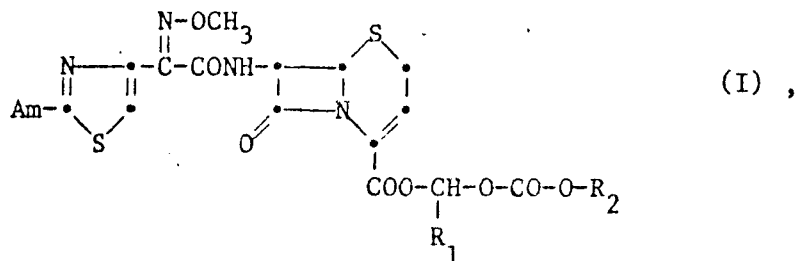
25 Päällystettyjen lääkerakeiden valmistamiseksi päällystetään tabletit, jokainen 1 mg:lla vesipitoista lakkaa.

Natriumkarboksimeetyyli-tärkkelyksen sijasta voidaan käyttää myös natriumkarboksimeetyyliselluloosaa.

30 Vapaan emäksen sijasta voidaan esimerkeissä 6-8 aktiiviaineena käyttää myös suolaa, esim. hydrokloridia tai hydrobromidia.

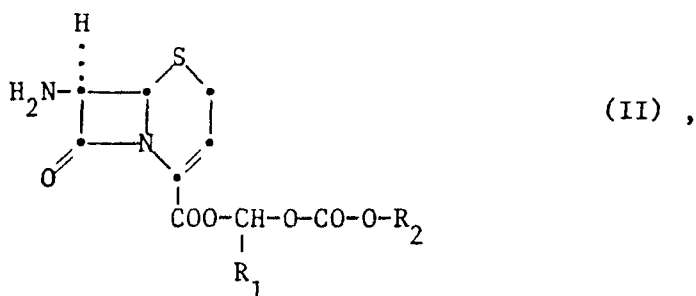
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteiden, joilla on kaava



jossa R_1 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, R_2 tarkoittaa alempialkyyliä ja Am tarkoittaa mahdollisesti suojattua aminoryhmää, ja tällaisten yhdisteiden, joissa Am tarkoittaa vapaata aminoryhmää, happoadditiosuolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

a) yhdisteessä, jonka kaava on

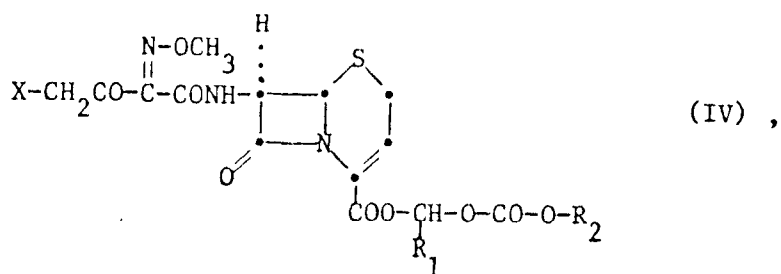


jossa aminoryhmä on mahdollisesti substituoitu asyloinnin sallivalla ryhmällä ja jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, 7β-aminoryhmä asyloidaan käsittelemällä kaavan III mukaisen hapon



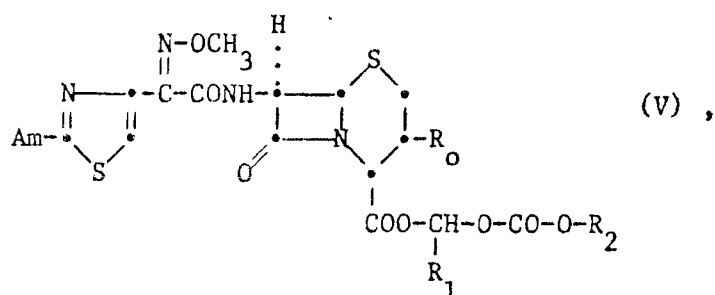
asyylintähteen liittäväällä asylointiaineella, jolloin kaavassa III Am tarkoittaa samaa kuin kaavassa I, tai

b) yhdiste, jonka kaava on



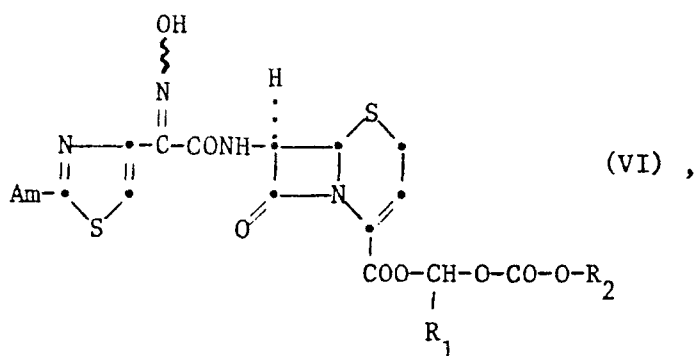
jossa X tarkoittaa halogeenia, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, kondensoidaan kaavan Am-CS-NH_2 mukaisen tio-karbamidin tai sen suolan kanssa, tai

c) yhdisteestä, jonka kaava on



- 5 jossa Am, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja R_0 on hydroksi, esteröity hydroksi tai mahdollisesti substituoitu amino, ryhmä H-R_0 lohkaistaan pois, tai

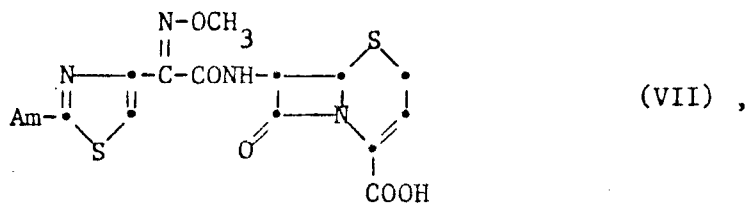
- d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Am, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, yhdisteessä, jonka kaava on
- 10



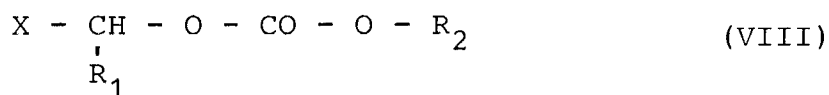
jossa Am, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, hydroksi-iminoryhmä metyloidaan, tai

e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa

Am, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, yhdisteessä, jonka kaava on



jossa Am tarkoittaa samaa kuin kaavassa I, mahdollisesti suolan muodossa oleva karboksyyli-ryhmä kefemrenkaan 4-ase-
 5 massa muutetaan esteröidyksi karboksyyli-ryhmäksi käsittelemällä esteröintiaineella, jonka kaava on



jossa X on reaktiokkyinen esteröity hydroksiryhmä ja R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, ja/tai

f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa
 10 Am on vapaa aminoryhmä ja R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa Am tarkoittaa suojattua aminoryhmää ja R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, aminosuojaryhmä lohkaistaan pois ja korvaraan vedyllä, ja saatu yhdiste, jossa Am on vapaa ami-
 15 noryhmä, haluttaessa muutetaan suolaksi, tai saatu suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Am tarkoittaa vapaata aminoryhmää.

20 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Am tarkoittaa vapaata aminoryhmää, R₁ vetyä tai metyyliä ja R₂ etyyliä.

25 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Am tarkoittaa vapaata aminoryhmää, R₁ tarkoittaa metyyliä ja R₂ etyyliä.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä

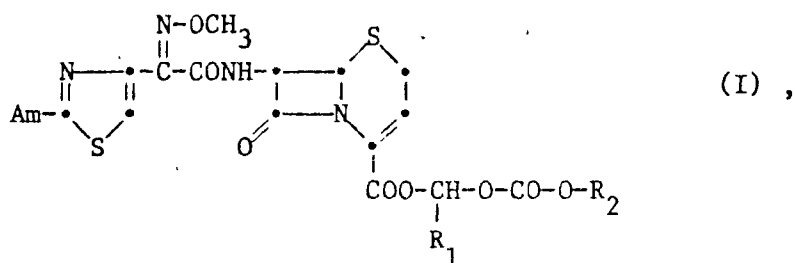
kaavan I mukaisen yhdisteen happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1-5 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen hydrokloridin valmistamiseksi.

5 7. Jonkin patenttivaatimuksen 1-5 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen hydrobromidin valmistamiseksi.

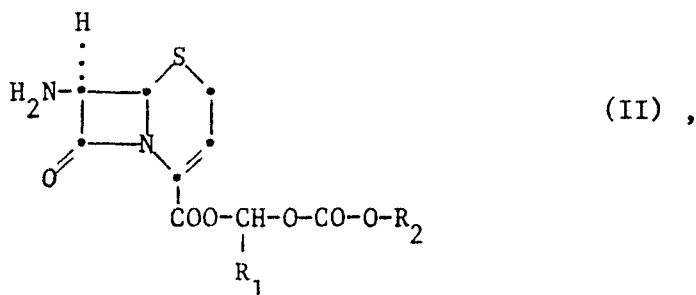
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av föreningar med formeln



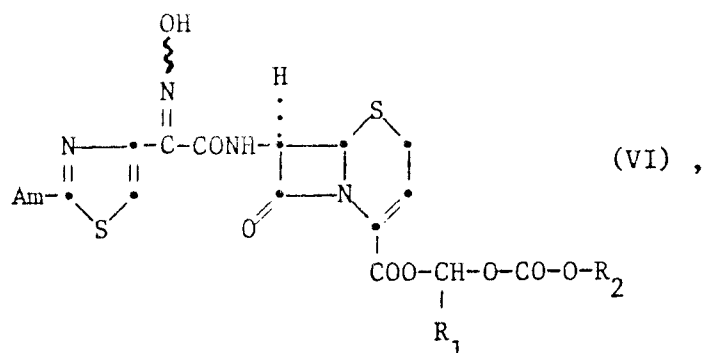
10 i vilken R_1 betecknar väte eller lågalkyl, R_2 betecknar lågalkyl och Am betecknar en eventuellt skyddad aminogrupp, och syra-additionssalter av sådana föreningar, i vilka Am betecknar en fri aminogrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att

15 a) i en förening med formeln



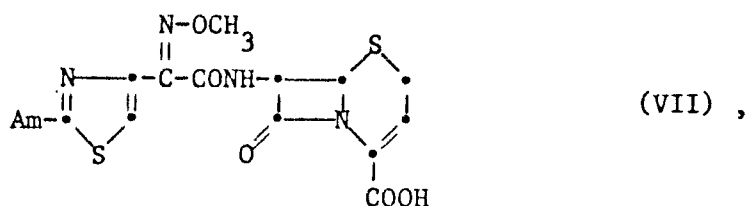
i vilken aminogruppen är eventuellt substituerad med en acyleringen tillåtande grupp och i vilken R_1 och R_2 betecknar detsamma som i formeln I, 7 β -aminogruppen acyleras genom behandling med ett acylresten av en karboxylsyra med formeln

$$\begin{array}{c}
 \text{N-OCH}_3 \\
 || \\
 \text{N} \cdots \text{C-COOH} \\
 || \quad || \\
 \text{Am} \cdots \text{S} \cdots
 \end{array}
 \quad (III)$$

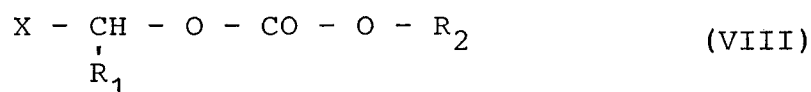


i vilken Am, R_1 och R_2 betecknar detsamma som i formeln I, hydroxi-iminogruppen metyleras, eller

- e) för framställning av en förening med formeln I, i vilken Am, R_1 och R_2 betecknar detsamma som i formeln I, i
5 en förening med formeln



i vilken Am betecknar detsamma som i formeln I, den eventuellt i saltform föreliggande karboxylgruppen i kefemringens 4-ställning överföres i en förestrad karboxylgrupp genom behandling med ett förestringsmedel med formeln



- 10 i vilken X är en reaktionsduglig förestrad hydroxigrupp och R_1 och R_2 betecknar detsamma som i formeln I, och/eller

- f) för framställning av en förening med formeln I, i vilken Am är en fri aminogrupp och R_1 och R_2 betecknar detsamma som i formeln I, ur en förening med formeln I, i vilken Am betecknar en skyddad aminogrupp och R_1 och R_2 betecknar detsamma som i formeln I, aminoskyddsgruppen avspjälkes och ersättes med väte, och, om så önkas, en erhållen förening, i vilken Am är en fri aminogrupp, överföres i ett salt eller ett erhållet salt överföres i en fri
15

förening eller i ett annat salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningar med formeln I, i vilka Am betecknar en fri aminogrupp.

5 3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2 för framställning av föreningar med formeln I, i vilka Am betecknar en fri aminogrupp, R_1 betecknar väte eller metyl och R_2 betecknar etyl.

10 4. Förfarande enligt patentkravet i för framställning av föreningar med formeln I, i vilka Am betecknar en fri aminogrupp, R_1 betecknar metyl och R_2 betecknar etyl.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4 för framställning av syra-additionssalter av en förening med formeln I.

15 6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-5 för framställning av hydrokloriden av en förening med formeln I.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1-5 för framställning av hydrobromiden av en förening med formeln I.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

792112 (107D 501/80)

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

FI P 65779 (107D 501/80)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

8.10-86 Alex-Ch. Kallson Sjölom
Allekirjoitus