

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 822244 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **822244**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.06.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.06.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **30.12.1982**

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

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

29.06.1981 CH 4274/81

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Fliri, Hans, TOWN UNKNOWN, ITÄVALTA, (AT)

2 • Hamberger, Helmut, Österreich, ITÄVALTA, (AT)

3 • Prasad, Kapa Koteswara, TOWN UNKNOWN, ITÄVALTA, (AT)

4 • Stuetz, Peter, TOWN UNKNOWN, ITÄVALTA, (AT)

5 • Jeck, Ruediger, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

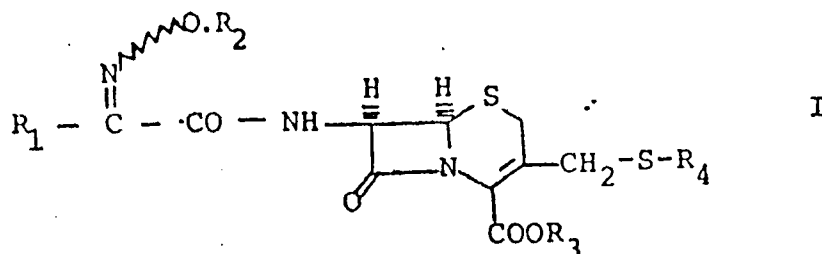
Uusia orgaanisia yhdisteitä, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö.

Nya organiska föreningar, förfarande för deras framställning och deras användning.

Yleisesti tunnetaan suuri joukko oksiminoasetyyliaminokefalosporaanihapon johdannaisia samoin kuin niiden antimikrobinen teho.

Esillä oleva keksintö tuo julki uuden ryhmän kefalosporaanihapon johdannaisia ja niiden suoloja, joita ei ole sellaisinaan aikaisemmin kuvattu. Keksin-
nön mukaisilla yhdisteillä on erityisen edulliset mik-
robien vastaiset ominaisuudet.

Tarkemmin sanottuna keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä,

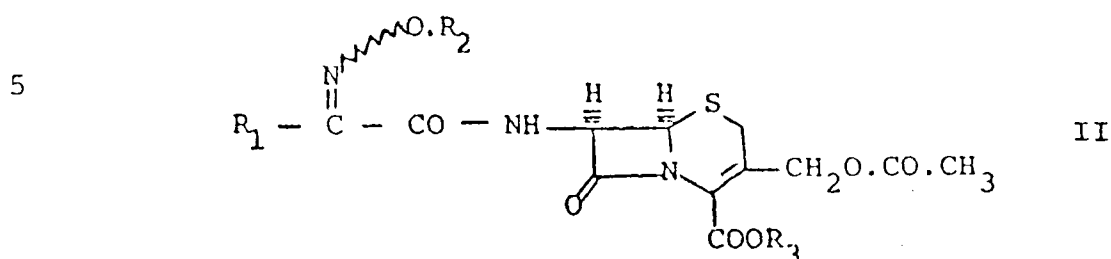


jossa kaavassa R_1 tarkoittaa 2-aminotiatsolyyliä tai 1H-pyratsol-3-yyliä, R_2 tarkoittaa vetyä, alkyyliä, karboksialkyyliä, alkoksikarbonyylialkyyliä, hydroksi-alkyyliä, syaaniaalkyyliä tai karbamoyylialkyyliä, R_3 tarkoittaa vetyä, pivaloyylioksimetyyliä, helposti poistettavissa olevaa esteriryhmää tai kationia ja R_4 tarkoittaa mahdollisesti substituotua aminotetratsolyyliä, ja näiden yhdisteiden suoloja, valmistusmenetelmiä ja niiden käyttöä lääkeaineina.

Keksinnön mukaan näitä yhdisteitä voidaan valmistaa

a) silloin, kun R_2 on muu kuin alkoksikarbonyyli-

alkyyli ja R_3 tarkoittaa vetyä tai kationia, saattamalla yhdiste, jolla on kaava II



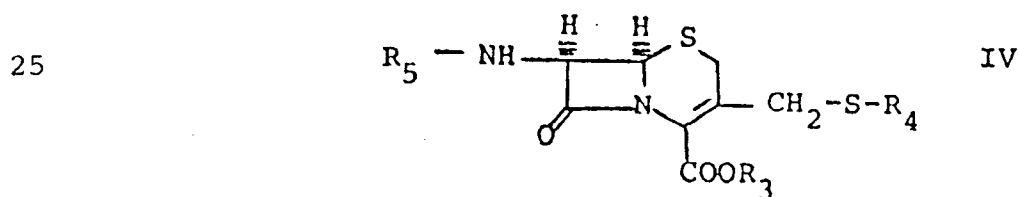
10 jossa R , R_2 ja R_3 ovat samat kuin on määritelty kaavan I yhteydessä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



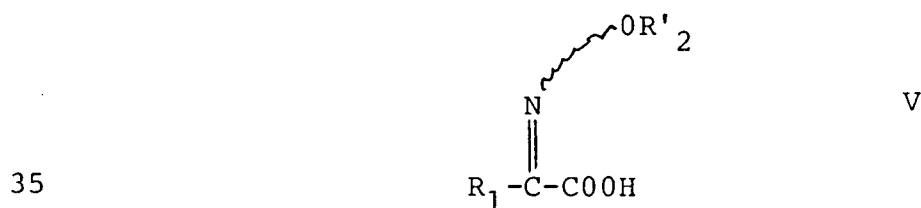
15 jossa R_4 on sama kuin edellä on määritelty ja jossa mahdollisesti olevat vapaat aminoryhmät voivat tarvittaessa olla suojattuja, ja tarvittaessa poistamalla näin saadussa tuotteessa mahdollisesti olevat suojaryhmät, tai

20 b) silloin, kun R_2 tarkoittaa karboksialkyyliä, hydrolysoimalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 tarkoittaa alkoksikarbonyylialkyyliä tai karbamoyylialkyyliä, tai

c) silloin, kun R_2 on muu kuin karboksialkyyli, saattamalla yhdiste, jolla on kaava IV



30 jossa R_3 ja R_4 ovat samat kuin edellä on määritelty ja R_5 on vety tai aminon suojaryhmä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava V



jossa R_1 on sama kuin edellä on määritelty ja R_2' tarkoittaa samaa kuin R_2 lukuunottamatta karboksialkyyliä, tai tämän reaktiivisen johdannaisen kanssa;

ja haluttaessa muuttamalla näin saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on vety ja/tai R_2 on karboksialkyyli, esteriksi tai suolakseen ja haluttaessa poistamalla ryhmänä R_3 tai ryhmässä R_2 mahdollisesti oleva esteriryhmä; ja ottamalla näin saadut kaavan I mukaiset yhdisteet talteen tarpeen mukaan vapaina yhdisteinä tai suoloina.

10 Menetelmä a) voidaan suorittaa tavanomaisella tavalla kuten on kuvattu esimerkiksi julkaisussa "Cephalosporins and Penicillins", Edwin H. Flynn, Acad. Press 1972, p. 676. Tavallisia aminon suoja-ryhmiä voidaan käyttää. Nämä voidaan poistaa tavanomaiseen tapaan esim. hydrolyysillä.

Reaktio on sellainen, että vaikkakin lähtöaineet voivat sisältää esteröityjä karboksiryhmiä ryhmänä $COOR_3$ ($R_3 \neq H$) tai R_2 , nämä lohkevat itse reaktion aikana.

20 Menetelmä b) voidaan toteuttaa tavanomaiseen tapaan esimerkiksi liuottamalla lähtöaine, joka sisältää karbamoyyialkyyli-ryhmän, etikkahapon ja laimean rikkihapon seokseen ja lisäämällä alennetussa lämpötilassa (esim. noin $0^\circ C$) alkalimetallinitriitin vesiliuos. 25 Niissä tapauksissa, joissa lähtöaine sisältää alkoksikarbonyyialkyyli-ryhmän ryhmänä R_2 , voidaan hydrolyysi suorittaa esimerkiksi käyttäen $NaOH$:n vesiliuosta.

Sopiviin kaavan V mukaisen hapon reaktiivisiin johdannaisiin kuuluvat happohalogenidit ja happoanhydridit, esimerkiksi pivaloyylihaposta tai hiilihapon puoliestereistä muodostetut, dimetyyliformamidin/fosforioksikloridin kanssa muodostetut aktivoituneet kompleksit, happoatsidit tai aktivoituneet esterit, jotka ovat esimerkiksi fenolien, syklisten N-hydroksimidien tai 35 heterosyklisten tiolien johdannaisia, esim. 2-pyridiini-tiolin, 2,2'-ditiopyridiinin tai varsinkin 2-bentsotiat-

solitiolin johdannaisia. Menetelmä toteutetaan sopivasti liuotettamalla tai suspendoimalla kaavan V mukainen yhdiste tai sen johdannainen inerttiin liuottimeen kuten esimerkiksi kloorattuun hiilivetyyn, esim. dikloorime-
 5 taaniin, tai hapon esteriin, esim. etyyliasetaattiin. Tämä liuos tai suspensio lisätään sitten sopivasti kaavan IV mukaisen yhdisteen liuokseen tai suspensioon inertissä liuottimessa, esim. hapon esterissä kuten etyyliasetaatissa, tai aromaattisessa hiilivedyssä, esim. to-
 10 lueenissa. Menetelmä toteutetaan helposti lämpötilassa esim. -20°C :sta huoneen lämpötilaan. Kun kaavan V mukais- ta yhdistettä käytetään vapaana happona, on edullista lisätä kondensointiainetta kuten esimerkiksi disyklo- heksyylikarbodi-imidiä tai karboksidi-imidatsolia.

15 Mikäli halutaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa kefalosporaanihapon C00H-ryhmä on vapaana happomuotona, on kätevää suojata kaavan IV mukaisen lähtöaineen karbok- syylihapporyhmä ennen tämän yhdisteen reaktiota kaavan V mukaisen yhdisteen tai sen johdannaisen kanssa. Tavan-
 20 omaisia suojausmenetelmiä voidaan käyttää. Esimerkkejä tällaisista suojaryhmistä ovat tert.-butyyli, bents- hydryyli, etyyli, asetoksimetyyli, pivaloyylioksimetyy- li tai trimetyylisilyyli.

Nämä voidaan liittää esteröintireaktiolla, esim.
 25 trimetyylisilyylin ollessa kyseessä reaktiolla N,0-bis- trimetyylisilyyliasetamidin kanssa.

Suojaryhmät voidaan poistaa tavanomaisilla tavoil- la, esim. hydrolyysillä.

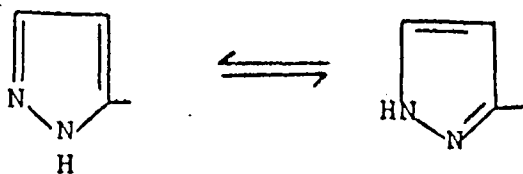
Menetelmissä a) ja c) ovat olennaisesti neutraa-
 30 lit olosuhteet edulliset.

Muodostuneet kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa tavallista tekniikkaa käyttäen. Mikäli se on tarpeen, voidaan vapaat hapot (esim. $R_3 = \text{H}$ tai $R_2 = \text{karboksialkyyli}$) muuttaa suoloikseen, esim.
 35 alkalimetalli-, maa-alkalimetalli- ja ammoniumsuoloik- si tavanomaisella tavalla, ja suolat vapaiksi hapoiksi.

Tällaisten suolojen on katsottava käsittävän myös solvaattimuodot, joita saadaan esim. uudelleenkiteytettäessä esimerkiksi vedestä tai etanolista.

On myös ymmärrettävää, että monet kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa toisiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi. Esimerkiksi vapaat hapot (esim. $R_3 = H$ tai $R_2 =$ karboksialkyyli) voidaan esteröidä tavalliseen tapaan, jotta saadaan yhdisteitä, joissa R_3 on pivaloyylioksimetyyli tai helposti lohkaistavissa oleva esteriryhmä tai R_2 on alkoksikarbonyyli tai karbamoyylialkyyli. Viimeksi mainitut puolestaan voidaan lohkaista tavalliseen tapaan vapaiden happojen saamiseksi.

Kun R_1 tarkoittaa 1H-pyratsol-3-yyliä, tämä voi esiintyä kahtena tautomeerisena muotona:



(1H-pyrazol-5-yl) (1H-pyrazol-3-yl)

Tautomeriatasapainon asema riippuu tietysti tunnetuista tekijöistä kuten lämpötilasta, reaktioseoksen koostumuksesta, liuottimesta ja pH:sta. Luonnollisestikaan ei keksinnön piiri rajoitu kumpaankaan yksittäiseen tautomeeriseen muotoon.

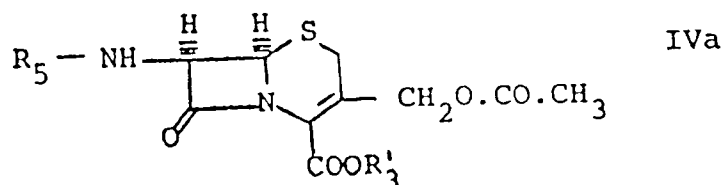
Keksinnön mukaisissa yhdisteissä voi ryhmä OR_2 olla karbonamidoryhmään nähden syn- tai anti-konfiguraatiossa. On ymmärrettävä, että keksintö käsittää kummankin isomeerisen muodon sekä näiden seokset. Syn-isomeerit tai isomeeriseokset, joissa syn-isomeeri on valitseva, esimerkiksi vähintään 75 %, edullisesti vähintään 90 %, ovat kuitenkin suositeltavia.

Jos lähtöaineita käytetään syn-isomeereina, voi tuote olla joko syn-isomeeri tai syn- ja anti-isomeerin seos riippuen substituutityyppistä ja reaktio-olosuhteis-

ta. Yksittäiset isomeerit voidaan eristää seoksista esim. kromatografisilla menetelmillä.

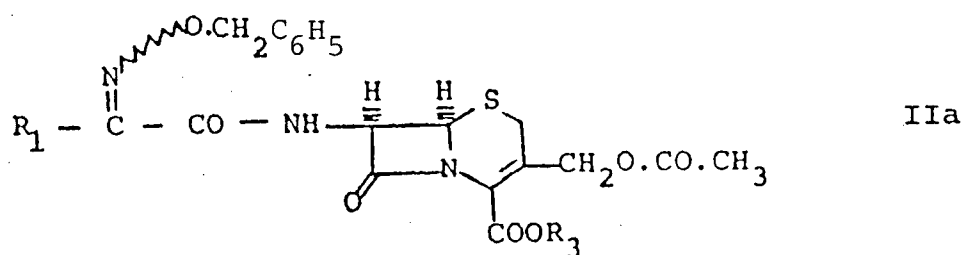
Kaavan II mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja tai niissä tapauksissa, että ne ovat uusia, ne voidaan valmistaa analogisesti tunnettujen menetelmien kanssa kuten

a)i) silloin kun kaavassa II R_2 on muu kuin karboksialkyyli, saattamalla yhdiste, jolla on kaava IVa



jossa R_3' tarkoittaa vetyä, pivaloyylioksimetyyliä tai karboksyylin suojaryhmää, reagoimaan edellä määritellyn, kaavan V mukaisen yhdisteen tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa,

b)i) silloin, kun kaavassa II R_2 tarkoittaa vetyä, hydraamalla yhdiste, jolla on kaava IIa



jossa R_1 ja R_3 ovat samat kuin edellä on määritelty,

c)i) silloin, kun kaavassa II R_2 tarkoittaa karboksialkyyliä, hydrolysoimalla vastaava kaavan III mukainen yhdiste, jossa R_2 tarkoittaa karbamoyylialkyyliä tai alkoksikarbonyylialkyyliä, ja haluttaessa muuttamalla näin saatu kaavan II mukainen yhdiste, jossa R_3 on vety ja/tai R_2 on karboksialkyyli, esterikseen tai suolakseen ja haluttaessa poistamalla esteriryhmä, mikäli tämä on ryhmänä R_3 tai ryhmässä R_2 ; ja ottamalla näin

saadut kaavan II mukaiset yhdisteet talteen vapaina yhdisteinä tai suoloina tarpeen mukaan.

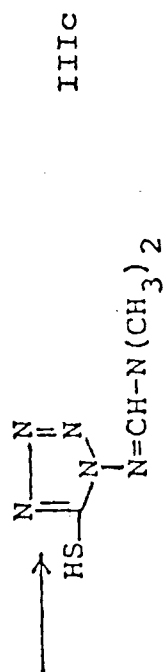
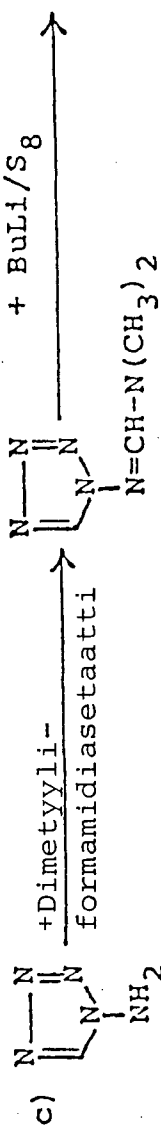
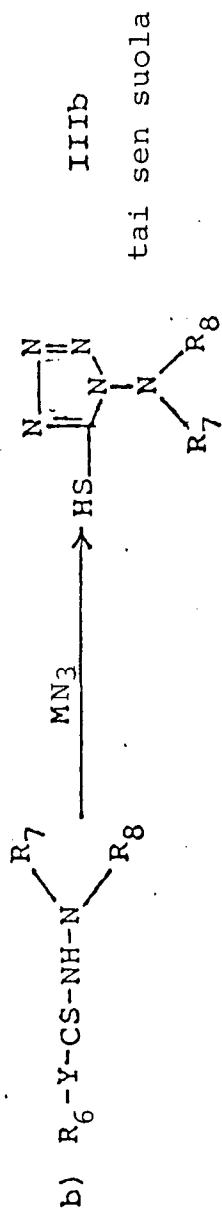
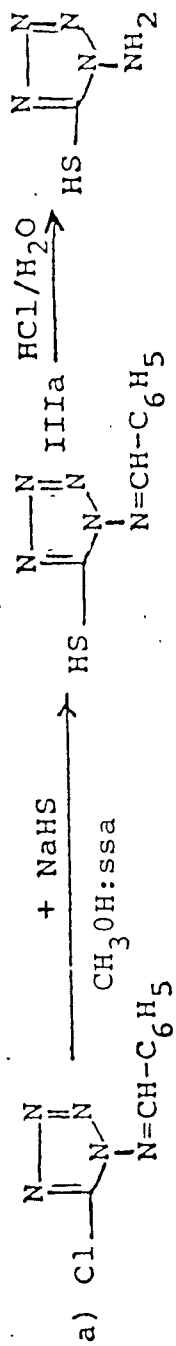
Menetelmä a)i) voidaan toteuttaa analogisesti edellä kuvatun menetelmän c) kanssa.

5 Kohdan b)i) mukainen hydraus voidaan suorittaa tavanomaiseen tapaan. Esimerkiksi voidaan lähtöaine (IIa) liuottaa tai suspendoida reaktio-olosuhteissa inerttiin liuottimeen (esim. veteen) ja hydrata vedyllä katalyytin, esim. Pd/aktiivihiili, läsnäollessa.

10 Myös menetelmä c)i) voidaan toteuttaa tavanomaiseen tapaan. Esimerkiksi voidaan lähtöaine liuottaa etikkahapon ja rikkihapon seokseen ja lisätä alkalimetallinitriittiliuos alhaisessa lämpötilassa (esim. 0°C).

15 Kaavan III mukaiset yhdisteet ovat uusia ja siten myös osana keksintöä. Niitä voidaan valmistaa esimerkiksi siten kuin seuraavissa reaktiokaavioissa on havainnollistettu. (R_7 ja R_8 ovat toisistaan riippumatta H, alempi asyyli, alempi alkyyli tai mikä tahansa myöhemmin luetelluista aminon substituentaista).

20



Menetelmä b), joka myös on osa keksintöä, voidaan toteuttaa inertissä liuottimessa kuten alkoholissa (esim. metanolissa tai etanolissa), alifaattisessa ketonissa tai alifaattisessa tai aromaattisessa eetterissä tai hiilivedyissä tai aproottisessa dipoolisessa liuottimessa kuten esimerkiksi dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa tai yksi- tai kaksifaasiseoksissa, joita nämä muodostavat veden kanssa, ja lämpötiloissa -20°C :sta 200°C :een (edullisesti 20°C :sta 100°C :een).

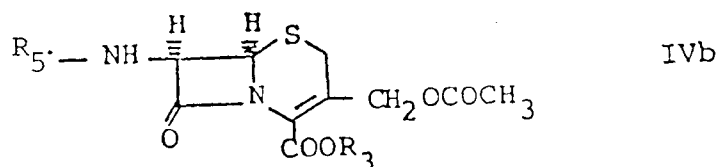
Esimerkkejä atsideista yhdisteenä MN_3 ovat alkalimetalliatsidit, esim. natrium-, kalium- tai litiumatsidi tai ammoniumatsidi. Voidaan käyttää myös kvaternäärisiä ammoniumatsideja.

Esimerkkejä poistettavissa olevista R_6 -Y-ryhmistä ovat ryhmät, joissa Y on happi tai rikki ja R_6 on C_{1-6} -alkyyli, esim. metyyli; aralkyyli, esim. bentsyyli; aryyli, esim. fenyyli, tolyyli. Esimerkkejä tällaisista ryhmistä ovat metyyylitio ja edullisesti tolyylioksi tai fenoksi.

Menetelmä voidaan toteuttaa myös tavanomaisissa faasinsiirto-olosuhteissa.

Lähtöaineet voidaan valmistaa tavanomaiseen tapaan (vrt. K.A. Jensen et al., Acta Chem. Scand. 23, 1916-1934 [1969]).

Myös kaavan IV mukaiset yhdisteet ovat uusia ja osana keksintöä. Niitä voidaan valmistaa analogisesti edellä kuvatun menetelmän a) kanssa saattamalla kaavan IVb)



5 mukainen yhdiste reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa, tai mikäli yhdisteessä halutaan olevan esteröityjä karboksiryhmiä, esteröimällä vastaavat yhdisteet, joissa on vapaita karboksiryhmiä, tavanomaisella tavalla.

10 Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on kemoterapeuttinen, varsinkin antimikrobinen teho, joka on tullut ilmi niiden inhiboivana vaikutuksena erilaisiin bakteereihin nähden, esim. seuraaviin: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*,
 15 *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Salmonella Heidelberg*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis* ja *Neisseria gonorrhoea*, sarjalaimennuskokeissa in vitro
 20 pitoisuuksilla esimerkiksi 0,01-50 µg/ml sekä in vivo-kokeissa hiirillä esimerkiksi annoksina noin 0,1 - 100 mg/kg eläimen painoa. Yhdisteet ovat siten osoittatutuneet käyttökelpoisiksi kemoterapeuttisina aineina esim. bakteerien vastaisina antibiootteina.

25 Sopivaksi vuorokausiannokseksi käytettäessä yhdisteitä antimikrobisesti aktiivisina antibiootteina on osoittautunut noin 60 - 3000 mg, 1000-3000 mg tai 60-2000 mg.

30 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää vapaina happoina tai niiden kemoterapeuttisesti hyväksyttävänä suoloina emäksen kanssa tai kemoterapeuttisesti hyväksyttävänä solvaatteina, jolloin näillä muodoilla on samaa suuruusluokkaa oleva teho kuin vapailla hapoilla. Sopiviin suoloihin kuuluvat alkali- ja maa-alkali-
 35 metallisuolat ja ammonium- tai aminohapposuolat, jotka

voivat olla myös solvaatteina, esimerkiksi hydraatteina tai etanolaatteina.

Yhdisteet voidaan sekoittaa tavanomaisiin, kemoterapeuttisesti hyväksyttäviin laimentimiin tai kanta-
 5 jiin ja käyttää antomuotoina kuten esimerkiksi tabletteina tai kapsелеina tai varsinkin parenteraalisti. Tällaiset koostumukset ovat myös osa keksintöä.

Keksintö koskee siten myös menetelmää bakteerien vastustamiseksi siten, että annetaan tehokas määrä kaa-
 10 van I mukaista yhdistettä tai sen kemoterapeuttisesti hyväksyttävää suolaa tällaisen hoidon tarpeessa olevalle kohteelle, samoin kuin tällaiset yhdisteet käytettäväksi kemoterapeuttisina aineina varsinkin antibakteerisesti aktiivisina antibiootteina.

15 Yhdisteissä substituentteina olevissa alkyyliryhmissä on edullisesti 1-4, varsinkin 1 tai 2 hiiliatomia.

Molekyylin osia toisiinsa liittävät alkyyliryhmät voivat olla haarautumattomia tai haarautuneita ja
 20 niihin kuuluvat esim. metyleeni ja dimetyylimetyleen. R_2 on edullisesti alkyyl, alkoksikarbonyyialkyyl tai karbamoyyialkyyl. Kun R_3 on helposti poistettavissa oleva esteriryhmä, tämä voi olla esim. 1-etoksikarbonyylioksietyyli tai 5-indanyyli tai varsinkin heksanoyylioksimetyyli, ftalidyyl, etoksikarbonyylimetoksimetyyli tai 3-etoksikarbonyyli-1-asetonyyli. Tetratsoliradikaalissa R_4 oleva aminoryhmä voi olla substituoimaton tai substituoitu alkyyllillä (mono- tai di-), alkylideenillä, aryyllillä (mono- tai di-) tai arylideenillä, jotka puolestaan voivat mahdollisesti olla substituoituja aminolla, hydroksilla, C_{1-4} -alkoksilla, karboksyyli- tai sulfonihappotähteellä, karbamidolla tai C_{1-4} -alkyyliitiolla. Aryyli voi käsittää heterosykkeljä kuten esimerkiksi furyylin.

35 Erityisen ryhmän aminotetratsolisubstituentteja R_4 muodostavat ryhmät, joissa aminoryhmä on mahdollises-

ti substtituoitu C_{1-4} -alkyyllillä (mono- tai di-), alemmalla asyyllillä (mono- tai di-), bentsylideenillä, dimetyyliaminometyylideenillä. Erityisen edullisia ovat amino-, monoalkyyliamino- ja bentsylideeniaminotetratsoli. Yhdisteet, joissa ryhmä OR_2 on syn-konfiguraatiossa, ovat myös edullisia.

Erityisen edullinen yksittäinen yhdiste on 7-/(metoksi-imino)-2-aminotiatsol-4-yyliasetyyli/-amino-3-desasetoksi-3-(1-amino-1H-tetratsol-5-yyilitio)-kefalosporaanihappo ja sen suolat, esim. natriumsuola.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Kaikki lämpötilat on annettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1: 7-/(metoksimino)-2-aminotiatsol-4-yyliasetyyli/amino-3-desasetoksi-3-(1-bentsylideeniamino-1H-tetratsol-5-yyilitio)kefalosporaanin natriumsuola (syn-isomeeri, yhdiste no. 1) (menetelmä a)

Seoksen, jossa oli 477 mg syn-7-/(metoksimino)-2-aminotiatsol-4-yyliasetyyli/aminokefalosporaanihappoa ja 205 mg 1-bentsylideeniamino-5-merkaptol-1H-tetratsolia 30 ml:ssa vettä 60°C :ssa, pH pidetään vakiona arvossa 7,0 lisäämällä 1N NaOH. 6,5 tunnin kuluttua reaktioseoksen pH säädetään arvoon 4,0 1N HCl:lla ja otsikoyhdiste uutetaan etyyliasetaatilla. Tuote voidaan tarvittaessa puhdistaa kromatografisesti RP-18 silikaagelillä.

Esimerkki 2: 7-/(metoksimino)-2-aminotiatsol-4-yyliasetyyli/amino-3-desasetoksi-3-(1-amino-1H-tetratsol-5-yyilitio)kefalosporaanin natriumsuola (syn-isomeeri, yhdiste no. 2) (menetelmä c)

780 mg 7-amino-3-desasetoksi-3-(1-amino-1H-tetratsol-6-yyilitio)kefalosporaanin natriumsuolaa suspendoidaan seokseen, jonka muodostavat 5 ml vettä, 2,5 ml asetonia ja 6,2 ml etanolia, ja pH säädetään arvoon 7,0

1N NaOH:n avulla. Kun on lisätty 996 mg syn-[(metoks-
imino)-2-aminotiatsol-4-yyli]etikkahapon merkaptobentso-
tiatsoliesteriä, suspensiota sekoitetaan 3 tuntia
40°C:ssa ja 3,5 tuntia 50°C:ssa samalla kun pH pide-
tään arvossa 7,0. Jäähdytetään 20°C:een, minkä jälkeen
5 kaikki kiinteä aines poistetaan suodattamalla ja suo-
dos väkevöidään. Muodostuva sakka suodatetaan ja suo-
dosta (pH 7) uutetaan kolmesti etyyliasetaatilla. Vesi-
faasi tehdään happamaksi pH-arvoon 2,5 ja muodostuva
10 sakka suodatetaan. Suodos uutetaan (5 x etyyliasetaat-
ti/n-butanoli = 2/1), uuteliuokset kuivataan MgSO₄:lla,
väkevöidään rotaatiohaiduttimessa ja trituroidaan jään-
nöstä di-isopropyylieetterillä, jolloin saadaan otsik-
koyhdiste. Kun tämä raakatuote liuotetaan vesi/NaHCO₃:een
15 ja suoritetaan käänteisfaasikromatografia (RP-18, eluoin-
ti vedellä), saadaan puhdas tuote.

Vapaan hapon valmistamiseksi liuotetaan 100 mg
natriumsuolaa 4 ml:aan vettä ja tehdään happamaksi
pH-arvoon 2,5 1N HCl:n avulla. Muodostuva vapaa happo
20 suodatetaan pois, pestään vedellä ja kuivataan 5 tun-
nin 20°C:ssa ajan suurtyhjössä. Saadaan valkea jauhe.

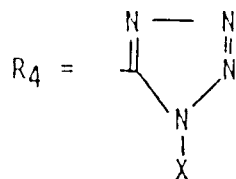
Tämän esimerkin yhdiste voidaan valmistaa myös
analogisesti esimerkin 1 kanssa.

Esimerkki 3: 7-[(metoksikarbonyylimetoksimino)-2-amino-
25 tiatsol-4-yyliasetyyli]-amino-3-desasetoksi-
3-(1-amino-1H-tetratsol-5-yyli)kefalospo-
raanihapon natriumsuola (syn-isomeeri,
yhdiste no. 3) (menetelmä c)

1,92 g syn-[(metoksikarbonyylimetoksimino)-2-
30 aminotiatsol-4-yyli]etikkahappoa ja 2,37 g trifenyylifosfiinia suspendoidaan 40 ml:aan dikloorimetaania
ja 4°C:ssa lisätään 3 g merkaptobentsotiatsolidisulfi-
dia. Tätä suspensiota sekoitetaan 1,5 tunnin ajan 4°C:
ssa, 5 tuntia 20°C:ssa ja vielä 16 tuntia 4°C:ssa ja
35 väkevöidään sitten, jolloin saadaan öljymäinen jäännös.

Tähän lisätään liuos, joka on valmistettu 7-amino-3-desasetoksi-3-(1-amino-1H-tetratsol-5-yyliitio)kefalosporaanihapon natriumsuolasta, 10 ml:sta vettä, 5 ml:sta asetonia ja 12 ml:sta etanolia. Reaktioseosta sekoitetaan 3 tuntia 40°C:ssa ja 1 tunti 45°C:ssa samalla kun pidetään pH arvossa 7,0. Väkevöidään rotaatiohaihduttimessa, minkä jälkeen vesipitoinen jäännös laimennetaan pienellä määrällä vettä ja uutetaan pH:sa 7,0 etyyliasetaatilla. Kun vesipitoinen faasi tehdään happameksi pH-arvoon 3 ja suoritetaan käänteisfaasikromatografia (RP-18, eluointi H₂O/CH₃CN = 95/5) saadaan otsikkoyhdiste.

Analogisesti esimerkkien 1-3 kanssa tai muilla jäljempänä kuvatuilla tavoilla voidaan valmistaa seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet:



Yhdiste no.	R ₁	R ₂	R ₃	X	Konfiguraatio
----------------	----------------	----------------	----------------	---	---------------

4	2-aminotiatsol- 4-yyli	CH ₃	Na	-N=CH-N(CH ₃) ₂	syn
5	"	CH ₃	Na	-N(CH ₃) ₂	syn
6	"	CH ₂ COONa	Na	-NH ₂	syn
7	1H-pyratsol- 3-yyli	CH ₃	Na	-N=CH-C ₆ H ₅	syn
8	"	CH ₃	Na	-NH ₂	syn
9	"	CH ₂ COONa	Na	-NH ₂	syn
10	2-aminotiatsol- 4-yyli	CH ₃	Na	-NH.CO.CH ₃	syn
11	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CCOOCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Na	-NH ₂	syn
12	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CCOOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Na	-NH ₂	syn

Esimerkki 4: 4-[(karboksimetoksimino)-2-aminotiatsol-4-
yyliasetyyli]-amino-3-desasetoksi-3-(1-ami-
no-1H-tetratsol-5-yyllitio)kefalosporaani-
hapon dinatriumsuola (syn-isomeeri, yhdis-
te no. 6) (menetelmä b)

500 mg syn-7-[(metoksikarbonyylimetoksimino)-2-
aminotiatsol-4-yyliasetyyli] amino-3-desasetoksi-3-(1-
amino-1H-tetratsol-5-yyllitio)kefalosporaanihapon natrium-
suolaa liuotetaan 25 ml:aan vettä ja säädetään 4°C:ssa
pH arvoon 12 1N NaOH:n avulla. Kun seosta on pidetty
1 1/4 tuntia 4°C:ssa, ei lähtöainetta ole jäljellä ja
saadulle liuokselle suoritettu käänteisfaasikromatogra-
fia (RP-18, eluointi vedellä) antaa puhtaan otsikko-
yhdisteen.

Analogisella menetelmällä voidaan saada 7-[(1-
karboksi-1-metyyli)etoksimino]-2-aminotiatsol-4-yyli-
asetyyli]-amino-3-desasetoksi-3-(1-amino-1H-tetratsol-
5-yyllitio)kefalosporaanihapon dinatriumsuola (syn-iso-
meeri, yhdiste no. 13).

Esimerkki 5: 7-[(metoksimino)-2-aminotiatsol-4-yyli-
asetyyli]-amino-3-desasetoksi-3-(1-amino-
1H-tetratsol-5-yyllitio)kefalosporaanihapon
pivaloyylioksimetyyliesteri (syn-isomeeri,
yhdiste no. 14)

5,7 g syn-7-[(metoksimino)-2-aminotiatsol-4-yyli-
asetyyli]-amino-3-desasetoksi-3-(1-amino-1H-tetratsol-
5-yyllitio)kefalosporaanihapon natriumsuolaa liuote-
taan 130 ml:aan dimetyyliformamidia ja saatetaan rea-
goimaan lisäämällä tipoitain -10°C:ssa metyylijodidi-
pivalaattia liuotettuna 40 ml:aan dimetyyliformamidia.
Kun reaktioseosta on pidetty 30 minuuttia -10°C:ssa, se
kaadetaan jää/vesi-seokseen ja muodostuva sakka suoda-
tetaan ja pestään vedellä. Kun on kuivattu 15,6 milli-
barin paineessa ja 45°C:ssa, saadaan otsikkoyhdiste
raakatuotteena. Raakatuotetta voidaan saada vielä lisää
uuttamalla suodosta etyyliasetaatilla. Kromatografoi-

taessa yhdistetyt raakatuotteet silikageelillä (eluointi dikloorimetaani/metanoliseoksella, 95/5) saadaan puhdas (HPLC 91 %) tuote.

Esimerkki 6: 7-[(1-karboksi-1-metyyli)etoksimino]-1H-pyratsol-3-yyliasetyyli-amino-3-desasetoksi-3-(1-amino-1H-tetratsol-5-yyli)-kefalosporaanihapon dinatriumsuola (syn-isomeeri, yhdiste no. 15)

5 g syn-7-[(1-tert.-butoksi-1-metyyli)etoksimino]-1H-pyratsol-3-yyliasetyyli-aminokefalosporaanihapon natriumsuolaa ja 1,02 g 1-amino-5-merkaptol-1H-tetratsolia liuotetaan 50 ml:aan vettä ja lisätään kiinteää NaHCO₃:a niin, että pH:ksi tulee 7,0. Liuosta sekoitetaan 16 tuntia 60°C:ssa samalla kun pH pidetään arvossa 7,0. Reaktioseoksen kromatografointi (RP 18, eluointi vedellä ja vesi/etanoliseoksella 9/1) antaa otsikko-yhdisteen yhdessä 7-[(tert.-butoksikarbonyyli-1-metyyli)etoksimino]-1H-pyratsol-3-yyliasetyyli-amino-3-desasetoksi-3-(1-amino-1H-tetratsol-5-yyli)-kefalosporaanihapon natriumsuolan kanssa (syn-isomeeri, yhdiste no. 18).

NMR spektrit

(D₂O, ppm, RT):

Yhdiste Spektri:

25 1 3,55 (q, 2H); 4,44 (q, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,68 (dd, 1H); 6,74 (DMSO) (s, 1H); 7,08 (sb, 2H); 7,62 (m, 4H); 8,00 (m, 2H); 9,37 (s, 1H).

2 3,65 (q, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,23 (q, 2H); 5,20 (d, 1H); (natriumsuola) 5,78 (d, 2H); 7,03 (s, 1H).

30 2 3,83 (s); 4,33 (AB-kvartetti, J~13); 5,13 (d, J~5); 5,79 (vapaa (dxd, J₁~8, J₂~5); 6,75 (s); 6,94 (br,s); 7,24 (br,s); happo) 9,62 (d, J~8). (DMSO)

35 3 3,65 (AB-kvartetti, J~18 päällekkäin 3,82 (s):n kanssa, yhdessä 5H:n kanssa 4,26 (AB-kvartetti, J~14, 2H); 4,89 (s, 2H); 5,24 (d, J~5, 1H); 5,85 (d, J~5, 1H); 7,14 (s, 1H).

NMR spektrit(D₂O, ppm, RT):

Yhdiste	Spektri:
4	3,13 (d, 5H); 3,67 (q, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,22 (q, 2H);
5	5,20 (d, 1H); 5,80 (d, 1H); 7,06 (s, 1H); 8,32 (s, 1H).
5	2,98 (s, 6H); 3,63 (q, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,25 (q, 2H);
	5,22 (d, 1H); 5,80 (d, 1H); 7,04 (s, 1H).
6	3,65 (q, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,60 (s, 2H); 5,22 (d, 1H);
10	5,85 (d, 1H); 7,10 (s, 1H).
7	3,65 (q, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,20 (q, 2H); 5,08 (d, 1H);
	5,72 (q, 1H); 6,68 (d, 1H); 7,40-7,70 (m, 6H); 9,00 (d, 1H).
8	3,62 (q, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,22 (q, 2H); 5,20 (d, 1H);
15	5,82 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 7,81 (d, 1H).
9	3,65 (q, 2H); 4,25 (q, 2H); 4,61 (s, 2H); 5,22 (d, 1H);
	5,87 (d, 1H); 6,75 (d, 1H); 7,80 (d, 1H).
10	2,18 (s, 3H); 3,64 (AB-kvartetti, J~18, 2H); 4,21 (AB-
20	kvartetti, J~14), päällekkäin 4,00 (s):n kanssa, yhdessä 5H:n kanssa; 5,19 (d, J~5, 1H); 5,78 (d, J~5, 1H); 7,03 (s, 1H).
11	1,60 (s); 3,65 (AB-kvartetti, J~18), päällekkäin 3,80 (s):n kanssa, yhdessä 5H:n kanssa 4,25 (AB-kvartetti, J~13, 2H); 5,21 (d, J~5, 1H); 5,82 (d, J~5, 1H);
25	7,05 (s, 1H).
12	1,27 (t, J~7, 3H); 1,60 (s, 6H); 3,65 (AB-kvartetti, J~18, 2H); 4,00-4,50 (q, J~7, päällekkäin AB-kvartetin kanssa, J~13, yhdessä 4H:n kanssa); 5,23 (d, J~5, 1H);
30	5,84 (d, J~5, 1H); 7,07 (s, 1H).
13	1,53 (s, 6H); 3,68 (AB-kvartetti, J~18, 2H); 4,28 (AB-kvartetti, J~14, 2H); 5,23 (d, J~5, 1H), 5,84 (d, J~5, 1H); 7,03 (s, 1H).

- 14 1,17 (s); 3,72 (AB-kvartetti, $J \sim 17$) päällekkäin 3,83
 (DMSO) (s):n kanssa, yhdessä 5H:n kanssa; 4,32 (AB-kvartetti,
 $J \sim 11$, 2H); 5,17 (d, $J \sim 5$, 1H); 5,70-6,00 (AB-kvartetti,
 $J \sim 6$, päällekkäin dxd:n kanssa, $J_1 \sim 5$, $J_2 \sim 8$, yhdessä
 5 3H); 6,74 (s); 6,91 (br, s); 7,13 (br, s); 9,54 (d, $J \sim 8$).
- 15 1,51 (s, 6H); 3,65 (AB-kvartetti, $J \sim 18$, 2H); 4,23 (AB-
 kvartetti, $J \sim 14$, 2H); 5,22 (d, $J \sim 5$, 1H); 5,84 (d, $J \sim 5$,
 1H); 6,75 (d, $J \sim 3$, 1H); 7,78 (d, $J \sim 3$, 1H).
 Tarvittavat kaavan III mukaiset lähtöaineet voi-
 10 daan valmistaa seuraavasti:
- A) 1-bentsylideeniamino-5-merkapto-1H-tetratsoli
 (yhdisteiden 1 ja 7 valmistukseen)
 21 ml vesipitoista natriumbisulfidia lisätään
 tipoittain 60°C:ssa sekoittaen liuokseen, jossa on 10 g
 15 1-bentsylideeniamino-5-kloori-1H-tetratsolia. Kun reaktio-
 seosta on pidetty 25 minuuttia tässä lämpötilassa,
 sen pH säädetään arvoon 3,0 2N HCl:lla ja se haihdute-
 taan tyhjöissä. Jäännös liuotetaan noin 300 ml:aan vet-
 tä, pH säädetään arvoon 7,3 natriumbikarbonaatilla, se-
 20 koitetaan aktiivihiiileen ja suodatetaan. Suodoksen pH
 säädetään arvoon 2,0 6N HCl:lla samalla kun lämpötila
 pidetään 10-12°C:ssa jäädyttämällä.
- Saostuvat kiteet otetaan talteen lasisintterillä
 ja pestään suolahapottomaksi vedellä; sp. 131-135°C.
 25 NMR (CDCl₃ + DMSO): 7,45 (m, 3H); 7,90 (m, 2H); 9,31
 (s, 1H).
- B) 1-amino-1H-tetratsoli-5-tioli
 (yhdisteiden 2, 6, 8, 9, 11, 12 ja 15 valmis-
 tukseen)
- a) Hydratsiiniditiohiilihapon ammoniumsuola
 1 kg hydratsiinihydraattia lisätään sekoitta-
 en 0°C:ssa liuokseen, jossa on 800 g ammoniakkia 7 lit-
 rassa etanolia. Tämän jälkeen lisätään tunnin kuluessa
 lämpötilassa -5°C:sta -10°C:een 1,5 kg rikkihiiltä.
 35 Muodostuva sakka suodatetaan ja kuivataan tyh-
 jöissä huoneen lämpötilassa.

b) Hydratsiiniditiohiilihapon metyyliesteri

2,3 kg hydratsiiniditiohiilihapon ammoniumsuolaa liuotetaan 4 litraan vettä 50°C:ssa ja sekoitetaan 2 litraan etanolia. 1 litra metyylijodidia lisätään tipoit-

5 tain ja sekoittaen 3 tunnin kuluessa 10°C:ssa ja seosta sekoitetaan vielä 2 tuntia -5°C:ssa. Sakan suodattaminen antaa halutun esterin, sp. 80-82°C.

c) 1-amino-1H-tetratsoli-5-tioli

650 g litiumkloridia lisätään annoksittain se-

10 koittaen 45 C:ssa suspensioon, jonka muodostaa 1 kg natriumatsidia 13 litrassa metanolia, ja seosta keitetään palautusjäähdyttään 8 tuntia. Reaktioseos suodattetaan, suodos sekoitetaan 780 g:aan hydratsiiniditiohiilihapon metyyliesteriä, keitetään palautusjäähdyt-

15 täen 30 tunnin ajan ja liuotin poistetaan, jolloin saadaan viskoosi öljy. Tämä laimennetaan 0,5 litralla 1N NaOH:a ja liuosta uutetaan jatkuvasti eetterillä 6 tunnin ajan; johtaen jatkuvasti ilmaa tehdään seos happamaksi pH-arvoon 0 1,4 litralla väkevää suolahappoa

20 1 1/2 tunnin kuluessa. Tämän liuoksen uuttaminen eetterillä 8 tunnin ajan ja eetterifaasin väkevöinti antaa otsikkoyhdisteen, joka isopropanolista uudelleenkiteytyksen jälkeen sulaa 170°C:ssa.

C) 1-dimetyyliamino-1H-tetratsoli-5-tioli

(yhdisteen 5 valmistukseen)

a) N,N-dimetyyliditiokarbatsiinihapon ammoniumsuola

120 g ammoniakkia imeytetään liuokseen, jonka muodostaa 270 g N,N-dimetyylihydratsiinia 2 litrassa etanolia, 0°C:ssa. Tähän lisätään samassa lämpötilassa

30 ja sekoittaen 48 g rikkihiiltä. 4 tunnin reaktioajan jälkeen erotetaan saostuneet kiteet pois ja suodos lisätään sekoittaen noin 10 litraan dietyylieetteriä. Haluttu ammoniumsuola erotetaan lasisintterillä. Sp. 112-120°C.

b) 1,1-dimetyyliiditiokarbatsiinihapon metyyli-
esteri, sp. 86-90°C

ja c) 1-dimetyyliamino-1H-tetratsoli-5-tioli,
sp. 137-138°C

5 NMR(CDCl₃): 3,04(s)

valmistetaan sitten analogisesti esimerkkien B)b) ja
B)c) kanssa.

D) 1-dimetyyliaminometylideeniamino-1H-tetratsoli-
5-tioli (yhdisteen 4 valmistukseen)

10 a) 1-dimetyyliaminometylideeniamino-1H-tetratsoli
Seoksen, jonka muodostavat 32 g 1-amino-1H-
tetratsolia ja 300 ml dimetyyliformamidin dimetyyli-
asetaalia, annetaan seistä huoneen lämpötilassa 3 tun-
tia. Saostuneet kiteet pestään toistuvasti di-isopro-
pyylieetterillä lasisintterillä ja kuivataan tyhjöissä,
15 sp. 88-90°C.

NMR(CDCl₃): 3,0 ja 3,12 (2s, 6H); 8,32 (s, 1H); 8,40
(s, 1H).

20 b) 1-dimetyyliaminometylideeniamino-1H-tetratsoli-
5-tioli

-60°C:ssa lisätään 26 ml n-butyylilitiumin hek-
saaniliuosta tipoittain liuokseen, jossa on 5 g 1-di-
metyyliaminometylideeniamino-1H-tetratsolia 60 ml:ssa
absoluuttista tetrahydrofuraania. 15 minuutin kuluttua
25 lisätään 1,14 g rikkiä.

Reaktioseoksen annetaan lämmitä 45 minuutin ku-
luessa -40°C:een ja se kaadetaan sitten 600 ml:aan
dietyylieetteriä. Kun on sekoitettu 30 minuutin ajan,
jäännös erotetaan lasisintterillä, pestiin kahdesti
30 etyyliasetaatilla ja liuotetaan 100 ml:aan vettä. Tätä
liuosta uutetaan toistuvasti etyyliasetaatilla ja vesi-
faasin pH säädetään arvoon 2 1N HCl:lla. Tätä seosta
uutetaan toistuvasti etyyliasetaatilla ja kuivataan
Na₂SO₄:lla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 109-
35 110°C.

NMR(CDCl₃): 3,12 (s, 6H); 8,20 (s, 1H); 13,0 (s, 1H).

E) 7-amino-3-desasetoksi-3-(1-amino-1H-tetratsol-5-yylytio)kefalosporaanihapon natriumsuola (yhdisteiden 2, 3, 6, 8, 9, 11 ja 12 valmistukseen)

5 23,24 g 7-ACA ja 10 g 1-amino-5-merkaptol-1H-tetratsolia liuotetaan 700 ml:aan vettä säätämällä pH arvoon 7. Liuosta sekoitetaan 6 tuntia 60°C:ssa, jolloin samalla pidetään pH jatkuvasti arvossa 7,0 2N NaOH:n avulla. Jäähdyttämisen jälkeen seosta uutetaan
10 kolmesti pH:ssa 7 etyyliasetaatilla ja vesifaasi tehdään sitten happamaksi pH-arvoon 2,7 6N HCl:n avulla. Uutettaessa (4 x etyyliasetaatti ja 4 x etyyliasetaatti/n-butanoli = 3/1) ainoastaan reagoimaton 1-amino-5-merkaptol-1H-tetratsoli menee orgaaniseen faasiin.

15 Kun tetratsoli on poistettu haihdutetaan happopitoinen vesi rotaatiohaihduttimessa 16 millibarin paineessa ja raakatuotteena saatua happoa uutetaan metanolilla. Sekä suodos että jäännös sisältävät lopputuotetta ja ne liuotetaan yhdessä H₂O/NaHCO₃:een ja kromatografoidaan kahdesti (käänteisfaasi RP 18, eluointi vedellä). Otsikkoyhdiste saadaan lyofilisoinnin jälkeen.

¹H-NMR-spektri (D₂O): 3,63 (AB-kvartetti, J~18,24);
4,25 (AB-kvartetti, J~13,2H); 4,75
25 (d, J~4,1H); 5,05 (d, J~4,1H).

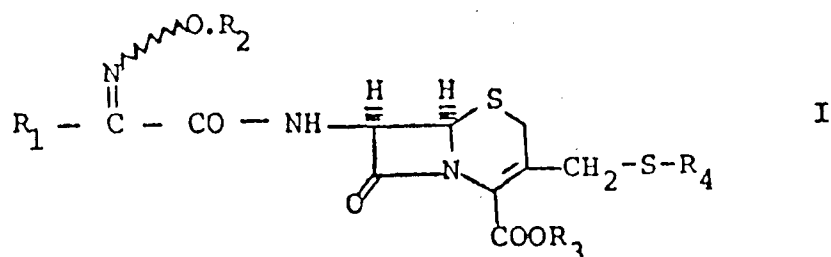
F) 7-amino-3-desasetoksi-3-(1-asetamido-1H-tetratsol-5-yylytio)kefalosporaanihapon Na-suola (yhdisteen 10 valmistukseen)

20 ml booritrifluoridieetteraattia lisätään ti-
30 poittain 30 minuutin kuluessa suspensioon, jonka muodostavat 2,7 g 7-ACA ja 1,4 g 1-amino-1H-tetratsoli-5-tiolia 30 ml:ssa jääetikkaa. Seosta sekoitetaan 5 tuntia 45°C:ssa, kaadetaan 60 ml:aan jää/vesi-seosta ja säädetään pH-arvoon 3,5 lisäämällä ammoniakin metanoliliuosta samalla jäähdyttäen. Sakka suodatetaan, pestään
35

- vedellä ja metanolilla ja liuotetaan 5 %:iseen natrium-
bikarbonaattiin. Kromatografointi silikageeli RP 18:lla
(eluointi vedellä) ja sopivien fraktioiden jäädytyskui-
vaus antaa otsikkoyhdisteen, IR(KBr): 3421, 3375,
5 1753, 1643, 1596, 1407, 1355, 1289, 1238, 1200, 1101
cm⁻¹.
NMR(D₂O): 5,05 (d, 5Hz, 1H); 4,78 (d, 5Hz, 1H); 4,38 (d, 14Hz,
1H); 4,08 (d, 14Hz, 1H); 3,78 (d, 18Hz, 1H); 3,42
(d, 18Hz, 1H); 2,2 (s, 3H).
- 10 G) 1-amino-1H-tetratsoli-5-tioli
5,47 g tiokarbatsiinihapon 0-4-tolyyliesteriä,
75 ml metanolia ja 2,15 g natriumatsidia keitetään pa-
lautusjäähdyttään 2 tuntia samalla sekoittaen. Sen jäl-
keen reaktioseos väkevöidään, huuhdotaan 50 ml:lla
15 vettä ja uutetaan sitten kolmesti eetterillä. Vesifaasi
väkevöidään ja kiinteä mutta ei täysin kuiva jäännös
otetaan etanoliin sekoittaen 80°C:ssa. Saatu suspensio
jäähdytetään, sekoitetaan ja suodatetaan. Etanolipesun
ja kuivaamisen jälkeen saadaan otsikkoyhdiste natrium-
20 suolanaan. Sp. 220-225°C.

Patenttivaatimukset

1. Yhdisteet, joilla on kaava I



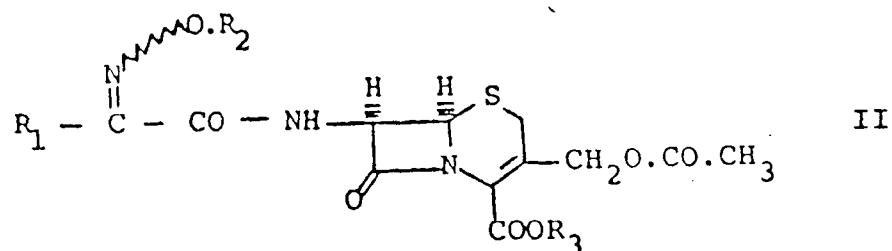
jossa R_1 tarkoittaa 2-aminotiatsol-4-yyliä tai 1H-pyratsol-3-yyliä, R_2 tarkoittaa vetyä, alkyylä, karboksialkyylä, alkoksikarbonyylialkyylä, hydroksi-
 15 alkyylä, syaanialkyylä tai karbamoyylialkyylä, R_3 tarkoittaa vetyä, pivaloyylioksimetyyliä, helposti poistettavissa olevaa esteriryhmää tai kationia ja R_4 tarkoittaa mahdollisesti substituoitua aminotetratsolyyliä, sekä niiden suolat.

20 2. 7-[(metoksimino)-2-aminotiatsol-4-yyliasetyyli]amino-3-desasetoksi-3-(1-amino-1H-tetratsol-5-yylytio)kefalosporaanihappo tai sen suola.

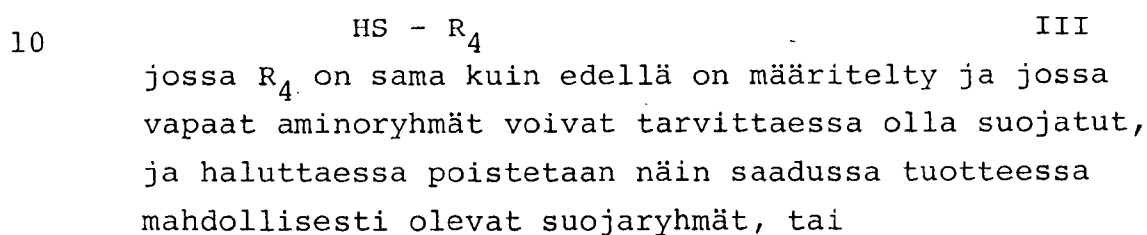
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on syn-isomeeri.

25 4. Menetelmä patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

a) silloin, kun R_2 on muu kuin alkoksikarbonyylialkyyli ja R_3 tarkoittaa vetyä tai kationia, saate-
 30 taan yhdiste, jolla on kaava II

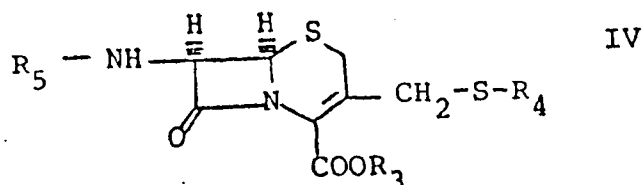


jossa R , R_2 ja R_3 ovat samat kuin kaavan I yhteydessä on määritelty, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



15 b) silloin, kun R_2 tarkoittaa karboksialkyyliä,
hydrolysoidaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste,
jossa R_2 tarkoittaa alkoksikarbonyylialkyyliä tai
karbamoyylialkyyliä, tai

c) silloin, kun R_2 on muu kuin karboksialkyyli,
20 saatetaan yhdiste, jolla on kaava IV



jossa R_3 ja R_4 ovat samat kuin edellä on määritelty ja R_5 tarkoittaa vetyä tai aminon suojaryhmää, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava V



35 jossa R_1 on sama kuin edellä ja R_2' tarkoittaa samaa kuin R_2 lukuunottamatta karboksialkyyliä, tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa; ja haluttaessa muutetaan

näin saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 tarkoittaa vetyä ja/tai R_2 tarkoittaa karboksialkyyliä, esterikseen tai suolakseen ja haluttaessa poistetaan ryhmänä R_3 tai ryhmässä R_2 mahdollisesti oleva esteriryhmä; ja näin saadut kaavan I mukaiset yhdisteet otetaan talteen vapaina yhdisteinä tai haluttuina suoloinaan.

5. Farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että se sisältää patenttivaatimuksessa 1 määritellyä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen kemoterapeuttisesti hyväksyttävää suolaa yhdessä kemoterapeuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan kanssa.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on kaava I, tai sen kemoterapeuttisesti hyväksyttävä suola käytettäväksi, farmaseuttisena aineena.

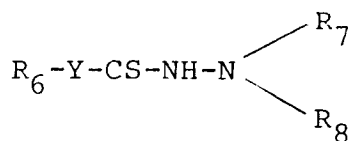
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on kaava I, tai sen kemoterapeuttisesti hyväksyttävä suola käytettäväksi antibakteerisesti aktiivisena antibioottina.

8. Yhdiste, jonka kaava on



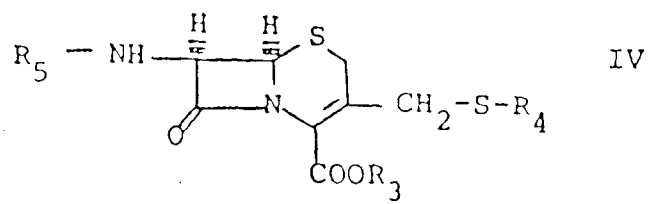
jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin kaavassa I.

9. Menetelmä patenttivaatimuksessa 8 määritellyn, kaavan III mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yhdiste, jonka kaava on



jossa R_6 on poistuva ryhmä ja R_7 ja R_8 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyä tai mahdollisesti substituoitua alkyyliä, aryyliä tai asyyliä tai yhdessä mahdollisesti substituoitua alkylideeniä tai arylideeniä, saatetaan reagoimaan metalliatsidin kanssa.

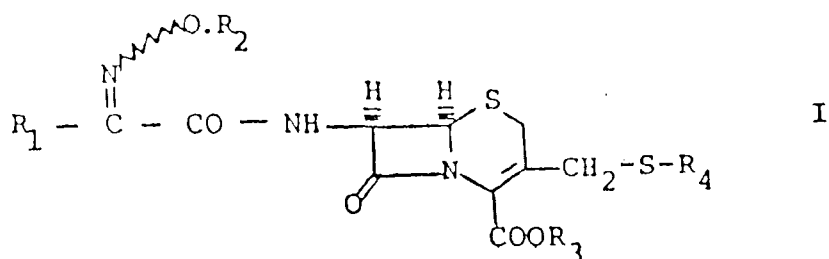
10. Yhdiste, jonka kaava on



- 5 jossa R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja R_5 on vety tai aminosuojaryhmä.

Patentkrav

1. Föreningar med formeln I



där

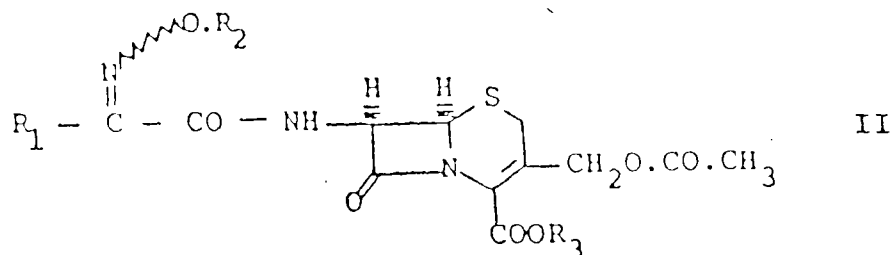
R_1 betecknar 2-aminotiazol-4-yl eller 1H-pyrazol-3-yl,
 R_2 betecknar väte, alkyl, karboxialkyl, alkoxikarbonyl-
 15 alkyl, hydroxialkyl, cyanoalkyl eller karbamoylalkyl,
 R_3 betecknar väte, pivaloyloximetyl, en lätt
 avlägsningsbar estergrupp eller en katjon, och
 R_4 betecknar eventuellt substituerad aminotetrazolyl,
 och salter därav.

20 2. 7-[(metoximino)-2-aminotiazol-4-yl-acetyl]-
 amino-3-desacetoxy-3-(1-amino-1H-tetrazol-5-yl-tio)-
 cefalosporansyra eller ett salt därav.

3. Förening enligt patentkravet 1 eller 2,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att det är i
 25 syn-isomerform.

4. Sätt att framställa en förening enligt något
 av patentkraven 1 till 3, k ä n n e t e c k n a t
 därav, att man

a) när R_2 är annat än alkoxikarbonylalkyl och
 30 R_3 betecknar väte eller en katjon, låter en förening
 med formeln II



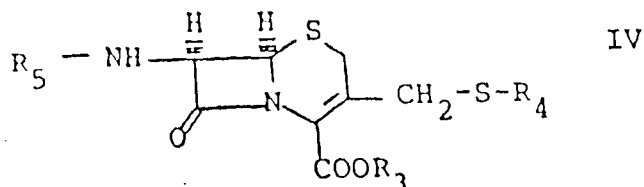
där R_1 , R_2 och R_3 är som definierats för formeln I, reagera med en förening med formeln III



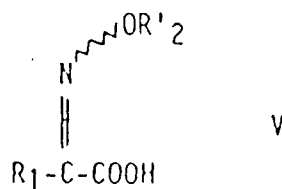
där R_4 har den ovan angivna definitionen, och i vilka varje fri aminogrupp vid behov kan vara skyddad, och om så erfordras avlägsnar varje eventuell skyddsgrupp i den sålunda erhållna produkten eller

b) när R_2 betecknar karboxialkyl, hydrolyserar motsvarande förening med formeln I, där R_2 betecknar alkoxikarbonylalkyl eller karbamoylalkyl, eller

c) när R_2 är annat än karboxialkyl, låter en förening med formeln IV



där R_3 och R_4 har den ovan angivna definitionen och R_5 betecknar väte eller en aminoskyddsgrupp, reagera med en förening med formeln V



där R_1 har den ovan angivna definitionen och R_2' har samma betydelse som R_2 med undantag av karboxialkyl, eller ett reaktivt derivat därav;

och om så önskas omvandlar en sålunda erhållen förening med formeln I, där R_3 betecknar väte och/eller R_2 betecknar karboxialkyl, till en ester eller ett salt därav, eller om så önskas avlägsnar en som R_3 eller på R_2 eventuellt närvarande estergrupp, och utvinner de sålunda erhållna föreningarna med formeln I i fri form eller i form av ett salt allt efter behov.

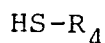
5. Farmaceutisk komposition,

k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller en förening med formeln I enligt patentkravet 1 eller ett kemoterapeutiskt godtagbart salt därav tillsammans med ett kemoterapeutiskt godtagbart spädningsmedel eller en kemoterapeutiskt godtagbar bärare.

6. Förening med formeln I enligt patentkravet 1 eller ett kemoterapeutiskt godtagbart salt därav för användning som farmaceutikum.

7. Förening med formeln I enligt patentkravet 1 eller ett kemoterapeutiskt godtagbart salt därav för användning som antibakteriellt aktivt antibiotikum.

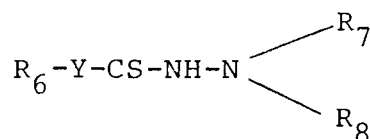
8. Förening med formeln III



III

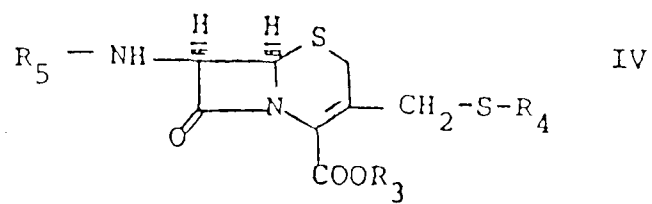
där R_4 har den för formeln I angivna definitionen.

9. Sätt att framställa en förening med formeln III enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att man låter en förening med formeln



där R_6 är en lämnande grupp, och R_7 och R_8 oberoende är väte eller eventuellt substituerad alkyl, aryl eller acyl eller tillsammans eventuellt substituerad alkyliden eller aryliden, reagera med en metallazid.

10. Förening med formeln IV



- 5 där R_3 och R_4 har den för formeln I angivna innebörden och R_5 är väte eller en aminoskyddsgrupp.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI P66618 (107D 501/20),
P67384 (107D 501/20)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

13,2-87 Alex. Ch. Helleman-Sjöblom

Allekirjoitus