

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 812779 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **812779**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.09.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.09.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.03.1982**

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

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

17.09.1980 US 187862

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Ind. 46206, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Katner, Allen Samuel, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

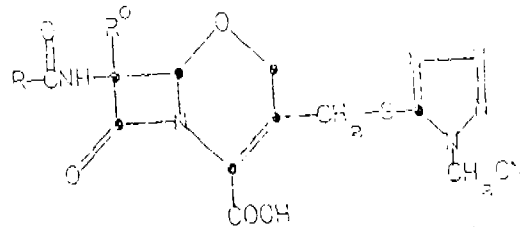
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä 1-oxa- -laktami antibioottien valmistamiseen.

Förfarande för framställning av 1-oxa - laktamantibiotika.

Menetelmä 1-oksa- β -laktami antibioottien valmistamiseen

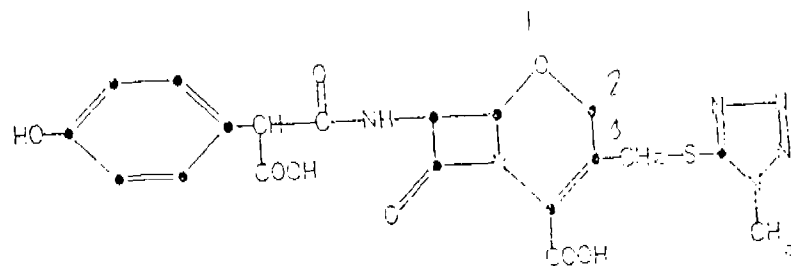
Menetelmä bisyklisten 1-oksa- β -laktami antibioottien valmistamiseen, joiden kaava on:



10

jossa R on α -karboksibentsyyli, substituoitu α -karboksyyli-
bentsyyli esimerkiksi α -karboksi-p-hydroksibentsyyli, α -kar-
boksitiennyylimetyyli tai α -karboksyylifuryylimetyyli; R^o on
vety tai metoksiryhmä; ja näiden farmaseuttisesti hyväksytyt
15 suolat, ovat laajaspektrisiä antibiootteja, jotka ovat käyt-
tökelpoisia torjuttaessa mikro-organismien aiheuttamia tau-
teja ihmisillä ja eläimillä. Antibiootit valmistetaan kor-
vaamalla vastaavan 7-(α -karboksyyli)-asyyliamino-3-halogeeni-
metyyli-1-oksa- β -laktamiyhdisteen halogeeniryhmä 1-syanome-
20 tyyli-1H-tetratsoli-5-tiolilla.

Edellä olevan kaavan tyyppisiä bisyklisiä β -laktami
antibiootteja, joilla on nelijäseninen β -laktamirengas lii-
tettynä kuusijäseniseen oksatsiinirenkaaseen, on kuvattu Nari-
sada et al:in patentissa: U.S. Patent no: 4 138 486 ja Bel-
25 gium Patent No. 863 998. Esimerkiksi, Narisada et al. kuva-
sivat seuraavan kaavan mukaisen (ylin kaava sivulta 2)



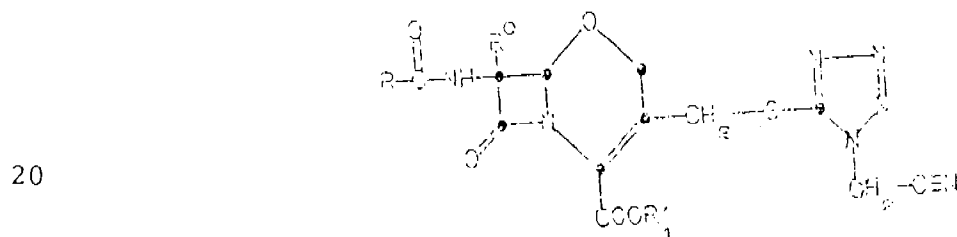
30

1-oksa- β -laktamiyhdisteen, joka oli substituoitu oksatsiini-
renkaan 3-asemassa 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-yyliotiometyyli-
ryhmällä ja 7-asemassa fenyylimaloniamidiryhmällä.

5 Tämän uudentyyppisen β -laktamiantibiootin hyvän anti-
bakteerisen ominaisuuden innoittamana tutkijat ovat kehittä-
neet vieläkin tehokkaampia tämän tyyppisiä bisyklisiä anti-
biootteja.

Vaikkakin tämän keksinnön mukaan valmistetut yhdisteet
ovat samantyyppisiä Narisada et al.:in kuvaamien yhdisteiden
10 kanssa, ne eroavat rakenteellisesti toisistaan siten, että
tämän keksinnön ~~yhdisteillä~~ ^{yhdisteillä} on syanometyyliryhmällä subdti-
tuoitu tetrasolisosa kuusijäsenisen oksatsiininrenkaan 3-ase-
massa.

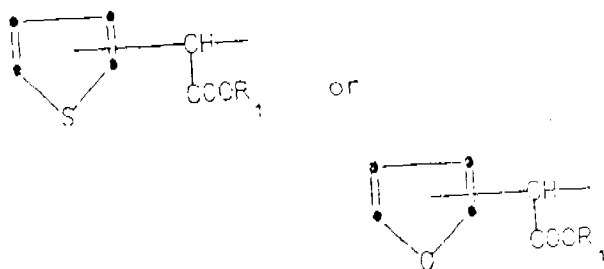
15 Eriteltynä, tämän keksinnön menetelmällä saadaan anti-
bioottisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R on



substituoitu α -karboksyyliaryylimetyyliryhmä, jonka kaava on,

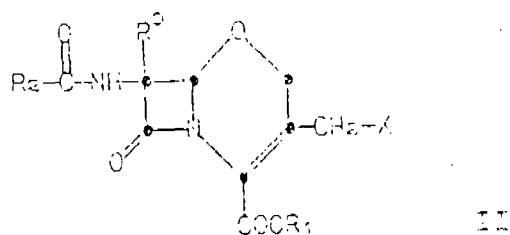


30 jossa R' on vety, hydroksyyli, suojattu hydroksyyli, asetoksi,
C₁₋₃-alkyyli tai halogeeni,

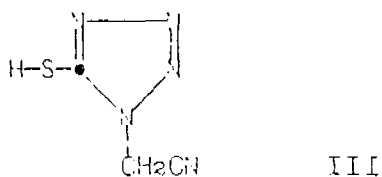


R^O on vety tai metoksiryhmä;

R_1 ja R'_1 ovat vety tai karboksyyli ryhmää suojaava ryhmä;
kun R_1 ja R' ovat vety, tämän farmaseuttisesti hyväksytyt
suolat, tunnettu siitä että annetaan kaavan II mukaisen yh-
disteen jossa



jossa X on kloori, bromi tai jodi, R^O hydroksyyli tai metoksi-
ryhmä, R_1 on karboksyylihappoa suojaava esteriryhmä ja R_2 on
karboksyylihaponasyylijohdannainen, sillä edellytyksellä,
että kun R_2 on substituoitu amino-, hydroksyyli- tai karbok-
syyli ryhmällä, suojataan nämä ryhmät ensin tavanomaisilla
amino-, hydroksyyli- tai karboksyyli ryhmää suojaavilla ryh-
millä; reagoida kaavan III mukaisen l-syanometyyli-lH-tetrat-
soli-5-tiolin kanssa inertisessä liuottimessa.



Edellä olevassa kaavassa " C_{1-3} -alkyyli" tarkoittaa metyyli-, etyyli-, propyyli- ja isopropyyli-ryhmää; ja halogeeni tarkoittaa bromia, klooria tai fluoria.

Käsitteellä "karboksyylihappoa suojaava ryhmä" tarkoitetaan esteriryhmiä, joita yleisesti käytetään β -laktamiantibioottien karboksyyli-ryhmän suojaamiseen, ja joihin kuuluu halogeenialkyyli-ryhmät kuten 2,2,2-trikloorietyyli-, 2,2,2-tribromietyyli- ja 2-jodietyyli-ryhmä; aryylialkyyli- ja substituoidut aryylialkyyli-ryhmät kuten bentsyyli-, halogeeni- bentsyyli-, p- metoksibentsyyli-, p-nitrobentsyyli-, difenyyli- metyyli- ja 4,4'-dimetoksidifenyyli- metyyli-ryhmä, fenasyyli-ryhmä ja substituoidut fenasyyli-ryhmät kuten kloorifenasyyli- bromifenasyyli-, metyyli- fenasyyli- ja nitrofenasyyli-ryhmä ja trialkyyli- silyyli-ryhmät kuten trimetyli- silyyli-ryhmä. Sopivia karboksyyli-ryhmää suojaavia ryhmiä tässä keksinnössä ovat difenyyli- metyyli- ester- ja p- metoksibent- syyli- ester-ryhmät.

Käsitteellä "suojaattu hydroksyyli" tarkoitetaan fenooli-hydroksyyliä, jota on väliaikaisesti suojattu yleisellä fenooli-ryhmää suojaavalla ryhmällä kuten alemmalla alkanyyli-ryhmällä esimerkiksi: asetyyli-, propionyyli-ryhmä ja vastaavat; α -halogeenialkyyli-ryhmät kuten klooriasetyyli-, trifluoriasetyyli-, triklooriasetyyli-ryhmä ja vastaavat; alkoksikarbonyyli- ja aryylialkoksikarbonyli-ryhmät kuten tert-butyylioksi- karbonyyli-, 2,2,2-trikloorietoksi- karbonyyli-, bentsyylioksi- karbonyyli-, p-nitrobentsyylioksi- karbonyyli- difenyyli- metoksi- karbonyyli-ryhmä ja vastaavat; ja aryylialkyyli-ryhmät kuten bentsyyli-, difenyyli- metyyli- ja trifenyyli- metyyli-ryhmä. Sopiva hydroksyyli-ryhmää suojaava ryhmä on tetrahydropyryli- nyyli-ryhmä. Toinen sopiva suojausryhmä on trifenyyli- metyyli-ryhmä.

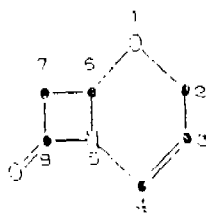
Karboksyyli-ryhmää ja hydroksyyli-ryhmää suojaavien ryhmien tarkoitus on estää näiden reaktiivisten ryhmien reagoiminen kun syntetisoidaan kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka valmistetaan keksinnön ^{mukaisesti} menetelmällä, ovat dikarboksyylihappoja (R_1 ja $R_1' = H$) jotka voivat muodostaa suoloja sopivien epäorgaanisten ja

orgaanisten emästen kanssa. Näihin suoloihin kuuluvat farmaseuttisesti hyväksytyt myrkyttömät suolat kuten natrium-, kalium-, kalsium-, ammonium-, sykloheksyyliammonium-, di-
 5 sykloheksyyliammonium-, dibentsyyliammonium-, monoetanoli-
 ammonium-, dietanoliammonium- ja prokaiinisuolat. Nämä suolat valmistetaan kaksiarvoisesta haposta menetelmillä, joita yleisesti käytetään muodostettaessa karboksyylihappojen suo-
 10 loja. Esimerkiksi, voidaan kaksiarvoisen hapon ja orgaanisen liuottimen seos uuttaa vesipitoisella emäsluoksella kuten
 natriumhydroksidin tai natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja uutos voidaan haihduttaa kuiviin tai kymäkuivata, jolloin saadaan suola jauheena. Ammoniumsuola voidaan valmistaa li-
 15 säämällä ammoniumhydroksidia dikarboksyylihapon ja vesipi-
 toisen orgaanisen liuottimen seokseen. Amiinisuuolat valmis-
 tetaan lisäämällä kaksi ekvivalenttia tai vähäinen ylimäärä amiinia dikarboksyylihapon ja täysin vedettömän orgaanisen liuottimen seokseen.

Kaavan I mukaiset yhdisteet nimetään muodollisesti ACS:n nimistösysteemin mukaan 5-oksa-1-atsabisyklo[4.2.0]okta-
 20 2-eeni-2-karboksyylihapoiksi. Esimerkiksi kaavan I mukainen yhdiste kun R on α -karboksibentsyyli, R^O on metoksiryhmä ja R₁ on vety, nimetään muodollisesti 7- β -[[[karboksi(fenyyli)-asetyyli]asetyyli]amino]-7-metoksi-8-okso-3-[[[1-syanometyyli]-
 25 okta-2-eeni-2-karboksyylihapon]tio]metyyli]-5-oksa-1-atsabisyklo[4.2.0]-
 okta-2-eeni-2-karboksyylihaponksi. Mukavuussyistä käytetään tässä kaavan I mukaisille yhdisteille mielivaltaisesti nimitystä 1-oksa- β -laktamit, nimitys tarkoittaa seuraavan kaavan mukaista rakennetta.

30



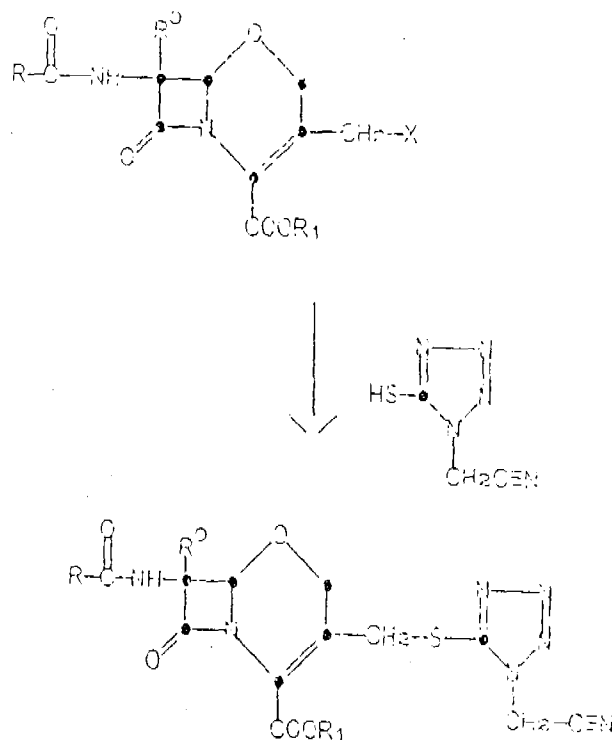
Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan antamalla 7-asyyliamino-3-halogeenimetyyli-1-oksa- β -laktamin diesteri reagoida 1-syanometyyli-1H-tetratsoli-5-tiolin kanssa kuten seuraavassa reaktiokaavassa kuvataan,

5

10

15

20



jossa R ja R^2 ovat kaavan I määritellyn mukaisia ryhmiä, R_1 on kaavan I määritellyn mukainen esteriryhmä ja X on kloori, bromi tai jodi.

Reaktio suoritetaan inertissä liuottimessa lämpötilassa, joka on noin $15^{\circ}C$ ja noin $55^{\circ}C$ välillä, vaikka voidaan käyttää korkeampiakin lämpötiloja noin $70^{\circ}C$ asti. Ylimäärä tetratsolioliä suolamuodossa esimerkiksi natriumsuolana lisätään 3-halogeenimetyyli-1-oksa- β -laktamiyhdisteen, vesipitoisen orgaanisen liuottimen ja happoa sitovan aineen seokseen. Reaktio voidaan parhaiten suorittaa kaksifaasisessa reaktioseoksessa, joka koostuu inertisestä veteen liukenamattomasta orgaanisesta liuottimesta kuten halogenoidusta hiilivedystä,

esimerkiksi metyleenikloridista tai di- tai trikloorietaanista ja vesipitoisesta liuoksesta, joka sisältää 1-syanometyyli-1H-tetratsoli-5-tiolin natriumsuolaa ja ylimäärän natriumhydroksidia. Kvartäärinen ammoniumhalidi kuten tetra-ammoniumhalogeeni esimerkiksi tetra-n-butyylimmoniumkloridi lisätään reaktioseokseen reaktion helpottamiseksi. Kaksifaasisysteemissä toteutettuna reaktio voidaan helposti suorittaa huoneen- tai sitä lähellä olevissa lämpötiloissa.

Lähtöaine 7-asyylimino-3-halogeenimetyyli-1-oksa- β -laktami valmistetaan Belgium Patent No. 863 998 kuvatun menetelmän mukaan. Esimerkiksi, eräs kuvatuista 7-asyylimino-3-kloori-metyyli-1-oksa- β -laktameista on yhdiste 7-(p-tolyyliamido)-3-kloorimetyyliesteri. Tämä yhdiste voidaan N-deasyloida kaksivaiheisen N-deasylointimenetelmän mukaan, joka on kuvattu U.S. Patent No. 3 697 515, muodostamalla iminohalogeeniyhdiste fosforipentakloridilla inertisessä liuottimessa, jonka jälkeen käsittelemällä iminohalogeeniyhdiste alkoholilla kuten metanolilla tai isobutyylialkoholilla, muodostuu vastaava iminoetteri. Hydrolysoimalla iminoetteri, Hydrolysoimalla iminoetteri lievässä reaktio-olosuhteissa saadaan 7-amino-3-kloorimetyyli-1-oksaesteri.

Vaihtoehtoisesti voidaan 7-asyylimino-3 halogeenimetyyli-1-oksaesteri N-deasyloida menetelmällä, joka on kuvattu U.S. Patentissa No. 4 211 702.

7-amino-3-kloorimetyyli-1-oksaesteri asyloidaan sen jälkeen 7-aminoryhmän kohdalla halutulla fenyylimalonihapolla, tienyyli- tai furyylimalonihapolla, joissa yksi karboksyyli-ryhmä on suojattu helposti poistettavalla karboksyyli-ryhmää suojaavalla ryhmällä. Jäljelle jäävä vapaa karboksyyli-ryhmä muunnetaan reaktiiviseksi johdannaiseksi N-asylointia varten. Reaktiivisia johdannaissia, joita voidaan käyttää, ovat esimerkiksi seka-anhydridit, jotka muodostetaan metyyli- tai iso-butyliklooriformiaatin kanssa tai reaktiivinen esteri, joka muodostetaan hydroksibentsotriatsolin (HBT) kanssa.

Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan I mukaiset yhdisteet

valmistaa antamalla Belgium Patentissa No. 863, 998 kuvatun 3-kloorimetyyli-7-asyyliamino-1-oksa- β -laktamiesterin reagoidea 1-syanometyyli-1H-tetratsoli-5-tiolin kanssa, jolloin saadaan vastaava 3-(1-syanometyyli-1H-tetratsoli-5-yyli-
 5 metyyllillä)substituoitu yhdiste. Jälkimmäinen yhdiste voidaan N-deasyloida edellä mainituin menetelmin, jolloin saadaan 7-amino-3-(1-syanometyyli-1H-tetratsoli-5-yyli-
 10 metyyli)-1-oksa- β -laktamiesteri. Tämä viimeksi mainittu asyloidaan aryylimalonihapon puoliesterillä edellä kuvatun menetelmän mukaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste.

Vaihtoehtoisesti voidaan Kaavassa I kuvatut yhdisteet saada menetelmillä, jotka Narisada et al. on kuvannut U.S. Patentissa No. 4,138,486. Korvaamalla heidän käyttämät
 15 heterosykliset tiolit 1-syanometyyli-1H-tetratsoli-5-tiolilla saadaan kaavan I mukaiset yhdisteet.

Seuraavat yhdisteet kuuluvat tämän keksinnön kaavan I mukaisten yhdisteiden joukkoon:

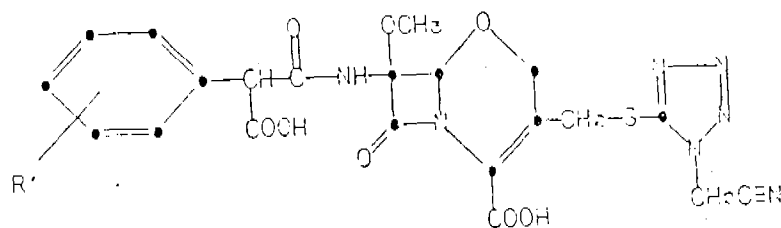
<u>R</u>	<u>R^O</u>	<u>R₁</u>
20 α - karboksibentsyyli	OCH ₃	H
α - karboksi-4-hydroksibentsyyli	OCH ₃	H
α - karboksi-4-hydroksibentsyyli	OCH ₃	Na
α - karboksi-4-hydroksibentsyyli	H	H
α - (p-metoksibentsyloksikarbonyl)		
25 α -4-hydroxybenzyl	OCH ₃	DPM ¹
α - karboksi-4-klooribentsyyli	OCH ₃	H
α - karboksi-4-klooribentsyyli	H	H
α - karboksi-3-klooribentsyyli	OCH ₃	H
α - karboksi-3-hydroksibentsyyli	OCH ₃	H
30 α - karboksi-3-hydroksibentsyyli	H	H
α - karboksi-4-asetoksibentsyyli	OCH ₃	H
α - karboksi-4-metyyli- bentsyyli	H	H
α - karboksi-4-metyyli- bentsyyli	OCH ₃	Na
α - karboksi-3-asetoksibentsyyli	OCH ₃	K
35 α - karboksi-2-tienyyli- metyyli	OCH ₃	H
α - karboksi-2-tienyyli- metyyli	H	H

α - karboksi-3-tienyyylimetyyli	H	H
α - karboksi-3-tienyyylimetyyli	OCH ₃	H
α - karboksi-2-furyylimetyyli	OCH ₃	H
1/DPM=dibensyyylimetyyli		

5

Kyseisen keksinnön käyttökelpoisimmat yhdisteet kuvataan seuraavalla kaavalla:

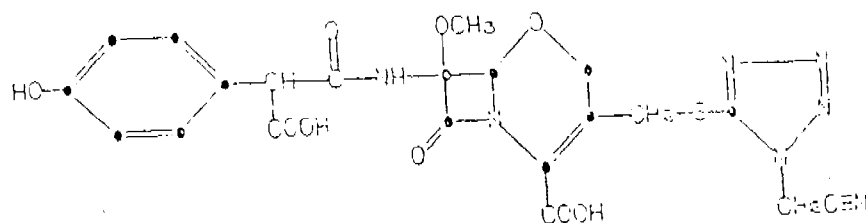
10



15

jossa R' onvety, hydroksyyli tai asetoksiryhmä. Seuraava kaava kuvaa tämän keksinnön erittäin käyttökelpoista yhdistettä.

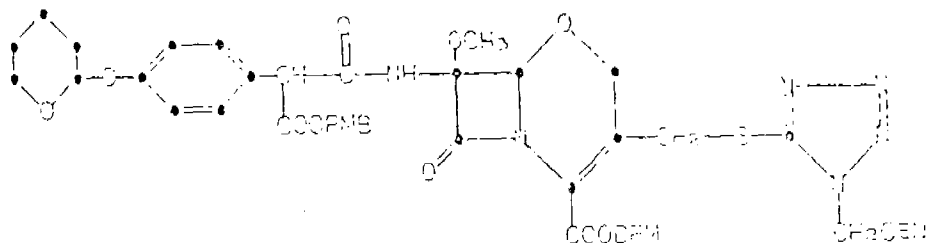
20



25

Tämän keksinnön käyttökelpoisiin yhdisteisiin kuuluu myös seuraavassa kaavassa kuvattu edellä olevan käyttökelpoisen yhdisteen valmistamiseen sopiva välituote,

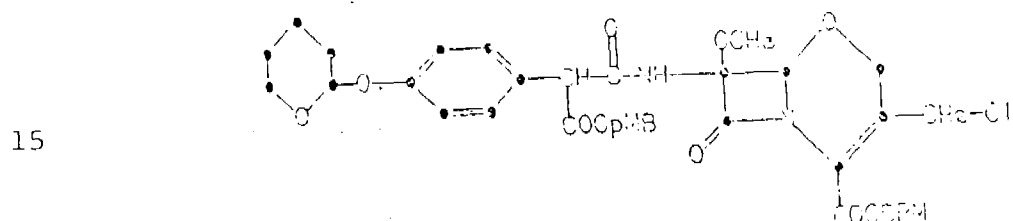
30



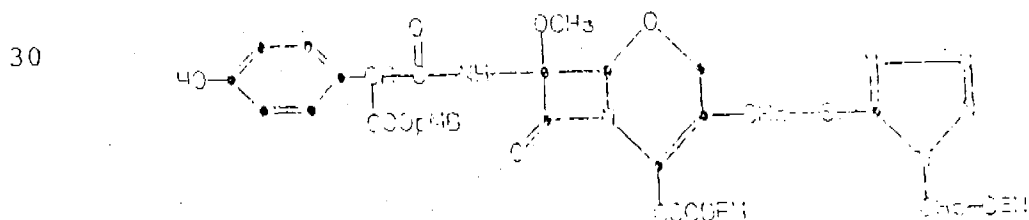
jonka hydroksyyli-ryhmä ja karboksyyli-ryhmät ovat suojatut, jossa PMB tarkoittaa p-metoksibentsyyli-ryhmää ja DPM tarkoittaa difenyylimetyyli-ryhmää. Edellä oleva käyttökelpoinen yhdiste (vapaana happona) nimetään muodollisesti

5 7-β-[[karboksi(4-hydroksifenyyli)asetyyli]amino]-7α-metoksi-8-okso-3-[[[1-syanometyyli-1H-tetratsoli-5-yyli]tio]metyyli]-5-oksa-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-ene-2-karboksyylihapoksi.

Edellä olevan käyttökelpoisen yhdisteen valmistaminen, jossa R' on p-hydroksyyli-ryhmä, suoritetaan käyttämällä
10 seuraavan kaavan mukaista johdannaista 3-halogeenimetyyli-



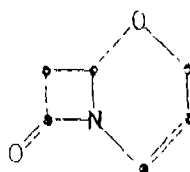
1-oksä-β-laktamista, joka on esteröity ja jonka hydroksyyli-ryhmä on suojattu. Edellä olevan 3-halogeenimetyyliyhdisteen
20 annetaan ensin reagoida emäksisen vesipitoisen 1-syanometyyli-1H-tetratsoli-5-tiolin ja metyleenikloridin seoksen sisältä kvartäärisen suolan, tetra-n-butyylammoniumkloridin. Välituote 3-(1-syanometyyli-1H-tetratsoli-5-yyli)tiometyyllillä substituoidun johdannaisen annetaan reagoida 0⁰:ssa
25 kloorivetyhapon kanssa asetonissa hydroksyyli-ryhmää suojaavan tetrahydropyraniryhmän poistamiseksi, jolloin saadaan seuraavan kaavan mukainen esteröity välituote.



Edellä oleva diesteri hydrolysoidaan noin 10 °C:ssa antamalla diesterin reagoida metoksibentseenissä jossa on ylimäärä alumiinikloridia. Tuote, dikarboksyylihappo voidaan parhaiten puhdistaa nestekromatografialla käänteis-
 5 faasisilikageelikolonniissa käyttäen eluenttina liuosta, jossa on 12 % asetonitriiliä, 2 % etikkahappoa ja 86 % vettä.

Tämän keksinnön 1-oksa-β-laktamiantibioottien kolmiulotteinen konfiguraattio on sama kuin Narisada et al. :in
 10 kuvaamilla yhdisteillä. 7-asemassa olevalla sivurenkaalla on β-konfiguraattio, 7-asemaan substituoidulla metoksiryhmällä ($R^O = OCH_3$) on α-konfiguraattio, bisyklisten renkaiden sidosten ollessa alla kuvatun mukaisia.

15



20 7-asemassa olevalla epäsymmetrisellä hiiliatomilla on useimmin D-konfiguraattio vaikkakin D- ja L- konfiguraattioiden seoksilla on erittäin hyvä antibakteerinen vaikutus.

Tämän keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet ($R_1 = R'_1 = H$) estävät tauteja aiheuttavien mikro-organismien kasvua ihmissessä ja eläimissä. Ne ovat käyttökelpoisia vapaassa happomuodossaan gram-positiivisten ja gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamien infektioiden torjuntaan ja hoitoon, ei-suoliston kautta annettuna. Yhdisteistä voidaan muodostaa
 25 sopivia annosyksiköitä injektioita varten tai ne voidaan lisätä monenlaisiin fysiologisiin liuoksiin kuten suola- ja
 30 dekstroosiliuokseen annettavaksi tiputusmenetelmällä suoneen.

Seuraavassa taulukossa Taulukko I esitetään agar-laimenusmenetelmällä määrätty pienin konsentraatio keksinnön käyttökelpoista 1-oksa β-laktamiyhdistettä, jota tarvitaan
 35 eräiden mikro-organismien kasvun ehkäisemiseen.

Taulukko 1Antibakteerinen tehokkuus

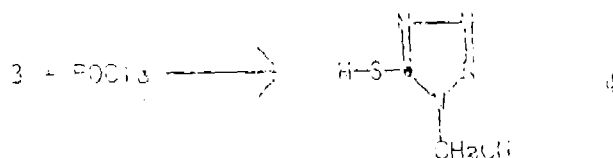
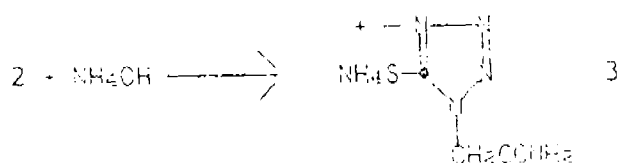
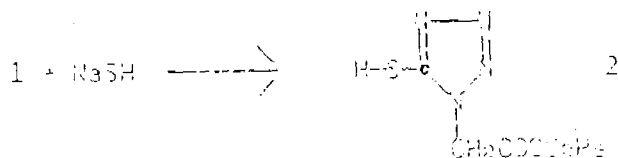
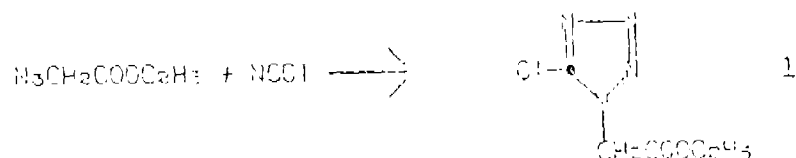
5 7β-[dl-[karboksi (4-hydroksifenyyli) asetyyli]amino]-7α-metoksi-8-okso-3-[[[l-syanometyyli-lH-tetratsoli-5-yyli]-tio] metyyli]-5-oksa-l-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-ecni2-karboksyyli-happo

	<u>Organismi</u>	<u>Kanta</u>	<u>Pienin ehkäisevä konsentraatio (mcg/ml)</u>
10	Staphylococcus aureus	X1.1	8
	Staphylococcus aureus	V41	16
	Staphylococcus aureus	X400	64
	Staphylococcus aureus	S13E	32
	Staphylococcus epidermidis	EPI1	64
15	Staphylococcus epidermidis	EP12	128
	Streptococcus Ryhmä A	C203	2
	Streptococcus Ryhmä D	X66	>128
	Streptococcus Ryhmä D	9960	>128
	Haemophilus influenzae	BRUN ¹	32
20	Haemophilus influenzae	251 ²	64
	Shigella sonnei	N9	.125
	Escherichia coli	N10	1
	Escherichia coli	EC14	.125
	Escherichia coli	TEM	.125
25	Klebsiella sp.	X26	.25
	Klebsiella sp.	KAE	16
	Enterobacter aerogenes	X68	.25
	Enterobacter aerogenes	C32	.25
	Enterobacter aerogenes	EB17	125
30	Enterobacter cloacae	EB5	.5
	Enterobacter cloacae	265A	16
	Salmonella sp.	X514	8
	Salmonella sp.	1335	8
	Pseudomonas aeruginosa	X528	16
35	Pseudomonas aeruginosa	X239	16
	Pseudomonas aeruginosa	Ps18	32

	Serratia marcescens	X99	.25
	Serratia marcescens	X99	.25
	Serratia marcescens	SE3	8
	Proteus morgani	PR15	8
5	Proteus inconstans	Pr33	.125
	Proteus rettgeri	C24	.125
	Proteus rettgeri	Pr7	16
	Citrobacter freundii	CF17	16
	Bordetella bronchoseptica	16	32
10	1/ Herkkä kanta		
	2/ Resistantti kanta		
	1-syanometyyli-lH-tetratsoli-5-tioli, jota on käytetty		
	edellä olevan yhdisteen valmistamiseen, tehdään seuraavalla		
15	tavalla. Etyyliatsidiasetaattia kuumennetaan noin 125°C läm-		
	pötilassa ylimäärässä kloorisyaania, jolloin muodostuu 5-kloori-		
	KH-tetratsoli-l-yyliasettaattia keltaisina kiteinä. Viimeksi		
	mainittu yhdiste muunnetaan 5-tioliksi kuumentamalla 5-kloori-		
20	tetratsoli nitriumvetysulfidin kanssa orgaanisessa liuotti-		
	messa kuten etyylialkoholissa. Reaktio voidaan tyydyttävästi		
	suorittaa etyylialkoholin refluksointilämpötilassa noin 20-24		
	tunnin aikana. Tioli saadaan talteen väkevöimällä reaktioseos		
	ja uuttamalla orgaanisella liuottimella, esimerkiksi etyyliase-		
	taatilla.		
25	Sen jälkeen muunnetaan tuote-etyyli-5-tioli-lH-tetratsoli-l-yyliasettaatti amidiksi kuumentamalla 5-tioliesteri seok-		
	sessa, jossa on väkevää ammoniumhydroksidia, ammoniumkloridia		
	ja etyylialkoholia. Amidi saadaan ammoniumsuolana. Amidi,		
	5-tioli-lH-tetratsoli-l-yyliasetamidin ammoniumsuola dehydroi-		
30	daan tämän jälkeen 1-syanometyyli-lH-5-tioliksi. Amidin de-		
	hydraattio suoritetaan lämmittämällä amidiliuos inertisessä		
	orgaanisessa liuottimessa jossa on vedenpoistoaine ja vetyhalo-		
	geeninen sieppaaja.		
	Reaktiokaavion viimeinen vaihe amidin dehydraattio, voi-		
35	daan suorittaa inertisessä orgaanisessa liuottimessa kuten		
	halogenoidussa hiilivedyissä esimerkiksi metyleenikloridissa,		
	kloroformissa, di- tai triklooratuissa etaaneissa kuten 1,2-di-		
	kloorietaanissa ja 1,1,2-trikloorietaanissa.		

Dehydraattioaineisiin, joita voidaan käyttää l-syanometyylitetratsolin valmistamiseen, kuuluvat fosforioksikloridi, fosforipentakloridi, fosforipentoksidi tai tio-
nyylikloridi. Sopivin dehydraattioaine on fosforioksikloridi.

Seuraava reaktiokaavio kuvaa syanometyylitetratsoli-5-tiolin valmistusta.



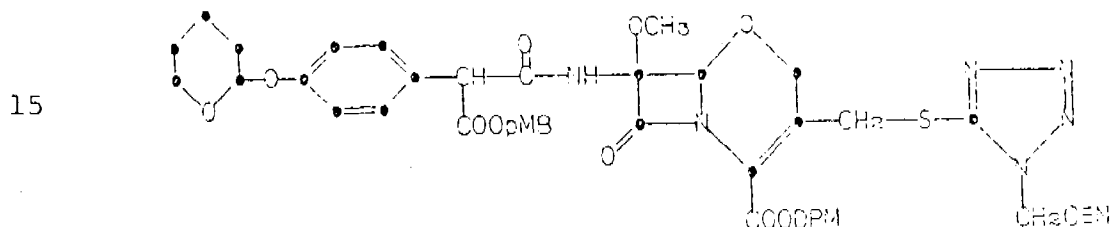
Seuraavat esimerkit kuvaavat tarkemmin keksintöä.

Esimerkki 1

7β-[dl-[karboksi(4-hydroksifenyyli)asetyyli] amino]-7α-metoksi-8-okso-3-[[[1-syanometyyli-1H-tetratsoli-5-yyli]-tio]metyyli]-5-oksa-1-atsabisyklo[4.2.0]okta-2-eeni-2-karboksyylihappo.

Seokseen, joka sisälsi 1,62 g (2 mmoolia) 7β-[dl-[4-metoksibentsyloksikarbonyyli(4-tetrahydropyrani-2-yylioksifenyyli)asetyyli] amino]-7α-metoksi-8-okso-3-(kloorimetyyli)-5-oksa-1-atsabisyklo [4.2.0]okta-2-eeni-2-karboksyylihapon difenyyli-metyyliesteriä 12 ml:ssa metyleenikloridia johon oli lisätty

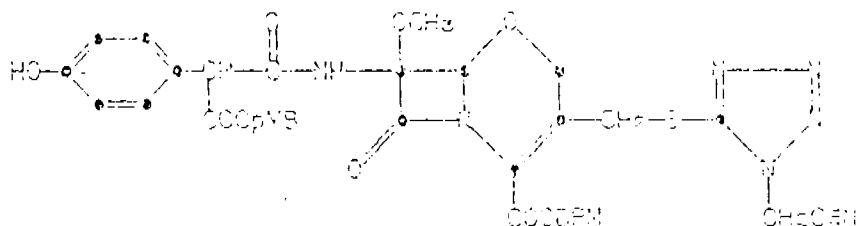
200 mg tetra-n-butyylammoniumkloridia, lisättiin seos, jossa oli 366 mg (2,6 mmoolia) 1-syanometyyli-1H-tetratoli-5-tiolia 4 ml:ssa 0,5 N natriumhydroksidia ja 4 ml:ssa vettä. Kaksifaasisista reaktioseosta sekoitettiin huoneen
 5 lämpötilassa 2 tuntia, jonka jälkeen orgaaninen faasi erotettiin ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Kuivattu orgaaninen faasi kromatografoitiin kahden tuuman paksuisen silikageelikerroksen läpi erotussuppilossa käyttäen eluenttiliuoksena 25 % (tilavuus etyyliasetaattiametyleenikloridissa.
 10 Tuote eluoitui 400 ml:lla 25 % etyyliasetaattiliuoksella, joka haihdutettiin kuiviin. Saatiin 1,15 g tuotetta, jonka kaava on:



Edelläolevasta tuotteesta poistettiin tetrahydropyranisuojarahma seuraavalla tavalla.

Jäähähteessä noin 0 °C:seen jäähdytettyyn seokseen, joka sisälsi 1,1 g (1,2 mmoolia) edellämainittua tuotetta 12 ml:ssa asetonia, lisättiin 0,2 ml väkevää kloorivetyhappoa. Seosta sekoitettiin kylmässä 15 minuuttia jonka jälkeen se
 25 haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja seos pestiin vedellä ja suolavedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Vedetön seos haihdutettiin kuiviin. Saatiin seuraavan kaavan mukainen tuote punertavana vaahtona painoltaan 0,95 g.

30

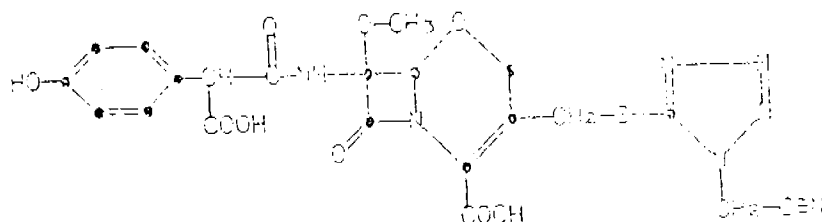


35

Edellä mainittu tuote hydrolysoitiin seuraavalla tavalla. 0,9 g (1,14 mmoolia) mainittua tuotetta liuotettiin 10 ml:aan anisooliin typpi-ilmakehässä käyttäen ultraäänisekoitusta ja liuos jäädytettiin -10°C :seen jää/etyylialkoholihauteessa. Kylmään liuokseen lisättiin hitaasti 10 minuutin aikana tipottaen 600 mg (4,5 mmoolia) alumiinikloridin ja 3 ml:an anisolin seos. Reaktioseosta sekoitettiin yksi tunti -10°C :na ja tunnin ajan sen lämmitessä huoneen lämpötilaan. Viileään reaktioseokseen lisättiin sekoittaen seos, joka sisälsi 8 ml etyyliasetaattia, 4 ml vettä ja 0,13 ml väkevää kloorivetyhappoa. Muodostui liukenematon tuotemöhkäle, ja asetonia lisättiin, liuoksen muodostumiseksi. Orgaaninen faasi erotettiin ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Tuote, joka saatiin karkeana kumimaisena massana, liuotettiin etyyliasetaattiin ja seos pestiin vedellä ja suolavedellä. Seokseen lisättiin puhdasta vettä ja pH säädettiin arvoon 7,4 5 N natriumhydroksidillä. Vesipitoinen kerros, joka sisälsi hydrolysoidun tuotteen, pestiin kahdesti 50 ml:lla etyyliasetaattia. Vesipitoiseen emäksiseen liuokseen lisättiin puhdasta etyyliasetaattia ja pH säädettiin arvoon 2,3 20 % kloorivetyhapolla voimakkaasti sekoittaen. Etyyliasetaattikerros erotettiin, pestiin suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Saatiin 370 mg otsikon mukaista tuotetta kullankeltaisena vaahtona.

25 Tuote puhdistettiin seuraavalla tavalla.

Epäpuhdas hydrolysoitu tuote, 370 mg, puhdistettiin nestekromatografisesti käänteisfaasisessa silikageelikolonnissa käyttäen eluenttina 10:2:88 (tilavuus %) asetonitriili: etikkahappo: vesi seosta. Kromatografointia seurattiin UV-detektorilla. Fraktiot 31-40 yhdistettiin asetonitriili poistettiin haihduttamalla. Vesipitoinen jäännös kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 8,2 mg otsikossa nimettyä yhdistettä, jonka kaava on:



NMR-spektri (90 MHz, DMSO-d₆) delta-arvot delta (3)
 (ppm: 3,36(s, 7-metoksi), 4,24 (s, C-3'-metyleeni), 4,44
 (m, sivurenkaan metiiniprotoni), 4,62 (s, C-2 metyleeni),
 4,96 (s, C-6 H), 5,72 (s, syanometyylin metyleeni), 6,84
 5 (m, fenyyli) ja 9,08-9,24 (kaksi s, 7-NH ja fenoolinen OH).

1-syanometyyli-lH-tetratsoli-5-tiolin valmistaminen

A. Etyyliatsidiasetaatti

490 g:n (4 moolia) etyyliasetaatin ja 1500 ml:an ase-
 tonitriilin seokseen lisättiin 260 g (4 moolia) natriumatsidia
 10 ja seos refluksoititiin 20 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos
 kaadettiin litraan vettä ja sekoitettiin 1/2 tuntia. Orgaa-
 ninen faasi erotettiin vesifaasista ja haihdutettiin kuiviin
 alipaineessa. Keltainen öljymäinen jäännös liuotettiin
 1200 ml:aan dietyylieetteriä ja liuos kuivattiin magnesiumsul-
 15 faatilla. Kun etyylieetteri oli haihdutettu alipaineessa saa-
 tiin 391 g (76 % saanto) etyyliatsidiasetaattia.

B. Etyyli-5-kloori-lH-tetratsoli-l-yyliasetaatti

Seos, joka sisälsi 130 g (1 mooli) A-osan mukaan val-
 20 mistettua etyyliatsidiasetaattia ja 96 g (1,56 moolia)kloori-
 syaania, kuumennettiin 125 °C lämpötilassa 20 tuntia. Kun re-
 aktioseos oli jäähtynyt liuotettiin reaktioseos etyyliasetaat-
 tiin ja seos suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin
 saatiin tuotteena keltainen, kiteinen aines. Keltaiset kiteet
 uudelleen kiteytettiin vesipitoisesta etyylialkoholista, jolloin
 25 saatiin 149 g (78 % saanto) etyyli-5-kloori-lH-tetratsoli-l-
 yyliasetaattia vaalean keltaisina kiteinä, jotka sulivat noin
 57-60 °C:ssa.

C. Etyyli-5-tioli-lH-tetratsoli-l-yyliasetaatti

30 Seos, joka sisälsi 209 g edellä olevan B-osan mukaan val-
 mistettua klooritetratsoliesteriä ja 250 g natriumvetysulfi-
 dia 5 litrassa etyylialkoholia, tislattiin palautuksella 24
 tuntia. Refluksoinnin jälkeen hapotettiin reaktioseos väke-
 vällä kloorivetyhapolla ja hapotetun seoksen tilavuus pienen-
 35 nettiin haihduttamalla alipaineessa 1/4 osaan alukuperäisestä
 tilavuudesta. Tiiviste uutettiin etyyliasetaatilla, uutos

~~uutos~~ kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa.

Jäännös uudelleenkiteytettiin tolueenimetyleenikloridi- heksaaniseoksesta, jolloin saatiin 129 g tuotetta, jonka sulamispiste oli noin 85-88 °C.

5

D. 5-tioli-1H-tetratsoli-1-yyliastamidin ammonium-suola

Seos, joka sisälsi 20 g (0,106 moolia) edellä olevan C-osan mukaan valmistettua tetratsoliesteriä 320 ml:ssa väkevää ammoniumhydroksidia ja 200 ml etyylialkoholia, jossa oli 500 ml ammoniumkloridia, refluksoitiiin noin 12 tuntia. Refluksoinnin jälkeen haihdutettiin reaktioseos alipaineessa ja saatu keltainen kiteinen jäännös uudelleenkiteytettiin kuumasta etyylialkoholista, jolloin saatiin ensimmäinen 13,7 g tuotesaalis (73 % saanto) valkoisina kiteinä, joiden sulamispiste vakuumi kuivauksen jälkeen oli noin 197-199 °C. Toinenkin 1,4 g tuotesaalis saatiin, jonka sulamispiste oli 191-193 °C.

15

E. 1-syanometyyli-1H-tetratsoli-5-tioli

20

25

30

35

Suspensio, joka sisälsi 5,28 g edellä olevan D-osan mukaan valmistettua tetratsoliamidin ammoniumsuolaa 90 ml:ssa metyleenikloridia, joka sisälsi 14,4 ml pyridiiniä, jäädytettiin noin 0 °C lämpötilaan. Suspensioon lisättiin sekoittaen tipottain seos, joka sisälsi 4,6 g (30 mmoolia) fosforioksikloridia 40 ml:ssa metyleenikloridia. Lisäyksen jälkeen refluksoitiiin seos 30 minuuttia ja jäähdytettiin sekoittaen huoneen lämpötilaan. Reaktioseos muuttui oranssinväriseksi kuumentamisen jälkeen ja siinä oli sakkaa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaatin ja veden 1:1 (til.:til.) seokseen. Seoksen pH säädettiin arvoon 2 20 % kloorivetyhapolla. Hapotettu seos uutettiin kahdesti 75 ml:lla etyyliasetaattia ja uutokset yhdistettiin. Tämä uute pestiin 5 % kloorivetyhapolla, suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännöksenä saatu ruskea öljy kiteytyi itsestään. Kiteet kuivattiin alipaineessa huoneen lämpötilassa, jonka

jälkeen saatiin 2,6 g (61 % saanto) vaalean ruskeaa tuotetta, joka sulii noin 113-114 °C:ssa

Edellä oleva reaktio uusittiin 10,6 g annoksella tetratsoliamidin ammoniumsuolaa ja 3,7 g nitriliä, jolloin saatiin melkein valkoisia kiteitä, jotka sulivat 116-118 °C:ssa.

Seuraavat analyttiset tulokset saatiin kiteisestä tuotteesta.

Alkuaineanalyysi molekyylin $C_3H_3N_5S$ mukaan laskettuna:

10

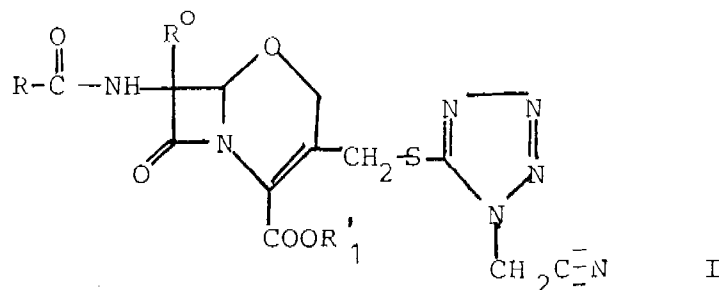
Laskettu: C: 25,53; H: 2,14; N: 49,62.

Saatu: C: 25,82; H: 2,40; N: 49,91.

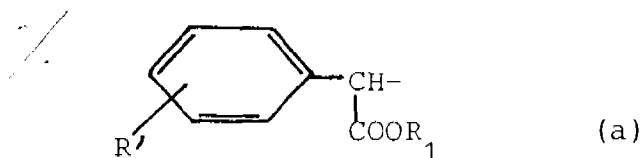
Kiteisen tuotteen massaspektri antaa molekyylipainoksi 141, mikä on sama kun tuotteen teoreettinen arvo.

Patenttivaatimukset

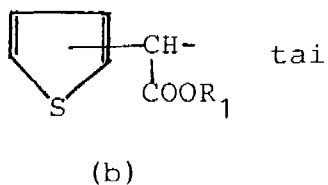
1. Välituote, jonka kaava on seuraava:



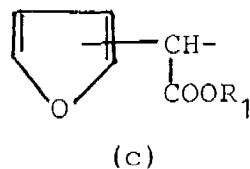
t u n n e t t u siitä, että R on substituoitu α -karboksi-aryylimetyyliryhmä, jonka kaava on:



jossa R' on vety, hydroksyyli, suojattu hydroksyyli, asetoksi, C₁₋₃-alkyyli tai halogeeni;

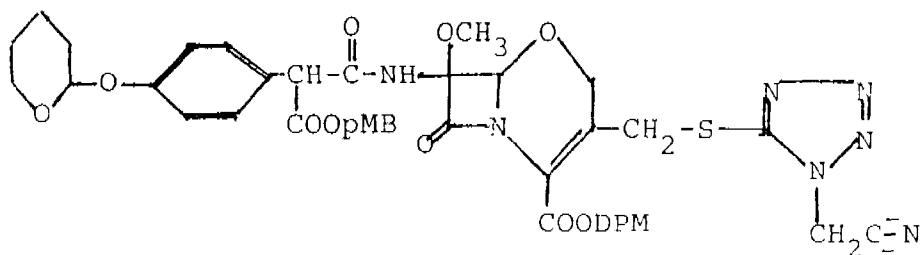


tai



R⁰ on vety tai metoksi; ja R₁ ja R'₁ merkitsevät karboksi-ryhmiä suojaavia ryhmiä.

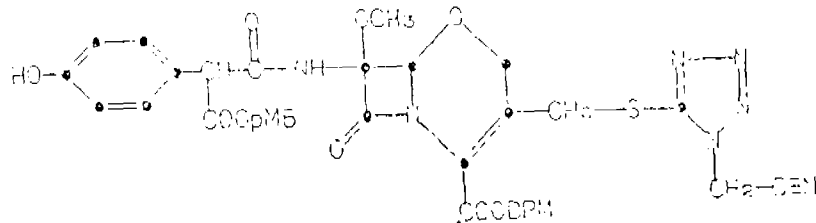
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen välituote, jonka kaava on:



t u n n e t t u siitä, että pMB on p-metoksibentsyyli ja DPM on difenyyylimetyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen välituote, jonka kaava on:

5

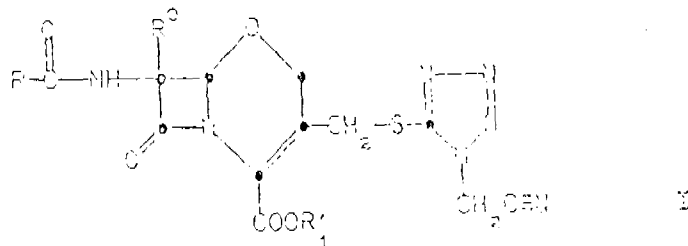


10

t u n n e t t u siitä, että pMB on p-metoksibentsyyli ja DPM on difenyyylimetyyli.

4. Menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseen,

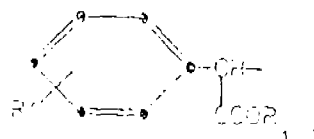
15



20

jossa R on substituoitu α -karboksiaryylimetyyliryhmä, jonka kaava on:

25



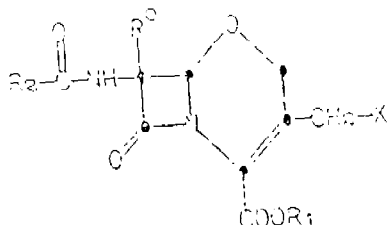
jossa R' on vety, hydroksyyli, suojattu hydroksyyli, asetoksi, C₁₋₃-alkyyli tai halogeeni,

30



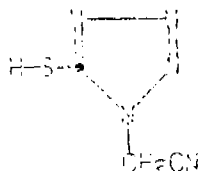
35

R^O on vety tai metoksyryhmä; R_1 ja R'_1 ovat vety tai karboksyyli-ryhmää suojaava ryhmä; ja kun R_1 ja R'_1 ovat vety tämän farmaseuttisesti hyväksytyt suolat, t u n n e t t u siitä, että annetaan kaavan II mukaisen yhdisteen, jossa



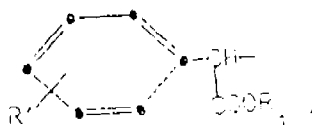
II

X on kloori, bromi tai jodi, R^O on hydroksyyli tai metoksyryhmä, R_1 on karboksyylihappoa suojaava esteriryhmä ja R_2 on karboksyylihapon asyylijohdannainen; sillä edellytyksellä, että kun R_2 on substituoitu amino-, hydroksyyli- tai karboksyyli-ryhmällä, suojataan nämä ryhmät ensin tavanomaisilla amino-, hydroksyyli- tai karboksyyli-ryhmää suojaavilla ryhmillä; reagoida kaavan III mukaisen l-syanometyyli-lH-tetratsoli-5-tiolin kanssa inertisessä liuottimessa.

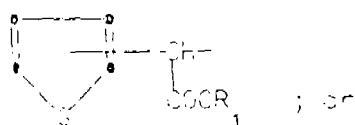


III

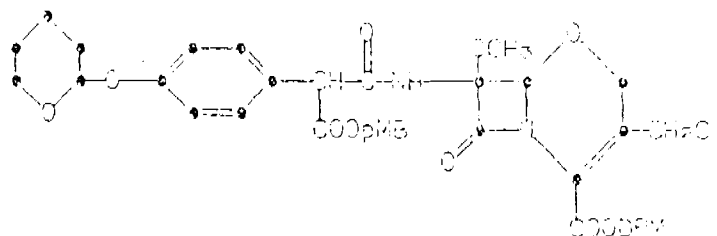
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_2 kaavassa II on substituoitu α -karboksiaryylimetyyli-ryhmä, jonka kaava on:



jossa R' on vety, hydroksyyli, suojattu hydroksyyli, asetoksi, C_{1-3} -alkyyli tai halogeeni;



6. Patenttivaatimuksen 4 tai 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan II mukainen yhdiste on esteröity ja hydroksisuojustu johdannainen, jonka kaava on:



10 ,jossa pMB on p-metoksibentsyyli ja DPM on difenylimetyyli.

7. Patenttivaatimuksen 4, 5 tai 6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reaktiolämpötila on noin 15°C:sta noin 70 °C:seen.

8. Patenttivaatimuksen 4, 5 tai 6 mukainen menetelmä, 15 tunnettu siitä, että reaktiolämpötila on noin 15 °C:sta noin 55 °C:seen.

9. Mikä tahansa patenttivaatimuksien 4-8 mukainen me-
netelmä, tunnettu siitä, että reaktio suoritetaan ve-
sipitoisessa orgaanisessa liuottimessa, jossa on happoa si-
20 tova yhdiste.

10. Mikä tahansa patenttivaatimuksien 4-9 mukainen
menetelmä, tunnettu siitä, että reaktio suoritetaan
veteen liukenemattomassa orgaanisessa liuottimessa.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, tun-
25 nettu siitä, että liuotin on kloorattu hiilivety.

12. Patenttivaatimuksen 11 ja 12 mukainen menetelmä,
tunnettu siitä, että liuotin on metyleenikloridi.

13. Patenttivaatimuksen 10, 11 tai 12 mukainen mene-
telmä, tunnettu siitä, että reaktio suoritetaan huo-
30 neen lämpötilassa.

14. Mikä tahansa patenttivaatimuksien 4-13 mukainen
menetelmä, tunnettu siitä, että reaktiossa käytetään
1-syanometyyli-1H-tetratsoli-5 -tiolin natriumsuola.

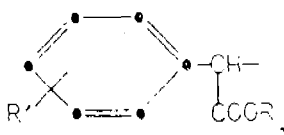
15. Mikä tahansa patenttivaatimuksien 4-14 mukainen
35 menetelmä, tunnettu siitä, että reaktion helpottami-
seksi lisätään kvartäärinen ammoniumhalidi.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kvartäärinen ammoniumhalidi on tetra-alkyyliammoniumhalidi.

17. Patenttivaatimuksen 15 tai 16 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kvartäärinen ammoniumhalidi on tetra-n-butyliammoniumkloridi.

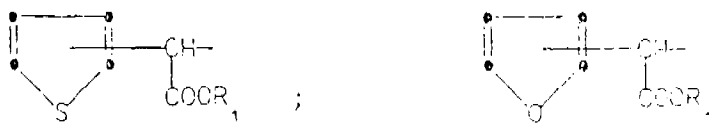
18. Mikä tahansa patenttivaatimuksien 4-17 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_2 kaavassa II on jokin muu asyyliiryhmä kuin substituoitu α -karboksiaryyli-metyyliiryhmä, jonka kaava on:

10



15 jossa R' on vety, hydroksyyli, suojattu hydroksyyli, asetoksi, C_{1-3} -alkyyli tai halogeeni;

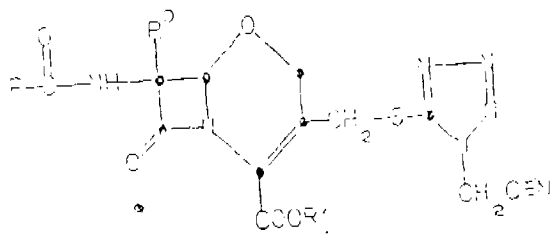
20



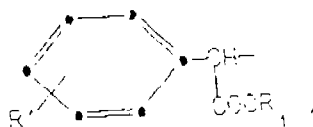
19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että tuotteena olevan 3-(1-syanometyyli-1H-tetratsoli-5-yyli-tiometyyli)-7-asyyliamino-1-oksa- β -laktamin 7-C -asemaan suoritetaan korvaava asylointi aryylimaloonihapon puoliesterillä, jolloin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä.

20. Mikä tahansa patenttivaatimuksien 4-19 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että amino-, karboksyli-, tai hydroksyyliiryhmää suojaavat ryhmät poistetaan.

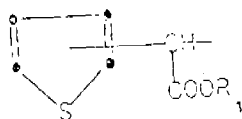
21. Seuraavan kaavan



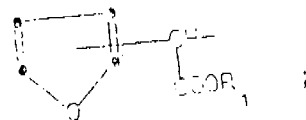
mukainen yhdiste, joka on valmistettu millä tahansa patenttivaatimuksien 4-20 mukaisella menetelmällä, t u n n e t t u siitä, että R on substituoitu α -karboksiaryylimetyyliryhmä, jonka kaava on:



jossa R' on vety, hydroksyyli, suojattu hydroksyyli, asetoksi, C_{1-3} -alkyyli tai halogeeni;

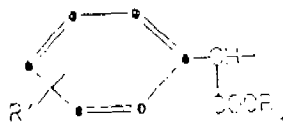


tai



R^O on vety tai metoksiyhmä; R_1 ja R'_1 ovat vety; ja kun R_1 ja R'_1 ovat vety tämän farmaseuttisesti hyväksytyt suolat.

22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R on seuraavan kaavan mukainen ryhmä:



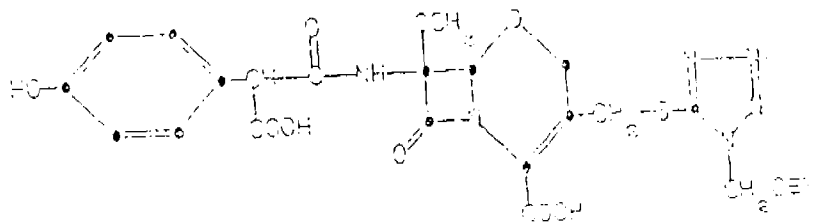
23. Patenttivaatimuksen 21 tai 23 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R' on vety, hydroksyyli tai asetoksi.

24. Patenttivaatimuksen 23 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että R^O on metoksiryhmä.

25. Patenttivaatimuksen 24 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että R' on hydroksyyli tai suojattu hyd-
5 roksyyli.

26. Patenttivaatimuksen 25 mukainen yhdiste, joka on
seuraavan kaavan mukainen, ja sen farmaseuttisesti hyväksytyt
suolat.

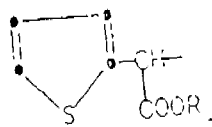
10



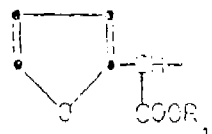
15

27. Patenttivaatimuksen 21 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että R on seuraavan kaavan mukainen ryhmä.

20



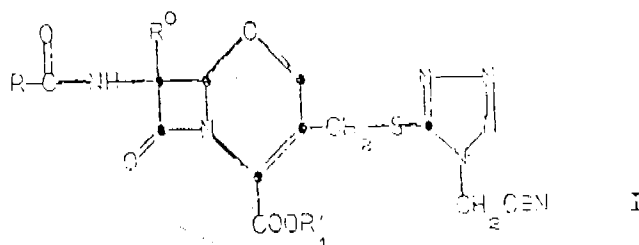
28. Patenttivaatimuksen 21 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että R on seuraavan kaavan mukainen ryhmä.



Patentkrav:

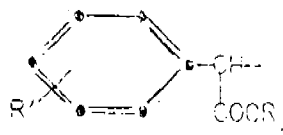
1. Mellanproduktförening med formeln

5



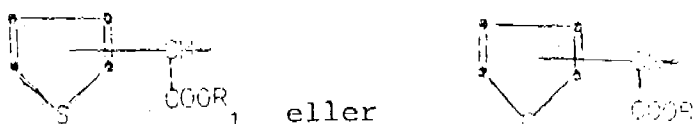
10 k ä n n e t e c k n a d d ä r a v , a t t R ä r e n α -karboxisubstituerad arylmetylgrupp med formeln

15



vari R' är väte, hydroxi, skyddad hydroxi, acetoxi, C₁-C₃-alkyl eller halogen;

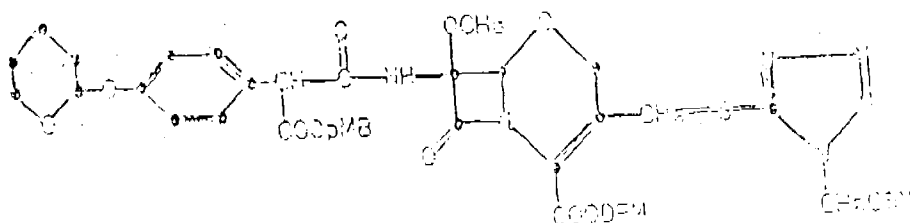
20



25 R^O är väte eller metoxi, R₁ och R₁' är karboxiskyddsgrupper.

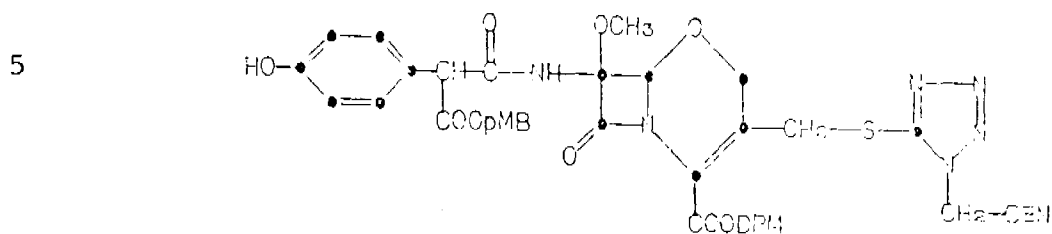
2. Mellanproduktförening enligt patentkravet 1 med formeln

30



k ä n n e t e c k n a d därav, att pMB är p-metoxibensyl
och DPM är difenylmetyl.

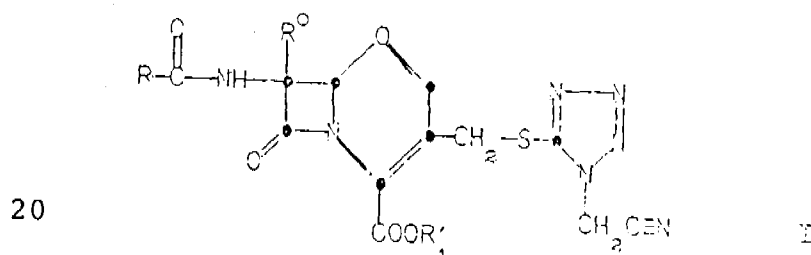
3. Mellanproduktförening enligt patentkravet 1 eller
2 med formeln



10 k ä n n e t e c k n a d därav, att pMB är p-metoxibensyl
och DPM är difenylmetyl.

4. Förfarande för framställning av en förening med
formeln

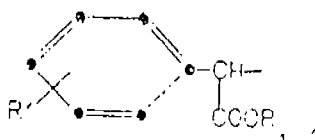
15



vari R är en α -karboxisubstituerad arylmetylgrupp med
formeln

25

30



vari R' är väte, hydroxi, skyddad hydroxi, acetoxi, C₁-C₃-
35 alkyl eller halogen;

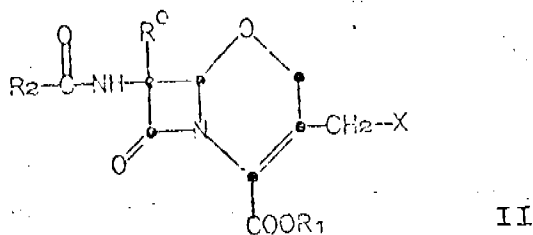
5



R^{O} är väte eller metoxi; R_1 och R_1' är väte eller en karbo-
xiskyddsgrupp; och då R_1 och R_1' är väte de farmaceutiskt
godtagbara salten därav, k ä n n e t e c k n a t därav,

10 att en förening med formeln

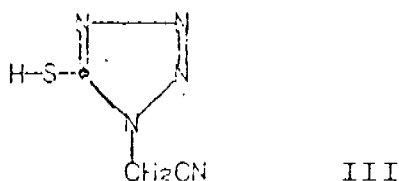
15



20

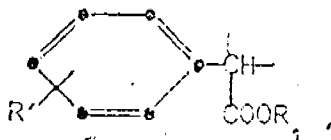
vari X är klor, brom eller jod, R^{O} är hydroxi eller metoxi,
 R_1 är en karbonsyra skyddande estergrupp, och R_2 är en acyl-
grupp som deriverats från en karbonsyra; med villkor att
då R_2 är substituerad med amino, hydroxi eller karboxi har
25 dessa grupper först skyddats med någon sedvanlig amino-,
hydroxi- eller karboxiskyddsgrupp,
reageras med en 1-cyano-cyanometyl-1H-tetrazol-5-tiol med
formeln

30

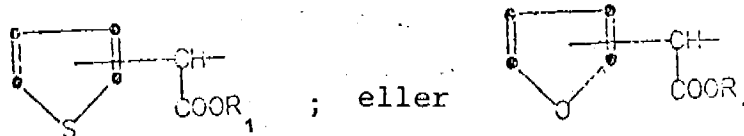


35 i ett inert lösningsmedel.

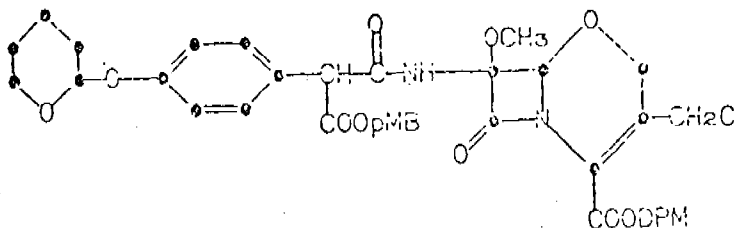
5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R_2 i formeln II är en χ -karboxi-
substituerad arylmetylgrupp med formeln



vari R' är väte, hydroxi, skyddad hydroxi, acetoxi, C_1 - C_3 -
alkyl eller halogen;



6. Förfarande enligt patentkravet 4 eller 5, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att föreningen med formeln II är
ett förestrat och hydroxiskyddat derivat med formeln



vari PMB är p-metoxibensyl och DPM är difenylmetyl.

7. Förfarande enligt patentkravet 4, 5 eller 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionstemperaturen är ca. 15-70°C.

8. Förfarande enligt patentkravet 4, 5 eller 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionstemperaturen är ca. 15-55°C.

9. Förfarande enligt något av patentkraven 4-8, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i ett vattenhaltigt organiskt lösningsmedel, vilket innehåller ett syrabindande medel.

10. Förfarande enligt något av patentkraven 4-9, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i ett med vatten oblandbart organiskt lösningsmedel.

11. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningsmedlet är ett halogenerat kolvätelösningsmedel.

12. Förfarande enligt patentkravet 10 eller 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningsmedlet är metylenklorid.

13. Förfarande enligt patentkravet 10, 11 eller 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres vid omgivande temperatur.

14. Förfarande enligt något av patentkraven 4-13, k ä n n e t e c k n a t därav, att natriumsaltet av 1-cyanometyl-1H-tetrazol-5-tiol reageras.

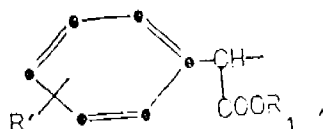
15. Förfarande enligt något av patentkraven 4-14, k ä n n e t e c k n a t därav, att en kvartär ammoniumhalogenid tillsätts för möjliggörande av reaktionen.

16. Förfarande enligt patentkravet 15, k ä n n e t e c k n a t därav, att den kvartära ammoniumhalogeniden är tetralkylammoniumhalogenid.

17. Förfarande enligt patentkravet 15 eller 16, k ä n n e t e c k n a t därav, att den kvartära ammoniumhalogeniden är tetra-n-butylammoniumklorid.

18. Förfarande enligt något av patentkraven 1-17, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 i formeln II är en acylgrupp annan än α -karboxisubstituerad arylmetylgrupp med formeln

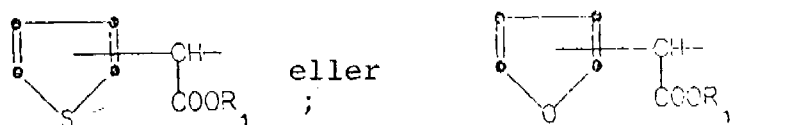
5



10

vari R' är väte, hydroxi, skyddad hydroxi, acetoxi, C_1 - C_3 -alkyl eller halogen;

15

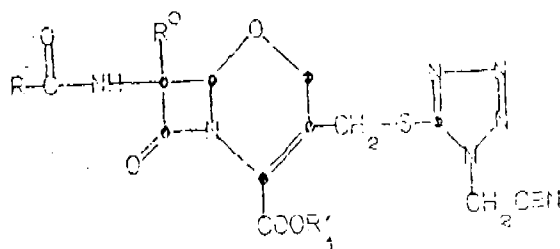


19. Förfarande enligt patentkravet 18, k ä n n e t e c k n a t därav, att C7-ställningen av den resulterande 3-(1-cyanometyl-1H-tetrazol-5-ylmetyl)-7-acylamino-1-oxa- β -laktamföreningen deacyleras och omacyleras med en arylmalonsyra halvester för bildande av föreningarna med formeln I.

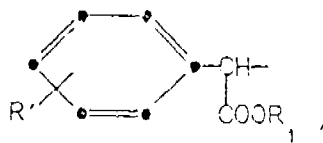
20. Förfarande enligt något av patentkraven 4-19, k ä n n e t e c k n a t därav, att amino-, karboxi- eller hydroxiskddsgrupperna avlägsnas.

21. Förening framställd genom förfarandet enligt något av patentkraven 4-20 och med formeln

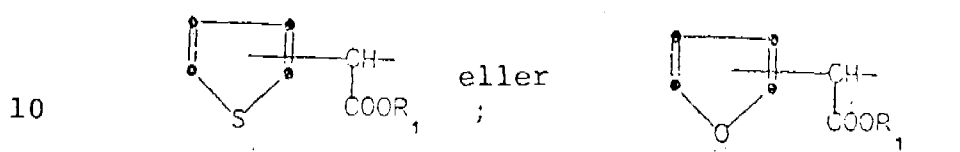
30



35 k ä n n e t e c k n a t därav, att R är en α -karboxisubstituerad arylmetylgrupp med formeln



5 vari R' är väte, hydroxi, skyddad hydroxi, acetoxi, C_1 - C_3 -alkyl eller halogen;



R^O är väte eller metoxi; R_1 och R_1' är väte; och då R_1 och R_1' är väte, de farmaceutiskt godtagbara salten därav.

22. Förening enligt patentkravet 21, k ä n n e -
15 t e c k n a d därav, att R är en grupp med formeln

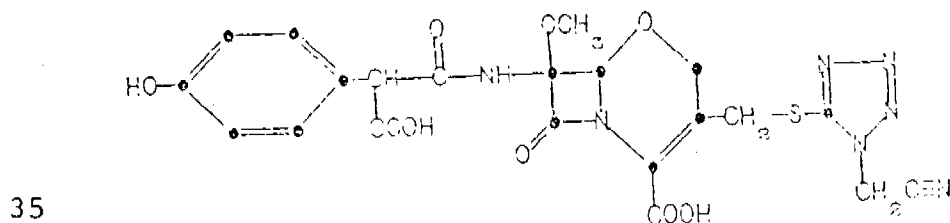


23. Förening enligt patentkravet 21 eller 22, k ä n n e -
n e t e c k n a d därav att R' är väte, hydroxi eller ace-
toxi.

25 24. Förening enligt patentkravet 23, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^O är metoxi.

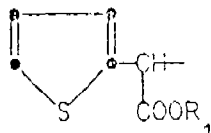
25. Förening enligt patentkravet 24, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R' är hydroxi eller skyddad hyd-
roxi.

30 26. Förening enligt patentkravet 25 med formeln



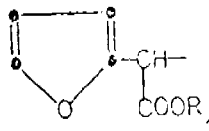
och de farmaceutiskt godtagbara salten därav.

27. Förening enligt patentkravet 21, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R är en grupp med formeln



5

28. Förening enligt patentkravet 21, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R är en grupp med formeln



10

16

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland 63410 64599 C.D 498/04
 Iso-Britannia - Storbritannien _____
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland 2355209 C.D 29/24 2713370 C.D 501/2
 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.

Olli Martikainen

Allekirjoitus