

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 762895 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 762895

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 11.10.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 11.10.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 14.04.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

13.10.1975 GB 7541887

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Beecham Group Limited, Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ponsford, Roger John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Howarth, Thomas Trefor, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Stirling, Irene, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Menetelmä klavulaanihappoamiinien valmistamiseksi

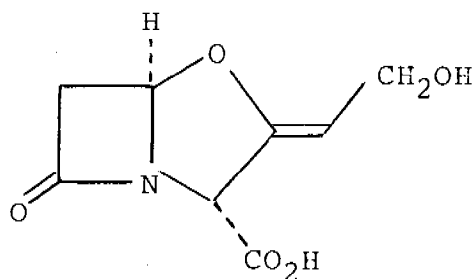
Förfarande för framställning av klavulanssyraaminer

BEECHAM GROUP LIMITED, Beecham House, Great West Road, Brentford,
Middlesex, Iso-Britannia

Menetelmä klavulaanihappoamiinien valmistamiseksi - Förfarande
för framställning av klavulansyraaminer

Tämä keksintö kohdistuu menetelmään klavulaanihappoamiinien ja nii-
den suolojen sekä estereiden valmistamiseksi, jotka ovat bakteerien-
vastaisia aineita, joilla myös on β -laktamaasia^{a)} inhiboiva vaikutus,
(sekä niitä sisältäviin farmaseuttisiin seoksiin.)

Belgialaisessa patentissa n:o 827926 on mm. selostettu klavulaani-
happoa, jolla on kaava (1):

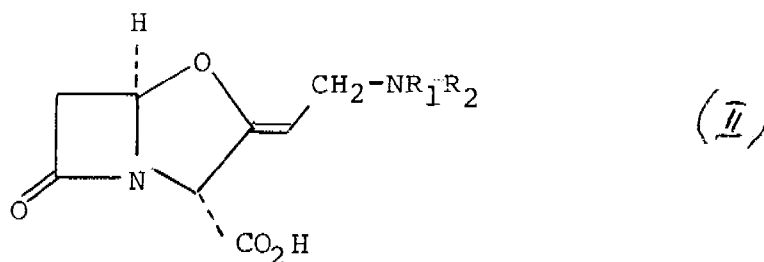


I
(1)

sekä sen suoloja ja estereitä. Klavulaanihapon on osoitettu olevan
käyttökelpoinen bakteerienstain aine, jolla on β -laktamaasia
inhiboivia ominaisuuksia, jonka ansiosta se lisäksi penisilliinien
ja kefalosporiinien bakteerienstain vaikutusta monia gram-nega-
tiivisia ja gram-positiivisia bakteereja vastaan. Nyt on löydetty

toinen yhdisteryhmä, jolla on bakteerienvastainen sekä β -laktamaasia inhiboiva vaikutus, mutta jolla on toinen aktiviteettikirjo kuin klavulaanilahapolla ja sen suoloilla.

Tämän keksinnön ^{kohteena} ~~tarkoituksena~~ on ~~ajkaansaada~~ menetelmä sellaisten yhdisteiden ja niiden suolojen sekä estereiden valmistamiseksi, joilla on kaava (II):



jossa R_1 on korkeintaan 14 hiiliatomia sisältävä inertti orgaaninen ryhmä ja R_2 on korkeintaan 16 hiiliatomia sisältävä inertti orgaaninen ryhmä, jolloin ryhmä NR_1R_2 sisältää korkeintaan 22 hiiliatomia.

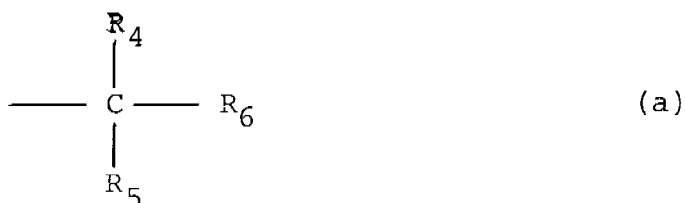
Tässä yhteydessä käytettynä sanonnalla "inertti orgaaninen ryhmä" tarkoitetaan mitä tahansa sellaista orgaanista ryhmää, joka itsessään on pysyvä ja joka ei sisällä mitään toiminnallisia ryhmiä, joka aiheuttaisi kaavan (II) ^{mukaisen} yhdisteen β -laktaamirenkaan rikkoutumisen. Tällaiset ryhmät eivät sisällä voimakkaita elektronia poistavia ryhmiä, jotka olisivat siten sijoittuneita, että ne estäisivät kaavan (III) ^{mukaisista}



amiinia olemasta riittävän emäksinen kaavan (I) ^{mukaisen} yhdisteen karboksyyli-ryhmän suolan muodostamiseksi eivätkä ne sisällä substituentteja, jotka tekisivät kaavan (III) ^{mukaisen} amiinin pysymättömäksi. Ryhmät R_1 ja R_2 ovat tavallisesti sellaisia, että kaavan $\text{H} \times \text{NR}_1\text{R}_2$ ^{mukaisen} amiinin konjugaattihapolla on pKa-arvo 7,0 - 11,2 ja edullisesti 8 - 10.

R_1 sisältää edullisesti korkeintaan 8 hiiliatomia. Edullisimmin R_2 sisältää korkeintaan 14 hiiliatomia. Edullisimmillaan ryhmä $NR_1 R_2$ sisältää korkeintaan 16 hiiliatomia. R_1 on edullisesti hiilivetyryhmä (kuten alkyyli, alkenyyli, fenyylialkyyli, fenyylialkenyyli tai sentapainen), joka mahdollisesti on inertisti substituoitu halogeenilla, ryhmällä OH, OR₃, O.CO₂R₃, SR₃, COR₃ tai sentapaisella, jossa R_3 on korkeintaan 8 hiiliatomia sisältävä hiilivetyryhmä.

Erityisen edullisesti R_1 on ryhmä, jolla on ^{rakenne}alakaava (a):



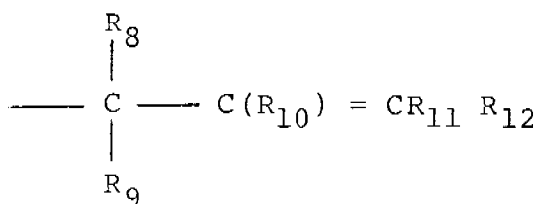
jossa R_4 on vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, R_5 on vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä ja R_6 on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä.

Edullisimmin R_4 on vetyatomi. Edullisimmillaan R_5 on vetyatomi.

Tässä yhteydessä käytettynä sanonta "mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä" tarkoittaa fenyyli-ryhmää tai sellaista fenyyli-ryhmää, joka on substituoitu halogeenilla, ryhmällä OH, OR₇, OCOR₇, CO₂R₇ tai COR₇, jossa R₇ on korkeintaan 7 hiiliatomia sisältävä hiilive-tyryhmä ja edullisimmin sanonta tarkoittaa fenyyli-ryhmää tai sel-laista fenyyli-ryhmää, joka on substituoitu halogeenilla, C_{1-4} -alkyy-lillä, C_{1-4} -alkoksilla tai hydroksyyllillä.

Erityisen sopiva ^{ryhmeen kaavan}alakaavan (a) mukainen ryhmä on bensyyli, metoksi-bensyyli tai klooribensyyli, erityisesti bensyyli-ryhmä.

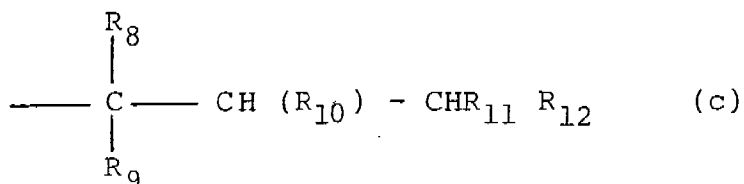
R_1 on lisäksi edullisesti ryhmä, jolla on ^{rakenne}alakaava (b):



jossa kukin ryhmistä $R_8 - R_{11}$ toisistaan riippumatta on vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä ja R_{12} on C_{1-4} -alkyyli-ryhmä tai mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä tai vetyatomi.

Edullisimmin kukin ryhmistä $R_8 - R_{11}$ on toisistaan riippumatta vety-atomi tai metyyli-ryhmä. Edullisimmin kukin ryhmistä $R_9 - R_{11}$ on toi-sistaan riippumatta vetyatomi. Edullisimmin R_{12} on vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä.

R_1 on lisäksi erityisen edullisesti ryhmä, jolla on ^{rakenne}alakaava (c)



jossa $\text{R}_8 - \text{R}_{12}$ tarkoittavat samaa kuin ^{rakennekaavassa} alakaavassa (b).

Erityisen edullisesti R_2 on sellainen ryhmä, kuin kaavoissa (a), (b) ja (c) yllä on selostettu soveltuvaksi ryhmälle R_1 . Ryhmällä R_2 ei tarvitse olla samaa arvoa kuin ryhmällä R_1 vaikka tämä joskus on sopivaa.

Muita erityisen sopivia ryhmiä R_2 ovat ne, joilla on alakaava (d)

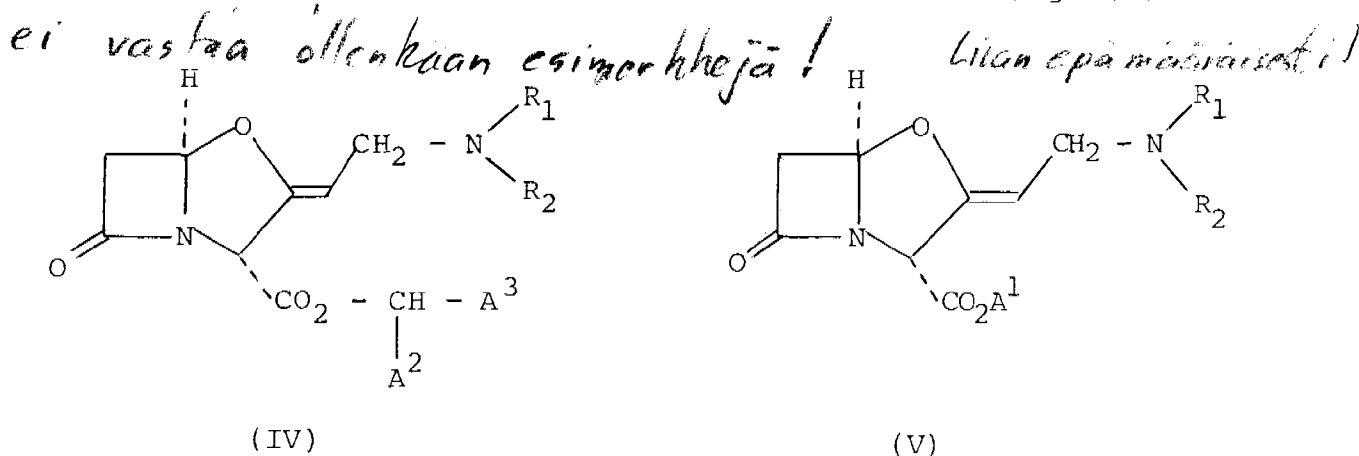


jossa R_{13} on vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä ja R_{14} on 1-14 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu ryhmillä OH , OR_{15} , OCOR_{15} tai COR_{15} , jossa R_{15} on korkeintaan 8 hiiliatomia sisältävä hiilivetyryhmä.

Kun R_{13} on vetyatomi on edullista, että R_{14} ei ole metyyli-ryhmä.

Erityisen edullisia alakaavan (d) ryhmiä ovat isopropyyli, 2-hydroksietyyli, 2-hydroksipropyyli, etyyli, 2-asetoksietyyli, 2-metoksietyyli ja sentapaiset ryhmät.

Sopivilla kaavan mukaisilla estereillä on kaavat (IV) ja (V):



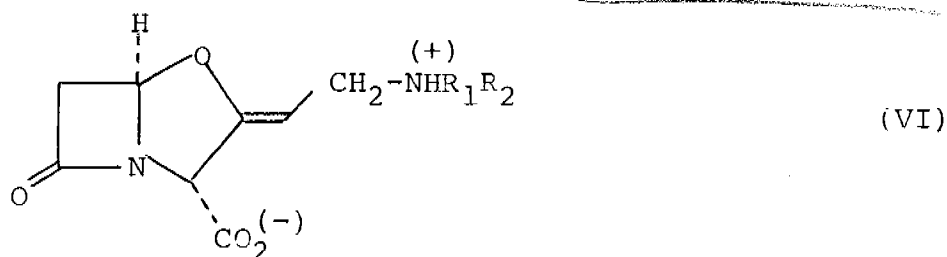
sekä niiden happoadditiosuolat, jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (II) ja A^1 on 1-8 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla tai ryhmällä, jolla

on kaava OA^4 , $OCOA^4$, SA^4 , SO_2A^4 , jossa A^4 on korkeintaan 6 hiiliatomia sisältävä hiilivetyryhmä; A^2 on vetyatomi, korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tai fenyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla tai ryhmällä A^5 tai OA^5 , jossa A^5 on korkeintaan 6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä; ja A^3 on fenyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla tai ryhmällä A^5 tai OA^5 , jossa A^5 on korkeintaan 6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä.

Sopivia happoadditiosuoloja ovat ne, jotka on muodostettu farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa, jotka tunnetusti soveltuvat muodostamaan suoloja penisilliinien tai kefalosporiinien estereiden kanssa, jotka sisältävät emäksisen ryhmän.

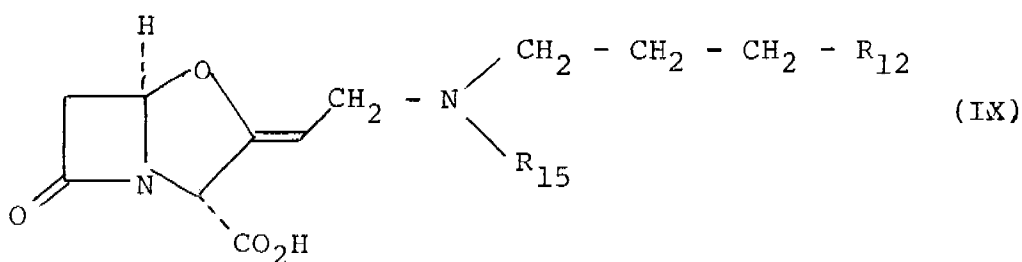
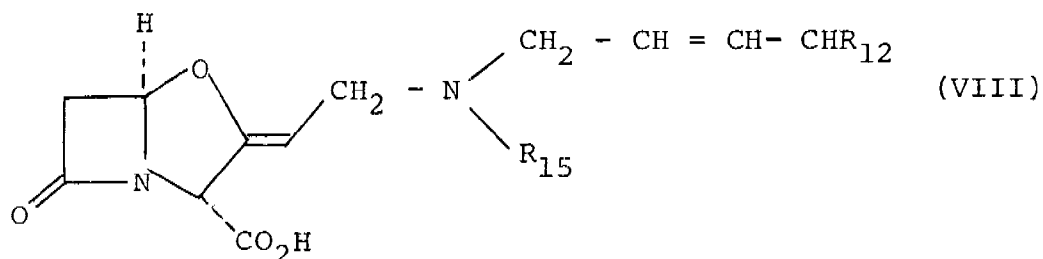
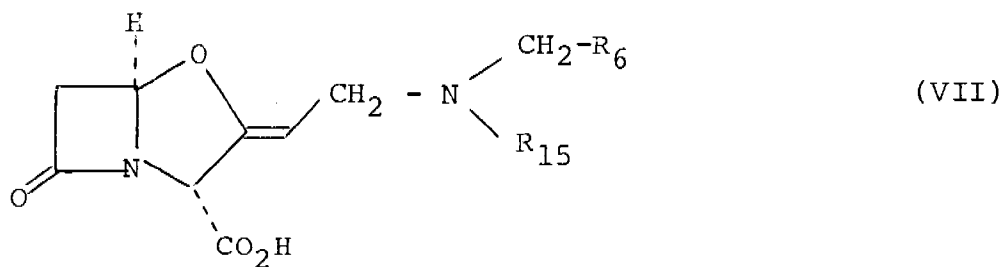
Eräs sopiva esterien ryhmä on lisäksi ne, jotka helposti hydrolysoituvat elävässä elimistössä. Belgialaisessa patentissa n:o 827926 on selostettu tällaisia elävässä elimistössä hydrolysoituvia estereitä. Sopivia elävässä elimistössä hydrolysoituvia estereitä ovat ftalidyyli, asetoksimetyyli, pivaloyylioksimetyyli, α -asetoksietyyli, etoksikarbonyylioksimetyyli, α -etoksikarbonyylioksimetyyli ja sentapaiset esterit.

Ei-esteröityinä tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tavallisesti suolan muodossa. Nämä suolat ovat edullisesti amfoteerisia ionisuoloja, joilla on kaava (VI).



Muita kaavan (II) yhdisteiden suoloja ovat ne, jotka on muodostettu farmaseuttisesti hyväksyttävien suolaa muodostavien ionien kanssa, kuten on selostettu belgialaisessa patentissa n:o 827920, ja myös ne jotka on muodostettu farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa. Nämä muut suolat eivät muodosta keksinnön suosittua suoritustumuotoa.

Yllä olevasta ilmenee, että määrätyillä tämän keksinnön mukaisilla erityisen edullisilla yhdisteillä on kaavat (VII - IX)



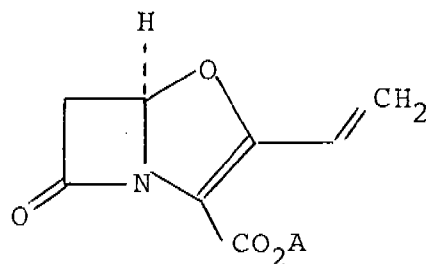
sekä niiden elävässä elimistössä hydrolysoituvat esterit, joissa ^{tarkennet kaava (II)} ~~alakaavassa~~ ^{alakaavassa} (a), (b) ja (c) ja ^{alakaavassa} ~~alakaavassa~~ (d).
 R_6 ja R_{12} tarkoittavat samaa kuin R_{15} on $CH_2 R_6$, $CH_2 CH: CHR_{12}$, $CH_2 - CH_2 - CH_2 - R_{12}$ tai $CHR_{13} R_{14}$, jossa R_{13} ja R_{14} tarkoittavat samaa kuin alakaavassa (d).

Kaavan (VII) mukaiset yhdisteet voivat olla erityisen tehokkaita inhiboimaan gram-positiivisten bakteerien tuottamia β -laktamaaseja.
 2 Kaavan (VII) ja (IX) mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia β -laktamaasia inhiboivan laajan kirjonsa ansiosta.

^{kohteen on} Tämän keksinnön tarkoituksena on aikaansaada ^{mukaisen} menetelmä kaavan (II) yhdisteiden ja niiden suolojen sekä estereiden valmistamiseksi, jolloin amiini, jolla on kaava (III)



jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (II), saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (X).

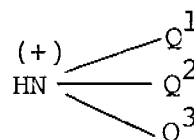
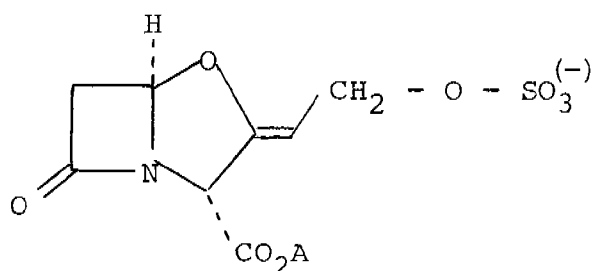


(X)

jossa CO_2A on esteriryhmä, minkä jälkeen siten muodostunut yhdiste haluttaessa saatetaan reagoimaan vastaavaksi karboksyylihapoksi tai suolaksi.

eri menetelmiä ✓

Kaavan (X) dieeni voidaan muodostaa ennen reaktiota kaavan (III) *mukaisen* amiinin kanssa tai se voidaan valmistaa paikan päällä. Sopiva menetelmä dieenin valmistamiseksi paikan päällä on korvata sulfaatti- tai karboksylaattiryhmä yhdisteessä, jolla on kaava (XI) tai (XII)



(XI)

(XII)

jossa A tarkoittaa samaa kuin kaavassa (X), Q^1 , Q^2 ja Q^3 ollessa sellaisia ryhmiä, että $\text{NQ}^1 \text{Q}^2 \text{Q}^3$ on tertiäärinen amiini ja Q^4 on orgaaninen ryhmä.

Kaavan (III) *mukaisen* amiinin reaktio kaavan (X), (XI) tai (XII) *mukaisen* yhdisteen kanssa suoritetaan edullisesti aprotolisessa liuottimessa, kuten asetonitriilissä, dimetyyliformamidissa tai muussa samanlaisessa liuottimessa lämpötilassa, joka ei ole liian alhainen tai korkea, esimerkiksi lämpötilassa välillä -10°C ja 50°C , tavallisimmin välillä -5°C ja 25°C ja sopivimmin alueella $0-20^\circ\text{C}$.

Yksi tai useampi ryhmistä Q^1 , Q^2 ja Q^3 on edullisesti C_{1-6} -alkyyli-

ryhmä, kuten metyyli- tai etyyli-ryhmä.

Q^4 on edullisesti C_{1-4} -alkyyli-, bensyyli-, dikloorimetyyli- tai sentapainen ryhmä.

Usein on edullista käyttää kaavan (X) ^{mukaista} edeltäkäsien muodostettua dieeniesteriä eikä muodostaa sitä paikan päällä.

Kun kaavan (XI) tai (XII) ^{mukaista} yhdistettä käytetään tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä tietynasteinen lähtevän ryhmän suora korvaaminen amiinilla voi tapahtua, mutta uskotaan, että yleensä suurin osa halutusta yhdisteestä ja mahdollisesti haluttu yhdiste kokonaisuudessaan muodostuu dieenin kautta.

*toistuvasti
vrt PL 108
2* Tämän keksinnön tarkoituksena on myös aikaansaada ^{mukaista} menetelmä kaavan (II) happojen ja niiden karboksylaattisuolojen valmistamiseksi, jolloin kaavan (II) ^{mukaisen} yhdisteen vastaava esteri de-esteröidään ja haluttaessa saatetaan karboksyyli-ryhmä samanaikaisesti tai jälkeinpäin reagoimaan suolaksi.

De-esteröinti voidaan aikaansaada tavanomaisilla hellillä menetelmillä, kuten hydraamalla tai lievällä emäksisellä hydrolyysillä.

Sopivia kaavan (XI) ^{suoralla hajoamisella} mukaisen yhdisteen hydrattavia ^{lohkaisella} estereitä ovat bensyyli ja sentapaiset esterit. Tällaiset esterit voidaan halkaista hydraamalla käyttäen alhaista tai keskisuurta vetypainetta, esimerkiksi noin 1 ilmakehää suurin piirtein ympäristön lämpötilassa, esim. noin 12 - 20°C:ssa tavanomaisessa inertissä liuottimessa, esim. etanolissa.

Jos emästä on läsnä voi muodostua emäksinen suola. Tavallisesti mitään emästä ei ole läsnä ja tuloksena saadaan amfoteerinen suola.

Sopivia emäksellä hydrolysoitavia estereitä ovat asetoksimetyyli, ftalidyli ja sentapaiset esterit, jotka hydrolysoituvat, kun niitä pidetään vesipitoisessa väliaineessa pH-arvossa 7 - 8,5. Tällaiset reaktiot voivat tapahtua nopeasti, esim. 10-60 minuutissa. Edullisimmin nämä reaktiot tapahtuvat liuottimessa, joka on vesi tai vesi yhdessä orgaanisen liuottimen, kuten tetrahydrofuraanin kanssa. Reaktio tapahtuu tavallisesti riittävän nopeasti 5-20°C:ssa. pH voidaan pitää

oikealla tasolla huolellisella emäslisäyksellä. Tämä on tavallises-
ti vähemmän sopiva menetelmä esterin pilkkomiseksi kuin hydraus.

^{mukaisia}
Kaavan (II) yhdisteitä, joissa molemmat tai toinen ryhmistä R_1 ja R_2 on ^{reaktiivinen} alakaavan (c) mukainen ryhmä, kuten yllä on selostettu, voidaan valmistaa pelkistämällä vastaava yhdiste, joka sisältää vastaa-
van alakaavan (b) mukaisen ryhmän. Tällaiset reaktiot suoritetaan tavallisesti hydraamalla siirtymäalkuainemetallikatalysaattorin läsnäollessa tavanomaiseen tapaan.

Keksinnön tarkoituksena on myös aikaansaada farmaseuttisia seoksia, jotka sisältävät keksinnön mukaisesti valmistettua yhdistettä sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

Keksinnön piiriin kuuluvat seokset, jotka ovat suun kautta otettavassa, ulkonaisesti tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti käytettäväksi soveltuvassa muodossa ja joita voidaan käyttää nisäkkäiden, ihminen mukaanluettuna, infektioiden hoidossa.

Tämän keksinnön seosten sopivia muotoja ovat tabletit, kapselit, voiteet, siirapit, suspensiot, liuokset, uudestaan kokoonpantavat jauheet ja ruiskutettaviksi sopivat steriilit muodot. Tällaiset seokset voivat sisältää tavanomaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä aineita, kuten laimennusaineita, sideaineita, väriaineita, makuaineita, säilöntäaineita, hienonnusaineita ja sentapaisia tavanomaisen farmaseuttisen käytännön mukaisesti antibioottien valmistukseen perehtyneelle ammattimiehelle hyvin tunnetulla tavalla.

Kaavan (II) yhdisteen suolojen ruiskutettavat seokset ovat erityisen sopivia, koska korkeita pitoisuuksia kaavan (II) yhdistettä kudoksissa voi esiintyä ruiskeen antamisen jälkeen. Tämän keksinnön erään erityisen edullisen piirteen mukainen seos on siten kaavan (II) yhdisteen suola steriilissä muodossa.

Annosyksikköseokset, jotka sisältävät kaavan (II) yhdistettä tai sen suolaa tai esterä, joka soveltuu suun kautta annettavaksi, muodostaa tämän keksinnön erään suositun lisäpiirteen.

Kaavan (II) yhdiste tai sen suola tai esteri voi esiintyä seoksessa sen ainoana terapeuttisena aineena tai esiintyä yhdessä muiden terapeuttisten aineiden, kuten β -laktaamiantibiootin kanssa. Sopivia

Tarpeet!

tämän keksinnön seoksiin liitettäviä β -laktaamiantibiootteja ovat bensyylipenisilliini, fenoksimetyylipenisilliini, karbenisilliini, atsidosilliini, propisilliini, ampisilliini, amoksisilliini, episilliini, tikarsilliini, sykلاسilliini, kefatriatsiini, pirbenisilliini, α -sulfonyylioksibensyylipenisilliini, kefaloridiini, kefalotiini, kefatsoliini, kefaleksiini, kefoksitiini, kefasetriili, kefamandoli, nafaatti, kefapiriini, kefradiini, 4-hydroksikefaleksiini, kefaparoli, kefaloglysiini ja muut hyvin tunnetut penisilliinit ja kefalosporiinit tai niiden ^{valtuudet} esiasteet kuten hetasilliini, metampisilliini, 4-asetoksiampisilliini, bensyylipenisilliinin, ampisilliinin, amoksisilliinin tai kefaloglysiinin asetoksimetyyli-, etoksi-karbonyylioksimetyyli-, pivaloyylioksimetyyli- tai ftalidyyliesterit tai karbenisilliinin tai tikarsilliinin fenyyli-, tolyyli- tai indanyyli- α -esterit tai sentapaiset.

Tällaisia yhdisteitä käytetään usein suolan tai hydraatin muodossa.

Jos seoksessa oleva penisilliini tai kefalosporiini ei sovellu suun kautta annettavaksi käytetään seosta luonnollisesti ruansulatuskanavan ulkopuolisesti.

Ollessaan läsnä farmaseuttisessa seoksessa yhdessä β -laktaamiantibiootin kanssa, voi läsnäolevan kaavan (II) ^{mukaan} yhdisteen tai sen suolan tai esterin suhde läsnäolevaan β -laktaamiantibioottiin vaihdella hyvin laajoissa rajoissa, esim. välillä 10:1 ja 1:3 ja edullisesti välillä 5:1 ja 1:2, esimerkiksi 3:1 - 1:1.

Annosyksikkömuodossa läsnä olevien bakteereja tappavien aineiden kokonaismäärä on tavallisesti 50-1500 mg ja edullisesti 100-1000 mg.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää infektioiden hoitoon mm. hengitysteissä, virtsatiehyeissä ja pehmeissä kudoksissa sekä karjan utaretulehduksissa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan tavallisesti 50-3000 mg hoitopäivää kohti, mutta tavallisemmin 100-1000 mg keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan päivää kohti, esim. 1-6 annoksena, tavallisesti 2-4 annoksena.

Tämän keksinnön mukaisissa synergistisissä seoksissa penisilliiniä tai kefalosporiinia on tavallisesti läsnä korkeintaan tai suurin

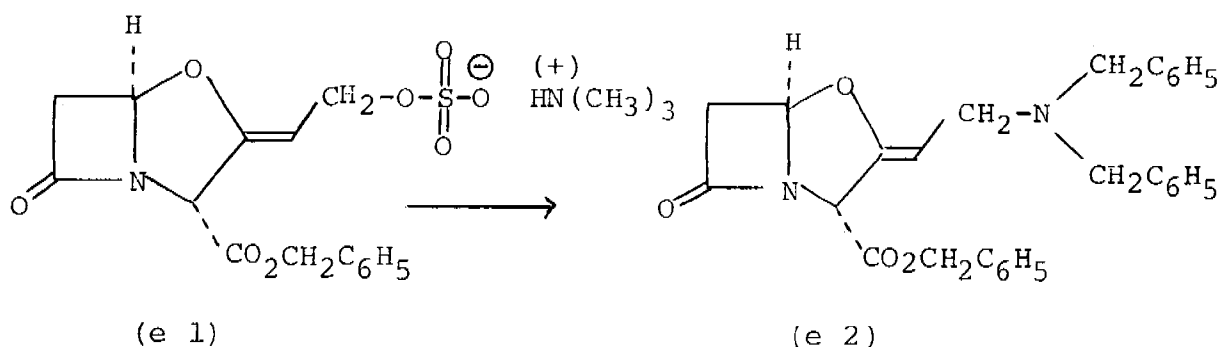
piirtein tavanomaisesti käytetty määrä.

Keksinnön mukaiset erityisen edulliset seokset sisältävät 150-1000 mg amoksisilliinia, ampisilliinia tai näiden esiastetta ja 50-500 mg kaavan (II) yhdistettä tai sen suolaa tai elävässä elimistössä hydrolysoituvaa esterä ja edullisimmin 200-500 mg amoksisilliinia, ampisilliinia tai sen esiastetta ja 50-250 mg kaavan (II) yhdistettä tai sen suolaa tai elävässä elimistössä hydrolysoituvaa esterä.

Tällaisissa seoksissa olevat aineet voidaan tarvittaessa hydratoida, esim. voidaan käyttää ampisilliinitrihydraattia tai amoksisilliinitrihydraattia. Antibioottien painot tällaisissa seoksissa on ilmaistu seoksesta teoreettisesti saatavana olevan antibiootin perusteella eikä esiasteen painon perusteella. Keksintöä selostetaan alla lähemmin esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

Bensyyli-3-(2-dibensyyliaminoetylideeni)-7-okso-1-atsabisyklo-
/3,2,0/-heptaani-2-karboksylaatti (e2)



Raakaa bensyyliklavulanyylisulfaatti-trimetyyliammoniumsuolaa (e1), (500 mg) vastatislatussa dimetyyliformamidissa (5 ml) käsiteltiin - dibensyyliamiinin (450 mg) liuoksella dimetyyliformamidissa (2 ml) tipottaen 15 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 h ja laimennettiin etyyliasetaatti/petrolieetterillä (kp. 60-80) 1/1 (50 ml). Liuos kromatografoitiin suoraan piigeeilillä - antaen ensimmäisenä eluoituna tuotteena bensyylidibensyyliaminodeoksiklavulanaattia (e2) vaaleankeltaisena öljynä (84 mg). Uudelleen kromatografointi antoi puhdasta (e2) värittömänä öljynä (38 mg).

N.m.r. (CDCl_3): 3,00 (1H, d, $J = 17$ Hz, $6\beta\text{-CH}$); 3,20 (2H, d, $J = 8$ Hz), CH_2N ; 3,52 (1H, dd, $J = 17$ Hz, $6\alpha\text{-CH}$); 3,57 (4H, s, $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$); 4,84 (1H, leveä t., $J = 8$ Hz, olefiininen CH); 5,13 (1H, leveä s.,

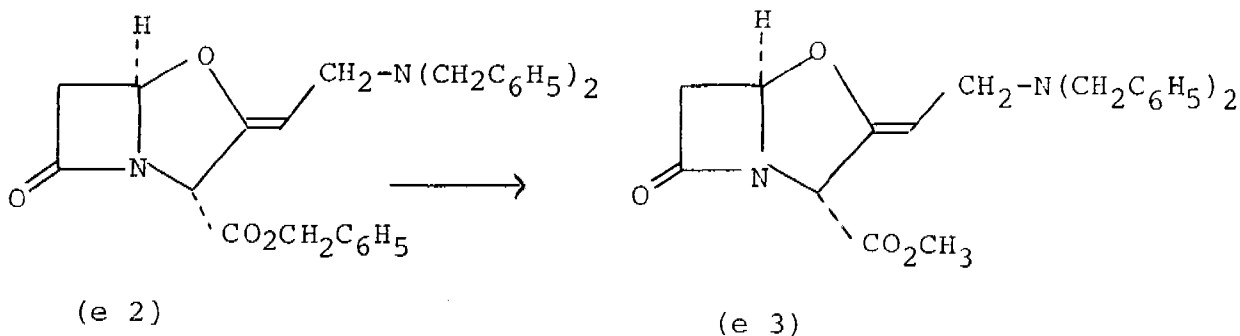
3-CH); 5,25 (2H, s, CO₂CH₂Ph); 5,69 (1H, d, J = 2,5 Hz, 5-CH); 7,41 δ (15H, s, aromaattisia protoneja).

Kun esimerkin 1 menetelmällä valmistettu yhdiste testattiin määrät-
tyihin entsyymeihin nähden belgialaisessa patentissa n:o 827926
selostetulla β-laktamaasi-inhibiitioanalyysillä saatiin seuraavat
I₅₀-arvot:

Entsyymi (?)	Likimääräinen I ₅₀ (mg/ml)
E. coli JT4	0,02
E. coli JT10	0,24
Klebsiella aerogenes AE70	0,40
Staphylococcus aureus (Russell)	0,06
Pseudomonas aeruginosa	0,14
Citrobacter mantio	0,15

Esimerkki 2

Metyyli-3-(2-dibensyyliaminoetylideeni)-7-okso-4,1-atsabisyklo-
/3,2,0/-2-karboksylaatti



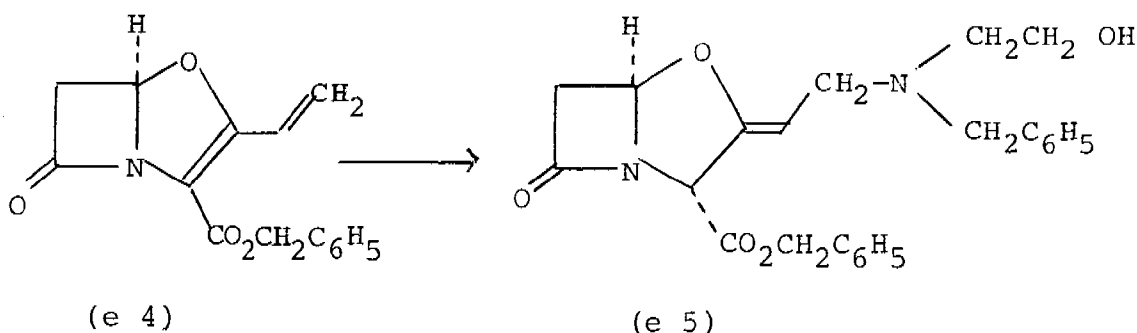
Yhdistettä (e2) (100 mg) tetrahydrofuraanissa (5 ml) hydrattiin ympäristön lämpötilassa ja paineessa 10 %:sella Pd/C-katalyytillä (50 mg) tunnin ajan. Liuos suodatettiin piimaan lävitse, liuotin haihdutettiin, jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (10 ml) ja uutettiin vedellä (4 x 10 ml). Vesi haihdutettiin, jolloin saatiin kumi, joka uutettiin metanoliin (5 ml) ja käsiteltiin ylimäärällä diatsometaania 0°C:ssa. Haihduttamalla liuotin ja kromatografoimalla saatiin haluttu yhdiste, metyyliidibensyyliaminodeoksiklavulanaatti (e3) värittömänä kumina.

IR. (CHCl_3) 1800, 1755, 1700 cm^{-1} .

NMR. (CDCl_3): 2,94 (1H, d, $J = 17$ Hz, $6\beta\text{-CH}$); 3,17 (2H, d, $J = 7$ Hz, $=\text{CH-CH}_2$); 3,41 (1H, dd, $J = 17$ Hz, $J^1 = 2,5$ Hz, $6\alpha\text{-CH}$); 3,53 (4H, s, $\text{N-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3,74 (3H, s, CO_2CH_3); 4,78 (1H, brit, $J = 7$ Hz, $=\text{CH-CH}_2$); 5,01 (1H, leveä s, 3-CH); 5,60 (1H, d, $J = 2,5$ Hz, 5-CH); 7,30 δ (10H, s, $\text{N-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) $[\alpha]_D^{25} = 0,4^\circ$ ($C = 0,81$; MeOH).

Esimerkki 3

Bensyyli-N-bensyyli-N-2-hydroksietyyliamino-deoksiklavulanaatti

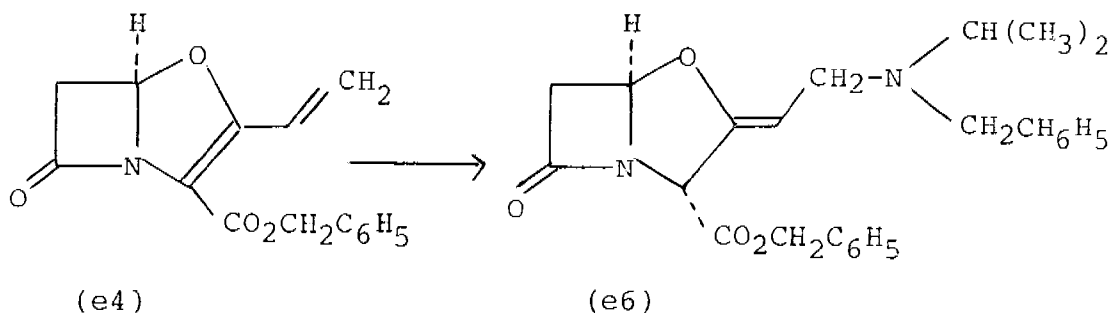


Klavudieenibensyyliesteriä (0,5 g) asetonitriilissä (10 ml) jäähdytettiin 0°C :een, N-bensyyli-2-hydroksietyyliamiinia (0,36 g) lisättiin ja reaktioseosta sekoitettiin 2 1/2 tuntia. Etyyliasetaatia (100 ml) lisättiin ja seos haihdutettiin pieneen tilavuuteen. Jäännös saatettiin ^{pylväs-}alttiiksi pilarikromatografialle käyttäen eluoimisineena etyyliasetaatia. Tuotteella, joka erotettiin alhaisella saannolla, oli seuraava IR-kirjo (nestefilmi):

3400 (leveä, $-\text{OH}$), 1800 (β -laktaami C=O), 1740 (esteri C=O), 1700 (C=C), 695 cm^{-1} (aromaattisia protoneja). NMR-kirjo oli yhtäpitävä halutun tuotteen (e5) kanssa.

Esimerkki 4

Bensyyli-N-bensyyli-N-isopropyyliamino-deoksiklavulanaatti



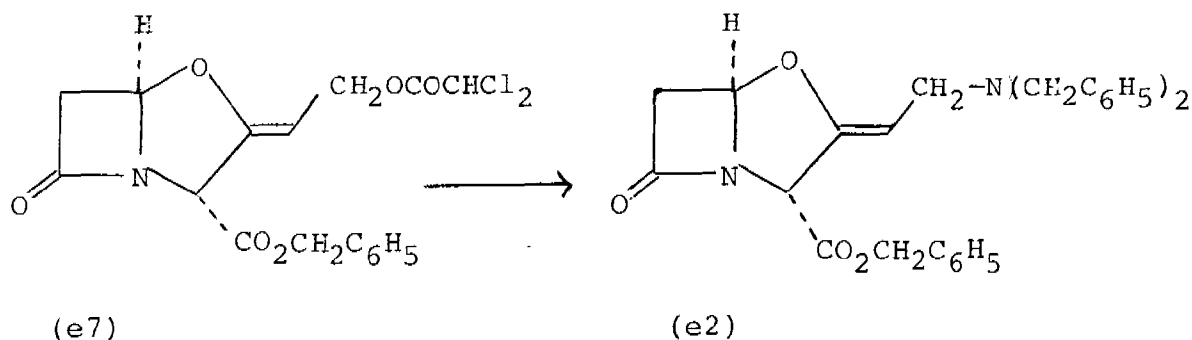
Esteri (e4) (0,5 g) asetonitriilissä (10 ml) jäähdytettiin jäävedessä. N-isopropyylibensyyliamiinia (0,39 g, 1,3 moolia) lisättiin sekoittaen. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 3 h. Etyyliasetaattia (100 ml) lisättiin ja liuotin haihdutettiin ^{jäljelle} alhaiseen tilavuuteen tyhjössä. Jäännös saatettiin ^{pylväs} alttiiksi pilarikromatografialle piigeeilillä käyttäen sykloheksaania ja etyyliasetaattia eluoimisaineina. Tuote (e6) eluoiitiin reagoimatta jääneen dieenin jälkeen. Sillä oli seuraava IR-kirjo (nestefilmi):

1803 (β -laktaami C=O) 1845 (esteri C=O) 1700 (C=C) 695 cm^{-1} (aromaattiset protonit). NMR-kirjo oli yhtäpitävä halutun tuotteen kanssa.

Esimerkki 5

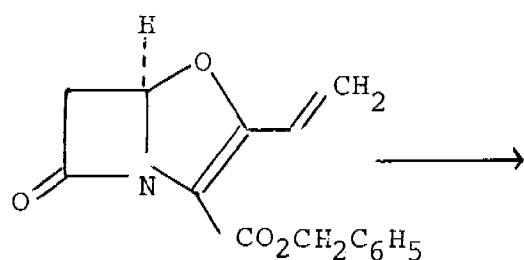
Bensyylidibensyyliamino-deoksiklavulanaatti

mistä lähtöaine

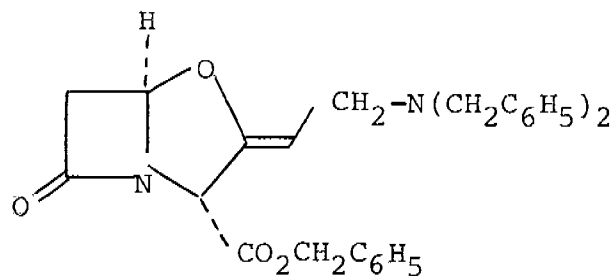


Bensyylidiklooriasetyyli-klavulanaattia (e7) (0,8 g) liuotettiin kuivaan dimetyyliformamidiin ja jäähdytettiin 0°C :een, käsiteltiin dibensyyliamiinilla (768 μl ; 0,004 moolia) kuivassa dimetyyliformamidissa (4 ml) 15 minuutin aikana, jolloin lämpötila pidettiin 0°C :ssa. Saatu keltainen liuos sekoitettiin 0°C :ssa 2 1/2 tuntia ja huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Etyyliasetaattia lisättiin (100 ml) ja liuos pestiin vedellä (3 x 25 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin nopealla gradienttieluoinnilla piigeeilillä käyttäen etyyliasetatti/sykloheksaania eluointiliuottimena (saanto 0,33 g).

NMR: (CDCl_3) 2,92 (d, 1H, J 17 Hz, $6\beta\text{-H}$) 3,12 (2H, d, J 8 Hz, =CH CH_2N) 3,38 (1H, dd, J = 17 Hz, J^1 2,5 Hz, $6\alpha\text{-H}$) 3,46 (4H, s, $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$) 4,72 (1H, dt, J 8 Hz, =CH CH_2) 5,01 (1H, bs, $\text{CH CO}_2\text{Bz}$) 5,12 (2H, s, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$) 5,53 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH) 7,22 (15H, s, aromaattinen H).

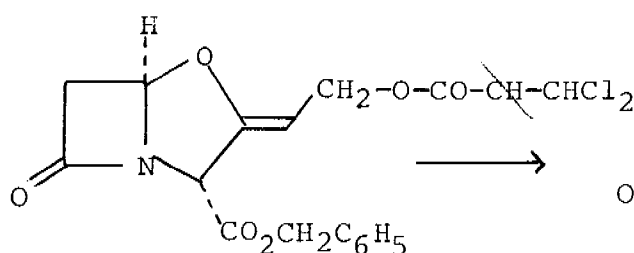
Esimerkki 6Bensyylidibensyyliaminodeoksiklavulanaatti

(e 4)

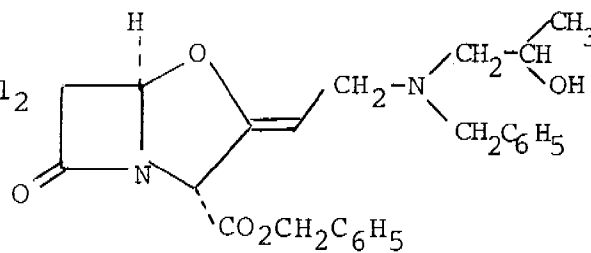


(e 2)

Dieeniä (e4) (271 mg) kuivassa asetonitriilissä (4 ml) käsiteltiin 0°C:ssa dibensyyliamiinilla (197 mg) kuivassa asetonitriilissä (2 ml) 5 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin 0°C:ssa 2 tuntia ja huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, pestiin vedellä, kuivatettiin, haudutettiin ja jaettiin piigelillä halutun tuotteen (e 2) aikaansaamiseksi, joka puhdistettiin kromatografoimalla.

Esimerkki 7Bensyyli-N-bensyyli-9-(dl-2-hydroksipropyliamino)-9-deoksi-klavulanaatti

(e 7)



(e 8)

Bensyylidiklooriasetyyliklavulanaattia (e 7) (0,8 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (20 ml) jäähdytettiin 0°C:een ja dl-1-bensyyliamino-2-propanolin (0,65 g) liuosta kuivassa dimetyyliformamidissa lisättiin hitaasti. Sekoitusta jatkettiin 4 tuntia 0°C:ssa.

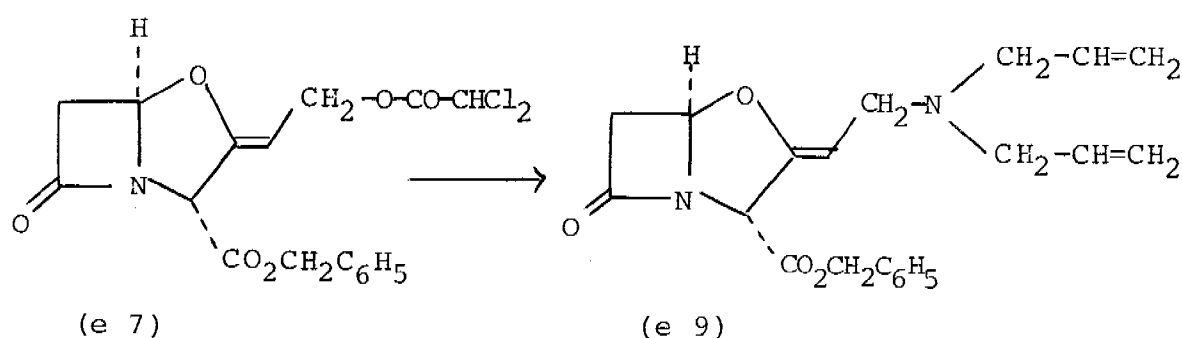
Muodostettiin polaarisenempi komponentti (ohutkerroskromatografia) ja sitä käsiteltiin esimerkissä 5 selostetulla tavalla ja kromatografoitiin, jolloin saatiin haluttu tuote (e 8) (0,16 g).

IR (filmi): 3450, 1808, 1750, 1700 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 0,9 (3H, d, J 6 Hz, CH_3) 2,32 (2H, dd, J 7 Hz, J^1 2 Hz, CH_2 CH. CH_3) 2,97 (1H, dd, J 17,5 Hz, J^1 1,5 Hz 6 β -H) 3,17 (2H, d, J 7 Hz, = CH. CH_2) 3,56 (1H, dd, J 17,5 Hz, J^1 2,5 Hz, 6 α -H) 3,48 (2H, s, N CH_2 Ph) 4,75 (1H, bt, J 7 Hz, = CH CH_2) 5,1 (1H, s, C-3) 5,18 (2H, s, CO_2 CHph) 5,63 (1H, d, J 2,5 Hz 5-H) 7,21, 7,3 (10H, s, aromaattinen-H).

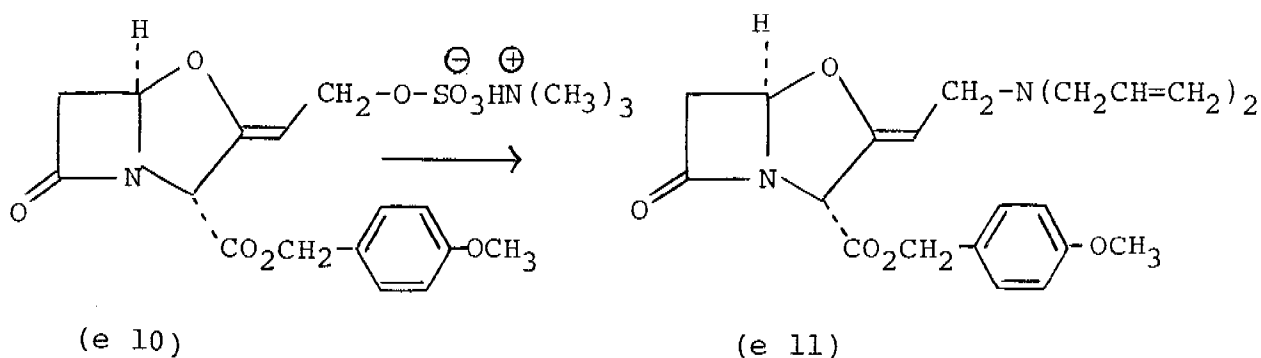
Esimerkki 8

Bensyylidiallyyliaminodeoksiklavulanaatti

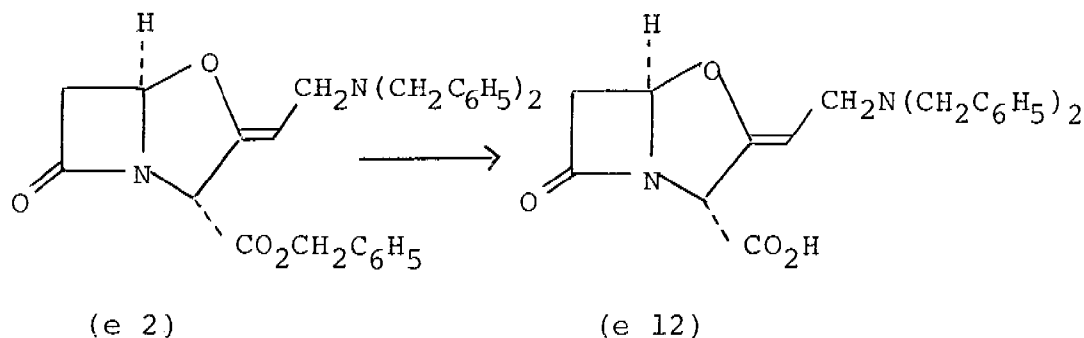


Bensyylidikooriasetyyliklavulanaattia (e 7) (0,4 g) liuotettiin kuivaan dimetyyliformamidiin (7 ml) jäädytettiin 0°C:een. Diallyyliamiinin (246 μl ; 0,002 moolia) liuosta kuivassa dimetyyliformamidissa (2 ml) lisättiin ja lämpötila pidettiin 0°C:ssa. Liuosta sekoitettiin 2 tuntia 0°C:ssa ja 15 minuuttia 15°C:ssa. Etyyliasettaattia (75 ml) lisättiin ja liuos pestiin vedellä (2 x 35 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Polaarisempi tuote erotettiin pilari-kromatografoimalla piigeeelillä ja saatiin keltaisenä öljynä (0,18 g); IR (filmi): 1804, 1755, 1695, 1640 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 2,96 (1H, d, J 17 Hz, 6 β -H) 2,97 (4H, d, J 6 Hz, N(CH_2 CH=CH $_2$) 3,13 (2H, d, J 7 Hz, = CH CH_2 N<), 3,41, (1H, dd, J 2,5 Hz, 6 α -H) 4,68 (1H, dt, J 7 Hz, = CH CH_2) 4,97 - 5,13 (5H, m, 3-CH ja N/ CH_2 CH = CH $_2$ /) 5,13 (2H, s leveän m päällä, CO_2 CH $_2$ Ph), 5,62 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-H), 5,75 (2H, m, N/ CH_2 CH = CH $_2$ /), 7,3 (5H, s, CH $_2$ Ph).

Esimerkki 9p-metoksibensyyliidiallyyliaminodeoksiklavulanaatti

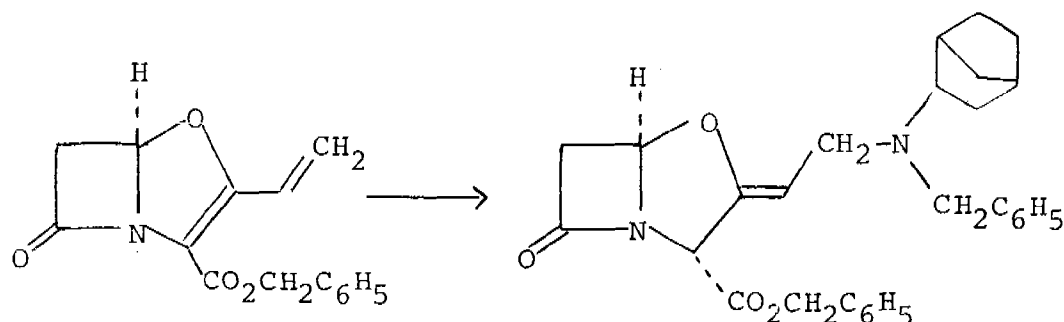
Sulfaatti (e 10) (0,46 g) liuotettiin kuivaan dimetyyliformamidiin (7 ml) ja jäähdytettiin 0°C:een, ja diallyyliamiinia (0,175 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (2 ml) lisättiin hitaasti tipottain. Reaktioseosta sekoitettiin 0°C:ssa 2 tuntia ja käsiteltiin kuten esimerkissä 5. Pilarikromatografia antoi tuotteen (e 11) keltaisena öljynä.

Esimerkki 109-(NN-dibensyyliamino)-9-deoksiklavulaanihappo

Bensyyliesterin (e 2) (330 mg) liuosta etanolissa (20 ml) hydrattiin ympäristön lämpötilassa ja paineessa käyttäen 10 %:sta Pd/C-katalysaattoria (110 mg). Reaktio oli täydellinen 15 minuutin jälkeen.

Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodate haihdutettiin, raakatuote liuotettiin etyyliasetaattiin (20 ml) ja uutettiin vedellä (5 x 5 ml). Vesi haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin haluttu tuote (e 12) vaaleankeltaisena kumina (saanto 41 %).

IR: 3400 (b), 1800, 1700 (W), 1620 (b) cm^{-1} .

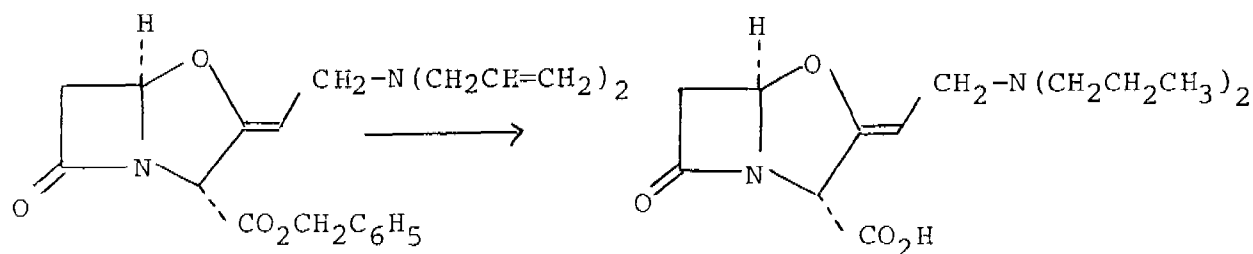
Esimerkki 11Bensyyli-N-bensyyli-N-norbornyyliaminodeoksiklavulanaatti

(e 13)

Klavudieenibensyyliesteriä (0,5 g) asetonitriilissä (10 ml) käsiteltiin -15°C :ssa 2-(N-bensyyli)-norbornyyliamiinilla (1,3 moolia, 0,48 g). Sen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan noin 2 tunnin aikana, sai seistä 1 tunnin, sen jälkeen lisättiin etyyliasetaattia (100 ml) ja haihdutettiin pieneen tilavuuteen. Jäännös saatettiin alttiiksi pilarikromatografialle piigelillä käyttäen gradientti-eluointia sykloheksaanilla ja etyyliasetaatilla. Liuottimet poistettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin haluttu tuote (e 13) vaaleankeltaisena öljynä.

IR-kirjo oli seuraava: 1802 cm^{-1} (β -laktaami $\text{C}=\text{O}$).

NMR: 0,9 – 3,7 (nimeämättömiä moninkertaisia huippuja), 4,65 (1H, t, $\text{CH}=\text{}$), 4,97 (2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 5,1 (1H, s, 3- CH).

Esimerkki 129-(N,N-dipropyliamino)-9-deoksiklavulaanihappo

(e 9)

(e 14)

Bensyyli-9-(N,N-diallyyliamino)-9-deoksiklavulanaattia (e 9) liuotettiin etanoliin (10 ml) ja hydrattiin huoneen lämpötilassa ja paineessa käyttäen 10 %:sta Pd/C-katalysaattoria (70 mg). Piimaan läpi suoritettun suodatuksen jälkeen haihdutettiin liuotin ja jäännös

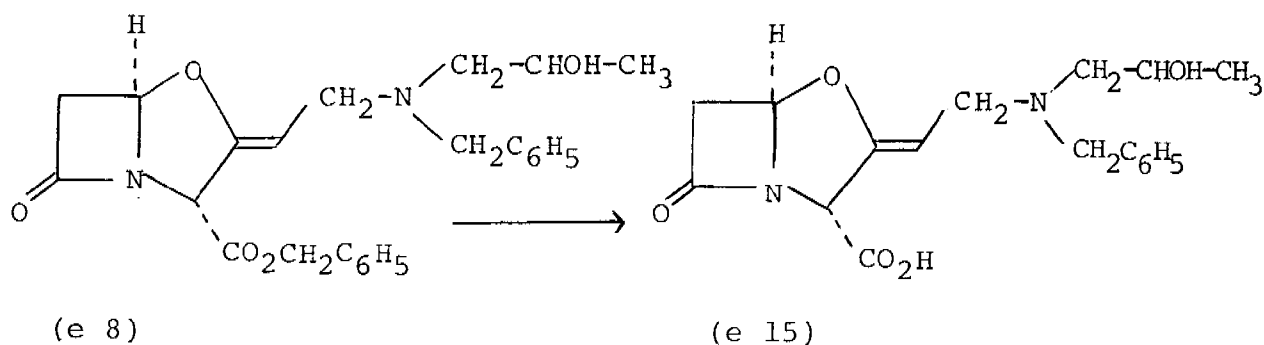
liuotettiin etyyliasetaattiin (25 ml) ja tuote uutettiin vedellä (3 x 10 ml). Tyhjöhaihdutus antoi amfoteerin (e 14) keltaisena kumina 85 %:sena saantona.

(IR (filmi): 3400 (b), 2500 (b), 1790, 1695, 1625 cm^{-1}).

NMR (D_2O): 0,83 (6H, t, J 7 Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) 1,6 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) 2,9 (5H, m, 6 β - H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) 3,25 (1H, dd, J 18 Hz, J^1 3 Hz, 6 - H) 3,75 (2H, d, J 8 Hz, = $\text{CH}\cdot\text{CH}_2$) 4,66 (1H, t, HOD-huipun hämärtämä, = $\text{CH}\cdot\text{CH}_2$) 4,95 1H, s, -H) 5,72 (1H, d, J 3 Hz, 5-H).

Esimerkki 13

9- $\overline{\text{DL}}$ -N-bensyyli-N-(2-hydroksipropyli)amino-7-9-deoksiklavulaanihappo



Amfoteeri valmistettiin hydraamalla bensyyli-9- $\overline{\text{DL}}$ -N-bensyyli-N-(2-hydroksipropyli)amino-7-9-deoksiklavulanaatti (e 8) (90 mg) käyttäen 10 %:sta Pd/C-katalyyttiä (33 mg) etanolissa (10 ml) ympäristön lämpötilassa ja paineessa. Reaktio oli täydellinen 30 minuutissa. Katalyytti poistettiin suodattamalla piimaan läpi ja suodate haihdutettiin. Jäännöskumi otettiin etyyliasetaattiin (20 ml) valutettiin vedellä (4 x 10 ml). Vesipitoiset uutteen yhdistettiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin haluttu tuote (e 15) vaaleankeltaisena kumina 52 %:sena saantona.

IR (filmi): 3400 (b) 1790, 1695, 1620 cm^{-1} .

Kenttä-desorptiomassakirjossa oli huippu arvossa m/e 347, joka vastaa ($M + 1$) ja huippu arvossa m/e 165 ($\text{PhCH}_2\text{NHCH}_2\text{CHOHCH}_3$).

Esimerkki 14

Aktiviteetti

a. Tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä ei ole korkea akuutti-
myrkyllisyys, esim. esimerkkien 8 ja 12 yhdisteillä on yli 500 mg/kg:n

siirrettävä solityksen yleiseen osaan

LD₅₀-arvoja hiirille ihonalaisesti tai suun kautta annettuina.

b. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden teho synergistisinä aineina voidaan havainnollistaa tavanomaisilla MIC-testeillä, joissa ampisilliinia yksinään, ampisilliinia ja synergistia sekä synergistia yksinään on verrattu. Seuraavat testitulokset saatiin käyttäen *Ka* Staphylococcus aureus Russell'in heimoa, jota ei 250 µg/ml ampisilliiniä eikä 5 µg/ml synergistiä inhiboinut:

Esimerkin No yhdiste	MIC ampisilliiniä (µg/ml) 1 µg/ml:n synergistin läsnäollessa
2	3,12
1	7,8
8	< 0,09
10	0,156

VALMISTUS 1

siirrettävä selityksen yleiseen osaan

Yleinen menetelmä sulfonaatin valmistamiseksi

Seuraava menetelmä bensyyliklavulanaatti-O-sulfonaattitrimetyyliamiinisuolan (e 1) valmistamiseksi voidaan soveltaa analogisten estereiden valmistamiseksi korvaamalla (e 1) sopivalla klavulaanihapon esterillä.

siirrettävä esimerkin 1 yhteyteen

Bensyyliklavulanaattia (57,8 mg) kuivassa dimetyyliformamidissa (0,8 ml) käsiteltiin trimetyyliamiini-rikkitrioksidi-kompleksilla (55,6 mg) ja jätettiin huoneen lämpötilaan 18 tunniksi. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös uutettiin kloroformilla. Kloroformiliuos haihdutettiin ja jäännös uutettiin useita kertoja dietyylietterillä bensyyliklavulanaatin poistamiseksi. Eetteriin liukene-maton öljy osoittautui bensyyliklavulanaatti-O-sulfonaatin (e 1) trimetyyliamiinisuolaksi, jota saatiin 60 %:sena saantona.

(NMR-kirjossa -CH₂OSO₃⁻-protoni ilmeni dublettina arvossa noin 4,71δ verrattuna arvoon 4,24δ lähtöaineessa).

VALMISTUS 2

siirrettävä selityksen yleiseen osaan

Yleinen menetelmä dieeniesterien valmistamiseksi

Seuraavaa menetelmää klavuladieenibensyyliesterin valmistamiseksi voidaan soveltaa muiden vastaavien esterien valmistamiseksi korvaa-

malla bensyyliklavulanaattilähtöaine vastaavalla klavulaanihapon esterillä.

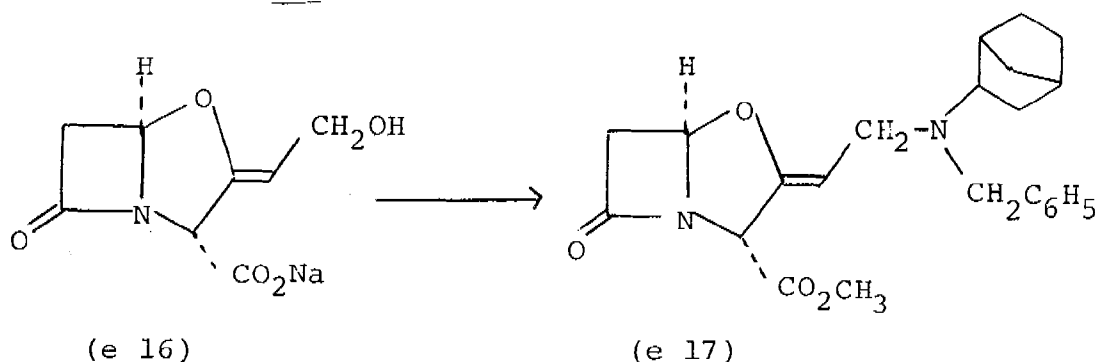
siirrettävä esimerkkiin 3 yhteyteen

Bensyyliklavulanaattia (0,2 g) lisättiin kuivaandimetyylisulfoksiidiin (6 ml) ja kuivaan benseeniin (3 ml), joka sisälsi disykloheksyylikarbodi-imidiä (0,43 g). Lisättiin vedetöntä ortofosforihappoa (0,069 g) dimetyylisulfoksidissa (2 ml) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Ohutkerroskromatografiassa ilmeni nopeammin liikkuva täplä, joka antoi sinistä fluoresenssia arvossa 366 n.m. Disykloheksyylivirtsa-aine poistettiin suodattamalla ja benseeniä lisättiin suodatteeseen, orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Fraktionointi piigeeelillä antoi tuotteen värittömänä öljynä 71 %:sena saantona. Dieeni varastoitiin asetoniliuoksena, joka sisälsi hydrokinonia (0,01 %) stabilointiaineena.

IR (filmi): 1810, 1700, 1628, 1565 cm^{-1} .

Esimerkki 15

Metyyli-2-(N-bensyyli)-norbornyyliaminodeoksiklavulanaatti

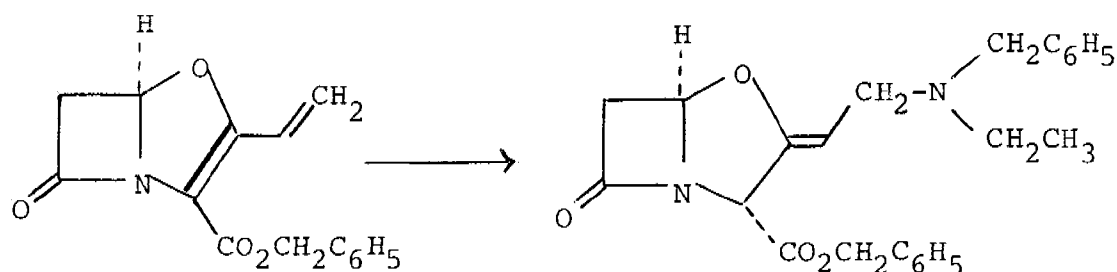


Natriumklavulanaattitetrahydraattia (e 16) (2,9 g) dimetyyliformamidissa (25 ml) käsiteltiin *metyylijodidi* (25 ml) huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Asetonitriiliä (10 ml) lisättiin *liuokseen* ja poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa (ylimääräisen metyylijodidin poistamiseksi). Jäljelle jäävä dimetyyliformamidiliuos jäähdytettiin jäissä ja ftaalihappoanhydridiä (1,5 g) ja trietyyliamiinia (5 ml) lisättiin. Tunnin jälkeen lisättiin alle 5°C:ssa asetonitriiliä (2 x 25 ml:n annoksina) ja haihdutettiin alennetussa paineessa kumpikin kerta. 2-N-bensyylinorbornyyliamiinia (4 g) lisättiin ja reaktioseoksen annettiin sekoittua 5°C:ssa yön yli. Suurin osa dimetyyliformamidista haihdutettiin tyhjöissä. Jäännös liuotettiin 1:1-etyyliasetatti-sykloheksaaniin (100 ml), käsiteltiin piigeeelil-

lä (15 g) (kromatografialaatu), poistettiin suodattamalla, haihdutettiin pieneen tilavuuteen ja jäännös saatettiin alttiiksi gradienttikromatografialle piigeelillä käyttäen etyyliasetaattia ja sykloheksaania eluentteina. Vähemmän polaarinen β -laktaamia sisältävä aine erotettiin haihduttamalla liuottimet sitä sisältävistä fraktioista, jolloin saatiin metyyli-2-(N-bensyyli)-norbornyyliamino-deoksiklavulanaattia (e 17) keltaisena öljynä (50 mg). Sen IR-kirjo oli 1800 (β -laktaami) 1750 (esteri C = O) 1695 cm^{-1} (C = C).

Esimerkki 16¹⁵

Bensyyli-N-bensyyli-N-etyyliaminodeoksiklavulanaatti



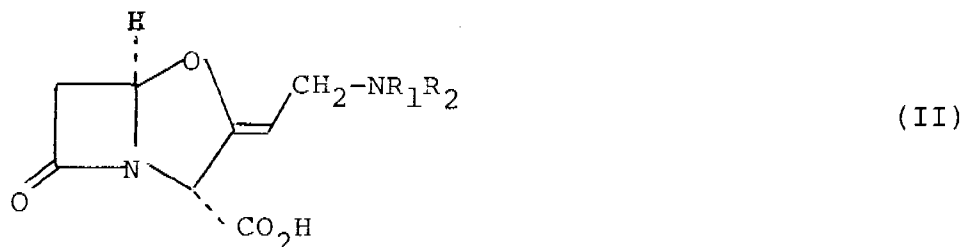
Klavudieenibensyyliesteriä (0,44 g) asetonitriilissä (8 ml) jäähdytettiin -10°C :een ja käsiteltiin N-bensyylietyyliamiinilla (0,27 g). Reaktioseosta pidettiin lämpötilassa, joka oli välillä -5°C ja 0°C 1 1/2 tuntia. Etyyliasetaatia (70 ml) lisättiin ja seos haihdutettiin pieneen tilavuuteen. Jäännös saatettiin alttiiksi ^{pulvas} pilarikromatografialle piigeelillä käyttäen gradienttieluointia, lähtien 7:1-sykloheksaani/etyyliasetaatista ja kohottaen nopeasti suhteeseen 2:1.

Aine otettiin talteen fraktioina juuri lähtöaineen jälkeen. Liuottimet haihdutettiin, jolloin saatiin 45 mg otsikon yhdistettä (e 18) vaaleankeltaisena öljynä.

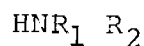
IR: 1803 (β -laktaami) 1750 (esteri) 1700 (C = C) cm^{-1} .

Patenttivaatimukset

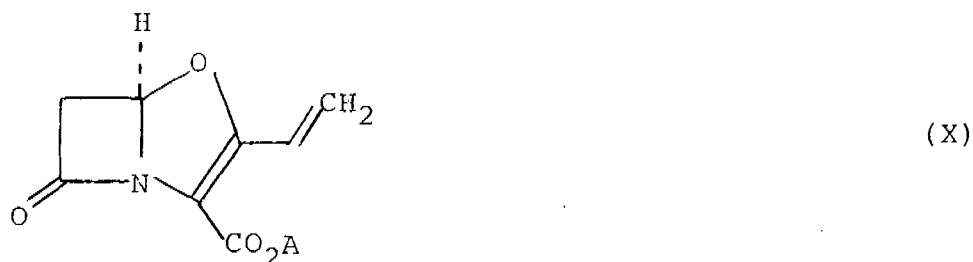
1. Menetelmä sellaisten yhdisteiden ja niiden suolojen ja estereiden valmistamiseksi, joilla on kaava (II):



jossa R_1 on inertti orgaaninen ryhmä, jossa on korkeintaan 14 hiiliatomia, ja R_2 on korkeintaan 16 hiiliatomia sisältävä inertti orgaaninen ryhmä, jolloin NR_1R_2 -ryhmä sisältää korkeintaan 22 hiiliatomia, t u n n e t t u siitä, että amiini, jolla on kaava (III):

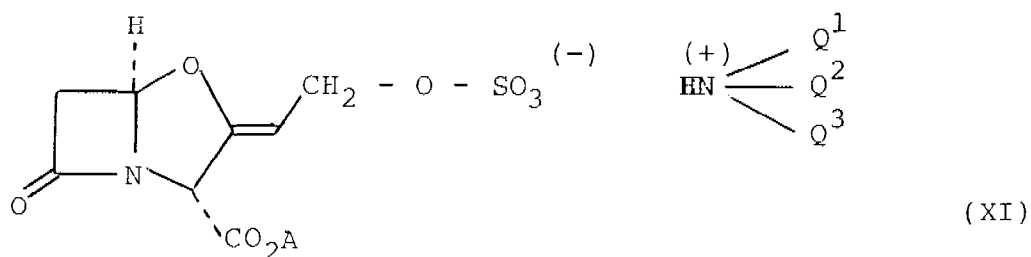


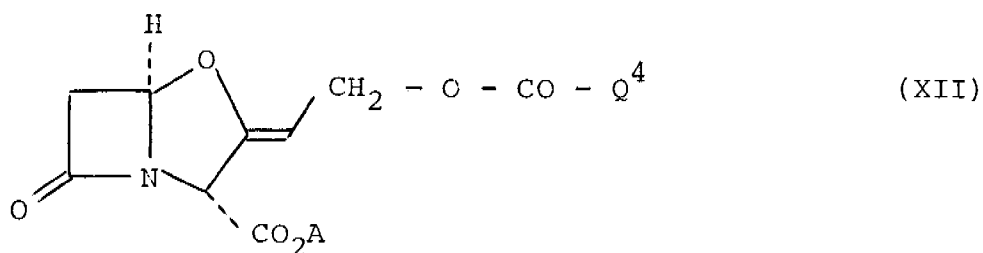
jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (II), saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (X):



jossa A on esteriryhmä, minkä jälkeen siten muodostunut yhdiste haluttaessa saatetaan reagoimaan vastaavaksi karboksyylihapoksi tai suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (X) yhdiste muodostetaan paikan päällä yhdisteestä, jolla on kaava (XI) tai (XII)





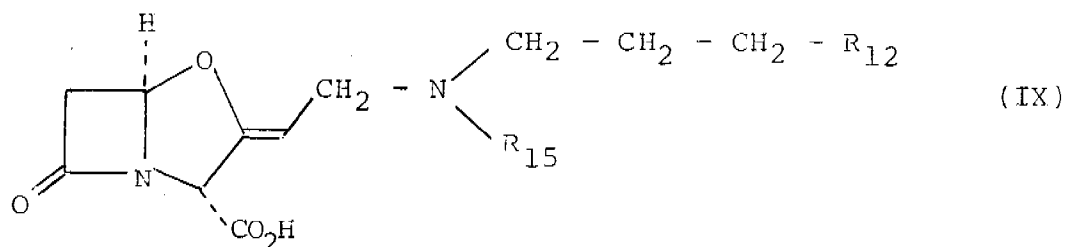
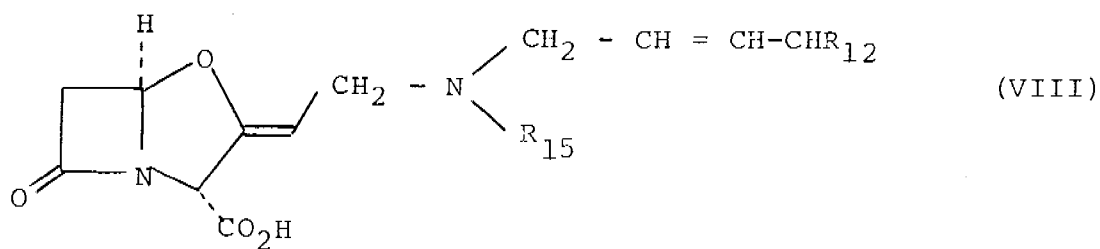
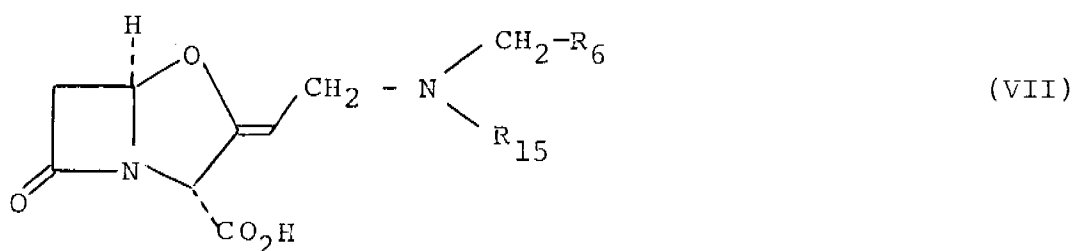
joissa A tarkoittaa samaa kuin yllä, Q^1 , Q^2 ja Q^3 ollessa sellaisia ryhmiä, että $NQ^1 Q^2 Q^3$ on tertiäärinen amiiniryhmä ja Q^4 on orgaaninen ryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä että se suoritetaan aprotonisessa liuottimessa lämpötilassa, joka on välillä -10°C ja $+50^\circ\text{C}$.

4. Patenttivaatimusten 1-3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että CO_2A tarkoittaa hydrattavaa esteriryhmää.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että CO_2A tarkoittaa mahdollisesti substituoitua bensyyliesteriryhmää.

6. Patenttivaatimusten 1-5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on kaavat (VII-IX)



tai sen esteri, joissa R_6 on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä, R_{12} on vetyatomi, C_{1-4} alkyyli- tai mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä ja R_{15} on CH_2R_6 , $CH_2CH=CHR_{12}$, $CH_2CH_2CH_2R_{12}$ tai $CHR_{13}R_{14}$ -ryhmä, jossa R_{13} on vetyatomi tai C_{1-4} alkyyli-ryhmä ja R_{14} on alkyyli-ryhmä, jossa on 1-14 hiiliatomia, mahdollisesti substituoituna ryhmillä OH, OR_{15} , $OCOR_{15}$ tai COR_{15} , joissa R_{15} on korkeintaan 8 hiiliatomia sisältävä hiilivetyryhmä.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) yhdisteen esteri de-esteröidään.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydrattava esteri hydrataan.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että esteri on bensyyliesteri tai substituoitu bensyyliesteri.

10. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan bensyylidibensyyliaminodeoksiklavulanaattia, metyylidibensyyliaminodeoksiklavulanaattia, bensyyli-N-bensyyli-N-2-hydroksietyyliaminodeoksiklavulanaattia, bensyyli-N-bensyyli-N-isopropyliaminodeoksiklavulanaattia, bensyyli-N-bensyyli-(N-dl-2-hydroksipropyli)-aminodeoksiklavulanaattia, bensyyli-diallyyliaminodeoksiklavulanaattia, p-metoksibensyylidiallyyliaminodeoksiklavulanaattia tai bensyyli-N-bensyyli-N-norbornyyliaminodeoksiklavulanaattia.

11. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9-dibensyyliaminodeoksiklavulaanihappoa.

12. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9-di-n-propyyliaminodeoksiklavulaanihappoa.

13. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9-N-bensyyli-(N-dl-2-hydroksipropyli)-aminodeoksiklavulaanihappoa.

h. 8

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland 58332 607 D 498/04 54144 602 D 498/04
Iso-Britannia - Storbritannien _____
Norja - Norge _____
Ranska - Frankrike _____
Ruotsi - Sverige _____
Saksa - BRD - Tyskland _____
Sveitsi - Schweiz _____
Tanska - Danmark _____
USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

Olli Parkkinen

Allekirjoitus