

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 763047 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 763047

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 26.10.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 26.10.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 29.04.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

28.10.1975 DE 2548247

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Bayer AG**, 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **König, Hans-Bode**, BRD, SAKSA, (DE)

2 • **Metzger, Karl Georg**, Wuppertal, SAKSA, (DE)

3 • **Schröck, Wilfried**, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Kefalosporiineja, menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkeaineina

Kefalosporiner, förfarande för deras framställning samt deras användning som läkemedel

Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, Länsi-Saksa

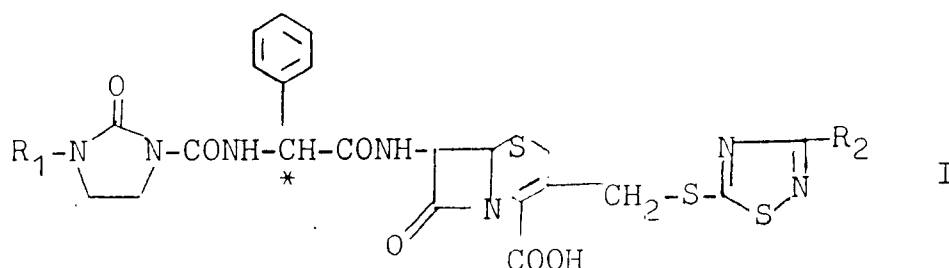
Kefalosporiineja, menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkeaineina - Kefalosporiner, förfarande för deras framställning samt deras användning som läkemedel

Tämä keksintö koskee uusia kefalosporiineja, menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttöä lääkeaineina ihmisten ja eläinten lääkintään, siipikarjan, nisäkkäiden ja kalojen terapeuttisina aineina, eläinten rehu-lisäaineina ja kasvuä edistävinä aineina, erityisesti niiden käyttöä oraalisesti ja parenteraalisesti bakteereja tuhoavina aineina gram-positiivisten ja gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamien infektiosairauksien yhteydessä.

On tunnettua, että määrättyjä asetamidokefalosporaanihappoja, esim. kefaloglysiiniä, joiden asetamidoryhmän α -asemassa on aryyli-tähde ja amino-ryhmä, voidaan valmistaa synteettisesti ja käyttää bakteereja tuhoavina aineina. Niitä on selostettu saksalaisissa patenttiselityksissä no. 1,670,625, 1,795,188 ja 1,795,292, US-patenteissa no: 3,303,193, 3,352,858, 3,485,819 ja 3,624,416, japanilaisessa patenttihakemuksessa no: 16.871/66 sekä englantilaisessa patentissa no: 1,073,530. Ne eivät kuitenkaan kykene torjumaan infektioita, joita aiheuttavat esim. Pseudomonas-ryhmän bakteerit.

Muita määrättyllä tavalla substituoituja asetamidokefalosporaanihappoja selostetaan patentissa DOS 2,428,139.

On keksitty uusia kefalosporiineja, joiden yleiskaava I on

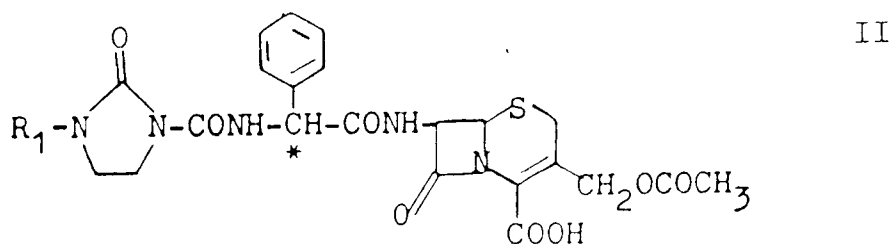


jossa R_1 vastaa vetyä, alkyyliä, asyyliä tai alkyyylisulfonyyliä ja R_2 vastaa vetyä, alkyyliä tai aryyliä ja jotka voivat kiertokeskuksen C^* suhteen esiintyä molempina mahdollisina konfiguraatioina R ja S ja näistä aiheutuvien diastereomeerien seoksina, ja niiden myrkyttömiä, farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

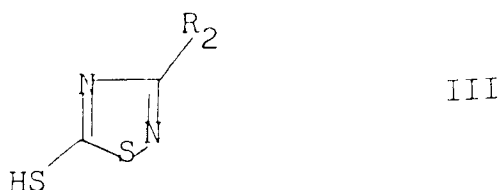
Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on yllättäen huomattavasti tehokkaampi bakteereja tuhoava vaikutus erityisesti Enterobacteriaceae- ja Pseudomonadaceae-sukuista bakteereja vastaan kuin esimerkiksi nykyisen tekniikan perusteella tunnetuilla kefalosporiineilla kefaleksiini ja kefalotiini.

Keksinnön mukaisilla aineilla on täten lääketiedettä rikastuttava merkitys.

Edelleen on keksitty, että yleiskaavan I mukaisia uusia kefalosporiineja saadaan jos yhdisteiden, joiden yleiskaava II on



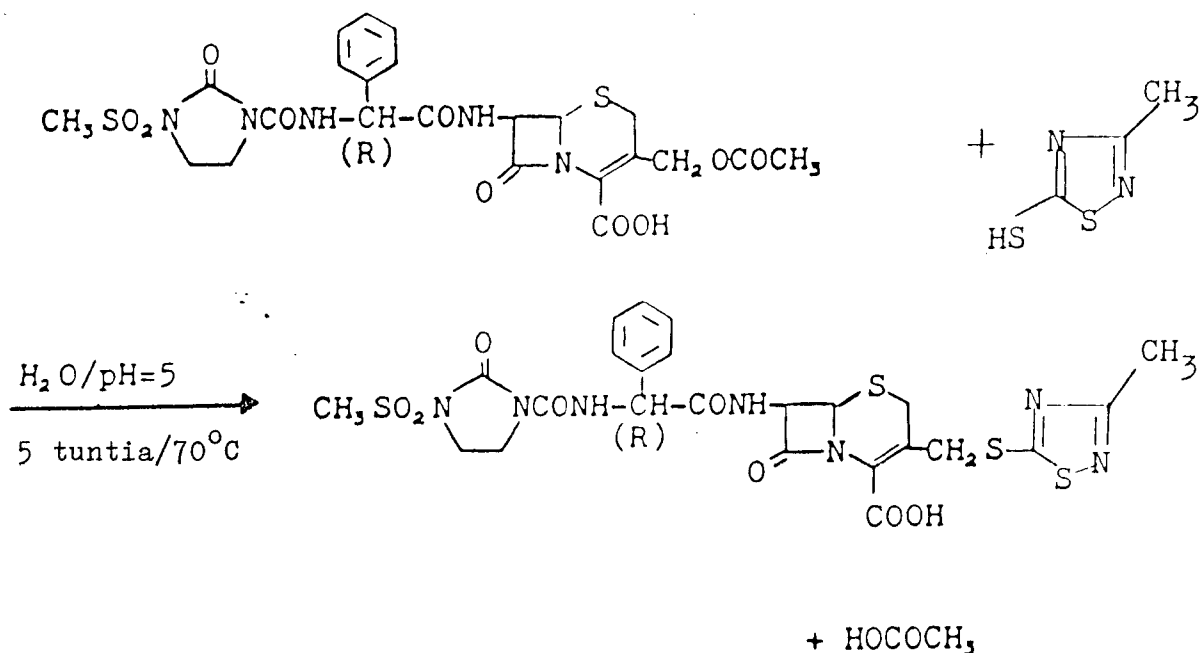
jossa R_1 :llä ja C^* :llä on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joiden yleiskaava III on



jossa R_2 :lla on edellä mainittu merkitys vedessä, vesipitoisissa liuottimissa tai vedettömissä liuottimissa pH-arvon ollessa välillä 2 - 9 ja lämpötilan ollessa välillä 20 - 100°C emäksen läsnäollessa ja saadut kefalosporiinit muutetaan haluttaessa vapaaksi hapoksi tai myrkyttömiksi, farmaseut-

tisesti hyväksyttäviksi suoloiksi.

Jos lähtöaineina käytetään esimerkiksi 7- $\left\{ \text{D-}\alpha\text{-}[(2\text{-oksi-3-mesyylimidat-solidin-1-yyli})\text{-karbonyyliamino}]\text{-fenyyliasetamido} \right\}$ -3-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karbonihappoa ja 3-metyyli-5-merkaptto-1,2,4-tiadiatsolia, reaktion kulku voidaan esittää seuraavan kaavion avulla:



Yleiskaavoissa R_1 vastaa lähinnä vetyä, $C_1 - C_3$ -alkyyliä, $C_1 - C_4$ -asyyliä tai $C_1 - C_2$ -alkyyლისulfonyyliä, jolloin R_2 vastaa tällöin erityisesti lähinnä vetyä, metyyliä, asetyyliä tai metyyლისulfonyyliä. R_2 merkitsee lähinnä vetyä, $C_1 - C_3$ -alkyyliä, fenyyliä tai metyyliä ja $C^* R$ -konfiguraatiota.

Edellä mainittuihin myrkyttömiin, farmaseuttisesti hyväksyttäviin kaavaa I vastaavien yhdisteiden suoloihin sisältyvät happamen karboksyyli-ryhmän suolat, esim. natrium-, kalium-, magnesium-, kalsium-, aluminium- ja ammoniumsuolat, ja myrkyttömät substituoitujen ammoniumsuolat amiinien, kuten di- ja trialkyyliamiinien (lähinnä $C_1 - C_4$ -alkyyli), prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin, N-bentsyyli- β -fenyylietyyliamiinin, N-metyyli- ja N-etyylimorfoliinin, 1-efeeniamiinin, dehydroabietyyliamiinin, N,N'-bis-dehydroabietyylietyleenidiamiinin, N-pienalkyyli-piperidiinin ja muiden lääkekemian yhteydessä tavallisesti käytettyjen amiinien kanssa, esim. amiinien kanssa, joita on käytetty myös penisilliinien suolojen valmistamiseen.

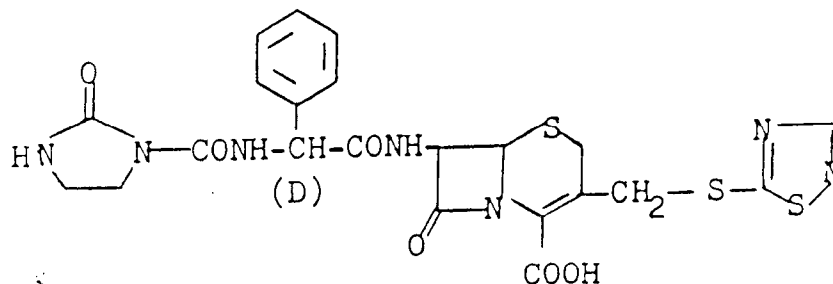
Ensisijaisia yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja ovat natriumsuolat.

Kaikki yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden kidemuodot, suolat ja hydraattimuodot soveltuvat samalla tavalla tämän keksinnön tarkoittamassa mie-

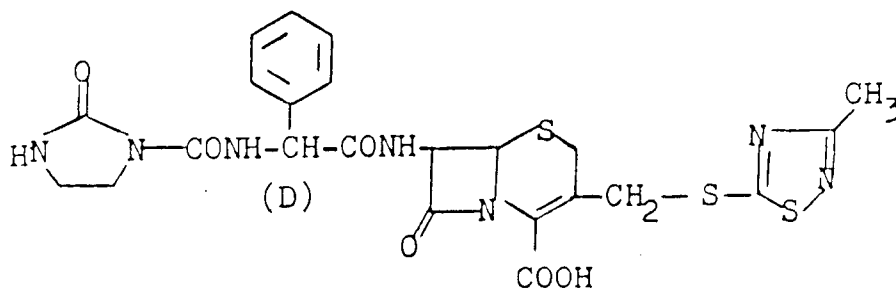
lessä bakteereja tuhoaviksi aineiksi soveltuvat samalla tavalla esimerkiksi vapaat hapot ja natriumsuolat sekä amorfisina että kiteisinä ja sekä vedetöminä että eri hydraattimuotoina, esimerkiksi monohydraattina.

Yleiskaavan I mukaisina yhdisteinä mainittakoon esimerkiksi:

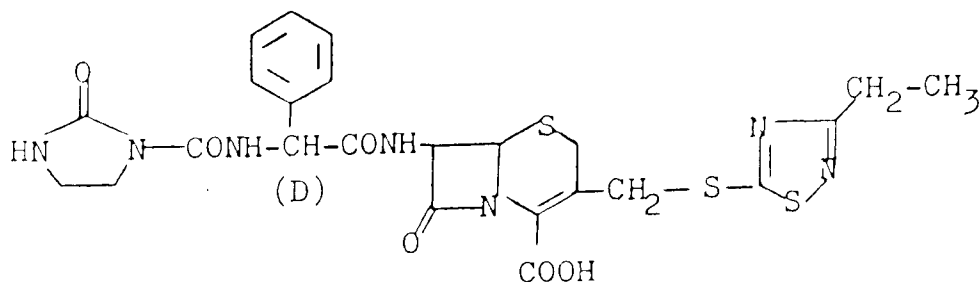
- 7- { D- α -[(2-oksi-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido } -
3-(1,2,4-tiadiatsol-5-yyli-tiometyyli)-kef-3-em-4-karbonihappo



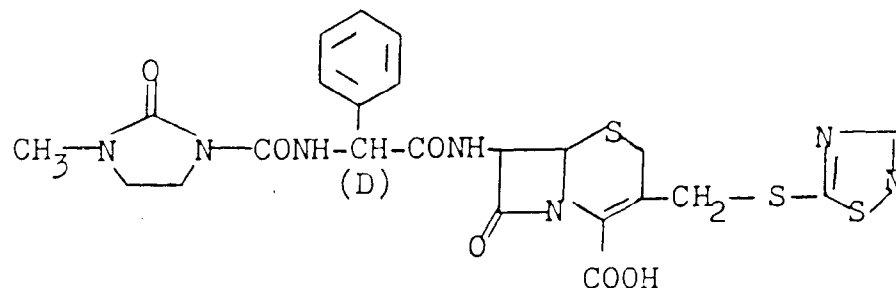
- 7- { D- α -[(2-oksi-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido } -
3-[(3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



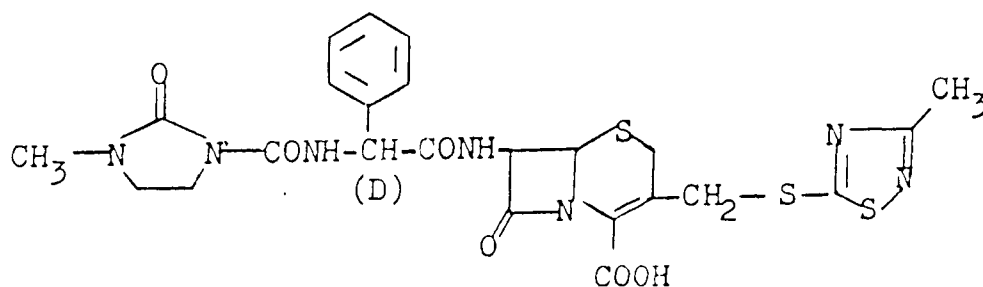
- 7- { D- α -[(2-oksi-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido } -
3-[(3-etyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



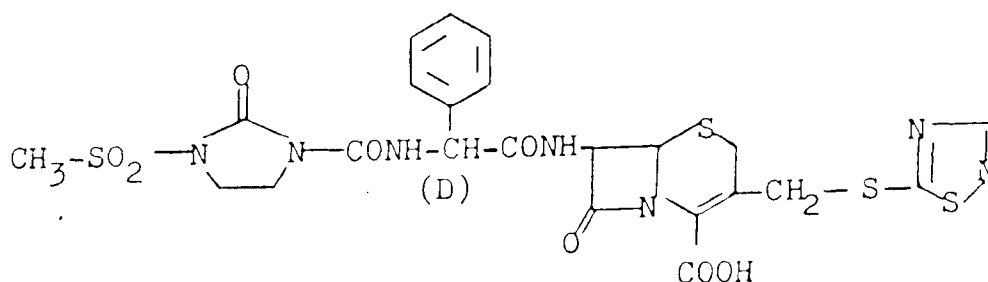
7- { D- α -[(2-oksi-3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido } -3-(1,2,4-tiadiatsol-5-yyli-tiometyyli)-kef-3-em-4-karbonihappo



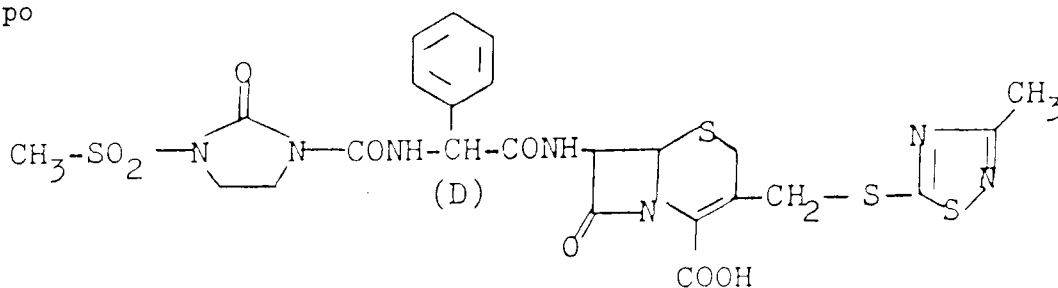
7- { D- α -[(2-oksi-3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido } -3-[(3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



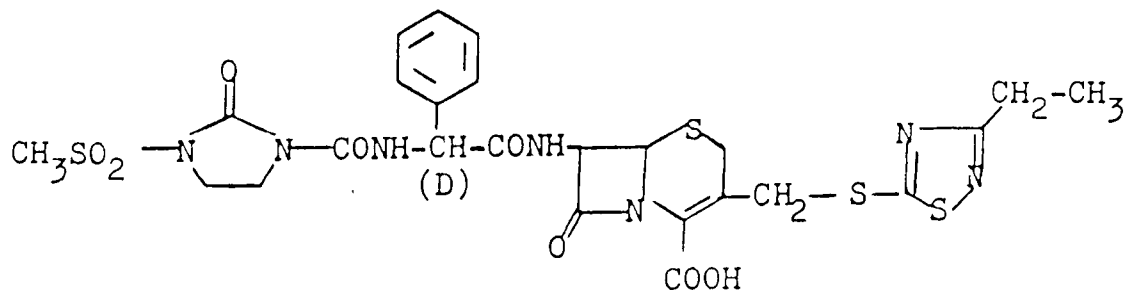
7- { D- α -[(2-oksi-3-mesyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido } -3-(1,2,4-tiadiatsol-5-yyli-tiometyyli)-kef-3-em-4-karbonihappo



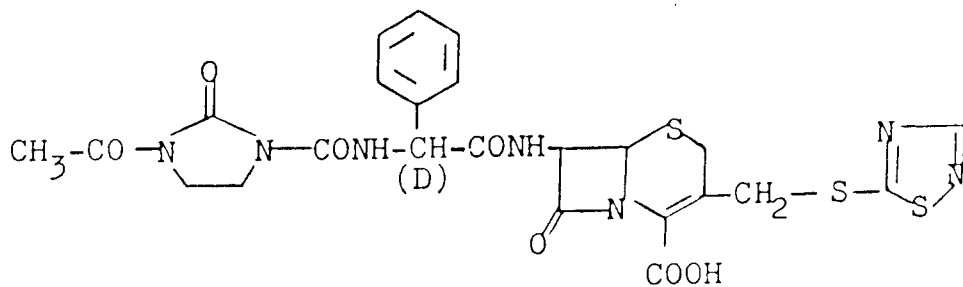
7- { D- α -[(2-oksi-3-mesyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido } -3-[(3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



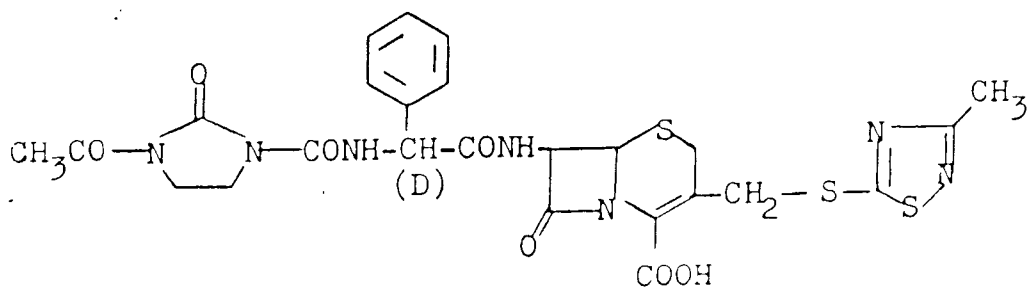
7- { D- α -[(2-oksi-3-mesylyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido } -3-[(3-etyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



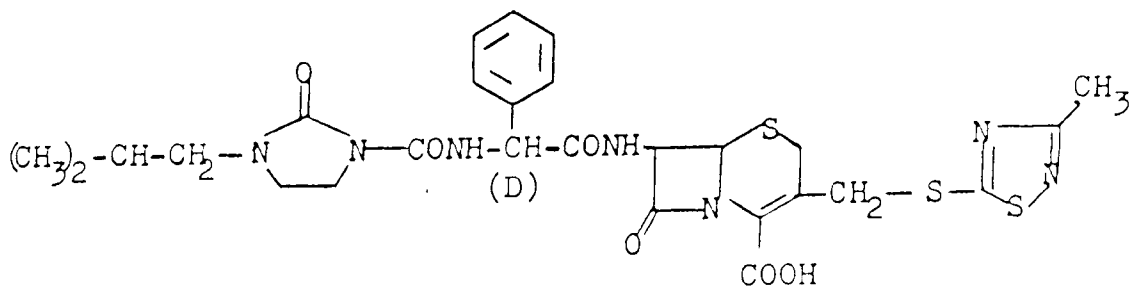
7- { D- α -[(2-oksi-3-asetyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido } -3-(1,2,4-tiadiatsol-5-yyli-tiometyyli)-kef-3-em-4-karbonihappo



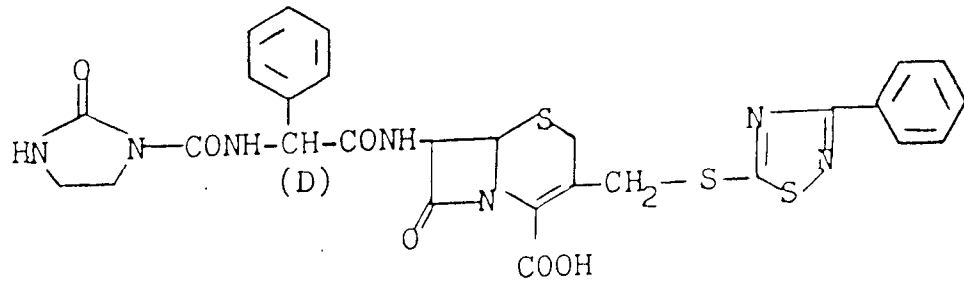
7- { D- α -[(2-oksi-3-asetyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido } -3-[(3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



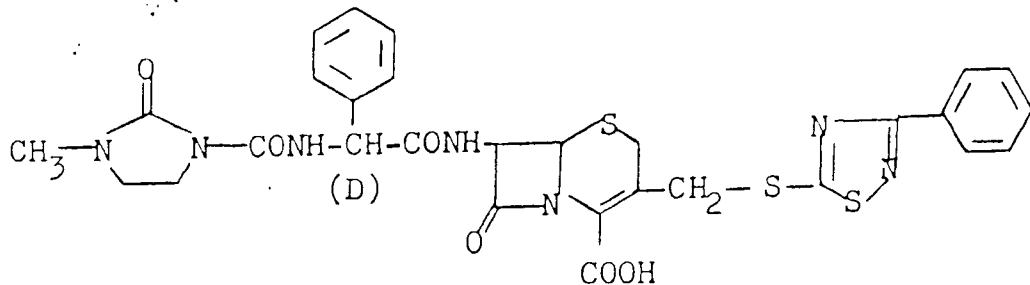
7- { D- α -[(2-oksi-3-isobutyryyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido } -3-[(3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



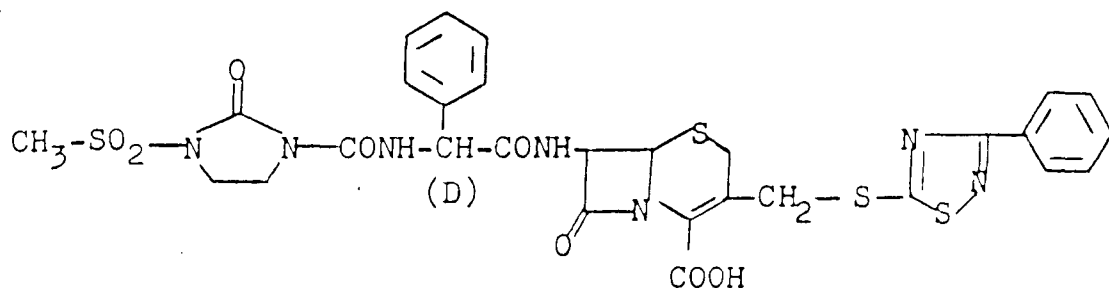
7- {D- α -[(2-oksi-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-[(3-fenyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



7- {D- α -[(2-oksi-3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-[(3-fenyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo

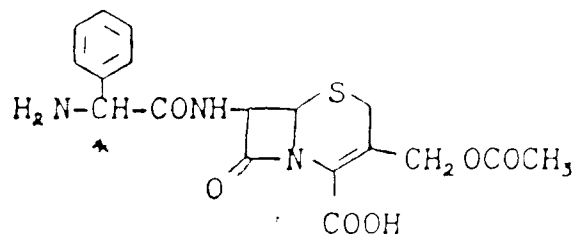


7- {D- α -[(2-oksi-3-mesyylä-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-[(3-fenyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



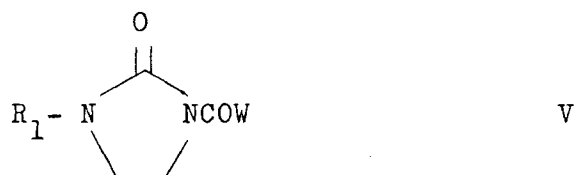
Yleiskaavan II mukaisten lähtöaineiden valmistusta on selostettu esimerkeissä; niitä saadaan erään tyypillisen ehdotuksen mukaisesti seuraavasti:

Kaavan IV mukaisten yhdisteiden



IV

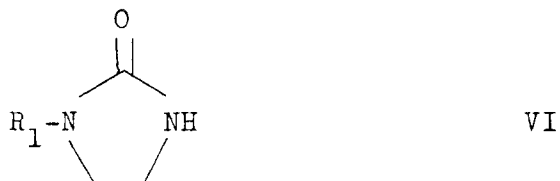
jossa C^{*}:llä on edellä mainittu merkitys tai niiden suolojen, esim. natrium-suolojen, annetaan reagoida suunnilleen ekvimoolimäärin yhdisteiden kanssa, joiden kaava V on



jossa R₁:llä on edellä mainittu merkitys ja W vastaa halogeenia, erityisesti klooria, lämpötilojen ollessa lähinnä välillä 0 - 25°C, esim. jäähdyttämällä jää/vesi-seoksella. pH-arvoalue pidetään tällöin emästä, esim. trietyyliamiinia lisäten rajoissa noin 7,0 - 7,5. Liuottimena voidaan käyttää esim. 20-prosenttista (tilavuusosina) vesipitoista tetrahydrofuraania (THF). Sen jälkeen sekoitetaan kunnes tämän pH-arvon säilyttämiseksi ei tarvitse enään lisätä trietyyliamiinia. Sitten laimennetaan vedellä, pH säädetään tarvittaessa arvoon 7,0 pääosa tetrahydrofuraanista poistetaan rotaatiohaiduttimessa, järeille jäänyt liuos pestään kerran etikkaesterillä, sitten sen päälle lisätään etikkaesterikerros, tehdään happameksi lisäämällä sekoittaen ja jäähdyttäen laimeata suolahappoa kunnes pH on 2,0, orgaaninen faasi eroitetaan, vesifaasia ravistellaan vielä kerran perusteellisesti etikkaesterin kanssa ja sen jälkeen kyllästetyllä keittosuolaliuoksella pestyt yhdistetyt etikkaesteriuutteet kuivataan MgSO₄:lla. Kuivausaineen poistamisen jälkeen laimennetaan samalla tilavuusmäärällä eetteriä ja sitten saostetaan kaavan II mukaisen yhdisteen natriumsuola lisäämällä noin 1-molaarista natrium-2-etyyliheksanoaatin eetteriliuosta (joka sisältää noin 10 % metanolia), suodatetaan ja kuivataan.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet ovat jo tunnettuja tai niitä saadaan tunnetuin menetelmin (vrt. esim. E.H.Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Academic Press, New York and London, 1972).

Kaavan V mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä saadaan tunnetuin menetelmin. Niitä voidaan valmistaa esin. tavalliseen tapaan antamalla heterosyklisten yhdisteiden, joiden yleiskaava VI on:



jossa R_1 :lla on edellä mainittu merkitys, reagoida esim. moolisuhteessa fosgeenin kanssa neutraaleissa orgaanisissa liuottimissa kuten esim. tetrahydrofuraanissa tai veden ja neutraalien orgaanisten liuottimien kuten esim. kloroformin seoksissa $0 - 25^{\circ}\text{C}$:n lämpötiloissa joko ilman emästä tai siten, että läsnä on moolisuhteessa emästä kuten esim. trietyyliamiinia, ja suorittamalla jatkokäsittely ja puhdistus tavalliseen tapaan.

Yleiskaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää tämän keksinnön puitteissa lähtöaineina kaikkina kiteisinä muotoina, hydraatteina, suoloina ja happamen karboksyyliiryhmän helposti lohkaistavissa olevina johdannaisina, kuten esim. helposti lohkaistavissa olevina estereinä, amideina tai hydratsideina.

Yleiskaavan III mukaiset yhdisteet ovat sinänsä tunnettuja. Niiden valmistusta selostetaan esimerkiksi artikkelissa Ber. 90, 182 (1957).

Yleiskaavan II mukaisten yhdisteiden ja yleiskaavan III mukaisten yhdisteiden välisen keksinnön mukaisen reaktion liuottimeksi soveltuu ensisijaisesti vesi; sopivia reaktioväliaineita ovat kuitenkin myös veden ja asetonin, tetrahydrofuraanin, dioksaanin, asetonitriilin, dimetyyliformamidin, isopropanolin, etanolin, dimetyylisulfoksidin ja muiden veden kanssa sekoittuvien liuottimien seokset tai tässä mainitut liuottimet (yksinään tai seoksina) ilman vesilisäystä.

Keksinnön mukaisen reaktion pH-arvoa voidaan vaihdella avarissa rajoissa, lisäämällä happoja tai emäksiä tai puskuriseoksia, esimerkiksi välillä $2 - 9$, pH-arvon ollessa lähinnä 5 .

Emäksinä voidaan tähän tarkoitukseen käyttää alkali- ja maa-alkali-hydroksideja, maa-alkalioksideja, alkali- ja maa-alkalikarbonaatteja ja -vetykarbonaatteja, steerisesti suojattuja sekundäärisiä ja tertiäärisiä alifaattisia ja aromaattisia amiineja sekä tertiäärisiä heterosyklisiä amiineja.

Esimerkkeinä mainittakoon natrium-, kalium- ja kalsiumhydroksidi, kalsiumoksidi, natrium- ja kaliumkarbonaatti, natrium- ja kaliumvetykarbonaatti, di-isopropyliamiini, trietyyliamiini, dimetyylaniliini ja N-metyylimorfoliini.

Puskuriseoksena mainittakoon esimerkiksi fosfaattipuskuri.

Reaktiolämpötiloja voidaan vaihdella laajahkossa alueessa. Suoritus tapahtuu yleensä lämpötilavälillä noin $+20 - \text{noin } 100^{\circ}\text{C}$, lähinnä välillä $50 - 80^{\circ}\text{C}$.

Kuten useimpien kemiallisten reaktioiden yhteydessä nytkin voidaan käyttää korkeampia tai matalampia lämpötiloja kuin esimerkeissä mainitut.

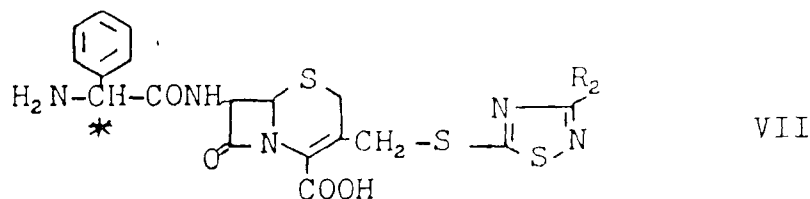
Jos kuitenkin ylitetään huomattavasti niissä mainitut arvot, tapahtuu enenevässä määrin sivureaktioita, jotka pienentävät saantoa tai vaikuttavat haitallisesti tuotteiden puhtauteen. Toisaalta liikaa alennetut reaktiolämpötilat pienentävät reaktionopeutta niin paljon, että saannot voivat pienentyä.

Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa, joskin myös normaalia alhaisemmassa tai korkeammassa paineessa. Suoritus tapahtuu yleensä normaalipaineessa.

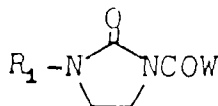
Keksinnön mukaista menetelmää sovellettaessa reaktio-osapuolien voidaan antaa reagoida keskenään vastaavin moolimäärin. Usein on kuitenkin tarkoituksenmukaista käyttää III mukaisia yhdisteitä 0,5 - 2,5 mooliekvivalenttia ylimäärin jotta reaktio yleiskaavan II mukaisen reaktio-osapuolten kanssa saataisiin tapahtumaan täydellisesti.

Reaktioerien jatkokäsittely keksinnön mukaisia kefalosporiineja ja niiden suoloja valmistettaessa tapahtuu läpikotaisin kefalosporiinikemian yleisesti tunnettua menettelyä ja tapaa noudattaen.

Edelleen on keksitty, että uusia yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä saadaan myös jos yhdisteiden, joiden yleiskaava VII on

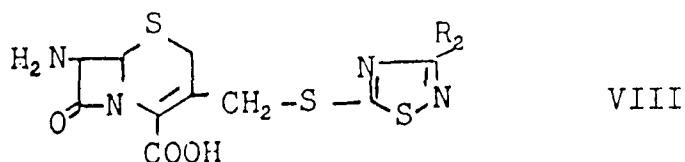


jossa R_2 :lla ja C^* :llä on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joiden yleiskaava V on

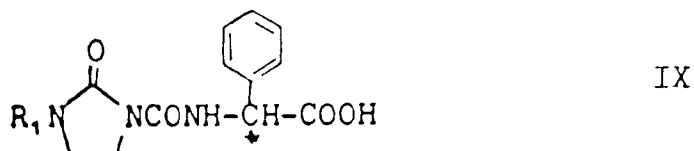


jossa R_1 :llä ja W:llä on edellä mainittu merkitys, vedettömissä tai vesipi-toisissa liuottimissa tai vedessä emäksen läsnäollessa lämpötilan ollessa välillä noin $-20 - +50^{\circ}\text{C}$ ja tällöin saadut β -laktaami-antibiootit muutetaan haluttaessa myrkyttömiksi, farmaseuttisesti hyväksyttäviksi suoloikseen.

Edelleen on keksitty, että yleiskaavan I mukaisia uusia yhdisteitä saadaan myös jos yhdisteiden, joiden yleiskaava VIII on



jossa R_2 :lla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joiden yleiskaava IX on



jossa R_1 :llä ja C^* :llä on edellä mainittu merkitys, ja joiden karboksyyli-ryhmä aktivoidaan ensin peptidi-, penisilliini- ja kefalosporiinikemian yleisesti tuntemin menetelmin ja tavoin. Aktivointi voi tapahtua esimerkiksi suorittamalla muuntaminen aktivoituksi esteriksi, esimerkiksi p-nitrofenolia tai N-hydroksisukkiini-imidiä käyttäen, tai suorittamalla muuntaminen sekaanhydridiksi, esimerkiksi antamalla yhdisteiden reagoida kloorimuurahais-happoesterien, pivaloyylikloridin, dimetyyliklooriformimidiumkloridin tai tetrametyyliklooriformamidiniumkloridin kanssa tai antamalla niiden reagoida karbodi-imidin kuten disykloheksyylikarbodi-imidin kanssa. Aktivointi voi kuitenkin tapahtua myös esimerkiksi muuttamalla yleiskaavan IX mukaiset karbonihapot happohalogenideiksi tai atsideiksi.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on vähäisen myrkyllisyyden ohella voimakas mikrobeja tuhoava vaikutus. Nämä ominaisuudet mahdollistavat niiden käytön kemoterapeuttisina vaikutusaineina lääketieteessä sekä epäorgaanisten ja orgaanisten aineiden, erityisesti kaikenlaatuisten orgaanisten aineiden, esim. polymeerien, voiteluaineiden, värien, kuitujen, nahan, paperin ja puun, elintarvikkeiden ja veden konservointiaineina.

Keksinnön mukaiset vaikutusaineet tehoavat hyvin avaraan mikro-organismi-spektriin. Niiden avulla voidaan torjua esim. gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereja ja bakteerimaisia mikro-organismeja samoin kuin estää lievittää ja/tai parantaa näiden aiheuttajien aiheuttamia sairauksia.

Keksinnön mukaiset vaikutusaineet ovat erityisen tehokkaita bakteereja ja bakteerimaisia mikro-organismeja vastaan. Ne soveltuvat sen vuoksi erityisen hyvin ihmisten ja eläinten lääkintään hoidettaessa profylaktisesti ja kemiallischoidollisesti paikallisia ja systeemisiä infektioita, joita nämä taudinaiheuttajat aiheuttavat.

Täten voidaan hoitaa ja/tai ehkäistä paikallisia ja/tai systeemisiä sairauksia, joita aiheuttavat seuraavat taudin aiheuttajat tai seuraavien taudinaiheuttajien seokset:

Micrococcaceae, kuten stafylokokit, esim. *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. aerogenes* ja *Gaffkya tetragena* (*Staph.* = *Staphylococcus*);
 Lactobacteriaceae, kuten streptokokit, esim. *Streptococcus pyogenes*, α - tai β -hemolysoivat streptokokit, (γ)-hemolysoimattomat streptokokit, *Str. viridans*, *Str. faecalis* (enterokokit), *Str. agalactiae*, *Str. lactis*, *Str. equi*, *Str. anaerobis* ja *Diplococcus pneumoniae* (pneumokokit) (*Str.* = *Streptococcus*);
 Neisseriaceae, kuten neisseriat, esim. *Neisseria gonorrhoeae* (gonokokit), *N. meningitidis* (meningokokit), *N. catarrhalis* ja *N. flava* (*N.* = *Neisseria*);
 Corynebacteriaceae, kuten korynebakteerit, esim. *Corynebacterium diphtheriae*, *C. pyogenes*, *C. diphtheroides*, *C. acnes*, *C. parvum*, *C. bovis*, *C. renale*, *C. ovis*, *C. murisepticum*,
 Enterobacteriaceae, kuten koli-ryhmän *Escherichiae*-bakteerit, *Escherichia*-bakteerit, esim. *Escherichia coli*, *Enterobacter*-bakteerit, esim. *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *Klebsiella*-bakteerit, esim. *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *Erwinia*, esim. *Erwinia spec.*, *Serratia*, esim. *Serratia marcescens* (*E.* = *Enterobacter*) (*K.* = *Klebsiella*), *Proteus*-ryhmän *Proteae*-bakteerit, *Proteus*, esim. *Proteus vulgaris*, *Pr. morganii*, *Pr. rettgeri*, *Pr. mirabilis* (*Pr.* = *Proteus*), *Providencia*, esim. *Providencia sp.*, *Salmonellae*, *salmonella*-bakteerit, esim. *Salmonella paratyphi A* ja *B*, *S. typhi*, *S. enteritidis*, *S. cholerae suis*, *S. typhimurium* (*S.* = *Salmonella*), *Shigella*-bakteerit, esim. *Shigella dysenteriae*, *Sh. ambigua*, *Sh. flexneri*, *Sh. boydii*, *Sh. sonnei* (*Sh.* = *Shigella*);
 Pseudomonadaceae, kuten *Pseudomonas*-bakteerit, esim. *Pseudomonas aeruginosa*, *Ps. pseudomallei* (*Ps.* = *Pseudomonas*), *Aeromonas*-bakteerit, esim. *Aeromonas liquefaciens*, *A. hydrophila* (*A.* = *Aeromonas*);
 Parvobacteriaceae tai Brucellaceae, kuten *Pasteurella*-bakteerit, esim. *Pasteurella multocida*, *Past. pestis* (*Yersinia*), *Post. pseudotuberculosis*, *Past. tularensis* (*Past.* = *Pasteurella*), *Haemophilus*-bakteerit, esim. *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *H. suis*, *H. canis*, *H. aegyptius* (*H.* = *Haemophilus*).
 Bacterioidacea, kuten *Bacteroides*-bakteerit, esim. *Bacteroides fragilis*, *B. serpens* (*B.* = *Bacteroides*).
 Bacillaceae, kuten aerobiset itiönmuodostajat, esim. *Bacillus anthracis*, *B. subtilis*, *B. cereus* (*B.* = *Bacillus*), anaerobiset itiönmuodostaja-Clostridit, esim. *Clostridium perfringens*, *Cl. septicum*, *Cl. oedematiens*, *Cl. histolyticum*, *Cl. tetani*, *Cl. botulinum* (*cl.* = *Clostridium*).

Edellä esitetty tautienaiheuttajaluettelo on esitetty vain esimerkin vuoksi eikä sitä pidä käsittää millään tavoin keksintöä rajoittavaksi.

Sairauksina, joita voidaan ehkäistä, lievittää ja/tai parantaa keksinnön mukaisilla vaikutusaineilla mainittakoon esimerkiksi:

hengitysteiden ja nielun sairaudet:

korvatulehdus; nielutulehdus; keuhkotulehdus; vatsakalvontulehdus; munuais-
altaan ja munuaisen tulehdus; rakkotulehdus; sydämen sisäkalvon tulehdus;
systeemi-infektiot; keuhkoputkentulehdus; niveltulehdus.

Tämän keksinnön piiriin sisältyvät farmaseuttiset valmisteet, jotka myrkyttömien, neutraalien, farmaseuttisesti sopivien kantajien ohella sisältävät yhtä tai useampaa keksinnön mukaista vaikutusainetta tai jotka on valmistettu yhdestä tai useammasta keksinnön mukaisesta vaikutusaineesta, samoin kuin menetelmät näiden valmisteiden valmistamiseksi.

Tämän keksinnön piiriin sisältyvät myös annosyksikkömuodossa olevat farmaseuttiset valmisteet. Tämä merkitsee, että valmisteet ovat yksittäisinä osina, esim. tabletteina, drageina, kapseleina, pillereinä, peräpuikkoina ja ampulleina, joiden vaikutusainepitoisuus vastaa yksittäisannoksen murtoosaa tai sen moninkertaa. Annostusyksiköt voivat sisältää esim. 1, 2, 3 tai 4 yksittäisannosta tai $1/2$, $1/3$, tai $1/4$ yksittäisannoksesta. Yksittäisannos sisältää lähinnä sellaisen määrän vaikuttavaa annosta, joka annetaan yhtenä annoskertana ja joka vastaa tavallisesti kokonaista päiväannosta, puolta tai kolmannelta tai neljännestä yhdestä päiväannoksesta.

Myrkyttömillä, neutraaleilla farmaseuttisesti sopivilla kantaja-aineilla tarkoitetaan kiinteitä, puolikiinteitä tai nestemäisiä laimennusaineita, täyteaineita ja kaikenlaisia reseptiapuaineita.

Ensisijaisina farmaseuttisina valmisteina mainittakoon tabletit, draageet, kapselit, pillerit, rakeet, peräpuikot, liuokset, suspensiot ja emulsiot, pastat, salvat, geelit, kreemit, voiteet, jauheet ja suihkeet.

Tabletit, draageet, kapselit, pillerit ja rakeet voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavallisia täyteaineita kuten (a) täyte- ja jatkeaineita, esim. tärkkelystä, maitosokeria, ruokosokeria, glukoosia, manniittia ja piihappoa, (b) sideaineita, esim. karboksimeetylliselluloosaa, alginaatteja, gelatiineja, polyvinyylipyrrolidonia, (c) kosteutta säilyttäviä aineita, esi. glyseriiniä, (d) hajoittavia aineita, esim. agar-agar, kalsiumkarbonaattia ja natriumvetykarbonaattia, (e) liukenevista hidastavia aineita, esim. paraffiinia ja (f) resorptiota jouduttavia aineita, esim. kvaternäärisiä ammoniumyhdisteitä, (g) kostutusaineita, esim. setyylialkoholia, glyseriinimonostearaattia, (h) adsorptioaineita, esim. kaoliinia ja bentoniittia ja (i) luistoaineita, esim. talkkia, kalsium- ja magnesiumstearaattia ja kiinteitä polyetyleeniglykoleja tai kohdissa (a) - (i) esitettyjen aineiden seoksia.

Tabletit, drageet, kapselit, pillerit ja rakeet voivat olla päällystettyjä tavallisilla, tarvittaessa läpinäkymättömiksi tekevillä päällysteillä ja kuorilla ja myös siten koottuja, että ne luovuttavat vaikutusaineen tai vaikutusaineita vain tai lähinnä määrättyssä suoliston osassa, mahdollisesti hidasteena, jolloin kuorutusmateriaaleina voidaan käyttää esim. polymeereja ja vahoja.

Vaikutusaine tai vaikutusaineet voivat tarvittaessa olla yhden tai useamman edellä mainitun kantajan kanssa myös mikrokapselimuodossa.

Peräpuikot voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavallisia vesiliukoisia tai veteen liukenemattomia kantajia, esim. polyetyleeniglykoleja, rasvoja, esim. kaakaorasvaa ja korkeampia estereitä (esim. C_{14} -alkoholin ja C_{16} -rasvahapon esteriä) ja näiden aineiden seoksia.

Salvat, pastat, kreemit ja geelit voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavallisia kantajia, esim. eläin- tai kasvisrasvoja, vahoja, paraffiinia, tärkkelystä, traganttia, selluloosajohdannaisia, polyetyleeniglykoleja, silikoneja, bentoniitteja, piihappoa, talkkia ja sinkkioksidia tai näiden aineiden seoksia.

Jauheet ja suihkeet voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavallisia kantaja-aineita, esim. maitosokeria, talkkia, piihappoa, aluminiumhydroksidia, kalsiumsilikaattia ja polyamidijauhetta tai näiden aineiden seoksia. Suihkeet voivat lisäksi sisältää tavallisia punneaineita, esim. kloorifluorihiilivetyjä.

Liuokset ja emulsiot voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavallisia kantaja-aineita kuten liuottimia, liukenemista välittäviä aineita ja emulgaattoreita, esim. vettä, etyylialkoholia, isopropyylialkoholia, etyylikarbonaattia, etyyliasetaattia, bentsyylialkoholia, bentsyylibentsoaattia, propyleeniglykolia, 1,3-butyleeniglykolia, dimetyyliformamidia, öljyä, erityisesti puuvillasiemenöljyä, maapähkinäöljyä, maissinsiemenöljyä, oliiviöljyä, risiiniöljyä ja seesamöljyä, glyseriiniä, glyseriiniformaalia, tetrahydrofurfuryylialkoholia, polyetyleeniglykoleja ja sorbitaanin rasvahappoestereitä tai näiden aineiden seoksia.

Parenteraalista antoa varten liuokset ja emulsiot voivat olla myös steriloituja ja veren kanssa isotoonisia.

Suspensiot voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavallisia kantaja-aineita kuten nestemäisiä laimentimia, esim. vettä, etyylialkoholia, propyleeniglykolia, suspendointiaineita, esim. etoksiloituja isostearyylialkoholeja, polyoksietyleenisorbiitti- ja sorbitaaniestereitä, mikrokiteistä selluloosaa, aluminiummetahydroksidia, bentoniittia, agar-agar ja traganttia tai näiden aineiden seoksia.

Mainitut reseptimuodot voivat sisältää myös väriaineita säilytysaineita sekä makua ja hajua parantavia lisäaineita, esim. piparminttuöljyä ja eukalyptusöljyä ja makeutusaineita, esim. sakkariinia.

Terapeuttisesti vaikuttavia yhdisteitä tulee olla edellä mainituissa farmaseuttisissa valmisteissa lähinnä noin 0,1 - 99,5, lähinnä noin 0,5 - 95 painoprosenttia seoksen kokonaispainosta laskien.

Edellä esitetyt farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää paitsi keksinnön mukaisia vaikutusaineita myös muita farmaseuttisia vaikutusaineita.

Edellä esitettyjen farmaseuttisten valmisteiden valmistus tapahtuu tavalliseen tapaan tunnetuin menetelmin, esim. sekoittamalla vaikutusainetta tai vaikutusaineita kantajan tai kantajien joukkoon.

Tämän keksinnön puitteisiin sisältyy myös keksinnön mukaisten vaikutusaineiden samoin kuin yhtä tai useampaa keksinnön mukaista vaikutusainetta sisältävien farmaseuttisten valmisteiden käyttö ihmisten ja eläinten lääkitään edellä mainittujen sairauksien ehkäisemiseksi, lievittämiseksi ja/tai parantamiseksi.

Vaikutusaineita tai farmaseuttisia valmisteita voidaan applikoida paikallisesti, suun kautta, parenteraalisesti, vatsaontelonsisäisesti ja/tai peräaukkoon, lähinnä parenteraalisesti, erityisesti laskimoon ja lihakseen.

Sekä ihmisten että myöskin eläinten lääkinnän yhteydessä on osoittautunut edulliseksi, että haluttujen tulosten saavuttamiseksi keksinnön mukaista vaikutusainetta tai vaikutusaineita annetaan yhteensä noin 6 - noin 800, lähinnä 15 - 300 mg kehon painon kiloa ja 24 tuntia kohden, tarvittaessa useana, esim. kolmena erillisenä antona. Yksittäisannos sisältää keksinnön mukaista vaikutusainetta tai vaikutusaineita lähinnä noin 2 - noin 300, erityisesti 5 - 100 mg kehon painon kiloa kohden. Voi kuitenkin olla välttämättöntä poiketa mainituista annostuksista riippuen hoidettavan kohteen lajista ja kehon painosta, sairauden laadusta ja vaikeusasteesta, valmisteiden laadusta ja lääkeaineiden applikoinnista sekä ajasta tai aikavälistä, jonka kuluessa anto tapahtuu. Eräissä tapauksissa voidaan siten tulla riittävän hyvin toimeen edellä mainittuja vaikutusainemääriä pienemmin määrin, kun taas toisissa tapauksissa edellä mainitut vaikutusainemäärät joudutaan ylittämään. Jokaisen ammattitaitoisen lääkärin on asiantuntemuksensa perusteella helppo päätellä kulloinkin tarvittavan optimaalisen vaikutusaineannostuksen määrä ja applikointitapa.

Rehuun lisäaineina käytettäessä uusia yhdisteitä voidaan antaa tavalliseen tapaan yhdessä rehun tai rehuvalmisteiden kanssa tai juomaveden kanssa. Tämän avulla voidaan ehkäistä gram-negatiivisten tai gram-positiivisten bakteerien aiheuttama infektio ja niinikään parantaa rehun hyväksikäyttöä.

Uusilla kefalosporiineilla on erittäin voimakkaita bakteereja tuhoavia vaikutuksia, mikä on todettu in vivo-kokein ja in vitro-kokein, ja hyvä resorboituvuus suun kautta annettaessa.

Vaikutusspektrin laajentamiseksi tai vaikutusasteen nostamiseksi keksinnön mukaisia kefalosporiineja voidaan yhdistellä aminoglykosidiantibioottien kuten gentamysiinin, kanamysiinin, sisomysiinin, amikasiinin tai tobramysiinin kanssa.

Keksinnön mukaisten kefalosporiinien tehoa voidaan demonstroida esimerkiksi seuraavien in vitro- ja in vivo-kokeiden avulla:

a) In vitro-koe

Esimerkkien 4a, 5a ja 6 kefalosporiineja, joita voidaan pitää tyypillisinä keksinnön mukaisten yhdisteiden edustajina, laimennettiin Müller-Hinton-ravintoliemellä lisäämällä 0,1 painoprosenttista glukoosia kunnes pitoisuus oli 100 µg/ml. Kussakin ravintoliuoksessa oli 1×10^5 - 2×10^5 bakteeria millilitraa kohden. Tämän erän sisältäviä putkiloita haudottiin kutakin 24 tuntia ja sen jälkeen määritettiin sameusaste. Samentumattomuus ilmaisee vaikutuksen. Annostuksen ollessa 100 µg/ml seuraavat bakteeriviljelmät olivat samentumattomia (sp. = species):

Klebsiella pneumoniae; Enterobacter aerogenes sp.;
Serratia marcescens; Escherichia coli BE;
Salmonella sp.; Shigella sp.; Proteus, indolinegatiivinen ja indolipositiivinen sp.; Pasteurella pseudotuberculosis;
Haemophilus influenzae;
Staphylococcus aureus 133; Neisseria catarrhalis sp.;
Diplococcus pneumoniae sp.; Streptococcus pyogenes W.;
Enterococcus sp.;
Lactobacillus sp.; Corynebacterium diphtheriae gravis;
Corynebacterium pyogenes M; Clostridium botulinum;
Clostridium tetani;

b) In vivo-koe

Taulukosta I ilmenee erään keksinnön mukaisen kefalosporiinin, jota voidaan pitää tyypillisenä keksinnön mukaisille yhdisteille, vaikutus joukkoon bakteereja valkoisilla hiirillä suoritettussa eläinkokeessa.

Valkoiset CF-kannan hiiret infektoitiin vatsaontelonsisäisesti kulloinkin ilmoitetulla bakteerilajilla.

Taulukko 1Eläinkoe valkoisilla hiirillä:ED₅₀:n määrittäminen 24 tunnin kuluttua

Itiö	Esimerkin 5 yhdisteen annos milligrammoin kehon painon kiloa kohden (ihonalaisesti)
E.coli Neumann	1 x 100
Klebsiella 63	2 x 100

Hoito:	1 kerta::	30 minuuttia infektoinnin jälkeen
	2 kertaa: a)	30 minuuttia infektoinnin jälkeen
	b)	90 minuuttia infektoinnin jälkeen

ED₅₀-annos on annos, jota käytettäessä 50 % infektoiduista eläimistä oli vielä elossa 24 tunnin kuluttua.

Kaavaa I vastaavien keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta selvennettäköön seuraavien esimerkkien yhteydessä:

Käytettyjen lyhennysten selitykset:

Sp. = sulamispiste

Etikkaesteri = etikkahappoetyyliesteri

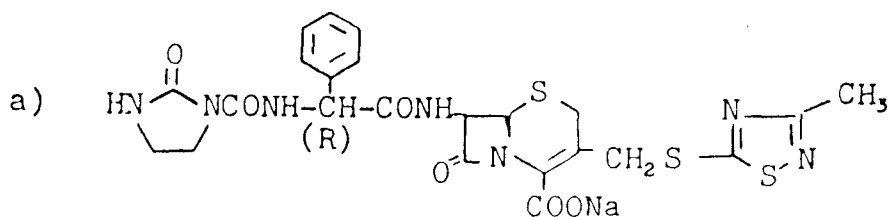
Eetteri = dietyylieetteri

DMSO = dimetyylisulfoksidi

Mesyyli = metyyliisulfonyyli

Kaikki prosentteina ilmoitetut saannot tarkoittavat % teor. määrästä.

Kaikki lämpötilat on ilmoitettu C-asteina.

Esimerkki 1

Seosta, jossa oli 1,08 paino-osaa natrium-7- { D- α -[(2-oksi-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido } -3-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karboksylaattia, 0,3 paino-osaa 3-metyyli-5-merkaptio-1,2,4-tiadiatsolia ja 15 tilavuusosaa 1-molaarista fosfaattipuskuria (pH = 7), sekoitettiin typen suojaamana ja pitämättä pH arvossa 5 kuuden tunnin ajan 70°C:ssa, minkä jälkeen jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, pH säädettiin arvoon 7 ja uutettiin 2 kertaa 20 tilavuusosan etikkaesterierillä, jotka heitettiin pois.

Pinnalle kaadettiin 20 tilavuusosaa tuoretta etikkaesteriä, tehtiin happameksi lisäämällä 2n HCl:a kunnes pH oli 2, etikkaesteri eroitettiin ja vesifaasi uutettiin vielä kaksi kertaa 20 tilavuusosan suuruisilla etikkaesterierillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kerran vedellä, kuivattiin MgSO_4 :lla ja lisättiin 2 tilavuusosaa 1-molaarista liuosta, jossa oli natrium-2-etyyliheksanoaattia metanolipitoisessa eetterissä. Seos haihdutettiin pyörivässä haihduttimessa neljännekseen tilavuudestaan, jäähdytettiin 0°C :een ja lisättiin ravistellen 100 tilavuusosaa jääkylmää eetteriä, erilleen laskehtinut sakka suodatettiin pois ja pestiin 1. etikkaesteri/eetteri-seoksella 1:3 ja 2. eetterillä. Tuotetta kuivattiin 24 tuntia vakuumieksikaattorissa P_2O_5 :n päällä.

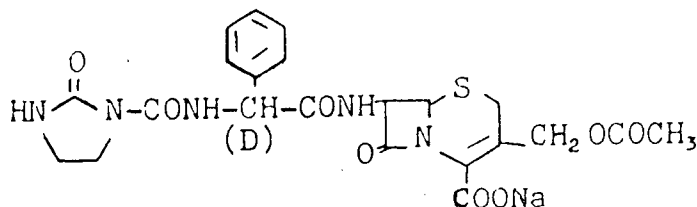
Natrium-7- D- α -[(2-oksi-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido -3-[(3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karboksylaatin saanto: 59 %.

β -laktaamipitoisuus IR- ja NMR-spektrien perusteella: 75 %.

IR-piikit kohdilla 3290, 1760, 1735, 1710, 1653, 1604, 1530, 1280, ja 1270 cm^{-1} (nujolissa).

NMR-signaalit kohdilla $\tau = 2,25$ - $2,85$ (5H), $4,25$ (1H), $4,4$ (1H), $5,0$ (1H), $5,3$ (1H), $5,65$ (1H), $5,85$ - $6,85$ (6H) ja $7,35$ ppm (3H) (CD_3OD :ssä).

b)



Suspension, jossa oli 1,3 paino-osaa kefaloglysiini-dihydraattia 15 tilavuusosassa 80-prosenttista vesipitoista tetrahydrofuraania, pH säädettiin trietyyliamiinilla arvoon 7,5 ja 10 minuutin kuluessa lisättiin annoksittain 0,51 paino-osaa 1-kloorikarbonyyli-2-oksi-imidatsolidiinia, jolloin pH pidettiin trietyyliamiinilla välillä 7 - 8. Sen jälkeen sekoitettiin kunnes pH:n säilyttämiseksi välillä 7 - 8 ei tarvinnut lisätä enempää trietyyliamiinia.

Nyt lisättiin 20 tilavuusosaa vettä, tetrahydrofuraani imettiin pois huoneen lämpötilassa pyörivässä haihduttimessa, vesiliuos uutettiin kerran etikkaesterillä ja suodatettiin. Päälle kaadettiin 20 tilavuusosaa etikkaesteriä ja tehtiin happameksi jäissä jäähdyttämällä 2n HCl:a kunnes pH oli 2, jolloin vapaa kefalosporiini-happo, joka liukenee huonosti veteen

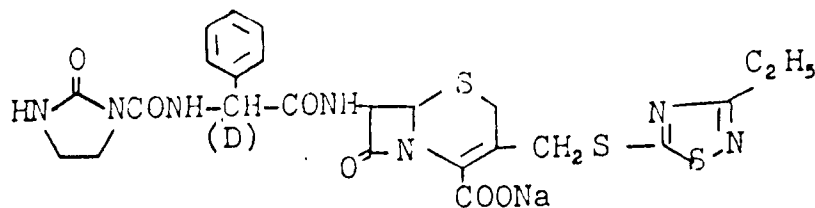
ja etikkaesteriin, laskehti erilleen kiteisenä sakkana. Se suodatettiin erilleen ja pestiin etikkaesterillä. Tuotetta kuivattiin lyhyen ajan pyörivässä haihduttimessa ja sitten se liuotettiin 5 tilavuusosaan dimetyyliasetamidia ja lisättiin 3 tilavuusosaa yksimolaarista natrium-2-etyyliheksanoaatin eetteriliuosta, jossa oli hieman metanolia. Liuos sekoitettiin nyt jäissä jäädyttämällä 30 tilavuusosaan eetteri-metanoli-seosta (til-suhde 10:1). Annettiin laskehtia, liuotin dekantoitettiin pois, lietettiin eetteriin ja imettiin kuiviin. Kuivattiin vakuumieksikaattorissa P_2O_5 :n ja paraffiinileikkeiden päällä 24 tuntia.

Natrium-7- {D- α -[(2-oksi-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karboksylaatin saanto: 80 %.

IR-piikit kohdilla 3250, 3060, 1765, 1723, 1652, 1607, 1540, 1274, 1235 ja 1032 cm^{-1} .

NMR-signaalit kohdilla τ = 2,55(s,5H), 4,27 + 4,95(AX,IH+1H), 4,5(s,1H), 5,2(s,2H), 6,05-6,8(AX,4H), 6,5 + 6,8(AB,2H ja 7,9 ppm (s,3H)(D_2O :ssa).

Esimerkki 2

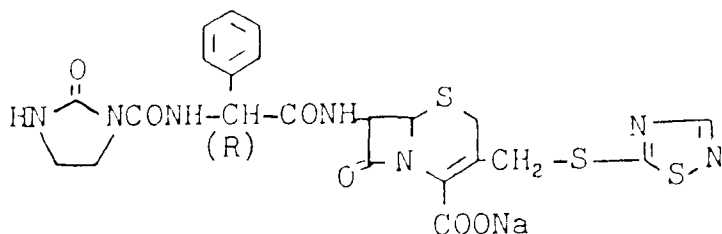


Tätä kefalosporiinia valmistettiin esimerkissä la selostetulla tavalla, 1,08 paino-osasta natrium-7- {D- α -[(2-oksi-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karboksylaattia ja 0,31 paino-osasta 3-etyyli-5-merkaptio-1,2,4-tiadiatsolia 36-prosenttisin saannoin.

Natrium-7- {D- α -[(2-oksi-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-[(3-etyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karboksylaatti-pitoisuus: 85 % IR- ja NMR-spektrien perusteella.

IR-piikit kohdilla 3290, 1770, 1720, 1655, 1603 ja 1530 cm^{-1} (nujolissa).

Esimerkki 3



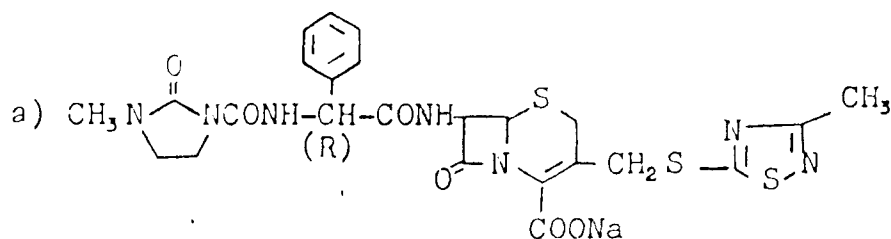
Tätä kefalosporiinia saatiin esimerkissä la selostetulla tavalla 1,08 paino-osasta natrium-7- $\{D-\alpha-[(2\text{-oksi-imidatsolidin-1-yyli})\text{-karbonyyliamino}]\text{-fenyyliasetamido}\}$ -3-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karboksylaattia ja 0,36 paino-osasta 5-merkaptto-1,2,4-tiadiatsolia 34 %:n saannoin.

Natrium-7- $\{D-\alpha-[(2\text{-oksi-imidatsolidin-1-yyli})\text{-karbonyyliamino}]\text{-fenyyliasetamido}\}$ -3-(1,2,4-tiadiatsol-5-yyli-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksylaattipitoisuus: 80 % IR- ja NMR-spektrien perusteella.

IR-piikit kohdilla 3290, 1760, 1715, 1650, 1600, 1528, 1325, 1262, 1030, 726 ja 697 cm^{-1} (nujolissa).

NMR-signaalit kohdilla τ = 0,75(2H), 1,4(1H), 2,35-3,0(6H), 4,1-4,7(2H), 5,1(1H), 5,5(2H) ja 5,9-6,9 ppm (6H) (DMF- d_7 :ssä).

Esimerkki 4



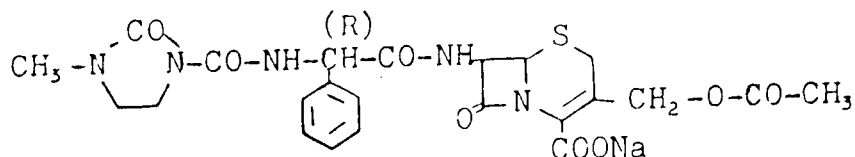
Tätä kefalosporiinia saatiin esimerkissä la selostetulla tavalla 2,0 paino-osasta natrium-7- $\{D-\alpha-[(2\text{-oksi-3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli})\text{-karbonyyliamino}]\text{-fenyyliasetamido}\}$ -3-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karboksylaattia ja 0,93 paino-osasta 3-metyyli-5-merkaptto-1,2,4-tiadiatsolia 31 %:n saannoin.

Koska vesiliuosta - jonka pinnalle oli lisätty etikkaesterikerros - happameksi tehtäessä osa kefalosporiinihaposta saostui, suodatettiin, liuotettiin dimetyyliasetamidi/metanoli-seokseen, lisättiin 2 tilavuusosaa natrium-2-etyyliheksanoaattia metanolipitoisessa eetterissä ja sen jälkeen puhdasta eetteriä, suodatettiin, pestiin metanoli/eetteri-seoksella (1:10) ja sitten eetterillä ja kuivattiin P_2O_5 :n päällä vakuumieksikaattorissa. Tällä tavalla saatiin 44-prosenttisin saannoin toinen fraktio, joten natrium-7- $\{D-\alpha-[(2\text{-oksi-3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli})\text{-karbonyyliamino}]\text{-fenyyliasetamido}\}$ -3-[(3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karboksylaatin kokonaissaanto oli 75 %. Kummankin fraktion β -laktaamipitoisuus oli IR- ja NMR-spektrien perusteella 70 %.

IR-piikit kohdilla 3260, 1763, 1720, 1660, 1608, 1542, 1292, 1263, 1030, 1012 ja 757 cm^{-1} (nujolissa).

NMR-signaalit kohdilla $\tau = 2,3-3,0(5\text{H})$, $4,2(1\text{H})$, $4,4(1\text{H})$, $4,95(1\text{H})$, $5,7(2\text{H})$, $6,0-6,9(6\text{H})$, $7,2(3\text{H})$ ja $7,5\text{ ppm}$ (3H) (D_2O :ssa).

b)



2,2 paino-osaa kefaloglysiiniä liuotettiin 30 tilavuusosassa 80-prosenttista vesipitoista tetrahydrofuraania juuri tarvittavan trietyyliamiinimäärän avulla. 20°C :ssa lisättiin sitten sekoittaen 0,85 paino-osaa 1-kloorikarbonyyli-2-oksi-3-metyyli-imidatsolidiinia. Lisäämällä vastaavasti trietyyliamiinia pH pidettiin tällöin ja sen jälkeen arvossa 7,0. Sekoitamista jatkettiin sen jälkeen kunnes pH:n pitämiseksi arvossa 7,0 ei enään tarvinnut lisätä trietyyliamiinia (noin tunnin kuluttua). Sitten laimennettiin samalla tilavuudella vettä, pH säädettiin arvoon 6,5, tetrahydrofuraani poistettiin vakuumissa, jällelle jääneen vesikerroksen päälle kaadettiin eetterin ja etikkahappoetyyliesterin seosta (1:1), tehtiin happameksi lisäämällä sekoittaen ja lievästi jäähdyttäen happoa kunnes pH oli 2, orgaaninen faasi eroitettiin, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja kefalosporiinin natriumsuola saostettiin liuoksella, joka oli noin 1-molaarista natrium-2-etyyliheksanoatin metanolipitoista eetteriliuosta. Natriumsuola saostui geelimäisenä mutta suodatettavana sakkana. Eetterillä pesemisen jälkeen se kuivattiin eksikaattorissa. Saanto: 2,1 paino-osaa $7-\{D-\alpha-[(3\text{-metyyli-2-oksi-imidatsolidin-1-yyli})\text{-karbonyyli-amino}]\text{-fenyyliaasetamido}\}-3\text{-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karbonyylihapon natriumsuola}$.

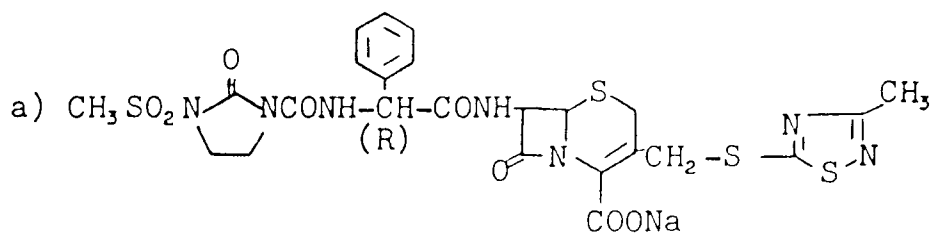
β -laktaamipitoisuus: noin 75 %.

IR-piikit karbonyylialueessa 1780, 1720, 1650, 1610 ja 1540 cm^{-1} (nujolissa).

NMR-signaalit kohdilla $\tau = 2,4-2,8(5\text{H})$, $4,15-4,35(2\text{H})$, $4,9-5,2(3\text{H})$, $6,2-6,8(6\text{H})$, $7,2(3\text{H})$ ja $7,95\text{ ppm}$ (3H).

Lähtöaineena käytettyä 1-kloorikarbonyyli-2-oksi-3-metyyli-imidatsolidiinia valmistettiin 1-metyyli-2-oksi-imidatsolidiinista ja fosgeenista tetrahydrofuraanissa.

Sulamispiste: $94 - 95^\circ\text{C}$.

Esimerkki 5

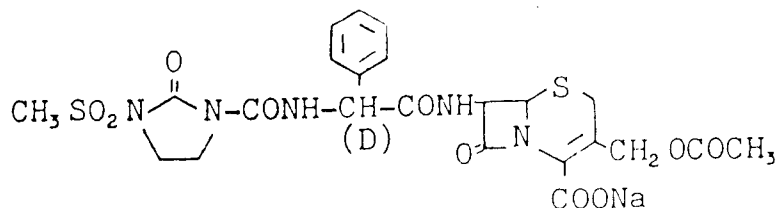
Tätä kefalosporiinia valmistettiin esimerkissä la selostetulla tavalla 1,0 paino-osasta natrium-7- {D- α -[(2-oksi-3-mesyylimidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido-} 3-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karboksylaattia ja 0,24 paino-osasta 3-metyyli-5-merkaptol-1,2,4-tiadiatsolia 66 %:n saannoin.

Natrium-7- {D- α -[(2-oksi-3-mesyylimidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-[(3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karboksylaatti-pitoisuus: 85 % IR- ja NMR-spektrien perusteella.

IR-piikit kohdilla 3260, 1770, 1735, 1675, 1655, 1520, 1345, 1245, 1155, 970, 750 ja 696 cm^{-1} (nujolissa).

NMR-signaalit kohdilla τ = 0,5(1H), 0,95(1H), 2,2-2,8(5H), 4,0-4,4 (2H), 4,9(1H), 5,45(2H), 6,0(4H), 6,5(5H) ja 7,4 ppm (3H) (DMF-d_7 :ssä).

b)



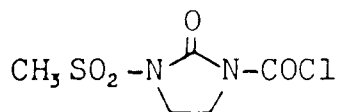
Natrium-7- {D- α -[(2-oksi-3-mesyylimidatsolidin-1-yyli)karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karboksylaattia, valmistettiin esimerkissä lb selostetulla tavalla 1,3 paino-osasta kefaloglysiini-dihydraattia ja 0,77 paino-osasta l-kloorikarbonyyli-2-oksi-3-mesyylimidatsolidiinia 71 %:n saannoin.

IR-piikit kohdilla 3230, 1760, 1727, 1654, 1598, 1518, 1250, 1230, 1157, 1120 ja 973 cm^{-1} .

NMR-signaalit kohdilla τ = 2,3-2,7(m,5H), 4,25 + 4,95(AX,1H+1H), 4,4(s,1H), 5,1(d,2H), 6,05(s,4H), 6,6(m,5H), ja 7,9 ppm (3H).

Elektroferogrammissa esiintyy vain yksi täplä, jolla on antibioottista vaikutusta.

c) 1-kloorikarbonyyli-3-metyylisulfonyyli-imidatsolidinoni(2):



16,4 paino-osaa 1-metyylisulfonyyli-imidatsolidinoni(2):ta kiehutettiin 3 päivää dioksaanissa 27 paino-osan kanssa trimetyylikloorisilaania ja 20 paino-osan kanssa trietyyliamiinia. Eroittunut trietyyliamiinihydrokloridi suodatettiin pois, lisättiin 11 paino-osaa fosgeenia ja annettiin olla paikoillaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen haihdutettiin kuiviin ja kiteytettiin uudelleen kiehuvaasta asetonista.

Saanto: 70 %, sp. = 178°C.

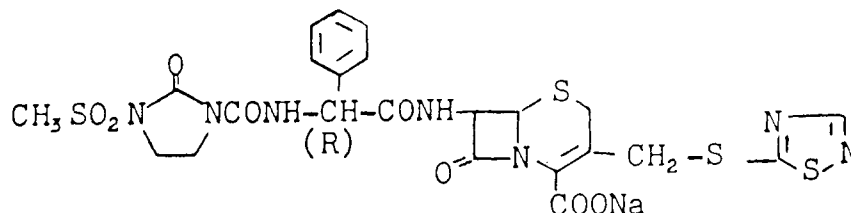
Laskettu: C 26,5 H 3,1 Cl 15,7 N 12,4 S 14,1

Saatu: C 27,2 H 3,4 Cl 15,3 N 12,0 S 14,1

NMR-signaalit kohdilla τ = 5,6-6,2(4H) ja 6,6 ppm (3H).

IR-piikit kohdilla 3010, 1807, 1721, 1360, 1165, 984 ja 742 cm^{-1} .

Esimerkki 6



Tätä kefalosporiinia valmistettiin esimerkissä la selostetulla tavalla 1,24 paino-osasta natrium-7- {D- α -[(2-oksi-3-mesylyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karboksy-laattia ja 0,36 paino-osasta 5-merkaptio-1,2,4-tiadiatsolia 81 %:n saannoin.

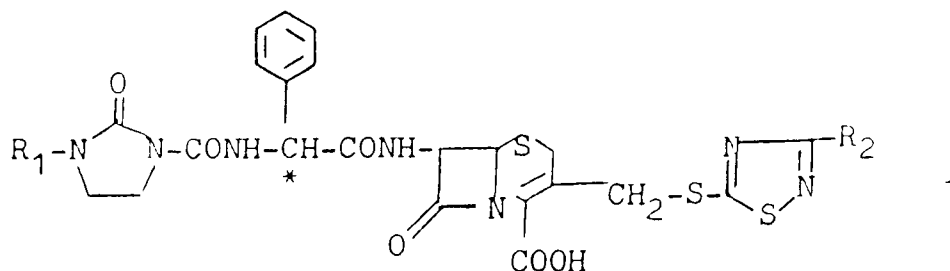
Natrium-7- {D- α -[(2-oksi-3-mesylyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyli-amino]-fenyyliasetamido} -3-(1,2,4-tiadiatsol-5-yyli-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksy-laatti-pitoisuus IR- ja NMR-spektriin perusteella 75 %.

IR-piikit kohdilla 3410, 3280, 1760, 1730, 1650, 1590, 1515, 1340, 1245, 1225, 1153, 1117, 1025 ja 970 cm^{-1} (nujolissa).

NMR-signaalit kohdilla τ = 0,7(1H), 1,1(2H), 1,4(1H), 2,35-2,9(5H), 4,1-4,5(2H), 5,0(1H), 5,4(2H), 6,1(4H), ja 6,6 ppm (5H) (DMF- d_7 :ssä).

Patenttivaatimukset:

1. Kefalosporiinit, joiden kaava I on



jossa R_1 vastaa vetyä, alkyyliä, asyyliä tai alkyyylisulfonyyliä ja R_2 vastaa vetyä, alkyyliä tai aryyliä ja jotka voivat kiertokeskuksen C^* suhteen esiintyä molempina mahdollisina konfiguraatioina R ja S ja näistä aiheutuvien diastereomeerien seoksina, ja niiden myrkyttömät, farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa R_1 vastaa $C_1 - C_3$ -alkyyliä, $C_1 - C_4$ -asyyliä tai $C_1 - C_2$ -alkyyylisulfonyyliä.

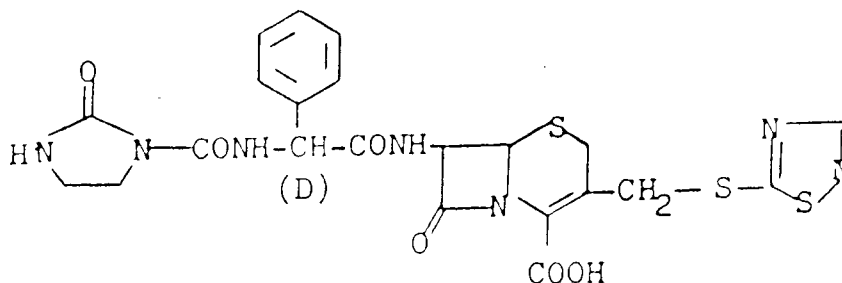
3. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa R_2 vastaa $C_1 - C_3$ -alkyyliä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa R_1 vastaa vetyä, metyyliä, asetyyliä tai metyyylisulfonyyliä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa R_2 vastaa vetyä, fenyyliä tai metyyliä.

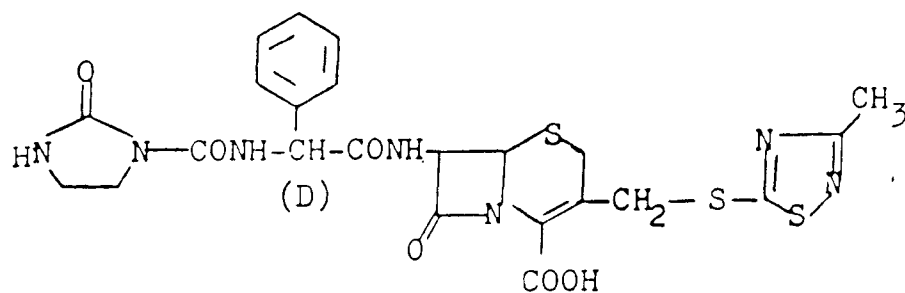
6. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa C^* vastaa R-konfiguraatiota.

7. 7- {D- α -[(2-oksi-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido} -3-(1,2,4-tiadiatsol-5-yyli-tiometyyli)-kef-3-em-4-karbonihappo



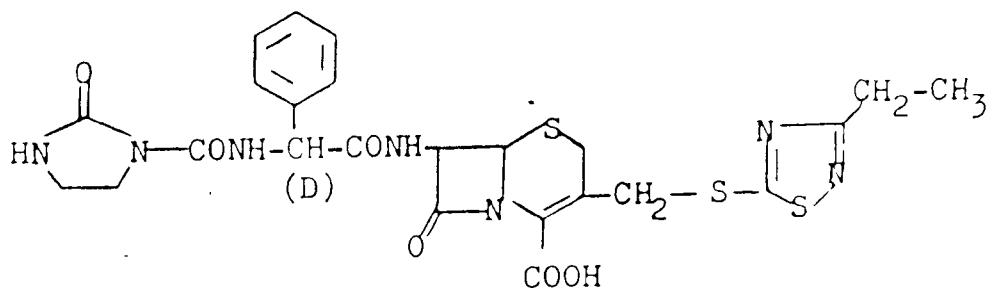
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

8. 7- {D- α -[(2-oksi-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido} -3-[(3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



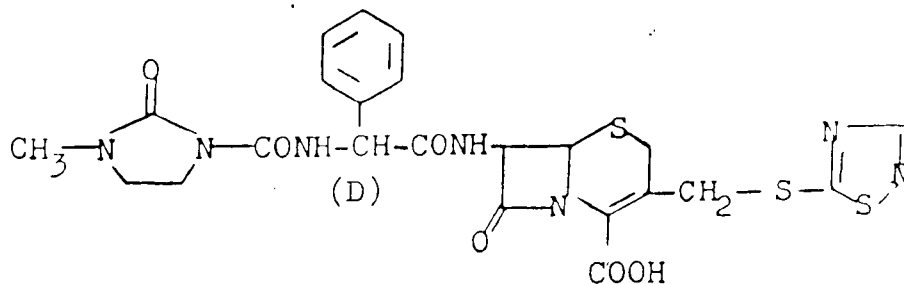
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

9. 7- {D- α -[(2-oksi-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-[(3-etyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



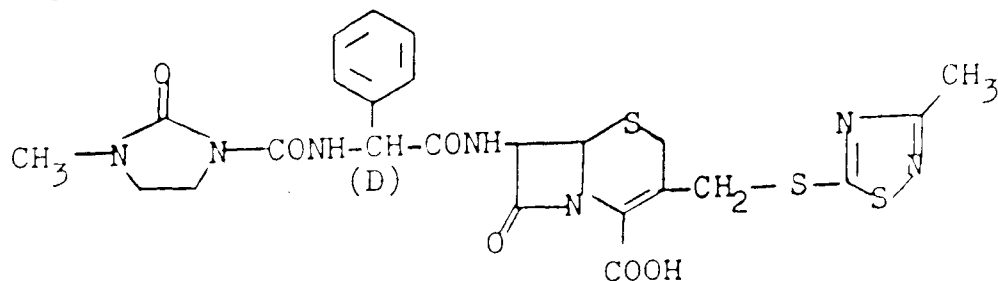
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

10. 7- {D- α -[(2-oksi-3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-(1,2,4-tiadiatsol-5-yyli-tiometyyli)-kef-3-em-4-karbonihappo



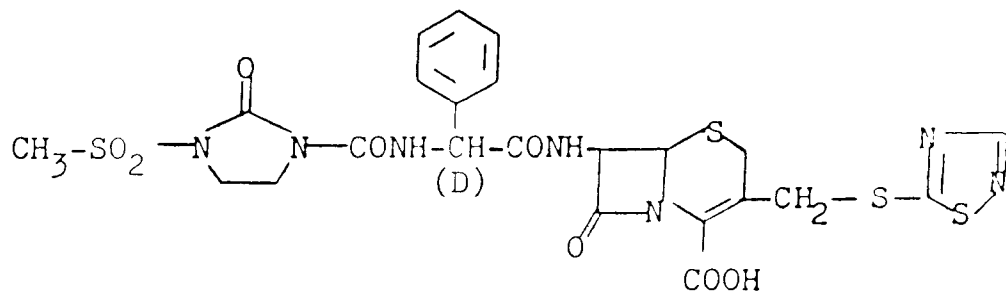
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

11. 7- {D- α -[(2-oksi-3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-[(3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



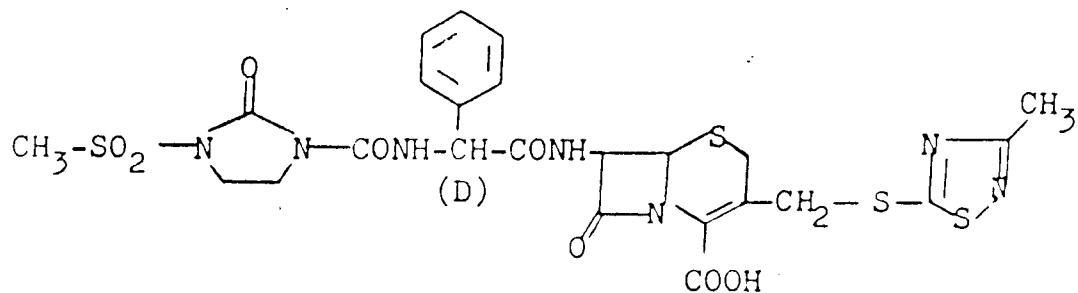
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

12. 7- {D- α -[(2-oksi-3-mesyylimidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-(1,2,4-tiadiatsol-5-yyli-tiometyyli)-kef-3-em-4-karbonihappo



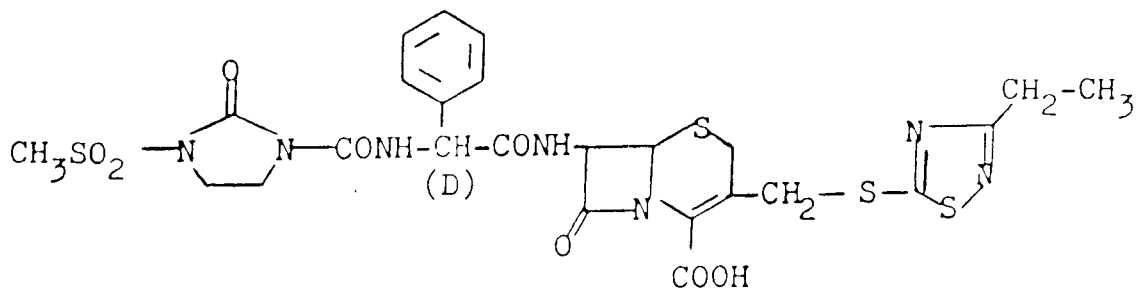
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

13. 7- {D- α -[(2-oksi-3-mesyylimidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-[(3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



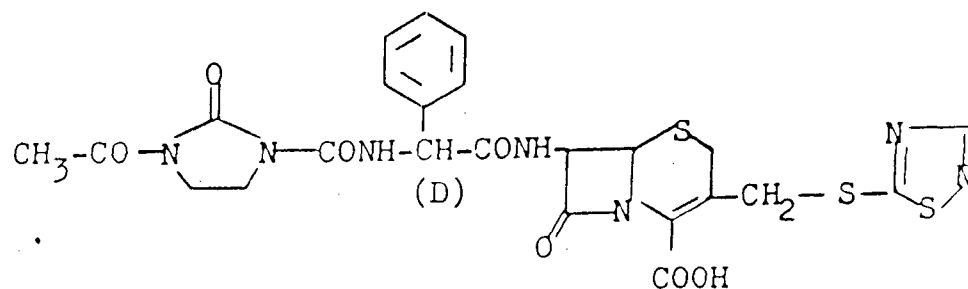
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

14. 7- {D- α -[(2-oksi-3-mesyylimidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-[(3-etyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



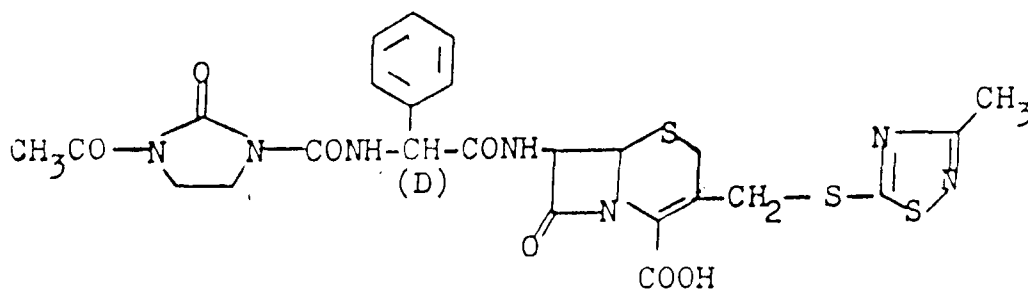
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

15. 7- {D- α -[(2-oksi-3-asetyylimidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-(1,2,4-tiadiatsol-5-yyli-tiometyyli)-kef-3-em-4-karbonihappo



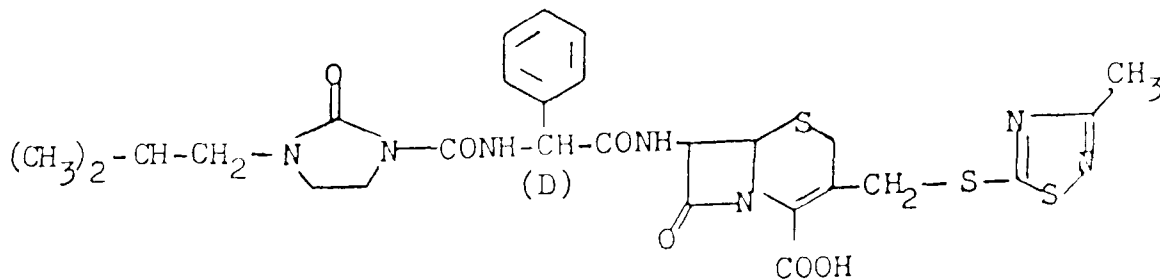
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

16. 7- {D- α -[(2-oksi-3-asetyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-[(3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



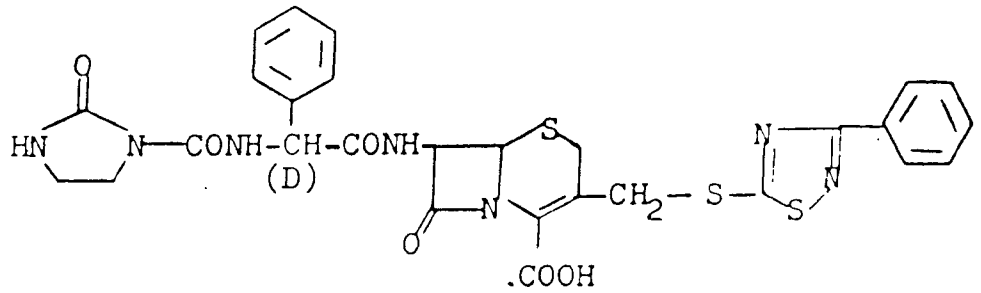
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

17. 7- {D- α -[(2-oksi-3-isobutyryyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-[(3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



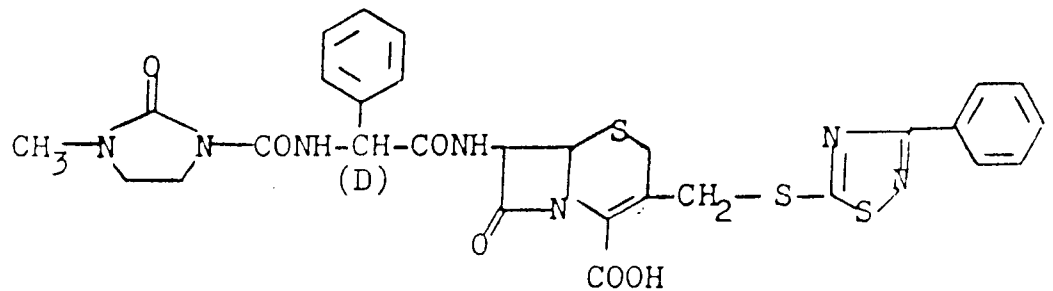
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

18. 7- {D- α -[(2-oksi-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido} -3-[(3-fenyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



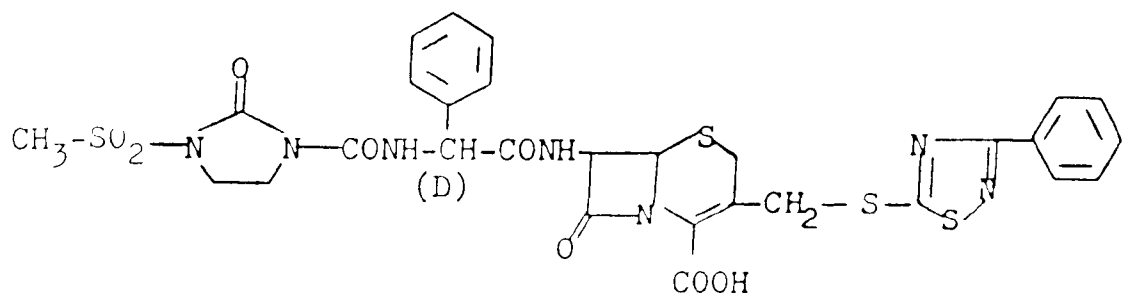
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

19. 7- { D- α -[(2-oksi-3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliaasetamido } -3-[(3-fenyyl-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

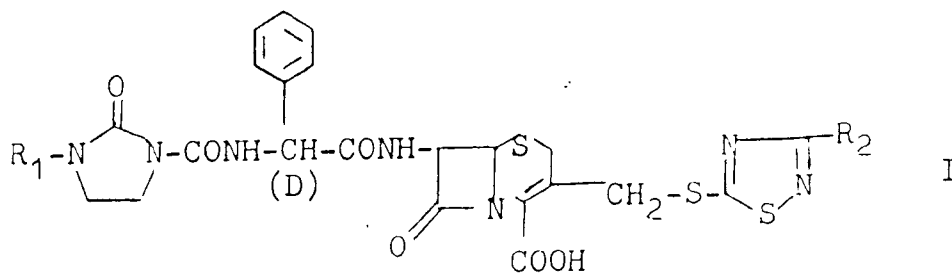
20. 7- { D- α -[(2-oksi-3-mesyyl-1-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliaasetamido } -3-[(3-fenyyl-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



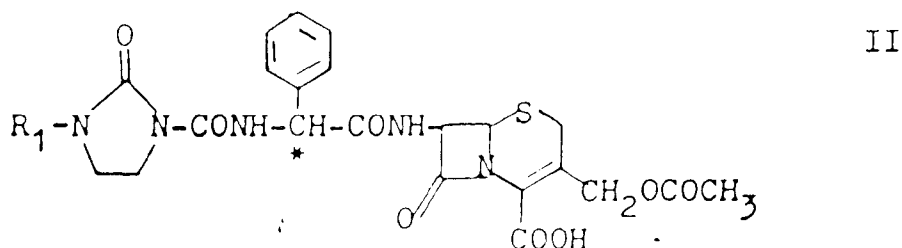
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

21. Patenttivaatimusten 1 - 20 mukaisten yhdisteiden natriumsuolat.

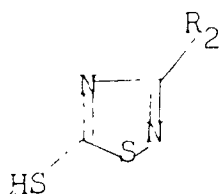
22. Menetelmä kefalosporiinien, joiden kaava I on



jossa R_1 vastaa vetyä, alkyyliä, asyyliä tai alkyylisulfonyyliä ja R_2 vastaa vetyä, alkyyliä tai aryyliä ja jotka voivat kiertokeskuksen C^* suhteen esiintyä molempina mahdollisina R- ja S-konfiguraatioina ja näistä aiheutuvien diastereomeerien seoksina, ja niiden myrkyttömien, farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden, joiden yleiskaava II on

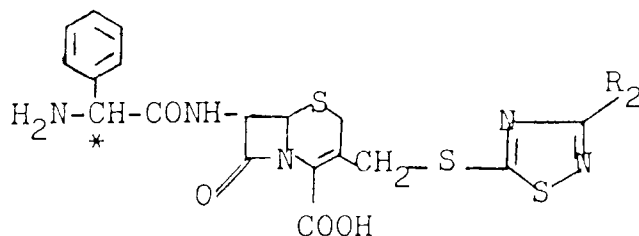


jossa R_1 :llä ja C^* :llä on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joiden yleiskaava III on

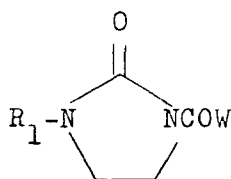


jossa R_2 :lla on edellä mainittu merkitys emäksen läsnäollessa ja saadut kefalosporiinit muutetaan haluttaessa vapaiksi hapoiksi tai myrkyttömiksi, farmaseuttisesti hyväksyttäviksi suoloiksi.

23. Menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden, joiden yleiskaava VII on



jossa R_2 :lla ja C^* :llä on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joiden yleiskaava V on



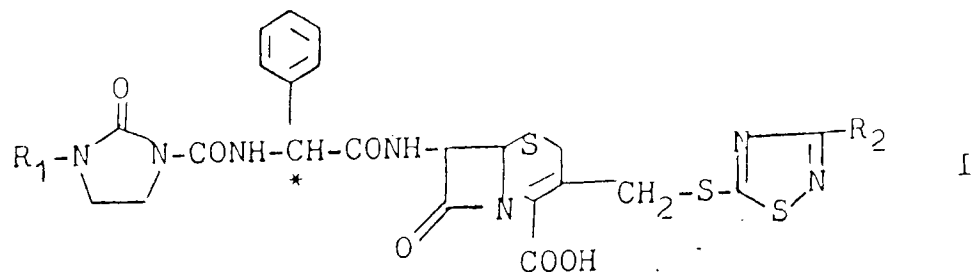
jossa R_1 :llä on edellä mainittu merkitys ja W vastaa halogeenia, emäksen läsnäollessa ja tällöin saadut kefalosporiinit muutetaan haluttaessa myrkyttömiksi, farmaseuttisesti hyväksyttäviksi suoloikseen.

24. Lääkeaine, t u n n e t t u siitä, että se sisältää ainakin yhtä patenttivaatimusten 1 - 21 mukaista kefalosporiinia.

25. Menetelmä bakteereja tuhoavien aineiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimusten 1 - 21 mukaisia kefalosporiineja sekoitetaan neutraalien, myrkyttömien, farmaseuttisesti sopivien kantajien kanssa.

Patentkrav:

1. Kefalasporiner med formeln I



vari R_1 står för väte, alkyl, acyl eller alkylsulfonyl och R_2 står för väte alkyl eller aryl, och vilka med avseende kiralitetscentrum C^x kan föreligga i de bägge möjliga konfigurationerna R och S och som blandningar av de därav resulterande diastereomererna, jämte deras farmaceutiskt fördragbara salt.

2. Föreningar enligt patentkrav 1, vari R_1 står för C_1 - C_4 -acyl- eller C_1 - C_2 -alkylsulfonyl.

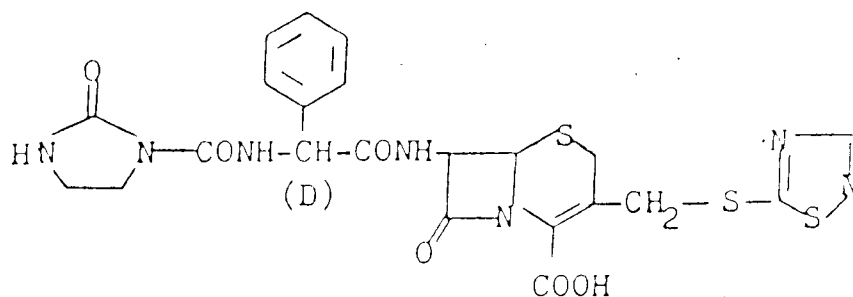
3. Föreningar enligt patentkrav 1, vari R_2 står för C_1 - C_4 -alkyl.

4. Föreningar enligt patentkrav 1, vari R_1 står för väte, metyl, acetyl eller metylsulfonyl.

5. Föreningar enligt patentkrav 1, vari R_2 står för väte, fenyl eller metyl.

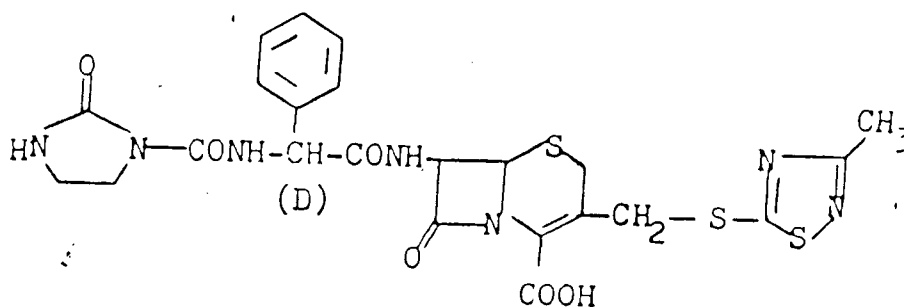
6. Föreningar enligt patentkrav 1, vari C^x föreligger i R-konfiguration.

7. 7- {D- α - [(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-karbonylamino] -fenyl-acetamido} -3-(1,2,4-tiadiazol-5-yl-tiometyl)-cef-3-em-4-karbonsyra.



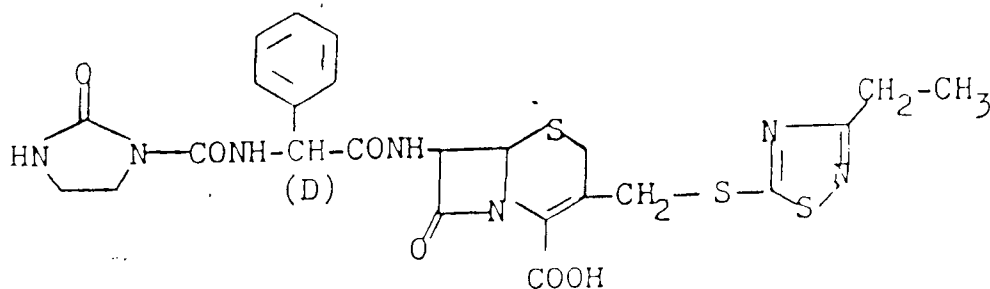
och dess farmaceutiskt fördragbara salter.

8. 7- {D- α -[(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-karbonylamino] -fenyl-acetamido} -3- (3-metyl-1,2,4-tiadiazo-5-yl)-tiometyl) -cef-3-em - 4-karbonsyra



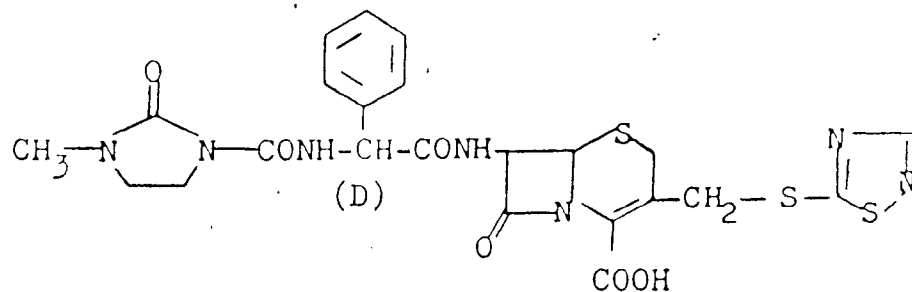
och dess farmaceutiskt fördragbara salter.

9. 7- {D- α -[(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-karbonylamino] -fenyl-acetamido} -3- [(3-etyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-tiometyl] -cef-3-em-4-karbonsyra.



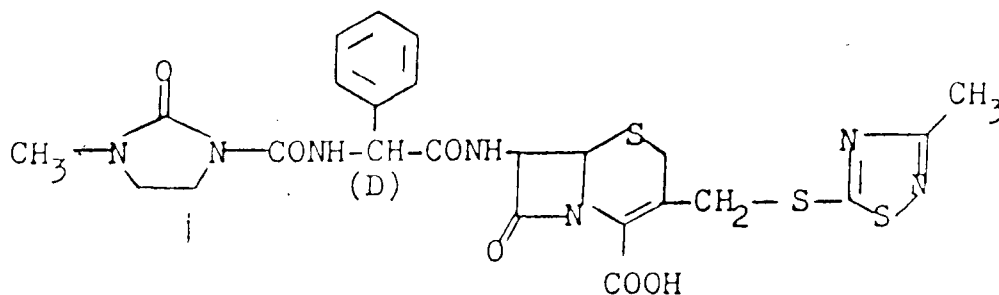
och dess farmaceutiskt fördragbara salter.

10. 7- {D- α -[(2-oxo-3-metyl-imidazolidin-1-yl)-karbonylamino] -fenylacetamido} -3-(1,2,4-tiadiazol-5-yl)-tiometyl)-cef-3-em-karbonsyra.



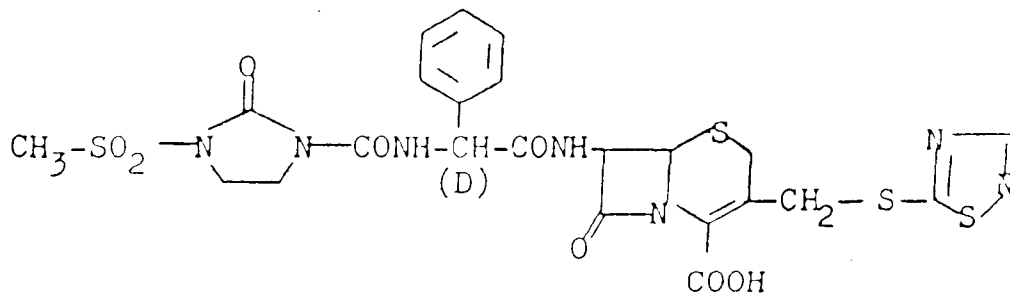
och dess farmaceutiskt fördragbara salter.

11. 7- $\left\{ \text{D-}\alpha - \left[(2\text{-oxo-3-metyl-imidazolidin-1-yl})\text{-karbonylamino} \right] \text{-fenylacetamido} \right\}$ -3- $\left[(3\text{-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl})\text{-tiometyl} \right]$ -cef-3-em-4-karbonsyra



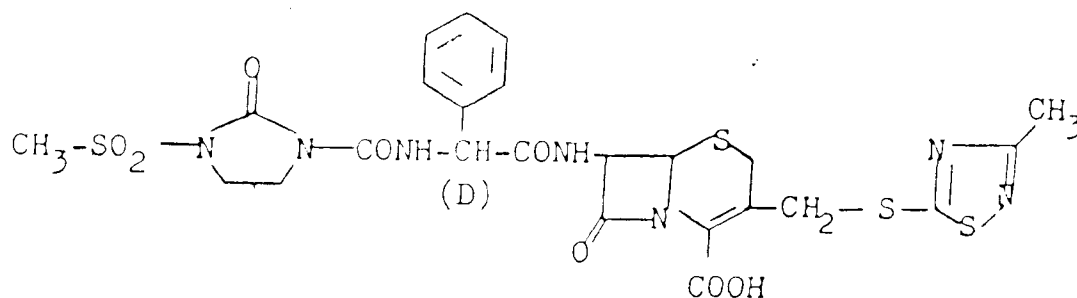
och dess farmaceutiskt fördragbara salter.

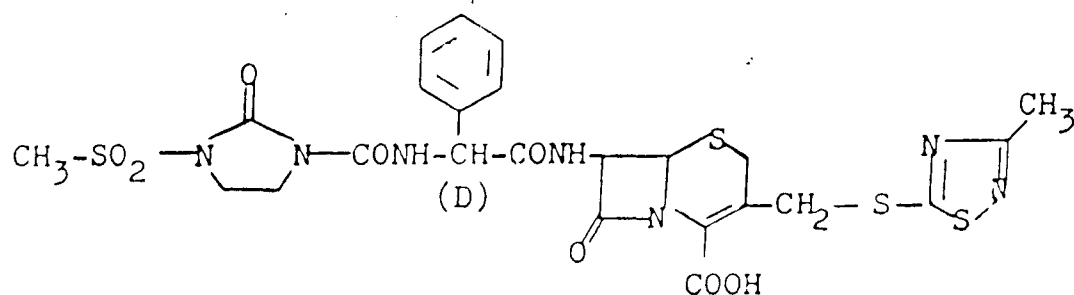
12. 7- $\left\{ \text{D-}\alpha - \left[(2\text{-oxo-3-metyl-imidazolidin-1-yl})\text{-karbonylamino} \right] \text{-fenylacetamido} \right\}$ -3- $\left[(3\text{-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl})\text{-tiometyl} \right]$ -cef-3-em-4-karbonsyra



och dess farmaceutiskt fördragbara salter.

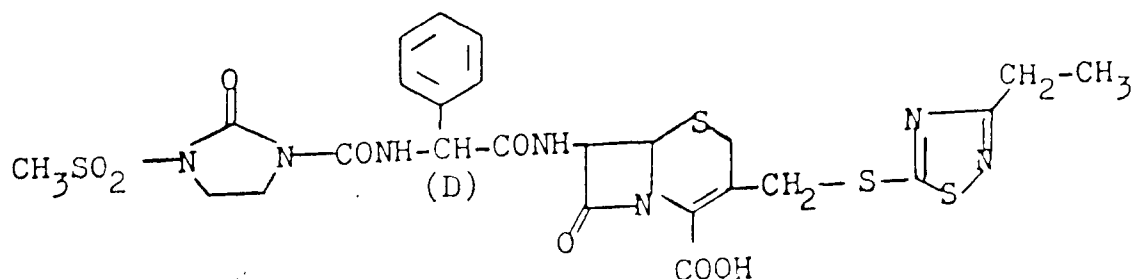
13. 7- $\left\{ \text{D-}\alpha - \left[(2\text{-oxo-3-metyl-imidazolidin-1-yl})\text{-karbonylamino} \right] \text{-fenylacetamido} \right\}$ -3- $\left[(3\text{-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl})\text{-tio-metyl} \right]$ -cef-3-em-4-karbonsyra





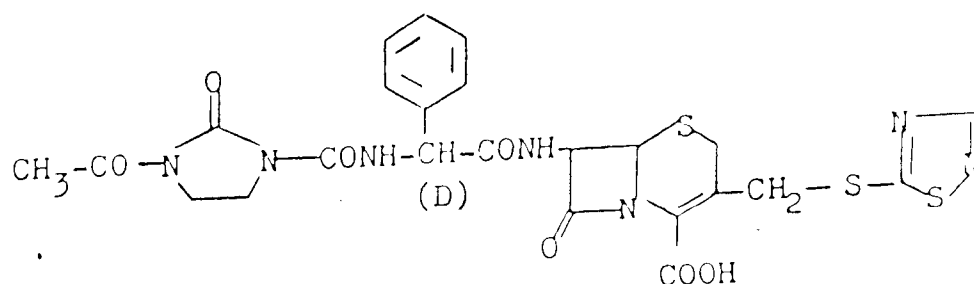
och dess farmaceutiskt godtagbara salter.

14. 7- $\{D-\alpha - [(2\text{-oxo-3-mesyl-imidazolidin-1-yl})\text{-karbonylamino}]\text{-fenylacetamido}\}$ -3- $[(3\text{-etyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl})\text{-tiometyl}]$ -cef-3-em-4-karbonsyra



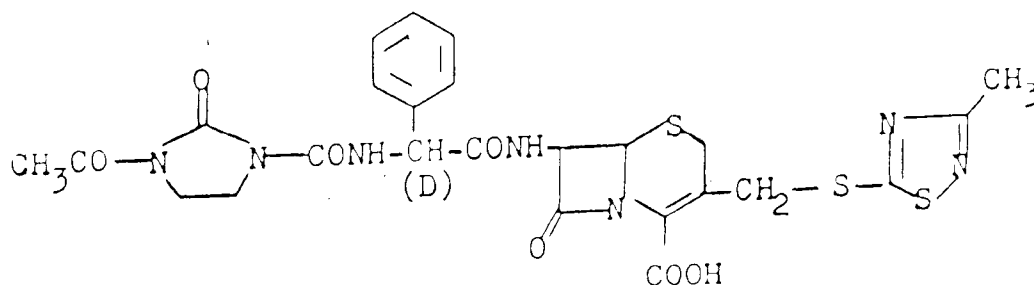
och dess farmaceutiskt godtagbara salter.

15. 7- $\{D-\alpha - [(2\text{-oxo-3-acetyl-imidazolidin-1-yl})\text{-carbonylamino}]\text{-fenylacetamido}\}$ -3-(1,2,4-tiadiazol-5-tiometyl)-cef-3-em-karbonsyra



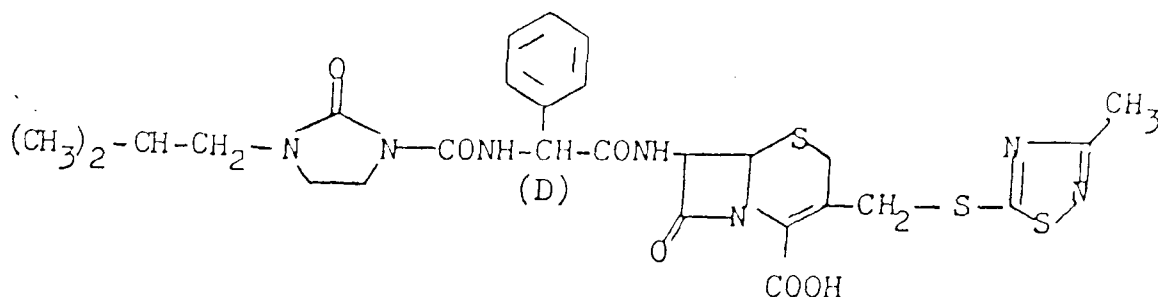
och dess farmaceutiskt godtagbara salter.

16. 7- $\{D-\alpha - [(2\text{-oxo-3-acetyl-imidazolidin-1-yl})\text{-karbonylamino}]\text{-fenylacetamido}\}$ -3- $[3\text{-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl-tio-metyl}]$ -cef-3-em-4-karbonsyra.



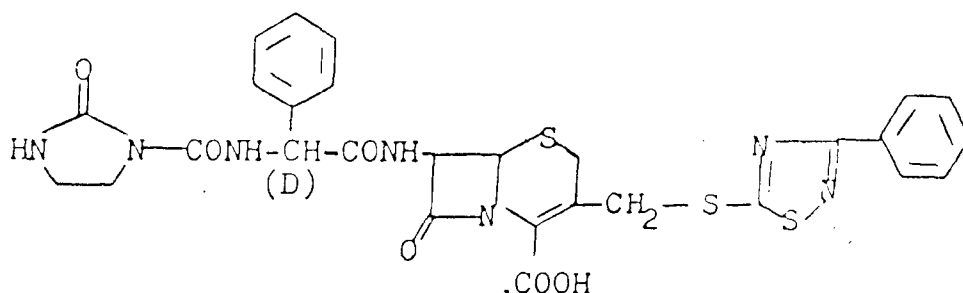
och dess farmaceutiskt godtagbara salter.

17. 7- {D- α - [(2-oxo-3-isobutyryl-imidazolidin-1-yl)-carbonyl- amino] - fenylacetamido} -3- [(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-tiometyl] - cef-3-em-karbonsyra



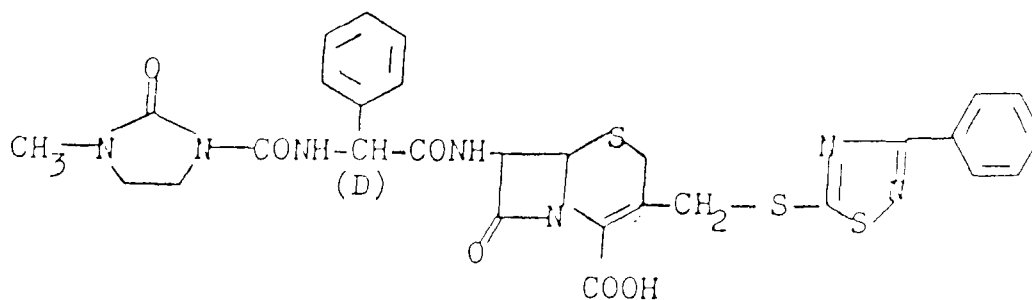
och dess farmaceutiskt godtagbara salter.

18. 7- {D- α - [(2-oxo-3-metyl-imidazolidin-1-yl)-karbonylamino] - fenylacetamido} -3- [(3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-tiometyl] - cef-3-em-karbonsyra



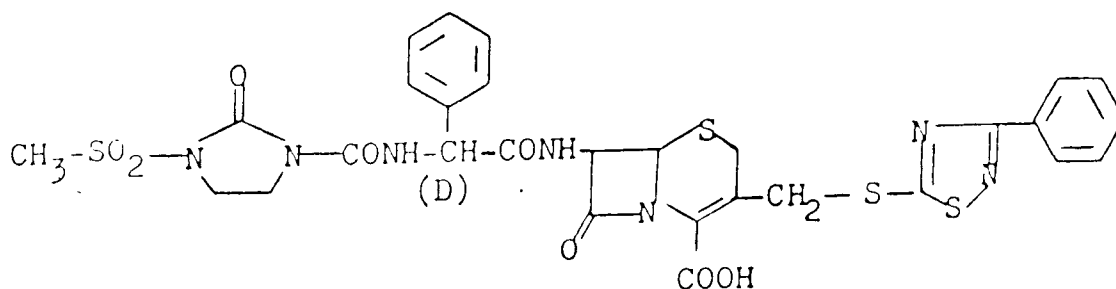
och dess farmaceutiskt godtagbara salter.

19. 7- {D- α - [(3-oxo-3-metyl-imidazolidin-1-yl)-karbonylamino] - fenylacetamido} -3- [(3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-tiometyl] - cef-3-em-4-karbonsyra



och dess farmaceutiskt godtagbara salter.

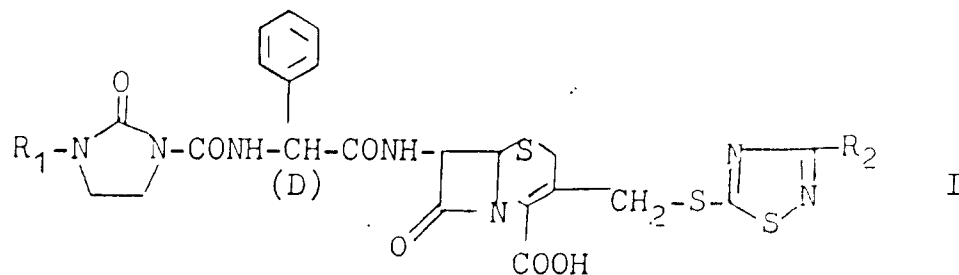
20. 7- {D- α - [(2-oxo-3-mesyloxyimidazolidin-1-yl)-karbonylamino]-
 -fenylacetamido} -3- [(3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-tio-metyl]-
 cef-3-em-karbonsyra



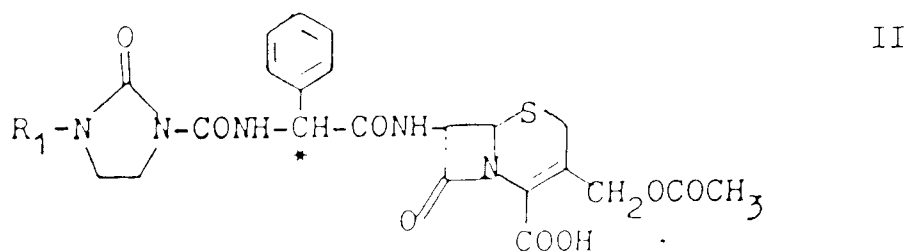
och dess farmaceutiskt godtagbara salter.

21. Natriumsalter av föreningar enligt patentkraven 1-20.

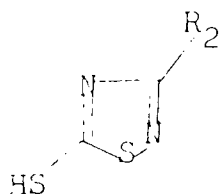
22. Förfarande för framställning av kefalosporiner med formel I



vari R_1 står för väte, alkyl, acyl eller alkylsulfonfyl och R_2 står för väte, alkyl eller aryl, och vilka med avseende på kiralitetscentrum C^x kan föreligga i de bägge möjliga konfigurationerna R och S och som blandningar av de därav resulterande diastereomererna, jämte deras gift, fria, farmaceutiskt fördragbara salt, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter föreningar med formeln II

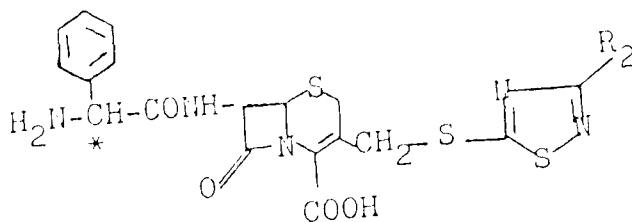


vari R och C^X har ovan angivna betydelse, med föreningar med den allmänna formeln III

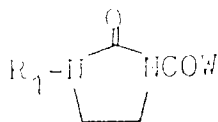


vari R_2 har ovannämnda betydelse, i närvaro av en bas, varefter de erhållna kefalosporinerna eventuellt överförs i de fria syrorna eller i giftfria farmaceutiskt fördragbara salt.

23. Förfarande för framställning av föreningar med formel I, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter föreningar med den allmänna formeln



vari R_2 och C^X har ovan angivna betydelse, med föreningar med den allmänna formeln V



vari R_1 har ovan angivna betydelse och W står för halogen, i närvaro av en bas, och därvid överför de erhållna kefalosporinerna eventuellt i deras giftfria farmaceutiskt fördragbara salt.

24. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller åtminstone ett kefalosporin enligt patentkrav 1-21.

25. Förfarande för framställning av antibakteriella medel,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar kefalosporiner enligt
patentkrav 1-21 med inerta, giftfria, farmaceutiskt lämpliga bärar-
material.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patent-
ansökningar: 1791/74, 750417, 753333, 761807

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja - Ansökningspublikationer,
utläggings- och patenskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

1.9.1980

Loh

Allekirjoitus