

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 812781 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **812781**

(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 187,863

(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

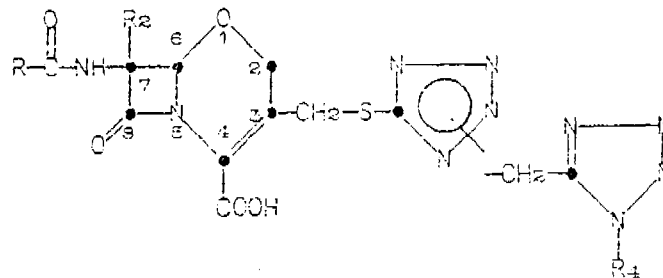
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä bis-tetratsolimetyyli- substituoitujen -laktaami- antibioottien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av bis- tetrazolmetyl-substituerade -laktamantibioter.

Menetelmä bis-tetratsolimetyyli-substituoitujen β -laktaami-antibioottien valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee laajakirjoisten β -laktaami-antibiootti-yhdisteiden valmistusmenetelmää. Erityisesti se koskee menetelmää, jolla valmistetaan bisyklisiä 1-oksa- β -laktaami-yhdisteitä, joiden 3 asemassa on substituenttina bis-tetratsolimetyyli-tiometyyli-substituentti ja joita esittää seuraava yleiskaava, jossa molekyylin asemat on numeroitu esitetyllä tavalla.



Edellä olevassa kaavassa R vastaa karboksyylihapon tähdettä, R_2 vastaa vetyä tai metoksia ja R_4 vastaa vetyä tai C_1 - C_3 -alkyyliä.

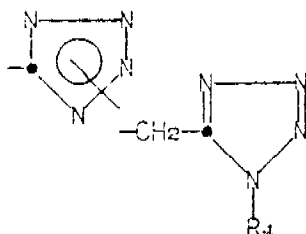
1-oksa- β -laktaami-yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä, esimerkiksi yhdisteet, joita on selostettu belgialaisessa patentissa nro 863 998, julkaistu toukokuun 29 päivänä 1978 ja yhdisteet, joita ovat selostaneet Narisada ym., US-patentissa nro 4 138 486, julkaistu helmikuun 6 päivänä 1979. Erityisesti Narisada ym. selostavat 1-oksa- β -laktaami-yhdisteitä, joiden 3-asemassa on substituenttina 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli-tiometyyli-substituentti ja 7-asemassa fenyylimaloniamido-substituentti tai hydroksitai asyylioksi-substituentin omaava fenyylimaolinamido-substituentti. Näillä 1-oksa- β -laktaami-yhdisteillä on voimakas bakteerien vastainen vaikutus ja se on kannustanut lukuisia tutkijoita syntesoimaan uusia tämän yhdisteluokan jäseniä, joiden biologinen vaikutus on entistä parempi.

Tämän keksinnön menetelmällä valmistetut yhdisteet, joita esittää edellä oleva yleiskaava, eroavat rakenteelli-

sesti yhdisteistä, joita ovat selostaneet Narisada ym., ja belgialainen patentti nro 863 998.

Tämän keksinnön menetelmällä valmistetuissa 1-oksa- β -laktaami-antibiooteissa on 3-asemassa bis-tetratsolimetyyli-substituentti, jonka kaava on

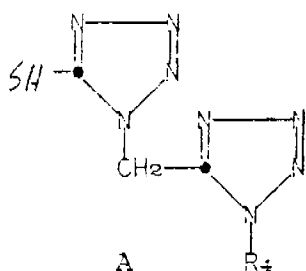
10



15

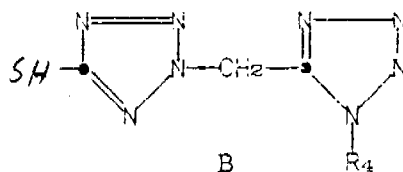
Yhdisteitä valmistetaan antamalla 7-asyyliamido-3-halogeenumetyyli-1-oksa- β -laktaamin reagoida joko 1-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-1H-tetratsoli-5-tiolin kanssa, jonka kaava on

20



25 tai 2-(1H-tetratsol-2-yylimetyyli)-2H-tetratsoli-5-tiolin kanssa, jonka kaava on

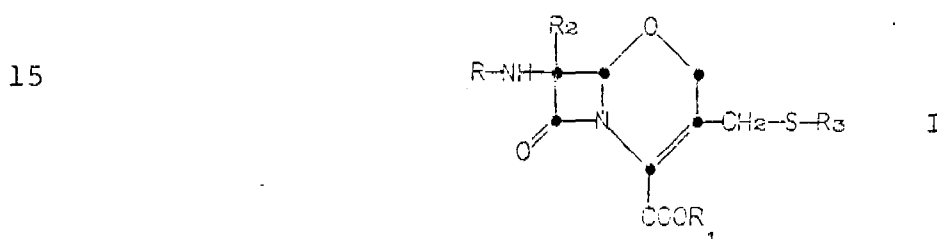
30



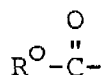
joissa R_4 ^{on} ~~vastaa~~ ^{vastaa} vetyä tai C_1 - C_3 -pienalkyylia. Vaihtoehtoisesti 7-amino-3-(bis-tetratsolimetyyli-tiometyyli)-1-oksa- β -laktaami-yhdiste voidaan asyloida halutulla karboksyylihapollla, jolloin saadaan keksinnön yhdistettä. Samoin edellä

2 { esitetyn yleiskaavan mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 on me-
 tokksi, valmistetaan tunnetuin menetelmin saaduista vastaa-
 vista 7-metoksi-yhdisteistä.

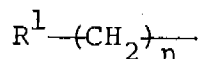
- Keksinnön ^{mukaisesti} menetelmällä valmistetut yhdisteet ovat
- 5 laajaspektrisiä antibiootteja, jotka tehoavat erityisesti
 Proteus-lajeihin ja erilaisiin H. influenzae -kantoihin.
 Yhdisteet ovat parenteraalisesti annettuina käyttökelpoi-
 sia käsiteltäessä ja kontrolloitaessa ihmisille ja eläimil-
 le patogeenisia hyvin erilaisia mikro-organismeja.
- 10 1-oksa- β -laktaami-yhdisteitä, joita esittää seuraa-
 va rakennekaava I



- 20 jossa R on vety tai asyyyliryhmä

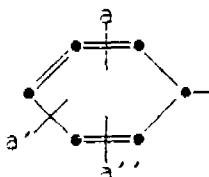


- 25 jossa R^O on aryyli- tai aralkyyyliryhmä, jonka kaava on



- jossa R^1 on fenyyli tai fenyyli, jossa on substituenttina
- 30 halogeeni, hydroksi, amino, asetamido, C_1 - C_4 -alkyyli,
 C_1 - C_4 -alkoksi, syaano, karboksi, karboksiamido, karboksi-
 metyyli, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyylimetyyli, hydroksimetyyli
 tai aminometyyli, tai R^1 on di- tai tri-substituoitu fenyy-
 liryhmä, jonka kaava on

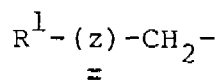
35



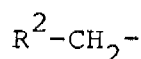
jossa a, a' ja A" on kukin toisistaan riippumatta vety, halogeeni, hydroksi, C₁-C₄-alkyyli tai C₁-C₄-alkoksi; ja

n on 0 tai 1;

5 tai R⁰ on aryylioksimetyyli- tai aryyliitiometyyliryhmä

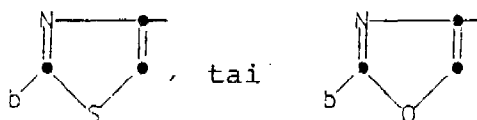


10 jossa R¹:llä on samat merkitykset kuin edellä on määritelty ja z on 0 tai S; tai R⁰ on heterosyklinen metyyliiryhmä



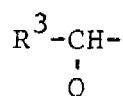
15 jossa R² on tienyyli, furyyli, 1H-tetratsol-1-yyli, 1H-tetratsol-5-yyli,

20



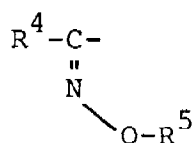
joissa b on vety, amino, suojattu amino, C₁-C₃-alkyyli tai fenyyli; tai R⁰ on ryhmä, jota esittää kaava

25



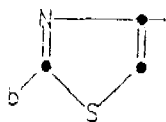
30 jossa R³ on edellä määritelty R¹ ja lisäksi 1,4-sykloheksadienyyli, tienyyli tai furyyli ja Q on hydroksi, karboksi, sulfo tai amino; tai R⁰ on oksi-imino-substituoitu ryhmä, jota esittää kaava

35



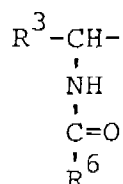
jossa R^4 on edellä määritelty R^1 ja lisäksi tienyyli, furyyli tai

5



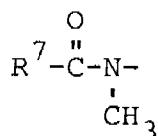
jossa b :llä on samat merkitykset kuin edellä on määritelty
 10 ja R^5 on vety tai C_1-C_4 -alkyyli; tai R^0 on ryhmä, jota
 esittää kaava

15



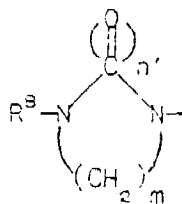
jossa R^3 :lla on samat merkitykset kuin edellä on määritel-
 ty ja R^6 on fenyyli, jossa on substituentteina 1-3 hydrok-
 20 siryhmää tai pyridyyli, jossa on substituentteina 1-3
 hydroksiryhmää; tai R^6 on ryhmä, jota esittää kaava

25

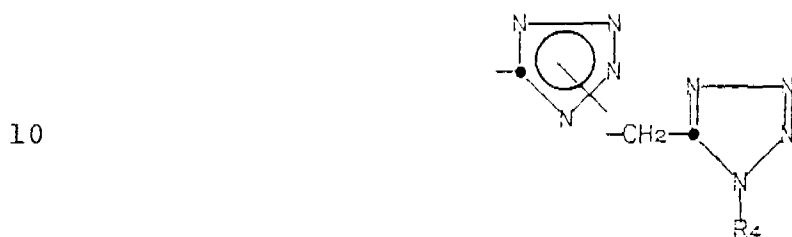


jossa R^7 on C_1-C_4 -alkyyliamino, fenyyli, kloorifenyyli,
 furyyli, styryyli, klooristiryli tai nitrostyryli, tai
 30 R^6 on ryhmä, jota esittää kaava

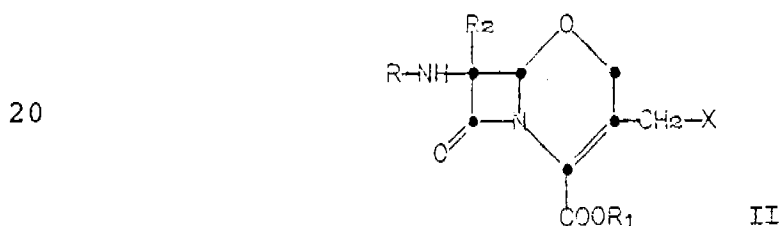
35



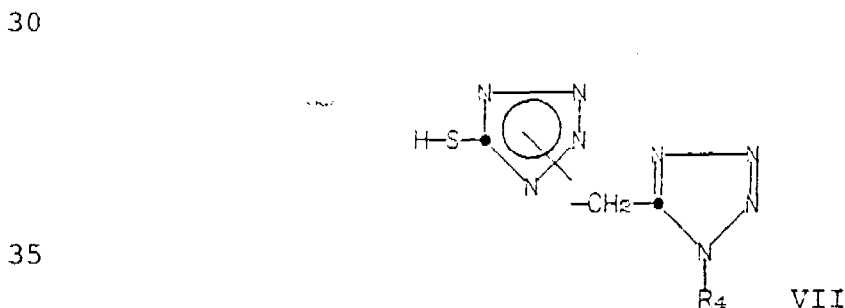
jossa n' on 1 tai 2 ja m on 2 tai 3 siten rajoittaen, että
 kun n' on 2, m on 2 ja R^8 on vety, C_1-C_3 -alkyyli, C_2-C_4 -
 alkanoyyli tai C_1-C_3 -alkyylisulfonyyli; R_1 on vety tai kar-
 boksisuojaryhmä; R_2 on vety tai metoksi; R_3 on bis-tetratso-
 5 limetyyliryhmä, jota esittää kaava



2 15 jossa kukin R_4 on vety tai C_1-C_3 -alkyyli; ja kun R_1 on
vety, niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja valmis-
 tetaan antamalla yhdisteen, jonka kaava on



jossa R_1 on karboksisuojaryhmä; X on halogeeni; ja R :llä ja
 25 R_2 :lla on samat merkitykset kuin edellä kaavan I osalta on
 määritetty, edellyttäen, että kun R on vety, se on suojat-
 tu tavanomaisella aminosuojaryhmällä;
 reagoida bis-tetratsolimetyyli-5-tioli-yhdisteen kanssa,
 jonka kaava on



jossa R_4 on vety tai C_1-C_4 -alkyyli; neutraalissa orgaanisessa liuottimessa ja poistetaan, valinnaisesti, suojaryhmät.

Edellä esitetyssä keksinnön yhdisteiden määrittelyssä termi " C_1-C_4 -alkyyli" tarkoittaa metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyliä, t-butyliä ja näiden kaltaisia ryhmiä; " C_1-C_4 -alkoksi" tarkoittaa metoksia, etoksia, t-butyylia, n-propoksia ja näiden kaltaisia ryhmiä; " C_1-C_4 -alkoksikarbonyylimetyyli" tarkoittaa metoksikarbonyylimetyyliä, etoksikarbonyylimetyyliä, isopropoksikarbonyylimetyyliä ja näiden kaltaisia karboksimeetyli-ryhmän estereitä.

Kun edellä esitetyssä kaavassa I R^1 on substituoitu fenyyli-ryhmä, kuvaavia esimerkkejä sellaisista ryhmistä ovat halogeenifenyyli-ryhmät, esimerkiksi 4-kloorifenyyli, 3-fluorifenyyli, 4-bromifenyyli ja näiden kaltaiset halogeenifenyyli-ryhmät; hydroksifenyyli-ryhmät, kuten 4-hydroksifenyyli ja 3-hydroksifenyyli; aminofenyyli-ryhmät, kuten 2-aminofenyyli ja 4-aminofenyyli; asetamido-substituoidut fenyyli-ryhmät, kuten 4-asetamidofenyyli ja 3-asetamidofenyyli; C_1-C_4 -alkyyli-fenyyli-ryhmät, kuten 4-metyylifenyyli, 4-etyylifenyyli, 4-t-butyylifenyyli ja näiden kaltaiset ryhmät; alkyyli-fenyyli-etherit, kuten 4-metoksifenyyli, 3-metoksifenyyli, 3-etoksifenyyli, 4-t-butoksifenyyli, 4-isopropoksifenyyli, 2-metoksifenyyli ja näiden kaltaiset ryhmät; syaanofenyyli-ryhmät, kuten 4-syaanofenyyli; karboksi-substituoidut fenyyli-ryhmät 2-karboksifenyyli ja 4-karboksifenyyli; karboksimeetyli-substituoidut fenyyli-ryhmät, esimerkiksi 2-karboksimeetyli-fenyyli; karboksimeetyli-substituoidujen fenyyli-ryhmien pienalkyyli-esterit, kuten 4-etoksikarbonylimetyylifenyyli; hydroksimeetyli-fenyyli-ryhmät, kuten 2-hydroksimeetyli-fenyyli ja 4-hydroksimeetyli-fenyyli; ja aminomeetyli-fenyyli-ryhmät, kuten 2-aminomeetyli-fenyyli.

R^1 :n osalta kuvaavia di- tai tri-substituoituja fenyyli-ryhmiä ovat 3,4-dikloorifenyyli, 3,4-dihydroksifenyyli, 3-metyyli-4-kloorifenyyli, 3-hydroksi-4-kloorifenyyli, 3-kloori-4-hydroksifenyyli, 3,5-dikloori-4-hydroksifenyyli,

3,5-dimetoksifenyyli, 3,4,5-trimetyylifenyyli, 2,6-dimetyylifenyyli ja näiden kaltaiset di- ja tri-substituoidut fenyyli-ryhmät.

Karboksisuojaryhmät, joita esittää termi R_1 kaavassa I, ovat hyvin tunnettuja esterin muodostavia ryhmiä, joita käytetään happamien karboksyylihapporyhmien tilapäiseen suojaamiseen muissa β -laktaami-antibiooteissa, esimerkiksi penisilliini- ja kefalosporiini-antibiooteissa. Esimerkkejä sellaisista yleisesti käytettävistä ryhmistä ovat

aryylimetyyliryhmät, esim. bentsyyli, p-metoksibentsyyli, p-nitrobentsyyli, difenylimetyyli (bentshydroyli), 4-metoksidifenylimetyyli ja 4,4'-dimetoksifenylimetyyli; halogeenialkyyli-ryhmät, esim. 2-jodietyyli ja 2,2,2-trikloorietyyli; trialkyylisilyyli-ryhmät, kuten trimetyylisilyyli ja trietyylisilyyli; alkyyli-ryhmät, esim. t-butyli ja t-amyyli; alkenyyli-ryhmät, esim. allyyli, 3-metyylibuten-3-yyli ja 3-metyylipenten-3-yyli; ja näiden kaltaiset karboksisuojaryhmät.

Kun kaavan esittämän yhdisteen struktuurissa on muita karboksyylihapporyhmiä, myös nämä karboksiryhmät voivat olla suojattuja. Esimerkiksi kun Q kaavassa I on karboksi, se voi myöskin olla suojattuna esterisuojarahmällä. Samalla tavalla, kun R_1 on fenyyli, jossa on substituenttina karboksi, voi olla toivottavaa, että tämä hapan ryhmä on suojattuna.

Toivottavaa on, että jokainen kaavan I yhdisteessä olevista vapaista aminoryhmä-substituenteista on suojattuna valmistuksen aikana. Esimerkiksi kaavan I mukainen yhdiste, jossa Q on amino, on suojattu 3-(bis-tetratsolimetyyli)-7-amino-ydin-yhdisteen (kaava I, $R = H$) asyloinnin aikana aminon suojaavalla fenyyli- β -glukosidilla. Samalla tavalla, kun termi R_1 on aminosubstituentin sisältävä fenyyli, toivottavaa on, että aromaattinen aminoryhmä on suojattuna kaavan I mukaisen yhdisteen valmistuksen ajan. Keksinnön mukaisesti

yhdisteiden valmistuksessa käytettävät aminosuojaryhmät ovat tavanomaisia suojaryhmiä. Kuvaavia sellaisia ryhmiä ovat ryhmät, joita käytetään yleisesti β -laktaami-alalla,

kuten ryhmät, jotka muodostavat uretaaneja aminoryhmän kanssa, esimerkkeinä t-butyylimoksidikarbonyyli, trikloori-etoksidikarbonyyli ja bentsoylimoksidikarbonyyli; ryhmät, jotka muodostavat enamiineja, esimerkkeinä metyylimasetoasetatti
 5 ja etyylimasetoasetatti; ja arylimetyylimisuojarahmät, kuten trifenylimetyyli (trityyli).

Tarvittaessa jokainen keksinnön mukaisessa yhdisteessä olevista vapaista hydroksiryhmistä voi olla suojattuna samalla tavalla. Esimerkiksi kaavan I mukaisissa yhdisteissä, joissa Q on hydroksi tai joissa R¹ on fenyyli,
 10 jossa on substituenttina hydroksi, hydroksiryhmä voi olla suojattuna tavanomaisilla hydroksisuojarahmillä. Fenolisten hydroksiryhmien suojaamiseen soveltuvat labiilin eetterin muodostavat sujarahmät, kuten eetterit, jotka on muodostettu dihydropyranin kanssa tai metyyliminyylieetteri.
 15 Alkylimihydroksiryhmien suojaamiseksi sopivia sujarahmiä ovat esterit, jotka on muodostettu pienalkylimikarboksylihappojen, kuten muurahashapon, etikkahapon tai propionihapon tai näiden kaltaisten halogenoitujen happojen, esim.
 20 kloorietikkahapon, dikloorietikkahapon tai β,β -dikloorietikkahapon kanssa.

Seuraavassa taulukossa 1 on lueteltu kuvaavia esimerkkejä edellä esitetyn kaavan I mukaisista yhdisteistä.

Taulukko 1

ei kelpaa

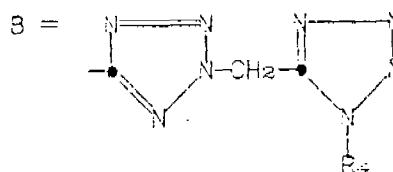
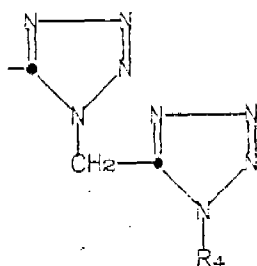
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^\circ - \text{C} - \end{array}$	R_2	R_3	R_4
5	bentsoyyli	H	A	H
	p-toluamido	OCH_3	A	H
	fenyyliasetyyli	H	A	H
	fenyyliasetyyli	OCH_3	A	H
10	fenyyliasetyyli	OCH_3	B	H
	fenoksisetyyli	H	A	CH_3
	fenoksisetyyli	OCH_3	A	H
	fenyyylimerkaptoasetyyli	OCH_3	B	H
15	4-kloorifenyyylimerkaptoasetyyli	H	A	H
	2-tienyyliasetyyli	H	B	H
	2-tienyyliasetyyli	OCH_3	A	CH_3
	2-furyyliasetyyli	OCH_3	A	H
20	2-amino-1,3-tiatsol-4-yyliasetyyli	OCH_3	B	H
	2-amino-1,3-tiatsol-4-yyliasetyyli	OCH_3	A	H
	2-amino-1,3-tiatsol-4-yyliasetyyli	H	A	H
	mandeloyyli	H	A	H
25	mandeloyyli	OCH_3	A	H
	O-formyyli mandeloyyli	OCH_3	B	H
	α -sulfofenyyliasetyyli	H	A	CH_3
	fenyyliglysyli	OCH_3	A	H
	fenyyliglysyli	OCH_3	B	H
30	2-tienyyliglysyli	H	A	CH_2CH_3
	α -amino-(1,4-sykloheksadien-1-yyli)asetyyli	H	A	H

Taulukko 1 (jatkoa)

	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^0-\text{C}- \end{array}$	R_2	R_3^1	R_4
5				
	α -karboksifenyyliasetyyli	OCH_3	A	H
	α -metoksi-imino-2-furyyliasetyyli	OCH_3	A	H
	α -metoksi-imino-2-furyyliasetyyli	OCH_3	A	CH_3
10	α -metoksi-imino-2-furyyliasetyyli	OCH_3	B	H
	α -metoksi-imino- α -(2-amino-1,3-tiatsol-4-yyli) asetyyli	CH_3	A	H
15	α -metoksi-imino- α -(2-amino-1,3-tiatsol-4-yyli) asetyyli	H	A	H
	α -metoksi-imino- α -(2-amino-1,3-tiatsol-4-yyli) asetyyli	OCH_3	B	H
20	α -(2,3-dihydroksibentsamido) fenyyliasetyyli	H	A	CH_3
	α -(3-hydroksipyridin-4-yylikarbonyyliamino)-fenyyliasetyyli	OCH_3	A	H
	α -(3-sinnamoyyli-3-metyyli-1-ureido)- α -(4-hydroksifenyyli) asetyyli	H	A	H
25	α -[3-(2-furooyyli)-3-metyyli-1-ureido]- α -fenyyliasetyyli	OCH_3	A	i-C ₃ H ₇
	α -(3-metoksikarbamoyyli-3-metyyli-1-ureido)- α -(4-hydroksifenyyli) asetyyli	OCH_3	B	H
30	α -(3-metyylikarbamoyyli-3-metyyli-1-ureido)- α -(4-hydroksifenyyli) asetyyli	H	A	H

Taulukko 1 (jatkoa)

	$\text{R}^{\circ}-\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-$	R_2	R_3^1	R_4
5	α -(imidatsolidin-2-on-1-yylikarbonyyliamino)- α -fenyyliasetyyli	H	A	H
	α -(imidatsolidin-2-on-1-yylikarbonyyliamino)- α -fenyyliasetyyli	OCH_3	A	H
10	α -(3-(metyylisulfonyyli)-imidatsolidin-2-on-1-yylikarbonyyliamino)- α -fenyyliasetyyli	H	A	CH_3
15	α -(4-etyylipiperatsiini-2,3-dion-1-yylikarbonyyliamino)- α -fenyyliasetyyli	H	A	H

 $^1/\text{A} =$ 

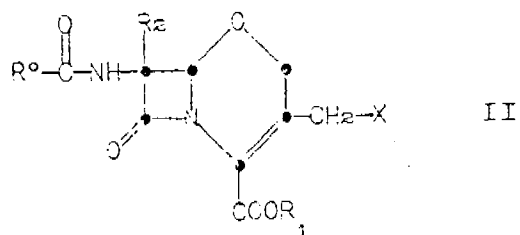
20

25 *(mukaan)* Keksinnön yhdisteistä käytetään muodollisesti yleisnimitystä β -asyyliamido-7 α -H- tai (7 α -metoksi)-8-okso-3- Δ 1-(1H-tetratsol-5-yyliimetyyli)-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli-5-oksa-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyyliahopot ja vastaavasti substituoidut yhdisteet, joissa 3-asemassa oleva bis-tetratsoli on 2-(1H-tetratsol-5-yyliimetyyli)-
 30 2H-tetratsol-5-yyliitiometyyliryhmä tai 1-(1H-tetratsol-5-yyliimetyyli)-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyliryhmä.

Stereokemiallisesti keksinnön *(mukaan)* yhdisteiden 7-aseman sivuketju vastaa β -konfiguraatiota, 7-aseman (kun $\text{R}_2 =$ metoksi) metoksiryhmän ollessa α -konfiguraatiota vastaava.
 35 Kun 7-aseman sivuketjussa on substituentti, joka vastaa termiä "Q" kaavassa I, asymmetrinen hiiliatomi voi olla jo-

joko D- tai L-konfiguraatiota vastaava tai vastata kumman-
kin seosta. D-konfiguraatio on ensisijainen.

Keksinnön ^(mukaan) yhdisteitä valmistetaan käyttämällä 3-ha-
logeenimetyyli-substituoitua yhdistettä, jota esittää seu-
5 raava rakennekaava II,

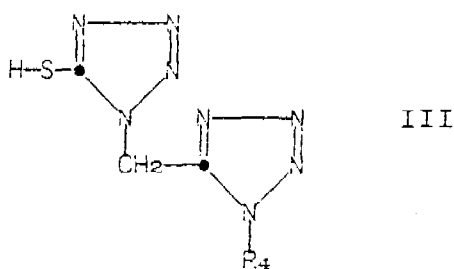


10

jossa R^0 :lla ja R_2 :lla on samat merkitykset kuin edellä
kaavan I osalta on määriteltä, R_1 on karboksisuojaryhmä ja
15 X on kloori tai bromi. Lähinnä R^0 on fenyyli tai fenyyli,
jossa on substituenttina halogeeni, esim. kloori; hydroksi;
pienalkyyli, esim. metyyli; tai syaano.

3-halogeenimetyyli-substituoidun yhdisteen annetaan
reagoida 1-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-1H-tetratsol-5-yy-
20 litiolin tai sen C_1 - C_3 -alkyylijohtannaisen kanssa, jota
esittää kaava III

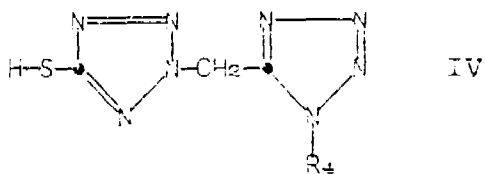
25



30

tai 2-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-tetratsol-5-yy-litio-
lin tai sen C_1 - C_3 -alkyylijohtannaisen kanssa, jota esittää
kaava IV

35



joissa edellä esitetyissä kaavoissa III ja IV R_4 on vety tai C_1-C_3 -alkyyli. 3-halogeenimetyyli-substituoidun 1-oksa- β -laktaamin reaktio tiolin kanssa suoritetaan lämpötilan ollessa välillä noin 15 - noin 55°C, lähinnä polaarissa orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, heksametyylifosforiamidissa (HMPA) tai polaarittomassa liuottimessa, esimerkiksi nitriilissä, kuten asetonitriilissä; tai halogenoidussa hiilivedyissä, kuten metyleenikloridissa tai di- tai trikloorietaanissa. Reaktio suoritetaan halogeenivetyä sitovan aineen, esimerkiksi pyridiinin tai trialkyyliamiinin, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa. Tavallisesti teknilliset dimetyyliformamidi- ja dimetyyliasetamidilaadut sisältävät riittävästi vapaata amiinia neutraloimaan happamen sivutuotteen. Reaktio suoritetaan lähinnä kaksifaasisessa seoksessa, jossa on halogenoitua hiilivetyliuotinta, kuten metyleenikloridia tai dikloorietaania, joka sisältää kvaternääristä suolaa, kuten tetra-n-butyyl ammoniumkloridia ja vesifaasia, joka sisältää bis-tetratsolimetyylitiolia laimeassa natriumhydroksidissa.

Reaktion päätyttyä tuotteen sisältävä orgaaninen faasi erotetaan vesifaasista, pestään ja kuivataan. Tuote voidaan saada talteen orgaanisesta faasista haihduttamalla tämä kuiviin.

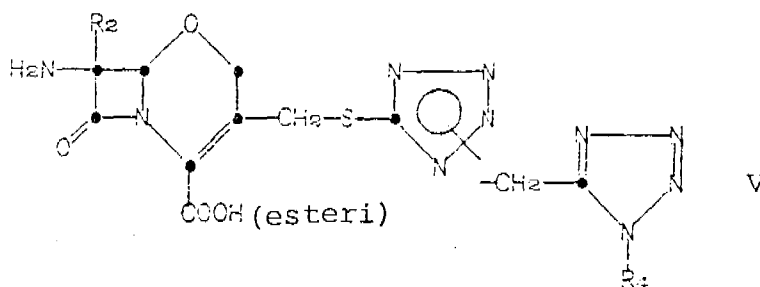
3-halogeenimetyyli-1-oksa- β -laktaamin (kaava II) 4-aseman karboksyylihapporyhmä suojataan esteröimällä. Karboksiryhmän suojaaminen 3-halogeenimetyyliyhdisteen ja tetratsolitiolien välisen reaktion ajaksi estää molekyylin sisäisen laktonin muodostumisen, joka voi tapahtua, kun läsnä on vapaa karboksyylihapporyhmä.

Reaktio voidaan suorittaa käyttämällä ekvimooolimäärin 3-halogeenimetyyliyhdistettä ja tetratsolitiolia; parempia saantoja saadaan kuitenkin käytettäessä ylimäärin tiolia.

Keksinnön mukaisen yhdisteen valmistusesimerkissä p-nitrobentsyyli-7 β -fenyyliasetamido-3-kloorimetyyli-1-oksa- β -laktaami-4-karboksylaatin annetaan reagoida dime-

tyyliformamidissa välillä noin 20 - noin 35°C olevassa lämpötilassa 1-(1H-tetratsol-5-yyliimetyyli)-1H-tetratsoli-5-tiolin kanssa, jota käytetään 0,1 moolia ylimäärin. Reaktioseosta sekoitetaan edellä mainitussa lämpötilassa noin 12 tuntia, minkä jälkeen laimennetaan veden ja etyyliasettaatin seoksella ja etyyliasettaattikerros erotetaan, pestään vedellä ja suolaliuoksella, ja kuivataan kuivausaineella, kuten natriumsulfaattilla. Haihduttamalla kuivattu etyyliasettaattiliuos kuiviin, saadaan tuotetta, joka voidaan puhdistaa edelleen kromatografoimalla tai kiteyttämällä.

Vaihtoehtoisesti kaavan I esittämiä keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa asyloimalla 7β-amino-3-(bis-tetratsolimetyyllitiometyyli)-1-oksa-β-laktaamiesteriä tai vapaata happoa, joita esittää seuraava rakennekaava V



jossa R_4 :llä on samat merkitykset, jotka on määriteltty aikaisemmin ja 3-asemassa oleva bis-tetratsoli-substituentti on 1- tai 2-substituoitu 1H- tai 2H-tetratsoli. Kaavan V esittämän 3-substituoidun ydinyhdisteen N-asylointi voidaan suorittaa erilaisin asylointimenetelmin. Esimerkiksi halutun 7-asyyliryhmän muodostava karboksyylihappo voidaan kytkeä 7-amino-ytimen kanssa dehydratoivan aineen, esimerkiksi di-imidin, kuten disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa vedettömässä orgaanisessa väliaineessa, jolloin saadaan N-asyyli-yhdistettä. Vaihtoehtoisesti kytkentäreaktiossa voidaan käyttää karboksyylihapon aktiivista johdannaisista. Sellaisia aktiivisia johdannaisia ovat happokloridit,

happobromidit, happoatsidit, happoanhydridit, esimerkiksi johdannaiset, joita on muodostettu hapon $R^O-C(=O)-OH$ ja metyyliklooriformiaatin tai isobutyliklooriformiaatin kanssa tai aktiiviset esterit, kuten sellaiset, joita on
 5 muodostettu hydroksibentsotriatsolin tai hydroksisukkiiniimidin kanssa. N-asylointi suoritetaan parhaiten vedettömässä väliaineessa, esimerkiksi orgaanisessa liuottimessa, kuten asetonitriilissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, nitrometaanissa tai halogenoidussa hiilivetyliuottimessa, kuten metyleenikloridissa tai dikloorietaanissa.

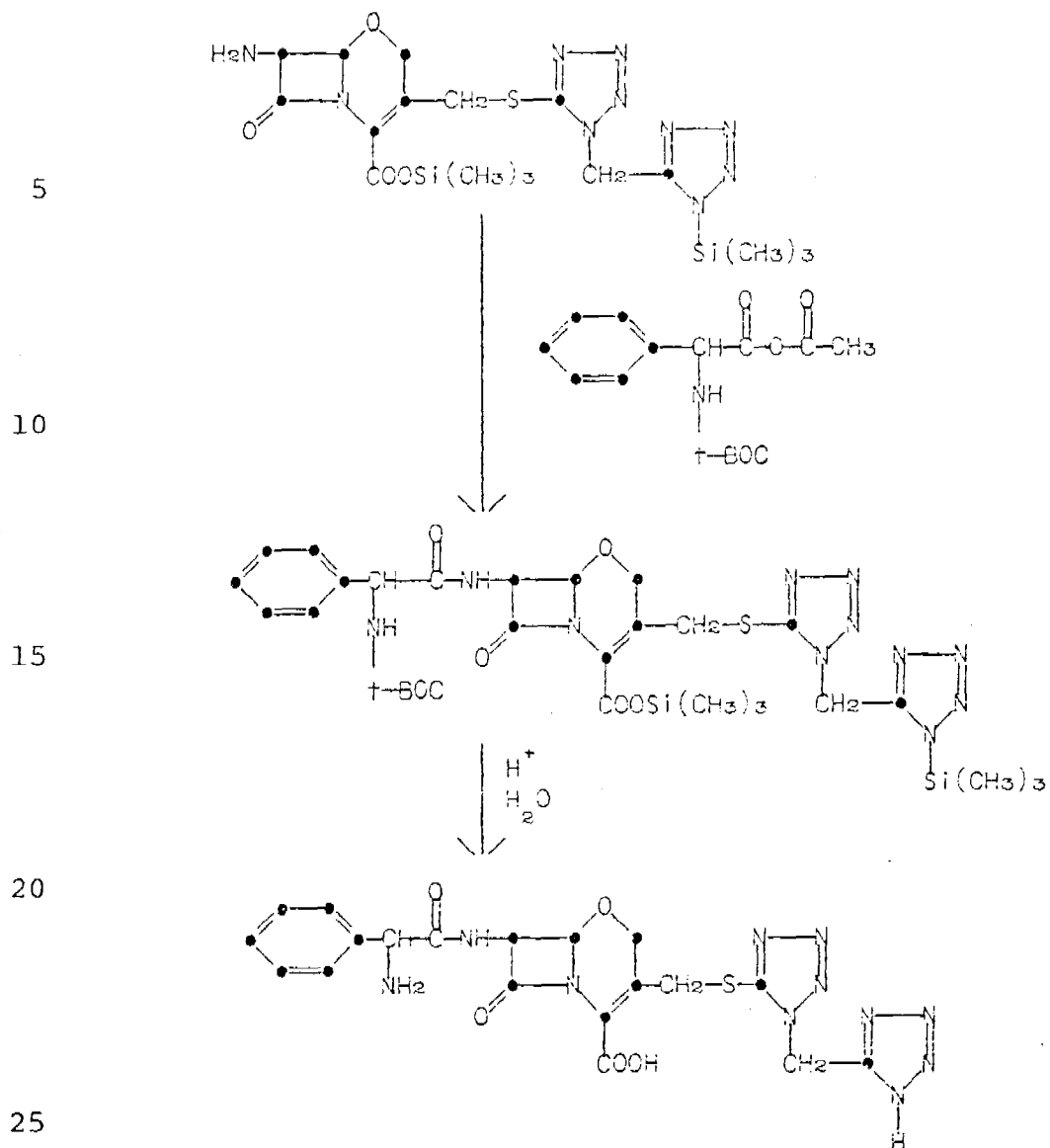
3-substituoitujen 7-amino-ydin-yhdisteiden asylointi suoritetaan vedettömissä olosuhteissa karboksyylihapon aktiisien johdannaisen kanssa. Yleensä ytimen karboksiryhmä
 15 on suojattuna asyloinnin ajan, esimerkiksi karboksyylihapposuojaryhmällä. Sopivia suojaryhmiä ovat esimerkiksi p-nitrobentsyyli, p-metoksibentsyyli, bentsyyli, difenyyylimetyyli, 2,2,2-trikloorietyyli, t-butyyli ja näiden kaltaiset esteriryhmät, jotka ovat helposti lohkaistavissa
 20 hydrolyyttisissä tai hydrogenolyttisissä olosuhteissa. Vaihtoehtoisesti 7-amino-ydin-yhdisteen karboksiryhmä voi olla väliaikaisesti suojattuna N-asyloinnin ajan silyyliesterinä, esimerkiksi trimetyylisilyyliesterinä, joka on muodostettu antamalla vapaan ydinhapon suspension reagoida
 25 silylointiaineen, kuten trimetyylisilyyli-asetamidin tai bis-trimetyylisilyyli-asetamidin kanssa.

Karboksyylihappo-asyyliosan aktiivisia johdannaisia, joita voidaan käyttää asyloinnissa, ovat esimerkiksi pentakloorifenyyliesteri, seka-anhydridi, esimerkiksi seka-anhydridi, joka on muodostettu metyyliklooriformiaatin tai
 30 isobutyliklooriformiaatin kanssa; aktiivinen esteri, joka on muodostettu N-hydroksisukkiiniimidin tai hydroksibentsotriatsolin (HBT) kanssa; happohaloidi tai happoatsidi.

Vapaa happo itse voidaan kytkeä 7-amino-ydin-yhdisteeseen kondensointiaineen, esimerkiksi karbodiimidin, kuten disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa.

Seuraavassa kuvataan vedetöntä asylointimenetelmää, jolla valmistetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä.

7-amino-3- β -(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-1H-tetratsol-5-yyliotiometyyli-7- α -laktaami-4-karboksyylihapon
 5 annetaan reagoida asetonitriilissä trimetyylisilyyliasetamidin kanssa, jolloin muodostuu 7-aminoytimen trimetyylisilyyliesteriä ja ytimen esteri asyloidaan aminosuojatun fenyyli glysiinin seka-anhydridillä, joka on muodostettu metyyliklooriformiaatin kanssa, jolloin saadaan aminosuojattua 7-fenyyliasetamido-3- β -(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-
 10 1H-tetratsol-5-yyliotiometyyli-7- α -laktaami-4-karboksyylihappo-trimetyylisilyyliesteriä. Trimetyylisilyyliesteri hydrolysoidaan vapaaksi hapoksi ja aminosuojaryhmä poistetaan, jolloin saadaan suojaamatonta aminohappoa. Edellä
 15 esitettyä valaisee seuraava reaktiokaavio, jossa t-butylioksidikarbonyyliryhmä on aminosuojaryhmänä.

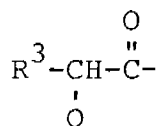


t-butyylioksikarbonyyliryhmä (t-BOC) ja trimetyylisilyyli-
 esteriryhmä poistetaan käsittelemällä suojattua väliyhdis-
 30 tettä happamissa olosuhteissa hydrolysoiden.

Kaavan I esittämiä yhdisteitä, joissa R on asyyli-
 ryhmä, jota esittää kaava



jossa R⁶ on hydroksifenyyli tai hydroksipyridyyli, valmistetaan asyloimalla kaavan I esittämän 7-fenyyliglysyli-, tienyyliglysyli- tai furyylliflysyli-substituentin sisältävän 1-oksa-β-laktaamin α-aminoryhmä, jossa kaavassa R on asyyliryhmä, jonka kaava on



10

jossa Q on amino, hydroksi-substituentin sisältävän bentsoehapon tai hydroksi-substituentin sisältävän pyridiinikarboksylihapon aktiivisella esterillä. Asylointi suoritetaan ensisijaisesti valmistamalla ensin hapon hydroksibentso-
15 triatsoliesteri kondensointiaineen, kuten karbodi-imidin, esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa. Fenyyliglysyli-substituoidun kaavan I mukaisen yhdisteen asylointi suoritetaan vedettömissä olosuhteissa, esimerkiksi kuivassa THS:ssa tai asetonitriilissä.

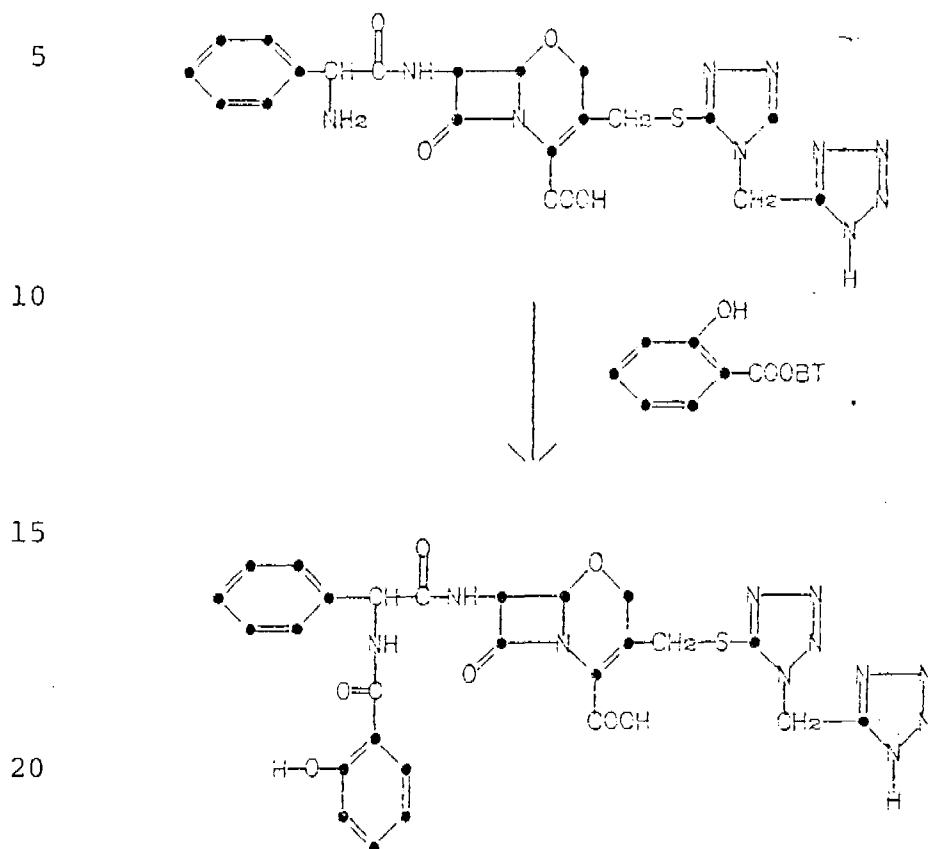
20

Esimerkkejä käyttökelpoisista hydroksi-substituoiduista bentsoehapoista ja hydroksi-substituoiduista pyridiinikarboksylihapoista ovat 4-hydroksibentsoehappo, 3-hydroksibentsoehappo, 2-hydroksibentsoehappo, 2,3-dihydroksibentsoehappo, 2,6-dihydroksibentsoehappo ja 3,4-
25 dihydroksibentsoehappo, 3-hydroksipyridiini-4-karboksylihappo, 2,3-dihydroksipyridiini-4-karboksylihappo, 4-hydroksipyridiini-3-karboksylihappo, 2,4-dihydroksipyridiini-3-karboksylihappo ja 4,5-dihydroksipyridiini-3-karboksylihappo.

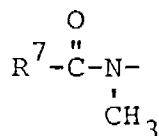
30

Edellä mainittuja hydroksi-substituoitujen bentsoehappo- ja hydroksisubstituoitujen pyridiinikarboksylihappojohdannaisten valmistusesimerkkiä kuvaa seuraava reaktiokaavio, jossa 7-fenyyliglysyliamido-3- β -(1H-tetratsol-5-yyliimetyyli)-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli-1-oksa-
35 4-karboksylihapon annetaan reagoida asetonitriilissä 2-hydroksibentsoehappo-hydroksibentsotriatsoliesterin kanssa, jolloin saadaan 7- α -(2-hydroksibentsamido)fenyyliaset-

amido-3-[1-(1H-tetratsol-5-yylimettyyli)-1H-tetratsol-5-yyilitiomettyyli]-1-oksa-4-karboksyylihappoa.



Kaavan I esittämiä yhdisteitä, joissa R^6 on ryhmä, jonka kaava on



30 valmistetaan käyttämällä kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R on fenyyli- tai furyyli- tai tienyyliglyssyyliryhmä, jota esittää termi $R^3 - CH(Q) - C=O -$, jossa Q on amino. Kun R^7 on edellä esitettyssä kaavassa fenyyli, kloorifenyyli, furyyli, styryyli, nitrostyryyli tai klooristyryyli, yhdisteitä valmistetaan asyloimalla fenyyli- tai tienyyliglyssyylisubstituentin sisältävän 1-oksa- β -laktaamin α -aminoryhmä

N-kloorikarbonyyliamidi-johdannaisella, jota esittää seuraava kaava



N-kloorikarbonyyliamideja valmistetaan antamalla kaavan R⁷-COOH-hapon N-metyyliamidin reagoida fosgeenin kanssa neutraalissa liuottimessa halogeenivetyä sitovan aineen läsnäollessa. Esimerkkejä asyloinnissa käyttökelpoisista N-metyyliamideista ovat N-metyyllibentsamidi, N-metyyli-4-klooribentsamidi, N-metyyli-3-klooribentsamidi, N-metyyli-2-furaanikarboksyylihappoamidi, N-metyyli-3-furaanikarboksyylihappoamidi, N-metyylikanelihappoamidi, N-metyyli-4-kloorikanelihappoamidi, N-metyyli-4-nitrokaneliamidi, N-metyyli-2-kloorikanelihappoamidi ja N-metyyli-2-nitrokanelihappoamidi.

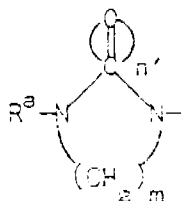
N-metyyliamidin annetaan reagoida fosgeenin kanssa neutraalissa liuottimessa, kuten klooratussa hiilivetyliuottimessa, esimerkiksi metyleenikloridissa tai trikloorietaanissa halogeenivetyä sitovan aineen, esimerkiksi tri-pienalkyyliamiinin, esimerkiksi trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa.

N-kloorikarbonyyliamidit kytketään 1-oksa-yhdisteen α-aminoryhmän kanssa N-asyloinnin avulla, joka voidaan suorittaa vesipitoisissa tai vedettömissä olosuhteissa halogeenivetyä sitovan aineen läsnäollessa. Asylointi suoritetaan lämpötilan ollessa välillä noin -5 - noin 35°C ja lähinnä noin 0-5°C:ssa. Asyloinnissa käyttökelpoisia liuottimia ovat asetonitriili, THF, DMF ja dimetyyliasetamidi.

Kaavan I esittämiä yhdisteitä, joissa R⁷ on C₁-C₄-alkyyliaminoryhmä, valmistetaan samalla tavalla asyloimalla kaavan I esittämää α-aminosubstituentin sisältävää yhdistettä N-alkyyli-N'-metyyli-N'-kloorikarbonyyli-substituentin sisältävällä urealla. Esimerkiksi N,N'-dimetyyliurean annetaan reagoida fosgeenin kanssa neutraalissa

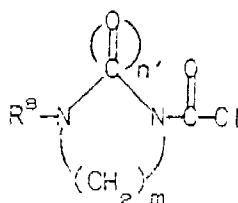
liuottimessa, jolloin saadaan N-kloorikarbonyylijohtannais-
 ta, jota käytetään sitten asyloitaessa α -amino-substituoi-
 tua 1-oksa- β -laktaamia edellä selostetuissa asylointiolo-
 suhteissa. Esimerkkejä N,N'-disubstituoiduista virtsa-ai-
 5 neista, joita voidaan käyttää asylointiin kaavan I mukaisia
 yhdisteitä valmistettaessa, ovat N,N'-dimetyyliurea, N-etyy-
 li, N'-metyyliurea, N-(n-butyli)-N'-metyyliurea ja näiden
 kaltaiset N-(C₁-C₄-alkyyli)-N'-metyyliureat.

Kaavan I esittämiä yhdisteitä, joissa R⁶ on ryhmä,
 10 jonka kaava on



15

valmistetaan asyloimalla 7 β -fenyyliiglysyliamino-1-oksa- β -
 laktaamin α -aminoryhmä N-kloorikarbonyylijohtannaisella,
 20 jonka kaava on



25

Esimerkiksi N-kloorikarbonyyli-imidololidin-2-onin
 (n' = 1, m = 2) annetaan reagoida asetonitriilissä, jossa
 30 on HCl:aa sitovana aineena propyleenioksidia, kaavan I mu-
 kaisen 7-fenyyliiglysyliamino-1-oksa- β -laktaamin kanssa,
 jolloin saadaan 7- α -(imidatsolidin-2-on-1-yylikarbonyyli-
 amino)fenyyliasetyyliamino-7-1-oksa- β -laktaamia.

Esimerkkejä syklisistä R⁶:n esittämistä ureoista,
 35 joita voidaan käyttää keksinnön mukaisten yhdisteiden val-
 mistamisessa, ovat 4-etyylipiperatsiini-2,3-dion-1-yylikar-
 bonyylikloridi (R⁸ = etyyli, n' = 2, n = 2), 3-metyyli-

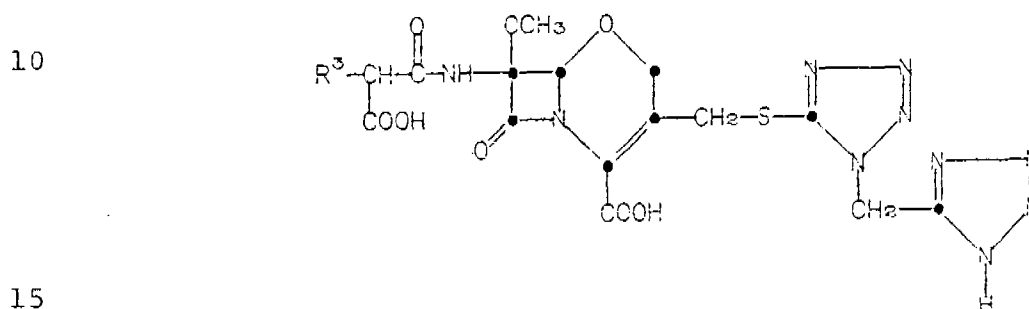
imidatsolidin-2-on-1-yylikarbonyylikloridi ($R^8 =$ metyyli, $n' = 1$, $m = 2$), 3-asetyyli-imidatsolidin-2-on-1-yylikarbonyylikloridi ($R^8 =$ asetyyli, $N' = 1$, $m = 2$) ja 3-metyyli-sulfonyyli-imidatsolidin-2-on-1-yylikarbonyylikloridi ($R^8 =$ metyylisulfonyyli, $n' = 1$, $m = 2$).

Keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistuksessa käytettäviä 3-halogeenimetyyli-1-oksa- β -laktaameja (kaavan II) valmistetaan menetelmien mukaisesti, joita on selostettu belgialaisessa patentissa nro 863 998. Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^O on ryhmä $R^3-CH(Q)-$ ja Q on suojattu karboksiryhmä, valmistetaan Marisada'n ym:n selostamalla tavalla, US-patentti nro 4 138 486.

Kaavan V esittämiä 3-substituoituja 7-amino-ydin-yhdisteitä valmistetaan N-deasyloimalla kaavan II esittämä N-asyyli-1-oksa- β -laktaami, lähinnä laktaami, jossa R^O on fenyyli- tai substituoitu fenyyli-ryhmä. Sivuketju-asyyliamidoryhmän N-deasylointi suoritetaan hyvin tunnetulla deasylointimenetelmällä, jota käytetään kefalosporiiniyhdisteiden N-deasylointiin, johon menetelmään sisältyy imidohaloidin muodostaminen fosfori-halogenointiaineen, kuten fosforipentakloridin kanssa, vastaavan iminoeetterin muodostaminen iminokloridin ja alkoholin, kuten metyylialkoholin kanssa ja iminoeetterin hydrolyysi. Esimerkiksi difenyylimetyyli-7-bentsamido-3- β -l- (1H-tetratsol-5-yyli-metyyli)-1H-tetratsol-5-yyli-tiometyyli-7-1-oksa- β -laktaami-4-karboksylaatin annetaan reagoida metyleenikloridissa fosforipentakloridin kanssa lämpötilan ollessa välillä noin -15 - noin 20°C. Iminokloridin muodostumisen päätyttyä reaktioseosta käsitellään metyylialkoholin kanssa pitämällä lämpötila välillä noin -5 - noin 0°C. Iminoeetteri-väliyhdiste hydrolysoidaan sitten lisäämällä reaktioseokseen vettä. Kaavan V-mukainen 7-amino-ydin-yhdiste eristetään parhaiten suolan, esimerkiksi hydrokloridisuolan muodossa.

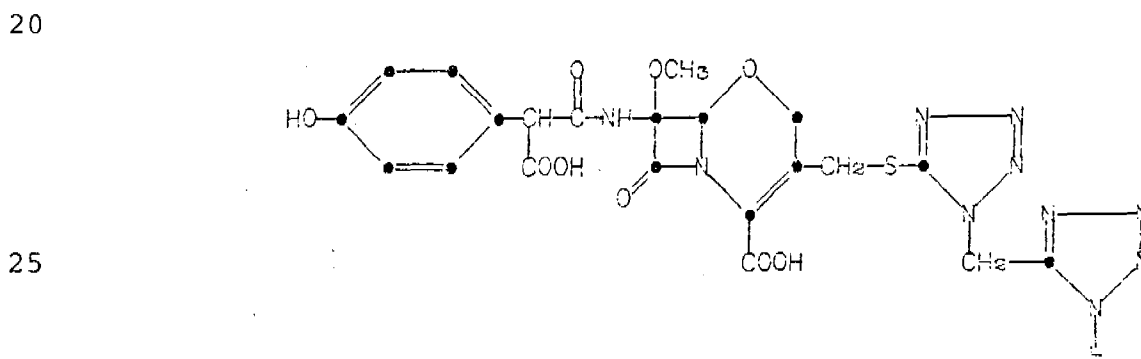
Vaihtoehtoisesti 7-amino-ydin-yhdisteitä (kaava V) voidaan valmistaa analogisin menetelmin, joita on käytetty valmistettaessa US-patentissa nro 4 138 486 selostettuja 7-amino-1-oksa- β -laktaami-ydin-yhdisteitä.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden ensisijaista ryhmää esittää kaava I, jossa R_3 on kaavan A esittämä bis-tetratsoli. Erityisen ensisijaista yhdisteiden ryhmää esittää kaava I, jossa R on asyyliiryhmä, $R^O-C(=O)-$, jossa R^O on kaavan $R_3-CH(Q)-$ mukainen ryhmä ja Q on karboksi- tai karboksisuojaryhmä. Ensisijaisia yhdisteitä esittää seuraava rakennekaava,



jossa R^3 on fenyyli tai hydroksifenyyli.

Erityisen ensisijaista keksinnön mukaista yhdistettä esittää seuraava rakennekaava,



Kuten edellä on selostettu, edellä esitettyjen ensisijaisten yhdisteiden 7-aseman sivuketju vastaa β -konfiguraatiota, 7-metoksiryhmä vastaa α -konfiguraatiota ja 7-aseman sivuketjün asymmetrinen hiili vastaa D-konfiguraatiota.

Keksinnön yhdisteiden 4-aseman karboksiryhmä on luonteeltaan hapan, joka muodostaa suoloja epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa. Monet näistä suoloista ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, esimerkiksi alkali-

35

metallisuolat, kuten natrium- ja kaliumsuolat, maa-alkali-

metallisuolat, kuten kalsiumsuola, amiinisuolat, jotka on muodostettu farmaseuttisesti hyväksyttävien amiinien, kuten etanoliamiinien kanssa, esimerkiksi mono-, di- ja trietanoliamiinisuolat, ammoniumsuola, suolat, jotka on muodostettu
 5 orgaanisten amiinien, kuten pienalkyyylimono-, di- ja trialkyyliamiinien kanssa ja sykloalkyyliamiinien kanssa, esimerkiksi suolat, jotka on muodostettu dimetyyliamiinin, dietyyliamiinin ja disykloheksyyliamiinin kanssa; ja muut amiinisuolat, kuten suolat, jotka on muodostettu abietyyliamiinin tai prokaiinin kanssa. Huomattakoon, että kaavan I
 10 mukaiset yhdisteet, joissa on karboksi-substituentti molekyylin muussa osassa, voivat muodostaa di-suoloja, esimerkiksi edellä esitetyn kaavan mukaiset keksinnön ensisijaiset yhdisteet voivat muodostaa di-suoloja, kuten dinatrium-
 15 tai dikaliumsuolan.

~~mukaiset~~
 Keksinnön yhdisteet ovat käyttökelpoisia torjuttaessa ihmisissä ja eläimissä tauteja aiheuttavia mikro-organismeja, ja niitä voidaan käyttää parenteraalisesti antaen hoidettaessa erilaisten mikro-organismien aiheuttamia
 20 infektioita. Keksinnön yhdisteitä ja lähinnä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää toksitonta suolaa, voidaan antaa esimerkiksi laskimonsisäisesti tai lihaksensisäisesti. Yhdisteet tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan sekoittaa sopivien kantajien kanssa lihaksensisäisesti tai laskimonsisäisesti annettavaksi soveltuvaan muo-
 25 toon. Tämä keksintö koskee myös farmaseuttisia seoksia, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä ja kantajaa. Sopivia kantajia ovat farmaseuttisesti hyväksyttävät laimentimet, kuten injektiotarkoituksiin soveltuva vesi, fysiologinen suolaliuos, 5 %:inen dekstroosiliuos, Ringer'in liuos tai sopiva öljy, kuten etyylioleaatti. Keksinnön mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää myrkytöntä suolaa, voidaan antaa annoksena, jonka määrä on välillä noin 25-50 mg/kg. Johtuen tautitilaan vaikut-
 30 tavien tekijöiden vaihtelevuudesta potilaasta riippuen, hoito-ohje voi vaihdella. Sellaiset tekijät, kuten taudin

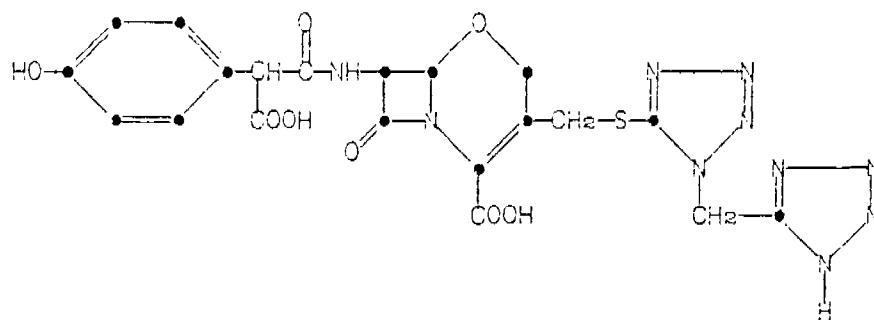
vakavuus, infektion aiheuttaneen mikro-organismin alttius antibiootille ja potilaan yleinen terveydentila voivat vaikuttaa hoitosarjaan. Esimerkiksi päivittäin voidaan antaa useita annoksia ja hoidon kesto voi vaihdella viikosta kah-
5 teen viikkoon tai hoito voi kestää kauemminkin. Seuraavassa taulukossa 2 ovat pienimmät ehkäisevät konsentraatiot, jotka on saatu agar-laimennuskokeessa ensisijaisella keksinnön mukaisella yhdisteellä.

Taulukko 2

Yhdisteen antibioottinen spektri in vitro, jonka
kaava on

5

10



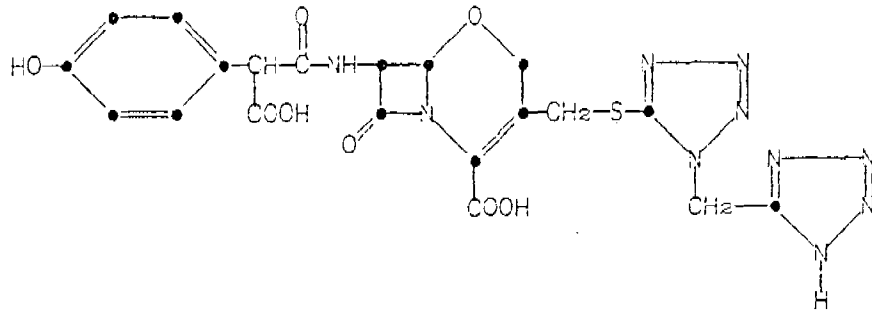
	Kokeessa käytetty mikro-organismi	Kanta	Min. kons. (mcg/ml)
15	Staphylococcus aureus	X1.1	32
	Staphylococcus aureus	V41	32
	Staphylococcus aureus	X400	>128
	Staphylococcus aureus	S13E	64
20	Staphylococcus epidermidis	EPI1	>128
	Staphylococcus epidermidis	EPI2	>128
	Streptococcus A	C203	6
25	Streptococcus pneumoniae	PARK	64
	Streptococcus D	X66	>128
	Streptococcus D	9960	>128
30	Haemophilus influenzae	C.L.	.03
	Haemophilus influenzae	76	.015

Taulukko 2 (jatkoa)

Yhdisteen antibioottinen spektri in vitro, jonka
kaava on

5

10



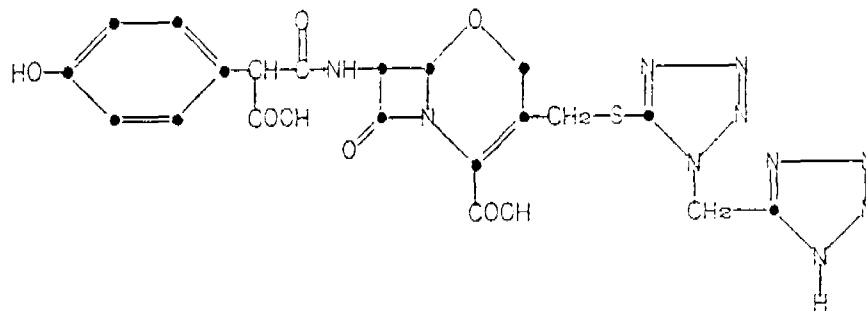
	<u>Kokeessa käytetty mikro-organisri</u>	<u>Kanta</u>	<u>Min.kons. (mcg/ml)</u>
15	Shigella sonnei	N9	1
	Escherichia coli	N10	8
	Escherichia coli	EC14	1
	Escherichia coli	TEM	1
20	Klebsiella sp.	X26	1
	Klebsiella sp.	KAE	32
	Enterobacter aerogenes	X68	1
25	Enterobacter aerogenes	C32	2
	Enterobacter aerogenes	EB17	2
	Enterobacter cloacae	EB5	64
	Enterobacter cloacae	265A	>128
30	Salmonella sp.	X514	32
	Salmonella sp.	1335	32

Taulukko 2 (jatkoa)

Yhdisteen antibioottinen spektri in vitro, jonka kaava on

5

10



	<u>Kokeessa käytetty mikro-organismi</u>	<u>Kanta</u>	<u>Min. kons. (mcg/ml)</u>
15	Pseudomonas aeruginosa	X528	32
	Pseudomonas aeruginosa	X239	16
	Pseudomonas aeruginosa	Ps18	8
	Serratia marcescens	X99	1
20	Serratia marcescens	SE3	32
	Proteus morganii	PR15	16
	Proteus inconstans	Pr33	.06
	Proteus rettgeri	PR7	64
25	Proteus rettgeri	C24	.03
	Citrobacter freundii	CF17	64
30	Bordetella bronchiseptica	16	128

mukaan

Keksinnön yhdisteiden valmistuksessa käytettyjä bis-tetratsolimetyylioli-yhdisteitä valmistetaan antamalla 1-syaanometyyli-1H-tetratsol-5-yylioliin reagoida tetra-

35 metyyliguanidiniumatsidin kanssa dioksaanissa kiehumislämpötilassa, jolloin saadaan 1-(1H-tetratsol-5-yyliimetyyli)-

1H-tetratsoli-5-tiolia. Vastaavaa 2H-tetratsoli-substituoi-
tua tetratsolia saadaan alkyloimalla 1H-tetratsoli-5-tio-
lia, jolloin tioliryhmä on suojattu tiolisuojarahmällä, ku-
ten bentsyyli-ryhmällä, halogeeniasetonitriilillä, kuten
5 klooriasetonitriilillä emäksen, kuten kalium- tai natrium-
hydroksidin läsnäollessa. Alkyloitaessa saadaan 1- ja 2-
syaanometyyli-5-bentsyyli-1H-tetratsolien seosta. Sya-
nometyyli-substituoidun tetratsolin isomeerisen seoksen an-
netaan sitten reagoida tetrametyyliguanidiniumatsidin tai
10 aluminiumtriatsidin kanssa normaalia korkeammissa lämpöti-
loissa, jolloin saadaan 1-(1H-tetratsol-5-ylimetyyli)-1H-
tetratsoli-5-tiolin ja 2-(1H-tetratsol-5-ylimetyyli)-2H-
tetratsoli-5-tiolin seosta, joiden tioliryhmä on suojattu,
esimerkiksi bentsyyli-ryhmällä. Bis-tetratsolien isomeeri-
15 seos erotetaan yksityisiksi isomeereiksi HPLC-kromatografiaa
käyttäen.

C_1 - C_3 -alkyyli-substituoituja tetratsoleja ($R_4 =$
 C_1 - C_3 -alkyyli) saadaan alkyloimalla vastaavia isomeerisia
tetratsoleja C_1 - C_3 -alkyylibromidilla tai -jodidilla emäksen
20 läsnäollessa. Alkyloitaessa saadaan isomeeriseosta, joka
voidaan erottaa yksityisiksi isomeereiksi HPLC-kromatogra-
fiaa käyttäen. Sen jälkeen, kun yksityiset isomeeriset
tetratsolit tai niiden alkyloidut tuotteet on erotettu
edellä selostetulla tavalla, bentsyyli-ryhmä poistetaan tio-
25 lista pelkistämällä elektrolyyttisesti elohopeapooli-kato-
dilla.

Vaihtoehtoisesti 1-[1-(C_1 - C_3 -alkyyli)-1H-tetratsol-
5-ylimetyyli]-1H-tetratsoli-5-tiolia valmistetaan käyttä-
mällä etyyli-5-kloori-1H-tetratsoli-1-asetaatia. 5-kloo-
30 ritetratsoliasetaatin annetaan reagoida C_1 - C_3 -alkyyliami-
nin kanssa, jolloin saadaan vastaavaa N-(C_1 - C_3 -alkyyli)ami-
dia. Amidin annetaan sitten reagoida ylimäärin käytettävän
fosgeenin kanssa lämpötilan ollessa noin -5 - noin 10°C
neutraalissa liuottimessa, esimerkiksi halogenoidussa hii-
35 livetyliuottimessa, kuten metyleenikloridissa tai dikloori-
etaanissa, jolloin saadaan vastaavaa N-kloorikarbonyyli-
N-(C_1 - C_3 -alkyyli)amidia. N-kloorikarbonyyliamidin annetaan

sitten reagoida tetrametyyliguanidiniumatsidin kanssa dioksaanissa kiehumislämpötilassa, jolloin saadaan 1- $\sqrt{1-(C_1-C_3\text{-alkyyli})}$ -1H-tetratsol-5-yylimetyyli-7-5-kloori-1H-tetratsolia. Viimeksi mainitun annetaan sitten reagoida natriumvetysulfidin kanssa 5-klooriryhmän korvaamiseksi tioliryhmällä.

Seuraavat esimerkit valaisevat edelleen keksintöä.

Seuraavassa bis-tetratsolimetyyli-tiolien valmistus-
selostuksessa ja esimerkeissä lyhenteillä on seuraavat
10 merkitykset.

HPLC = suuritehoinen nestekromatografinen menetelmä

NMR = ydinmagneettinen resonanssi

UV = ultravioletti

IR = infrapuna

15 DMSO- d_6 = deuteroitu dimetyylisulfoksidi

NMR-spektrien selostuksessa: s = singletti, m =
multipletti, d = dubletti, q = kvartetti ja t = tripletti.

Valmistusesimerkki 1

Bis-tetratsolimetyyli-tiolin 1-syaanometyyli-1H-tetratsol-5-yyli-tiolin valmistus
20

A. Etyyliatsidoasettaatti

Liuokseen, jossa oli 490 g (4 mol) etyyliklooriasettaattia 1 500 ml:ssa asetonitriiliä, lisättiin 260 g
(4 mol) natriumatsidia ja seosta lämmitettiin kiehumislämpötilassa 20 tuntia. Lämmittämisen jälkeen reaktioseos kaadettiin litraan vettä ja sekoitettiin puoli tuntia. Orgaaninen faasi erotettiin vesifaasista ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäljelle jäänyt keltainen öljy liuotettiin 1 200 ml:aan dietyylieetteriä ja liuos kuivatettiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla dietyylieetteri pois vakuumissa, saatiin 391 g (saanto 76 %) etyyliatsidoasettaattia.
25
30

B. Etyyli-5-kloori-1H-tetratsol-1-yyliasetaatti

Seosta, jossa oli 130 g (1 mol) osassa A selostetulla tavalla valmistettua etyyliatsidoasettaattia ja 96 g
35 (1,56 mol) syaanikloridia, lämmitettiin 125°C:n lämpötilassa 20 tuntia. Reaktioseoksen jäädyttyä reaktiotuoteseos liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuos suodatettiin ja

haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin keltaista kiteistä tuotemassaa. Keltaiset kiteet kiteytettiin uudelleen vesipitoisesta etyylialkoholista ja saatiin 149 g (saanto 78 %) etyyli-5-kloori-1H-tetratsol-1-yyliasetaattia vaaleankeltaisina kiteinä, jotka sulivat noin 57-60°C:ssa.

C. Etyyli-5-tioli-1H-tetratsol-1-yyliasetaatti

Liuosta, jossa oli 209 g edellä osassa B selostetulla tavalla valmistettua klooritetratsoliesteriä ja 250 g natriumvetysulfidia 5 litrassa etyylialkoholia, lämmitettiin kiehumislämpötilassa 24 tuntia. Lämmittämisen jälkeen reaktioseos tehtiin happameksi väkevällä suolahapolla ja happameksi tehdyn seoksen tilavuus pienennettiin neljänneksen alkuperäisestä tilavuudesta haihduttamalla vakuuissa. Konsentraatti uutettiin etyyliasetaatilla, uute kuivat-
15 tiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäljelle jäänyt tuote kiteytettiin uudelleen tolueeni-metyleenikloridi-heksaaniseoksesta ja saatiin 129 g tuotetta, joka sulii noin 85-88°C:ssa.

D. 5-tioli-1H-tetratsol-1-yyliasetamidi-ammonium-suola

Liuosta, jossa oli 20 g (0,106 mol) edellä osassa C selostetulla tavalla valmistettua tetratsolitioliesteriä 320 ml:ssa väkevää ammoniumhydroksidia ja 200 ml etyylialkoholia, jossa oli 500 ml ammoniumkloridia, lämmitettiin
25 kiehumislämpötilassa noin 12 tuntia. Lämmittämisen jälkeen reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja saatu keltainen kiteinen jäännös kiteytettiin uudelleen kuumasta etyylialkoholista, jolloin saatiin ensimmäinen 13,7 g:n erä (saanto 73 %) tuotetta valkeina kiteinä, jotka sulivat
30 vakuuissa kuivauksen jälkeen noin 197-199°C:ssa. Saatiin myös toinen 1,4 g:n erä tuotetta, joka sulii noin 191-193°C:ssa.

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

Suspensio, jossa oli 5,28 g edellä osassa D selostetulla tavalla valmistettua tetratsoliamidi-ammoniumsuolaa
35 90 ml:ssa metyleenikloridia, jossa oli 14,4 ml pyridiiniä, jäähdytettiin noin 0°C:n lämpötilaan. Suspensioon lisättiin

tiputtamalla ja sekoittaen liuos, jossa oli 4,6 g (30 mol) fosforioksikloridia 40 ml:ssa metyleenikloridia. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta lämmitettiin kiehumislämpötilassa 30 minuuttia ja sen jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan sekoittaen. Reaktioseos oli muuttunut lämmittämisen jälkeen oranssinväriseksi ja siinä oli hiukan sakkaa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaatti-vesiseokseen, tilavuussuhde 1:1. Liuoksen pH säädettiin 20 %:isella kloorivetyhapon vesiliuoksella arvoon 2. Happameksi tehty liuos uutettiin sitten kaksi kertaa 75 ml:n erillä etyyliasetaattia ja uutteen yhdistettiin. Uute pestiin sitten 5 %:isella suolahapolla, suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännöksenä saatu ruskea öljy kiteytyi seoksen ollessa paikoillaan. Kiteet kuivattiin vakuuissa huoneen lämpötilassa ja kuivauksen jälkeen saatiin 2,6 g (saanto 61 %) vaaleanruskeaa tuotetta, joka sulii noin 113-114°C:ssa.

Edellä esitetty reaktio toistettiin 10,6 g:n tetratsoliamidi-ammoniumsuolaerällä ja saatiin 3,7 g nitriiliä kellertävinä kiteinä, jotka sulivat noin 116-118°C:ssa.

Kiteisestä tuotteesta saatiin seuraavat analyysiarvot.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_3H_3N_5S$:
 25 laskettu: C 25,53 H 2,14 N 49,62
 saatu: C 25,82 H 2,40 N 49,91.

Kiteisen tuotteen massaspektri antoi molekyylipainoksi 141, mikä oli tuotteen mukainen.

Valmistusesimerkki 2

30 1-(1H-tetratsol-5-yyylimetyyli)-1H-tetratsoli-5-tioli-
 lin valmistus

Liuosta, jossa oli 6,0 g (42,5 mmol) 1-syaanometyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia ja 10,0 g (6,3 mmol) tetrametyylliguanidiniumatsidia 90 ml:ssa dioksaania, lämmitettiin 35 kiehumislämpötilassa kolme tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaatti-vesiseokseen 1:1. Etyyliase-

taattikerros erotettiin ja vesikerroksen pH säädettiin 20 %:isella suolahapolla arvoon 1,8. Happameksi tehty vesikerros uutettiin sitten kolme kertaa 75 ml:n etyyliasettaattierillä ja uutteen yhdistettiin. Uute pestiin 5 %:isella suolahapolla, suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaattilla ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännöksenä saatu punainen öljy kiteytyi siemennettäessä. Kiteet pestiin etyyliasettaattilla ja dietyylieetterillä ja kuivattiin. Saatiin 3,7 g bis-tetratsolimetyyliitiolia, joka sulii noin 173 - noin 175°C:ssa. Ensimmäisestä erästä saatu suodos haihdutettiin öljyksi ja öljyn siementämisen jälkeen saatiin toinen 0,3 g:n erä kiteistä tuotetta. Samalla tavalla saatiin kolmas 0,3 g:n tuote-erä. Tuotteen kokonaissaanto oli 4,3 g (saanto 55 %).

Tuotteen NMR-spektrissä (DMSO-d₆:ssa suoritettuna) oli singletti kohdalla 5,9 ppm delta, vastaten metyleeniryhmän protoneja, joka yhdisti sillalla tetratsolirenkaat.

Valmistusesimerkki 3

1-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-1H-tetratsoli-5-tiolin valmistus

A. N-metyyli-5-kloori-1H-tetratsol-1-yyliasetamidi
Liuosta, jossa oli 19,5 g (0,102 mol) etyyli-5-kloori-1H-tetratsoli-1-asettaattia 30 ml:ssa etyylialkoholia, jäähdytettiin kuivajää-propyylialkoholihauteessa ja liuokseen johdettiin viiden minuutin ajan metyyliamiinikaasua. Reaktioseos muuttui kiinteäksi ja se pestiin etyylialkoholilla ja dietyylieetterillä ja kuivattiin vesihauhteella. Saatiin 13,2 g (saanto 74 %) N-metyyliamidituotetta valkeina kiteisinä neulasina, jotka sulivat noin 146-148°C:ssa.

Kiteisestä tuotteesta saatiin seuraavat analyttiset arvot.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₄H₆N₅OCl:

laskettu: C 27,36 H 3,44 N 39,89 Cl 20,19
saatu: C 27,59 H 3,35 N 39,65 Cl 20,49.

NMR (DMSO-d₆): δ 2,7 (d, J = 5 Hz, 3H, amidimetyyli), 5,28 (s, 2H, CH₂), 8,53 (s, leveä, 1H, N-H) ppm.

Molekyyllipaino massaspektrin perusteella oli 175,5.

B. 1-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-5-kloori-1H-tetratsoli

Suspensioon, jossa oli 1,75 g (10 mmol) edellä kohdassa A selostetulla tavalla valmistettua 5-kloori-N-metyyli-1H-tetratsoli-1-asetamidia 50 ml:ssa metyleenikloridia, jossa oli 0,8 g pyridiiniä ja jota suspensiota pidettiin noin 0°C:n lämpötilassa, lisättiin sekoittaen ylimäärin fosgeenia. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin enempää jäähdyttämättä 10 minuuttia. Reaktiossa saatu kirkas liuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa noin 30°C:n lämpötilassa. Reaktiotuotteen sisältävä jäännös suspendoitiin 50 ml:aan dioksaania ja suspensioon lisättiin 2,4 g (15,2 mmol) tetrametyyliguanidiniumatsidia. Seosta lämmitettiin kaksi tuntia kiehumislämpötilassa ja yön ajan huoneen lämpötilassa. Sekoittamisen jälkeen reaktioseos haihdutettiin lähes kuiviin vakuuissa. Konsentraatti liuotettiin 30 ml:aan vettä, jolloin muodostui vaaleankeltainen liuos, josta tuote kiteytyi värittöminä neulasina. Tuote suodatettiin erilleen ja saatiin 0,4 g kiteistä tuotetta, joka sulii noin 138-140°C:ssa. Suodoksesta eristettiin toinen 0,5 g:n erä tuotetta, joka sulii noin 136-139°C:ssa.

Kiteisestä tuotteesta saatiin seuraavat analyytiset arvot.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_4H_5N_8Cl$:
laskettu: C 23,95 H 2,51 N 55,86 Cl 17,45
saatu: C 24,17 H 2,75 N 55,81 Cl 17,85.

NMR (DMSO- d_6): δ 4,27 (s, 3H, N-CH₃), 6,33 (s, 2H, CH₂) ppm.

C. 1-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-1H-tetratsoli-5-tioli

Suspensioon, jossa oli 0,5 g (2,5 mmol) edellä kohdassa B selostetulla tavalla valmistettua 5-kloori-bis-tetratsolia 40 ml:ssa etyylialkoholia, lisättiin 0,6 g natriumvetysulfidia. Seosta lämmitettiin kiehumislämpötilassa 16 tuntia, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin. Suodos konsentroitiin lähes kuiviin vakuuissa

ja lisättiin 30 ml 5 %:ista suolahappoa. Happameksi tehty konsentraatti uutettiin kolme kertaa 30 ml:n etyyliasetaattierillä ja uutteen yhdistettiin ja pestiin 5 %:isella suolahapolla, suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaattilla. Kuivattu uute konsentroitiin pienitilavuiseksi ja tällöin siitä saostui kiteistä tuotetta. Tuote kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti-heksaaniseoksesta ja saatiin 0,3 g tuotetta lähes värittöminä kiteinä, jotka sulivat noin 190 - noin 192°C:ssa.

10 Kiteisestä tuotteesta saatiin seuraavat analytytiset arvot.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_4H_6N_8S$:

laskettu: C 24,24 H 3,05 N 56,53

saatu: C 24,21 H 3,28 N 56,43.

15 NMR (DMSO- d_6): δ 4,22 (s, 3H, CH_3), 5,95 (s, 2H, CH_2), 10,57 (leveä s, 1H, SH).

Massaspektrin perusteella määritetty molekyylipaino oli 198.

Valmistusesimerkki 4

20 2-(1H-tetratsol-5-yyylimetyyli)tetratsoli-5-tiolin valmistus

A. 5-bentsyyliitio-1H-tetratsoli

Liuosta, jossa oli 30 g (0,33 mol) tiosemikarbatsidia ja 51 g (0,40 mol) bentsyylikloridia 500 ml:ssa etyyli-
25 alkoholia, lämmitettiin kiehumislämpötilassa noin 3,5 tuntia. Lämmittämisen jälkeen reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja jäännös liuotettiin veteen. Liuos pestiin etyyliasetaatilla ja lisättiin liuokseen, jossa oli 25 g (0,36 mol) natriumnitriittiä 50 ml:ssa vettä. Liuos-
30 ta sekoitettiin 15 minuuttia ja sitten lisättiin etyyliasettaattia. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaattilla. Kuivattu etyyliasetaattiliuos haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja jäännöksenä saatu tuote pestiin metyleenikloridilla ja ki-
35 teytettiin uudelleen etyyliasetaatista. Saatiin 21 g tuotetta, joka sulii noin 134-136°C:ssa.

Tuotteesta saatu alkuaineanalyysi oli seuraava.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_8H_8N_4S$:

laskettu: C 49,98 H 4,19 N 29,14

saatu: C 49,81 H 4,17 N 28,95.

B. 1- ja 2-syaanometyyli-5-bentsyyli-1H-tetratsoli

- 5 Liuos, jossa oli 2,7 g kaliumhydroksidia 5 ml:ssa metyylialkoholia, lisättiin sekoittaen liuokseen, jossa oli 7,9 g (0,041 mol) 5-bentsyyli-1H-tetratsolia 25 ml:ssa metyylialkoholia ja sen jälkeen, kun liuosta oli sekoitettu 15 minuuttia huoneen lämpötilassa, lisättiin 3,4 g
- 10 (0,045 mol) klooriasetonitriiliä. Reaktioseosta lämmitettiin kiehumislämpötilassa noin 12 tuntia ja muodostunut valkea kiinteä aine suodatettiin erilleen. Suodos konsentroidtiin vakuuissa öljymäiseksi jäännökseksi ja jäännös liuotettiin dietyylieetterin ja veden seokseen. Eetterikerros
- 15 erotettiin ja pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksella ja kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Saatiin 3,4 g 1- ja 2-syaanometyyli-5-bentsyyli-1H-tetratsolin seosta punertavana öljynä. Öljyn NMR-spektri osoitti sen olevan seosta, jossa oli
- 20 suunnilleen 50 % kumpaakin isomeeria.

C. 5-bentsyyli-2-(1H-tetratsol-5-yyli-metyyli)-2H-tetratsoli

- 70 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania, jota jäähdytettiin jää-etanolihauteessa, lisättiin pienin erin 4,04 g
- 25 (0,03 mol) vedetöntä aluminiumkloridia. Lisäyksen päätyttyä lisättiin sekoittaen 5,85 g (0,09 mol) hienojakoista natriumatsidia. Kun seosta oli sekoitettu viisi minuuttia, lisättiin liuos, jossa oli 3,93 g (0,017 mol) 1- ja 2-syaanometyyli-5-bentsyyli-1H-tetratsoli-isomeeriseosta
- 30 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania ja seosta lämmitettiin kiehumislämpötilassa 24 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin jää-etanoliseoksessa ja tehtiin happameksi lisäämällä tiiputtamalla 30 ml 20 %:ista suolahappoa. Happameksi tehty seos konsentroidtiin vakuuissa noin 30 ml:n tilavuiseksi
- 35 ja konsentraatti uutettiin kolmella 30 ml:n etyyliasetatierällä. Uutteet yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella ja kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Kuivattu uute

haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin 4,5 g (saanto 97 %) isomeeristen 5-bentsyyylitio-1- ja 2-(1H-tetratsol-5-yyylimetyyli)-1H- ja 2H-tetratsolien seosta nahanuskeana öljynä. Öljyn oltua paikoillaan useita päiviä, muodostui kiteitä. Seos trituroitiin metyleenikloridin kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin 0,85 g kermanvärisiä kiteitä, jotka sulivat noin 115 - noin 117°C:ssa. Suodoksesta saatiin toinen erä kiteitä, joiden paino oli 0,2 g.

Edellä esitetty valmistus toistettiin antamalla 7,1 g isomeeristen 5-bentsyyylitio-1- ja 2-syaanometyyli-tetratsolien reagoida aluminiumatsidin (valmistettu edellä selostetulla tavalla 7,3 g:sta aluminiumkloridia ja 10,7 g:sta natriumatsidia) kanssa. Kun reaktioseosta oli lämmitetty kiehumislämpötilassa 24 tuntia, se tehtiin happameksi 20 %:isella suolahapolla, haihdutettiin noin 60 ml:n tilavuiseksi, uutettiin etyyliasetaatilla, uute pestiin suolaliuksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytyi paikoillaan ollessaan. Kermanväriset kiteet suspendoitiin metyleenikloridiin ja suodatettiin erilleen, jolloin saatiin 3,5 g kiteistä ainetta. Suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 4,9 g oranssinväristä öljyä.

Kiteisen tuotteen NMR-spektri (ajettu deuteroidussa DMSO:ssa) osoitti siinä olevan pääasiallisesti yhtä isomeeria, 2-isomeeria, öljyn NMR-spektrin osoittaessa sen olevan pääasiallisesti 1-isomeeria.

D. 2-(1H-tetratsol-5-yyylimetyyli)-2H-tetratsoli-5-tioli

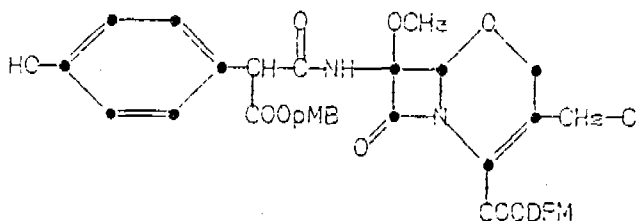
5-bentsyyylitio-2-(1H-tetratsol-5-yyylimetyyli)-2H-tetratsolia, 175 mg, jota oli valmistettu edellä osassa C selostetulla tavalla, liuotettiin 40 ml:aan tislattua DMF:aa ja pelkistettiin elohopea-pooli-katodilla (14 cm² Hg-pooli) platinalanka-anodia käyttäen. Elektrodit olivat lasifritin erottamat. Elektrolyytinä oli tetraetyyliammonium-perkloraaatti, substraatin 0,1-molaarisena DMF-liuoksena. Elektrolyysi suoritettiin jännitteen ollessa -2,7 - -2,85 voltia 500 sekunnin ajan ja -2,80 voltia noin 630 sekunnin ajan.

Yksi-elektroni-pelkistyksessä saatu pelkistystuote-seos haihdutettiin kuiviin ja jäännöstuote liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuos pestiin kolme kertaa seoksella, jossa oli tilavuussuhteessa 9:1 kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja 0,1-norm. suolahappoa ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla. Kuivattu liuos konsentroitiin vakuumissa ja konsentraatista saostui 111 mg otsikon yhdistettä. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin.

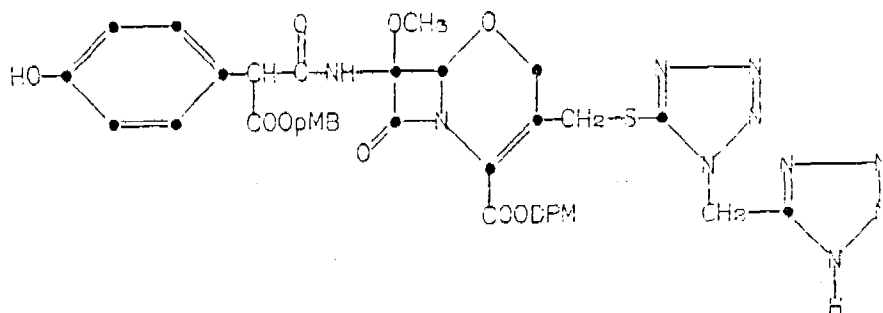
Esimerkki 1

10 β -{dl-[karboksi-(4-hydroksifenyyli)asetyyli]amino}-7 α -metoksi-8-okso-3- $\{[1-(1H$ -tetratsol-5-yylimetyyli)-1H-tetratsoli-5-yyli]tio}metyyli>-5-oksa-1-atsabisyklo[4.2.0]-okt-2-eeni-2-karboksyylihappo

15 Liuokseen, jossa oli 1,33 g (1,83 mmol) difenyyli-metyyli- β -{dl-[3-metoksibentsyylikarbonyyli(4-hydroksifenyyli)asetyyli]amino}-7 α -metoksi-8-okso-3-(kloorimetyyli)-5-oksa-1-atsabisyklo[4.2.0]-okt-2-eeni-2-karboksylaattia, jonka kaava on



12 ml:ssa metyleenikloridia, jossa oli 200 mg tetra-n-butyyl ammoniumkloridia, lisättiin huoneen lämpötilassa liuos, jossa oli 368 mg (2 mmol) 1-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-1H-tetratsoli-5-tiolia 4 ml:ssa 0,5-norm. natriumhydroksidia ja 4 ml vettä. Kaksifaasisista reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Metyleenikloridikerros erotettiin ja pestiin vedellä, suolaliuksella, kuivattiin 35 natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Saatiin 1,33 g (saanto 83 %) 3-substituoitua diesteriä, jonka kaava on



5

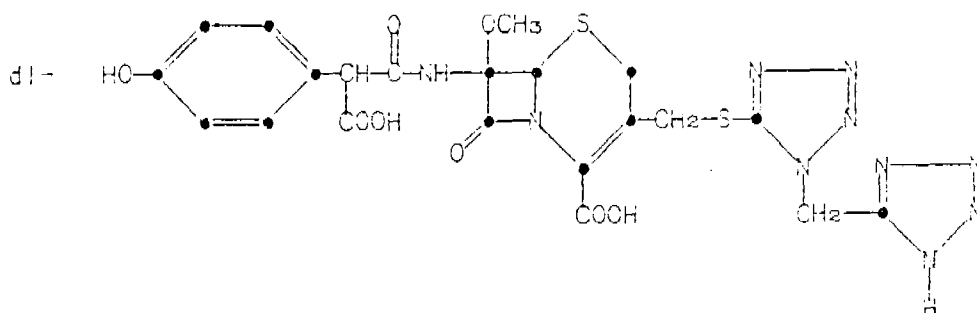
kullanvärisenä vaahtona.

- 10 Edellä esitetyn kaavan mukainen 3-substituoitu di-
esteri de-esteröitiin seuraavasti.

- Liuos, jossa oli 1,16 g (1,3 mmol) diesteriä 6 ml:ssa metyleenikloridia ja 6 ml nitrometaania, jäähdytettiin 0°C:n lämpötilaan. Kylmään liuokseen lisättiin hitaasti
15 liuos, jossa oli 950 mg alumiinikloridia 6 ml:ssa aniso-
lia ja reaktioseosta sekoitettiin 0°C:ssa tunnin ajan ja
30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktioseosta haihdutet-
tiin vakuuissa liuottimien poistamiseksi ja epäpuhtaaseen
di-happojäännökseen lisättiin 20 ml etyyliasetaattia, 20 ml
20 vettä ja 0,5 ml 20 %:ista suolahappoa. Seosta sekoitettiin
voimakkaasti viisi minuuttia ja muodostunut kiinteä dihap-
20 potuote suodatettiin erilleen ja pestiin vedellä. Epäpuh-
dasta dihappoa tärytettiin asetoni-metyylialkoholiseokses-
sa, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Saatiin
25 187 mg epäpuhdasta di-happotuotetta hartsina.

- Tuote puhdistettiin seuraavalla tavalla. Liuos, jos-
sa oli 185 mg hartsia 1,5 ml:ssa metyylialkoholia, ruisku-
tettiin HPLC-kolonniin, jossa oli Cl8 Reverse Phase silica-
täyte ja kromatografoitiin 250 psi:n paineella käyttämällä
30 eluenttiseosta 6 % asetonitriiliä - 2 % etikkahappoa - 92 %
vettä. Kromatogrammia tarkkailtiin UV:n avulla. Koottiin
lukuisia fraktioita ja tuotetta sisältävät fraktiot 21-46
yhdistettiin ja sitten haihdutettiin asetonitriilin pois-
tamiseksi. Vesipitoinen konsentraatti kylmäkuivattiin ja
35 saatiin 17 mg otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä ainee-
na. Tuotetta esittää kaava

5

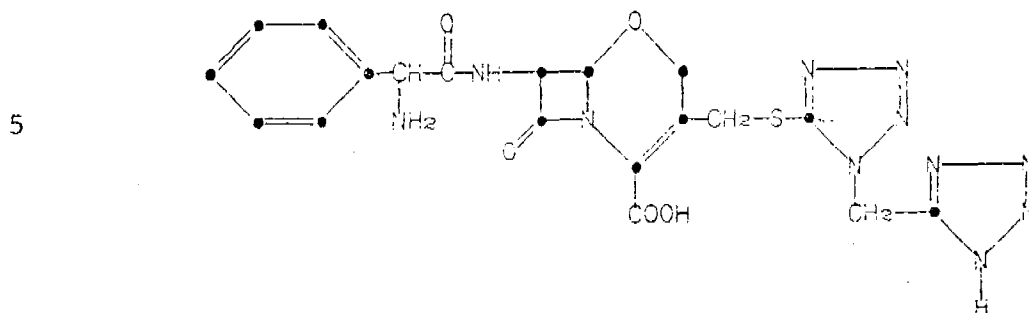


NMR (90 MHz, DMSO- d_6 ; DMSO-referenssi, 2,65 ppm)

- 10 δ 3,56 (s, 7-metoksi H), 4,44 (s, 3'-metyleeni), 4,60 (m, maloniamido-sivuketjun meteeni H), 4,86 (s, C-2 metyleeni), 5,25 (s, C-5 H), 5,87 (s, bis-tetratsolin metyleeni) ja 7,16 (m, p-hydroksifenyyli H) ppm.

Esimerkki 2

- 15 7β -(2-tienyyliasetyyliamino)-7 α -metoksi-8-okso-3-
<{/1-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli/tio}-
metyyli>-5-oksa-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksy-
lihappo
- 20 7β -(2-tienyyliasetyyliamino)-7 α -metoksi-8-okso-3-
{/[(kloorimetyyli)tio]metyyli}-5-oksa-1-atsabisyklo[4.2.0]-
okt-2-eeni-2-karboksylihappo-4-nitrobentsyyliesteri liuo-
tetaan metyleenikloridiin ja lisätään tetra-n-butyylim-
oniumkloridia. Liuokseen lisätään liuos, jossa on ylimää-
rin 1-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-1H-tetratsoli-5-tiolia
- 25 ylimäärin käytetyssä 0,05-normaalissa natriumhydroksidis-
sa. Kaksifaasista reaktioseosta sekoitetaan voimakkaasti
noin kahdeksan tuntia huoneen lämpötilassa. Orgaaninen faa-
si erotetaan ja pestään vedellä ja suolaliuoksella ja kui-
vataan ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan otsikon yh-
- 30 distettä 4-nitrobentsyyliesterinä. Esteriryhmä poistetaan
sinkillä ja etikkahapolla tetrahydrofuraanissa, jolloin saa-
daan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 3

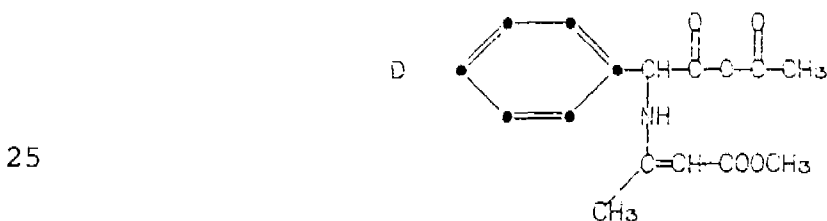
10

7β- {D-/[amino(fenyyli)asetyyli/amino} -8-okso-3-<{[1-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli/tio}metyyli>-5-oksa-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyli-happo

15

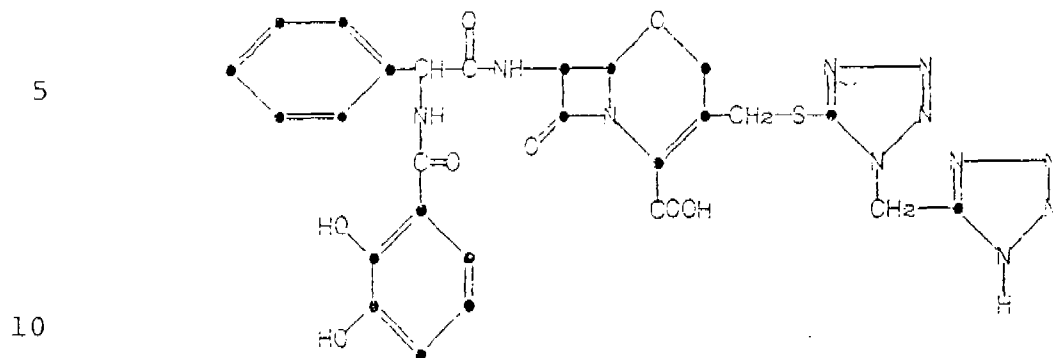
Otsikon yhdistettä valmistetaan syloimalla 7β-amino-8-okso-3-<{[1-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli/tio}metyyli>-5-oksa-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksylihappo-4-nitrobentsyyliesteriä D-fenyyliglysiinin aminosuojatulla seka-anhydridijohdannaisella, jota esittää

20 kaava



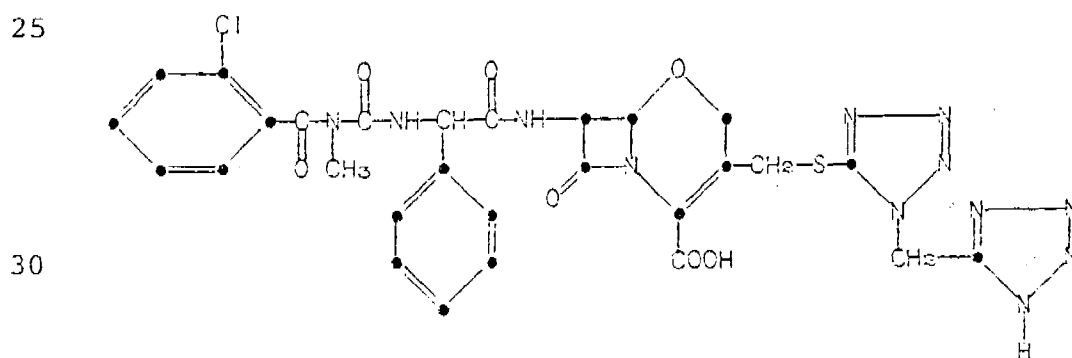
jossa aminoryhmä on suojattu enamiinilla, joka on muodostettu metyyliasetoasetaatin kanssa ja seka-anhydridi on muodostettu antamalla enamiinisuojatun fenyyliglysiini-natriumsuolan reagoida metyyliklooriformiaatin kanssa.

Asylointi suoritetaan vedettömissä olosuhteissa asetonitriilissä ja aminosuojattu ja esteröity asylointituote de-esteröidään ja aminoryhmän suojaus poistetaan, jolloin muodostuu otsikon yhdistettä käsiteltäessä suojattua asylointituotetta sinkin ja etikkahapon kanssa vesipitoisissa olosuhteissa.

Esimerkki 4

7β-{D-2,3-dihydroksibentsamido(fenyyli)asetyyli]-
amino}-8-okso-3-[[1-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-1H-tet-
15 ratsol-5-yyli]tio]metyyli]-5-oksa-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-
2-eeni-2-karboksyylihappo

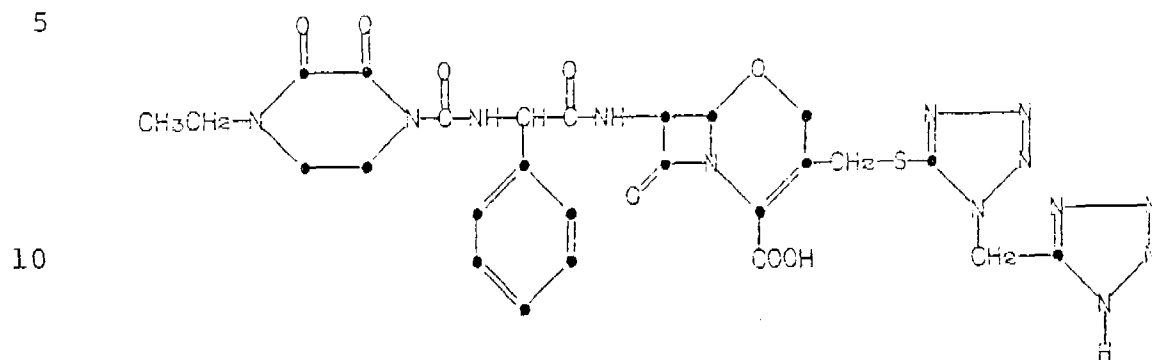
Otsikon yhdistettä valmistetaan asyloimalla esimer-
kin 3 7β-(D-fenyyliglysyylimino)-1-oksa-β-laktaamiyhdiste
2,3-dihydroksibentsoehapon aktiivisella esterillä, joka on
20 muodostettu hydroksibentsotriatsolin (HBT) kanssa. Asylointi
suoritetaan vedettömissä olosuhteissa asetonitriilissä tai
tetrahydrofuraanissa.

Esimerkki 5

Edellä esitetyn kaavan mukaista yhdistettä valmiste-
35 taan antamalla esimerkissä 3 selostetulla tavalla saadun
7β-(D-fenyyliglysyylimino)-1-oksa-β-laktaamiyhdisteen
reagoida N-metyyli-N-kloorikarbonyyli-2-klooribentsamidin

kanssa tetrahydrofuraanissa, jossa on lisäliuottimena dimetyyliformamidia ja pyridiiniä kloorivedyn sitojana.

Esimerkki 6

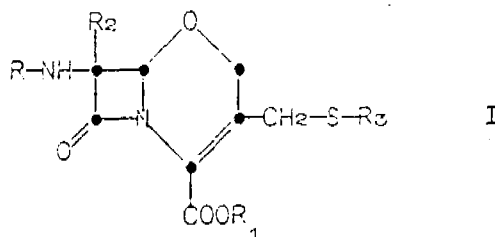


7β-{D-(4-etyylipiperatsiini-2,3-dion-1-yylikarbonyyliamino(fenyyli)asetyyli)-7-amino}-8-okso-3-⟨{1-(1H-tetratsol-5-yyli)-1H-tetratsol-5-yyli-7-tio}metyyli⟩-5-oksa-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo

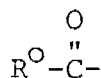
Otsikon yhdistettä valmistetaan asyloimalla esimerkiksi 3 7β-(D-fenyyliglysyyliaamino)-1-oksa-β-laktaamiyhdiste 20 4-etyylipiperatsiini-2,3-dion-1-yylikarbonyylikloridilla asetonitriilissä propyleenioksidin läsnäollessa.

Patenttivaatimukset:

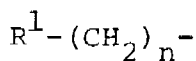
1. Väliyhdiste, jonka kaava on



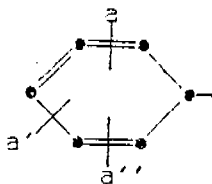
tunnettu siitä, että R on vety tai asyyliiryhmä, jonka kaava on



jossa R^O on aryyli- tai aralkyyliiryhmä, jonka kaava on



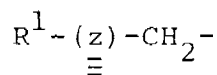
25 *ei erinotettu*
 jossa R¹ on fenyyli tai fenyyli, jossa on substituenttina halogeeni, hydroksiamino, asetamido, C₁-C₄-alkyyli, C₁-C₄-alkoksi, syaano, karboksi, karboksiamido, karboksimeetyyli, C₁-C₄-alkoksikarbonyylimetyyli, hydroksimeetyyli tai aminomeetyyli; tai R¹ on di- tai tri-substituoitu fenyyliiryhmä, jonka kaava on



35 jossa a, a' ja a'' on kukin toisistaan riippumatta vety, halogeeni, hydroksi, C₁-C₄-alkyyli tai C₁-C₄-alkoksi; ja

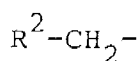
n on 0 tai 1;

tai R^0 on aryylioksimetyyli- tai aryyliitiometyylliryhmä, jonka kaava on



jossa R^1 :llä on samat merkitykset kuin edellä on määritetty ja z on 0 tai S; tai R^0 on heterosyklinen metyylliryhmä, jonka kaava on

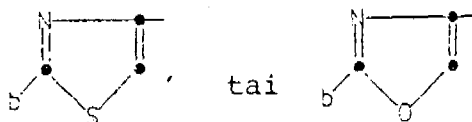
10



jossa R^2 on tienyyli, furyyli, 1H-tetratsol-1-yyli, 1H-tetratsol-5-yyli

15

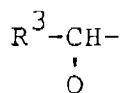
Tienyyli-metyyli
esim 2.



20

joissa kumpikin b on vety, amino, suojattu amino, C_1-C_3 -alkyyli tai fenyyli; tai R^0 on ryhmä, jonka kaava on

2

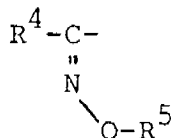


esim 1 ja 3

25

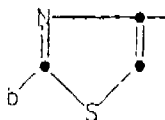
jossa R^3 on edellä määriteltä R^1 ja lisäksi 1,4-sykloheksadienyyli, tienyyli tai furyyli ja Q on hydroksi, karboksi, sulfo tai amino; tai R^0 on oksi-imino-substituoitu ryhmä, jota esittää kaava

30



35

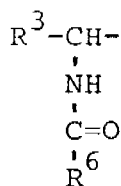
jossa R^4 on edellä määriteltä R^1 ja lisäksi tienyyli, furyyli tai



5

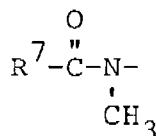
jossa b:llä on samat merkitykset kuin edellä on määritelty ja R^5 on vety tai C_1-C_4 -alkyyli; tai R^0 on ryhmä, jonka kaava on

10



2 15 jossa R^3 on edellä määritelty ja R^6 on fenyyli, jossa on esim 4 substituenteina 1-3 hydroksiryhmää tai pyridyyli, jossa on substituenteina 1-3 hydroksiryhmää; tai R^6 on ryhmä, jonka kaava on

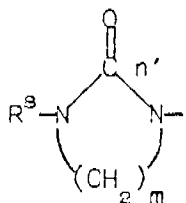
20



25 jossa R^7 on C_1-C_4 -alkyyliamino, fenyyli, kloorifenyyli, furyyli, styryyli, klooristyryyli tai nitrostyryyli; tai R^6 on ryhmä, jonka kaava on

30

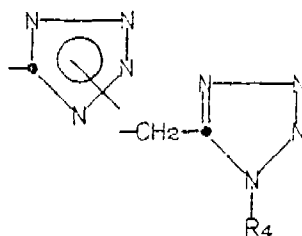
esim 6



35 jossa n' on 1 tai 2 ja m on 2 tai 3 siten rajoittaen, että kun n' on 2, m on 2; ja R^8 on vety, C_1-C_2 -alkyyli, C_2-C_4 -alkanoyyli tai C_1-C_3 -alkyyliisulfonyyli; R_1 on vety tai karboksisuojaryhmä edellyttäen, että kun R on edellä

määritelty asyylliryhmä, R_1 ei ole vety; R_2 on vety tai metoksi; R_3 on bis-tetratsolimetyylliryhmä, jonka kaava on

5

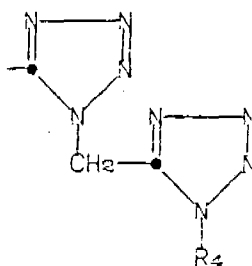


10

jossa R_4 on vety tai C_1-C_3 -alkyyli.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R_3 on bis-tetratsolimetyylliryhmä, jonka kaava on

15

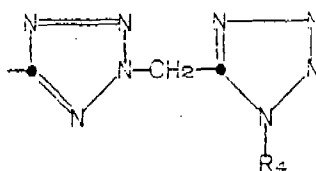


20

jossa R_4 on vety tai C_1-C_3 -alkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R_3 on bis-tetratsolimetyylliryhmä, jonka kaava on

30



jossa R_4 on vety tai C_1-C_3 -alkyyli.

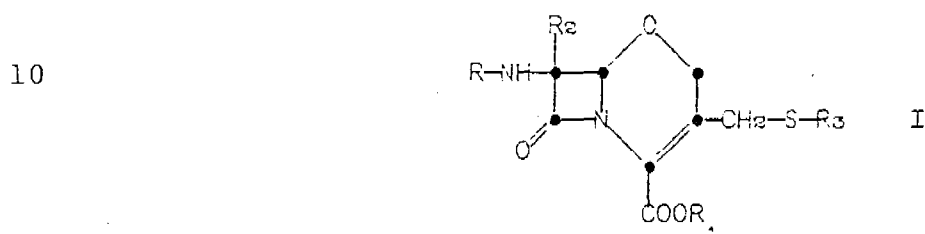
4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R on vety.

2

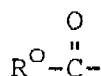
5. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R on kaavan I osalta määritetty asyyliiryhmä ja R_1 on karboksisuojaryhmä.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-5 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R_1 on karboksin suojaava esteriryhmä.

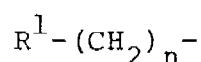
7. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



15 jossa R on vety tai asyyliiryhmä, jonka kaava on

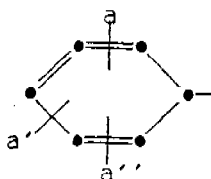


20 jossa R^O on aryyli- tai aralkyyliiryhmä, jonka kaava on



jossa R^1 on fenyyli tai fenyyli, jossa on substituenttina
 25 halogeeni, hydroksiamino, asetamido, C_1 - C_4 -alkyyli, C_1 - C_4 -alkoksi, syaano, karboksi, karboksiamido, karboksimeetyli, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyylimetyyli, hydroksimeetyli tai aminomeetyli; tai R^1 on di- tai tri-substituoitu fenyyliiryhmä, jonka kaava on

30

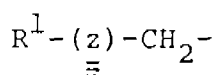


jossa kukin a, a' ja a" on toisistaan riippumatta vety, halogeeni, hydroksi, C₁-C₄-alkyyli tai C₁-C₄-alkoksi; ja

n on 0 tai 1;

5

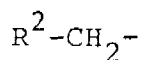
tai R⁰ on aryylioksimetyyli- tai aryyliitiometyylliryhmä, jonka kaava on



10

jossa R¹:llä on samat merkitykset kuin edellä on määritelty ja z on 0 tai S; tai R⁰ on heterosyklinen metyylliryhmä, jonka kaava on

15



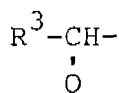
jossa R² on tienyyli, furyyli, 1H-tetratsol-1-yyli, 1H-tetratsol-5-yyli

20



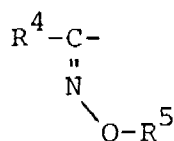
joissa kumpikin b on vety, amino, suojattu amino, C₁-C₃-alkyyli tai fenyyli; tai R⁰ on ryhmä, jonka kaava on

25



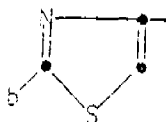
30 jossa R³ on edellä määritelty R¹ ja lisäksi 1,4-sykloheksadienyyli, tienyyli tai furyyli ja Q on hydroksi, karboksi, sulfo tai amino; tai R⁰ on oksi-imino-substituoitu ryhmä, jota esittää kaava

35



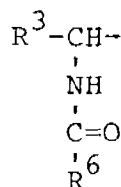
jossa R^4 on edellä määriteltä R^1 ja lisäksi tienyyli, furyyli tai

5

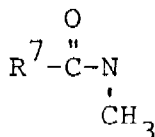


jossa b:llä on samat merkitykset kuin edellä on määriteltä ja R^5 on vety tai C_1-C_4 -alkyyli; tai R^O on ryhmä, jonka
10 kaava on

15

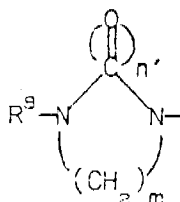


jossa R^3 on edellä määriteltä ja R^6 on fenyyli, jossa on substituentteina 1-3 hydroksiryhmää tai pyridyyli, jossa on substituentteina 1-3 hydroksiryhmää; tai R^6 on ryhmä, jonka
20 kaava on



25 jossa R^7 on C_1-C_4 -alkyyliamino, fenyyli, kloorifenyyli, furyyli, styryyli, klooristyyryli tai nitrostyyryli; tai R^6 on ryhmä, jonka kaava on

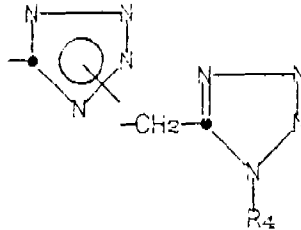
30



jossa n' on 1 tai 2 ja m on 2 tai 3 siten rajoittaen, että
35 kun n' on 2, m on 2; ja R^8 on vety, C_1-C_3 -alkyyli, C_2-C_4 -alkanoyyli tai C_1-C_3 -alkyyliisulfonyyli; R_1 on vety tai

karboksisuojaryhmä; R_2 on vety tai metoksi; R_3 on bis-tetratsolimetyyliryhmä, jonka kaava on

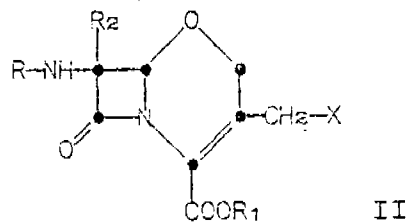
5



10

jossa R_4 on vety tai C_1-C_3 -alkyyli; ja kun R_1 on vety, sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yhdisteen, jonka kaava on

15

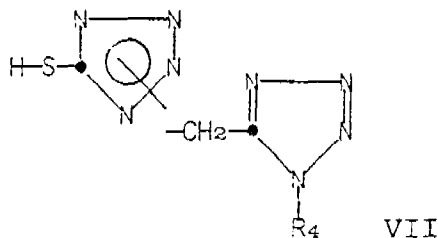


20

jossa R_1 on karboksisuojaryhmä; X on halogeeni; ja R:llä ja R_2 :lla on samat merkitykset kuin edellä kaavan I osalta on määriteltä, edellyttäen, että kun R on vety, se on suojattu tavanomaisella aminosuojaryhmällä;

25 annetaan reagoida bis-tetratsolimetyyli-5-tioli-yhdisteen kanssa, jonka kaava on

30



jossa R_4 on vety tai C_1-C_3 -alkyyli; neutraalissa orgaanisessa liuottimessa ja valinnaisesti poistetaan suojaryh-
35 mät.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että reaktiolämpötila on noin 15 - noin
55°C.

9. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen menetelmä,
5 t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan halogee-
nivetyä sitovan aineen läsnäollessa.

10. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan kaksifaa-
sisessa liuotinseoksessa.

10 11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kaksifaasisen liuotinseoksen
muodostavat halogenoitu hiilivetyliuotinfääsi ja vesipitoi-
nen faasi.

12. Patenttivaatimuksen 10 tai 11 mukainen mene-
15 telmä, t u n n e t t u siitä, että halogenoitu hiilivety-
liuotinfääsi sisältää kvaternääristä suolaa.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kvaternäärinen suola on tetra-
n-butyylIAMMONIUMKloridi.

20 14. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että saatu kaavan I mukainen yhdis-
te, jossa R on asyyliiryhmä, N-deasyloidaan kaavan I mukai-
sen ydinyhdisteen saamiseksi, jossa R on vety.

25 15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kaavan I mukainen ydinyhdis-
te, jossa R on vety, N-asyloidaan.

30 16. Patenttivaatimuksen 7 tai 15 mukainen menetel-
mä, t u n n e t t u siitä, että saatu yhdiste on yhdiste,
joka on kaavan I mukainen, jossa R on ryhmä, jonka kaava
on $R^3-CH(Q)-$, jossa R^3 on kaavan I yhteydessä määriteltä R^1
tai 1,4-sykloheksadienyyl, tienyyl tai furyyli ja Q on
amino, karboksi tai hydroksi, joka on valinnaisesti suojat-
tu tavanomaisin amino-, karboksi- tai hydroksisuojarahmin.

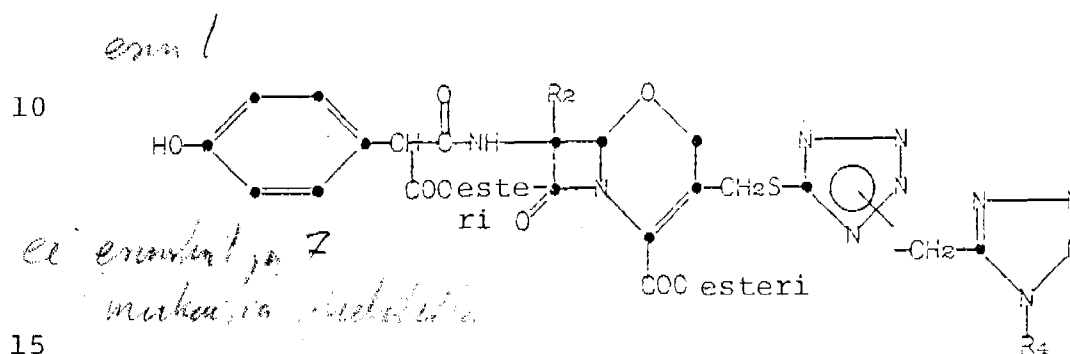
35 17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että menetelmässä poistetaan amino-
ryhmän suojarahmä.

Urmas...

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että aminoryhmä asyloidaan.

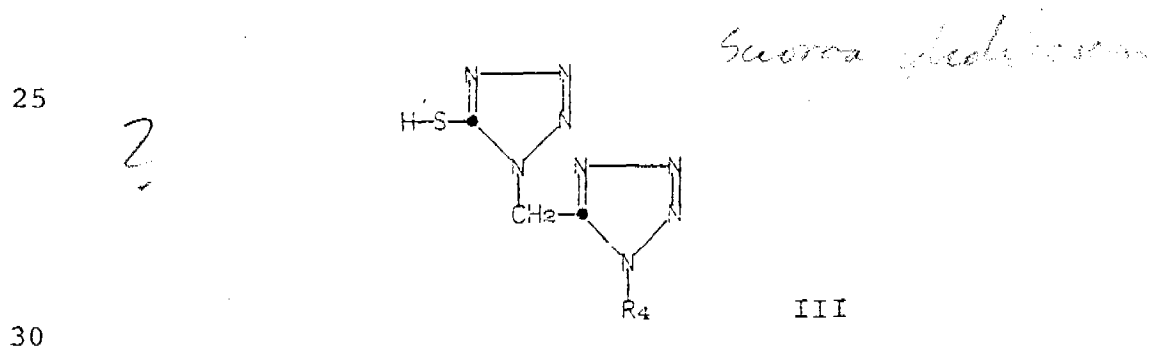
19. Patenttivaatimuksen 16, 17 tai 18 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että menetelmässä poistetaan karboksiryhmän suojaryhmä.

20. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että yhdiste, jonka kaava on



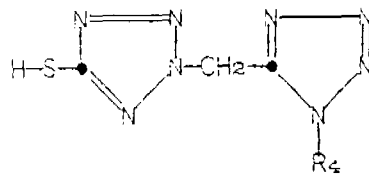
jossa R_2 on vety tai metoksi ja R_4 on vety tai C_1-C_3 -alkyyli, de-esteröidään, jolloin saadaan vastaavaa di-happoyhdistettä.

21. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 7-20 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan VII mukainen yhdiste on yhdiste, jonka kaava on



jossa R_4 on vety tai metyyli.

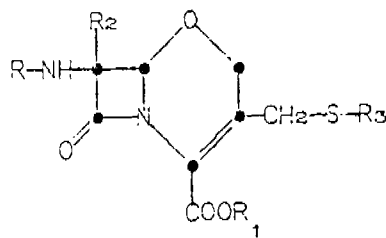
22. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 7-20 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan VII mukainen yhdiste on yhdiste, jonka kaava on



IV

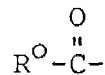
jossa R_4 on vety tai metyyli.

23. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 7-22 mukaisella menetelmällä valmistettu yhdiste, jonka kaava on

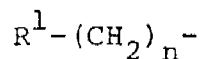


I

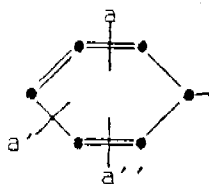
tunnettu siitä, että R on asyylliryhmä, jonka kaava on



jossa R^O on aryyli- tai aralkyylliryhmä, jonka kaava on



jossa R^1 on fenyyli tai fenyyli, jossa on substituenttina halogeeni, hydroksiamino, asetamido, C_1 - C_4 -alkyyli, C_1 - C_4 -alkoksi, syaano, karboksi, karboksiamido, karboksimetyyli, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyylimetyyli, hydroksimetyyli tai aminometyyli; tai R^1 on di- tai tri-substituoitu fenyylliryhmä, jonka kaava on

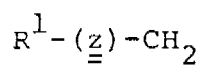


jossa kukin a, a' ja a" on toisistaan riippumatta vety, halogeeni, hydroksi, C₁-C₄-alkyyli tai C₁-C₄-alkoksi; ja

n on 0 tai 1;

5

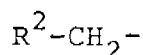
tai R⁰ on aryylioksimetyyli- tai aryyliitiometyyliryhmä, jonka kaava on



10

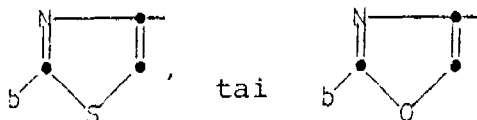
jossa R¹:llä on samat merkitykset kuin edellä on määriteltä ja $\underset{\equiv}{z}$ on 0 tai S; tai R⁰ on heterosyklinen metyyliiryhmä, jonka $\underset{\equiv}{z}$ kaava on

15



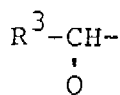
jossa R² on tienyyli, furyyli, 1H-tetratsol-1-yyli, 1H-tetratsol-5-yyli,

20



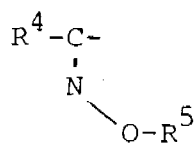
25

joissa kumpikin b on vety, amino, suojattu amino, C₁-C₃-alkyyli tai fenyyli; tai R⁰ on ryhmä, jonka kaava on



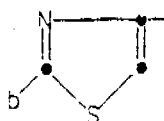
30

jossa R³ on edellä määriteltä R¹ ja lisäksi 1,4-sykloheksadienyyli, tienyyli tai furyyli ja Q on hydroksi, karboksi, sulfo tai amino; tai R⁰ on oksi-imino-substituoitu ryhmä, jota esittää kaava



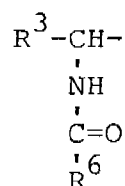
5 jossa R^4 on edellä määriteltä R^1 ja lisäksi tienyyli, furyyli tai

10



jossa b:llä on samat merkitykset kuin edellä on määriteltä ja R^5 on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli; tai R^0 on ryhmä, jonka kaava on

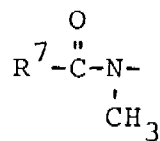
15



20

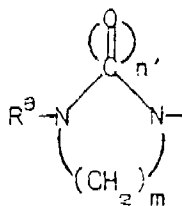
jossa R^3 on edellä määriteltä ja R^6 on fenyyli, jossa on substituentteina 1-3 hydroksiryhmää tai pyridyyli, jossa on substituentteina 1-3 hydroksiryhmää; tai R^6 on ryhmä, jonka kaava on

25



30 jossa R^7 on C_1 - C_4 -alkyyliamino, fenyyli, kloorifenyyli, furyyli, styryyli, klooristyyryli tai nitrostyyryli; tai R^6 on ryhmä, jonka kaava on

35



jossa n' on 1 tai 2 ja m on 2 tai 3 siten rajoittaen, että
 kun n' on 2, m on 2; ja R^8 on vety, C_1-C_3 -alkyyli, C_2-C_4 -
 alkanoyyli tai C_1-C_3 -alkyylisulfonyyli; R_1 on vety tai
 karboksisisuojaryhmä; R_2 on vety tai metoksi; R_3 on bis-tet-
 5 ratsolimetyyliryhmä, jonka kaava on



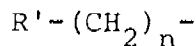
jossa R_4 on vety tai C_1-C_3 -alkyyli; ja R_1 :n ollessa vety,
 sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

15 24. Patenttivaatimuksen 23 mukainen yhdiste,
 t u n n e t t u siitä, että R on asyyliiryhmä, jonka kaava
 on

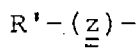


25. Patenttivaatimuksen 24 mukainen yhdiste,
 t u n n e t t u siitä, että R^O on aryyli- tai aralkyyli-
 ryhmä, jonka kaava on

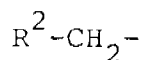
25



26. Patenttivaatimuksen 24 mukainen yhdiste,
 30 t u n n e t t u siitä, että R^O on ryhmä, jonka kaava on

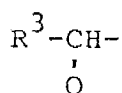


27. Patenttivaatimuksen 24 mukainen yhdiste,
 35 t u n n e t t u siitä, että R^O on heterosyklinen metyyli-
 ryhmä, jonka kaava on



28. Patenttivaatimuksen 27 mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että R^2 on tienyyli.

5 29. Patenttivaatimuksen 24 mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että R^0 on ryhmä, jonka kaava on



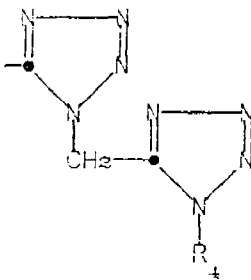
10

30. Patenttivaatimuksen 29 mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että Q on karboksi tai suojattu
karboksi.

31. Patenttivaatimuksen 30 mukainen yhdiste,
15 t u n n e t t u siitä, että R^3 on fenyyli tai substituoi-
tu fenyyli.

32. Patenttivaatimuksen 31 mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että R_3 on bis-tetratsolimetyyli-
ryhmä, jonka kaava on

20

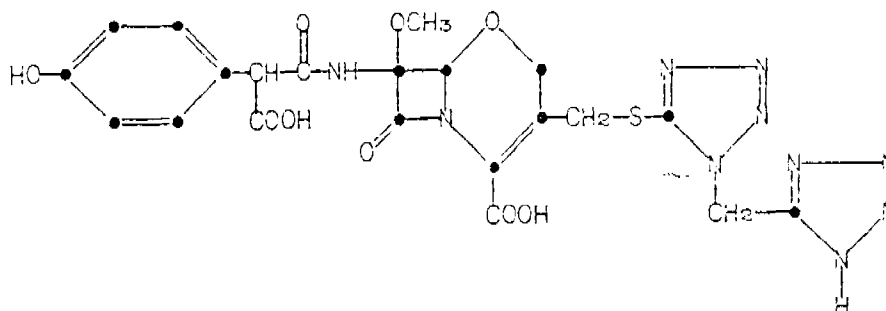


25

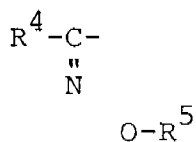
33. Patenttivaatimuksen 32 mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että R_2 on metoksi ja R^3 on hyd-
30 roksifenyyli.

34. Patenttivaatimuksen 33 mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että R_4 on vety.

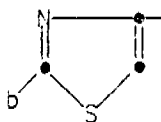
35. Patenttivaatimuksen 34 mukainen yhdiste, jon-
ka kaava on



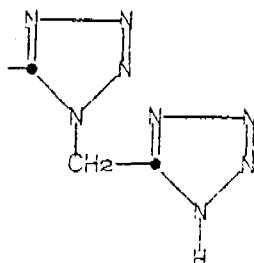
36. Patenttivaatimuksen 24 mukainen yhdiste,
 10 tunnettu siitä, että R^O on oksi-imino-substituoitu
 ryhmä, jonka kaava on



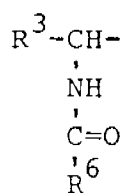
37. Patenttivaatimuksen 36 mukainen yhdiste,
 tunnettu siitä, että R^4 on



38. Patenttivaatimuksen 37 mukainen yhdiste,
 tunnettu siitä, että R_3 on



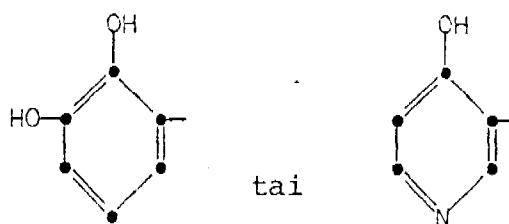
39. Patenttivaatimuksen 24 mukainen yhdiste,
 35 tunnettu siitä, että R^O on ryhmä, jonka kaava on



5

40. Patenttivaatimuksen 39 mukainen yhdiste,
tunnettu siitä, että R^6 on

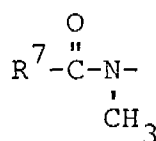
10



15

41. Patenttivaatimuksen 40 mukainen yhdiste,
tunnettu siitä, että R^6 on ryhmä, jonka kaava on

20



42. Patenttivaatimuksen 41 mukainen yhdiste,
tunnettu siitä, että R^7 on fenyyli, kloorifenyyli
tai furyyli.

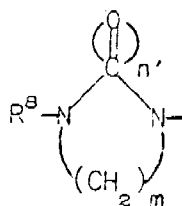
25

43. Patenttivaatimuksen 41 mukainen yhdiste,
tunnettu siitä, että R^7 on C_1-C_4 -alkyyliamino.

44. Patenttivaatimuksen 43 mukainen yhdiste,
tunnettu siitä, että R^7 on metyyliamino.

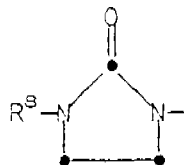
45. Patenttivaatimuksen 41 mukainen yhdiste,
30 tunnettu siitä, että R^7 on ryhmä, jonka kaava on

35



46. Patenttivaatimuksen 45 mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että n' on 1 ja m on 2, ja jonka
kaava on

5

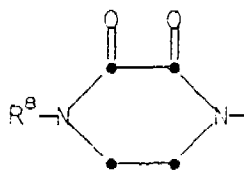


10

ja R⁸ on H tai metyyliisulfonyyli.

47. Patenttivaatimuksen 45 mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että n' on 2 ja m on 2 ja jonka
kaava on

15

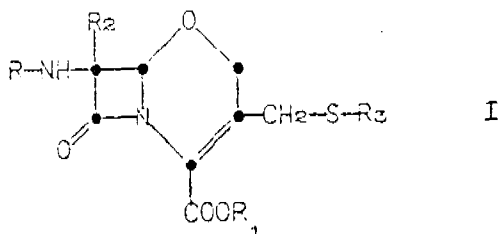


20

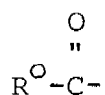
jossa R⁸ on etyyli.

Patentkrav:

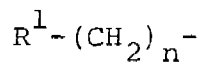
1. Mellanproduktförening med formeln



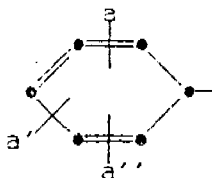
10
k ä n n e t e c k n a n d därav, att R är väte eller
en acylgrupp med formeln



vari R^{O} är en aryl- eller aralkylgrupp med formeln



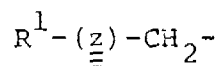
vari R^1 är fenyl eller fenyl som substituerats med
halogen, hydroxiamino, acetamido, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -
alkoxi, cyano, karboxi, karboxamido, karboximetyl,
 C_1 - C_4 -alkoxikarbonylmetyl, hydroximetyl eller amino-
25 metyl; eller R^1 är en di- eller tri-substituerad
fenylgrupp med formeln



vari var och en av a, a' och a'' oberoende av varandra
är väte, halogen, hydroxi, C_1 - C_4 -alkyl eller C_1 - C_4 -
35 alkoxi; och

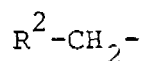
n är 0 eller 1;

eller R^O är en aryloximetyl- eller aryltiometylgrupp med formeln



5

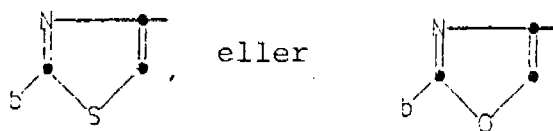
vari R^1 har ovan angivna betydelse, och $\underline{\underline{z}}$ är 0 eller S; eller R^O är en heterocyklisk metylgrupp med formeln



10

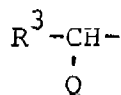
vari R^2 är tienyl, furyl, 1H-tetrazol-1-yl, 1H-tetrazol-5-yl

15



vari vart och ett b är väte, amino, skyddad amino, C_1-C_3 -alkyl eller fenyl; eller R^O är en grupp med formeln

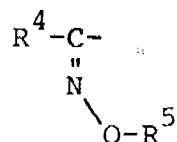
20



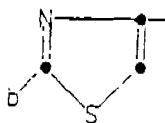
25

vari R^3 är R^1 sådan den ovan definierats och ytterligare 1,4-cyklohexadienyl, tienyl eller furyl, och Q är hydroxi, karboxi, sulfo eller amino; eller R^O är en oximinosubstituerad grupp med formeln

30



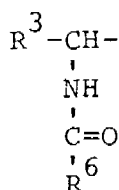
35 vari R^4 är R^1 sådan den definierats ovan och ytterligare tienyl, furyl eller



5

vari b har ovan angivna betydelse och R^5 är väte eller C_1-C_4 -alkyl; eller R^0 är en grupp med formeln

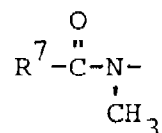
10



15

vari R^3 är som ovan angivits och R^6 är fenyl som substituerats med 1-3 hydroxigrupper eller pyridyl som substituerats med 1-3 hydroxigrupper; eller R^6 är en grupp med formeln

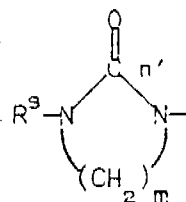
20



25

vari R^7 är C_1-C_4 -alkylamino, fenyl, klorfenyl, furyl, styrryl, klorstyrryl eller nitrostyrryl; eller R^6 är en grupp med formeln

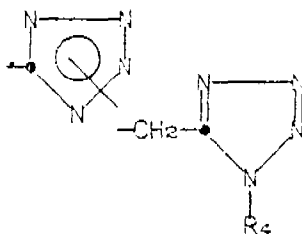
30



vari n' är 1 eller 2 och m är 2 eller 3, med den begränsningen att då n' är 2 är m 2; och R^8 är väte, C_1-C_3 -alkyl, C_2-C_4 -alkanoyl eller C_1-C_3 -alkylsulfonyl; R_1 är väte eller en karboxiskyddsgrupp, med villkor att

då R är en acylgrupp såsom ovan definierats kan R_1 ej vara väte; R^2 är väte eller metoxi; R_3 är en bis-tetrazolmetylgrupp med formeln

5

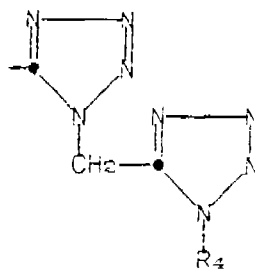


10

vari R_4 är väte eller C_1 - C_3 -alkyl.

2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R_3 är en bis-tetrazolmetyl-
grupp med formeln

15

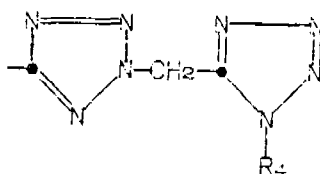


20

vari R_4 är väte eller C_1 - C_3 -alkyl.

3. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e -
25 t e c k n a d därav, att R_3 är en bis-tetrazolmetyl-
grupp med formeln

30



vari R_4 är väte eller C_1 - C_3 -alkyl.

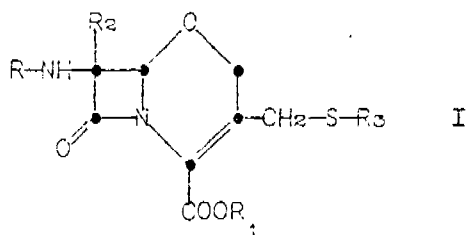
4. Förening enligt patentkravet 1, 2 eller 3,
35 k ä n n e t e c k n a d därav, att R är väte.

5. Förening enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att R är en acylgrupp såsom definierats för formeln I och R_1 är en karboxiskyddsgrupp.

5 6. Förening enligt något av patentkravet 1-5, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är en karboxiskyddande estergrupp.

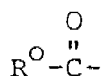
7. Förfarande för framställning av en förening med formeln

10



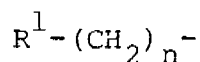
15

vari R är väte eller en acylgrupp med formeln



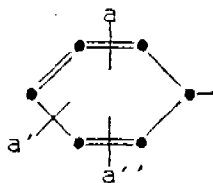
20

vari R^O är en aryl- eller aralkylgrupp med formeln



25 vari R^1 är fenyl eller fenyl som substituerats med halogen, hydroxiamino, acetamido, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxi, cyano, karboxi, karboxamido, karboximetyl, C_1 - C_4 -alkoxikarbonylmetyl, hydroximetyl eller aminometyl; eller R^1 är en di- eller tri-substituerad fenylgrupp med formeln

30



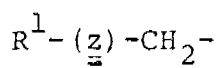
35

vari var och en av a, a' och a" oberoende av varandra är väte, halogen, hydroxi, C₁-C₄-alkyl eller C₁-C₄-alkoxi; och

n är 0 eller 1;

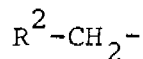
5

eller R⁰ är en aryloximetyl- eller aryltiometylgrupp med formeln



10

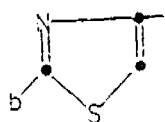
vari R¹ har ovan angivna betydelse, och z är O eller S; eller R⁰ är en heterocyklisk metylgrupp med formeln



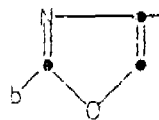
15

vari R² är tienyl, furyl, 1H-tetrazol-1-yl, 1H-tetrazol-5-yl,

20

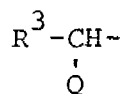


, eller



vari vart och ett b är väte, amino, skyddad amino, C₁-C₃-alkyl eller fenyl; eller R⁰ är en grupp med formeln

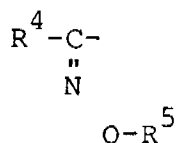
25



vari R³ är R¹ sådan den ovan definierats och ytterligare

30 1,4-cyklohexadienyl, tienyl eller furyl, och Q är hydroxi, karboxi, sulfo eller amino; eller R⁰ är en oximinosubstituerad grupp med formeln

35



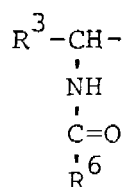
vari R^4 är R^1 sådan den definierats ovan och ytterligare
tienyl, furyl eller

5



vari b har ovan angivna betydelse och R^5 är väte eller
 C_1-C_4 -alkyl; eller R^O är en grupp med formeln

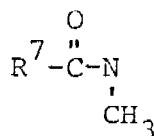
10



15

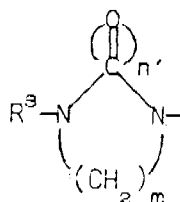
vari R^3 är som ovan angivits och R^6 är fenyl som substi-
tuerasts med 1-3 hydroxigrupper eller pyridyl som substi-
tuerats med 1-3 hydroxigrupper; eller R^6 är en grupp med
formeln

20



25 vari R^7 är C_1-C_4 -alkylamino, fenyl, klorfenyl, furyl,
styryl, klorstyryl eller nitrostyryl; eller R^6 är en
grupp med formeln

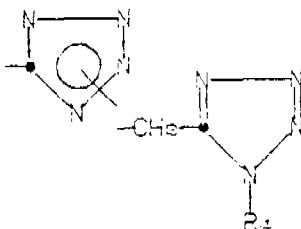
30



vari n' är 1 eller 2 och m är 2 eller 3, med den begräns-
35 ningen att då n' är 2 är m 2; och R^8 är väte, C_1-C_3 -alkyl,
 C_2-C_4 -alkanoyl eller C_1-C_3 -alkylsulfonyl; R_1 är väte eller

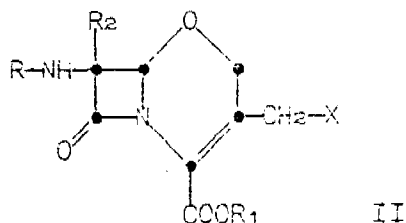
en karboxiskyddsgrupp; R^2 är väte eller metoxi; R_3 är en bis-tetrazolmetylgrupp med formeln

5



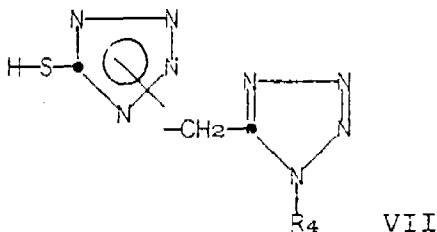
10 vari R_4 är väte eller C_1 - C_3 -alkyl; och då R_1 är väte, de farmaceutiskt godtagbara salten därav, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man reagerar en förening med formeln

15



20 vari R_1 är en karboxiskyddsgrupp; X är halogen; och R och R_2 har den ovan för formeln I definierade betydelsen, med villkor att då R är väte har R skyddats med en sedvanlig aminoskyddsgrupp, med en bis-tetrazolmetyl-5-tioolförening med formeln

25



30

vari R_4 är väte eller C_1 - C_3 -alkyl; i ett inert organiskt lösningsmedel och eventuellt avlägsnar skyddsgrupperna.

8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e -
35 t e c k n a t därav, att reaktionstemperaturen är ca. 15°C till ca. 55°C .

9. Förfarande enligt patentkravet 7 eller 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i närvaro av en vätehalogenidacceptor.

10. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e -
5 t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i ett tvåfas-lösningssystem.

11. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att tvåfas-lösningssystemet omfattar en halogenerad kolvätelösningsmedelfas och en
10 vattenfas.

12. Förfarande enligt patentkravet 10 eller 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att den halogenerade kolvätelösningsmedelfasen innehåller ett kvartärt salt.

13. Förfarande enligt patentkravet 12, k ä n -
15 n e t e c k n a t därav, att det kvartära saltet är tetra-n-butylammoniumklorid.

14. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att den resulterande föreningen med formeln I, vari R är en acylgrupp, N-deacyleras för avgi-
20 vande av den nukleära föreningen med formeln I, vari R är väte.

15. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att den nukleära föreningen med formeln I, vari R är väte, N-acyleras.

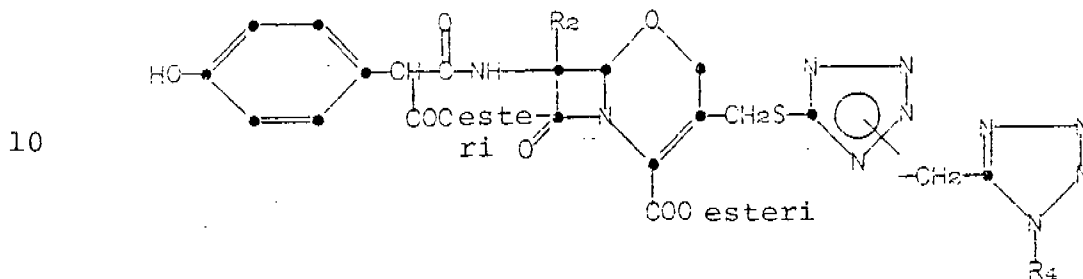
25 16. Förfarande enligt patentkravet 7 eller 15, k ä n n e t e c k n a t därav, att den resulterande föreningen är en förening med formeln I, vari R är en grupp med formeln $R^3-CH(Q)-$, vari R^3 är samma som definitionen för R^1 i formeln I eller 1,4-cyklohexadienyl, tienyl eller furyl, och Q är amino, karboxi eller hydroxi, vilka
30 eventuellt skyddats med sedvanliga amino-, karboxi- eller hydroxiskyddsgrupper.

17. Förfarande enligt patentkravet 16, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att skyddet för aminogruppen
35 avlägsnas.

18. Förfarande enligt patentkravet 17, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att aminogruppen är acylerad.

19. Förfarande enligt patentkravet 16, 17 eller 18, k ä n n e t e c k n a t därav, att skyddet avlägsnas från karboxigruppen.

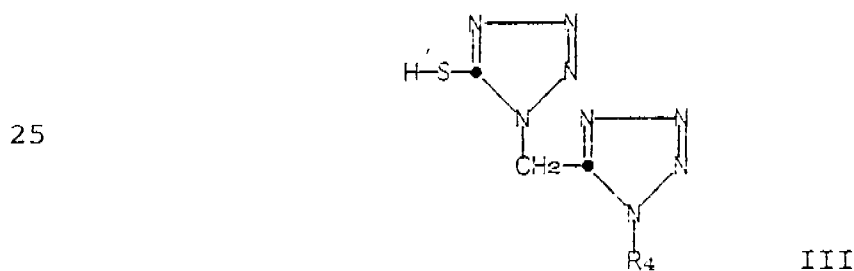
20. Förfarande enligt patentkravet 16, k ä n n e t e c k n a t därav, att man avföreststrar föreningen med formeln



15

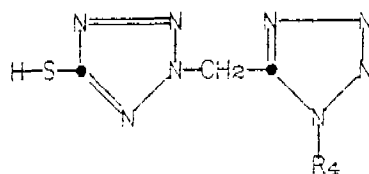
vari R_2 är väte eller metoxi och R_4 är väte eller C_1 - C_3 -alkyl, för erhållande av motsvarande di-syraförening.

21. Förfarande enligt något av patentkraven 7-20, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen med formeln VII är en förening med formeln



30 vari R_4 är väte eller metyl.

22. Förfarande enligt något av patentkravet 7-20, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen med formeln VII är en förening med formeln

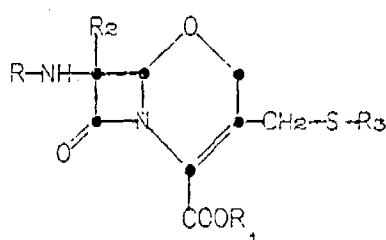


IV

5

vari R_4 är väte eller metyl.

23. Förening med formeln



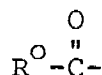
I

10

15

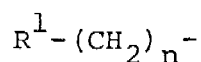
då den framställts medelst förfarandet enligt något av patentkraven 7-22, k ä n n e t e c k n a d därav, att R är en acylgrupp med formeln

20



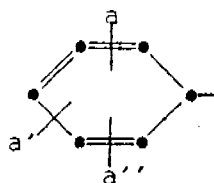
vari R^O är en aryl- eller aralkylgrupp med formeln

25



vari R^1 är fenyl eller fenyl som substituerats med halogen, hydroxiamino, acetamido, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxi, cyano, karboxi, karboxamido, karboximetyl, C_1 - C_4 -alkoxi-karbonylmetyl, hydroximetyl eller aminometyl; eller R^1 är en di- eller tri-substituerad fenylgrupp med formeln

35

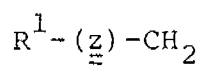


vari var och en av a, a' och a" oberoende av varandra är väte, halogen, hydroxi, C₁-C₄-alkyl eller C₁-C₄-alkoxi; och

n är 0 eller 1;

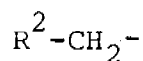
5

eller R^O är en aryloximetyl- eller aryltiometylgrupp med formeln



10

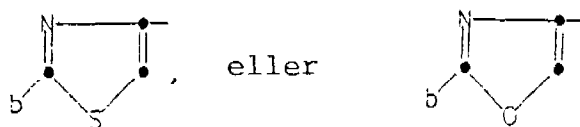
vari R¹ har ovan angivna betydelse, och z är O eller S; eller R^O är en heterocyklisk metylgrupp med formeln



15

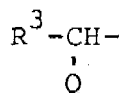
vari R² är tienyl, furyl, 1H-tetrazol-1-yl, 1H-tetrazol-5-yl,

20



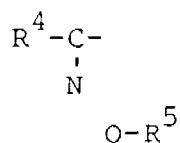
vari vart och ett b är väte, amino, akyddad amino, C₁-C₃-alkyl eller fenyl; eller R^O är en grupp med formeln

25

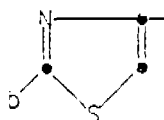


30

vari R³ är R¹ sådan den ovan definierats och ytterligare 1,4-cyklohexadienyl, tienyl eller furyl, och Q är hydroxi, karboxi, sulfo eller amino; eller R^O är en oximosubstituerad grupp med formeln



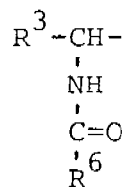
- 5 vari R^4 är R^1 sådan den definierats ovan och ytterligare tienyl, furyl eller



10

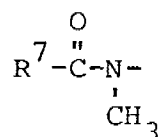
- vari b har ovan angivna betydelse och R^5 är väte eller $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl; eller R^0 är en grupp med formeln

15



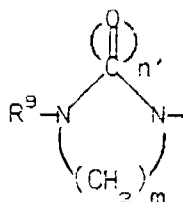
- 20 vari R^3 är som ovan angivits och R^6 är fenyl som substituerats med 1-3 hydroxigrupper eller pyridyl som substituerats med 1-3 hydroxigrupper; eller R^6 är en grupp med formeln

25



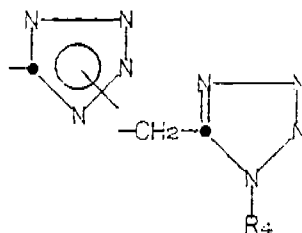
- vari R^7 är $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylamino, fenyl, klorfenyl, furyl, styrryl, klorstyrryl eller nitrostyrryl; eller R^6 är en grupp med formeln

35



vari n' är 1 eller 2 och m är 2 eller 3, med den begränsningen att då n' är 2 är m 2; och R^8 är väte, C_1 - C_3 -alkyl, C_2 - C_4 -alkanoyl eller C_1 - C_3 -alkylsulfonyl; R_1 är väte eller en karboxiskyddsgrupp; R^2 är väte eller metoxi; R_3 är
 5 en bis-tetrazolmetylgrupp med formeln

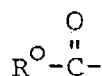
10



vari R_4 är väte eller C_1 - C_3 -alkyl; och då R_1 är väte, de farmaceutiskt godtagbara salten därav.

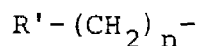
15 24. Förening enligt patentkravet 23, k ä n n e -
 t e c k n a d därav, att R är en acylgrupp med formeln

20



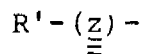
25 25. Förening enligt patentkravet 24, k ä n n e -
 t e c k n a d därav, att R^O är en aryl- eller aralkyl-
 grupp med formeln

25



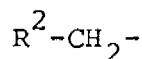
26. Förening enligt patentkravet 24, k ä n n e -
 t e c k n a d därav, att R^O är en grupp med formeln

30



27. Förening enligt patentkravet 24, k ä n n e -
 t e c k n a d därav, att R^O är en heterocyklisk metyl-
 grupp med formeln

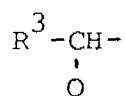
35



28. Förening enligt patentkravet 27, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^2 är tienyl.

29. Förening enligt patentkravet 24, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^O är en grupp med formeln

5

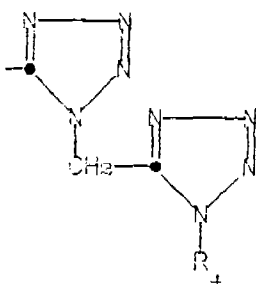


30. Förening enligt patentkravet 29, k ä n n e -
10 t e c k n a d därav, att Q är karboxi eller skyddad karboxi.

31. Förening enligt patentkravet 30, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^3 är fenyl eller substituerad fenyl.

15 32. Förening enligt patentkravet 31, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R_3 är en bis-tetrazolmetylgrupp med formeln

20



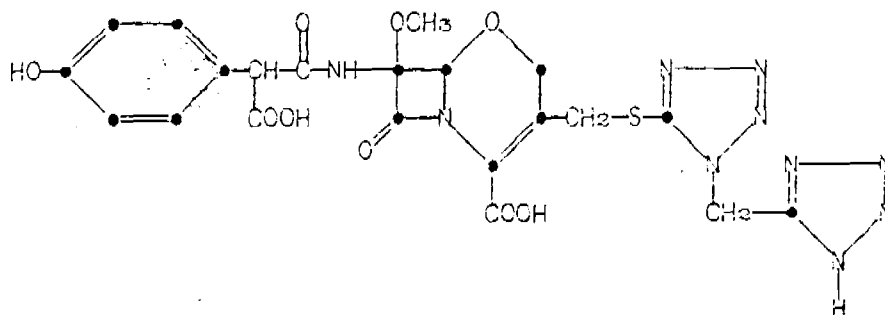
25

33. Förening enligt patentkravet 32, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R_2 är metoxi och R^3 är hydroxi-fenyl.

34. Förening enligt patentkravet 33, k ä n n e -
30 t e c k n a d därav, att R_4 är väte.

35. Förening enligt patentkravet 34 med formeln

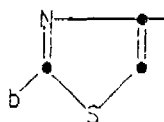
35



36. Förening enligt patentkravet 24, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^O är en oximinosubstituerad
grupp med formeln



37. Förening enligt patentkravet 36, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^4 är
10



15

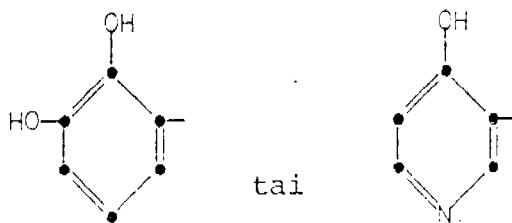
38. Förening enligt patentkravet 37, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R_3 är



25 39. Förening enligt patentkravet 24, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^O är en grupp med formeln



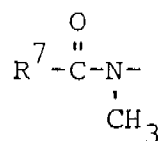
40. Förening enligt patentkravet 39, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^6 är



5

41. Förening enligt patentkravet 40, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^6 är en grupp med formeln

10



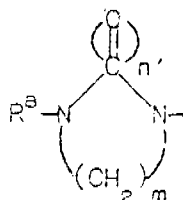
43. Förening enligt patentkravet 41, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^7 är C_1 - C_4 -alkylamino.

15

44. Förening enligt patentkravet 43, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^7 är metylamino.

45. Förening enligt patentkravet 41, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R^7 är en grupp med formeln

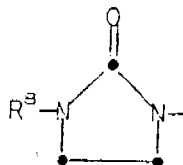
20



25

46. Förening enligt patentkravet 45, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att n' är 1 och m är 2 och att den
har formeln

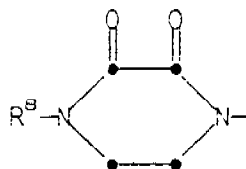
30



35 vari R^8 är H eller metylsulfonyl.

47. Förening enligt patentkravet 45, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att n' är 2 och m är 2 och att den
har formeln

5



10 vari R^8 är etyl.

L. 17

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland 63410 64599 C02 D 498/04
Iso-Britannia - Storbritannien _____
Norja - Norge _____
Ranska - Frankrike _____
Ruotsi - Sverige _____
Saksa - BRD - Tyskland 2355209 C03d 99/24 2713370 C02 D 501/36
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.

Elli Mart. Laine

Allikirjoitus