



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

C

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats
Patent publicerat 10 04 1990
(51) Kv.1k.4 - Int.cl.4

C 07D 501/46, 501/18

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	842211
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	01.06.84
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	01.06.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	04.12.84
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.12.89
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	03.06.83 EP 83401135

(71) Hakija - Sökande

1. ICI Pharma, 6 Rue Blanche, Enghien-les-Baines, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Jung, Frédérick Henri, Moulin Cliquot, Taissy, Rilly la Montagne, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

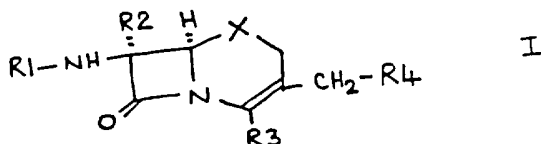
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten substituotujen 3-aminometyylikefalosporiinien valmistamiseksi ja uudet välituotteet
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara substituerade 3-aminometylcefalossporiner och nya mellanprodukter

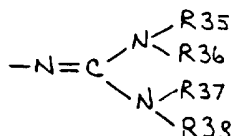
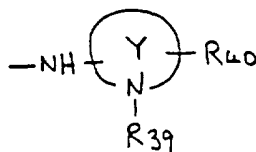
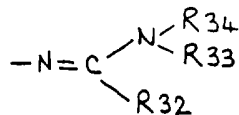
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

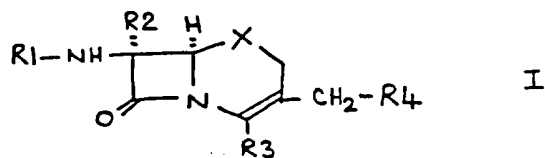
Keksintö koskee kaavan I mukaisten terapeutisesti käytettävien kefalosporiinijohdannaisten valmistusta:



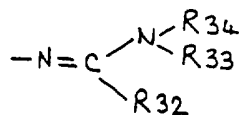
jossa kaavassa X on S, O, CH₂ tai SO, R₁ on (valinnaisesti substituoitu) imidatsol-2-yyli tai jokin kefalosporiini-alalla tunnetuista C-7-asyyliryhmistä, R₂ on vety tai metoksi, R₃ on karboksi tai sen biodegradoitua esteri ja -R₄ on kaavaltaan XII, XIII tai XIV.



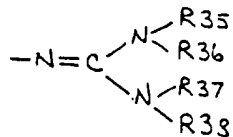
Uppfinningen hänför sig till terapeutiskt användbara kefalosporinderivat med formeln I,



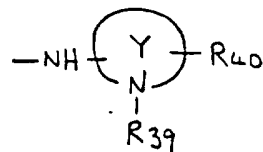
vari X är S, O, CH₂ eller SO, R₁ är (eventuellt substituerad) imidazol-2-yl eller någon av de inom kefalosporintekniken kända C-7-acylgrupperna, R₂ är väte eller metoxi, R₃ är karboxi eller en biosönderdelbar ester därav och -R₄ har formeln XII, XIII eller XIV .



XII



XIII



XIV

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten substituotujen 3-aminometyylikefalosporiinien valmistamiseksi ja uudet välituotteet

5 Tämä keksintö koskee menetelmää kefalosporiini- johdannaisten valmistamiseksi, joilla on antibakteerista aktiviteettia, sekä eräitä uusia välituotteita.

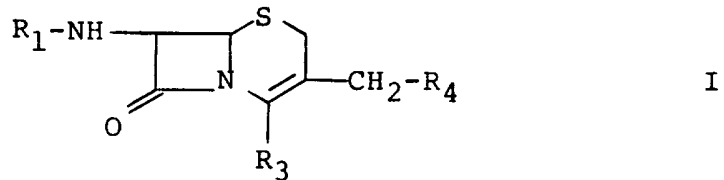
Vuosikausia on suuri määrä työtä kohdistettu kefa- losporiinikemiassa muunteluille 3-asemassa. Lukemattomien kemiallisten tyyppien joukossa, joita on tuotu renkaan tähän asemaan, eräs, josta ensimmäiseksi ilmoitettiin yli 10 vuotta sitten, on pyridiiniometyyliradikaali (Nomura et al., J. Med. Chem. 17 (1974), ss. 1312 - 1315). Tämä ryhmä on myöhemmin tuotu kefalosporiineihin, jotka sisältä-
15 vät muita asyyliaminoryhmiä 7-asemassa (GB-patenttijulkai- su 1 604 724, GB-hakemusjulkaisut 2 036 738A ja 2 046 261A sekä EP-patenttijulkaisu 0088853), ja ajatus on äskettäin ulotettu rikkisidoksellisiin yhdisteisiin, joissa kvater-
näärinen ryhmä sijaitsee avoketjuisessa rakenteessa (EP-
20 patenttijulkaisu 0099297). Pyridiniotiometyyliryhmä voidaan helposti tuoda kefalosporiineihin saattamalla 3-asetoksi-
metyylikefalosporiinin johdannainen reagoimaan pyridiini-
tionin johdannaisen kanssa.

Kefalosporiinin johdannaisia, jotka vastaavat niitä
25 edellä kuvattuja, joissa rikki on korvattu typellä, ei tun- neta. Tämä saattaa osaksi johtua siitä, että edellä kuvat-
tua vastaava korvausreaktio on kenties paljon vaikeampi aikaansaada analogisen tyypireagenssin huonon nukleofii-
lisyyden vuoksi tavallisissa olosuhteissa.

30 Typpi-analogeja valmistetaan kuitenkin helposti vaihtoehtoisen reaktion avulla, jossa 3-aminometyylikefalo-
sporiinin johdannainen saatetaan reagoimaan sopivan kloori-
pyridiinin kanssa. Analoginen reaktiomenetelmä kefalospo-
riinin kemiassa 7-(pyridiiniamino)kefalosporiinin johdan-
naisten valmistamiseksi on tosiaankin jo tunnettu (EP-pa-
35 tenttijulkaisu 0018595). Huolimatta siitä seikasta, että tarvittava lähtöaine, 3-aminometyylikefalosporiinin johdan-
nainen, on ollut tunnettu vuodesta 1967 lähtien (GB-patent-

tijulkaisu 1 155 493), ei edellä kuvattujen yhdisteiden
typpianalogeja ole kuitenkaan tähän mennessä valmistettu.

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti
käyttökelpoisten substituoitujen 3-aminometyylikefalospo-
riinien valmistamiseksi, joilla on kaava I



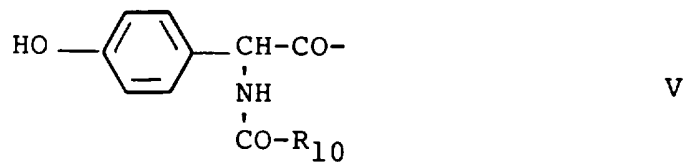
jossa R₃ on kefalosporiinikemiassa tavanomainen C-4-substi-
tuentti;

R₁ on ryhmä, jolla on kaava II, V tai VI

15



20



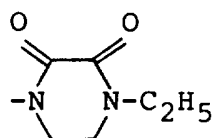
25



30

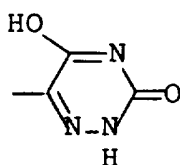
joissa R₅ ja R₆ merkitsevät itsenäisesti vetyä tai metyy-
liä;

35 R₁₀ on ryhmä, jolla on kaava VII tai VIII



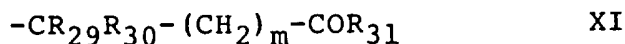
VII

5



VIII

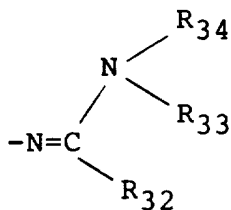
- 10 R_{11} on 2-aminotiatsol-4-yyli tai 2-amino-oksatsol-4-yyli, kumpikin valinnaisesti substituoituna 5-asemassa fluorigilla, kloorilla tai bromilla,
 R_{12} on vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-8} -sykloalkyyli, C_{3-8} -sykloalkyyli- C_{1-3} -alkyyli, C_{3-6} -alkenylyli, C_{3-6} -alkynylyli,
 15 halogeeni- C_{1-3} -alkyyli, hydroksi- C_{2-6} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi- C_{2-4} -alkyyli, amino- C_{2-6} -alkyyli, syaani- C_{1-5} -alkyyli, atsidio- C_{1-4} -alkyyli, karbamoyyli- C_{1-4} -alkyyli, fenylyli- C_{1-4} -alkyyli, 5-metyyli-iso-oksatsol-3-yylimetyyli-
 20 kaava XI



- jossa m on 0-3, R_{29} on vety tai C_{1-3} -alkyyli, R_{30} on vety tai C_{1-3} -alkyyli tai R_{29} ja R_{30} muodostavat karbosyklisen C_{3-7} -renkaan yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, ja R_{31} on vety tai C_{1-4} -alkoksi;

R_4 on ryhmä, jolla on kaava XII tai XIV:

30



XII

karbonyyli- C_{1-6} -alkyyli, amino, 2-aminoetyylitiometyyli, C_{1-6} -alkanoyyliamino- C_{1-6} -metyyli, amino- C_{1-6} -alkyyli, nitro, fenyyli- C_{1-6} -alkyyli ja nitrobentsyylioksi;

5 ja, kun kaavan I mukaisessa yhdisteessä ei ole positiivista varausta, sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, ja siinä tapauksessa; että kaavan I mukaisessa yhdisteessä on karboksi, sen farmaseuttisesti hyväksyttävien emäs-additiosuolojen valmistamiseksi.

10 Uudet kaavan I mukaiset yhdisteet ovat laajaspekt-risiä antibakteerisia aineita.

On selvää, että edellä esitetyssä kaavassa I ja koko tässä julkaisussa kef-3-eemi-renkaan kuvattu stereokemia on absoluuttinen konfiguraatio. On myös selvää, et-
15 tä vaikka kaksoissidokset kaavoissa II, VIII ja XII on sijoitettu erityisiin asemiin, ovat muut tautomeeriset muodot joissakin tapauksissa mahdollisia, ja nämä muut muodot sisältyvät tämän keksinnön piiriin.

Seuraavassa on esitetty kaavan I mukaisen kefalosporiinien johdannaisen edullisia piirteitä. Kun jokin
20 näistä piirteistä otetaan joko erillisenä tai yhdistelmänä edellä lueteltujen keksinnön mukaisen kefalosporiinien johdannaisen muiden yleisten tai erityisten piirteitten kanssa, saadaan yhdisteiden edulliset alaryhmät.

25 a) R_1 llä on kaava II, jossa R_5 ja R_6 ovat vetyjä.

b) R_1 llä on kaava VI.

c) R_3 on karboksi.

d) R_4 :llä on kaava XIV.

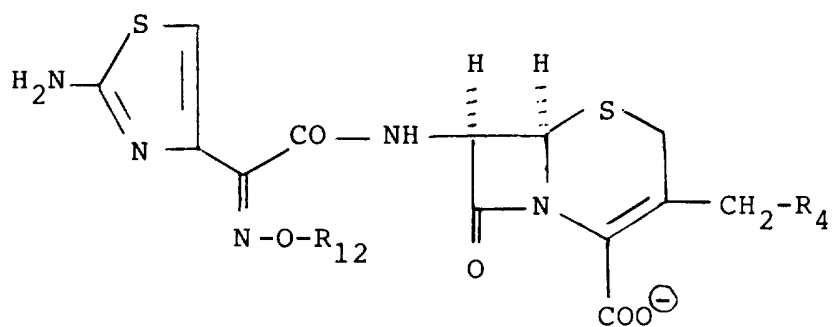
e) R_{11} on 2-aminotiatsol-4-yyli.

30 f) R_{12} on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -alkenyli, C_{3-6} -alkynyli, C_{3-8} -sykloalkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli- C_{1-3} -alkyyli, halogeeni- C_{1-3} -alkyyli, syaani- C_{1-5} -alkyyli, hydroksi- C_{2-6} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi- C_{2-4} -alkyyli, amino- C_{2-6} -alkyyli tai bentsyyli.

35 g) R_{12} on metyyli, etyyli, isopropyli, allyyli, propargyyli, syklopentyli, syklopropyyli, 2-kloorietyli, 2-bromietyli, syanometyyli, 2-syanoetyli, 2-hydroksietyli, 2-etoksietyli tai bentsyyli.

- h) R_{12} :lla on kaava XI.
- i) Kaavassa XI m on 0.
- 5 j) Kaavassa XI R_{29} ja R_{30} ovat molemmat vetyjä tai metyylejä tai R_{29} ja R_{30} muodostavat yhdessä sen hiilen kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, syklobutyylili- tai syklopentyylirenkaan.
- 10 k) Rengas Y on pyridiini, johon on mahdollisesti liittynyt bentseeni- tai syklopentaanirengas, pyrimidiini, johon on mahdollisesti liittynyt bentseenirengas, tiatsoli tai isoksatsoli.
- 15 l) Rengas Y on 4-sidoksinen pyridiini, johon on mahdollisesti liittynyt bentseeni- tai syklopentaanirengas 2,3-asemaan, tai 2- tai 4-sidoksinen pyrimidiini, johon on mahdollisesti liittynyt bentseenirengas 5,6-asemaan.
- 20 m) R_{39} on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -alkenyylili, $(CH_2)_q-CONH_2$, $(CH_2)_q-S(O)_s-R_{42}$ tai $(CH_2)_q-NHCO-R_{42}$ [jossa R_{42} on C_{1-6} -alkyyli], primäärinen hydroksi- C_{1-6} -alkyyli, primäärinen amino- C_{1-6} -alkyyli, C_{3-8} -alkanoyylimetyyli, fenyylili- C_{1-6} -alkyyli [jossa fenyyli on mahdollisesti substituoitu] tai $-(CH_2)_nN=CR_{43}NR_{44}R_{45}$.
- 25 n) R_{39} on metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, allyyli, karbamoyylimetyyli, (2-asetyylimino)etyyli, metyylitiometyyli, 2-hydroksietyyli, 2-aminoetyyli, 4-nitrobentsyyli tai $CH_2CH_2N=C(CH_3)NH_2$.
- o) R_{40} on vety, halogeeni, amino, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi tai karbamoyyli.
- 30 p) R_{40} on vety, fluori, amino, metyyli, metoksi tai karbamoyyli.

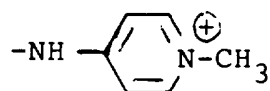
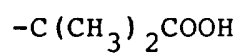
Keksinnön erityisiä yhdisteitä selostetaan esimerkeissä. Seuraava taulukko sisältää ryhmän edullisia yhdisteitä. Näistä se ryhmä, johon sisältyvät esimerkkien 23, 25, 32, 36, 42, 59, 62, 63, 73 ja 122 yhdisteet, on erityisen suositeltava.



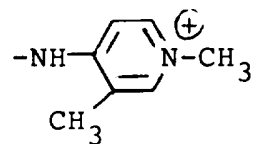
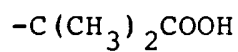
Esimerkki

 R_{12} R_4

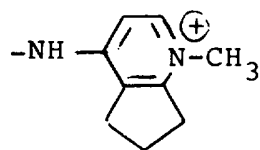
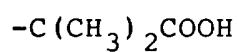
23



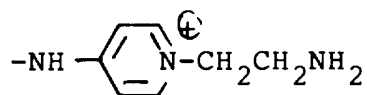
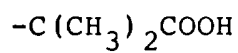
25



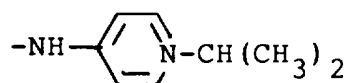
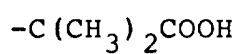
32



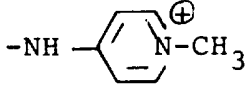
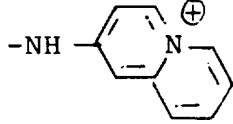
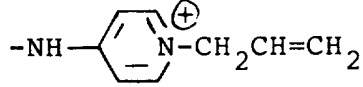
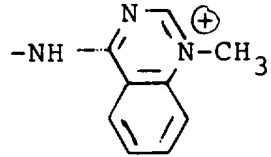
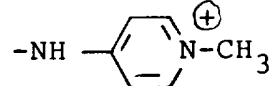
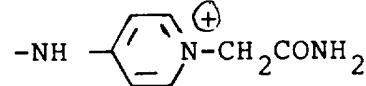
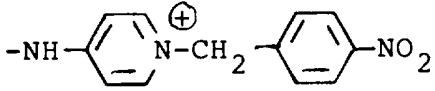
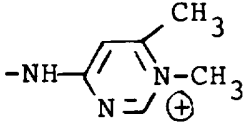
36



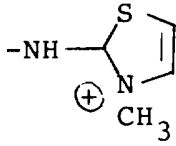
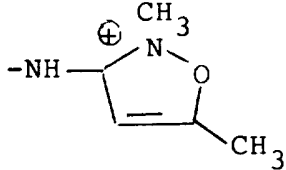
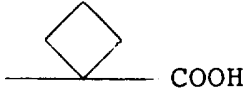
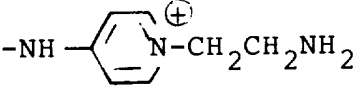
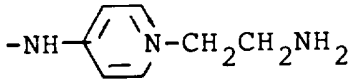
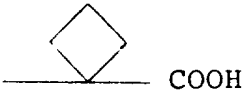
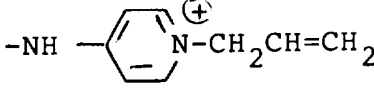
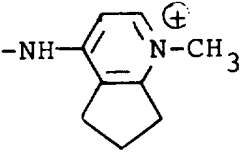
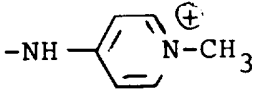
59



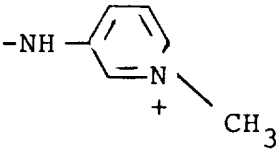
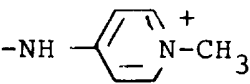
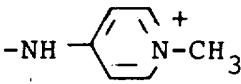
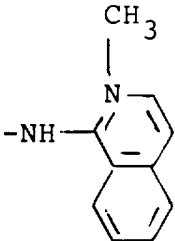
(jatkuu...)

Esimerkki	R ₁₂	R ₄
42	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$	
63	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$	
62	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$	
122	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$	
73	$-\text{CH}_2\text{COOH}$	
41	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$	
110	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$	
84	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$	

(jatkuu...)

Esimerkki	R ₁₂	R ₄
85	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$	
86	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$	
131		
103	$-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	
67a		
16	$-\text{CH}_3$	
67	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	

(jatkuu...)

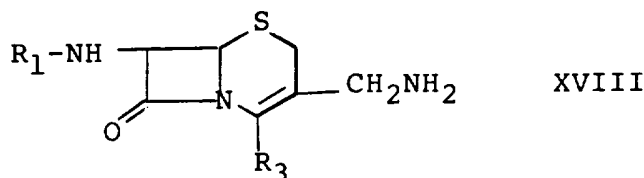
Esimerkki	R ₁₂	R ₁₂	R ₄
39	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$		
72	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		
96	$-\text{CH}_2\text{CN}$		
117	$-\text{CH}_3$		

Kaavan I mukaisen kefalosporiinijohdannaisen sopiva happoadditiosuola on esimerkiksi suola, joka on muodostettu kloorivetyhapon, bromivetyhapon, fosforihapon, rikkihapon, sitruunahapon tai maleiinihapon kanssa. Kaavan I mukaisen kefalosporiinijohdannaisen sopiva emäsadditiosuola on esimerkiksi alkalimetallisuola (esim. natrium- tai kaliumsuola), maa-alkalimetallisuola (esim. kalsium- tai magneesiumsuola), tai suola, joka on muodostettu primäärisen, sekundäärisen tai tertiäärisen orgaanisen amiinin kanssa (esim. trietyyliamiinin, prokaiinin, dibentsyyliamiinin ja N,N^1 -dibentsyylietyleenidiamiinin tai muiden amiinien kanssa, joita on käytetty suolojen muodostamiseen kefalosporiinien kanssa).

Kaavan I mukaisia kefalosporiinin johdannaisia voidaan valmistaa menetelmillä, jotka sinänsä ovat tunnettuja kemiallisesti analogisten yhdisteiden valmistuksessa.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että

a) reagoitetaan yhdistettä, jolla on kaava XVIII:

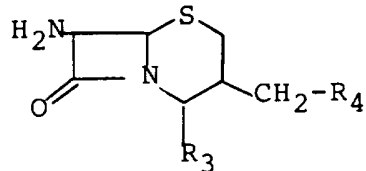


lisäämällä aminoryhmä aktivoituun $C=C$ - tai $C=N$ -sidokseen, joissa on hiilessä radikaali R_{50} , jonka jälkeen eliminoidaan HR_{50} tuotteesta, jossa R_{50} on korvattavissa oleva radikaali;

b) sellaisten yhdisteiden ollessa kysymyksessä, joissa on karboksi- ja/tai aminoradikaali, poistetaan suojaus vastaavalta yhdisteeltä, jossa on suojaava ryhmä relevantin vetyatomien paikalla;

c) kysymyksen ollessa yhdisteistä, joissa R_1 on kaavaltaan V tai VI, asyloidaan yhdiste, jolla on kaava XIX:

5



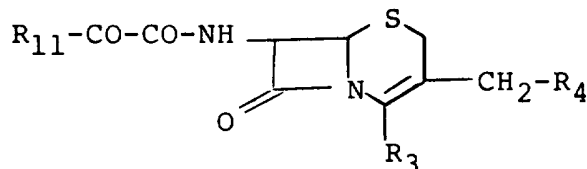
XXI

10 hapolla, jolla on kaava $R_{51}-OH$, jossa $R_{51}-$ on kaavaltaan V tai VI, tai sen aktivoitulla johdannaisella;

d) kysymyksen ollessa yhdisteistä, joissa R_1 on kaavaltaan VI, jossa R_{12} on jokin muu kuin vety, reagoitetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on kaavaltaan
 15 VI, jossa R_1 on vety, yhdisteen kanssa, jolla on kaava $R_{50}-R_{52}$, jossa R_{50} on korvattavissa oleva radikaali ja R_{52} on jokin R_{12} :n merkityksistä lukuunottamatta vetyä;

e) kysymyksen ollessa yhdisteistä, joissa R_1 on kaavaltaan VI, reagoitetaan yhdiste, jolla on kaava XXI:

20



XXI

25

yhdisteen kanssa, jolla on kaava H_2N-O-R_{12} ;

jonka jälkeen, kun kaavan I mukainen yhdiste saadaan vapaan emäksen tai amfoteerin muodossa, ja halutaan saada suola, reagoitetaan vapaan emäksen tai amfoteerin
 30 muodossa oleva kaavan I mukainen yhdiste hapon kanssa, joka antaa farmaseuttisesti hyväksyttävissä olevan anionin, tai kun kaavan I mukaisessa yhdisteessä on karboksi, kaavan I mukainen yhdiste reagoitetaan emäksen kanssa, joka antaa farmaseuttisesti hyväksyttävissä olevan kationin.

Menetelmässä a) reagoitetaan yhdistettä, jolla on kaava XVIII, lisäämällä aminoryhmä aktivoituun C=C- tai C=N-sidokseen, jossa on hiilessä radikaali R₅₀ ja poistamalla sen jälkeen HR₅₀ tuotteesta, jossa R₅₀ on 5 korvattavissa oleva radikaali. Erityinen merkitys symbolille R₅₀ on esimerkiksi halogeeni (esim. fluori, kloori tai bromi), C₁₋₆-alkoksi (esim. metoksi tai etoksi), fenoksi, C₁₋₆-alkyyliitio (esim. metyyliitio), tri-C₁₋₄-alkyyliammonium (esim. dimetyylisulfonium), C₁₋₆-alkaanisulfinyyli (esim. metaanisulfinyyli), C₁₋₆-alkaanisulfonyyli (esim. metaanisulfonyyli), C₁₋₆-alkaanisulfonyyloksi (esim. metaanisulfonyyloksi), bentseenisulfonyyli, bentseenisulfonyyloksi, tolueeni-p-sulfonyyli tai tolueeni-p-sulfonyyloksi. Reaktio voidaan suorittaa laimennus- 15 aineessa tai liuottimessa, kuten vedessä tai veden kanssa sekoittuvassa nesteessä, kuten dimetyyliformamidissa, asetonitriilissä, dimetyylisulfoksidissa, nitrometaanissa, 1,3-dimetyyli-2-okso-tetrahydropyrimidiinissä tai 1,3-dimetyyli-2-okso-dihydroimidatsolissa tai kahden tai kolmen 20 näistä seoksessa. Yleensä on edullista suorittaa reaktio emäksen, kuten trietyyliamiinin tai natriumbikarbonaatin läsnäollessa. Emästä voi olla läsnä ylimäärin, esimerkiksi 20 moolin ylimäärään asti. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa, joka on välillä 0 - 90°C ja edullisesti ympäristön lämpötilan ja 40°C:n välillä olevassa lämpötilassa. 25

Menetelmässä b), kun kysymys on niistä yhdisteistä, joissa on karboksi- ja/tai aminoradikaali, poistetaan suojaus vastaavalta yhdisteeltä, jossa on suojaava ryhmä 30 relevantin vetyatomien paikalla.

Niille yhdisteille, joissa on alifaattinen aminoryhmä, voidaan käyttää jotain peptidikemiassatunnetuista amina suojaavista ryhmistä. Esimerkkejä tällaisista ryhmistä ovat bentsyylikarbonyyli (poistettavissa hydrogolyysin avulla tai käsittelemällä hapolla), tert.-butoksi- 35 karbonyyli tai allyylioksikarbonyyli (poistettavissa hapolla) ja 2-trimetyylisilylietoksikarbonyyli (poistettavissa hapolla) ja 2-trimetyylisilylietoksikarbonyyli (poistettavissa fluoridilla).

Niille yhdisteille, joissa on aromaattinen aminoryhmä, ja erityisesti niille yhdisteille, joissa R_1 :llä on kaava VI, voidaan käyttää jotakin edellä alifaattiselle aminolle suositeltavista suojaavista ryhmistä. Käyttökelpoisia suojaavia ryhmiä ovat lisäksi formyyli ja trifenyylimetyyli (poistettavissa hapolla) ja klooriasetyyli (poistettavissa tiourealla).

Menetelmässä c), kun kysymys on yhdisteistä, joissa R_1 :llä on kaava V tai VI, asyloidaan yhdiste, jolla on kaava XIX, hapolla, jolla on kaava R_{51} -OH, jossa R_{51} :llä on kaava V tai VI, tai sen aktivoitulla johdannaisella. Erityinen aktivoitu johdannainen on esimerkiksi happokloridi, happobromidi, anhydridi tai esteri, joka on muodostettu 1-hydroksibentsotriatsolin, 4-hydroksibentso-1,2,3-triatsiinin tai 2-merkaptobentsotriatsolin kanssa. Analysointi voidaan vaihtoehtoisesti suorittaa käyttämällä vapaata happoa karbodiimidin, kuten disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa.

Lisäksi keksinnön kohteena on uusi kefalosporiini-johdannainen, jolla on kaava XIX, ja sen happoadditiosuolat, jotka ovat arvokkaita välituotteita monien kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Kaavan XIX mukainen yhdiste voidaan valmistaa reagoittamalla 3-aminometyyli-7-aminokefalosporiinin johdannaista (jossa 7-aminoryhmä voi mahdollisesti olla suojattu) menetelmässä, joka on samanlainen kuin edellä kohdassa a) esitetty (jonka jälkeen poistetaan tarvittaessa suojaava ryhmä). Tätä menetelmää valaistaan esimerkeissä 12, 13, 56 ja esimerkkien 68 - 80 kahdessa viimeisessä osassa.

Menetelmässä a) käytettäväksi tarkoitettua kaavan XVIII mukaista lähtöainetta voidaan valmistaa reagoittamalla 7-amino-3-atsidometyylikefalosporiinin johdannaista (jossa, mikäli R_3 on karboksi, se on mahdollisesti suojattu) hapon kanssa (tai sen suojatun tai aktivoitun johdannaisen kanssa) tai 2-fluoriimiditasolin kanssa, vastavasti menetelmän c) mukaan. 3-atsidometyyliryhmä pelkistetään sen jälkeen 3-aminometyyliryhmäksi, jolloin mahdollinen suojaava ryhmä tai ryhmät poistetaan joko ennen tätä

pelkistysvaihetta tai sen jälkeen. Tämä menetelmä esitetään lähemmin esimerkeissä 1, 23 - 52, 66 - 67a, 81 - 82, 100 - 103 ja 136.

5 Menetelmässä b) käytettäväksi tarkoitettua lähtöainetta voidaan valmistaa suorittamalla menetelmä a) tai c) käyttäen sopivasti suojattua välituotetta vastaavan lähtöaineen muodostamiseksi. Menetelmän a) käyttöä valaistaan esimerkeissä 17, 19, 22, 36, 45 ja 131. Menetelmän c) käyttöä valaistaan esimerkeissä 12, 13, 56, 68 - 80 ja
10 91 - 99.

Kuten edellä mainittiin, kaavan I mukaisilla kefalosporiinin johdannaisilla on antibakteriaalisia ominaisuuksia. Niinpä ne ovat käyttökelpoisia antibakteriaalisina aineina, jolloin monilla niistä on laaja aktiviteettispektri in vitro vakioisia mikro-organismeja, sekä gram-negatiivisia että gram-positiivisia, vastaan, joita käytetään patogeenisiä bakteereja vastaan vaikuttavan aktiiviteetin seulontaan. Tietyn yhdisteen antibakteriaalinen spektri ja potenssi voidaan määrittää standardikoejärjestelmässä.
15
20

Kaavan I mukaisten yhdisteiden antibakteriaalisia ominaisuuksia voidaan myös selvittää tavanomaisilla hiirillä suoritetuilla suojauskokeilla.

25 Kefalosporiinin johdannaisten on yleensä todettu olevan suhteellisen myrkyttömiä lämminverisille eläimille, ja tämä yleistys pitää paikkansa myös kaavan I mukaisten yhdisteiden suhteen.

Joukko yhdisteitä annettiin hiirille annoksina, jotka olivat suuremmat kuin ne määrät, jotka vaaditaan
30 suojan antamiseksi bakteeri-infektioita vastaan. Niinpä esimerkiksi esimerkkien 23, 70 ja 74 yhdisteitä annettiin subkutaanisesti hiirille kahtena erillisenä annoksena päivän aikana, jolloin kumpikin annos oli vähintään 5 kertaa niin suuri kuin tehokkaan annoksen minimi, joka suojasi
35 50 % hiiristä Salmonella dublin'in aiheuttamaa infektiota vastaan (PD_{50}). Mitään ilmeisiä myrkyllisiä oireita tai sivuvaikutuksia, jotka voitaisiin laskea annettujen yhdisteiden syyksi, ei todettu.

Seuraavassa taulukossa esitetyt tulokset kuvaavat uusien kaavan I mukaisten yhdisteiden biologista aktiviteettia. Luetelluissa yhdisteissä on kaikissa 1-metyyli-4-pyridiinoaminometyyliradikaali kefalosporiini-
5 renkaan 3-asemassa ja erilaisia tunnettuja substituentteja ja 7-asemassa. Seuraavat tulokset ovat sellaisia, jotka on saatu in vitro suoritettulla standardikoejärjestelmällä käyttämällä Isosensitest-agarväliainetta. Antibakteriaalinen aktiviteetti ilmaistaan minimiehkäisykonsentraation (MIC) muodossa määritettynä agar-laimennusmenetelmällä ympärikoon ollessa 10^4 CFU/täplä.
10

Organismi	MIC					
	Esimerkki					
	1	2	3	4	14	15
<i>E. cloacae</i> (1841P, P99+)	4	16	8	4	8	4
<i>E. cloacae</i> (1841M, P99N)	0,5	-	2	-	1	-
<i>E. coli</i> TEM+)	1	8	2	2	2	1
<i>E. coli</i> (R-1570-E)	0,5	8	2	2	1	1
<i>K. aerogenes</i> (K1, 1082E)	4	32	8	8	8	4
<i>K. aerogines</i> (K1, 1522E)	2	16	8	4	2	2
<i>Ps. aeruginosa</i> (PS19, 1592E)	>128	>128	>128	8	128	8
<i>Ps. aeruginosa</i> (PS19/8, 1593E)	128	>128	>128	16	-	16
<i>Ps. aeruginosa</i> (185H)	>128	>128	>128	64	>128	>128
<i>E. coli</i> (DCO, UB1005)	1	16	2	2	1	1
<i>E. coli</i> (DC2)	0,25	4	1	1	1	0,25
<i>Ps. aeruginosa</i> (799WT)	>128	>128	>128	32	>128	32
<i>Ps. aeruginosa</i> (799/61)	16	32	>128	8	16	8

Organismi	MIC (mg/l)				
	Esimerkki				
	16	23	25	32	36
Staph. aureus (601052)	0,25	8	4	4	4
Staph. aureus (601076)	0,25	8	4	2	64
Strep. pneumoniae (671001)	0,03125	0,5	0,25	0,5	0,25
Strep. pyogenes (681016)	0,015625	0,25	0,25	0,25	0,25
E. coli (341100)	<0,03125	0,25	0,25	0,125	0,0625
E. coli (341135)	<0,03125	0,25	0,0625	0,0625	0,03125
Kleb. pneumoniae (391010)	<0,03125	0,5	0,25	0,25	0,0625
Prot. mirabilis (432057)	0,03125	0,125	0,0625	0,0625	0,03125
Prot. vulgaris (431009)	0,03125	0,25	0,125	0,0625	0,03125
Ent. cloacae (401053)	2	8	64	32	4
Ent. cloacae (401054)	0,0625	0,25	0,125	0,5	0,5
Ps. aeruginosa (101024)	>128	8	2	4	1
Ps. aeruginosa (101020)	>128	-	-	-	32

Organismi	MIC (mg/l)				
	Esimerkki				
	39	41	42	59	62
Staph. aureus (601052)	8	8	8	4	2
Staph. aureus (601076)	8	8	4	4	2
Strep. pneumoniae (671001)	0,5	0,5	0,03125	0,125	0,25
Strep. pyrogenes (681016)	0,25	0,25	0,015625	0,0625	0,125
E. coli (341100)	0,25	0,125	0,0625	0,0625	0,015625
E. coli (341135)	0,125	0,0625	0,03125	0,03125	0,015625
Kleb. pneumoniae (391010)	0,25	0,125	0,0625	0,125	0,015625
Prot. mirabilis (432057)	0,125	0,015625	0,015625	0,015625	<0,015625
Prot. vulgaris (431009)	0,125	0,015625	0,015625	0,015625	<0,015625
Ent. cloacae (401053)	32	32	26	4	2
Ent. cloacae (401054)	1	1	0,25	0,25	0,25
Ps. aeruginosa (101024)	4	4	2	4	2
Ps. aeruginosa (101020)	64	>128	>128	64	64

Organismi	MIC (mg/l)				
	Esimerkki				
	63	67	67a	72	73
Staph. aureus (601052)	4	0,125	4	0,25	8
Staph. aureus (601076)	4	0,0625	2	0,125	16
Strep. pneumoniae (671001)	-	0,015625	0,125	0,03125	0,25
Strep. pyrogenes (681016)	0,25	<0,015625	0,03125	0,015625	0,125
E. coli (341100)	0,125	0,3125	0,125	0,25	0,0625
E. coli (341135)	0,0625	<0,015625	0,03125	0,125	0,03125
Kleb. pneumoniae (391010)	0,125	0,015625	0,25	0,125	0,0625
Prot. mirabilis (432057)	0,0625	0,03125	0,03125	1	0,0625
Prot. vulgaris (431009)	0,01625	0,015625	0,0625	0,25	0,03125
Ent. cloacae (401053)	16	4	8	8	16
Ent. cloacae (401054)	0,5	0,125	0,5	1	0,25
Ps. aeruginosa (101024)	4	32	8	64	32
Ps. aeruginosa (101020)	32	>128	64	>128	>128

Organismi	MIC (mg/l)				
	Esimerkki				
	84	85	86	96	103
Staph. aureus (601052)	16	8	8	0,5	0,5
Staph. aureus (601076)	8	4	8	0,25	0,5
Strep. pneumoniae (671001)	0,125	0,25	1	-	0,03125
Strep. pyrogenes (681016)	0,125	0,125	0,25	-	<0,015625
E. coli (341100)	0,25	0,5	0,25	0,03125	0,125
E. coli (341135)	0,125	0,125	0,125	0,015625	0,125
Kleb. pneumoniae (391010)	0,25	0,25	0,5	0,03125	0,25
Prot. mirabilis (432057)	0,0625	0,125	0,125	0,0625	1
Prot. vulgaris (431009)	0,0625	0,125	0,125	0,5	1
Ent. cloacae (401053)	64	128	64	4	2
Ent. cloacae (401054)	0,5	0,25	2	0,25	1
Ps. aeruginosa (101024)	4	2	8	32	32
Ps. aeruginosa (101020)	-	>128	>128	>64	>128

Organismi	MIC (mg/l)			
	Esimerkki			
	110	117	122	131
Staph. aureus (601052)	2	0,5	4	4
Staph. aureus (601076)	2	0,5	4	4
Strep. pneumoniae (671001)	0,0625	<0,015625	0,125	0,125
Strep. pyrogenes (681016)	0,015625	<0,015625	0,0625	0,0625
E. coli (341100)	0,125	0,125	0,25	0,125
E. coli (341135)	0,0625	0,0625	0,125	0,125
Kleb. pneumoniae (391010)	0,125	0,25	0,25	0,25
Prot. mirabilis (432057)	0,125	0,5	0,0625	0,0625
Prot. vulgaris (431009)	0,125	0,125	0,0625	0,0625
Ent. cloacae (401053)	1	1	128	8
Ent. cloacae (401054)	1	0,5	1	0,5
Ps. aeruginosa (101024)	8	128	16	2
Ps. aeruginosa (101020)	16	>128	128	16

Kaavan I mukaisista yhdisteistä voidaan valmistaa farmaseuttinen koostumus, joka sisältää kaavan I mukaista kefalosporiinin johdannaista yhdessä myrkyttömän farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennus- tai kantaja-aineen kanssa.

5

Tällainen farmaseuttinen koostumus voi olla esimerkiksi sellaisessa muodossa, joka soveltuu lääkkeen oraaliseen, rektaaliseen tai parenteraaliseen antamiseen, joita tarkoituksia varten se voidaan muotoilla alalla tunnetuilla menetelmillä esimerkiksi tableteiksi, kapseleiksi, vesi- tai öljyliuoksiksi tai suspensioiksi, emulsioiksi, dispergoitaviksi jauheiksi, suppositorioiksi ja steriileiksi injetoitaviksi vesi- tai öljyliuoksiksi tai -suspensioiksi.

10

Kaavan I mukaisen kefalosporiinin johdannaisen lisäksi keksinnön mukainen farmaseuttinen koostumus voi myös sisältää (tai sen kanssa voidaan antaa) yhtä tai useampaa tunnettua lääketta, joka on valittu muista kliinisesti käyttökelpoisista antibakteriaalisista aineista (esimerkiksi muut beeta-laktaamit tai aminoglykosidit), beeta-laktamaasin ehkäisyaineista (esimerkiksi klavulaanihappo), munuaisjohtimen salpausaineista (esim. probenisidi) ja metabolisoivien entsyymien ehkäisyaineista (esimerkiksi peptidaasien ehkäisyaineet, kuten Z-2-asyyliamino-3-substituoidut propenoatit).

15

20

25

Edellä kuvattu farmaseuttinen koostumus soveltuu annettavaksi suonensisäisenä, ihonalaisena tai lihaksensisäisenä ruiskeena; se on esimerkiksi steriili injektoitava lääke, joka sisältää 1 - 10 % paino/paino kefalosporiinin johdannaista, tai se soveltuu suun kautta annettavaksi yksikköannosmuodossa, esimerkiksi tablettina tai kapselina, joka sisältää 100 mg - 1 g kefalosporiinin johdannaista.

30

Tällaista farmaseuttista koostumusta annetaan tavallisesti ihmiselle bakteerien aiheuttamia infektioita vastaan samalla tavalla kuin kefalotiiniä, kefoksitiiniä, kefradiiniä ja muita tunnettuja kliinisesti käytettyjä kefalosporiinin johdannaista, jolloin kulloinkin kysymykseen tulevat määräännokset valitaan uuden kaavan I mukaisen ke-

35

falosporiinin johdannaisen potenssin mukaan suhteessa tunnettuihin kliinisesti käytettyihin kefalosporiineihin. Tällöin jokainen potilas saa päivittäisenä, suonensisäisenä, ihonalaisena tai lihaksensisäisenä annoksena 0,5 - 50 g, edullisesti 0,5 - 10 g, kefalosporiinin johdannaista 1 - 4 kertaa päivässä. Suonensisäisesti, ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti annettu annos annetaan lääkepulloinjektion avulla, vaihtoehtoisesti voidaan suonensisäinen annos antaa jatkuvana infuusiona. Vaihtoehtoisesti voi potilas saada päivittäisen oraalisen annoksen, joka suunnilleen vastaa parenteraalista annosta. Niinpä edullinen päivittäinen oraalinen annos on 0,5 - 10 g kefalosporiinin johdannaista, jolloin koostumusta annetaan 1 - 4 kertaa päivässä.

Keksintöä valaistaan seuraavien esimerkkien avulla, keksintöä kuitenkin rajoittamatta niihin. NMR-spektrit on ilmoitettu δ :ssa suhteessa sisäisenä standardina käytettyyn tetrametyylisilaaniin ($\delta = 0$), (s = yksinkertainen viiva; d = kaksoisviiva; t = kolmoisviiva; m = moninkertaistunut viiva; br = leveä viiva). NMR-arvot on mitattu kentän voimakkuuden ollessa 90 tai 400 MHz. NMR-liuottimet olivat seuraavat:

- liuotin A: d_6 DMSO + CD_3COOD
- liuotin B: d_6 DMSO + CD_3COOD + CF_3COOD
- liuotin C: $CDCl_3$ + CD_3COOD
- 25 liuotin D: d_6 DMSO + D_2O
- liuotin E: d_6 DMSO + TFA
- liuotin F: d_6 DMSO + CF_3COOD

Lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina.

Esimerkeissä käytetään seuraavia lyhennyksiä:

- 30 TFA = trifluorietikkahappo
- THF = tetrahydrofuraani
- HOAc = etikkahappo
- EtOAc = etyyliasettaatti
- MeOH = metanoli
- 35 DMF = dimetyyliformamidi
- DMSO = dimetyylisulfoksidi
- Eetteri = dietyylieetteri
- HPLC = korkeapainenestekromatografia

Esimerkeissä keksinnön mukainen kefalosporiinin johdannainen erotetaan suolan muodossa joko sisäisenä suolana (amfoteerinen ioni) tai suolan hapon, kuten HBr:n tai CF_3COOH :n kanssa. Kulloinenkin erotettava suola on riippuvainen useista tekijöistä, joita ovat tuotteen emäksisyys, jatkokäsittely reaktion jälkeen ja käytetyt puhdistusolosuhteet, sekä lähtöaineen luonne (suola tai vapaa emäs).

Esimerkki 1

Liukseen, joka sisälsi 3-aminometyyli-7-(imidatsoli-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappoa sen TFA/tolueneeni-p-sulfonaattisuolana (1,046 g) DMF:ssa (15 ml), lisättiin samalla sekoittaen 0°C :ssa trietyyliamiinia (560 ml) ja sen jälkeen (etoksime tyleni) ammoniumkloridia (330 mg). Sen jälkeen, kun seosta oli pidetty 0°C :ssa tunnin ajan, siihen lisättiin muutamia tippoja TFA:a ja seos haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin MeOH:a ja saatu sakka pestiin MeOH:lla, sen jälkeen eetrillä ja kuivattiin typpi-atmosfäärin alaisena. Kiinteä aine puhdistettiin HPLC:llä käyttäen eluenttina seosta, jossa oli MeOH/ammoniumkarbonaatin vesiliuosta 20:80 til./til. (nopeus 2,5 ml/minuutti). Relevantit fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin ja jäännös pestiin MeOH:lla ja eetterillä typpi-atmosfäärin alaisena. Tällöin saatiin 3-amidinometyyli-7-(imidatsoli-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappo-trifluoriasetaatti/tolueneeni-p-sulfonaattia (6 %), jolla oli seuraavat NMR-arvot liuotuksessa A: 3,45 (m, 2H), 4,5 (m, 2H), 5,05 (br, s, 1H), 5,55 (br, s, 1H), 6,9 (s, 2H) ja 8,0 (m, 1H).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Sekoitettuun suspensioon, joka sisälsi 3-asetoksimetyyli-7-aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappoa (45,3 g) fosfaattipuskuriliuoksessa (pH 6,4; 700 ml), lisättiin natriumatsidia (10,8 g) ja sen jälkeen pieninä annoksina natriumbikarbonaattia (14 g). Sekoitettu seos upotettiin sen jälkeen astiassaan 60°C :iseen kylpyyn 6 tunniksi, jolloin pH pysytettiin arvossa 6,4 lisäämällä 2-n HCl:n vesiliuosta tai 5-%:ista (paino/tilavuus) natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Jäähdytyksen jälkeen seoksen pH säädettiin välille 3 - 3,5 2-n HCl:n vesiliuoksella. Muodostunut sakka erotet-

tiin, pestiin vedellä ja asetonilla ja sen jälkeen kuivat-
tiin P_2O_5 :n avulla, jolloin saatiin 7-amino-3-atsidometyyli-
kef-eemi-4-karboksylihappoa (40 %).

Suspensioon, joka sisälsi 7-amino-3-atsidometyy-
5 likef-3-emi-4-karboksylihappoa (17 g) asetonitriilin
ja MeOH:n seoksessa (150 ml, 150 ml), lisättiin difenyy-
lidiatsometaania (15,5 g) asetonitriilissä (50 ml). Seos-
ta hämmennettiin 2 tuntia 40° :ssa, sen jälkeen 18 tuntia
ympäristön lämpötilassa. Seos suodatettiin, suodos haih-
10 dutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografian
avulla käyttämällä hienojakoista piihappoa ja eluenttina
metyleenikloridi/eetteri-seosta 90:10 (til./til.). Tällöin
saatiin difenyyylimetyyli-7-amino-3-atsidometyylikef-3-
emi-4-karboksylaattia (78 %), jolla oli seuraavat NMR-ar-
15 vot $CDCl_3$:ssa : 1,75 (s, 2H); 3,5 (s, 2H); 3,95 (d, 1H);
4,3 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 5,0 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,4
(s, 10H).

Seosta, jossa oli difenyyylimetyyli-7-amino-3-atsi-
do-metyylikef-3-emi-4-karboksylaattia (1,2 g), 2-fluori-
20 imidatsoli-hydrokloridia (367 mg) ja asetonitriiliä (4 ml),
hämmennettiin 85° :ssa. Sen jälkeen kun täydellinen liu-
keneminen oli aikaansaatu, lisättiin DMF (1 ml). Kahden
tunnin kuluttua liuotin haihdutettiin pois ja jäännös
puhdistettiin yön yli tapahtuneen kuivatuksen jälkeen
25 kromatografian avulla käyttäen hienojakoista piihappoa
(suhde 40:1 paino/paino) 0° :ssa ja eluenttina metyleeni-
kloridi/MeOH/HOAc-seoksia (100:0:0 ~ 92:4:4, til./til./til.).
Saatu öljy liuotettiin mahdollisimman pieneen määrään
metyleenikloridia ja saostettiin eetterillä. Kuivauksen
30 jälkeen saatiin difenyyylimetyyli-3-atsidometyyli-7-(imi-
datsol-2-yyli)aminokef-3-emi-4-karboksylaattihydrokloridia
(38 %) valkoisena jauheena, jolla oli seuraavat NMR-ar-
vot liuottimessa A: 3,65 (d, 1H); 3,8 (d, 1H); 3,95 (d, 1H);
4,3 (d, 1H); 5,3 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,9 (s, 2H);
35 7,0 (s, 1H); 7,5 -7,7 (m, 10H).

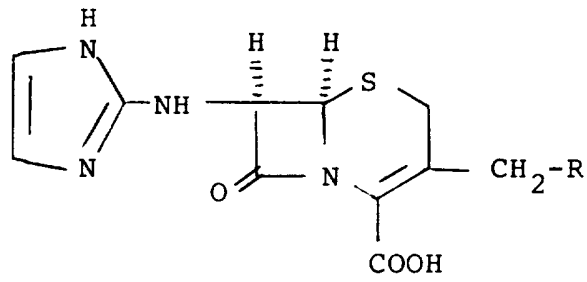
Seosta, jossa oli difenyyylimetyyli-3-atsidometyyli-7-(imidatsol-2-yyli)aminokef-3-emi-4-karboksylaattia (260 mg), anisolia (1 ml) ja TFA (1 ml), hämmennettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin mahdollisimman pieneen määrään metyleenikloridi/MeOH-seosta ja saostettiin eetterillä, jolloin saatiin kuivauksen jälkeen 3-atsidometyyli-7-(imidatsol-2-yyli)aminokef-3-emi-4-karboksylihappotrifluoriasetaattia (76 %), jolla oli seuraavat NMR-arvot liuottimessa A: 3,55 (d, 1H); 3,75 (d, 1H); 4,0 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 5,25 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 7,0 (s, 2H). n.m.r.-tulokset osoittavat, että läsnä on 20 % delta-2-isomeeriä.

Hämmennettyä liuosta, jossa oli 3-atsidometyyli-7-(imidatsol-2-yyli)aminokef-3-emi-4-karboksylihappotrifluoriasetaattia (160 mg) EtOH/TFA-seoksessa (10 ml, 1 ml), hydrattiin käyttämällä 10 %:tista (paino/paino) palladium-hiilellä-katalysaattoria ympäristön lämpötilassa ja paineessa. Kahden tunnin kuluttua seos suodatettiin piimaalevyn läpi ja levy pestiin metyleenikloridi/MeOH/HOAc-seoksella (90:5:5 til./til./til., 250 ml).

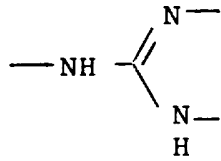
Yhdistetyt suodokset haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin mahdollisimman pieneen määrään metyleenikloridi/MeOH-seosta ja saostettiin uudelleen eetterillä. Sakka suodatettiin ja kuivattiin typpiatmosfäärin alaisena, jolloin saatiin 3-aminometyyli-7-(imidatsol-2-yyli)aminokef-3-emi-4-karboksylihappoditrifluoriasetaattia hydroksooppisena kiinteänä aineena (54 %), jolla oli seuraavat NMR-arvot liuottimessa A: 3,2 - 3,8 (m, 4H); 5,5 (d, 1H); 5,55 (d, 1H); 6,9 (s, 2H). NMR-tulokset osoittivat, että läsnä oli 30 % delta-2-isomeeriä.

Esimerkit 2-4

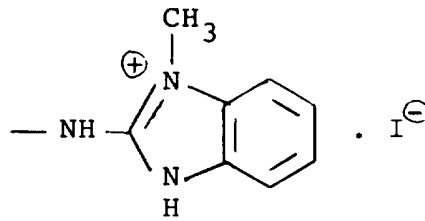
Esimerkissä 1 esitetty yleinen menetelmä toistettiin käyttämällä sopivia lähtöaineita (etoksimetyyleeni)amoniumkloridin sijasta, ja tällöin saatiin seuraavia yhdisteitä:

EsimerkkiR

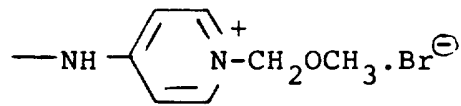
2



3



4



Esimerkki 2

Menetelmä suoritettiin DMF:ssä, ensiksi 0^o:ssa, sen jälkeen ympäristön lämpötilassa 3 tuntia käyttäen 2-kloori-imidatsoliinia lähtöaineena. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla käyttämällä eluenttina seoksia, joissa oli MeOH/ammoniumkarbonaatin vesiliuosta (15:85 - 25:75 til./til.). Tuotteen saanto TFA/tolueeni-p-sulfonaattisuolana 7 %.

NMR liuottimessa A: 3,5 (m, 2H); 3,7 (m, 4H); 3,95 (s, 2H); 5,1 (d, 1H); 5,6 (d, 1H); 6,9 (s, 2H).

Esimerkki 3

Menetelmä suoritettiin MeOH:ssa, joka sisälsi yhden ekvivalentin trietyyliamiinia, 0^o:ssa tunnin ajan käyttämällä 1-metoksi-3-metyyli-bentsimidatsoliumjodidia lähtöaineena. Reaktioseoksen jatkokäsittely suoritettiin lisäämällä TFA, haihduttamalla ja puhdistamalla jäännös HPLC:n avulla käyttäen eluenttina seosta, jossa oli MeOH/ammoniumkarbonaatin vesiliuosta (30:70 til./til.). Tuotteen saanto oli 8 %.

NMR liuottimessa A: 3,53 (s, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,81 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 5,06 (d, 1H); 5,5 (d, 1H); 6,7 (s, 2H); 7,1 - 7,6 (m, 4H).

Esimerkki 4

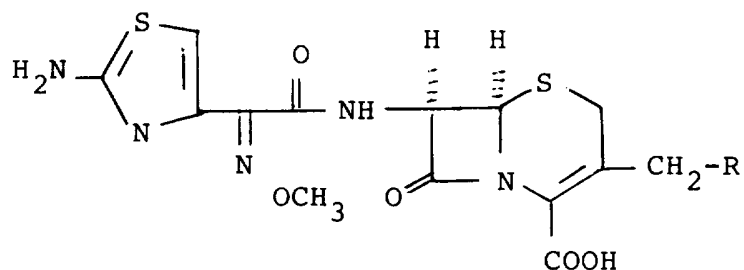
Menetelmä suoritettiin DMF:ssä ympäristön lämpötilassa 4 tunnin ajan käyttämällä lähtöaineena 4-kloori-1-metoksimetyyli-pyrimidiniumbromidia. Tuote puhdistettiin kahdesti HPLC:n avulla käyttämällä eluenttina MeOH/HOAc-seoksia (10:90 - 20:80 til./til.). Tuotteen saanto metyleenikloridi/MeOH-seoksesta eetterillä suoritettuna saatuksen jälkeen oli 4 %.

NMR liuottimessa A: 3,25 (s, 3H); 3,7 (m, 2H); 4,0 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,65 (d, 1H); 6,3 (d, 2H); 7,85 (d, 2H); 7,1 (s, 2H).

Esimerkit 5-11

Esimerkissä 1 esitetty yleinen menetelmä toistettiin käyttämällä 2-aminometyyli-7-(2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-metoksi-imino)asetamido)kef-3-emi-4-karboxyylihappotrifluoriasetaattia 3-aminometyyli-7-(imi-

diatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylin sijasta ja sopivia lähtöaineita (etoksimetyleni) ammoniumkloridin sijasta, ja tällöin saatiin seuraavat yhdisteet:



Esimerkki

- | | <u>R</u> |
|----|---|
| 5 | $-\text{N}=\text{C} \begin{cases} \text{NH}_2 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$ |
| 6 | $-\text{N}=\text{C} \begin{cases} \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{H} \end{cases}$ |
| 7 | $-\text{N}=\text{C} \begin{cases} \text{NH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$ |
| 8 | $-\text{N}=\text{C} \begin{cases} \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{H} \end{cases}$ |
| 9 | $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}^+\text{CH}_3 \cdot \text{I}^-$ |
| 10 | $-\text{NH}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+\text{CH}_3$ |
| 11 | $-\text{NH}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{Br}^-$ |

Esimerkki 5

Menetelmä suoritettiin vedessä pH-arvossa 7 yhden tunnin ajan ympäristön lämpötilassa käyttämällä (1-etoksietylideeni) ammoniumkloridia lähtöaineena. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla käyttämällä eluenttina MeOH/vesi/HOAc-seosta (10:90:1 til./til./til.). Tuotteen saanto TFA-suolana 5 %. NMR liuottimessa E: 2,2 (s, 3H); 3,5 (d, 1H); 3,7 (d, 1H); 4,0 (s, 3H); 4,0 - 4,4 (m, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,1 (s, 1H).

5

Esimerkki 6

Menetelmä suoritettiin DMF:ssä ympäristön lämpötilassa 1,5 tunnin ajan käyttämällä N,N-dimetyyli-N-(dimetoksimetyyli)amiinia lähtöaineena. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla käyttäen eluenttina MeOH/vesi/HOAc-seosta (10:90:1 til./til./til.). Tuotteen saanto TFA-suolana 6 %. NMR liuottimessa A: 2,95 (s, 3H); 3,15 (s, 3H); 3,2 - 3,6 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,0 (d, 1H); 4,3 (d, 1H); 5,0 (d, 1H); 5,6 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 8,3 (s, 1H).

10

Esimerkki 7

Menetelmä suoritettiin DMF:ssä yhden trietyyliamini-niekvivalentin läsnäollessa ympäristön lämpötilassa 2,5 tunnin ajan käyttäen etyylibentsimidiaattia lähtöaineena. Reaktioseoksen jatkokäsittely suoritettiin lisäämällä TFA, haihuttamalla ja puhdistamalla jäännös HPLC:n avulla käyttäen eluenttina MeOH/vesi/HOAc-seosta (25:75:1 til./til./til.). Tuotteen saanto TFA-suolana 17 %. NMR liuottimessa A: 3,2 (d, 1H); 3,6 (d, 1H); 3,8 (d, 1H); 3,8 (s, 3H); 3,9 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 5,1 (d, 1H); 5,7 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,4 - 7,9 (m, 5H).

15

Esimerkki 8

Menetelmä suoritettiin DMF:ssä yhden trietyyliamini-niekvivalentin läsnäollessa ympäristön lämpötilassa 1,5 tunnin ajan käyttäen etyyli-N-fenyyliformidaattia lähtöaineena. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla käyttäen eluenttina MeOH/vesi/HOAc-seosta (20:80:1 til./til./til.). Tuotteen saanto TFA-suolana 13 %. NMR liuottimessa A: 3,2 (d, 1H); 3,6 (d, 1H); 3,8 (s, 3H); 3,8 (d, 1H); 4,7 (d, 1H); 5,1 (d, 1H); 5,7 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,2 - 7,5 (m, 5H); 8,6 (s, 1H).

20

25

30

35

Esimerkki 9

Menetelmä suoritettiin vesipitoisessa DMF:ssä ympäristön lämpötilassa, samalla kun läsnä oli 3 ekvivalenttia natriumbikarbonaattia, 3 tunnin ajan käyttäen 4-kloori-1-metyylipyridiniumjodidia lähtöaineena. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla käyttäen eluenttina vesi/HOAc/MeOH-seoksia (84:1:15 - 79:1:20 til./til./til.). Tuotteen saanto mahdollisimman pienestä metyleenikloridi/MeOH-liuoksesta eetterillä suoritettun saostuksen jälkeen 20 %. NMR liuottimessa A: 3,4 (d, 1H); 3,7 (d, 1H); 3,9 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 4,4 (br s, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,9 - 7,2 (br, 2H); 8,0 - 8,5 (br, 2H).

Esimerkki 10

Menetelmä suoritettiin esimerkissä 9 kuvatulla tavalla, mutta käyttämällä 2-kloori-1-metyylipyridiniumjodidia lähtöaineena. HPLC eluenttina vesi/HOAc/MeOH-seos (89:1:10 til./til./til.). Saanto 10 %. NMR liuottimessa F: 3,6 (s, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 4,4 (d, 1H); 4,7 (d, 1H); 5,2 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,3 (d, 1H); 8,1 (t, 1H); 8,3 (d, 1H).

Esimerkki 11

Menetelmä suoritettiin esimerkissä 9 kuvatulla tavalla, mutta käyttämällä 1-bentsyyli-4-klooripyridiniumkloridia lähtöaineena. Lisäksi reaktion jäännöstä käsiteltiin MeOH/TFA-seoksella, jonka jälkeen haihdutettiin ennen HPLC-käsittelyä. HPLC eluenttina vesi/HOAc/MeOH (69:1:30 - 64:1:35 til./til./til.). Saanto 20 %. NMR liuottimessa F: 3,4 (d, 1H); 3,7 (d, 1H); 4,0 (s, 3H); 4,4 (br s 2H); 5,2 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 5,4 (s, 2H); 7,0 (s, 1H); 7,5 (s, 5H); 7,1, 8,3, 8,5 (d,d,d, 4H).

Lähtöaineena käytettyä 3-aminometyyli-7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-metoksi-imino)asetamido]kef-3-emi-4-karboksyylihappotrifluoriasetaattia voitiin valmistaa seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on kefotaksiimia (5,24 g) fosfaattipuskuriliuoksessa (pH 6,4, 440 ml), lisättiin natriumatsidia (2,86 g) ja natriumjodidia (1,65 g) ja seos upotettiin astiassaan 70^o:iseen kylpyyn ja hämmennettiin 4,5

tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin saostuspisteeseen asti ja sen jälkeen pH säädettiin arvoon 2,5 2-n HCl:n vesiliuoksella. Saatu sakka koottiin, pestiin vedellä, asetonilla ja eetterillä ja kuivattiin P_2O_5 :n avulla, jolloin
 5 saatiin 3-atsidometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-metoksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ kef-3-emi-4-karboksyylihappoa kvantitatiivinen saanto, jolla aineella oli seuraava NMR liuottimessa A: 3,4 (d, 1H); 3,7 (d, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,95 (d, 1H); 4,4 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,78
 10 (d, 1H); 6,75 (s, 1H).

Hämmennettyyn suspensioon, jossa oli Raney-nikkeliä (16 g) MeOH:ssa (13 ml) ja jonka lämpötila oli 0° , lisättiin liuos, joka sisälsi 3-atsidometyyli-7 $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-metoksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ kef-3-emi-4-karboksyylihappoa (2,96 g) MeOH/TFA-seoksessa
 15 (14 ml, 1,13 ml). Sen jälkeen kun kuohuminen oli lakannut, laimennettiin seosta MeOH:lla ja suodatettiin paperin läpi. Suodos haihdutettiin, jäännös puhdistettiin HPLC:n avulla käyttäen eluenttina vesi/HOAc/MeOH-seosta (79:1:20
 20 til./til./til.) ja tuote kuivattiin P_2O_5 :n avulla, jolloin saatiin 3-aminometyyli-7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-metoksi-imino)asetamido/kef-3-emi-4-karboksyylihappopotrifluoriasetaattia (saanto 45 %), jolla oli seuraava NMR liuottimessa A: 3,5 - 4,2 (m, 4H); 3,9 (s, 3H);
 25 5,15 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,75 (s, 1H).

Esimerkki 12

Hämmennettyyn suspensioon, joka sisälsi 7- $\sqrt{2}$ -(2-trietyyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-t-butoksykarbonyyli-1-metyylietoksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-bentsyyli-4-pyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksyylihappobromidia (3,09 g) anisolissa (25 ml), lisättiin, reaktion ollessa upotettuna jääkylpyyn, TFA (30 ml). Hämmennämistä jatkettiin ympäristön lämpötilassa 1,5 tuntia ja liuotin haihdutettiin pois. Jäännös saostettiin mini-
 30 maalaisesta määrästä metyleenikloridi/MeOH-liuosta eetterillä ja sakka koottiin typpi-atmosfäärin alaisena ja kuivattiin. Sen jälkeen sille suoritettiin puhdistus HPLC:n avulla käyttäen oktadesyyli-silaanipylvästä seuraavalla tavalla.

1. Eluenttina MeOH/ammoniumkarbonaatin vesiliuos-
puskuri pH 6 (70:70 til./til.).

2. Eluentti sama kuin edellä kohdassa 1, nopeus
4,5 ml/minuutti.

5 3. Eluentti MeOH/ammoniumkarbonaatin vesiliuos-
puskuri pH-arvossa 7,2 (65:35 til./til.), Nopeus 4,5 ml/mi-
nuutti.

Tällöin saatiin 7- \int 2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido \int -3-(1-
10 bentsyyli-4-pyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksy-
lihappobromidia (saanto 1%), jolla oli seuraava NMR
liuottimessa A: 1,4 (s, 6H); 3,45 (d, 2H); 4,3 (d, 2H);
5,05 (d, 1H); 5,7 (d, 1H); 5,4 (s, 2H); 6,75 (s, 1H);
7,4 (s, 5H); 6,8 - 7,0 (m, 2H); 8,2 - 8,4 (m, 2H).

15 Lähtöainetta voidaan saada seuraavalla tavalla:

Hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi 7-amino-3-
atsidometyylikef-3-emi-4-karboksylihappoa (48 g) ja
NaHCO₂ (15,8 g) dioksaanissa (180 ml) ja vedessä (180 ml),
lisättiin bis(0-t-butylihiilihappo)anhydridiä (31 ml)
20 dioksaanissa (90 ml), ja hämmäntämistä jatkettiin 90 tun-
tia. Liuotin haihdutettiin pois, vettä ja EtOAc lisättiin
ja pH säädettiin arvoon 2. Seos suodatettiin ja suodos
haihdutettiin, jolloin saatiin 3-atsidometyyli-7-t-but-
toksikarbonyyliamino-kef-3-emi-4-karboksylihappoa.

25 NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 9H); 3,55 (d, 2H); 3,9
(d, 1H); 4,45 (d, 1H); 5,0 (d, 1H); 5,45 (d, 1H).

Liuos, joka sisälsi tätä 3-atsidometyyli-johdan-
naista (12 g) EtOAc:ssa (400 ml) ja TFA:ssa (5,2 ml),
hydrattiin 10 %:tista (paino/paino) palladium-hiilellä-
30 katalysaattoria (9 g) käyttäen 30 tuntia ympäristön läm-
pötilassa ja paineessa. Suspensio suodatettiin piimaan
läpi ja suodos haihdutettiin. Tuote saostettiin CH₂Cl₂/
MeOH-liuoksesta eetterillä, jolloin saatiin 3-amino-me-
tyyli-7-t-butoksikarbonyyliaminokef-3-emi-4-karboksyli-
35 happoa; NMR d₆DMSO:ssa 1,4 (s, 9H); 3,4 - 3,8 (m, 4H);
4,95 (d, 1H); 5,45 (d, 1H).

Hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi 3-aminometyyli-7-t-butoksykarbonyyliaminokef-3-emi-4-karboksylihappoa (2,785 g) vesi/DMF-seoksessa (40 ml, 140 ml), lisättiin 0^o:ssa natriumbikarbonaattia (1,26 g) ja sen jälkeen

5 liuos, joka sisälsi 1-bentsyyli-4-klooripyridiniumbromidia (1,423 g) minimaalisessa määrässä DMF. Hämmennämistä jatkettiin 18 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sen jälkeen liuotin haihdutettiin pois. Jäännös puhdistettiin kromatografian avulla 0^o:ssa käyttäen piihappoa ja eluentina metyleenikloridi/MeOH/HCOOH-seoksia 100:0:0 -

10 (88:6:6 til./til./til.), jolloin saatiin 7-t-butoksykarbonyyliamino-3-(1-bentsyyli-4-pyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksylihappobromidia (saanto 70 %), jolla oli seuraava NMR d₆DMSO + CD₃COOD-seoksessa: 1,4 (s, 9H);

15 3,5 (s, 2H); 4,2 - 4,4 (m, 2H); 4,95 (d, 1H); 5,4 (d, 1H); 5,4 (s, 2H); 7,45 (s, 5H); 7,0 - 7,3 (m, 2H); 8,2 - 8,5 (m, 2H).

Hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi 7-amino-3-(1-bentsyyli-4-pyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksylihappobromidia (1,84 g) metyleenikloridissa (2,5 ml), lisättiin TFA (2,5 ml) ja liuosta hämmennettiin ympäristön lämpötilassa 1 tunti. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös saostettiin metyleenikloridi/MeOH-liuoksesta eetterillä, jolloin saatiin typpi-atmosfäärin alaisena suoritettujen sakan kokoamisen ja kuivauksen jälkeen kvantitatiivinen saanto 7-amino-3-(1-bentsyyli-4-pyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksylihappobromidia, jolla oli seuraava NMR liuottimessa A: 3,6 (s, 2H); 4,4 (brs, 2H); 5,1 (s, 2H); 5,4 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,45 (s, 5H);

25 8,2 - 8,6 (m, 2H).

30

Hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi 7-amino-3-(1-bentsyyli-4-pyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksylihappobromidia (296 mg) metyleenikloridissa (1,5 ml), lisättiin N,0-bis(trimetyylisilyyli)asetamidia (310 ml).

35 Hämmennämistä jatkettiin 1 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, jolloin saatiin trimetyylisilyyli-7-trimetyylisilyyliamino-3-(1-bentsyyli-4-pyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksyylaattibromidia, jota käytettiin sellaisenaan.

Hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi 2-((Z)-1-t-butoksikarbonyyli-1-metyylietoksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikkahappoa (GB-patentti 1 603 989, 285 mg) metyleenikloridissa (1,5 ml), lisättiin N-metyylimorfoliinia (55 ml). Hämmennettyyn reaktio-

5 seokseen, joka oli jäädytetty -45^o:seen, lisättiin (kloorimetyleeni)dimetyyliammoniumkloridia (71 mg). Siihen lisättiin sen jälkeen, edelleen -45^o:ssa ruiskun avulla liuos, joka sisälsi trimetyylisilyyli-7-trimetyylisilyyliamino-3-

10 (1-bentsyyli-4-pyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksy-laattibromidia (403 mg) metyleenikloridissa. Hämmennetyn reaktioseoksen annettiin sen jälkeen lämmitä ympäristön lämpötilaan ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin 7- $\sqrt{2}$ -(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-t-butoksi-

15 karbonyyli-1-metyylietoksi-imino)asetamido-7-3-(1-bentsyyli-4-pyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksylihappobromidia, jota käytettiin ilman enempää puhdistusta.

Esimerkki 13

Esimerkissä 12 esitetty menetelmä toistettiin käyttäen lähtöaineena 7- $\sqrt{2}$ -(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-t-butoksikarbonyyli-1-metyylietoksi-imino)asetamido-7-3-(3-dimetyyliamidino)metyylikef-3-emi-4-karboksylihappoa. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla käyttäen oktadekyylisilaa-

20 nipylvästä ja MeOH/vesi/HOAc-seosta (20:79:1 til./til./til.), nopeus 4,5 ml/minuutti, ja tällöin saatiin 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-

25 tiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido-7-3-(3-dimetyyliamido)metyylikef-3-emi-4-karboksylihappotrifluoriasetaattia (saanto 10 %), jolla oli seuraava

30 NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 6H); 3,05 (d, 6H); 3,4 (s, 2H); 4,0 (d, 1H); 4,3 (d, 1H); 5,0 (d, 1H); 5,7 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 8,3 (s, 1H).

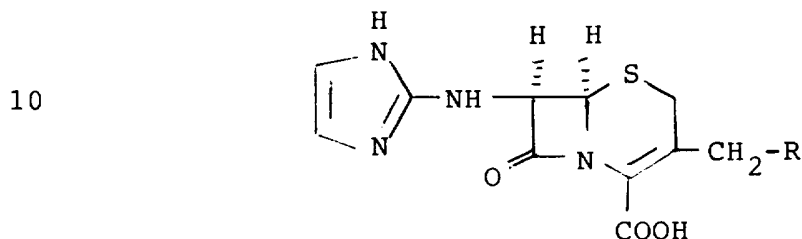
Lähtöainetta voitiin saada toistamalla esimerkin 12 neljäs, viides, kuudes ja seitsemäs osa käyttäen N,N-dimetyyli-N-(dimetoksimetyyli)amiinia lähtöaineena 1-bentsyyli-4-klooripyridiniumbromidin sijasta. Tällöin saatiin sarja välituotteita, jotka vastasivat niitä, jotka saatiin

35 esimerkin 12 toisessa, kolmannessa, neljännessä ja viidennessä osassa, (3-dimetyyliamidino)metyyliradikaalin korva-

nessa 3-(1-bentsyyli-4-pyridinio)aminometyyliradikaalin. Kaikki nämä välituotteet tunnistettiin NMR:n avulla.

Esimerkit 14 - 15

Esimerkissä 1 esitetty yleinen menetelmä toistettiin käyttämällä sopivia lähtöaineita (etoksimetyyleeni)-ammoniumkloridin asemesta, ja tällöin saatiin seuraavat yhdisteet:



15	<u>Esimerkki</u>	<u>R</u>	<u>Saanto %</u>
	14		32
20	15		10

25

Esimerkki 14

Menetelmä suoritettiin DMF:ssä 0°C:ssa käyttämällä 2,3,4,5,6,7-tetrahydro-1-(metoksimetyyleeni)-1H-atsepinium-metaanisulfonaattia lähtöaineena. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla käyttämällä eluanttina seosta, jossa oli MeOH/ammoniumkarbonaatin vesiliuosta (20:80 til./til.). NMR liuotuksessa A: 1,4 - 1,8 (m, 8H); 3,3 - 3,7 (m, 4H); 3,55 (s, 2H); 4,1 (d, 1H); 4,3 (d, 1H), 5,0 (d, 1H); 5,5 (d, 1H); 6,75 (s, 2H) ja 8,3 (s, 1H).

30

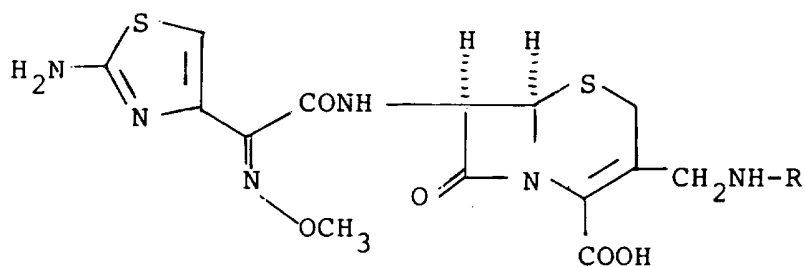
35

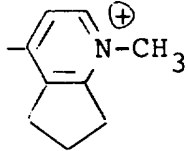
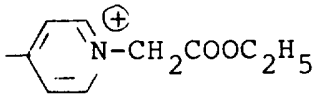
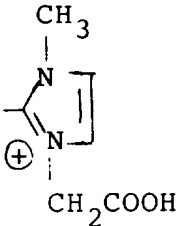
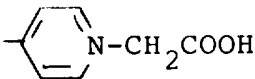
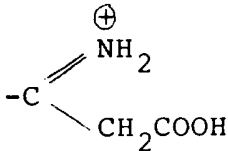
Esimerkki 15

Menetelmä suoritettiin DMF:ssä 0^o:ssa käyttämällä N,N-dimetyyli-N-(dimetoksimetyyli)amiinia lähtöaineena. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla käyttämällä eluenttina seosta, jossa oli MeOH/ammoniumkarbonaatin vesiliuosta (10:90 til./til.). NMR liuottimessa A: 3,1 (d, 6H); 3,5 (s, 2H); 4,35 (d, 1H); 4,1 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,5 (d, 1H); 6,8 (s, 2H); 8,1 (s, 1H);

Esimerkit 16-22

Esimerkeissä 5-11 esitetty yleinen menetelmä toistettiin käyttämällä samaa 3-aminometyylikefalosporiinin johdannaista ja, ellei toisin ole mainittu, sopivaa klooriheterosykliä lähtöaineina, jolloin reaktiot suoritettiin DMF/vesi-seoksessa (2:1 til./til.) samalla kun läsnä oli 3 ekvivalenttia NaHCO₃, lämpötilassa, joka oli ympäristön lämpötilan ja 40^o:n välillä, ja 1-4 tunnin ajan. Tuotteet puhdistettiin HPLC:n avulla käyttäen oktadesyyllisiläänipylvästä, ja näin valmistettiin seuraavat yhdisteet:



<u>Esimerkki</u>	<u>R</u>	<u>Saanto %</u>	<u>Alaviitteet</u>
16		31	1, 2, 3
17	$-\overset{\oplus}{\text{C}}\text{H}=\text{NH}-\text{CH}_2\text{COOH}$	10	4
18		30	1, 5, 6
19		20	1, 7, 8, 9
20		18	1, 10, 11
21	$-\overset{\oplus}{\text{C}}\text{H}=\text{NH}-\text{CN}$	17	12, 5, 13
22		1	14, 5, 15

Alaviitteet

1. Lähtöaineena oli vastaava klooriheterosykli.

2. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc (25:74:1 til./til./til.).

5 3. NMR liuottimessa A: 2-3 (m, 6H); 3,5 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 4,4 (m, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 6,9 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 8,1 (d, 1H).

10 4. Lähtöaineena oli t-butylyli-2-(etoksimetyleeniamino)-asetatti. Reaktio suoritettiin DMF:ssä 20 mooli-%:n kanssa trietyyliamiinia. Tuote puhdistettiin alaviitteessä 2 kuvatulla tavalla ja käsiteltiin TFA:n kanssa 30 minuuttia t-butylyliesterin lohkaisemiseksi. NMR

15 liuottimessa A: 3,6 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 4,05 - 4,45 (m, 4H); 5,15 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 6,8 (s, 1H); 8,1 (s, 1H);

 5. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc (20:79:1 til./til./til.).

20 6. NMR liuottimessa F: 1,24 (t, 3H); 3,4 (d, 1H); 3,7 (d, 1H); 4,0 (s, 3H); 4,22 (q, 4H); 4,4 (s, 2H); 5,2 (s, 2H); 5,25 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,1 - 8,3 (m, 4H).

25 7. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla 2-kloori-imidatsolia t-butylylibromiasetaatin kanssa CH₂Cl₂/natriumhydroksidin vesiliuos seoksessa tetra-n-butyylIAMMONIUMVETYSULFAATIN läsnäollessa, jolloin saatiin l-t-butoksikarbonyylimetyyli-2-kloori-imidatsolia. Tämän yhdisteen reaktio trimetyylioksoniumtetrafluoriboraatin kanssa CH₂Cl₂:ssa antoi l-t-butoksikarbonyylimetyyli-2-kloori-3-metyyli-imidatsolium-tetrafluoriboraattia; NMR d₆DMSO:ssa 1,5 (s, 9H); 3,9 (s, 3H); 5,17 (s, 2H); 7,81 (d, 1H); 7,85 (d, 1H).

30

35 8. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc (13:86:1 til./til./til.).

9. NMR liuottimessa B: 3,68 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 4,24 (m, 2H); 4,86 (s, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,3 (s, 2H).

5 10. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc (10:89:1 til./til./til.).

11. NMR liuottimessa F: 3,4 (d, 1H); 3,7 (d, 1H); 4,0 (s, 3H); 4,4 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 5,22 (d, 1H); 5,81 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,1 - 8,3 (m, 4H).

10 12. Reaktio suoritettiin käyttämällä 2 ekvivalenttia N-etoksimetyyleenisyanamidia, 1 ekvivalentti 3-aminometyylikefalosporiinia ja 1 ekvivalentti trietyyliamiinia DMF:ssä.

15 13. NMR liuottimessa A: 3,5 (d, 1H); 3,6 (d, 1H); 3,92 (s, 3H); 4,0 (d, 1H); 4,4 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 6,8 (s, 1H); 8,3 (s, 1H).

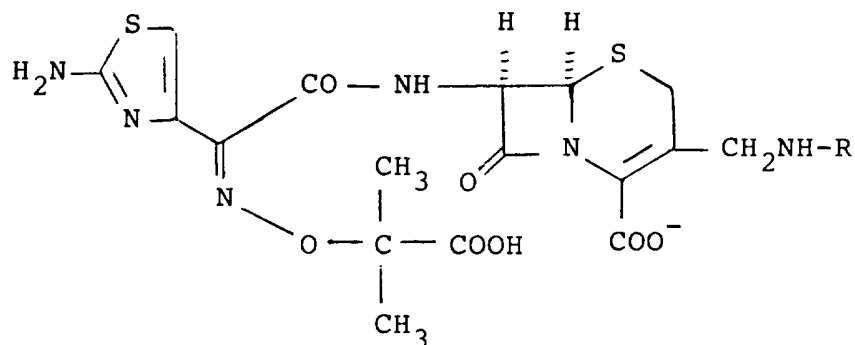
14. Reaktio suoritettiin käyttämällä 3 ekvivalenttia t-butyylisyyanoasetattia ja 1 ekvivalentti 3-aminometyylikefalosporiinia sekä katalyyttinen määrä TFA DMF:ssä 7 tunnin ajan 60^o:ssa.

20 15. NMR liuottimessa A: 3,6 (d, 1H); 3,8 (d, 1H); 3,9 (s, 3H); 4,0 (m, 2H); 5,1 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 6,8 (s, 1H).

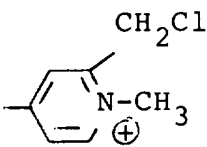
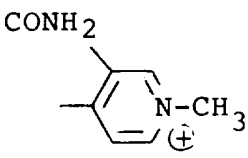
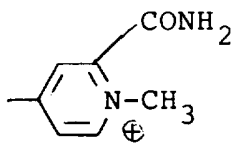
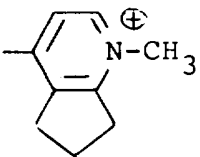
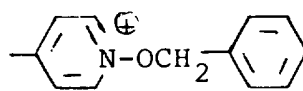
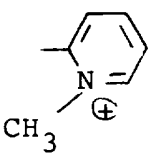
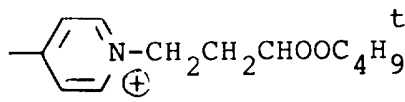
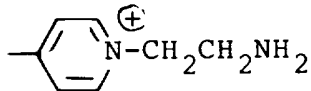
Esimerkit 23-52

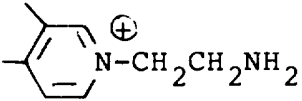
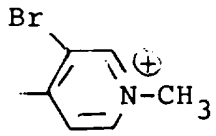
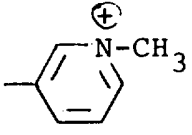
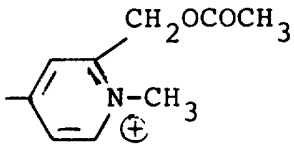
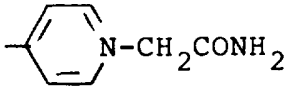
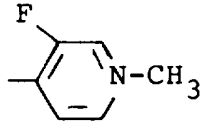
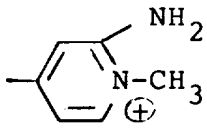
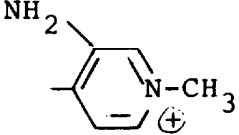
25 Esimerkeissä 5-11 esitetty yleinen menetelmä toistettiin käyttämällä 3-aminometyyli-7- β -2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)-asetamido- β -kef-3-emi-4-karboksyylihappoa 3-aminometyylikefalosporiinin johdannaisena ja sopivia kvaternisoituja heterosyklisiä lähtöaineita, jolloin reaktio suoritettiin DMF/vesiseoksessa (5:1 til./til.) samalla kun läsnä oli 2-4 ekvivalenttia NaHCO₃, lämpötilassa, joka oli ympäristön lämpötilan ja 45^o:n välillä, 1-4 tuntia. Tuote puhdistettiin käyttämällä oktadesyylisilaani-HPLC-pylvästä ja näin valmistettiin seuraavat yhdisteet:

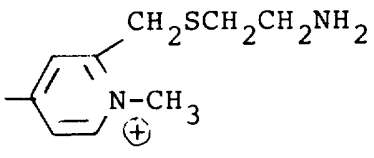
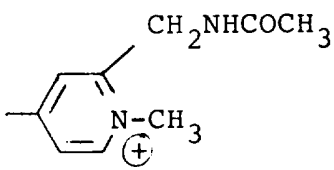
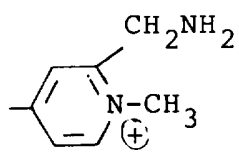
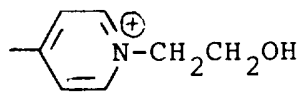
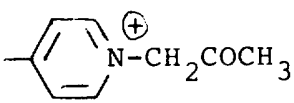
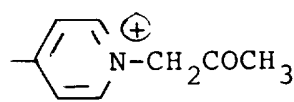
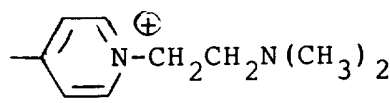
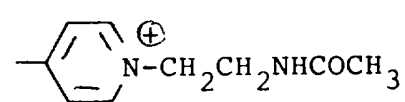
30



<u>Esimerkki</u>	<u>R</u>	<u>Saanto %</u>	<u>Alaviitteet</u>
23		8	1, 2, 3
24		30	1, 4, 5, 6
25		50	1, 7, 8
26		58	1, 7, 9
27		22	10
28		20	1, 2, 11

<u>Esimerkki</u>	<u>R</u>	<u>Saanto</u> §	<u>Alaviitteet</u>
29		8	12, 13, 14
30		26	15, 13, 16
31		15	17, 13, 18
32		24	19, 20, 21
33		20	22, 23
34		28	7, 24
35		33	25, 26, 27
36		100	28, 29

<u>Esimerkki</u>	<u>R</u>	<u>Saanto %</u>	<u>Alaviitteet</u>
37		100	28, 29
38		30	30, 31, 32
39		15	35, 7, 36
40		37	37, 7, 38
41		30	39, 40, 41
42		38	42, 7, 43
43		11	44, 31, 45, 46
44		11	47, 45, 7, 48

<u>Esimerkki</u>	<u>R</u>	<u>Saanto</u> §	<u>Alaviitteet</u>
45		15	49, 50, 22, 51
46		30	52, 13, 53
47		22	54, 55, 56, 57
48		50	58, 59, 60
49		16	61, 59, 62
50		100	63
51		33	64, 56, 65
52		53	66, 59, 67

Alaviitteet

1. Lähtöaineena oli vastaava klooriheterosykli.
2. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc (20-25:79-74:1 til./til./til.).
- 5 3. NMR liuottimessa F: 1,5 (s, 6H); 3,4 (d, 1H); 3,2 (d, 1H); 3,9 (s, 3H); 4,4 (s, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,85 (d, 1H), 7,1 (s, 1H); 6,9 - 8,3 (m, 4H).
4. Klooripyridiniumsuolaa saatiin reagoittamalla 4-trimetyylisilyylioksiipyridiiniä kloorimetyylimetyylisulfi-
10 din kanssa (ei liuotinta). Eetterillä suoritettua uuttami-
sen ja pesun jälkeen tuotetta käsiteltiin kloroformissa oksalylikloridilla 60^o:ssa 8 tuntia. Saadulla 4-kloori-1-metyylitiometyylipyridiniumkloridilla oli seuraava NMR
15 liuottimessa A: 2,2 (s, 3H); 5,85 (s, 2H); 8,4 (d, 2H); 9,26 (d, 2H).
5. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc (28:71:1 til./til./til.).
6. NMR liuottimessa A: 1,56 (s, 6H); 2,12 (s, 3H); 3,42 (d, 1H); 3,7 (d, 1H); 4,4 (s, 2H); 5,22 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 5,34 (s, 2H); 7,04 (s, 1H); 6,9 -
20 7,2 (m, 2H); 8,2 - 8,6 (m, 2H).
7. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc (25:74:1 til./til./til.).
8. NMR liuottimessa A: 1,5 (s, 6H); 2,2 (s, 3H);
25 3,3 (d, 1H); 3,5 (d, 1H); 3,9 (s, 3H); 4,3 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 5,1 (d, 1H); 5,7 (d, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 8,1 - 8,3 (m, 2H).
9. NMR liuottimessa B: 1,6 (s, 6H); 2,5 (s, 3H);
30 3,4 (d, 1H); 3,7 (d, 1H); 3,8 (s, 3H); 4,35 (m, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 6,8 - 7,1 (m, 2H); 8,1 - 8,3 (m, 1H).
10. Esimerkin 24 tuote hapetettiin metaklooriperbentsoehapolla CH₂Cl₂:ssa 0^o:ssa 3 tuntia. Tuote erotettiin saostamalla eetterillä. NMR liuottimessa A: 1,48 (s, 6H);
35 2,56 (s, 3H); 3,32 (d, 1H); 3,62 (d, 1H); 4,24 (d, 1H); 4,52 (d, 1H); 5,08 (d, 1H); 5,76 (d, 1H); 5,24 (d, 1H); 5,56 (d, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,9 - 8,3 (m, 4H).

11. NMR liuottimessa A: 1,52 (s, 6H); 3,2 - 3,8 (m, 2H); 4,2 (s, 3H); 4,24 (d, 1H); 4,52 (d, 1H); 5,1 (d, 1H); 5,78 (d, 1H); 6,8 (s, 1H).

5 12. 4-klooripyridiniumsuolaa saatiin reagoittamalla 4-kloori-2-kloorimetyylipyridiiniä kahden ekvivalentin kanssa metyyli-sulfaattia 6 tuntia. Raaka reaktiotuote pestiin eetterillä ja kuivattiin. NMR liuottimessa B: 3,5 (s, 3H); 4,44 (s, 3H); 5,28 (s, 2H); 8,32 (dd, 1H); 8,54 (d, 1H); 9,16 (d, 1H).

10 13. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc (20:79:1 til./til./til.).

14. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H); 3,4 - 3,7 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,38 (s, 2H); 5,0 (s, 2H); 5,27 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 6,8 - 7,4
15 (m, 2H); 8,0 - 8,6 (m, 2H).

15. Lähtöainetta, 3-karbamoyyli-1-metyyli-4-metoksipyridiniumsulfaattia, saatiin reagoittamalla 3-karbamoyyli-4-metoksipyridiiniä 50 %:n suuruisin ylimäärin käytetyn dimetyylisulfaatin kanssa MeOH:ssa ympäristön lämpötilassa 18 tuntia. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännöstä trituroitiin eetterin kanssa. NMR D₂O:ssa: 3,8 (s, 3H); 4,1 (s, 3H); 7,7 (d, 1H); 8,8 (d, 1H); 9,1 (s, 1H).

16. NMR liuottimessa A: 1,45 (s, 6H); 3,3 (d, 1H); 3,5 (d, 1H); 3,9 (s, 3H); 4,3 (d, 1H); 4,5 (d, 1H);
25 5,1 (d, 1H); 5,7 (d, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,6 (d, 1H); 8,2 (d, 1H); 8,75 (s, 1H).

17. Lähtöainetta, 2-karbamoyyli-1-metyyli-4-metoksipyridiniumsulfaattia, saatiin seuraavalla tavalla. 2-karbamoyyli-4-metoksipyridiini-N-oksidiä pelkistettiin
30 Raney-nikkelin avulla MeOH:ssa ympäristön lämpötilassa vedyn läsnäollessa, ja tuote, 2-karbamoyyli-4-metoksipyridiini, kiteytettiin uudelleen asetonista. Tämä tuote reagoitettiin dimetyylisulfaatin kanssa (ei liuotinta) 60^o:ssa 1 tunnin ajan. Kiteinen suola erotettiin jäädytetystä reaktioseoksesta ja pestiin eetterillä. NMR
35 D₂O:ssa: 3,8 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,2 (s, 3H); 7,4 - 7,6 (m, 1H); 7,7 (d, 1H); 8,7 (d, 1H).

18. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H); 3,4 (d, 1H); 3,6 (d, 1H); 3,9 (s, 3H); 4,3 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 5,2 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 6,9 - 7,3 (m, 2H); 8,1 - 8,4 (m, 2H).

5 19. Lähtöainetta, 2,3-syklopentano-4-kloori-1-metyylipyridiniumjodidia, valmistettiin seuraavalla tavalla. Kloori- ja SO₂-kaasuvirtoja kuplitettiin 4 tuntia liuoksen läpi, joka sisälsi 2,3-syklopentanopyridiini-N-oksidiä kloroformissa. Liuotin haihdutettiin pois, vettä lisättiin ja pH säädettiin arvoon 8. Seokselle suoritettiin vesihöyrytystislauus ja orgaaninen tuote tislattiin, jolloin saatiin 2,3-syklopentano-4-klooripyridiiniä. Tätä yhdistettä käsiteltiin ylimäärin käytetyn metyylijodidin kanssa (ei liuotinta) 0°:ssa. Kiteinen tuote pestiin eetterillä. NMR D₂O:ssa: 2,2 - 2,6 (m, 2H); 3,2 - 3,5 (m, 4H); 4,2 (s, 3H); 7,85 (d, 1H); 8,46 (d, 1H).

20. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc (30:69:1 til./til./til.).

20 21. NMR liuottimessa B: 1,5 (s, 6H); 2,0 - 3,2 (m, 6H); 3,5 (m, 2H); 4,5 (m, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,0 (d, 1H); 8,1 (d, 1H).

22. HPLC eluenttina MeOH/ammoniumkarbonaatin vesiliuos (2g/l) (35:65 til./til.).

25 23. NMR liuottimessa B: 1,51 (s, 6H); 3,2 - 3,8 (m, 2H); 4,36 (s, 2H); 5,22 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 5,42 (s, 2H); 6,93 (s, 1H); 7,47 (s, 5H); 7,0 - 7,2, 7,3 - 7,5, 8,3 - 8,8 (m,m,m, 4H).

30 24. NMR liuottimessa B: 1,6 (s, 6H); 3,5 (n, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,5 (d, 1H); 4,7 (d, 1H); 5,2 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,9 - 7,5 (m, 2H); 8,08,0 - 8,4 Im, 2H).

35 25. Lähtöainetta, 4-kloori-1- β -(t-butoksykarbonyyli-amino)etyyli γ pyridiniumtolueeni-p-sulfonaattia, saatiin seuraavalla tavalla: 4-pyridonia, N-t-butoksykarbonyyli-2-metaanisulfonyylioksietyyliamiinia ja kaliumkarbonaattia kuumennettiin asetonissa palautusjäähdyttäjää käyttäen 15 tuntia. Suodatettu seos puhdistettiin pihappogeelikromatografian avulla, jolloin saatiin 1- β -(t-butoksykarbonyyliamino)etyyli γ -4-pyridonia

kiteisenä aineena. Tämä reagoitettiin tolueeni-p-sulfonyylikloridin kanssa tolueenissa palautusjäähdyttäjää käyttäen. Erottunut öljy pestiin eetterillä ja kuivat-
tiin. NMR liuottimessa B: 1,27 (s, 9H); 2,3 (s, 3H);
5 3,3 - 3,7 (m, 2H); 4,6 (t, 2H); 7,12 (d, 2H); 7,51
(d, 2H); 8,4 (d, 2H); 9,05 (d, 2H).

26. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc (35 - 40):(64-59):1
til./til./til.).

27. NMR liuottimessa A: 1,3 (s, 9H); 1,52
10 (s, 6H); 3,2 - 3,6 (m, 4H); 4,0 - 4,4 (m, 4H); 5,2
(d, 1H); 5,88 (d, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,8 - 7,2 (m, 2H);
8,0 - 8,4 (m, 2H).

28. Tuotetta saatiin reagoittamalla esimerkin
35 tuotetta metyleenikloridi/TFA-seoksen 50:50 til./til.
15 kanssa 30 minuuttia. Liuotin haihdutettiin pois, jäännös
liuotettiin MeOH:hon ja tuote saostettiin eetterillä.

29. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H); 3,2 -
3,7 (m, 4H); 4,1 - 4,6 (m, 4H); 5,2 (d, 1H); 5,88
(d, 1H); 7,0 (s, 1H); 6,8 - 7,3 (m, 2H); 8,0 - 8,4
20 (m, 2H).

30. Lähtöainetta, 3-bromi-4-kloori-1-metyyliipyri-
diniumjodidia saatiin reagoittamalla 3-bromi-4-klooripy-
ridiiniä minimaalisessa MeOH-määrässä suurin ylimäärin
käytetyn metyylijodidin kanssa ympäristön lämpötilassa
25 18 tuntia. Saatu öljy trituroitiin eetterin kanssa, jol-
loin saatiin kiinteätä ainetta. NMR d_6 DMSO:ssa:
4,35 (s, 3H); 8,55 (d, 1H); 9,1 (d, 1H); 9,6 (s, 1H).

31. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc (30:69:1
til./til./til.).

32. NMR liuottimessa B: 1,6 (s, 6H); 3,5
30 (m, 2H); 4,6 (m, 2H); 4,2 (d, 1H); 4,9 (d, 1H); 7,1
(s, 1H); 7,3 (d, 1H); 8,4 (d, 1H); 8,8 (d, 1H).

33. Lähtöainetta saatiin seuraavalla tavalla:
Vetyä kuplitettiin seoksen läpi, jossa oli 4-kloori-3-
35 metoksiipyridiini-N-oksidia ja Raney-nikkeliä MeOH:ssa,
3 tuntia. Liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin
4-kloori-3-metoksiipyridiiniä. Seoksen, jossa oli tämä
tuote, MeOH ja suurin ylimäärin metyylijodidia, annet-
tiin seistä ympäristön lämpötilassa 18 tuntia. Liuotin

haihdutettiin pois ja jäännöstä trituroitiin eetterin kanssa, jolloin saatiin 4-kloori-3-metoksi-1-metyyli-pyridiniumjodidia. NMR liuottimessa F: 4,05 (s, 3H); 4,3 (s, 3H); 8,3 (d, 1H); 8,6 (d, 1H); 9,0 (s, 1H).

5 34. NMR liuottimessa B: 1,6 (s, 6H); 3,5 (m, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,5 (m, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,1 (m, 1H); 8,1 (m, 2H).

35. Lähtöaineena oli 3-fluori-1-metyylipyridiniumjodidi ja reaktioseosta kuumennettiin 7 tuntia 40^o:ssa

10 36. NMR liuottimessa B: 1,6 (s, 6H); 3,5 - 3,7 (m, 2H); 4,25 (s, 3H); 4,2 (m, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,6 - 7,8 (m, 2H); 8,1 - 8,3 (m, 2H).

37. Lähtöainetta saatiin seuraavalla tavalla: Seosta, jossa oli 4-kloori-2-kloorimetyylipyridiiniä ja natriumasetaattia DMF/vesi-seoksessa, kuumennettiin 50^o:ssa 18 tuntia. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös uutettiin vedestä EtOAc:llä. Uutettu aine puhdistettiin pihapogeelikromatografian avulla. Tätä tuotetta käsiteltiin 15 10 % ylimäärin käytetyn dimetyylisulfaatin kanssa metyleenikloridissa. Amidituote pestiin eetterillä, jolloin saatiin 2-asetoksimetyyli-4-kloori-1-metyylipyridiniummetyy- 20 lisulfaattia. NMR liuottimessa A: 2,13 (s, 3H); 3,4 (s, 3H); 4,28 (s, 3H); 5,5 (s, 2H); 8,3 (dd, 1H); 9,1 (d, 1H). 25

38. NMR liuottimessa A: 1,47 (s, 6H); 2,17 (s, 3H); 3,2 - 3,6 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 4,2 - 4,7 (m, "H); 5,1 (d, 1H); 5,78 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,9 - 7,1, 7,2 - 7,5, 8,0 - 8,4 (m,m,m, 4H).

30 39. Lähtöainetta saatiin seuraavalla tavalla: Seoksen, jossa oli 4-metyylitiopyridiiniä ja bromiasetamidia CH₂Cl₂:ssa, annettiin seistä ympäristön lämpötilassa 18 tuntia. Saatu sakka pestiin eetterillä, kuivattiin ja ha- 35 petettiin metaklooriperbentsoehapolla metyleenikloridi/ 39 TFA-seoksessa ympäristön lämpötilassa. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös pestiin eetterillä, jolloin saatiin 1-karbamoyylimetyyli-4-metaanisulfinyyli-4-metaanisulfonylipyridi- 40 din ja 1-karbamoyylimetyyli-4-metaanisulfonylipyridi-

niumbromidin seos. NMR liuottimessa B: 3,56 (s, 3H); 5,58 (s, 2H); 8,74 (d, 2H); 9,38 (d, 2H).

40. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc (15:84:1 til./til./til.).

5 41. NMR liuottimessa A: 1,47 (s, 6H); 3,32 (d, 1H); 3,6 (d, 1H); 4,2 (d, 1H); 4,52 (d, 1H); 4,86 (s, 2H); 5,06 (d, 1H); 5,76 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,8 - 7,1, 7,2 - 7,5, 7,9 - 8,3 (m, m, m, 4H).

10 42. Lähtöainetta saatiin reagoittamalla 4-kloori-3-fluoripyridiiniä ylimäärin käytetyn metyylijodidin kanssa (ei liuotinta) 0^o:ssa 5 päivää. Kiteinen tuote pestiin eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 4-kloori-3-fluori-1-metyylipyridiniumjodidia, n.m.r. liuottimessa A: 4,4 (s, 3H); 8,6 (d, 1H); 9,0 (d, 1H); 9,6 (d, 1H).

15 43. NMR liuottimessa B: 1,6 (s, 6H); 3,6 (m, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,5 (m, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,2 - 7,4 (m, 1H); 8,2 - 8,4 (m, 1H); 8,6 - 8,8 (m, 1H).

20 44. Lähtöainetta saatiin antamalla seoksen, jossa oli 2-amino-4-klooripyridiiniä ja ylimäärin metyylijodidia (ei liuotinta), seistä ympäristön lämpötilassa 2 päivää, jolloin saatiin 2-amino-4-kloori-1-metyylipyridiniumjodidia kiinteänä aineena. NMR d₆DMSO:ssa: 3,6 (s, 3H); 6,6 - 6,7 (m, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,9 (d, 1H).

25 45. Reaktioseosta kuumennettiin 40^o:ssa 20 tuntia.

46. NMR liuottimessa B: 1,6 (s, 6H); 3,6 (m, 2H); 4,2 - 4,3 (m, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 5,9 - 6,0 (m, 1H); 6,3 - 7,5 (m, 1H); 7,6 - 7,8 (m, 1H).

30 47. Lähtöainetta valmistettiin antamalla seoksen, jossa oli 3-amino-4-klooripyridiiniä ja ylimäärin metyylijodidia (ei liuotinta), seistä ympäristön lämpötilassa 1 tunti, jolloin saatiin 3-amino-4-kloori-1-metyylipyridiniumjodidia kiinteänä aineena. NMR liuottimessa F: 4,2 (s, 3H); 7,9 - 8,3 (m, 3H).

35 48. NMR liuottimessa B: 1,6 (s, 6H); 3,6 (m, 2H); 4,4 (m, 2H); 3,9 (s, 3H); 5,2 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 6,8 - 7,0 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,8 - 8,0 (d, 1H).

49. Lähtöainetta valmistettiin seuraavalla tavalla:
Seoksen, jossa oli 4-kloori-2-kloorimetyylipyridiiniä,
2-(t-butoksykarbonyyliamino)etaanitiolia ja natriumbikar-

5 annettiin seistä ympäristön lämpötilassa 24 tuntia. Tuote
puhdistettiin pihappogeelikromatografian avulla ja käsi-
teltiin yhden ekvivalentin kanssa dimetyylisulfaattia ym-
päristön lämpötilassa 2 tuntia. Tällöin saatiin 4-kloori-
1-metyyli-2- \int 2-(t-butoksykarbonyyliamino)etyylitiometyy-
10 li \int pyridiniummetyylisulfaattia. NMR CDCl_3 :ssa: 1,48
(s, 9H); 2,72 (t, 2H); 3,3 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 4,28
(s, 2H); 4,5 (s, 3H); 7,9 (dd, 1H); 8,26 (d, 1H); 9,14
(d, 1H):

15 50. Reaktion lopussa liuotin haihdutettiin pois
ja jäännöstä käsiteltiin TFA:n kanssa 30 minuuttia.

51. NMR liuottimessa B: 1,48 (s, 6H); 2,72
(m, 2H); 3,04 (m, 2H); 3,52 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 4,0
(m, 2H); 4,3 (m, 2H); 5,14 (d, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,94
(s, 1H); 7,0 (m, 2H); 8,0 (m, 1H).

20 52. Lähtöainetta voitiin saada seuraavalla tavalla.
2-kloorimetyyli-4-klooripyridiinin reaktio ylimäärin käy-
tetyin tetrametyylikinoliiniatsidin kanssa CH_2Cl_2 :ssa ympä-
ristön lämpötilassa 24 tunnin ajan antoi 2-atsidometyyli-
4-klooripyridiiniä. NMR CDCl_3 :ssa : 4,5 (s, 2H);
25 7,3 (m, 2H); 8,5 (d, 1H). Tämän yhdisteen pelkistus
MeOH:ssa, samalla kun läsnä oli 2 ekvivalenttia etikka-
anhydridiä, Raney-nikkelin kanssa ympäristön lämpötilas-
sa 30 minuutin ajan antoi pihappogeelikromatografian
avulla suoritettua puhdistuksen jälkeen 2-asetyyliamino-
30 metyyli-4-klooripyridiiniä. NMR CDCl_3 :ssa : 2,1
(s, 3H); 4,56 (d, 2H); 7,3 (m, 2H); 8,48 (d, 2H).

Yhdisteen reagoittaminen ylimäärin käytetyn dime-
tyylisulfaatin kanssa 30 minuutin ajan 40° :ssa antoi
2-asetyyliaminometyyli-4-kloori-1-metyylipyridiniumme-
35 tyylisulfaattia. NMR liuottimessa F: 2,0 (s, 3H);
3,44 (s, 3H); 4,3 (s, 3H); 4,7 (s, 2H); 8,2 (m, 2H);
9,04 (d, 1H).

53. NMR liuottimessa B: 1,56 (s, 6H); 1,98 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,4 (m, 4H); 5,22 (d, 1H); 5,9 (d, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,08 (s, 1H); 8,2 (m, 1H).

5 54. Lähtöainetta voitiin saada seuraavalla tavalla: 2-atsidometyyli-4-klooripyridiiniä pelkistettiin Raney-nikkelin kanssa EmOH:ssa, samalla kun läsnä oli 2 ekvivalenttia bis(O-t-butyylihiilihappo)anhydridiä, ympäristön lämpötilassa 1 tunnin ajan. Tuote puhdistettiin kromatografian avulla piihappogeeliä käyttäen, jolloin saatiin 10 2-t-butoksikarbonyyliaminometyyli-4-klooripyridiiniä.

NMR CDCl_3 :ssa : 1,46 (s, 9H); 4,44 (d, 2H); 5,4 (m, 1H); 7,3 (m, 2H); 8,46 (d, 2H). Tämän yhdisteen reagoittaminen ylimäärin käytetyn dimetyylisulfaatin kanssa 15 40° :ssa 1,5 tuntia antoi 2-t-butoksikarbonyyliaminometyyli-4-kloori-1-metyylipyridiniummetyylisulfaattia. NMR CDCl_3 :ssa : 1,46 (s, 9H); 3,6 (s, 3H); 4,36 (s, 3H); 4,72 (d, 2H); 6,6 (m, 1H); 7,9 (m, 2H); 9,92 (d, 1H).

20 55. Reaktion päätyttyä käsiteltiin raakaa tuotetta TFA:n kanssa ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia.

56. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc ((5-10):(94-89):1 til./til./til.).

25 57. NMR liuottimessa B: 1,52 (s, 6H); 3,5 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 4,36 (s, 4H); 5,2 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,04 (m, 2H); 7,06 (s, 1H); 8,3 (m, 1H).

30 58. Lähtöainetta voitiin saada seuraavalla tavalla: 4-metyylitiopyridiinin reagoittaminen viiden ekvivalentin kanssa 2-bromietanolia 18 tunnin ajan 40° :ssa antoi eetteristä suoritettua saostuksen jälkeen 1-(2-hydroksietyyli)-4-metyylitiopyridiniumbromidia. NMR liuottimessa B: 2,68 (s, 3H); 3,8 (t, 2H); 4,5 (t, 2H); 7,9 (d, 2H); 8,68 (d, 2H). Tämän yhdisteen hapetus metaklooriperbentsoehapolla CH_2Cl_2 /TFA-seoksessa ympäristön lämpötilassa kolmen tunnin ajan antoi 1:1-seoksen 1-(2-hydroksietyyli)-4-metaanisulfinyylipyridiniumbromidia ja vastaavaa sulfonia. 35

NMR liuottimessa F: 3,0 (s, 3H); 3,56 (s, 3H); 3,8 -

4,1 (m, 2H); 4,7 - 5,0 (m, 2H); 8,5 (d, 2H); 8,72 (d, 2H); 9,24 (d, 2H); 9,44 (d, 2H).

59. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc ((15-20)-(84-79):1 til./til./til.).

5 60. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H); 3,42 (d, 1H); 3,68 (d, 1H); 3,72 (t, 2H); 4,2 (t, 2H); 4,2 (d, 1H); 4,48 (d, 1H); 5,2 (d, 1H); 5,76 (d, 1H); 7,04 (s, 1H); 6,9 - 7,2 (m, 2H); 8,0 - 8,4 (m, 2H).

10 61. Lähtöainetta voitiin valmistaa seuraavalla tavalla: 4-metyylitiopyridiinin reagoittaminen viiden ekvivalentin kanssa klooriasetonia välillä 40-50^o 18 tunnin ajan antoi 1-asetyylimetyyli-4-metyylitiopyridiumkloridia.

15 NMR liuottimessa B: 2,27 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 6,0 (s, 2H); 7,93 (d, 2H); 8,5 (d, 2H). Tämän yhdisteen hapetus käyttämällä pienin ylimäärin metaklooriperbentsoehappoa CH₂Cl₂/TFA-seoksessa 0^o:n ja ympäristön lämpötilan välillä antoi 1-asetyylimetyyli-4-metaanisulfinyylipyridiniumkloridia. NMR liuottimessa B: 2,32 (s, 3H); 3,01 (s, 3H); 5,84 (s, 8,5(d, 2H); 9,0 (d, 2H).

20 62. NMR liuottimessa B: 1,52 (s, 6H); 2,22 (s, 3H); 3,46 (d, 1H); 3,74 (d, 1H); 4,4 (s, 2H); 5,25 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 5,23 (s, 2H); 6,97 (s, 1H); 6,9 - 7,2 (m, 2H); 7,9 - 8,3 (m, 2H).

25 63. Tuote on 1-beeta-oksidia, joka vastaa esimerkin 49 tuotetta. Sitä saatiin tästä edeltäjäaineesta reagoittamalla metaklooriperbentsoehapon kanssa CH₂Cl₂/TFA-seoksessa 0^o:n ja ympäristön lämpötilan välillä 30 minuutin ajan.

30 NMR liuottimessa B: 1,6 (s, 6H); 2,22 (s, 3H); 3,64 (d, 1H); 3,88 (d, 1H); 4,44 (s, 2H); 5,06 (d, 1H); 6,1 (d, 1H); 5,23 (s, 2H); 7,16 (s, 1H); 6,9 - 7,2 (m, 1H); 7,9 - 8,3 (m, 1H).

35 64. Lähtöainetta voitiin saada seuraavalla tavalla: 4-metyylitiopyridiinin reagoittaminen yhden ekvivalentin kanssa 2-dimetyyliaminoetyylikloridihydrokloridia EtOH:ssa palautusjäähdyttäjää käyttäen 18 tunnin ajan antoi 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-4-metyylitiopyridiniumkloridia. NMR

liuottimessa B: 2,7 (s, 3H); 2,87 (s, 6H); 3,75 (t, 2H);
 4,92 (t, 2H); 7,98 (d, 2H); 8,84 (d, 2H). Tämän yhdis-
 teen hapetus metaklooriperbentsoehapolla CH_2Cl_2 /TFA-seok-
 sessa 0° :n ja ympäristön lämpötilan välillä 40 minuutin
 5 ajan antoi 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-4-metaanisulfinyy-
 lipyridiniumkloridia. NMR liuottimessa B: 3,0 (s, 6H);
 3,34 (s, 3H); 3,87 (t, 2H); 5,16 (t, 2H); 8,52 (d, 2H);
 9,36 (d, 2H).

65. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H); 2,86
 10 (s, 6H); 3,4 - 3,8 (m, 4H); 4,3 - 4,7 (m, 4H); 5,22
 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,02 (s, 1H); 6,9 - 7,2 (m, 2H);
 8,1 - 8,5 (m, 2H).

66. Lähtöainetta voitiin saada seuraavalla tavalla:
 4-metyylitiopyridiinin reagoittaminen neljän ekvivalentin
 15 kanssa N-asetyyli-2-kloorietyyliamiinia 80° :ssa 4 tunnin
 ajan antoi CH_2Cl_2 -liuoksesta EtOAc:lla suoritettun saostuk-
 sen jälkeen 1-(2-asetyyliaminoetyyli)-4-metyylitiopyri-
 diniumkloridia. NMR liuottimessa B: 1,76 (s, 3H); 2,69
 (s, 3H); 3,6 (t, 2H); 4,5 (t, 2H); 7,87 (d, 2H); 8,64
 20 (d, 2H). Tämä yhdiste reagoitettiin yhden ekvivalentin
 kanssa metaklooriperbentsoehappoa CH_2Cl_2 /TFA-seoksessa
 0° :n ja ympäristön lämpötilan välillä 30 minuutin ajan.
 Tuote saostettiin CH_2Cl_2 /MeOH-liuoksesta eetterillä, jol-
 loin saatiin 1-(2-asetyyliaminoetyyli)-4-metaanisulfinyy-
 25 lipyridiniumkloridia. NMR liuottimessa B: 1,76 (s, 3H);
 3,0 (s, 3H); 3,66 (t, 2H); 4,74 (t, 2H); 8,47 (d, 2H); 9,22
 (d, 2H).

Kefalosporiini-lähtöainetta voitiin saada seuraaval-
 la tavalla:

30 Hämmennettyyn seokseen, joka sisälsi DMF (5,8 ml)
 vedettömässä metyleenikloridissa (415 ml) ja jonka lämpö-
 tila oli -10° , lisättiin tipottain oksalyylikloridia
 (6,15 ml). Hämmennämistä jatkettiin -10° :ssa 30 minuuttia,
 jolloin saatiin hyytelömäinen valkoinen sakka (kloorime-
 35 tyleni)dimetyyliammoniumkloridia. Tähän hämmennettyyn
 suspensioon lisättiin jauhattua 2-((Z)-1-t-butoksikarbo-

nyyli-1-metyylietoksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikkahappoa (40,0 g) ja sen jälkeen N-metyylimorfoliinia (8,80 ml). Hämmäntämistä jatkettiin 30 minuuttia välillä -5° ... -15° .

5 Toisessa pullossa hämmennettiin suspensiota, joka sisälsi 7-amino-3-atsidometyylikef-3-emi-4-karboksyylihappoa (17,85 g) vedettömässä metyleenikloridissa (150 ml), yhden tunnin ajan N,O-bis(trimetyylisilyyli)asetamidin (34,5 ml) kanssa, jolloin saatiin kirkas oranssinvärinen

10 liuos. Tämä siirrettiin ruiskun avulla edellä mainittuun happokloridiliuokseen, jota hämmennettiin -10° :ssa lisäyksen aikana. Reaktioseoksen annettiin sen jälkeen lämmitä huoneen lämpötilaan ja hämmäntämistä jatkettiin vielä 90 minuuttia. Sen jälkeen seos kaadettiin veteen (500 ml) ja

15 uutettiin EtOAc:lla (3 x 500 ml). Yhdistetyt EtOAc-uutokset pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin pois alipaineessa, jolloin saatiin ruskeankeltaista vaahtoa. Raaka tuote liuotettiin metyleenikloridiin ja lisättiin pihappopylväeseen (Kieselgel 60) (125 g).

20 Eluointi metyleenikloridi/MeOH/HOAc-seoksella (96:2:2 til./til./til.) antoi 3-atsidometyyli-7-[2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-t-butoksykarbonyyli-1-metyylietoksi-imino)-asetamido]kef-3-emi-4-karboksyylihappoa (46,4 g) valkoisena vaahtona. NMR liuottimessa A:

25 1,30 (s, 9H); 1,35 (s, 6H); 3,37 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 3,9 (d, 1H); 4,35 (d, 1H); 5,10 (d, 1H); 5,7 (d, 1H); 6,66 (s, 1H); 7,25 (s, 15H).

Raney-nikkelin (10,2 g) vesilietettä lisättiin yhtenä annoksena hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi atsidia (20,0 g) MeOH:n (60 ml) ja TFA:n (60 ml) seoksessa

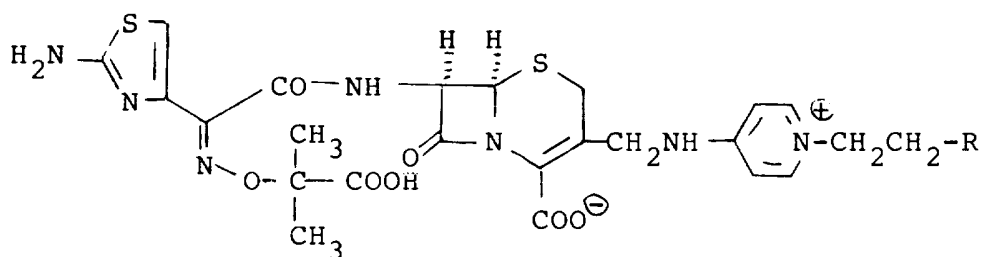
30 huoneen lämpötilassa. Tällöin todettiin voimakas kuohuminen. Hämmäntämistä jatkettiin yhden tunnin ajan ja Raney-nikkeli poistettiin suodattamalla piimaan läpi. Suodatuslevy pestiin hyvin MeOH:lla ja pesuvedet yhdistettiin suodoksen kanssa. Liuottimet haihdutettiin pois alipaineessa,

35 jolloin saatiin vaaleankeltainen kiinteä jäännös, jota sen

jälkeen hämmennettiin kahden tunnin ajan TFA:n (60 ml) ja veden (1,5 ml) seoksen kanssa. Tämä seos haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä hämmennettiin voimakkaasti veden (400 ml) kanssa 30 minuuttia. Saatu liuos suodatettiin piimaan läpi liukenemattoman trifenyylimetanolin poistamiseksi ja suodos lisättiin Diaion HP20-hartsin muodostamaan pylvääseen (1 litra). Pylväs eluoiitiin vedellä (500 ml) epäorgaanisen aineen poistamiseksi ja sen jälkeen MeOH:n vesiliuoksella (1:1 til./til.). Ne fraktiot, jotka näyttivät HPLC:n nojalla sisältävän tuotetta, haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 3-aminometyyli-7- β -(2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido) γ -kef-3-emi-4-karboksyylihappoa (4,20 g) vaaleankeltaisena vaahtona, jolla oli seuraava NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 6H); 3,1 - 3,8 (kompleksi, 4H); 4,95 (d, 1H); 5,7 (d, 1H); 6,72 (s, 1H).

Esimerkit 53-55

Esimerkeissä vastaavasti 1, 5 ja 6 esitetyt menetelmät toistettiin, mutta käyttämällä lähtöaineena esimerkin 36 tuotetta, jolloin saatiin seuraavat yhdisteet:



<u>Esimerkki</u>	<u>-R</u>	<u>Saanto %</u>	<u>Alaviitteet</u>
53	$\text{-NH-C} \begin{array}{l} \text{=NH} \\ \text{H} \end{array}$	37	1,2
54	$\text{-NH-C} \begin{array}{l} \text{=NH} \\ \text{H} \end{array}$	50	3,4
55	$\text{-N=C} \begin{array}{l} \text{N(CH}_3\text{)}_2 \\ \text{H} \end{array}$	42	5,6

Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin DMF:ssä ympäristön lämpötilassa 6 tunnin ajan käyttämällä 4 ekvivalenttia (etoksi-
metyleen) ammoniumkloridia ja 8 ekvivalenttia trietyyli-
5 amiinia. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös puhdistettiin kromatografian avulla käyttämällä HP20-hartsia ja eluenttina vettä ja sen jälkeen asetonitriili/vesi-seosta ((5-15):(95-85) til./til.).

2. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H); 2,29
10 (s, 3H); 3,2 - 4,0 (m, 4H); 4,1 - 4,5 (m, 4H); 5,2
(d, 1H); 5,84 (d, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,16 (m, 2H); 7,54
(m, 2H); 6,9 - 7,2 (m, 2H); 7,8 - 8,4 (m, 2H).

3. Reaktio suoritettiin DMF/vesi-seoksessa 1:1
15 til./til. käyttämällä 15 ekvivalenttia 1-etoksietyylidieniammoniumkloridia ja 15 ekvivalenttia natriumbikarbonaattia 0^o:n ja ympäristön lämpötilan välillä yhden tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös puhdistettiin HPLC:n avulla oktade yylisilaanipylväässä käyttäen MeOH/vesi/HOAc-seosta ((15-20):(84-79):1 til./til./til.).

20 4. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H); 2,13
(s, 3H); 2,29 (s, 3H); 3,4 - 3,8 (m, 4H); 4,1 - 4,5
(m, 4H); 5,18 (d, 1H); 5,86 (d, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,14
(m, 2H); 7,54 (m, 2H); 6,9 - 7,2 (m, 2H); 8,0 - 8,4
(m, 2H).

25 5. Reaktio suoritettiin DMF:ssä ympäristön lämpötilassa kahden tunnin ajan käyttäen kahta ekvivalenttia N,N-dimetyyli-N-(dimetoksimetyyli)amiinia. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös puhdistettiin kromatografian avulla käyttäen HP20-hartsia ja eluenttina vettä
30 ja sen jälkeen MeOH/vesiseosta (20:80 til./til.).

6. NMR liuottimessa B: 1,52 (s, 6H); 2,3
(s, 3H); 2,99 (s, 3H); 3,16 (s, 3H); 3,4 - 4,0 (m, 4H);
4,2 - 4,4 (m, 4H); 5,14 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,96
(s, 1H); 7,14, 7,53 (d, d, 4H); 6,8 - 7,2 (m, 2H); 8,0 -
35 8,4 (m, 2H).

Esimerkki 56

Liuoksen, joka sisälsi 7- $\sqrt{2}$ -(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-t-butoksykarbonyyli-1-metyylietoksi-imino)asetamido $\sqrt{3}$ -(1-etyyli-4-pyridinio)aminometyyli-
 5 kef-3-emi-4-karboksylaattia (410 mg) TFA:ssa (5 ml), annettiin seistä 30 minuuttia. Sen jälkeen lisättiin vettä (0,5 ml) ja 30 minuutin kuluttua liuotin haihdutettiin pois alipaineessa. Jäännös trituroitiin veden (25 ml) kanssa ja saatu liuos suodatettiin piimaan lävitse liu-
 10 kenemattoman trifenyylimetanolin poistamiseksi. Suodos haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin oranssinväristä lasimaista ainetta (310 mg), joka puhdistettiin HPLC:n avulla käyttäen oktadekyylisilaanipylvästä ja eluomalla MeOH/vesi/HOAc-seoksella (30:70:1 til./til./til.).
 15 Tällöin saatiin 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(()-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido $\sqrt{3}$ -(1-etyyli-4-pyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksylaattia (28 mg) valkoisena kiinteänä aineena, jolla oli seuraava NMR liuotuksessa A: 1,43 (t, 3H); 1,5 (s, 6H); 3,43 (d, 1H);
 20 3,7 (d, 1H); 4,22 (q, 2H); 4,35 (br, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,77 (d, 1H); 7,0 (d, 2H); 8,25 (br, 2H).

Lähtöainetta voitiin saada seuraavalla tavalla: hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi 1-etyyli-4-pyridonia (3,98 g) palautuksella kuumennetussa vedettömässä tolueenissa (60 ml), lisättiin uudelleenkiteytettyä tolueeni-p-sulfonyylikloridia (6,18 g). 5 minuutin kuluttua reaktio-
 25 seos jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja tolueeni dekan-toitiin pois hartsimaisesta sakasta.

Sakan triturointi eetterin kanssa antoi 4-kloori-1-etyylipyridiniumtolueeni-p-sulfonaattia (9,98 g) harmah-
 30 tavana kiinteänä aineena, jolla oli seuraava NMR D₂O:ssa : 1,6 (t, 3H); 2,36 (s, 3H); 4,58 (q, 2H); 7,32 (d, 2H); 7,66 (d, 2H); 8,06 (d, 2H); 8,74 (d, 2H).

Hämmennettyyn suspensioon, joka sisälsi 3-aminome-
 35 tyyli-7-t-butoksykarbonyyliaminokef-3-emi-4-karboksyyli-
 appoa (3,28 g) MeOH:ssa (170 ml) ja trietyyliamiinissa

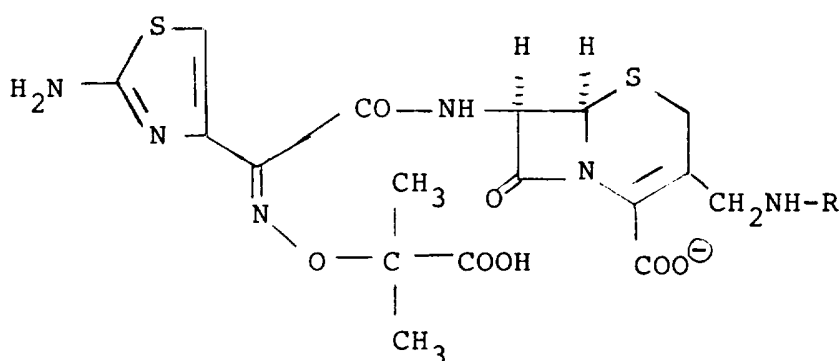
(4,17 ml), lisättiin 4-kloori-1-etyylipyridiniumtolueeni-p-sulfonaattia. Kiinteät aineet liukenivat nopeasti ja saatiin oranssinvärinen liuos. 2,5 tunnin kuluttua liuotin poistettiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös liuotettiin veteen (400 ml) ja liuoksen pH säädettiin arvoon 6,0 lisäämällä natriumbikarbonaattia. Liuos lisättiin sen jälkeen Diaion HP20-hartsipylväaseen (200 ml), joka eluoiitiin aluksi vedellä jäljellä olevan 3-aminometyyli-lähtöaineen poistamiseksi ja sen jälkeen vesipitoisella asetonilla (4:1 til./til.), Ne fraktiot, jotka sisälsivät 7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(1-etyyli-4-pyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksylaattia, yhdistettiin, asetoni haihdutettiin pois ja jäännös kuivattiin jäähdyttämällä, jolloin saatiin 2,0 g höytälemäistä harmahtavaa kiinteätä ainetta.

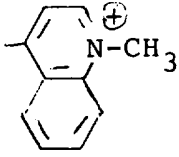
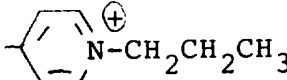
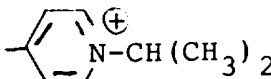
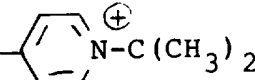
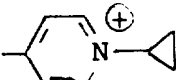
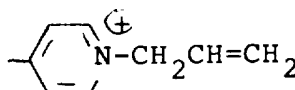
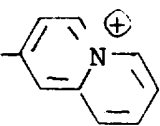
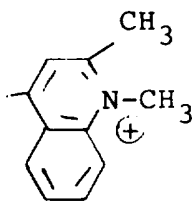
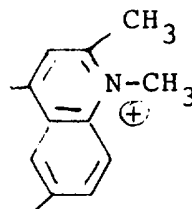
Edellä mainittu aminopyridiniumyhdiste (250 mg) liuotettiin TFA:han (0,66 ml). 30 minuutin kuluttua liuotin haihdutettiin pois alipaineessa. Jäännös liuotettiin veteen (10 ml) ja hämmennettyyn liuokseen lisättiin jauhattua natriumbikarbonaattia (718 mg) ja sen jälkeen liuos, joka sisälsi 2-((Z)-1-t-butoksikarbonyyli-1-metyylietoksiimino)-2-(2-trityyliaminotriatsol-4-yyli)-asetyylikloridia (280 mg) asetonissa (5 ml). Reaktioseosta hämmennettiin huoneen lämpötilassa yön yli ja sen jälkeen se jaettiin EtOAc:n ja veden kesken. Vesifaasi hapotettiin 1-n HCl:n vesiliuoksella pH-arvoon 3,0 ja uutettiin uudelleen EtOAc:lla. Yhdistetyt EtOAc-uutokset pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja liuotin haihdutettiin pois alipaineessa, jolloin saatiin raakaa lähtöainetta, 7- $\sqrt{2}$ -(2-trityyliaminotriatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-t-butoksikarbonyyli-1-metyylietoksiimino)-asetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-etyyli-4-pyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksylaattia (410 mg) keltaisena vaahtona.

Esimerkit 57-65

Liuokseen, joka sisälsi 3-aminometyyli-7- β -2-(2-ami-
 notiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imi-
 no)asetamida- β -kef-3-emi-4-karboksyylihappoa (194 mg, 0,4
 5 millimoolia) DMF:ssä (11 ml) ja vedessä (3 ml), ja jonka
 lämpötila oli 0°, lisättiin natriumbikarbonaattia (403 mg,
 4,8 millimoolia) liuotettuna minimaaliseen vesitilavuuteen
 ja sen jälkeen 1-metyyli-4-kloorikinoliniumjodidia (122 mg,
 0,4 millimoolia). Tunnin kuluttua seosta käsiteltiin
 10 HOAc:llä (288 μ l., 4,8 millimoolia) ja haihdutettiin kui-
 viin alipaineessa. Jäännös liuotettiin veteen (6 ml) ja
 puhdistettiin HPLC:n avulla oktadekyyylisilaanipylväessä
 käyttäen eluenttina MeOH/vesi/HOAc-seosta (40:60:1
 til./til./til.). Ne fraktiot, jotka sisälsivät tuotetta, yh-
 15 distettiin, MeOH poistettiin haihduttamalla ja vesipitoinen
 jäännös kuivattiin jäähdyttämällä, jolloin saatiin tuote
 (50 %). Tätä yleistä menetelmää käyttäen ja lähtemällä so-
 pivasta kvaternäärisestä heterosyklistä saatiin seuraavat
 yhdisteet:

20



<u>Esimerkki</u>	<u>R</u>	<u>Saanto §</u>	<u>Alaviitteet</u>
57		50	1
58		25	2, 3
59		58	4, 5
50		34	6, 7
61		48, 7	8, 9
62		35	10, 11
63		12	12, 13
64		23	14, 15
65		28	16, 17

Alaviitteet

1. NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 6H); 3,52 (br, 2H); 4,6 (br, 2H); 4,07 (s, 3H); 5,1 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,2 - 8,7 (kompleksi, 6H).
- 5 2. NMR liuottimessa A: 0,72 (t, 3H); 1,35 (s, 6H); 1,65 (m, 2H); 3,4 (br, 2H); 3,96 (t, 2H); 4,2 (br, 2H); 5,03 (d, 1H); 5,71 (d, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,92 (q, 2H); 8,08 (q, 2H).
- 10 3. Lähtöainetta voitiin valmistaa seuraavalla tavalla: Liuosta, joka sisälsi 4-hydroksipyridiiniä (960 mg) ja l-jodipropaania (2,34 ml) asetonissa (30 ml), hämmennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen 2 tuntia jauhetun kaliumkarbonaatin (2,76 g) kanssa. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin suodoksesta ja jäännös puhdistettiin kromatografian avulla käyttäen piihappogeeliä (Kieselgel 60) (100 g) ja eluoimalla metyleenikloridi/MeOH-seoksella ((100:0)-(80:20) til./til.), jolloin saatiin l-n-propyyli-4-pyridonia (1,05 g) öljynä, jolla oli NMR CDCl_3 :ssa :
- 15 0,9 (t, 3H); 1,75 (m, 2H); 3,7 (t, 2H); 6,23 (d, 2H); 7,28 (d, 2H). Tämä aine kloorattiin esimerkin 56 toisessa osassa kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 4-kloori-l-n-propyyli-pyridiniumtolueeni-p-sulfonaattia.
- 20 4. NMR liuottimessa A: 1,4 (br, 12H); 3,32 (d, 1H); 3,56 (d, 1H); 4,15 (d, 1H); 4,36 (d, 1H); 4,4 (m, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,95 (m, 2H); 8,1 (d, 1H); 8,27 (d, 1H).
- 25 5. Lähtöainetta voitiin valmistaa samalla tavalla kuin alaviitteessä 3 on esitetty käyttäen isopropylibromidia.
- 30 6. NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 6H); 1,5 (s, 9H); 3,3 (d, 1H); 3,55 (d, 1H); 4,15 (d, 1H); 4,36 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 6,67 (s, 1H); 6,9 (m, 2H); 8,3 (m, 2H).
- 35 7. Lähtöainetta voitiin valmistaa seuraavalla tavalla: Liuoksen, joka sisälsi 4-pyronia (730 mg) t-butyylimiamiinissa (3,0 ml) annettiin seistä 3 päivää. Ylimää-

räinen t-butyylimiamiini haihdutettiin pois alipaineessa ja jäännös puhdistettiin kromatografian avulla käyttämällä piihappogeeliä (Kieselgel 60, 20 g) ja eluoimalla metyleenikloridi/MeOH-seoksella ((100:0) - (90:10) til./til.), jolloin saatiin l-t-butyylimiamiini (530 mg). NMR liuot-
5 timessa A: 1,55 (s, 9H); 6,4 (d, 2H); 7,6 (d, 2H). Tämä aine kloorattiin esimerkin 56 toisessa osassa esitetyllä tavalla, jolloin saatiin 4-kloori-l-t-butyylimiamiinip-sulfonaattia.

10 8. NMR liuotuksessa A: 1,05 (br, 4H); 1,4 (s, 6H); 3,3 (d, 1H); 3,6 (d, 1H); 3,75 (m, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,4 (d, 1H); 5,1 (d, 1H); 5,77 (d, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,9 (m, 2H); 8,06 (d, 1H); 8,24 (d, 1H).

15 9. Lähtöainetta voitiin saada seuraavalla tavalla: Liuosta, joka sisälsi 2,6-dikarboksi-4-pyronia (10,0 g) ja syklopropyylimiamiinia (3,8 ml) MeOH:ssa (300 ml), hämmennettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Saostunut suola erotettiin suodattamalla, kuivattiin tyhjässä ja sitä kuumennettiin 200^o:ssa 30 minuuttia. Saatu musta hartsi
20 uutettiin metyleenikloridilla (3 x 150 ml). Uutokset väkevöitiin haihduttamalla ja puhdistettiin kromatografian avulla käyttäen piihappogeeliä (Kieselgel 60, 100 g) ja eluenttina metyleenikloridi/MeOH-seosta ((100:1) - (80:20 til./til.)), jolloin saatiin l-syklopropyylimiamiini (1,26 g) öljynä, jolla oli NMR CDCl₃:ssa : 1,03 (m, 4H);
25 3,38 (m, 1H); 6,3 (d, 2H); 7,4 (d, 2H). Tämä aine kloorattiin esimerkin 56 toisessa osassa esitetyllä tavalla, jolloin saatiin 4-kloori-l-syklopropyylimiamiinip-sulfonaattia.

30 10. NMR liuotuksessa A: 1,4 (s, 6H); 3,32 (d, 1H); 3,57 (d, 1H); 4,15 (d, 1H); 4,36 (d, 1H); 4,7 (d, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,25 (m, 2H); 5,75 (d, 1H); 5,95 (m, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,95 (m, 2H); 7,95 (d, 1H); 8,13 (d, 1H).

11. Lähtöainetta voitiin valmistaa samalla tavalla kuin alaviitteessä 3 on esitetty käyttämällä allyylibromidia.

5 12. NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 6H); 3,28 (d, 1H); 3,55 (d, 1H); 4,3 (br, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,69 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,1 - 7,9 (m, 5H); 8,4 - 8,8 (m, 2H).

13. Reaktio suoritettiin 70^o:ssa 2-bromikinolitsiniumbromidin kanssa.

10 14. NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 6H); 2,7 (s, 3H); 3,53 (br, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,55 (br, 2H); 5,1 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,4 - 8,6 (kompleksi, 5H).

15 15. Lähtöainetta voitiin valmistaa seuraavalla tavalla: Liuoksen, joka sisälsi 4-kloorikinaldiinia (1,0 g) ja metyylijodidia (1,12 ml) asetonitriilissä (3 ml), annettiin seistä yön yli pimeässä. Reaktioseos laimennettiin eetterillä ja saadut 1,2-dimetyyli-4-kloorikinoliniumjodidin violetinväriset kiteet erotettiin suodattamalla ja kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin saantona 181 mg. NMR D₂O:ssa: 3,0 (s, 3H); 4,38 (s, 3H); 7,7 - 8,75 (kompleksi, 5H).

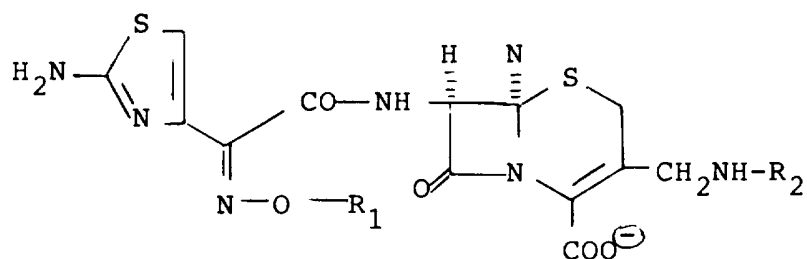
20 16. NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 6H); 2,7 (s, 3H); 3,27 (d, 1H); 3,53 (d, 1H); 3,9 (s, 3H); 4,4 (d, 1H); 4,6 (d, 1H); 5,0 (d, 1H); 5,65 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,4 - 8,6 (kompleksi, 4H).

25 17. Lähtöainetta voitiin valmistaa seuraavalla tavalla: Jauhettua 4,6-dikloori-2-metyylikinoliinia (254 mg) lisättiin hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi trimetyylioksoniumtetrafluoriboraattia (177 mg) asetonitriilissä (1 ml), ja hämmennämistä jatkettiin yön yli. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännöstä trituroitiin eetterin kanssa, jolloin saatiin 30 4,6-dikloori-1,2-dimetyylikinoliniumtetrafluoriboraattia (296 mg). NMR liuottimessa A: 3,07 (s, 3H); 4,44 (s, 3H); 7,9 - 8,8 (kompleksi, 4H).

Esimerkit 66-67a

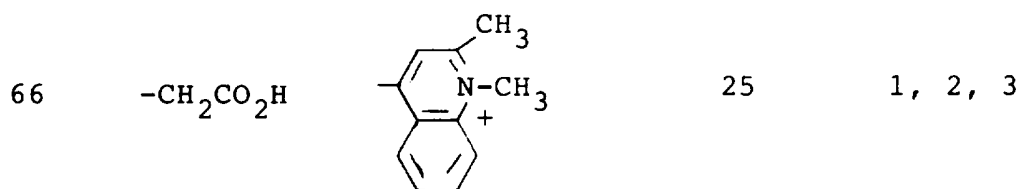
35 Esimerkeissä 57-65 esitetty yleinen menetelmä toistettiin, jolloin saatiin seuraavat yhdisteet:

5

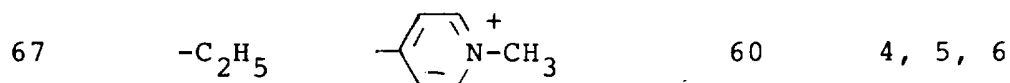


10

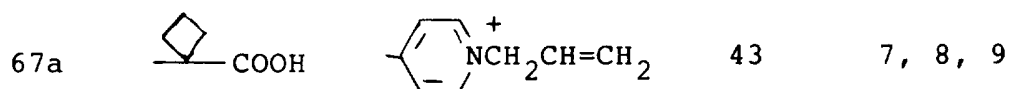
Esimerkki	R ₁	R ₂	Saanto %	Alaviitteet
-----------	----------------	----------------	----------	-------------



15



20



25

Alaviitteet

30

1. Valmistettiin esimerkkien 54 - 62 standardimenetelmällä (lukuunottamatta, että DMF korvattiin asetonitriilillä) lähtemällä sopivasta 3-aminometyylikefalosporiinin johdannaisesta ja 4-kloori-1,2-dimetyylikinoliniumtetrafluoriboraatista ja suorittamalla jatkokäsittely kromatografian avulla käyttäen Diaion HP20 SS-hartsia.

35

2. NMR liuotuksessa A: 2,73 (s, 3H); 3,44 (q, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,53 (m, 4H); 5,02 (d, 1H); 5,68 (d, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,3 (s, 1H), 7,6 - 8,2 (m, 3H) ja 8,48 (d, 1H).

3. 3-aminometyylikefalosporiinia voitiin valmistaa seuraavalla tavalla: Oksalyylikloridia (337 μ l) ja DMF (330 μ l) lisättiin CH_2Cl_2 :een (20 ml) -10^0 :ssa ja seosta hämmennettiin 30 minuuttia. 2-((Z)-t-butoksikarbonyyli-

5 metoksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikkahappoa ja N-metyylimorfoliinia (510 μ l) lisättiin ja hämmennämistä jatkettiin 30 minuuttia. Sillä välin erillisessä pullossa olevaa suspensiota, joka sisälsi 7-amino-3-atsidometyyli-kef-3-emi-4-karboksyylihappoa (987 mg) dikloori-

10 metaanissa (8 ml), käsiteltiin N,O-bis(trimetyylisilyyli)asetamidin (1,91 ml) kanssa ja seosta hämmennettiin yhden tunnin ajan, jolloin saatiin kirkas liuos, joka siirrettiin ruiskun avulla happokloridiliuokseen. Sen jälkeen kun seosta oli hämmennetty yhden tunnin ajan -10^0 :ssa,

15 annettiin lämpötilan kohota ympäristön lämpötilaan. Seos kaadettiin veteen (25 ml) ja orgaaniset aineet uutettiin EtOAc:llä (3 x 25 ml). Raaka tuote suodatettiin lyhyen SiO_2 -pylvään läpi EtOAc/HOAc-seoksessa (99:1 til./til.) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 3-atsidometyyli-7- $\overline{2}$ -((Z)-t-

20 butoksikarbonyylimetoksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido]-kef-3-emi-4-karboksyylihappoa, jolla oli seuraava NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 9H); 3,35 (d, 1H); 3,63 (d, 1H); 3,86 (d, 1H); 4,38 (d, 1H); 4,49 (s, 2H); 5,09 (d, 1H); 5,7 (d, 1H); 6,73 (s, 1H); 7,29 (m, 15H).

25 Edellä mainittua 3-atsidometyyliyhdistettä (0,5 g) lisättiin 90-%:iseen (til./til.) vesipitoiseen TFA:han (10 ml), joka oli esijäähdytetty 0^0 :seen, ja seosta hämmennettiin 30 minuuttia. Raney-nikkeliä (kosteata, 0,3 g) lisättiin ja seosta hämmennettiin 20 minuuttia sallien läm-

30 pötilan kohota ympäristön lämpötilaan. Seos suodatettiin, suodos haihdutettiin, jäännös liuotettiin pieneen vesimäärään ja pH kohotettiin arvoon 2,5 NaHCO_3 :lla. Tuote puhdistettiin kromatografian avulla Diaion CHP20P-pylväessä eluoiden vesi/ CH_3CN -seoksella (95:5 til./til.), jolloin saa-

35 tiin 3-aminometyyli-7- $\overline{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-kar-

boksimetoksi-imino)asetamido]kef-3-emi-4-karboksyylihap-
 poa sen amfoteerisena muotona, jolla oli seuraava NMR
 liuottimessa A: 3,3 (d, 1H); 3,44 (d, 1H); 3,56 (d, 1H);
 3,69 (d, 1H); 4,55 (s, 2H); 5,01 (d, 1H); 5,72 (d, 1H);
 5 6,82 (s, 1H).

4. Valmistettu esimerkkien 54-62 standardimene-
 telmän avulla sopivasta 3-aminometyylikefalosporiinin
 johdannaisesta ja 4-kloori-1-metyylipyridiniumjodidista.

5. NMR liuottimessa A: 1,16 (t, 3H); 3,18
 10 (d, 1H); 3,47 (d, 1H); 3,8 (s, 3H); 4,04 (q, 2H); 4,12
 (d, 1H); 4,4 (d, 1H); 4,95 (d, 1H); 5,58 (d, 1H);
 6,66 (s, 1H); 6,9 (m, 1H); 7,2 (m, 1H); 8,0 (m, 1H).

6. Lähtöainetta valmistettiin 2-(Z)-etoksi-imino-
 2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikkahaposta esimerkkien
 15 23-52 toisessa osassa esitetyn menetelmän avulla, jolloin
 saatiin 3-atsidometyyli-7-[(Z)-2-etoksi-imino-2-(2-trityy-
 liaminotiatsol-4-yyli)asetamido]kef-3-emi-4-karboksyyli-
 happoa, jolla oli seuraava NMR CDCl₃:ssa 1,29 (t, 3H);
 3,3 (d, 1H); 3,54 (d, 1H); 3,87 (d, 1H); 4,3 (q, 2H);
 20 4,38 (d, 1H); 4,97 (d, 1H); 5,73 (q, 1H); 6,72 (s, 1H);
 7,26 (m, 15H).

3-atsidometyyli-yhdiste pelkistettiin edellä esi-
 tetyn alaviitteen 3-menetelmällä lukuunottamatta sitä,
 että muurahaishappoa käytettiin liuottimena TFA:n sijas-
 25 ta, jolloin saatiin 3-aminometyyli-7-[(2-(2-aminotiatsol-
 4-yyli)-2-((Z)-(etoksi-imino)asetamido]kef-3-emi-4-kar-
 boksyylihappoa sen amfoteerisena muotona, jolla oli seu-
 raava NMR liuottimessa A: 1,2 (t, 3H); 3,26 (d, 1H);
 3,48 (br s, 2H); 3,68 (d, 1H); 4,08 (q, 2H); 4,97 (d, 1H);
 30 5,66 (d, 1H); 6,69 (s, 1H).

7. Lähtöainetta valmistettiin 2-[(Z)-1-(t-butok-
 sikarbonyyli)syklobut-1-yylioksi-imino]-2-(2-trityyliami-
 notiatsol-4-yyli)etikkahaposta esimerkkien 23-52 toises-
 sa osassa esitetyn yleisen menetelmän mukaan, jolloin
 35 saatiin 3-atsidometyyli-7-(2-[(Z)-1-(t-butoksikarbonyy-
 li)syklobut-1-yylioksi-imino]-2-[(2-trityyliaminotiatsol-

4-yyli(asetamido)kef-3-emi-4-karboksyylihappoa, jolla oli seuraava NMR liuottimessa A: 1,38 (s, 9H); 1,78 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 2,35 (m, 4H); 3,45 (d, 1H); 3,63 (d, 1H); 3,9 (d, 1H); 4,38 (d, 1H); 5,13 (d, 1H); 5,76 (d, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,18 - 7,37 (m, 15H).

Edellä mainittu 3-atsidometyylikefalosporiin johdannainen pelkistettiin esimerkkien 23-52 toisessa osassa esitetyn yleisen menetelmän avulla, jolloin saatiin 3-aminometyyli-7- β -2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(2-((Z)-1-karboksi)syklobut-1-yylioksi-imino)asetamido(kef-3-emi-4-karboksyylihappoa, joka puhdistettiin osittain kromatografian avulla käyttämällä Diaion CHP20-hartsipylvästä ennen sen käyttämistä ilman enempää tunnistamista.

8. NMR liuottimessa A: 1,8 (m, 2H); 2,39 (m, 4H); 3,29 (d, 1H); 3,51 (d, 1H); 4,22 (d, 1H); 4,4 (d, 1H); 4,74 (d, 2H); 5,06 (d, 1H); 5,21 (d, 1H); 5,31 (d, 1H); 5,71 (d, 1H); 6,03 (m, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,21 (d, 1H).

9. Valmistettu esimerkkien 54-62 standardimenetelmän avulla lukuunottamatta sitä, että DMF korvattiin asetonitriilillä, sopivasta 3-aminometyylikefalosporiin johdannaisesta ja l-allyyli-4-klooripyridinium-tolueeni-p-sulfonaatista, ja tuote puhdistettiin kromatografian avulla käyttämällä Diaion HP20SS-hartsia.

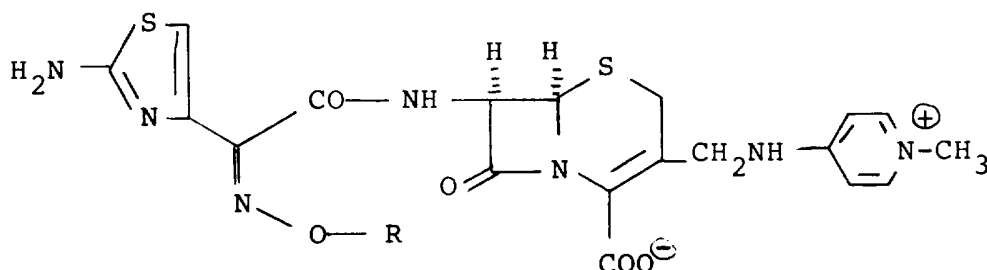
25 Esimerkit 68-80

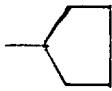

Vedetöntä dikloorimetaania (5 ml) jäähdytettiin -10° :seen ja siihen lisättiin oksalylikloridia (1,15 millimoolia) ja sen jälkeen DMF (1,15 millimoolia), ja seosta hämmennettiin välillä -15° ... -10° yhden tunnin ajan. Siihen lisättiin sen jälkeen 2-((Z)-2-atsidoetoksi-imino)-2-(t-trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikkahappoa (1 millimooli) ja sen jälkeen trietyyliamiinia (1,15 millimoolia) ja seosta hämmennettiin yhden tunnin ajan välillä -15° ... -10° .

Toisessa pullossa käsiteltiin liuosta, joka sisälsi 7-amino-3-(1-metyyli-4-pyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksyylihappoa (1,15 millimoolia) sen osittaisena suolana 1,76 moolin kanssa TFA dimetyyliasetamidissa

(6 ml), trietyyliamiinin (2,08 millimoolia) kanssa ja ruusunpunainen suspensio ruiskutettiin pulloon, joka sisälsi aktivoitun hapon ja sen jälkeen lisättiin trietyyliamiinia (1,15 millimoolia). Sen jälkeen kun seosta oli hämmennetty yhden tunnin ajan -10° :ssa ja yhden tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, seos suodatettiin. Liuos haihdutettiin kuiviin, trituroitiin EtOAc:n (50 ml) kanssa ja suodatettiin. Kiinteä tuote lisättiin TFA:han (15 ml), joka oli etukäteen jäähdytetty 0° :seen, ja seosta hämmennettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia ennen sen kaatamista veteen (150 ml) ja suodattamista. Suodos haihdutettiin pieneen tilavuuteen ja pH säädettiin välille 3-4 natriumbikarbonaatilla. Tuote erotettiin kromatografian avulla käyttämällä Diaion CHP20P-hartsia (hiukkassuuruus 75-150 μ), ja eluointi suoritettiin käyttäen kasvavia asetonitriilin osuuksia vedessä. Sopivat fraktiot yhdistettiin, haihdutettiin pieneen tilavuuteen ja kuivatettiin jäähdyttämällä, jolloin tuote saatiin sen amfoteerisessä muodossa.

Käyttämällä tätä yleistä menetelmää ja lähtemällä sopivasta suojatusta tiatsolihaposta saatiin seuraavat yhdisteet:



<u>Esimerkki</u>	<u>R</u>	<u>Saanto %</u>	<u>Alaviitteet</u>
68	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$	49	1
69	$-\text{H}$	20	2
70	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	20	3, 4
71		22	5, 6
72	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	34	3, 7
73	$-\text{CH}_2\text{COOH}$	6	8, 9
74	 COOH	42	10, 11
75	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	16	12, 13
76	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$	7	12, 14, 15
77	$-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	40	16
78	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	29	17, 18, 19
79	$-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_2 \\ \\ \searrow \text{CH}_2 \end{array}$	40	20
80	$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$	8	21, 22

Alaviitteet

1. NMR liuottimessa A: 3,24 (d, 1H); 3,48 (d, 1H); 3,56 (t, 2H); 3,86 (s, 3H); 4,18 (m, 3H); 4,43 (d, 1H); 5,0 (d, 1H); 5,61 (d, 1H); 6,79 (s, 1H); 6,89 (d, 1H); 7,41 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,2 (d, 1H).
2. Lähtöaineena käytettiin 2-(2-trityyliamino-tiatsol-4-yyli)-2-(Z)-trityylioksi-iminoetikkahappoa:
NMR liuottimessa A: 3,34 (d, 1H); 3,61 (d, 1H); 3,87 (s, 1H); 4,31 (s, 2H); 5,12 (d, 1H); 5,77 (d, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,97 (d, 2H); 8,11 (m, 2H).
3. Käytettiin standardimenetelmää lukuunottamatta sitä, että tiatsolihappo aktivoitiin käyttäen fosforipentakloridia, suojauksen poisto suoritettiin hämmentämällä muurahaishapon kanssa 2,5 tuntia ja lopputuote erotettiin kromatografian avulla käyttäen Diaion HP20-hartsia, ja sen jälkeen HPLC:n avulla käyttäen eluenttina vesi:aseto-nitriili-seosta (80:20 til./til.).
4. NMR liuottimesta A: 3,38 (q, 2H); 3,84 (s, 3H); 4,31 (q, 2H); 4,56 (d, 2H); 5,01 (d, 1H); 5,2 (m, 2H); 5,62 (d, 1H); 5,9 (m, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 8,05 (m, 2H).
5. Käytettiin alaviitteen 3 muunnettua menetelmää, mutta jätettiin lopullinen HPLC-puhdistus suorittamatta.
6. NMR liuottimessa A: 1,72 (m, 8H); 3,38 (q, 2H); 3,84 (s, 3H); 4,23 (d, 2H); 4,64 (m, 1H); 5,02 (d, 1H); 5,63 (d, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 8,1 (m, 2H).
7. NMR liuottimessa A: 1,2 (d, 6H); 3,4 (q, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,2 (m, 3H); 5,0 (d, 1H); 5,7 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,0 (m, 2H); 8,1 (m, 2H).
8. Käytettiin standardimenetelmää lähtemällä 2-((Z)-t-butoksykarbonyylimetoksi-imino)-2-(2-trityyliami-notiatso-4-yyli)etikkahaposta, joka aktivoitiin käyttämäl-lä fosforipentakloridia.
9. NMR liuottimessa A: 3,38 (q, 2H); 3,85 (s, 3H); 4,3 (m, 2H); 4,48 (s, 2H); 5,0 (d, 1H); 5,65 (d, 1H); 6,81 (s, 1H); 6,9 - 7,3 (m, 2H); 8,05 (m, 2H).

10. Käytettiin standardimenetelmää lähtemällä 2-[(Z)-1-(t-butoksykarbonyyli)syklobut-1-yylioksi-imino]-2-(2-trityyliamiinotiatsol-4-yyli)etikkahaposta, joka aktivoitiin käyttämällä fosforipentakloridia.

5 11. NMR liuottimessa A: 2,35 (m, 4H); 3,35 (q, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,2 (m, 2H); 4,98 (d, 1H); 5,66 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,83 (m, 1H); 7,2 (m, 1H); 8,0 (m, 2H).

10 12. Käytettiin standardimenetelmää lukuunottamatta sitä, että N-metyylimorfoliini korvattiin trietyyliamiinilla emäksenä.

15 13. NMR liuottimessa A: 3,38 (q, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,32 (q, 2H); 4,67 (s, 2H); 5,02 (d, 1H); 5,64 (d, 1H); 6,79 (s, 1H); 6,9 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 8,1 (m, 2H).

20 14. NMR liuottimessa A: 1,06 (t, 3H); 3,1 - 3,9 (m, 6H); 3,85 (s, 3H); 4,16 (t, 2H); 4,34 (q, 2H); 5,02 (d, 1H); 5,64 (d, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,9 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 8,1 (m, 1H).

25 15. Lähtöaineena käytettyä tiatsolihappoa valmistettiin seuraavalla tavalla: Etyyli-(Z)-2-hydroksi-imino-2-(2-trityyliamiinotiatsol-4-yyli)asetattihiydrokloridia (9,87 g) suspendoitiin DMF:än (50 ml) ja käsiteltiin kaliumkarbonaatilla (5,52 g) ja 2-bromietyylietyyलिएterillä (2,25 ml). Sen jälkeen kun seosta oli hämmennetty 10 päivää ympäristön lämpötilassa, se laimennettiin vedellä ja jatkokäsiteltiin tavanomaiseen tapaan uuttamalla EtOAc:hen, ja suorittamalla sen jälkeen kromatografia piihappoa käyttäen ja eluoimalla CH₂Cl₂:EtOAc-seoksella 30 98:2 (til./til.). Etyyliesteri liuotettiin 1,2-dimetoksietaaniin (12 ml), liuokseen lisättiin 2-n NaOH:n vesiliuosta (8,9 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen 2 tuntia. Seos jäähdytettiin 0^o:seen, sakka suodatettiin, pestiin dimetoksietaani/vesi-seoksella (1:1, 35 til./til; 2 x 10 ml), sen jälkeen dimetoksietaani/etteri-

seoksella (1:1, til./til.; 10 ml). Sakka suspendoitiin DMSO:hon (50 ml), hapotettiin 2-n HCl:llä (10 ml) ja laimennettiin vedellä (500 ml). Sakka erotettiin suodattamalla, pestiin hyvin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 2-((Z)-2-etoksietoksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikkahappoa, jolla oli seuraava

NMR CDCl_3 :ssa : 1,07 (t, 3H); 3,43 (q, 2H); 3,62 (t, 2H); 4,23 (t, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,27 (s, 15H).

16. NMR liuottimessa A: 3,29 (d, 1H); 3,32 (t, 1H); 3,58 (d, 1H); 3,9 (s, 3H); 4,23 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 4,72 (d, 2H); 5,07 (d, 1H); 5,68 (d, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,0 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 8,1 (m, 2H).

17. Käytettiin standardimenetelmää ja lähtöaineenä 2-((Z)-2-t-butoksikarbonyyliaminoetoksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikkahappoa; tuote erotettiin mono-TFA-suolana.

18. NMR liuottimessa A: 3,12 (t, 2H); 3,22 (d, 1H); 3,52 (d, 1H); 3,83 (s, 3H); 4,3 (m, 4H); 5,0 (d, 1H); 5,63 (d, 1H); 6,79 (s, 1H); 6,9 (m, 1H); 7,1 (m, 1H); 8,05 (m, 2H).

19. Lähtöainetta valmistettiin seuraavalla tavalla. Käyttäen alaviitteen 15 menetelmää etyyli-2-((Z)-bromietoksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asettaattia valmistettiin 1,2-dibromietaanista ja reagoitettiin natriumatsidin kanssa DMF-liuoksessa.

Puhdistus kromatografian avulla antoi etyyli-2-((Z)-2-atsidoetoksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asettaattia, joka liuotettiin 1,2-dimetoksietaaniin ja hydrattiin käyttämällä 5-%:ista (paino/paino) palladium-hiilellä-katalysaattoria ympäristön lämpötilassa ja paineessa 16 tuntia. Katalysaattori erotettiin suodattamalla ja liuosta käsiteltiin bis(O-t-butyyli)hiilihappoanhydridin kanssa ympäristön lämpötilassa. 48 tunnin kuluessa reaktion jatkokäsittely suoritettiin tavanomaiseen tapaan ja tuote erotettiin kromatografian avulla piihappogeeliä käyttäen ja eluoimalla heksaani/EtOAc-seok-

sella 60:40 (til./til.) Etyyliesteri saippuoitiin (katso alaviitettä 15), jolloin saatiin 2-((Z)-2-t-butoksykarbonyyliaminoetoksi-imino)-2-(2-trityyliamino-tiatsol-4-yyli)etikkahappoa, jolla oli seuraava NMR

5 CDCl_3 :ssa : 1,33 (s, 9H); 3,37 (m, 2H); 4,27 (t, 2H); 5,38 (br s, 1H); 6,59 (s, 1H); (s, 1H); 7,29 (m, 16H).

20. NMR liuottimessa A: 0,2 - 0,6 (m, 4H); 1,15 (m, 1H); 3,18 (d, 1H); 3,49 (d, 1H); 3,85 (s+d, 5H);

10 4,15 (d, 1H); 4,45 (d, 1H); 4,99 (d, 1H); 5,6 (d, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,9 (m, 1H); 7,4 (m, 1H); 8,1 (m, 2H).

21. (Z)-2-karbamoyylimetoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikkahappoa (486 mg), l-hydroksibent-sotriatsolia (156 mg) ja disykloheksyylikarbodi-imidiä

15 (206 mg) pantiin kuivaan pulloon argon-kaasun alaisena ja liuotettiin dimetyyliasetamidiin (4 ml). Seosta hämmennettiin 40 minuuttia, jolloin saatiin aktivoitua esterää, joka sen jälkeen reagoitettiin standardiolosuhteissa 7-aminokefalosporiinin kanssa.

20 2. NMR liuottimessa A: 3,19 (d, 1H); 3,49 (d, 1H); 3,82 (s, 3H); 4,37 (m, 4H); 4,99 (d, 1H); 5,65 (d, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,2 (m, 2H); 8,0 (m, 2H).

Kefalosporiini-lähtöainetta voitiin saada seuraavalla tavalla:

25 7-amino-3-atsidometyylikef-3-emi-4-karboksyylihappoa (170 g) suspendoitiin samalla hämmentäen veteen (750 ml) ja natriumbikarbonaattia (60 g) lisättiin varovaisesti ja sen jälkeen t-butanolia (750 ml). Bis(O-t-butyyli)hiilihap-poanhydridiä (170 ml), joka oli liuotettu t-butanoliin

30 (375 ml), lisättiin ja seosta hämmennettiin ympäristön lämpötilassa; lisäannokset reagenssia (20 ml) t-butanolissa (40 ml) lisättiin 24 ja 48 tunnin kuluttua. 72 tunnin jälkeen t-butanoli poistettiin haihduttamalla ja vesipitoi-nen jäännös, joka oli laimennettu vedellä 21^o:seen, jäähdytettiin jäissä. pH säädettiin arvoon 3 väkevällä kloorivetyhapolla ja sakka suodatettiin ja pestiin vapaaksi

35

haposta. Tyhjössä suoritettun kuivauksen jälkeen raaka tuote uutettiin perättäin yhdellä 500 ml:n ja kahdella 400 ml:n suuruisella erällä asetonitriiliä. Yhdistetyt uutokset haihdutettiin pieneen tilavuuteen ja suodatettiin, jolloin saatiin 3-atsidometyyli-7-t-butoksikarbonyyliaminokef-3-emi-4-karboksyylihappoa (84 g), jolla oli seuraava NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 9H); 3,5 (d, 2H); 4,2 (d, 2H); 5,0 (d, 1H); 5,4 (d, 1H).

Edellä mainittu kefalosporiini (84 g) liuotettiin etikkahappoon (750 ml) ja jäädytettiin 15^o:seen; tähän lisättiin aktivoitua sinkkiä (77 g) annoksittain 10 minuutin kuluessa säätäen eksotermistä reaktiota niin, että lämpötila pysyi 30^o:n alapuolella. Sen jälkeen kun seosta oli hämmennetty 30 minuuttia, se laimennettiin vedellä (700 ml), suodatettiin ja suodatuskakku pestiin kolmella erällä HOAc/vesi-seosta (1:1 til./til.; 150 ml). Suodosta hämmennettiin ja rikkivetyä johdettiin siihen yhden tunnin ajan ja sen jälkeen huuhdeltiin typpikaasuvirralla ennen suodattamista piimaan läpi, jonka jälkeen lopuksi suodatuskakku pestiin hyvin. Suodos haihdutettiin pieneen tilavuuteen ja suodatettiin, jolloin saatiin 3-aminometyyli-7-t-butoksikarbonyyliaminokef-3-emi-4-karboksyylihappoa (55 g) amfoteerisessä muodossa, jolla oli seuraava NMR d₆DMSO:ssa : 1,38 (s, 9H); 3,17 (d, 1H); 3,44 (d, 2H); 3,55 (d, 1H); 4,85 (d, 1H); 5,31 (d, 1H); 7,76 (d, 1H).

3-aminometyyli-7-t-butoksikarbonyyliaminokef-3-emi-4-karboksyylihappoa (16,3 g) hämmennettiin DMF:ssä (350 ml) jääkylvyssä samalla kun siihen lisättiin natriumbikarbonaattia (8,4 g) vedessä (170 ml). Liuos, joka sisälsi 4-kloori-1-metyylipyridiniumjodidia (25,4 g) DMF:ssä (200 ml) lisättiin ja seosta hämmennettiin 5 tuntia antaen lämpötilan kohota ympäristön lämpötilaan. Pelkistykseen jälkeen pH säädettiin arvoon 6 HOAc:llä, liuottimet haihdutettiin pois ja jäännös liuotettiin veteen (500 ml). pH säädettiin arvoon 7 ja liuos lisättiin Diaion HP20-hart-

sipylvääseen (1 litra), joka oli kasteltu vedellä, ja joka eluoiitiin peräkkäisesti vedellä ja vesi/asetoni-seoksilla 90:10 ja 80:10 (til./til.). Ne fraktiot, jotka sisälsivät tuotetta, yhdistettiin, haihdutettiin ja jäänöstä trituroitiin asetonitriilin kanssa, jolloin saatiin

5 7-t-butoksikarbonyyliamino-3-(1-metyylipyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksyylihappoa (13,7 g) sen amfoteerisenä muotona, jolla oli seuraava NMR liuottimes-

10 sa A: 1,4 (s, 9H); 3,5 (d, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,3 (d, 2H); 5,0 (d, 1H); 5,4 (dd, 1H); 6,9 (m, 2H); 7,7 (d, 1H); 8,1 (m, 2H).

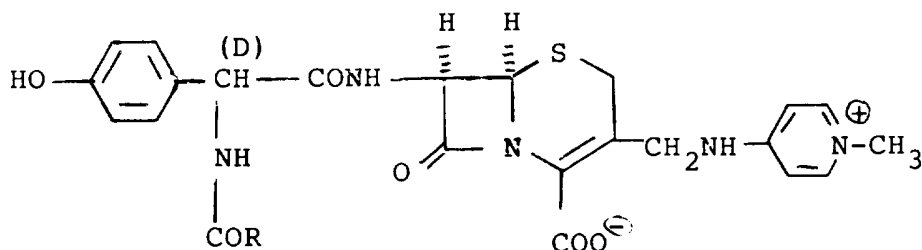
Edellä mainittu kefalosporiini (13,7 g) lisättiin samalla hämmentäen TFA:han (50 ml, joka oli jäädytetty vesikylyvyssä. 30 minuutin kuluttua liuotin haihdutettiin

15 pois ja jäännöstä trituroitiin eetterin kanssa (4 liuottimen vaihtoa). Kiinteä aine suodatettiin, pestiin hyvin eetterillä ja kuivattiin kaliumkarbonaatin avulla suurtyhjössä, jolloin saatiin 7-amino-3-(1-metyylipyridinio)aminometyylikef-3-emi-4-karboksyylihappoa (17,2 g)

20 osittaisena suolana 1,76 moolin kanssa TFA, jolla suolalla oli seuraava NMR liuottimessa A: 3,5 (s, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,4 (d, 2H); 5,1 (dd, 2H); 6,9 (d, 2H); 8,1 (dd, 2H).

Esimerkit 81-82

25 Sopivaa 3-aminometyylikefalosporiinijohdannaista reagoitettiin 4-kloori-1-metyylipyridiniumjodidin kanssa, jolloin saatiin seuraavat yhdisteet:



<u>Esimerkki</u>	<u>R</u>	<u>Saanto %</u>	<u>Alaviitteet</u>
------------------	----------	-----------------	--------------------



Alaviitteet

1. Menetelmä suoritettiin DMF:ssä, samalla kun läsnä oli 3 ekvivalenttia NaHCO_3 , 3,5 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Reaktioseosta jatkokäsiteltiin lisäämällä HOAc ja tuote puhdistettiin kromatografian avulla käyttäen HP20-hartsia ja eluenttina MeOH/vesi-seosta ((0:100)-(40:60) til./til.).

2. NMR liuottimessa B: 1,08 (t, 3H); 3,2 - 3,8 (m, 6H); 3,9 (s, 3H); 4,3 (m, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,55 (m, 1H); 5,75 (m, 1H); 6,75 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 6,85 - 7,15 (m, 2H); 8,0 - 8,4 (m, 2H).

3. Lähtöainetta voitiin saada seuraavalla tavalla. Liuokseen, joka sisälsi D-(-)-2-[4-etyyli-2,3-diokso-piperatsin-1-yyli]-karbonyyliamino]-2-(4-hydroksife-nyyli)etikkahappoa (1,8 g) asetonitriilissä (1,6 ml) ja dimetyyliasetamidissa (8,0 ml), lisättiin typpi-atmosfäärin alaisena tipottain seos, joka sisälsi trikloorimetyyli-klooriformiaattia (342 μl) ja asetonitriiliä (1 ml) 15 minuutin kuluessa -20° :ssa. Tunnin kuluttua lisättiin tipottain liuos, joka sisälsi 7-amino-3-atsidometyyli-kef-3-emi-4-karboksyylihappohydrokloridia (1,4 g) dimetyyli-

asetamidissa (6 ml) ja trikloorimetyylisilaanissa (305 μ l),
10 minuutin kuluessa -20° :ssa. Saatu seos pidettiin -20° :ssa
90 minuuttia ja sen jälkeen väkevöitiin haihduttamalla ali-
paineessa 30° :n alapuolella. Tähän jäännökseen lisättiin
5 liuos, joka sisälsi NaHCO_3 (1,2 g) vedessä (14 ml). Yhden
tunnin kuluttua lisättiin lisää vettä ja seos jäähdytettiin
jäissä. Saostunut kiinteä aine koottiin ja puhdistettiin
kromatografian avulla käyttäen HP20-hartsipylvästä ja eluent-
tina MeOH/vesiseoksia ((0:100) - (15:85) til./til.), jolloin saa-
10 tiin 7-asyyliamino-3-atsidometyylikefalosporiinijohdannais-
ta. NMR liuottimessa A: 1,08 (t, 3H); 3,2 - 4,02 (m, 6H);
3,78 (d, 1H); 4,44 (d, 1H); 4,94 (d, 1H); 5,48 (d, 1H);
5,62 (d, 1H); 6,75 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 9,7 (d, 1H).

Edellä mainittu 3-atsidometyylijohtannainen (150 mg)
15 MeOH:ssa (15 ml) ja 2-n HCl:n vesiliuoksessa (175 μ l) hyd-
rattiin käyttämällä 100-%:ista (paino/paino) palladium-
hiilellä-katalysaattoria (50 mg) ympäristön lämpötilassa
ja 4 ilmakehän paineessa. 5 tunnin kuluttua lisättiin li-
sää katalysaattoria (50 mg). Hämmäntämistä jatkettiin 2 tun-
20 tia, seos suodatettiin piimaan läpi ja suodos haihdutettiin.
Jäännös puhdistettiin kromatografian avulla käyttäen HP20-hart-
sia ja eluenttina MeOH/vesi-seoksia ((0:100) - (20:80) til./til.),
jolloin saatiin 7-asyyliamino-3-aminometyylikefalosporiinin
johdannaista hydrokloridina. NMR liuottimessa F: 1,08
25 (t, 3H); 3,1 - 4,08 (m, 8H); 5,0 (d, 1H); 5,54 (m, 1H);
5,73 (d, 1H); 6,75 (d, 2H); 7,25 (d, 2H).

4. Menetelmä suoritettiin vesi/DMF seoksessa 1:3
til./til., samalla kun läsnä oli 4,5 ekvivalenttia NaHCO_3 ,
75 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa. Vielä yksi ekvi-
30 valentti NaHCO_3 lisättiin ja reaktioseosta jatkokäsitel-
tiin 45 minuutin kuluttua haihduttamalla se kuiviin. Tuo-
te saostettiin MeOH-liuoksesta eetterillä ja puhdistettiin
edelleen HPLC:n avulla käyttäen oktadekyylisilaanipylväs-
tä ja eluenttina MeOH/vesi/HOAC-seosta (15:84:1 til./til./til.).

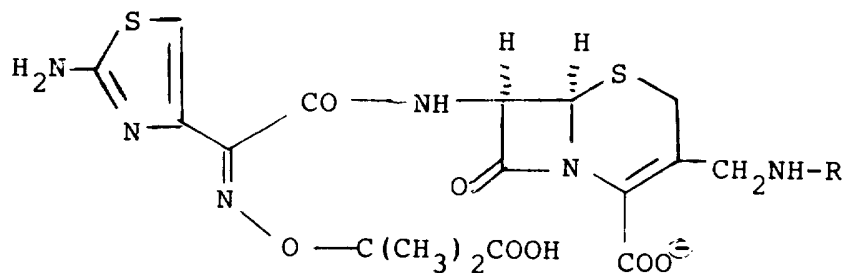
5. NMR liuottimessa B: 3,45 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 4,32 (m, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,73 (br s, 1H); 5,77 (d, 1H); 6,74 (d, 2H); 6,86 - 7,14 (m, 2H); 7,29 (d, 2H); 7,97 - 8,4 (m, 2H).

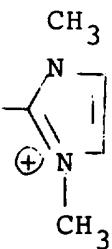
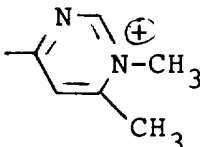
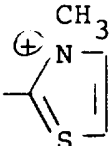
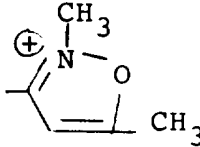
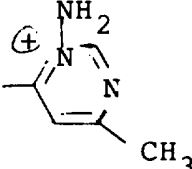
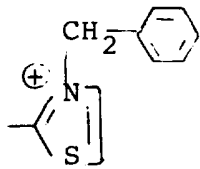
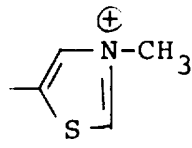
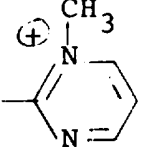
5 6. Lähtöainetta voitiin saada seuraavalla tavalla. Hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi 3,5-dihydroksi-6-karboksi-1,2,4-triatsiinia (475 mg) DMF:ssä (30 ml), lisättiin typpi-atmosfäärin alaisena -15^o:ssa trietyyliamiinia (0,45 ml) ja isobutyryliklooriformiaattia (0,41 ml).
10 Lämpötila pysytettiin -15^o:ssa yhden tunnin ajan ja sen jälkeen ympäristön lämpötilassa yhden tunnin ajan. Liuos jäädytettiin uudelleen -15^o:seen ja siihen lisättiin liuos, joka sisälsi 3-atsidometyyli-7- β -D-2-amino-2-(4-hydroksifenyyli)asetamido- β -kef-3-emi-4-karboksyylisäilyä (1,22 g) ja trietyyliamiinia (0,42 ml) vedessä (15 ml).
15 Sen jälkeen kun seosta oli hämmennetty tunnin ajan -15^o:ssa, hämmennettiin sitä ympäristön lämpötilassa 24 tuntia. Liuos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin kromatografian avulla käyttäen HP20-hartsia ja eluenttina MeOH/vesi seoksia
20 ((0:100)-(50:50)til./til.). Bis-trietyyliamiinisuolan NMR liuottimessa B: 1,2 (t, 6H); 3,12 (q, 4H); 3,53 (m, 2H); 3,89 (d, 1H); 4,42 (d, 1H); 5,08 (d, 1H); 5,6 - 5,9 (m, 2H); 6,74 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 9,46 (m, 1H).

Liuosta, joka sisälsi edellämainitun 3-atsidometyyli-
25 lijohdannaisen (373 mg) MeOH:ssa (10 ml) ja 6-n HCl:n vesiliuoksessa (0,25 ml), hydrattiin käyttäen 10-%:ista (paino/paino) palladium-hiilellä-katalysaattoria (180 mg) ympäristön lämpötilassa ja 4 ilmakehän paineessa. 3 tunnin kuluttua lisättiin toinen erä (90 mg) katalysaattoria.
30 Kahden tunnin kuluttua seos suodatettiin piimaan läpi, suodos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin kromatografian avulla käyttäen HP20-hartsia ja eluenttina vettä. NMR liuottimessa B: 3,55 (m, 2H); 3,72 (m, 2H); 5,02 (d, 1H); 5,71 (m, 1H); 5,76 (d, 1H); 6,74 (d, 2H);
35 7,23 (d, 2H).

Esimerkit 83-90

Esimerkeissä 23-52 esitetty yleinen menetelmä toistettiin käyttämällä sopivaa heterosyklistä lähtöainetta. Reaktiot suoritettiin DMF:ssä trietyyliamiinin tai DMF/vesi-seosten läsnäollessa samalla kun läsnä oli NaHCO_3 , lämpötilassa, joka oli ympäristön lämpötilan ja 90°C :n välillä, 1-20 tuntia. Tuote puhdistettiin käyttäen oktadekyyllisilaanipylvästä ja tällä tavoin valmistettiin seuraavat yhdisteet:



<u>Esimerkki</u>	<u>R</u>	<u>Saanto %</u>	<u>Alaviitteet</u>
83		11	1, 2, 3
84		26	4, 5, 6
85		13	7, 2, 8
86		32	9, 10, 11
87		23	12, 13, 14
88		20	15, 16, 17
89		12	18, 19, 20, 21
90		47	22, 5, 23

Alaviitteet

1. Lähtöaineena 2-kloori-1,3-dimetyyli-imidatso-
liumjodidi.
2. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc-seos (20:79:1
5 til./til./til.).
3. NMR liuottimessa B: 1,49 (br s, 6H); 3,6
(br s, 8H); 4,1 - 4,2 (m, 2H); 5,06 (d, 1H); 5,73 (d, 1H);
6,75 (s, 1H); 7,19 (s, 1H).
4. Lähtöainetta voitiin valmistaa seuraavalla ta-
10 valla. 4-kloori-6-metyylipyrimidiiniä reagoitettiin tri-
metyylioksoniumtetrafluoriboraatin kanssa CH_2Cl_2 :ssa ympä-
ristön lämpötilassa 18 tuntia, jonka jälkeen kuumennettiin
palautusjäähdyttäjää käyttäen MeOH:ssa 24 tuntia, jolloin
saatiin 4-kloori-1,6-dimetyylipyridinium- ja 4-kloori-
15 3,6-dimetyylipyridiniumtetrafluoriboraattien seosta.
5. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc-seos (15:84:1
til./til./til.).
6. Yksi ainoa isomeerinen tuote NMR liuotti-
messä B: 1,52 (s, 3H); 1,55 (s, 3H); 2,55 (s, 3H),
20 3,45 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 4,35 (d, 1H); 4,75 (d, 1H);
5,16 (d, 1H); 5,87 (d, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,0 (s, 1H);
8,8 (s, 1H).
7. Lähtöainetta voitiin valmistaa reagoittamalla
2-bromitiatsolia ja trimetyylioksoniumtetrafluoriboraat-
25 tia CH_2Cl_2 :ssa 18 tuntia ympäristön lämpötilassa, jolloin
saatiin 2-bromi-3-metyylitiatsoliumtetrafluoriboraattia.
8. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 3H); 1,55
(s, 3H); 3,6 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,48 (brs, 2H); 5,18
(d, 1H); 5,87 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,53
30 (s, 1H).
9. Lähtöainetta voitiin valmistaa reagoittamalla
3-metoksi-5-metyyli-isoksatsolia trimetyylioksoniumtetra-
fluoriboraatin kanssa CH_2Cl_2 :ssa 3,5 tuntia palautusjääh-
dyttäjää käyttäen, jolloin saatiin 2,5-dimetyyli-3-metok-
35 si-isoksatsoliumtetrafluoriboraattia.

10. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc-seos (23:76:1 til./til./til.).

11. NMR liuottimessa B: 1,53 (s, 1H); 1,54 (s, 1H); 2,42 (s, 3H); 3,56 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 4,39 (brs, 2H), 5,18 (d, 1H); 5,88 (d, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,01 (s, 1H).

12. Lähtöainetta voitiin valmistaa seuraavalla tavalla. 4-kloori-6-metyylipyrimidiiniä ja 0-(2,4,6-trimetyyli)bentseenisulfonyylihydroksyyliamiinia reagoitettiin CH_2Cl_2 -sa 4 tuntia ympäristön lämpötilassa, jolloin saatiin 3-amino-4-kloori-6-metyylipyrimidinium-2,4,6-trimetyylibentseenisulfonaattia. Kuumentamalla tätä yhdistettä MeOH:ssa palautusjäähdyttäjää käyttäen 5 tuntia saatiin 3-amino-4-metoksi-6-metyylipyrimidinium-2,4,6-trimetyylibentseenisulfonaattia.

13. HPLC eluenttina MeOH/vesi/HOAc-seos (18:81:1 til./til./til.).

14. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 3H); 1,55 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,52 (s, 6H); 3,56 (m, 2H); 4,3 (d, 2H); 4,75 (d, 2H); 5,18 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 6,78 (s, 3H); 7,06 (s, 1H); 8,75 (s, 1H).

15. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla keskenään ekvimolaariset määrät 2-bromitiatsolia ja bentsyylibromidia ympäristön lämpötilassa 4 tuntia, jolloin saatiin 2-bromi-3-bentsyyliitiatsoliumbromidia.

16. HPLC eluenttina MeOH/natriumbikarbonaatin vesiliuos (pH 6,0) (30:70 til./til.).

17. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H); 3,4 (m, 2H); 4,5 (m, 2H); 5,16 (d, 1H); 5,36 (s, 2H); 5,9 (d, 1H); 7,0 - 7,6 (m, 8H).

18. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla 5-klooritiatsolia trimetyylioksoniumtetrafluoriboraatin kanssa CH_2Cl_2 :ssa ympäristön lämpötilassa 3 tuntia, jolloin saatiin 5-kloori-3-metyyliitiatsoliumtetrafluoriboraattia.

19. Reaktiotuote puhdistettiin ensiksi kromatografian avulla käyttäen HP20-hartsia ja eluenttina vesi/ CH_3CN -seoksia ((100:0) - (60:40) til./til.).

20. HPLC eluenttina MeOH/natriumbikarbonaatin vesiliuos (pH 6,0).

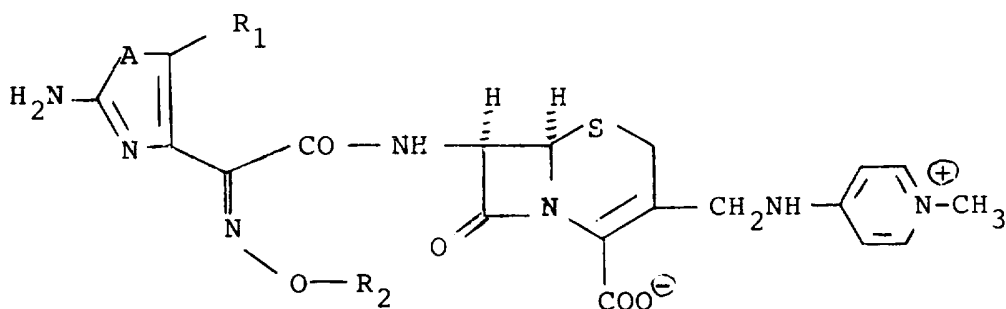
21. NMR liuottimessa B: 1,52 (s, 3H); 1,55 (s, 3H); 3,49 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 5,19 (d, 1H); 5,27 (d, 1H); 5,96 (d, 1H); 5,59 (d, 1H); 6,94 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 9,49 (s, 1H).

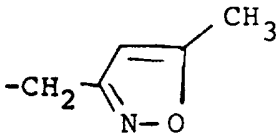
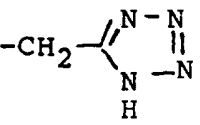
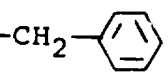
22. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla 2-metoksipyrimidiiniä trimetyylioksoniumtetrafluoriboraatin kanssa CH_2Cl_2 :ssa ympäristön lämpötilassa 4 tuntia, jolloin saatiin 1-metyyli-2-metoksipyrimidiniumtetrafluoriboraattia.

23. NMR liuottimessa B: 1,5 (s, 6H); 3,45 (d, 1H); 3,7 (d, 1H); 3,82 (s, 3H); 4,44 (d, 1H); 4,95 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,0 - 7,25 (m, 1H); 8,6 - 8,95 (m, 2H).

Esimerkit 91-99

Esimerkeissä 68-80 esitetty yleinen menetelmä toistettiin käyttäen lähtöaineena sopivaa suojattua aktivoitua happoa ja tällöin saatiin seuraavat yhdisteet:



<u>Esi-</u> <u>merkki</u>	<u>A</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Saanto %</u>	<u>Alaviitteet</u>
91	S	H	-CH ₂ CH ₂ Br	4	1, 2
92	O	H	-CH ₃	25	3, 4, 5, 6
93	S	H	-CH ₂ - 	27	7, 4, 8
94	S	H	-CH ₂ - 	10	9, 4, 10
95	S	H	-CH ₂ - 	15	11, 4, 12
96	S	H	-CH ₂ CN	2	13, 4, 14
97	S	Br	-CH ₃	9	15, 16, 4, 17
98	S	H	-CH ₂ CH ₂ Cl	8	18, 4, 19
99	S	Cl	-CH ₃	7	20, 16, 4, 21

Alaviitteet

1. Lähtöaine, 2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-2-bromietoksi-imino)etikkahappo (GB-patenttihakemus 2017702A) aktivoitiin trikloorimetyyliklooriformiaatilla ja kefalosporiini silyloitiin trimetyylisilyylikloridilla.
2. NMR liuottimessa A: 3,3 - 3,8 (m, 4H); 3,9 (s, 3H); 4,2 - 4,5 (m, 4H); 5,05 (d, 1H); 5,67 (d, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,42 (m, 1H); 8,14 (m, 2H).
3. Lähtöaineena oli 2-(2-t-butoksykarbonyyliamino-oksatsol-4-yyli)-2-((Z)-metoksi-imino)etikkahappo (GB-patenttihakemus 2106519A).
4. Käytettynä emäksenä oli N-metyylimorfoliini.
5. Suojauksen poisto suoritettiin TFA/anisoli-seoksen avulla.
6. NMR liuottimessa A: 3,42 (q, 2H); 3,88 (s, 3H); 4,34 (q, 2H); 5,02 (d, 1H); 5,64 (d, 1H); 6,96 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,16 (m, 2H).
7. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla etyyli-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-hydroksi-imino)asetaatia 3-kloorimetyyli-5-metyyli-isoksatsolin kanssa, jonka jälkeen hydrolysoitiin saatu esteri, jolloin saatiin 2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-[(Z)-2-(5-metyyli-isoksatsol-3-yyli)metoksi-imino]-etikkahappo.
8. NMR CDCl₃:ssa : 2,32 (s, 3H); 5,21 (s, 2H); 6,35 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,29 (s, 15H).
9. NMR liuottimessa A: 2,38 (s, 3H); 3,48 (q, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,35 (s, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,2 (s, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,34 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,0 (m, 2H); 8,2 (m, 2H).
10. Lähtöaineena oli 2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-[(Z)-2-(tetrasol-5-yyli)metoksi-imino]etikkahappo (GB-patenttihakemus 2017702A).
11. NMR liuottimessa A: 3,37 (q, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,36 (q, 2H); 5,04 (d, 1H); 5,42 (s, 2H); 5,71 (d, 1H); 6,87 (s, 1H); 6,96 (m, 1H); 7,36 (m, 1H); 8,16 (m, 2H).

11. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla etyyli-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-hydroksi-imino)asettaattia bentsyylibromidin kanssa ja hydrolysoimalla sen jälkeen esteri, jolloin saatiin 2-(2-trityyliami-

5 notiatso-4-yyli)-2-((Z)-bentsyylioksi-imino)etikkahappoa;

NMR liuottimessa C: 5,44 (s, 2H); 6,69 (s, 1H); 7,2 - 7,7 (m, 20H).

12. NMR liuottimessa A: 3,54 (q, 2H); 3,96 (s, 3H); 4,4 (q, 2H); 5,21 (d, 1H); 5,32 (s, 2H); 5,86 (d, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,44 (m, 5H); 6,9 - 8,5 (m, 4H).

10

13. Lähtöaineena oli 2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-syanometoksi-imino)etikkahappo (GB-patentti-hakemus 2017702A).

14. NMR liuottimessa A: 3,37 (q, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,36 (q, 2H); 4,98 (s, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,65 (d, 1H); 6,92 (s, 1H); 6,8 - 8,4 (m, 4H).

15

15. Lähtöainetta valmistettiin formyloimalla ja bro-
maamalla peräkkäisesti etyyli-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
((Z)-metoksi-imino)asettaattia ja hydrolysoimalla sen jälkeen
20 esteri, jolloin saatiin 2-(5-bromi-2-formyyliaminotiatsol-
4-yyli)-2-((Z)-metoksi-imino)etikkahappoa. NMR d_6 DMSO:ssa:
3,97 (s, 3H); 8,55 (s, 1H).

20

16. Suojauksen poistaminen suoritettiin HCl:n väkevän
vesiliuoksen ja MeOH:n seoksella.

17. NMR liuottimessa A: 3,5 (m, 2H); 3,9 (s, 3H);
4,32 (m, 2H); 5,14 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 6,89 (m, 2H);
7,2 (m, 2H).

25

18. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla etyy-
li-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-hydroksi-imino)-
asettaattia 1-bromi-2-kloorietaanin kanssa ja hydrolysoimal-
30 la sen jälkeen esteri, jolloin saatiin 2-(2-trityyliamino-
tiatsol-4-yyli)-2-[(Z)-(2-kloorietoksi)imino]etikkahappoa.

NMR liuottimessa C: 3,75 (t, 2H); 4,36 (t, 2H); 6,64
(s, 1H); 7,35 (s, 15H).

35

19. NMR liuottimessa A: 3,39 (m, 2H); 3,89 (s, 3H);
4,28 (m, 2H); 5,04 (d, 1H); 5,68 (d, 1H); 6,84 (s, 1H); 6,92
(m, 2H); 7,46 (m, 2H).

20. Lähtöainetta valmistettiin formyloimalla ja klooraamalla peräkkäisesti etyyli-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-metoksi-imino)asetaatia ja hydrolysoimalla sen jälkeen esteri, jolloin saatiin 2-(5-kloori-2-formyyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)metoksi-imino)etikahappoa. NMR liuottimessa C: 3,99 (s, 3H); 8,5 (s, 1H).

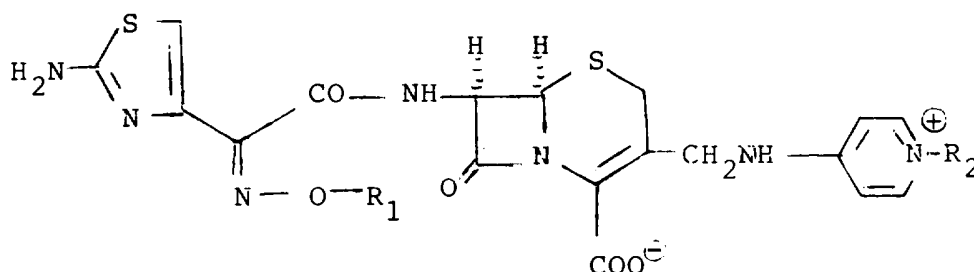
21. NMR liuottimessa A: 3,5 (q, 2H); 3,87 (s, 6H); 4,32 (s, 2H); 5,12 (d, 1H); 5,79 (d, 1H); 6,99 (m, 2H); 8,16 (m, 2H).

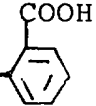
10 Esimerkit 100-103

Liuos, joka sisälsi NaHCO_3 (0,54 millimoolia) vedessä (1,5 ml), lisättiin liuokseen, joka sisälsi 7-asyyli-3-aminometyylikefalosporiinijohdannaisista (0,135 millimoolia) DMF:ssä (4 ml), ja jonka lämpötila oli 0° , ja sen jälkeen muutaman minuutin kuluttua 1-(2-t-butoksikarbonyyli-aminoetyyli)-4-klooripyridiniumtolueeni-p-sulfonaattia (0,16 millimoolia). Lämpötilan annettiin kohota ympäristön lämpötilaan viiden tunnin kuluessa ja liuotin haihdutettiin pois.

20 Jäännös liuotettiin CH_2Cl_2 /TFA-seokseen (1:1 til./til.). Tunnin kuluttua seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografian avulla käyttämällä Diaion HP20-hartsia.

25 Yleistä menetelmää käyttäen valmistettiin seuraavat yhdisteet:



<u>Esimerkki</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Saanto %</u>	<u>Alaviitteet</u>
100	-CH ₂ CH ₂ CN	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	27	1
5 101	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	39	2, 3
102	-CH ₂ CH ₂ S- 	-CH ₃	64	4, 5
103	-CH ₂ CH ₂ Cl	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	47	2, 6

10

Alaviitteet

1. NMR liuottimessa A: 3,2 - 3,9 (m, 6H); 4,36 (m, 2H); 5,06 (s, 2H); 5,18 (d, 1H); 5,81 (d, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,1 (m, 2H); 8,2 (m, 2H).

2. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla käyttäen ok-tadekyylisilaanipylvästä.

3. NMR liuottimessa A: 3,3 - 3,8 (m, 6H); 4,1 - 4,5 (m, 6H); 5,19 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,1 (m, 2H); 8,24 (m, 2H).

4. Lähtöaineena oli 4-kloori-1-metyylypyridinium-jodidi. Mitään suojausten poistokäsittelyä ei tarvittu. Tuote puhdistettiin saostamalla DMF:stä vedellä.

5. NMR liuottimessa A: 3,2 - 3,6 (m, 4H); 3,91 (s, 3H); 4,38 (m, 4H); 5,21 (d, 1H); 5,86 (d, 1H); 6,9 - 8,4 (m, 8H); 7,08 (s, 1H).

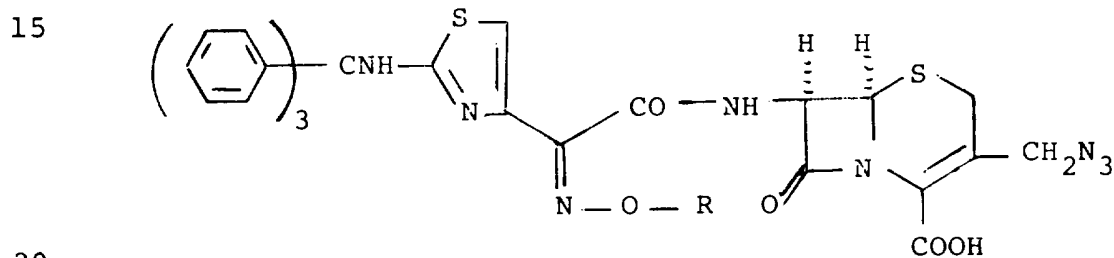
6. NMR liuottimessa A: 3,2 - 3,7 (m, 4H); 3,92 (t, 2H); 4,4 (m, 6H); 5,2 (d, 2H); 5,86 (d, 2H); 6,9 - 7,3 (m, 2H); 7,05 (s, 1H); 8,0 - 8,4 (m, 2H).

30 Edellä olevassa menetelmässä käytettyjä lähtöaineita voitiin saada seuraavalla tavalla: Trietyyliamiinia (1,0 millimoolia) ja fosforipentakloridia (1,0 millimoolia) lisättiin liuokseen, joka sisälsi 2-(2-trityyliamino-tiatsol-4-yyli)-2-((Z)-syanometoksi-imino)etikkahappoa (GB-patenttihakemus 2017702A) (1,0 millimoolia) CH₂Cl₂:ssa (2,5 ml), argonkaasun alaisena 0^o:ssa ja seosta hämmennet-

35

tiin 1,5 tuntia. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös liuotettiin CH_2Cl_2 :een. Tähän liuokseen lisättiin liuos, joka sisälsi 7-amino-3-atsodometyylikef-3-emi-4-karboksyylihappoa (1,0 millimoolia) dikloorimetaanissa (2,5 ml) argonkaasun alaisena, jolloin tätä liuosta oli aikaisemmin käsitelty 0° :ssa N,O-bistrimetyylisilyliasetamidin (2,0 millimoolia) kanssa ja annettu lämmitä ympäristön lämpötilaan kahden tunnin kuluessa. 1,5 tunnin kuluttua seos laimennettiin CH_2Cl_2 :lla ja orgaaninen kerros pestiin vedellä, kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4).

Liuottimen haihdutus antoi tuotteen. Tätä yleistä menetelmää käyttäen valmistettiin seuraavat yhdisteet:



	<u>-R</u>	<u>Alaviitteet</u>
25	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	1
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2, 3
30	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	4, 5
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	6

Alaviitteet

1. NMR liuottimessa A: 3,4 (s, 2H); 3,9 (d, 1H); 4,4 (d, 1H); 4,8 (s, 2H); 4,9 (d, 1H); 5,7 (d, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,2 (s, 15H).

5 2. Lähtöainetta voitiin valmistaa reagoittamalla etyyli-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-hydroksi-imino)asetaatia 1-bromi-2-(2-tetrahydropyran-2-yylioksi)etaanin kanssa ja hydrolysoimalla saatu esteri, jolloin saatiin 2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-2-(2-tetrahydropyran-2-yylioksi)etoksi-imino)etikkahappoa. NMR liuottimessa C: 1,6 (m, 2H); 3,4 - 4,1 (m, 6H); 4,4 (t, 2H); 4,68 (s, 1H); 6,68 (s, 1); 7,36 (s, 15H).

10

3. NMR liuottimessa C: 3,48 (s, 2H); 3,95 (m, 3H); 4,33 (m, 3H); 5,05 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 7,35 (s, 15H).

15

4. Lähtöainetta voitiin valmistaa reagoittamalla etyyli-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-bromietoksi-imino)asetaatia (GB-patenttihakemus 2017702A) t-butyyl-2-merkaptobentsoaatin kanssa ja hydrolysoimalla muodostunut esteri, jolloin saatiin 2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-2-(2-t-butoksikarbonyylifenyyli)etoksi-imino)etikkahappoa. NMR liuottimessa C: 1,6 (s, 9H); 3,3 (t, 2H); 4,4 (t, 2H); 6,67 (s, 1H); 7,0 - 8,0 (m, 4H); 7,34 (s, 15H).

20

5. NMR liuottimessa A: 1,52 (s, 9H); 3,1 - 3,5 (m, 4H); 3,9 - 4,6 (m, 4H); 4,99 (d, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,9 - 7,9 (m, 4H); 7,27 (s, 15H).

25

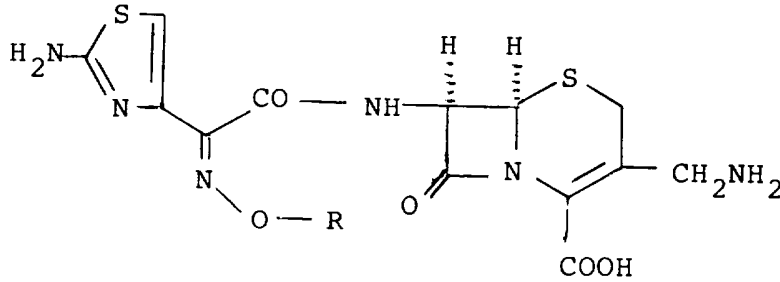
6. NMR liuottimessa A: 3,5 - 4,6 (m, 8H); 5,16 (d, 2H); 5,66 (d, 2H); 6,8 (s, 1H); 7,36 (s, 15H).

30 Raakaa 3-atsidometyylikefalosporiinijohdannaisista liuotettiin muurahaishappoon ja käsiteltiin ylimäärin käytetyn kostean Raney-nikkelin kanssa 50 minuuttia. Seos suodatettiin piimaan läpi ja suodatuskakkua huuhdeltiin MeOH/vesi-seoksella (1:1 til./til.). Suodos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin TFA/vesi-seokseen (9:1 til./til.)

35 (5 ml) ympäristön lämpötilassa. 1,5 tunnin kuluttua liuotin haihdutettiin ja tuote puhdistettiin kromatografian

avulla käyttämällä Diainon HP20-hartsia ja eluoimalla käyttäen eneneviä osuuksia MeOH vedessä. Tällöin saatiin seuraavat yhdisteet:

5



10

<u>-R</u>	<u>Alaviitteet</u>
-CH ₂ CHCN	1
-CH ₂ CH ₂ OH COOH	2
-CH ₂ CH ₂ S-	3
-CH ₂ CH ₂ Cl	4

15

20

Alaviitteet

25 1. NMR liuottimessa A: 3,66 (s, 2H); 3,78 (q 2H); 5,02 (s, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,98 (s, 1H).

2. NMR liuottimessa A: 3,73 (m, 6H); 4,22 (t, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,0 (s, 1H).

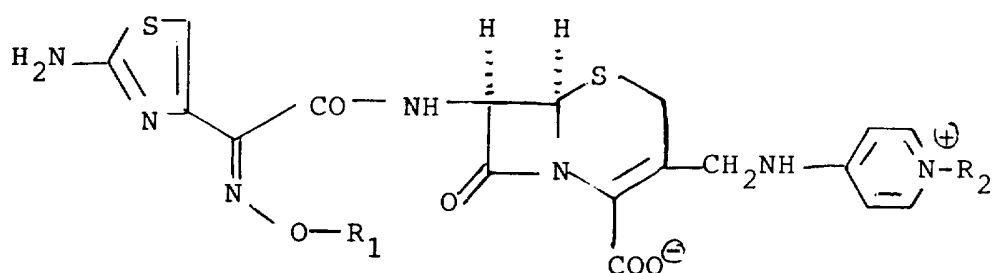
30 3. NMR liuottimessa A: 3,4 (m, 2H); 3,5 - 4,0 (m, 4H); 4,43 (m, 2H); 5,23 (d, 1H); 5,94 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,1 - 8,0 (m, 4H).

4. NMR liuottimessa A: 3,6 - 4,0 (m, 6H); 4,39 (t, 2H); 5,17 (d, 1H); 5,87 (d, 1H); 7,02 (s, 1H).

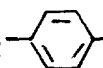

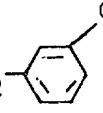
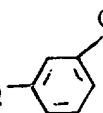
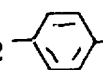
Esimerkit 104-116

Esimerkeissä 57-65 esitetty yleinen menetelmä toistettiin käyttäen sopivia 3-aminometyylikefalosporiini- ja 4-halogeenipyridiniojohdannaisia lähtöaineena ja tällöin

5 saatiin seuraavat yhdisteet:



<u>Esimerkki</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Saanto %</u>	<u>Alaviitteet</u>
104	-C(CH ₃) ₂ COOH	-CH ₂ -	29	1, 2, 3, 4, 5
105	-C(CH ₃) ₂ COOH	-CH ₂ -	43	1, 6, 3, 4, 7
106	-C(CH ₃) ₂ COOH	-CH ₂ -	31	1, 8, 3, 4, 9
107	-C(CH ₃) ₂ COOH	-CH ₂ -	32	1, 10, 3, 4, 11, 12
108	-C(CH ₃) ₂ COOH	-CH ₂ -	37	1, 13, 3, 4, 14

<u>Esimerkki</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Saanto %</u>	<u>Alaviitteet</u>
109	-C(CH ₃) ₂ COOH	-CH ₂ -  -COOH	36	15, 3, 4, 16
110	-C(CH ₃) ₂ COOH	-CH ₂ -  -NO ₂	23	1, 17, 18
111	-CH ₃	-CH ₂ -  -OCH ₃	32	19, 4, 20
112	-CH ₃	-CH ₂ -  -CO ₂ C ₂ H ₅	20	19, 4, 21
113	-CH ₃	-CH ₂ -  -F	52	22, 23, 24
114	-C(CH ₃) ₂ COOH	-CH ₂ OCH ₂ OCH ₃	22	25, 19, 26, 27
115	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ OCH ₃	38	22, 28, 29

Alaviitteet

1. Lähtöainetta voitiin valmistaa seuraavalla yleisellä menetelmällä: Substituoitua bentsyylihalogenidia (0,04 moolia) ja 4-pyridonia (0,04 moolia) kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen vedettömässä asetonissa kidevedettömän natriumkarbonaatin (0,08 moolia) läsnäollessa 3 tuntia. Seos suodatettiin, suodos haihdutettiin ja jäänös puhdistettiin kromatografian avulla. Puhdistettua tuotetta (0,01 moolia) käsiteltiin vedettömässä tolueenissa (15 ml) tolueeni-p-sulfonyylikloridin (0,01 moolia) kanssa välillä 140-150^o 10 minuuttia. Jäähdytyksen jälkeen liuotin

dekantoitiin jäljelle jäävästä öljystä. Öljyä trituroitiin vedettömän tolueenin ja vedettömän eetterin kanssa, kuivattiin tyhjössä ja käytettiin ilman enempää puhdistusta.

5 2. Lähtöaineena oli 4-kloori-1-(2-syanobentsyyli)pyridiniumtolueeni-p-sulfonaatti.

3. Reaktio suoritettiin asetonitriili/vesi-seoksessa (1:1 til./til.) 18 tunnin ajan.

10 4. Puhdistus suoritettiin keskinkertaisen paineen käsittävällä kromatografialla käyttäen Merck'in Lichoprep RP18-hartsia ja eluenttina asetonitriili/vesi-seosta (7:3 til./til.).

15 5. NMR. liuottimessa A: 1,4 (s, 6H); 3,5 (br d, 2H); 4,3 (d, 2H); 5,1 (d, 1H); 5,4 (s, 2H); 5,8 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,8 - 8,2 (m, 8H).

6. Lähtöaineena oli 4-kloori-1-(3-metoksibentsyyli)pyridiniumtolueeni-p-sulfonaatti. NMR CDCl₃:ssa : 3,8 (s, 3H); 4,9 (s, 2H); 6,4 (d, 2H); 6,8 (m, 3H); 7,3 (m, 3H).

20 7. NMR liuottimessa A: 1,46 (s, 6H); 3,54 (q, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,34 (q, 2H); 5,16 (d, 1H); 5,32 (d, 1H); 5,88 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,84 - 8,6 (m, 8H).

25 8. Lähtöaineena oli 4-kloori-1-(3-etoksikarbonylibentsyyli)pyridiniumtolueeni-p-sulfonaatti. NMR CDCl₃:ssa : 1,35 (t, 3H); 4,35 (q, 2H); 4,95 (s, 2H); 6,3 (d, 2H); 7,4 (m, 4H); 7,9 (m, 2H).

9. NMR liuottimessa A: 1,0 - 1,6 (s, t, 9H); 3,5 (q, 2H); 4,32 (q, q, 4H); 5,12 (d, 1H); 5,44 (s, 2H); 5,92 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,88 - 7,4 (brm, 2H); 7,6 (d, 2H); 7,96 (d, 2H); 8,16 - 8,6 (brm, 2H).

30 10. Lähtöaineena oli 4-kloori-1-(4-fluoribentsyyli)pyridiniumtolueeni-p-sulfonaatti; sp. 140-145^o.

11. Jatkopuhdistus suoritettiin kromatografian avulla käyttäen HP20-hartsia ja eluenttina vesi/asetonitriili-seosta (7:3 til./til.).

35 12. NMR liuottimessa A: 1,43 (s, 6H); 3,41 (d, 1H); 3,58 (d, 1H); 4,22 (d, 1H); 4,36 (d, 1H); 5,13 (d, 1H); 5,3 (s, 2H); 5,83 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,8 - 8,4 (m, 8H).

13. Lähtöaineena oli 4-kloori-1-(4-metyyli)pyridiniumtolueeni-p-sulfonaatti; sp. 124-127°.

14. NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 6H); 2,25 (s, 3H); 3,45 (q, 2H); 4,3 (brq, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 5,75 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,8 - 8,4 (m, 8H).

15. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla 4-klooripyridiiniä 4-karboksibentsylibromidin kanssa asetonissa, jolloin saatiin 4-kloori-1-(4-karboksibentsyyli)pyridiniumbromidia. NMR d_6 DMSO:ssa : 5,9 (s, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,9 (d, 2H); 8,35 (d, 2H); 9,2 (d, 2H).

16. NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 6H); 3,25 (q, 2H); 4,3 (q, 2H); 5,1 (d, 1H); 5,4 (s, 2H); 5,75 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,8 - 7,2 (brm, 2H); 7,4 (d, 2H); 7,9 (d, 2H); 8,1 - 8,4 (brm, 2H).

17. Lähtöaineena oli 4-kloori-1-(4-nitrobentsyyli)pyridiniumkloridi. NMR $CDCl_3$:ssa : 5,3 (s, 2H); 6,3 (d, 2H); 7,6 (m, 4H); 8,25 (d, 2H).

18. NMR liuottimessa A: 1,5 (s, 6H); 3,5 (q, 2H); 4,35 (q, 2H); 5,1 (d, 1H); 5,5 (s, 2H); 5,75 (d, 2H); 6,7 (s, 1H); 6,8 - 7,2 (m, 2H); 7,55 (d, 2H); 8,2 (d, 4H).

19. Reaktio suoritettiin vedessä 18 tunnin ajan.

20. NMR liuottimessa A: 3,45 (q, 2H); 3,7 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 4,25 (q, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,2 (s, 2H); 5,7 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,8 - 8,4 (m, 8H).

21. NMR liuottimessa A: 1,3 (t, 3H); 3,4 (q, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,3 (q, 4H); 5,05 (d, 1H); 5,4 (s, 2H); 5,7 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,8 - 8,5 (m, 8H).

22. Reaktioaika 18 tuntia.

23. Puhdistus kromatografian avulla käyttäen CHP20P-hartsia ja eluenttina vesi/asetonitriili-seosta (7:3 til./til.).

24. NMR liuottimessa A: 3,45 (q, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,3 (q, 2H); 5,05 - 5,2 (d, s, 3H); 3,7 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,8 - 8,4 (m, 8H).

25. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla 4-klooripyridiiniä 1-metoksi-2-kloorimetoksietaanin kanssa eetterissä, jolloin saatiin 4-kloori-1-(2-metoksietok-

si)metyylipyridiniumbromidia. NMR . D₂O:ssa: 3,4 (s, 3H); 3,7 (m, 4H); 6,0 (s, 2H); 8,25 (d, 2H); 9,05 (d, 2H).

26. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla käyttäen okta-
5 tadekyyllisilaanipylvästä ja eluenttina MeOH/vesi/HOAc-seosta (35:64:1 til./til./til.).

27. NMR liuottimessa A: 1,44 (brs, 6H); 3,2 (s, 3H); 3,4 - 3,68 (m, 6H); 4,36 (q, 2H); 5,16 (d, 1H); 5,47 (s, 2H); 5,86 (d, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,05 (t, 1H); 8,28 (q, 2H).

10 28. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla käyttäen okta-
desyyllisilaanipylvästä ja eluenttina MeOH/vesi/HOAc-seosta (20:79:1 til./til./til.).

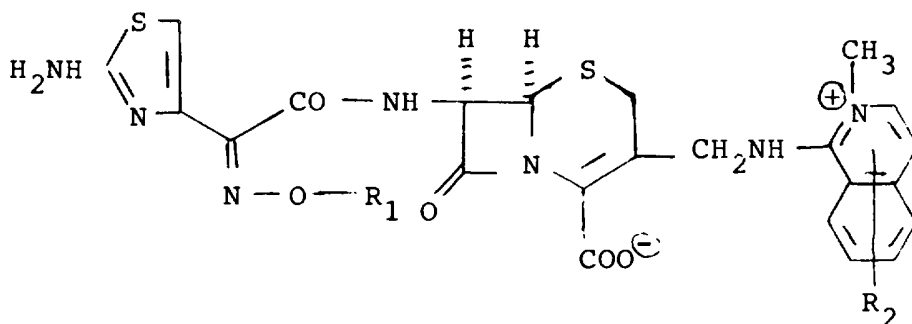
29. NMR liuottimessa C: 3,1 (s, 3H); 3,4 (m, 6H); 3,75 (s, 3H); 4,22 (brs, 2H); 5,0 (d, 1H); 5,17 (d, 2H);
15 5,6 (d, 1H); 6,3 (d, 2H); 6,66 (s, 1H); 6,89 (t, 1H); 7,8 (d, 2H).

Esimerkit 116-121

Hämmennettyyn suspensioon, joka sisälsi 3-aminome-
20 tyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-metoksi-iminoase-
tamido)-kef-3-emi-4-karboksyylihappoa (0,5 millimoolia) ve-
dessä (3 ml) ja asetonitriilissä (1 ml), lisättiin natriumbi-
karbonaattia (1,5 millimoolia). Kun kirkas liuos oli muodos-
tunut, lisättiin siihen l-bromi-2-metyyli-isokinoliniumtet-
25 rafluoriboraattia (0,5 millimoolia). 30 minuutin jälkeen
lisättiin HOAc (1,5 millimoolia) ja tuote erotettiin HP20-
pylväessä käyttäen asetonitriili/vesi-seoksella suoritettua
gradienttieluointia. Käyttäen tätä yleistä menetelmää ja
sopivia halogeeni-isokinoliniumlähtöaineita valmistettiin
seuraavat yhdisteet:

30

35



<u>Esimerkki</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Saanto %</u>	<u>Alaviitteet</u>
116	-C(CH ₃) ₂ COOH	H	15	1, 2, 3
117	-CH ₃	H	58	4
118	-C(CH ₃) ₂ COOH	4-Br	28	5, 6
119	-CH ₃	4-Br	52	7
120	-C(CH ₃) ₂ COOH	5-NO ₂	24	8, 9

15 Alaviitteet

1. Reaktio suoritettiin vedessä.

2. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla 1-bromi-isokinoliinia trimetyylioksoniumtetrafluoriboraatin kanssa CH₂Cl₂:ssa, jolloin saatiin 1-bromi-2-metyyli-isokinoliniumtetrafluoriboraattia; sp. 162^o.

3. NMR liuottimessa A: 1,45 (s, 6H); 3,7 (s, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,8 (d, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,4 - 8,0 (m, 4H); 8,35 (d, 1H);

4. NMR liuottimessa A: 3,7 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 4,85 (d, 2H); 5,1 (d, 2H); 5,8 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,6 - 8,0 (m, 4H); 8,4 (d, 1H).

5. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla 1-bromi-isokinoliinia HBr:n kanssa, jolloin saatiin 1,4-dibromi-isokinoliinia (sp. 95-96^o), jonka jälkeen tämä yhdiste reagoitettiin trimetyylioksoniumtetrafluoriboraatin kanssa CH₂Cl₂:ssa, jolloin saatiin 1,4-dibromi-2-metyyli-isokinoliniumtetrafluoriboraattia. NMR liuottimessa A: 3,5 (s, 3H); 7,2 - 8,4 (m, 5H).

6. NMR liuottimessa A: 1,45 (s, 6H); 3,7 (s, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,8 (d, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,7 - 8,5 (m, 5H).

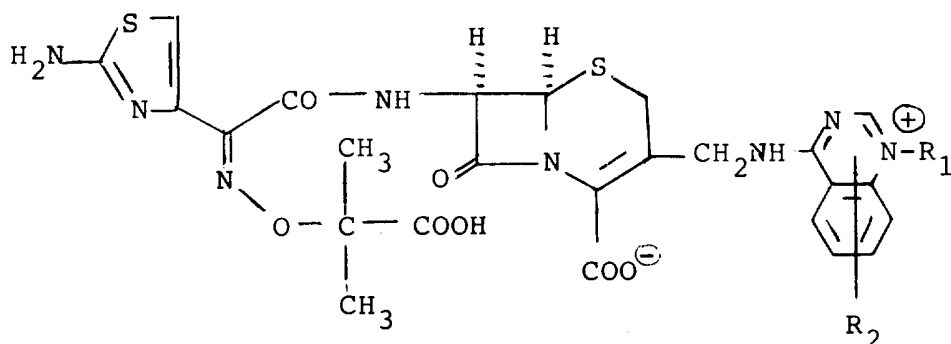
7. NMR liuottimessa A: 3,7 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 4,85 (d, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,7 - 8,5 (m, 5H).


8. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla 1-bromi-isokinoliinia väkevässä H_2SO_4 :ssä 0° :ssa KNO_3 :n kanssa. Jatkokäsittelyssä reaktioseosta käsiteltiin veden, $NaHCO_3$:n ja EtOAc:n kanssa, jolloin saatiin 1-bromi-5-nitrokinoliinia, s.p. 187-188 $^\circ$. Tämän yhdisteen reagoittaminen trimetyylioksoniumtetrafluoriboraatin kanssa CH_2Cl_2 :ssa antoi epäpuhdasta 1-bromi-2-metyyli-5-nitroisokinoliniumtetrafluoriboraattia, jota käytettiin sellaisenaan. NMR liuottimessa A: 3,5 (s, 3H); 7,7 - 8,7 (m, 5H).

9. NMR liuottimessa A: 1,45 (m, 6H); 3,7 (s, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,83 (q, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,73 (s, 1H); 7,7 - 8,7 (m, 5H).

Esimerkit 121-125

20 Hämmennettyyn suspensioon, joka sisälsi 3-aminometyyli-7- β -(3-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido β kef-3-emi-4-karboksyylihappoa (240 mg, 0,5 millimoolia) ja trietyyliamiinia (200 μ l, 1,4 millimoolia) EtOH:ssa (10 ml) ja jonka lämpötila oli 25 $^\circ$, lisättiin 1-metyyli-4-metyyli-tiokinatsoliniumjodidia (160 mg, 0,5 millimoolia). 1,5 tunnin kuluttua liuos haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jäännös liuotettiin veteen (10 ml), liuos hapotettiin käyttämällä ylimäärin 5 %:ista (til./til.) HOAc:n vesiliuosta ja liukenematon aine erotettiin suodattamalla. Suodos lisättiin Diaion HP20-pylväeseen ja tuote puhdistettiin gradienttieluoinnin avulla käyttämällä MeOH. Käyttämällä tätä yleistä menetelmää ja sopivaa kvaternääristä heterosykliä saatiin seuraavat yhdisteet:



<u>Esimerkki</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>Saanto %</u>	<u>Alaviitteet</u>
121	-CH ₃	H	30	1
122	-CH ₂ CH=CH ₂	H	35	2, 3, 4
123	-CH ₃	2-CH ₂ CH ₂ CH ₃	60	5, 6
124	-CH ₃	7-Cl	35	7, 8
125	-CH ₂ - 	H	32	9, 10

Alaviitteet

1. NMR liuottimessa A: 1,42 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 3,55 (q, 2H); 4,0 (s, 3H); 4,8 (q, 2H); 5,1 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,85 (t, 1H); 8,0 (d, 1H); 8,12 (t, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,95 (s, 1H).

2. Sakka liuotettiin uudelleen minimaaliseen määrään laimeata HOAc (5-%:inentil./til. vedessä) ja tuote erotettiin kromatografian avulla käyttämällä Diaion CHP 20-hartsia ja eluomalla käyttäen suurenevia määriä MeOH vedessä. Sopivat fraktiot yhdistettiin, MeOH poistettiin haihuttamalla ja jäännös kuivattiin jäädyttämällä.

3. Kinatsoliniumsuoletta voitiin valmistaa seuraavalla tavalla. Liuosta, joka sisälsi 4-metyylitiokinatsoliinia (1,76 g, 10 millimoolia) ja allylibromidia (5,0 ml, 60 millimoolia) asetonitriilissä (10 ml), kuumennettiin palautus-
 5 jäädyttäjää käyttäen 4 tuntia. Jäähdytettäessä erottui kvaternäärin suolan kiteitä, jotka suodatettiin erilleen ja pestiin eetterillä. NMR d_6 DMSO:ssa : 2,9 (s, 3H); 5,3 - 5,6 (kompleksi, 4H); 5,95 - 6,4 (m, 1H); 7,9 - 8,5 (kompleksi, 4H); 9,9 (s, 1H).

10 4. NMR liuotuksessa A: 1,41 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 3,5 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 4,64 (d, 1H); 4,99 (d, 1H); 5,1 (d, 1H); 5,15 (m, 2H); 5,31 (m, 2H); 5,84 (d, 1H); 6,06 (m, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,95 (m, 1H); 8,06 (m, 1H); 8,55 (m, 1H); 8,97 (s, 1H).

15 5. Lähtöainetta voitiin valmistaa seuraavalla tavalla. Seosta, jossa oli 2-propyylikinatsol-4-onia ja 2,4-bis-(4-metoksifenyyli)-2,4-ditiokso- P^5, P^5 -1,3,2,4-ditiafosfetaania (Lawesson'in reagenssi) (5,7 g) dimetoksietaanissa (100 ml), hämmennettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen
 20 4 tuntia. Sakka erotettiin jäähdytetyistä seoksesta ja kiteytettiin uudelleen EtOH:sta, jolloin saatiin 2-propyyli-4-merkaptokinatsoliinia. NMR d_6 DMSO:ssa : 1,15 (t, 3H); 1,9 (m, 2H); 2,8 (t, 3H); 7,4 - 8,75 (kompleksi, 4H).

25 Seosta, jossa oli 2-propyyli-4-merkaptokinatsoliinia (3,3 g) ja natriumhydroksidia (0,68 g) vedessä (7 ml), hämmennettiin 10 minuuttia 25° :ssa. Metyylijodidia (1,1 ml) lisättiin ja hämmentämistä jatkettiin tunnin ajan. Sakka kiteytettiin uudelleen heksaanista, jolloin saatiin 4-metyylitio-2-propyylikinatsoliinia. NMR $CDCl_3$:ssa: 1,1
 30 (t, 3H); 1,95 (m, 2H); 2,7 (s, 3H); 3,0 (t, 2H); 7,2 - 8,1 (kompleksi, 4H).

Liuosta, joka sisälsi 2-propyyli-4-metyylitiokinatsoliinia (1,08 g) metyyliijodidissa (5 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen 18 tuntia. Kiinteä aine erotettiin jäähtyneestä seoksesta ja pestiin eetterillä, jolloin saatiin 1-metyyli-4-metyylitio-2-propyylikinatsoli-

35

niumjodidia. NMR d_6 DMSO:ssa : 1,15 (t, 3H); 2,0 (m, 2H); 2,9 (s, 3H); 3,35 (t, 2H); 4,3 (s, 3H); 7,9 - 8,6 (kompleksi, 4H).

5 6. NMR liuottimessa A: 1,0 (t, 3H); 1,4 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 1,8 (m, 2H); 3,03 (t, 2H); 3,53 (q, 2H); 3,96 (s, 3H); 4,56 (d, 1H); 5,04 (d, 1H); 5,06 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,6 - 8,5 (kompleksi, 4H).

10 7. Lähtöainetta voitiin valmistaa toistamalla alaviitteen 5 ensimmäinen, toinen ja kolmas osa käyttäen 7-kloorikinatsol-4-onia, jolloin saatiin 7-kloori-4-merkaptokinatsoliinia, 7-kloori-4-metyylitiokinatsoliinia, 7-kloori-4-metyylitiokinatsoliinia [NMR $CDCl_3$:ssa : 2,7 (s, 3H); 7,4 - 8,1 (kompleksi, 3H); 8,95 (s, 1H)] ja 7-kloori-1-metyyli-4-metyylitiokinatsoliniumjodidia
15 [NMR d_6 DMSO:ssa : 2,9 (s, 3H); 4,3 (s, 3H); 8,0 - 8,6 (kompleksi 3H); 9,7 (s, 1H)].

20 8. NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 3,53 (q, 2H); 3,97 (s, 3H); 4,62 (d, 1H); 4,96 (d, 1H); 5,09 (d, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,9 - 8,9 (kompleksi, 4H).

25 9. Lähtöainetta voitiin valmistaa toistamalla alaviitteen 5 ensimmäinen osa käyttäen 4-metyylitiokinatsoliinia, jolloin saatiin 1-bentsyyli-4-metyylitiokinatsoliniumkloridia, NMR d_6 DMSO:ssa : 2,9 (s, 3H); 6,2 (s, 2H); 7,2 - 8,5 (kompleksi, 9H); 10,15 (s, 1H).

30 10. NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 3A); 1,43 (s, 3H); 3,6 (q, 2H); 4,66 (d, 1H); 5,02 (d, 1H); 5,1 (d, 1H); 5,75 (s, 2H); 5,84 (d, 1H); 7,32 (m, 5H); 7,75 - 8,55 (kompleksi, 4H); 9,18 (s, 1H).

Esimerkit 126-130

Esimerkeissä 57-65 esitetty menetelmä toistettiin käyttämällä sopivia lähtöaineita, jolloin saatiin seuraavat yhdisteet:

4,73 (s, 2H); 4,4 (d, 1H); 4,16 (d, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,6 (d, 1H) ja 3,34 (d, 1H).

2. NMR liuottimessa A: 8,3 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,01 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 6,75 (s, 1H);
5 5,75 (d, 1H); 5,1 (d, 1H); 4,44 (d, 1H); 4,2 (d, 1H);
3,6 - 4,0 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,6 (d, 1H); 3,32 (d, 1H); 0,95 - 1,3 (m, 4H).

3. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla 1-etyyli-2-metyyli-4-kinoliinia tolueeni-p-sulfonyylikloridin
10 kanssa, jolloin saatiin 4-kloori-1-etyyli-2-metyylikilonium-tolueeni-p-sulfonaattia.

4. NMR liuottimessa A: 7,3 - 8,65 (m, 5H);
6,76 (s, 1H); 5,72 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 4,56 (br, 2H);
4,32 (q, 2H); 3,6 (d, 1H); 3,35 (d, 1H); 2,78 (s, 3H);
15 1,42 (s, 6H); 1,38 (t, 3H).

5. Lähtöainetta valmistettiin seuraavalla tavalla. Liuosta, joka sisälsi 4-amino-2-metyylikinoliinia (5,0 g) ja allylibromidia (3,32 ml) nitrobentseenissä (13,7 ml), hämmennettiin 100^o:ssa tunnin ajan. Reaktio-
20 seos jäädytettiin 5^o:n alapuolelle ja saatu sakka erotettiin suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin. Tämän aineen suspensiota 1-n NaOH:n vesiliuoksessa (75 ml) hämmennettiin 100^o:ssa 3,5 tuntia. Jäähdytetty seos uutettiin EtOAc:llä (2 x 75 ml) ja yhdistetyt uutokset pestiin,
25 kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1-allyyli-2-metyyli-4-kinoliinia. Tämän yhdisteen reagoittaminen tolueeni-p-sulfonyylikloridin kanssa antoi 1-allyyli-4-kloori-2-metyylikinoliniumtolueeni-p-sulfonaattia.

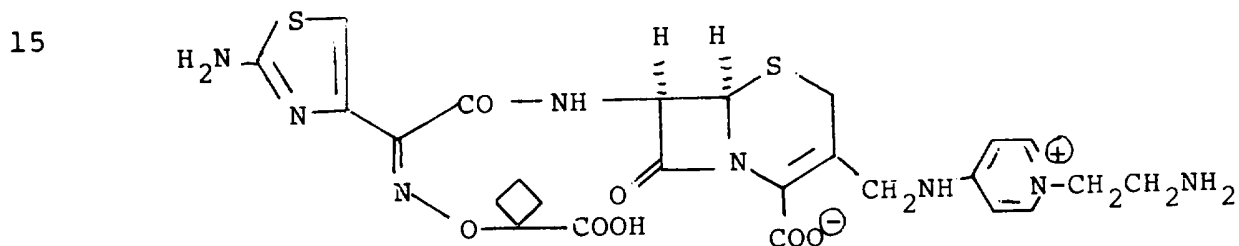
6. NMR liuottimessa A: 8,46 (d, 1H); 7,8 -
30 7,95 (m, 2H); 7,65 (t, 1H); 7,22 (s, 1H); 6,73 (s, 1H);
6,05 (m, 1H); 5,72 (d, 1H); 5,04 (d, 1H); 5,2 (d, 1H);
5,1 (br, 1H); 4,8 (d, 1H); 4,75 (d, 1H); 4,56 (d, 1H);
4,52 (d, 1H); 3,55 (d, 1H); 3,4 (d, 1H); 2,63 (s, 3H);
1,4 (s, 6H).

35 7. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla 1,2-dimetyyli-6-fluori-4-kinolonia tolueeni-p-sulfonyylikloridin kanssa, jolloin saatiin 4-kloori-1,2-dimetyyli-6-fluorikinoliniumtolueeni-p-sulfonaattia.

8. NMR liuottimessa A: 7,7 - 8,6 (m, 3H);
7,04 (s, 1H); 6,72 (s, 1H); 5,82 (d, 1H); 5,13 (d, 1H);
4,54 (br, 2H); 4,0 (s, 3H); 3,56 (br, 2H); 2,72 (s, 3H);
1,4 (s, 6H).

5 Esimerkki 131

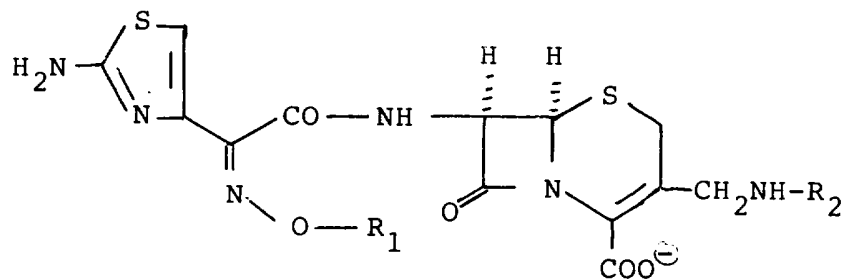
Esimerkissä 67a esitetty menetelmä toistettiin käyttäen lähtöaineena 1-((Z)-2-t-butoksykarbonyyliaminoetyyli)-4-klooripyridiniumtolueeni-p-sulfonaattia. Reaktioseoksesta saatua jäännöstä käsiteltiin TFA:n kanssa 10 minuuttia,
10 haihdutettiin, jäännös laimennettiin vedellä ja tuote puhdistettiin kromatografian avulla, jolloin saatiin 38 %:n saanto seuraavaa yhdistettä:



25 NMR liuottimessa B: 1,9 (m, 2H); 2,4 (m, 4H);
3,3 (m, 2H); 3,4 (d, 1H); 3,6 (d, 1H); 4,2 (d, 1H); 4,3
(d,m, 3H); 5,15 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,05
(d,m, 2H); 8,0 (d, 1H); 8,2 (d, 1H).

Esimerkit 132-135

30 Esimerkeissä 16-22 tai 23-52 esitetty yleinen menetelmä toistettiin käyttäen lähtöaineena sopivaa klooriheterosykliä ellei toisin ole mainittu ja valmistettiin seuraavat yhdisteet:



10

Esi- merkki	R ₁	R ₂	Saanto %	Ala- viitteet
132	-C(CH ₃) ₂ COOH		4	1, 2
15 133	-C(CH ₃) ₂ COOH		NH 36 NH ₂	3, 4, 5
20 134	-CH ₃		100	6, 7, 8, 9
135	-C(CH ₃) ₂ COOH		33	10, 11, 12

25

Alaviitteet

30 1. HPLC eluenttina vesi/MeOH/HOAc (74:25:1 til./til./til.).

2. NMR liuottimessa B: 3,4 - 3,7 (m, 2H); 4,5 - 4,8 (m, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 8,5 (d, 1H); 9,4 (s, 1H).

3. HPLC eluenttina vesi/MeOH/HOAc (89:10:1 til./til./til.).

4. NMR liuottimessa B: 1,56 (s, 6H); 3,4 (d, 1H); 3,66 (d, 1H); 4,38 (s, 2H); 5,16 (s, 2H); 5,14 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 6,9 - 7,2 (m, 2H); 8,0 - 8,4 (m, 2H).

5. Lähtöainetta saatiin reagoittamalla 4-metyyli-
tiopyridiiniä 2-klooriasetamidiinihydrokloridin kanssa
EtOH:ssa palautusjäähdyttäjää käyttäen 18 tuntia, jolloin
10 saatiin 1-amidinometyyli-4-metyylitiopyridiniumkloridia.

NMR liuottimessa B: 2,71 (s, 3H); 5,6 (s, 2H); 7,98 (d, 2H); 8,84 (d, 2H). Tämän yhdisteen hapetus metaklooriperbentsoehapolla CH_2Cl_2 :ssa 0° :n ja ympäristön lämpötilan välillä viiden tunnin ajan antoi 1-amidinometyyli-4-
15 metyylisulfinyyli-pyridiniumkloridia. NMR liuottimessa B: 2,99 (s, 3H); 8,6 (d, 2H); 9,38 (d, 2H).

6. Reaktio suoritettiin käyttämällä 1-/2-(t-butoksi-karboonyliamino)etyyli/-4-klooripyridiniumtolueeni-p-sulfo-
naattia. Saanto 40 %.

7. HPLC eluenttina vesi/MeOH/HOAc (59:40:1 til./til./til.).

8. Puhdistettua tuotetta käsiteltiin CH_2Cl_2 /TFA-seoksella 1:2 til./til. 30 minuuttia. Reaktioseos kaadettiin eetteriin.

9. NMR liuottimessa B: 3,2 - 3,6 (m, 4H); 3,96 (s, 3H); 4,1 - 4,6 (m, 4H); 5,15 (d, 1H); 5,77 (d, 1H); 7,07 (s, 1H); 6,9 - 7,3 (m, 2H); 8,0 - 8,4 (m, 2H).

10. HPLC eluenttina vesi/MeOH/HOAc (54:45:1 til./til./til.).

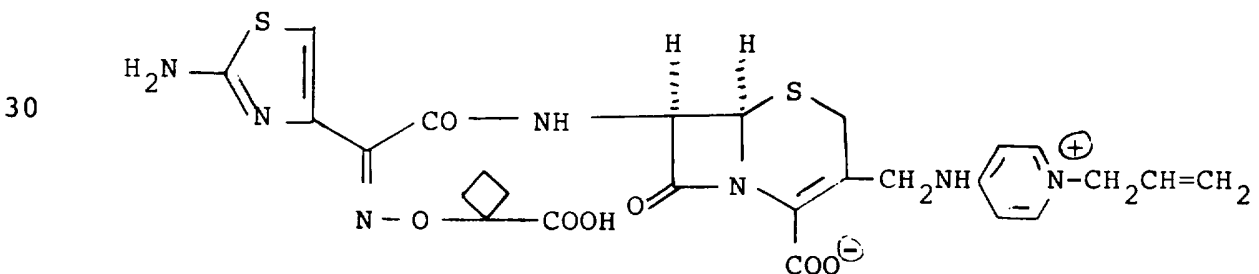
11. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H); 3,4 - 3,36 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,4 - 4,6 (m, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 5,4 (s, 2H); 7,1 (s, 1H); 7,0 - 7,2, 8,2 - 8,4 (m, m, 3H); 7,8 - 8,3 (m, 4H).

12. Lähtöainetta valmistettiin reagoittamalla 4-nitro-3-hydroksipyridiini-N-oksidia asetyylikloridin kanssa palautusjäähdyttäjää käyttäen yhden tunnin ajan. Raaka tuote puhdistettiin nopealla kromatografialla käyttäen pihappogeeliä ja eluenttina $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -seosta (7:3 til./til.), jolloin saatiin 4-kloori-3-hydroksipyridiini-N-oksidia. Tämän yhdisteen pelkistäminen Raney-nikkelin ja vedyn avulla ympäristön lämpötilassa kahden tunnin ajan MeOH:ssa antoi 4-kloori-3-hydroksipyridiiniä. Tämä yhdiste reagoitettiin NaH:n kanssa DMSO:ssa 50° :ssa, reaktioseos jäähdytettiin ja sitä käsiteltiin 4-nitrobentsyylibromidin kanssa tunnin ajan. Reaktioseosta käsiteltiin edelleen vedellä ja eetterillä ja tuotetta käsiteltiin HCl/eetteriseoksella, jolloin saatiin 4-kloori-3-(4-nitrobentsyylioksi)pyridiinihydrokloridia. Vapaan emäksen reagoittaminen ylimäärin käytetyn metyylijodidin kanssa ympäristön lämpötilassa 24 tuntia antoi 4-kloori-1-metyyli-3-(4-nitrobentsyylioksi)pyridiniumjodidia.

NMR d_6 DMSO:ssa : 4,35 (s, 3H); 5,6 (s, 2H); 7,7 (d, 2H); 8,3 (d, 2H); 8,4 (d, 1H); 8,7 (d, 1H); 9,15 (s, 1H).

Esimerkki 136

Esimerkeissä 57-65 esitetty yleinen menetelmä toistettiin ja tällöin saatiin 77 %:n saanto seuraavaa yhdistettä:



2. NMR liuottimessa A: 1,67 (br, 4H); 2,05
 (br, 4H); 3,23 (d, 1H); 3,53 (d, 1H); 4,2 (d, 1H);
 4,45 (d, 1H); 4,74 (d, 1H); 5,02 (d, 1H); 5,1 -5,3
 (m, 2H); 5,65 (d, 1H); 5,8 - 6,1 (m, 1H); 6,73
 5 (s, 1H); 6,97 (br, 1H); 7,28 (br, 1H); 8,07 (br, 2H).

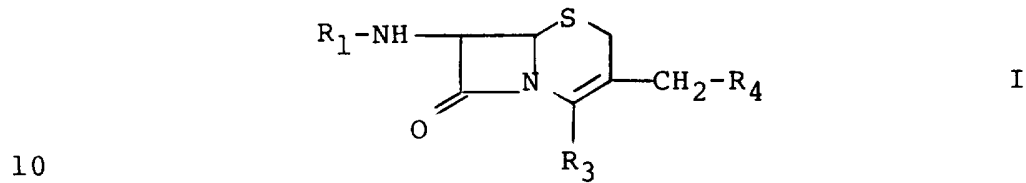
Lähtöainetta valmistettiin kondensoimalla 2-[(Z)-
 1-t-butoksikarbonyyli)syklopent-1-yyli]oksi-imino-2-(2-
 trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikkahappoa ja 7-amino-3-at-
 sidometyylikef-3-emi-4-karboksyylihappoa käyttäen esimer-
 10 kin 66 alaviitteen 3 menetelmää, jolloin saatiin 3-atsi-
 dometyyli-7-(2-[(Z)-1-t-butoksikarbonyyli)syklopent-
 1-yylioksi-imino]-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido)kef-3-3mi-4-karboksyylihappoa, jolla oli seuraava

NMR CDCl_3 :ssa : 1,38 (s, 9H); 1,72 (br, 4H); 2,06
 15 (br, 4H); 3,3 (d, 1H); 3,54 (d, 1H); 3,87 (d, 1H);
 4,34 (d, 1H); 5,03 (d, 1H); 5,82 (q, 1H); 6,69 (s, 1H);
 7,27 (s, 15H); 8,18 (d, 1H).

Atsidometyyliyhdiste pelkistettiin jatkamalla edel-
 lä mainittua menetelmää 3-aminometyyliyhdisteeksi, joka
 20 puhdistettiin kromatografian avulla käyttämällä XAD-2-hart-
 sia ja yhdistettä käytettiin ilman täydellistä tunnistamis-
 ta.

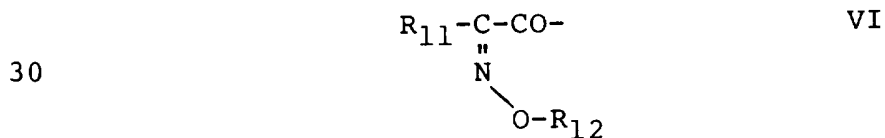
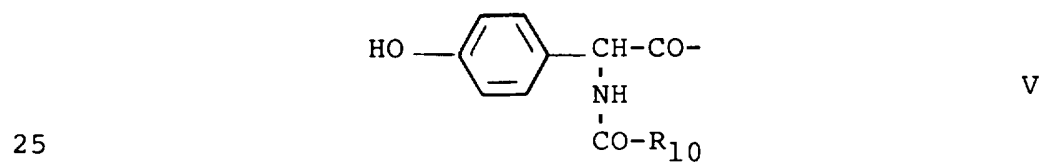
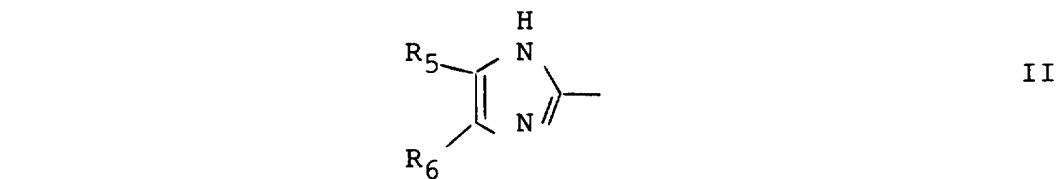
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten substi-
 tuoitujen 3-aminometyylikefalosporiinien valmistamiseksi,
 5 joilla on kaava I



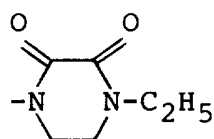
jossa R₃ on kefalosporiinikemiassa tavanomainen C-4-substi-
 tuentti;

R₁ on ryhmä, jolla on kaava II, V tai VI:
 15



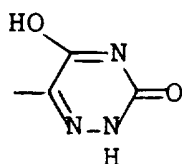
joissa R₅ ja R₆ merkitsevät itsenäisesti vetyä tai metyy-
 liä;

35 R₁₀ on ryhmä, jolla on kaava VII tai VIII:



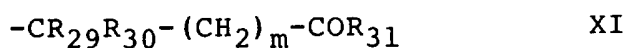
VII

5



VIII

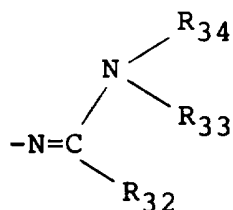
- 10 R_{11} on 2-aminotiatsol-4-yyli tai 2-amino-oksatsol-4-yyli, kumpikin valinnaisesti substituoituna 5-asemassa fluorilla, kloorilla tai bromilla,
 R_{12} on vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-8} -sykloalkyyli, C_{3-8} -sykloalkyyli- C_{1-3} -alkyyli, C_{3-6} -alkenylyli, C_{3-6} -alkynylyli,
 15 halogeeni- C_{1-3} -alkyyli, hydroksi- C_{2-6} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi- C_{2-4} -alkyyli, amino- C_{2-6} -alkyyli, syaani- C_{1-5} -alkyyli, atsido- C_{1-4} -alkyyli, karbamoyyli- C_{1-4} -alkyyli, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli, 5-metyyli-iso-oksatsol-3-yylimetyyli-
 20 kaava XI



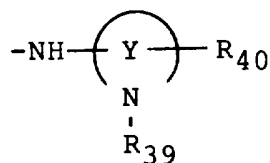
- jossa m on 0-3, R_{29} on vety tai C_{1-3} -alkyyli, R_{30} on vety tai C_{1-3} -alkyyli tai R_{29} ja R_{30} muodostavat karbosyklisen C_{3-7} -renkaan yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, ja R_{31} on vety tai C_{1-4} -alkoksi;

R_4 on ryhmä, jolla on kaava XII tai XIV:

30

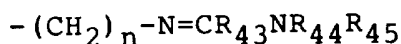


XII



XIV

- 5 joissa R_{32} on vety, C_{1-6} -alkyyli, fenyyli tai karboksi-
 C_{1-6} -alkyyli; R_{33} on vety, C_{1-6} -alkyyli, fenyyli, karbok-
si- C_{1-6} -alkyyli tai syaani ja R_{34} on vety tai C_{1-6} -alkyy-
li tai R_{33} ja R_{34} muodostavat heksahydroatsepiinirenkään
yhdessä sen typpiätomien kanssa, johon ne ovat liittyneet;
10 rengas Y on pyridiini, pyrimidiini, imidatsoli, dihydro-
imidatsoli, tiatsoli tai iso-oksatsoli, joihin kuhunkin
on mahdollisesti fuusioitunut, milloin se on mahdollista,
bentseeni-, syklopentaani- tai sykloheksaanirengas;
 R_{39} on vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli,
15 fenyyli- C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkokskarboneyli- C_{1-6} -alkyyli,
karboksi- C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyllitio- C_{1-6} -alkyyli,
 C_{1-6} -alkoksi- C_{1-6} -alkoksi- C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli-
sulfinyyli- C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, fenyyli- C_{1-6} -
alkoksi, C_{1-6} -alkokskarboneyliamino- C_{1-6} -alkyyli, ami-
20 no- C_{1-6} -alkyyli, karbamoyyli- C_{1-6} -alkyyli, hydroksi-
 C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkanoyyli- C_{1-6} -alkyyli, di- C_{1-6} -
alkyyliamino- C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkanoyyliamino- C_{1-6} -
alkyyli, C_{3-8} -sykloalkyyli, C_{3-6} -alkenyli, amino, fe-
nyyli- C_{1-6} -alkyyli, jonka fenyyliirengas on mahdollises-
25 ti substituoitu syaanilla, C_{1-6} -alkoksilla, C_{1-6} -alkok-
skarboneyllillä, halogeenillä, C_{1-6} -alkyyllillä, nitrol-
la tai karboksilla, tai ryhmä, jolla on kaava

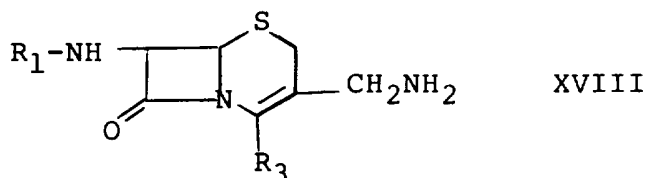


30

- jossa n on 1-4 ja R_{43} , R_{44} ja R_{45} merkitsevät kukin it-
senäisesti vetyä tai C_{1-4} -alkyyliä; ja
 R_{40} on vety tai yksi tai kaksi substituenttia, jotka on
valittu seuraavasta: C_{1-6} -alkyyli, halogeeni- C_{1-6} -alkyy-
35 li, karbamoyyli, halogeeni, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -alkoksi-

karbonyyli-C₁₋₆-alkyyli, amino, 2-aminoetyylitiometyyli, C₁₋₆-alkanoyyliamino-C₁₋₆-metyyli, amino-C₁₋₆-alkyyli, nitro, fenyyli-C₁₋₆-alkyyli ja nitrobentsyylioksi;

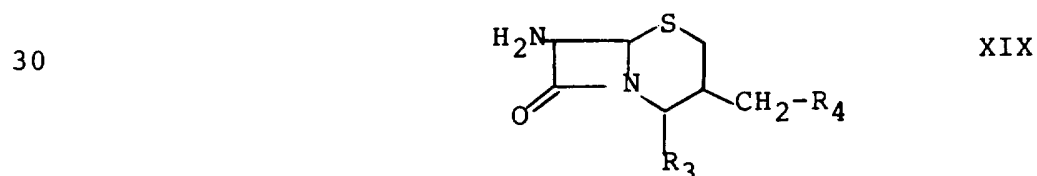
ja, kun kaavan I mukaisessa yhdisteessä ei ole
 5 positiivista varausta, sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, ja siinä tapauksessa, että kaavan I mukaisessa yhdisteessä on karboksi, sen farmaseuttisesti hyväksyttävien emäs-additiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
 10 a) reagoitetaan yhdistettä, jolla on kaava XVIII:



lisäämällä aminoryhmä aktivoituun C=C- tai C=N-sidokseen, joissa on hiilessä radikaali R₅₀, jonka jälkeen eliminoidaan HR₅₀ tuotteesta, jossa R₅₀ on korvattavissa oleva
 20 radikaali;

b) sellaisten yhdisteiden ollessa kysymyksessä, joissa on karboksi- ja/tai aminoradikaali, poistetaan suojaus vastaavalta yhdisteeltä, jossa on suojaava ryhmä relevantin vetyatomien paikalla;

25 c) kysymyksen ollessa yhdisteistä, joissa R₁ on kaavaltaan V tai VI, asyloidaan yhdiste, jolla on kaava XIX:

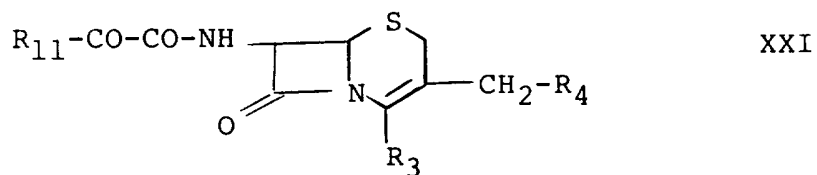


hapolla, jolla on kaava R₅₁-OH, jossa R₅₁- on kaavaltaan
 35 V tai VI, tai sen aktivoitulla johdannaisella;

d) kysymyksen ollessa yhdisteistä, joissa R_1 on kaavaltaan VI, jossa R_{12} on jokin muu kuin vety, reagoitetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on kaavaltaan VI, jossa R_1 on vety, yhdisteen kanssa, jolla on kaava
 5 R_{50} - R_{52} , jossa R_{50} on korvattavissa oleva radikaali ja ja R_{52} on jokin R_{12} :n merkityksistä lukuunottamatta vetyä;

e) kysymyksen ollessa yhdisteistä, joissa R_1 on kaavaltaan VI, reagoitetaan yhdiste, jolla on kaava XXI:

10



15 yhdisteen kanssa, jolla on kaava H_2N-O-R_{12} ;

jonka jälkeen, kun kaavan I mukainen yhdiste saadaan vapaan emäksen tai amfoteerin muodossa, ja halutaan saada suola, reagoitetaan vapaan emäksen tai amfoteerin muodossa oleva kaavan I mukainen yhdiste hapon kanssa,

20 joka antaa farmaseuttisesti hyväksyttävissä olevan anionin, tai kun kaavan I mukaisessa yhdisteessä on karboksi, kaavan I mukainen yhdiste reagoitetaan emäksen kanssa, joka antaa farmaseuttisesti hyväksyttävissä olevan kationin.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,

25 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kefalosporiini-johdannainen, jossa R_1 on kaavaltaan VI, R_3 on karboksi ja R_4 on kaavaltaan XIV.

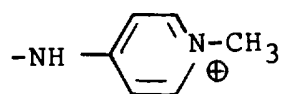
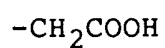
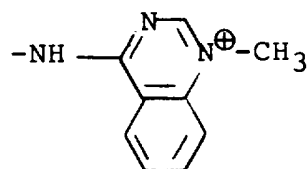
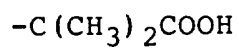
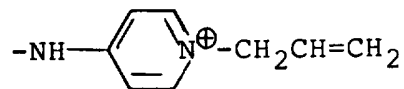
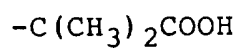
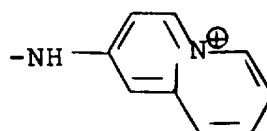
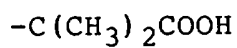
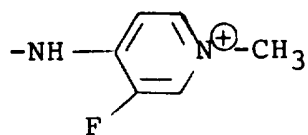
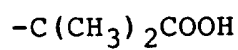
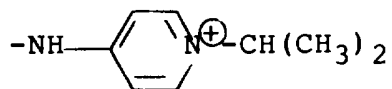
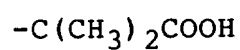
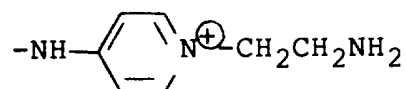
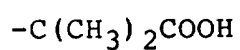
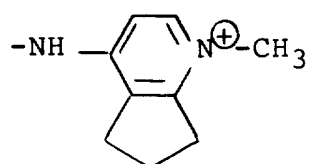
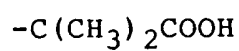
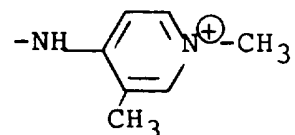
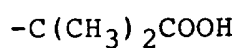
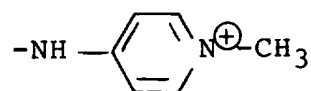
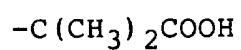
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,

30 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kefalosporiini-johdannaisen, jossa R_{11} on 2-aminotiatsol-4-yyli.

4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen menetelmä,

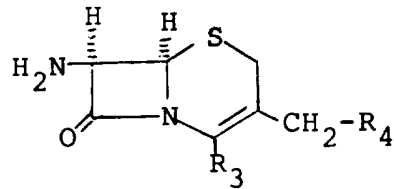
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kefalosporiini-johdannainen, jossa R_{12} on metyyli, etyyli, i-propyyli, allyyli, propargyyli, syklopentyyli, syklopropyyli, metyyli, 2-kloorietyyli, 2-bromietyyli, syanometyyli, 2-sya-

35

-R12-R4

8. Kefalosporiinijohdannainen, tunnettu siitä,
että sillä on kaava XIX:

5

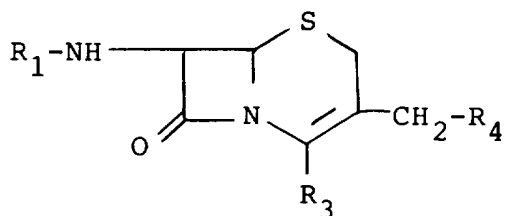


XIX

jossa R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimukses-
10 sa 1, sekä sen happoadditiosuolat.

Patentkrav

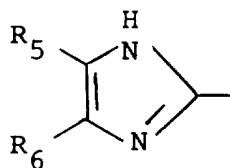
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara substituerade 3-aminometylcefalosporiner med formeln I



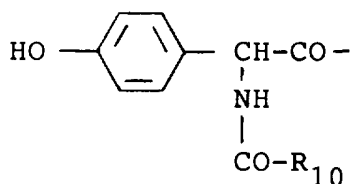
I

vari R_3 är en i cefalosporinkemin sedvanlig C-4-substituent;

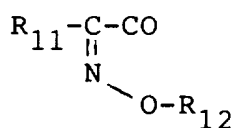
R_1 är en grupp som har formeln II, V eller VI



II



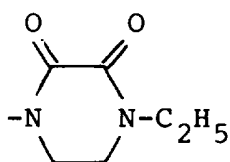
V



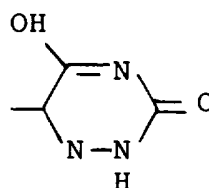
VI

vari R_5 och R_6 oberoende av varandra betecknar väte eller metyl;

R_{10} är en grupp som har formeln VII eller VIII



VII

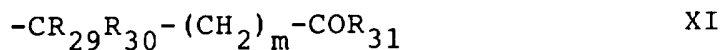


VIII

R_{11} är 2-aminotiazol-4-yl eller 2-amino-oxazol-4-yl, vilka vardera eventuellt substituerats i 5-ställningen med fluor, klor eller brom,

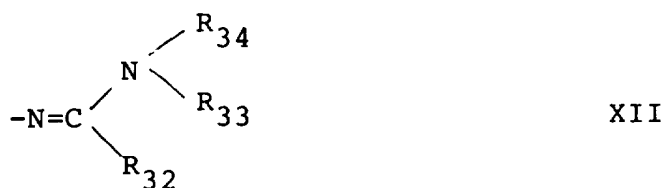
R_{12} är väte, C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{3-8} -sykloalkyl-
 5 C_{1-3} -alkyl, C_{3-6} -alkenyl, C_{3-6} -alkynyl, halogen- C_{1-3} -alkyl, hydroxi- C_{2-6} -alkyl, C_{1-4} -alkoxi- C_{2-4} -alkyl, amino- C_{2-6} -alkyl, cyano- C_{1-5} -alkyl, azido- C_{1-4} -alkyl, karbamoyl- C_{1-4} -alkyl, fenyl- C_{1-4} -alkyl, 5-metylisozazol-3-ylmetyl, 2-(2-karboxifenyltio)etyl eller en grupp som har formeln XI

10

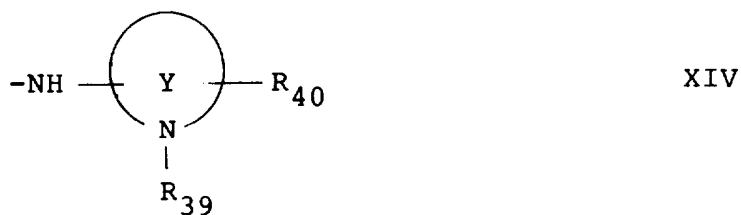


vari m är 0 - 3, R_{29} är väte eller C_{1-3} -alkyl, R_{30} är väte eller C_{1-3} -alkyl eller R_{29} och R_{30} bildar tillsammans
 15 med den kolatomen, vid vilken de är bundna en karbocyklisk C_{3-7} -ring och R_{31} är väte eller C_{1-4} -alkoxi; R_4 är en grupp som har formeln XII eller XIV

20

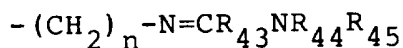


25



vari R_{32} är väte, C_{1-6} -alkyl, fenyl eller karboxi- C_{1-6} -alkyl; R_{33} är väte; C_{1-6} -alkyl, fenyl, karboxi- C_{1-6} -alkyl
 30 eller cyano och R_{34} är väte eller C_{1-6} -alkyl eller R_{33} och R_{34} bildar tillsammans med den kväveatomen vid vilken de är bundna, en hexahydroazepinring; ringen Y är pyridin, pyrimidin, imidazol, dihydroimidazol, tiazol eller isoxazol, vid vilka eventuellt fusionerats, då det är möjligt,
 35 en bensen-, cyklopentan- eller cyklohexanring; R_{39} är väte, C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkoxi- C_{1-4} -alkyl, fenyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxikarbonyl- C_{1-6} -alkyl, karboxi- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -

alkylyltio-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxi-C₁₋₆-alkoxi-C₁₋₆-alkyl,
 C₁₋₆-alkylsulfinyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxi, fenyl-C₁₋₆-
 alkoxi, C₁₋₆-alkoxikarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, amino-C₁₋₆-
 alkyl, karbamoyl-C₁₋₆-alkyl, hydroxi-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-
 5 alkanoyl-C₁₋₆-alkyl, di-C₁₋₆-alkylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-
 alkanoylamino-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl, C₃₋₆-alkanyl,
 amino, fenyl-C₁₋₆-alkyl, vars fenylring eventuellt är
 substituerad med cyano, C₁₋₆-alkoxi, C₁₋₆-alkoxikarbonyl,
 halogen, C₁₋₆-alkyl, nitro eller karboxi, eller en grupp
 10 som har formeln

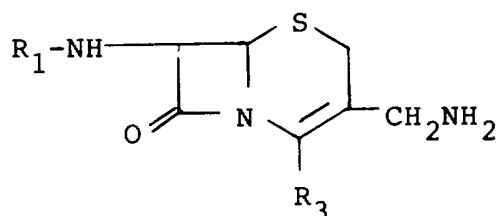


vari n är 1 - 4 och R₄₃, R₄₄ och R₄₅ oberoende av varand-
 15 ra betecknar väte eller C₁₋₄-alkyl; och

R₄₀ är väte eller en eller två substituenten, vilka valts
 bland C₁₋₆-alkyl, halogen-C₁₋₆-alkyl, karbamoyl, halogen,
 C₁₋₆-alkoxi, C₁₋₆-alkoxikarbonyl-C₁₋₆-alkyl, amino, 2-
 aminoetyltiometyl, C₁₋₆-alkanoylamino-C₁₋₆-metyl, amino-
 20 C₁₋₆-alkyl, nitro, fenyl-C₁₋₆-alkyl och nitrobensyloxi;

och då föreningen med formeln I ej bär en posi-
 tiv laddning, farmaceutiskt godtagbara syradadditionssalter
 därav, och då föreningen med formeln I bär en karboxi-
 radikal, farmaceutiskt godtagbara basadditionssalter där-
 25 av, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) omsätter en förening med formeln XVIII



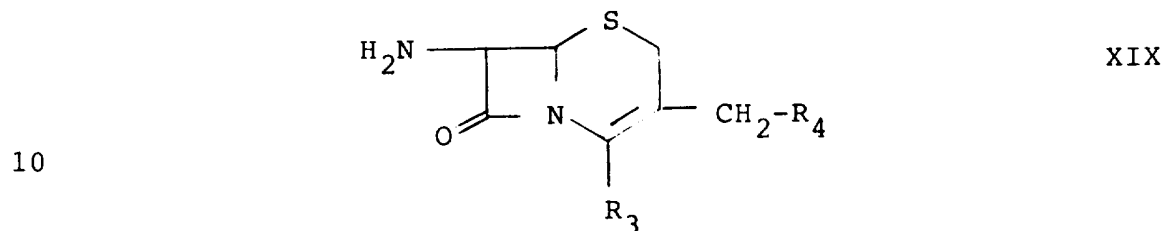
XVIII

30

genom fogande av aminogruppen till en aktiverad C=C- el-
 ler C=N-bindning, vilken på kolatomen bär radikalen R₅₀
 35 och sedan eliminerar HR₅₀ från produkten, varvid R₅₀ är
 en undanträngbar radikal;

b) för sådana föreningar, vilka innehåller en karboxi- och/eller aminoradikal, avlägsnar skyddsgruppen från motsvarande förening, vilken bär en skyddsgrupp på platsen för den relevanta väteatomen;

5 c) för sådana föreningar, vari R_1 har formeln V eller VI, acylerar en förening med formeln XIX

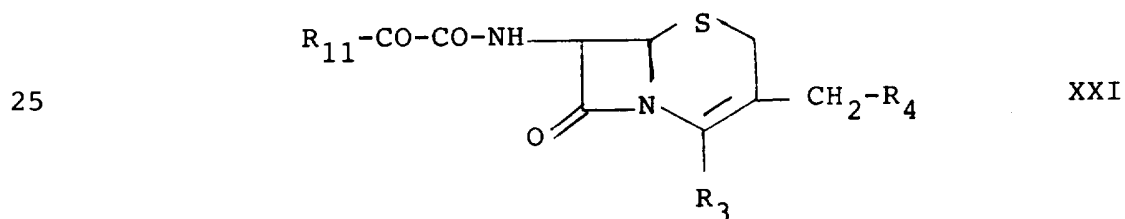


med en syra med formeln $R_{51}-OH$, vari R_{51} har formeln V eller VI, eller med ett aktiverat derivat därav;

15 d) för sådana föreningar, vari R_1 har formeln VI, vari R_{12} är annat än väte, omsätter en förening med formeln I, vari R_1 har formeln I, vari R_1 är väte, med en förening med formeln $R_{50}R_{52}$, vari R_{50} är en undanträngbar radikal och R_{52} har någon av betydelseerna för R_{12} , med undantag av väte;

20

e) för sådana föreningar, vari R_1 har formeln VI, omsätter en förening med formeln XXI



med en förening med formeln H_2N-O-R_{12} ,

30 och sedan, då föreningen med formeln I erhålls i form av den fria basen eller med hybridjon, och ett salt erfordras, omsätter föreningen med formeln I, som är i form av den fria basen eller med hybridjon, med en syra, vilken avger en farmaceutiskt godtagbar anjon, eller då

35 föreningen med formeln I bär en karboxiradikal, omsätter föreningen med formeln I med en bas, vilken avger en farmaceutiskt godtagbar katjon.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att man framställer ett cefalospo-
rinderivat, vari R_1 har formeln VI, R_3 är karboxi och R_4
har formeln XIV.

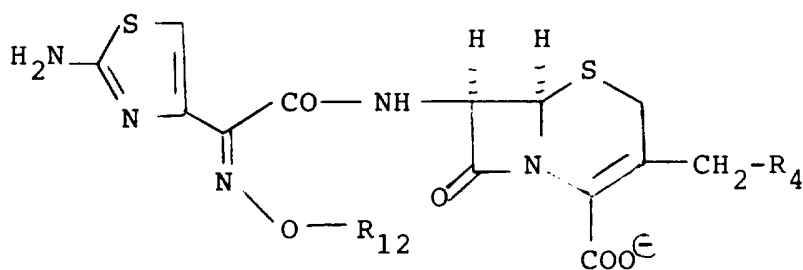
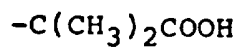
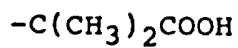
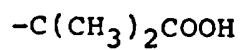
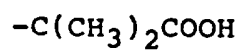
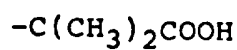
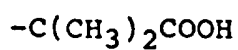
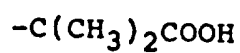
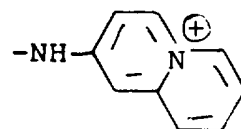
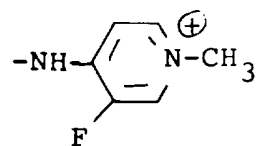
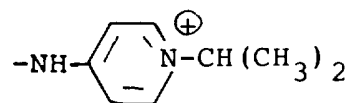
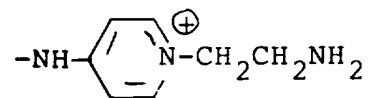
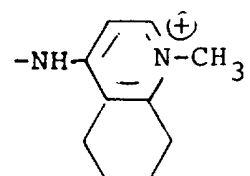
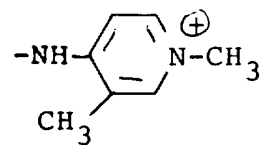
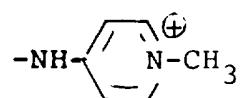
5 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att man framställer ett cefalospo-
rinderivat vari R_{11} är 2-aminotiazol-4-yl.

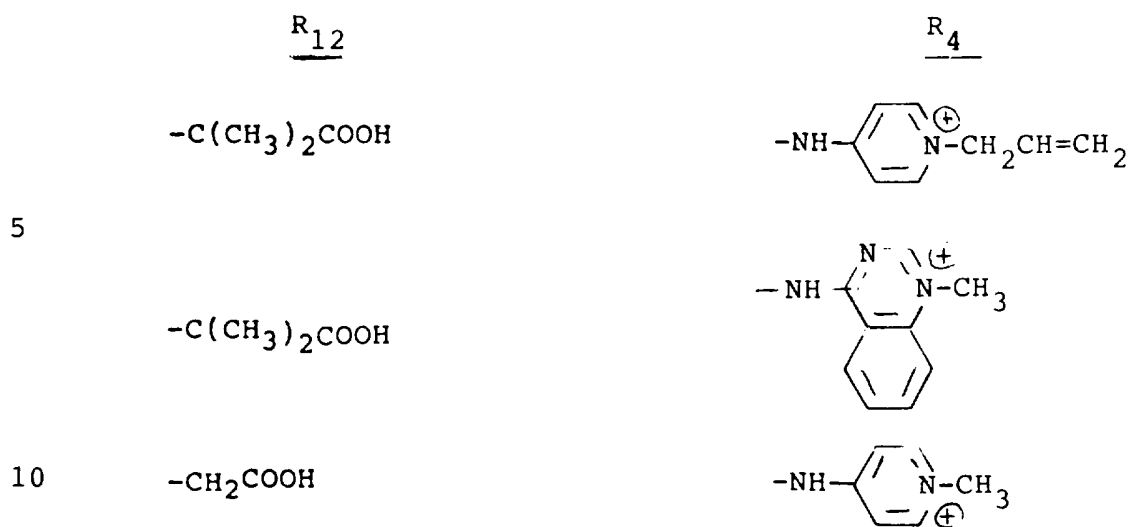
10 4. Förfarande enligt patentkravet 2 eller 3,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer ett
cefalosporinderivat, vari R_{12} är metyl, etyl, i-propyl,
allyl, propargyl, cyklopentyl, cyklopropylmetyl, 2-klor-
etyl, 2-brometyl, cyanometyl, 2-cyanoetyl, 2-hydroxietyl,
2-etoxyetyl, bensyl eller har formeln XI, vari m är 0,
15 R_{29} och R_{30} vardera är väte eller metyl eller R_{29} och R_{30}
bildar tillsammans med kolet, vid vilket de är bundna, en
cyklobutyl- eller cyklopentylring, och R_{31} är väte eller
metoxi.

20 5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att man framställer ett cefalospo-
rinderivat, vari R_4 har formeln XIV, vari ringen Y är py-
ridin, vid vilken eventuellt är bunden en bensen- eller
cyklopentenring, pyrimidin, vid vilken eventuellt är bun-
den en bensenring, tiazol eller isoxazol.

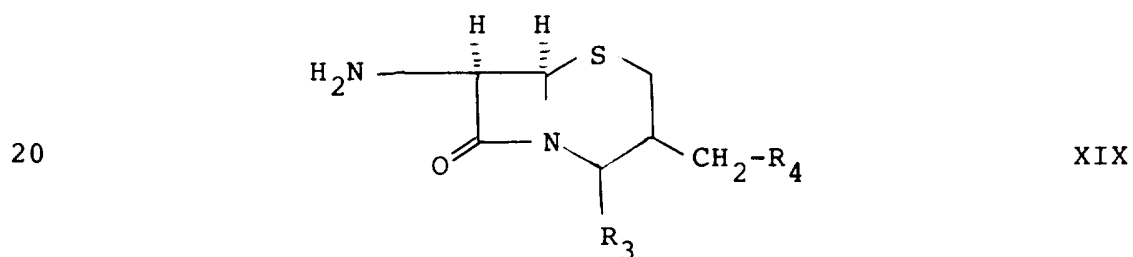
25 6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att man framställer ett cefalospo-
rinderivat, vari R_{39} är metyl, etyl, n-propyl, i-propyl,
allyl, karbamoylmetyl, (2-acetylamino)-etyl, metyltio-
metyl, 2-hydroxietyl, 2-aminoetyl, 4-nitrobensyl,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ eller $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH})\text{CH}_2$ och R_{40} är väte,
30 fluor, amino, metyl, metoxi eller karbamoyl.

35 7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att man framställer ett cefalospo-
rinderivat som valts bland föreningarna som upptagits i
nedanstående tabell, och ett farmaceutiskt godtagbart bas-
additionssalt därav:

R₁₂R₄



15 8. Cefalosporinderivat, k ä n n e t e c k n a t
därav, att det har formeln XIX



25 vari R₃ och R₄ betecknar samma som i patentkravet 1 och
syraadditionssalter därav.