

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 911666 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 911666

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D477/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.04.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.04.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.10.1991**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

09.04.1990 US 506135

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •F. Hoffmann - La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Dax, Scott Louis, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Keith, Dennis Dalton, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Rossman, Pamela Loreen, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

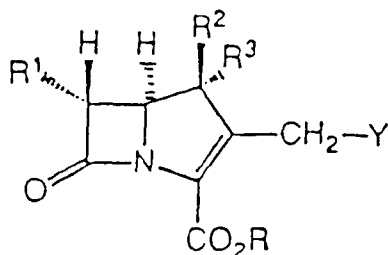
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Karbapeneemi-yhdisteitä

Karbapenemföreningar

Karbapeneemi-yhdisteitä

Tämä keksintö koskee karbapeneemi-yhdisteitä, joiden yleiskaava on



jossa R on vety tai karboksyylihappo-suojaryhmä; R^1 on ryhmän jäsen, jonka muodostavat vety, alempialkyyli, alempialkoksi ja hydroksialkyyli; R^2 ja R^3 ovat kumpikin itsenäisesti vety, alempialkyyli, alempialkoksi tai alempialkyyllitio; ja Y on

- (i) esteriryhmä;
- (ii) tioesteriryhmä;
- (iii) piperatsinyyli- tai pyrrolidinyyli-johdannais-karbamaatti-ryhmä;
- (iv) piperatsinyyli-johdannais-amiiniryhmä;
- (v) piperatsinyyli-johdannais-kvaternäärinen ammoniumryhmä; tai
- (vi) ryhmä, jossa on kovalenttinen sidos;

esteriryhmän ja tioesteriryhmän ollessa sitoutunut substituoituun kinolonyyli- tai naftyridonyyliryhmään; piperatsinyyli- tai pyrrolidinyyli-johdannais-karbamaattiryhmän, piperatsinyyli-johdannais-amiiniryhmän ja piperatsinyyli-johdannais-kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältäessä piperatsinyyli-ytimen tai pyrrolidinyyli-ytimen, jonka typiatomi on sitoutunut suoraan substituoituun kinolonyyli- tai naftyridonyyliryhmään, piperatsinyyli- ja pyrrolidinyyli-ytimien ollessa substituentittomia tai substituentteina on yksi tai useampia alempialkyyli-ryhmiä; ja vastaa-

van ryhmän kovalenssi-sidoksen ollessa liittyneenä substitu-

oituu isotiatsolo- tai isoksatsolokinolonyyli- tai nafty-
ridonyyli-ryhmään isotiatsolo- tai isoksatsoloytimessä
olevan typpi-atomin välityksellä; samoin kuin minkä tahan-
sa edellä mainittujen yhdisteiden vastaavia helposti hyd-
5 rolysoituvia estereitä, farmaseuttisesti hyväksyttäviä
suoloja ja hydraatteja.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja vastaavat esterit,
suolat ja hydraatit ovat käyttökelpoisia bakteerien vas-
taisina yhdisteinä nisäkäslajeilla. Näitä yhdisteitä voi-
10 daan antaa suun kautta tai parenteraalisesti ja niillä on
laaja-alainen sekä gram-negatiivisten että gram-positii-
visten bakteerien vastainen vaikutus.

Tämän keksinnön piiriin sisällytetään myös välituot-
teet ja menetelmät, joita käytetään yhdisteiden valmistuk-
15 sessa, samoin kuin farmaseuttiset yhdistelmät.

Termi "alkyyli" merkitsee sekä suora- että sivu-
ketjuisia tyydytettyjä hiilivetyryhmiä, joissa on 1 - 10
hiiliatomia, esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä, iso-
propyyliä, tertiääristä butyyliä ja näiden kaltaisia ryh-
20 miä. Termi "alempialkyyli" merkitsee edellä mainittua al-
kyyliä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia.

Tässä käytettynä termi " C_{3-7} -sykloalkyyli" merkit-
see 3 - 7 hiiliatomista ryhmää kuten syklopropyyliä, syk-
lobutyyliä ja näiden kaltaista ryhmää.

25 Termi "alkenyli" merkitsee suora- tai sivuket-
juista alkenyyliä, jossa on 2 - 10 hiiliatomia kuten ety-
leenä, propenyliä ja näiden kaltaista alkenyyliä. Termi
"alempialkenyyli" merkitsee edellä mainittua alkenyyliä,
jossa on 2 - 5 hiiliatomia.

30 Termi "alempiaalkyleeni-mono-oksi-ryhmä, jossa on
1 - 3 hiiliatomia" merkitsee alempialkyleeniä, jossa yksi
hiiliatomi on korvattu happiryhmällä. Termi "alempialky-
leeni-di-oksi-ryhmä" merkitsee alempialkyleeniä, jossa
kaksi hiiliatomia on korvattu kahdella happiryhmällä.

35 Esimerkkejä ovat muiden muassa metyleenioksi, etyleenioksi,
metyleenidioksi, etyleenidioksi, jne.

Termi "alkoksi" merkitsee suora- tai sivuketjuista alkoksiryhmää, jossa on 1 - 10 hiiliatomia. Termi "alempi-alkoksi" merkitsee edellä esitettyä alkoksiryhmää, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, esimerkiksi etoksia, propoksia ja näiden kaltaista alkoksiryhmää.

Termi "amino-suojaryhmät" merkitsevät suojaryhmiä, joita tavallisesti käytetään korvaamaan aminoryhmän hapan protoni. Esimerkkejä sellaisista ryhmistä on selostettu julkaisussa Green, T., Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 7, John Wiley and Sons, Inc. (1981), s. 218-287, liitetty tähän viitteeksi.

Termi "karboksyylihapo-suojaryhmä" merkitsee suojaryhmiä, joita tavallisesti käytetään korvaamaan karboksyylihapon hapan protoni. Esimerkkejä sellaisista ryhmistä on selostettu julkaisussa Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 5, s. 152-192 (John Wiley and Sons, Inc. 1981), liitetty tähän viitteeksi.

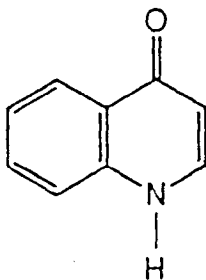
Termi "halogeeni" tai "halo" merkitsee klooria, fluoria, bromia tai jodia.

Termi "halo-alempialkyyli" merkitsee alkyyliä, jossa on enintään 7 hiiliatomia ja jonka yksi tai useampi vetyatomeista on korvattu halogeenilla.

Termi "mono-, di- tai trihalofenyyli" merkitsee fenyyliä, jossa on substituentteina yksi, kaksi tai vastaavasti kolme halogeenia.

Termi "hydroksialkyyli" merkitsee alkyyliä, jossa yksi vetyatomi on korvattu hydroksiryhmällä.

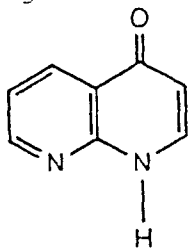
Termi "substituoitu kinolonyyli" merkitsee yleisesti ryhmää, jonka rengasstruktuuri on



jonka renkaissa on substituettina vety, halogeeni, alempialkyyli, alempialkenyyli, C₃₋₇-sykloalkyyli, haloalempialkyyli, amino, fenyyli, halogenyyli, piperatsinyyli-ryhmä, metyleenioksi (-CH₂O-)-silta piperatsiini-ytimeen muodostaen kondensoituneen kuusijäsenisen renkaan, 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on yksi tai kaksi heteroatomia ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S, tai kaksi substituettia yhdessä muodostaen heterosyklisen renkaan, jossa on yksi tai useampia heteroatomeja ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S.

Esimerkkejä kinolonyyli-ryhmistä, joita on käytetty bakteerien vastaisina aineina, on kuvattu julkaisussa Wolfson, J.S. ym., Quinolone Antimicrobial Agents, American Society for Microbiology (1989), liitetty tähän viitteeksi.

Termi "substituoitu naftyridonyyli" merkitsee ryhmää, jonka rengasstrukturi on



joka on substituoitu kuten on edellä selostettu termin "substituoitu kinolonyyli" osalta.

Esimerkkejä naftyridonyyli-ryhmistä, joita on käytetty bakteerien vastaisina aineina, on kuvattu julkaisussa Wolfson, J.S. ym., Quinolone Antimicrobial Agents, American Society for Microbiology (1989), liitetty tähän viitteeksi.

Termi "helposti hydrolysoituvat esterit" merkitsee kaavan I mukaista karboksyyli-ryhmää (ryhmiä), jotka ovat helposti hydrolysoituvien esteriryhmien muodossa. Esimerkkejä sellaisista estereistä ovat muun muassa, alempialkanoyylioksialkyyliesterit, alempialkoksikarbonyylioksialkyyliesterit, laktonyyliesterit, alempialkoksi-

metyyliesterit ja alempialkanoyyliamino-metyyliesterit.

Termi "metyleenioksi ($-\text{CH}_2\text{O}-$)-silta piperatsiiniyttimeen muodosten kondensoituneen kuusijäsenisen renkaan" merkitsee metyleenioksisiltaa, joka yhdistää substituoidun kinolonyyli- tai naftyridonyyliryhmä-renkaan kinolonyyli- tai naftyridonyyli-ryhmän piperatsinyylirenkaaseen.

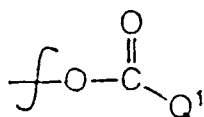
Termi "5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on yksi tai useampia heteroatomeja ryhmästä, jonka muodostavat O, N ja S", merkitsee rengasta, jossa on ainakin yksi hiiliatomia, 1 - 3 typpiatomia ja mahdollisesti yksi tai useampia S- tai O-atomeja rengasjäseninä. Heterosyklisessä renkaaassa voi olla yhdessä hiiliatomeistaan tai renkaan typpiatomissa substituenttina alkyyli, jne.

Esimerkkejä sellaisista renkaista ovat muun muassa, piperatsinyyli, pyrrolidinyyli, morfolinyyli, pyridinyyli, pyrrolyyli, imidatsolyyli jne.

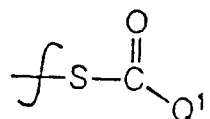
Termi "piperatsinyyli- tai pyrrolidinyyli-ydin, joka on substituentiton tai jossa on substituentteina yksi tai useampia alempialkyyliryhmiä" merkitsee piperatsinyyli- tai pyrrolidinyyli-ydintä, jossa on yksi tai useampia alkyyliryhmiä sitoutuneena yhteen tai useampaan hiili- tai typpiatomiin Y-sidosrynmien joko piperatsinyyli- tai pyrrolidinyyliyttimeessä, kuten esimerkiksi N-metyyli-piperatsiinia, dimetyylipiperatsiinia, metyylipyrrolidii-
nia, dimetyylipyrrolidiinia jne.

Ensisijaisessa suoritusmuodossa Y on esterit, jonka kaava on

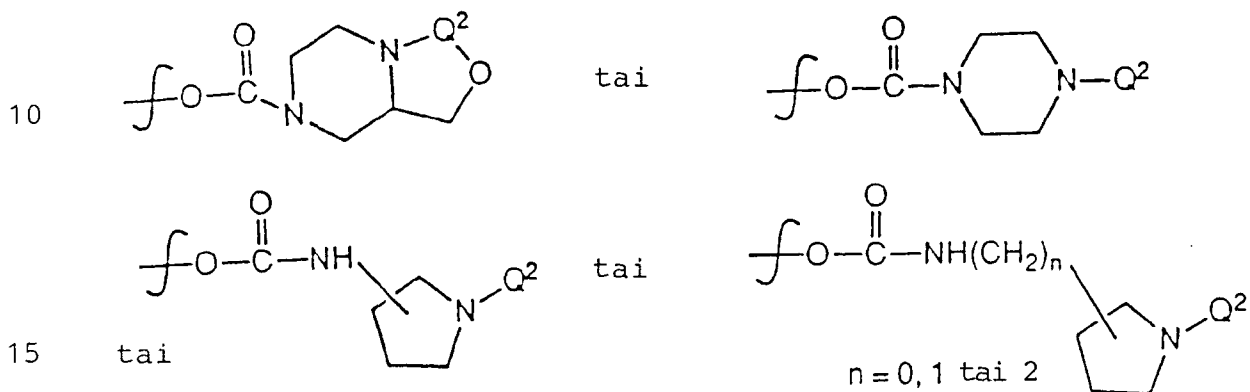
30



tai tioesteri, jonka kaava on



5 tai piperatsinyyli- tai pyrrolidinyyli-johdannais-karbamaatti, jonka kaava on



tai piperatsinyyli-johdannais-amiini, jonka kaava on

20



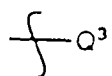
25

tai piperatsinyyli-johdannais-kvaternäärinen ammoniumryhmä, jonka kaava on



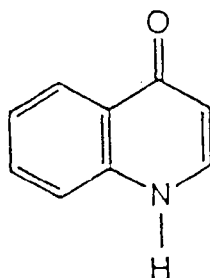
tai ryhmä, jossa on kovalenssi-sidos, joka on sitoutunut Q³:een se on ryhmä, jonka kaava on

35



5 jossa piperatsiini- tai pyrrolidiini-ydin voi olla substituentiton tai siinä voi olla substituenttina yksi tai useampia alkyyliryhmiä; ja jolloin Q^1 , Q^2 ja Q^3 ovat kukin itsenäisesti substituoitu kinolonyyliryhmä, se on ryhmä, jonka rengas-struktuuri on

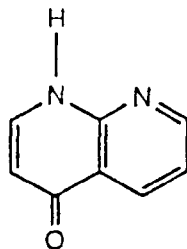
10



15

tai substituoitu naftyridonyyli-ryhmä, se on, jonka rengas-struktuuri on

20



25

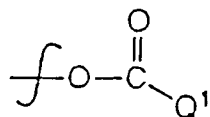
jolloin kinolonyyli- tai naftyridonyyli-ryhmässä on substituenttina vety, halogeeni, alempialkyyli, alempialkeenyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, halo-alempialkyyli, amino, fenyyli, mono-, di- tai trihalofenyyli, metyleenioksi $(-CH_2O-)$ -silta piperatsiini-ytimeen muodostaen kondensoituneen kuusijäsenen renkaan, 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen renkaan, jossa on yksi tai kaksi heteroatomia ryhmästä, jonka muodostavat O, N ja S, tai kaksi substituenttia yhdessä muodostavat heterosyklisen renkaan, jossa on yksi tai useampia heteroatomeja ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S.

35

Q^3 on ensisijaisesti substituoitu isotiatsolo- tai isoksatsolokinolonyyli- tai baftyridonyyli-ryhmä.

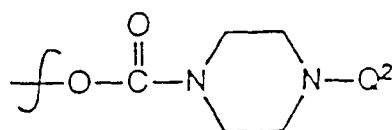
Erityisen ensisijaisessa suoritusmuodossa Y on kaavan

5

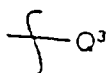


10

tai



tai

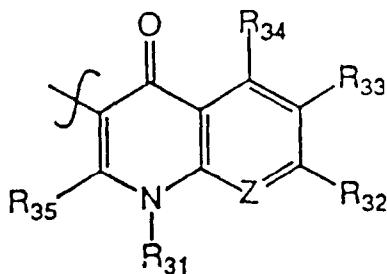


15

mukainen, joissa Q^1 , Q^2 ja Q^3 ovat edellä selostettuja.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä kaavan Q^1 mukainen substituoitu kinolonyyli- tai naftyridonyyli-ryhmä on ensisijaisesti kaavan

20



25

mukainen, jossa Z merkitsee ryhmää $\begin{array}{c} R_{30} \\ | \\ C \end{array}$ tai N;

R_{30} on vety tai halogeeni;

R_{31} on vety, alempialkyyli, alempialkenyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, halo-alempialkyyli, fenyli, mono-, di- ja trihalofenyli tai ryhmä

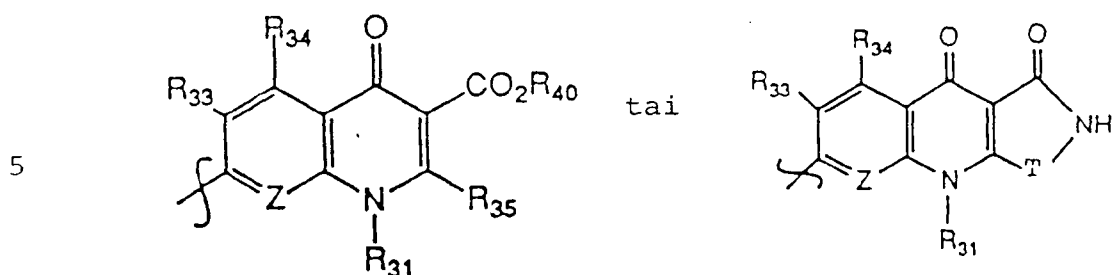
30

$\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-CH_3 \end{array}$; R_a on vety tai R_a ja R_{30} yhdessä merkitsevät alempialkyleenimono-oksi-ryhmää, jossa on 1 - 2 hiiliatomia;

35

R_{30} ja R_{31} yhdessä merkitsevät alempialkyleeni-mono-oksi-ryhmää, jossa on 2 - 3 hiiliatomia;

- R_{32} on vety, halogeeni, alempialkyyli, 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on yksi tai kaksi heteroatomia ryhmästä, jonka muodostavat O, N ja S; tai kun R_{32} on piperatsiini, R_{30} on vety, halogeeni tai metyleenioksi-
- 5 $(-CH_2O-)$ -silta R_{32} :n piperatsiiniin muodostaen kondensoituneen kuusijäsenisen renkaan;
- R_{33} on vety tai halogeeni;
- R_{32} ja R_{33} yhdessä merkitsevät C_{1-2} -alempialkyleeni-dioksi-
- 10 ryhmää;
- R_{34} on vety tai amino; ja
- R_{35} on vety, alempialkoksi tai alempialkyyli-
- Ensijaisia Q^1 :n kinolonyyli- tai naftyridinyyli-
- ryhmiä ovat ryhmät, joissa Z on $\overset{R_{30}}{\underset{|}{C}}$; R_{30} on vety tai halogeeni, R_{31} on alempialkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, halo-
- 15 pialkyyli, mono-, di- tai trihalofenyli;
- R_{32} on piperatsinyyli-ryhmä tai pyrrolidinyyli-ryhmä;
- R_{33} on halogeeni, R_{34} on vety tai amino; ja R_{35} on vety, alempialkoksi tai alempialkyyli-
- 20 Erityisen ensijaisia Q^1 :n ryhmiä ovat ryhmät,
- joissa Z on $\overset{R_{30}}{\underset{|}{C}}$;
- R_{30} on vety, fluori tai kloori;
- R_{31} on etyyli, fluorietyyli, syklopropyyli tai fluorife-
- 25 nyyli;
- R_{32} on piperatsinyyli, N-metyyli-piperatsinyyli tai aminopyrrolidinyyli-ryhmä;
- R_{33} on fluori; R_{34} on vety; ja R_{35} on vety.
- Kaavan I mukaisissa yhdisteissä Q^2 :n substituoitu
- 30 kinolonyyli- tai naftyridinyyli-ryhmä on kaavan



mukainen joissa X merkitsee ryhmää $\overset{\text{R}_{30}}{\underset{|}{\text{C}}}$ tai N;

10 R_{30} on vety, halogeeni tai metyleenioksi ($-\text{CH}_2\text{O}-$) silta
Y:n piperatsiiniyttimeen muodostaen kondensoituneen kuusi-
jäsenisen renkaan;

R_{31} merkitsee vetyä, alempialkyyliä, alempialkenyyliä,
15 C_{3-7} -sykloalkyyliä, halo-alempialkyyliä, fenyyliä, mono-,

di- tai tri-halofenyyliä tai ryhmää $-\overset{\text{R}_a}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{CH}_3$;

R_a on vety tai R_a ja R_{31} yhdessä merkitsevät alempialkyleeni-mono-oksi-ryhmää, jossa on 1 - 2 hiiliatomia;

20 R_{30} ja R_{31} yhdessä merkitsevät alempialkyleeni-mono-oksi-ryhmää, jossa on 2 - 3 hiiliatomia;;

R_{33} on vety tai halogeeni;

R_{34} on vety tai amino;

R_{35} on vety, alempialkoksi tai alempialkyyli-

R_{40} on vety tai karboksyylihappo-suojaryhmä; ja

25 T on 0 tai S.

Ensisijaisia Q^2 -ryhmiä ovat ryhmät, joissa Z on $\overset{\text{R}_{30}}{\underset{|}{\text{C}}}$;
30 R_{30} on vety tai halogeeni, R_{31} on alempialkyyli, C_{3-7} -
sykloalkyyli, halo-alempialkyyli, mono-, di- tai tri-ha-
lofenyyli;

R_{32} on piperatsinyyli- tai pyrrolidinylo-ryhmä;

R_{33} on halogeeni; R_{34} on vety tai amino;

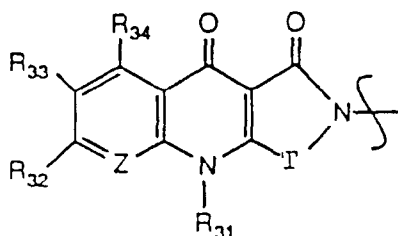
R_{35} on vety; R_{40} on vety tai karboksyylihappo-suojaryhmä;

ja T on 0 tai S.

Erityisen ensisijaisia Q^2 -ryhmiä ovat ryhmät,

joissa Z on $\overset{R_{30}}{\underset{|}{C}}$; R_{30} on vety, fluori tai kloori;
 R_{31} on etyyli, fluorietyyli, syklopropyyli tai fluorife-
 5 nyyli;
 R_{32} on piperatsinyyli-ryhmä, N-metyylipiperatsinyyli-ryhmä
 tai aminopyrrolidinyyli-ryhmä;
 R_{33} on fluori; R_{34} on vety; R_{35} on vety; R_{40} on vety;
 ja T on O tai S.

10 Q^3 kaavan I mukaisissa yhdisteissä on kaavan



15

mukainen, jossa Z merkitsee ryhmää $\overset{R_{30}}{\underset{|}{C}}$ tai N;

20

R_{30} on vety tai halogeeni;
 R_{31} on vety, alempialkyyli, alempialkenyyli, C_{3-7} -syklo-
 alkyyli, halo-alempialkyyli, fenyyli, mono-, di-, tai
 tri-halofenyyli, tai $\overset{R_a}{\underset{|}{N}}-CH_3$;
 tri-halofenyyli, tai

25

R_a ja R_{30} yhdessä merkitsevät alempialkyleeni-mono-oksi-
 ryhmää, jossa on 1 - 2 hiiliatomia;

R_{30} ja R_{31} yhdessä merkitsevät alempialkyleeni-mono-oksi-
 ryhmää, jossa on 2 - 3 hiiliatomia;

30

R_{32} merkitsee vetyä, halogeenia, alempialkyyliä, 5- tai 6-
 jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on yksi tai kaksi
 heteroatomia ryhmästä, jonka muodostavat O, N ja S;

kun R_{32} on piperatsinyyli-ryhmä, R_{30} on vety, halogeeni
 tai metyleenioksi ($-CH_2O-$)-silta R_{32} :n piperatsinyyli-
 ytimeen, muodostaen kondensoituneen kuusi-jäsenisen ren-

35

kaan;

R_{33} merkitsee vetyä ja halogeenia;

R_{32} ja R_{33} yhdessä merkitsevät alempialkyleeni-dioksi-ryhmää, jossa on 1 - 2 hiiliatomia;

R_{34} on vety tai amino; T on 0 tai S.

5 Ensisijaisia Q^3 -ryhmiä ovat ryhmät, joissa Z

$\begin{array}{c} R_{30} \\ | \\ \text{on } C \end{array}$;

10 R_{30} on vety tai halogeeni; R_{31} on alempialkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, halo-alempialkyyli, mono-, di- tai trihalo-fenyyli;

R_{32} on piperatsinyyli- tai pyrrolidinyyli-ryhmä;

R_{33} on halogeeni; R_{34} on vety, ja T on 0 tai S.

 E erityisen ensisijaisia Q^3 -ryhmiä ovat ryhmät, joissa

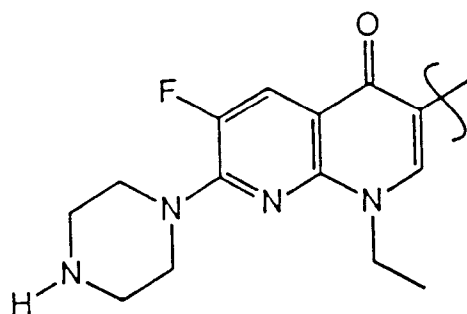
15 Z on $\begin{array}{c} R \\ | \\ C \end{array}^{30}$, jossa R_{30} on vety, fluori tai kloori; R_{31} on etyyli, fluorietyyli, syklopropyyli tai fluorifenyyli;

R_{32} on piperatsinyyli, N-metyyli-piperatsinyyli tai amino-pyrrolidinyyli-ryhmä;

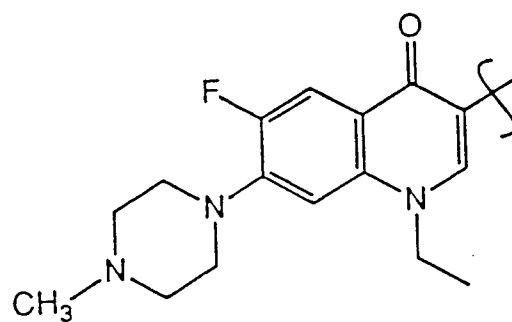
20 R_{33} on fluori; R_{34} on vety; ja T on 0 tai S.

 Seuraavat yhdisteet, muun muassa sisällytetään Q^1 :n kinolonyyli- tai naftyridonyyli-ryhmien joukkoon:

5

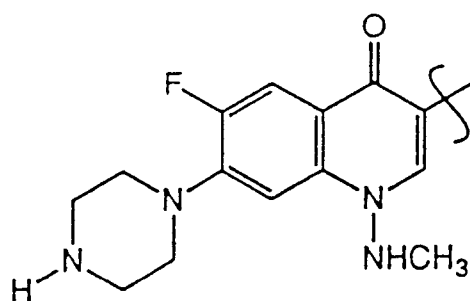


10

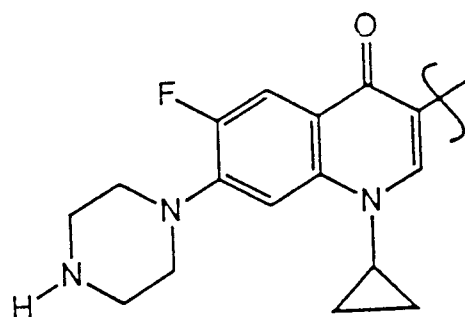


15

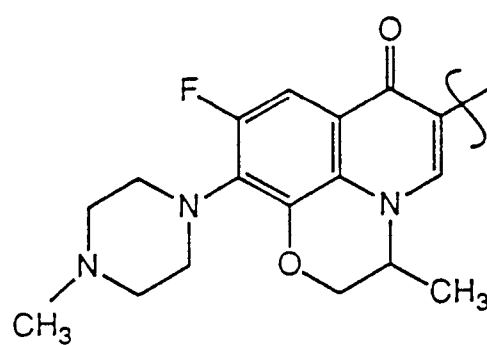
20



5

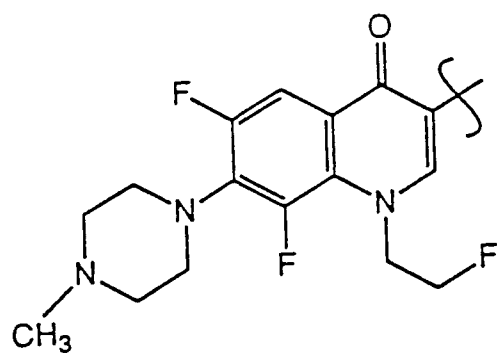


10



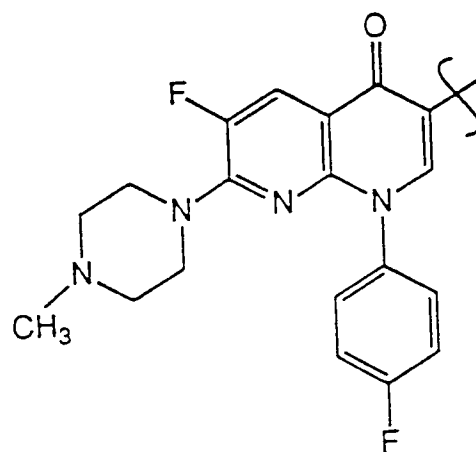
15

20



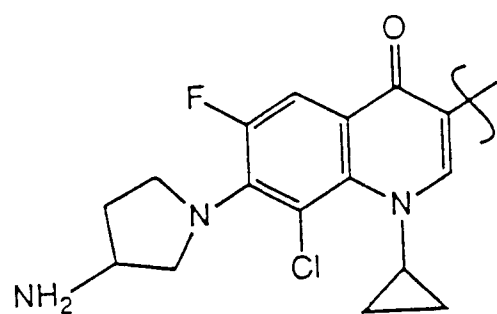
25

30

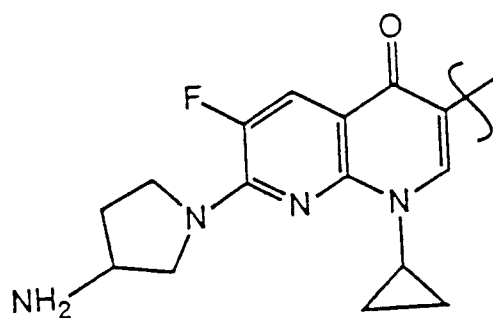


35

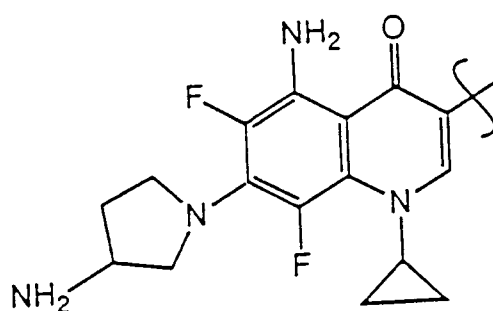
5



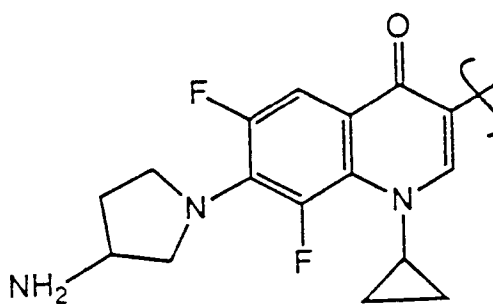
10



15

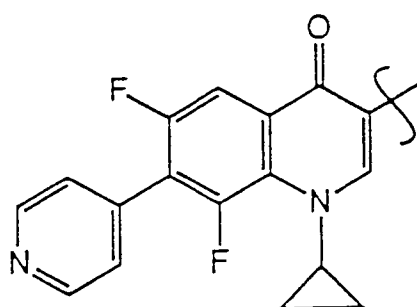


20



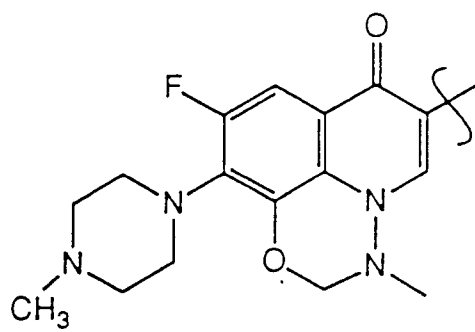
25

30

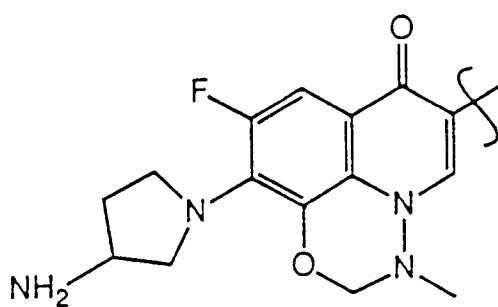


35

5

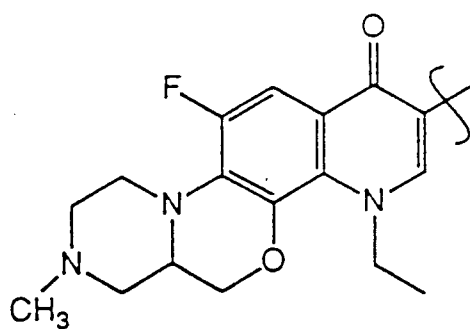


10



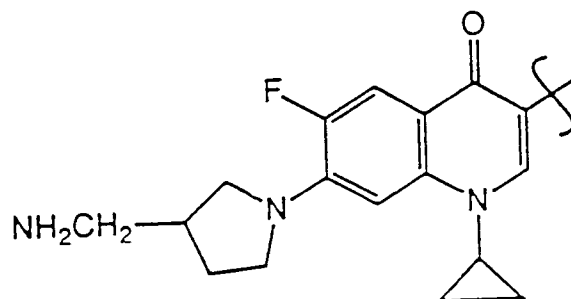
15

20



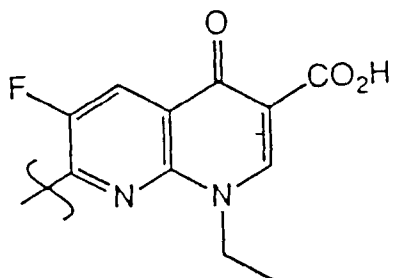
25

30

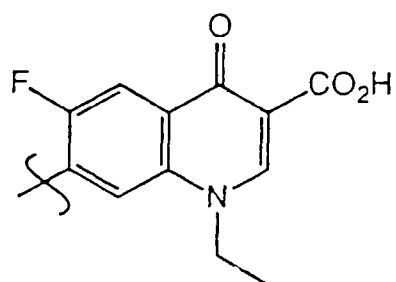


Seuraavat yhdisteet, muun muassa sisällytetään Q²:n kinolonyyli- tai naftyridonyyli-ryhmien joukkoon:

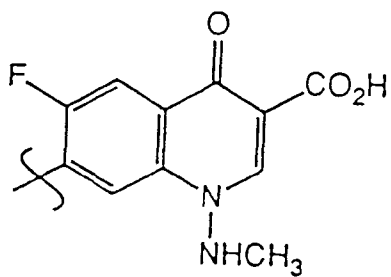
5



10

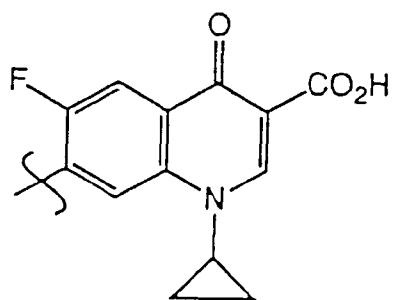


15



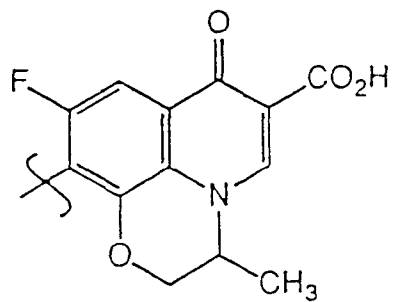
20

25

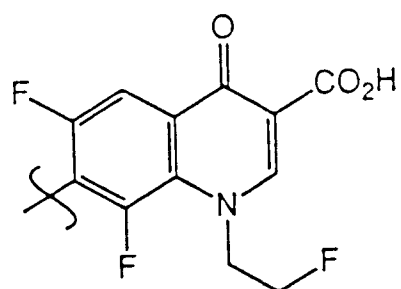


30

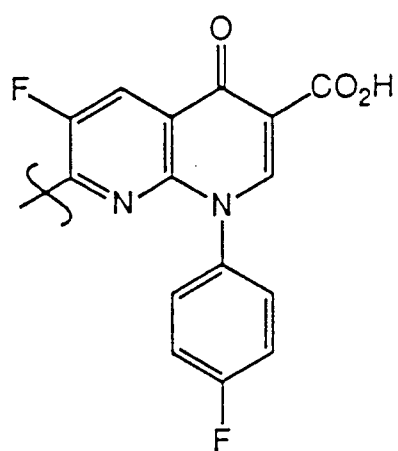
35



5

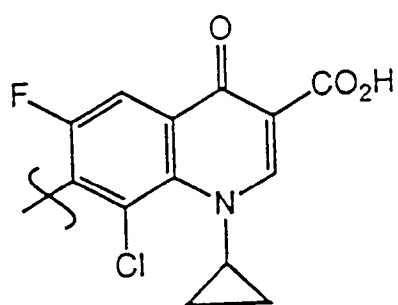


10



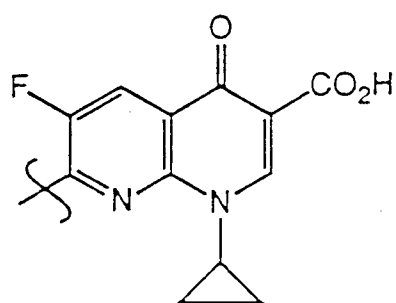
15

20



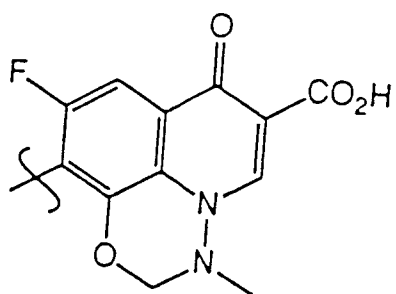
25

30

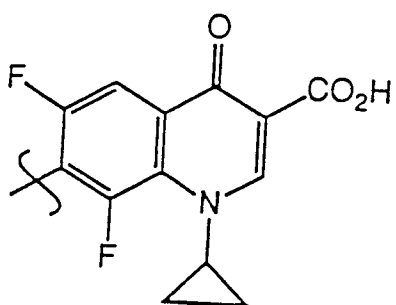


35

5

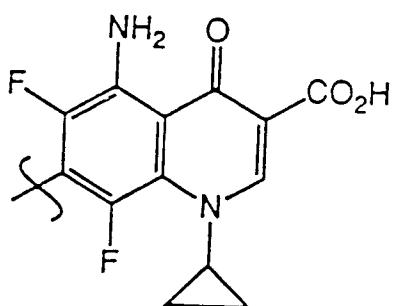


10



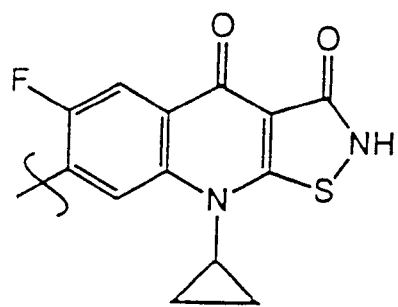
15

20



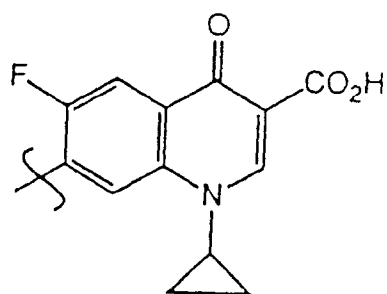
25

30



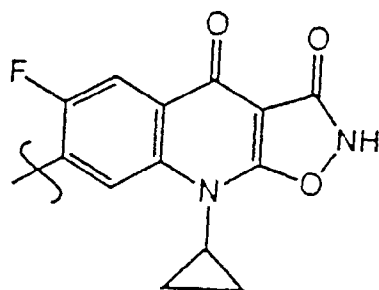
35

5



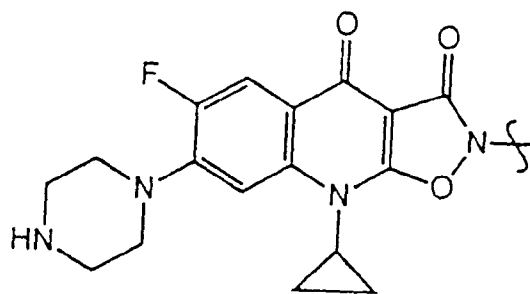
10

15



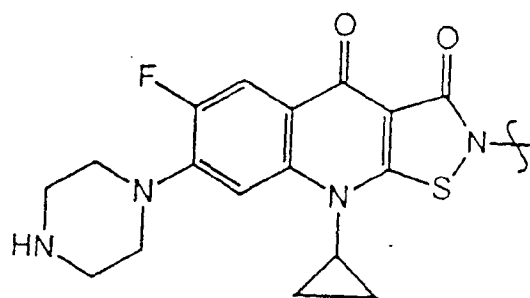
Seuraavat yhdisteet, muun muassa, sisällytetään
Q³:n kinolonyyli- tai naftyridonyyli-ryhmien joukkoon.

25



30

35

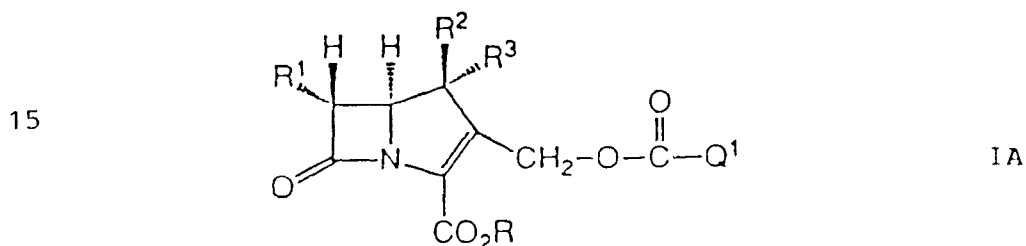


Kaavan I mukaisissa yhdisteissä R^1 on vety, alempialkyyli, alempialkoksi tai hydroksialkyyli; ja R^2 ja R^3 ovat kumpikin itsenäisesti vety, alempialkyyli, alempialkoksi tai alempialkyyli.

5 Ensisijaisesti R^1 merkitsee hydroksialkyyliä tai alempialkyyliä; ja ensisijaisemmin hydroksialkyyliä.

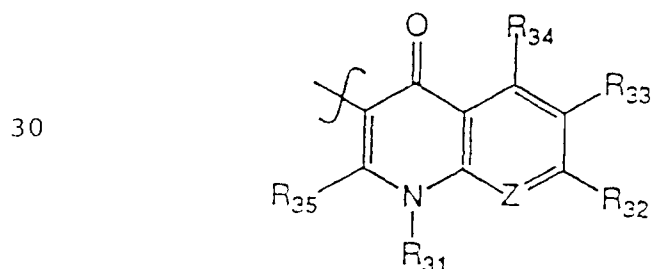
Ensisijaisesti R^2 ja R^3 ovat kumpikin itsenäisesti vety tai alempialkyyli. Ensisijaisemmin R^2 ja R^3 ovat kumpikin vety, tai R^2 on alempialkyyli ja R^3 on vety.

10 Ensisijaisia tämän keksinnön yhdisteitä ovat yhdisteet, joiden kaava on



20 jossa R , R^1 , R^2 , R^3 ja Q^1 ovat edellä selostettuja, samoin kuin yhdisteiden vastaavat helposti hydrolysoituvat esterit, farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja hydraatit.

25 Ensisijaisemmin kaavan IA yhdisteissä R on vety, R^1 on hydroksialkyyli, R^2 ja R^3 kumpikin itsenäisesti merkitseväst vetyä tai alempialkyyliä ja Q^1 on kaavan



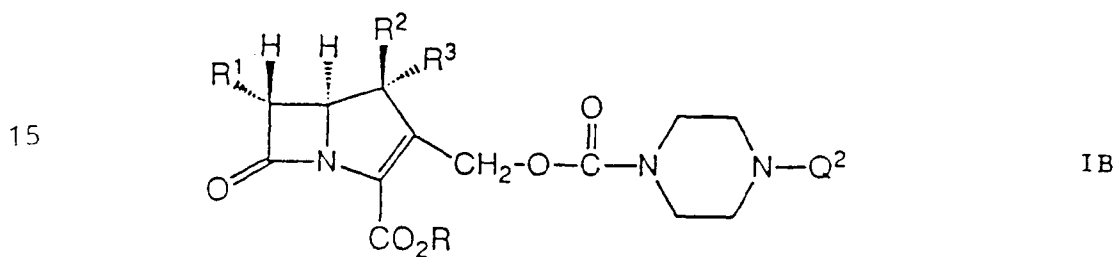
mukainen, jossa Z merkitsee ryhmää $\overset{R_{30}}{\underset{|}{C}}$; R_{30} on vety tai
35 halogeeni;

R_{31} on alempialkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, mono-, di- tai tri-halo-fenyyli tai halo-alempialkyyli; R_{32} on piperatsinyyli-ryhmä tai pyrrolidinyyli-ryhmä; R_{33} on halogeeni; R_{34} on vety tai amino; ja R_{35} on vety.

5 Erityisen ensisijainen kaavan IA yhdiste on:

ras- $\bar{5}R,6S(R)\bar{7}-3-\bar{7}\bar{7}\bar{7}\bar{6},8$ -difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli-3-kinolonyyli)- $\bar{7}$ -karbonyyli $\bar{7}$ metyyli $\bar{7}$ -6-(1-hydroksietyyli)-7-okso-1-atsabisyklo- $\bar{3},2,0\bar{7}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo.

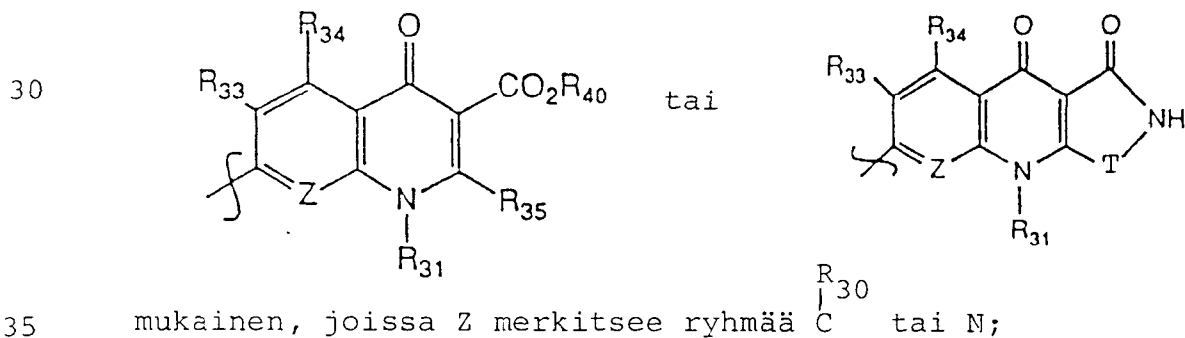
10 Muita ensisijaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joiden kaava on



20 jossa R , R^1 , R^2 , R^3 ja Q^2 ovat edellä selostettuja.

Ensisijaisia kaavan IB yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa R on vety tai karboksyylihappo-suojaryhmä; R^1 on ryhmän jäsen, jonka muodostavat vety, alempialkyyli, alempialkoksi ja hydroksialkyyli; R^2 ja R^3 ovat kumpikin itsenäisesti vety, alempialkyyli, alempialkoksi tai alempialkyyli- tai Q^2 on kaavan

25



R_{30} on vety, halogeeni tai metyleenioksi ($-\text{CH}_2\text{O}-$) -silta
Y:n piperatsiini-ytimeen muodostaen kondensoituneen kuu-
si-jäsenenisen rankaan;

R_{31} merkitsee vetyä, alempialkyyliä, alempialkenyyliä,
 C_{3-7} -sykloalkyyliä, halo-alempialkyyliä, fenyyliä, mono-,

5

di- ja tri-halofenyyliä tai ryhmää $-\text{N}-\overset{\text{R}_a}{\underset{|}{\text{CH}}}_3$;

R_a on vety tai R_a ja R_{31} yhdessä merkitsevät alempial-
kyleeni-mono-oksi-ryhmää, jossa on 1 - 2 hiiliatomia;

10

R_{30} ja R_{31} yhdessä merkitsevät alempialkyleeni-mono-oksi-
ryhmää, jossa on 2 - 3 hiiliatomia;

R_{33} on vety tai halogeeni;

R_{34} on vety tai amino;

R_{35} on vety, alempialkoksi tai alempialkyyli-
tio;

15

R_{40} on vety tai karboksyylihappo-suojaryhmä; ja T on
0 tai S.

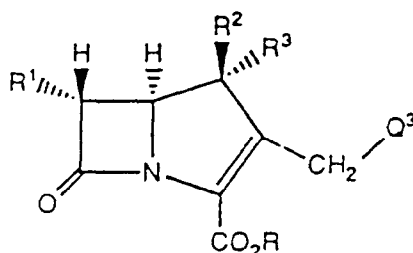
Erityisen ensisijainen kaavan IB yhdiste on:

ras- $[\bar{5}\text{R}, 6\text{S}(\text{R})\bar{7}-3-[\bar{7}\bar{7}\bar{7}\bar{7}(\bar{3}\text{-karboksylaatti-1-syklopropyyli-6-
fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli)-1-pipratsinyyli}\bar{7}-
karbonyyli}\bar{7}\text{oksi}\bar{7}\text{metyyli}\bar{7}-6-(1\text{-hydroksietyyli})-7\text{-okso-1-
atsabisyklo}\bar{3}, 2, 0\bar{7}\text{hept-2-eeni-2-karboksylaatti-dinatrium-
suola.}$

20

Keksinnön piiriin sisällytettäviä ovat myös yh-
disteet, joiden kaava on

25



IC

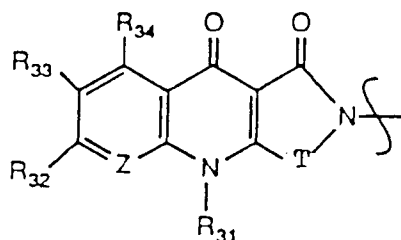
30

jossa R, R^1 , R^2 , R^3 ja Q^3 ovat edellä selostettuja.

Ensisijaisia kaavan IC yhdisteitä ovat yhdisteet,
joissa R on vety, R^1 on hydroksialkyyli, R^2 ja R^3 kumpikin
itsenäisesti merkitsevät vetyä tai alempialkyyliä ja Q^3

35

on kaavan



5

mukainen jossa Z merkitsee ryhmää $\overset{\text{R}_{30}}{\text{C}}$, R_{30} on vety tai halogeeni,

R_{31} on alempialkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, halo-alempialkyyli tai mono-, di- tai trihalofenyyli, R_{32} merkitsee piperatsinyyli- tai pyrrolidinyyli-ryhmää; R_{33} on halogeeni; R_{34} on vety ja T on O tai S.

Erityisen ensisijainen kaavan IC yhdiste on ras- $\overline{[4S,5R,6S(R)]}$ -3- $\overline{[7]}$ -syklopropyyli-6-fluori-7-(1-piperatsinyyli)-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksoisotiatsolo- $\overline{[5,4-b]}$ kinolin-2-yyli $\overline{[7]}$ metyyli $\overline{[7]}$ -6-(1-hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo $\overline{[3,2,0]}$ hept-2-eeni-2-karboksylihappo.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden helposti hydrolysoituvilla estereillä tarkoitetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa karboksyyli-ryhmä (ryhmät) (se on, 2-karboksi-ryhmä) on/ovat läsnä helposti hydrolysoituvien esteriryhmien muodossa. Esimerkkejä sellaisista estereistä, jotka voivat olla tavanomaista tyyppiä, ovat alempialkanoyylioksoalkyyliesterit (esim. asetoksimetyyli-, pivaloyylioksimetyyli-, 1-asetoksietyyli- ja 1-pivaloyylioksietyyli-esteri), alempialkoksikarbonyyli-oksi-alkyyliesterit (esim. metoksikarbonyylioksimetyyli-, 1-etoksikarbonyylioksietyyli- ja 1-isopropoksikarbonyylioksietyyli-esteri), laktonyyliesterit (esim. ftalidyyli- ja tioftalidyyliesterit), alempialkoksimetyyliesterit (esim. metoksimetyyliesterit) ja alempialkanoyyliaminometyyliesterit (esim. asetamidometyyliesteri). Muitakin estereitä (esim. bentsyyli- ja syaanometyyliestereitä) voidaan myöskin käyttää.

Esimerkkejä kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloista ovat alkalimetallisuolat kuten natrium- ja kaliumsuola, ammoniumsuola, maa-alkalimetallisuolat kuten kaliumsuola, suolat orgaanisten emästen kanssa kuten suolat amiinien kanssa (esim. suolat N-etyylipiperidiinin, prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin, alkyyliamiinien tai dialkyyliamiinien kanssa) samoin kuin suolat aminohappojen kanssa, kuten esimerkiksi suolat arginiinin tai lyysiinin kanssa.

Termit "suolat" ja "farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat" tässä paljastuksessa kauttaaltaan käytettynä, merkitsevät kaavan I mukaisia yhdisteitä, joihin sisällytetään myös kaksoissiainit ja muun tyyppiset sisäiset suolat, joissa karboksiryhmä on negatiivisesti varautunut (se on, vetyatomi puuttuu) ja on oheisen molekyylissä olevan positiivisen varauksen neutraloima kuten kvaternäärisessä typpiatomissa olevan positiivisen varauksen neutraloima.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, niiden sisältäessä emäksisen toiminnallisen ryhmän kuten amiinin, muodostavat myös additiosuoloja orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa. Esimerkkejä sellaisista suoloista ovat hydrohalogenidit (esim. hydrokloridit, hydrobromidit ja hydrojodidit) samoin kuin muut epäorgaanisten happojen suolat kuten sulfaatit, nitraatit, fosfaatit ja niiden kaltaiset suolat, alkyylisulfonyaatit ja monoaryylisulfonyaatit kuten etaanisulfonyaatit, tolueenisulfonyaatit, bentseenisulfonyaatit ja näiden kaltaiset suolat ja myös muut orgaanisten happojen suolat kuten asetaatit, tartraatit, maleaatit, sitraatit, bentsoaatit, salisylaatit, askorbaatit ja näiden kaltaiset suolat.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja estereitä ja näiden yhdisteiden hydraatteja voidaan käyttää aineina torjuttaessa bakteeri-infektioita (mukaan lukien virtsaseudun infektiot ja hengitystieinfektiot) nisäkäslajeilla, esimerkiksi

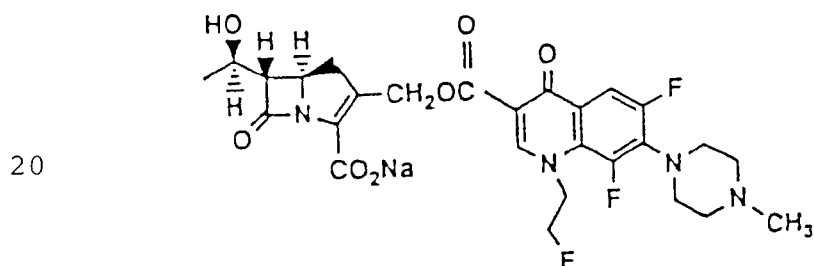
koirilla, kissoilla, hevosilla jne. ja ihmisillä. Näillä yhdisteillä on laaja-alainen vaikutus sekä gram-negatiivisia että gram-positiivisia bakteereja vastaan.

Tämän keksinnön yhdisteiden in vitro-aktiivisuus
 5 määritettyä pienimmän inhiboivan konsentraation (MIC) avulla mikrogrammoina/ml käyttämällä menetelmää Agar Dilution Method ^{*} erilaisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia organismeja vastaan, on seuraavanlainen:

Yhdiste A

10 ras-/[5R,6S(R)]-3-[[[[[6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-3-kinolonyyli]karbonyyli]okso]metyyli]-6-(1-hydroksietyyli)-7-okso-1-atsabisyklo-/[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo-

15 mononatriumsuola.



25 ^{*} Katso Reiner, R., Antibiotics, An Introduction, s. 23 (F. Hoffmann - La Roche Ltd., 1982).

Taulukko 1

In vitro MIC (Mg/ml), Agar Dilution Method

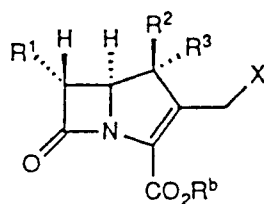
5	Viljelmä	Yhdiste A
	<i>E. coli</i> 257	0.125
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.125
10	<i>E. coli</i> TEM-1	0.125
	<i>Cit. freundii</i> BS-16	0.25
	<i>K. pneumoniae</i> A	0.25
	<i>Enter. cloacae</i> 5699	0.25
	<i>Enter. cloacae</i> P99	0.125
15	<i>Ser. marcescens</i> SM	0.25
	<i>Ser. marcescens</i> 1071	0.25
	<i>Prot. vulgaris</i> ATCC 6380	0.25
	<i>Prot. vulgaris</i> 1028 BC	0.25
	<i>Prot. mirabilis</i> 90	1.00
20	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	8.0
	<i>PS. aeruginosa</i> 5712	16.00
	<i>Ps. aeruginosa</i> 8780	4.00
	<i>Ps. aeruginosa</i> 765	8.00
	<i>Ps. aeruginosa</i> 18SH	2.00
25	<i>Staph. aureus</i> Smith	0.125
	<i>Staph. aureus</i> ATCC 29213	0.25
	<i>Staph. aureus</i> 67	1.00
	<i>Staph. aureus</i> 753	1.00
	<i>Str. pneumoniae</i> 6301	0.0157
30	<i>Str. pyogenes</i> 4	0.0157
	<i>Str. faecalis</i> ATCC 29212	2.00

Bakteeri-infektioiden torjumiseksi nisäkkäissä, terapeuttisesti aktiivista kaavan I mukaista yhdistettä voidaan antaa nisäkkäälle määrin noin 5 mg/kg/päivä - noin 500 mg/kg/päivä, ensisijaisesti noin 10 mg/kg/päivä -
 5 100 mg /kg/päivä, ja erityisimmin noin 10 mg/kg/päivä - noin 55 mg/kg/päivä.

Kaikki antotavat, joita on käytetty aikaisemmin penisilliinien ja kefalosporiinien vapauttamiseksi infektiokohtaan, ovat myöskin tarkoitetut käytettäväksi tämän
 10 keksinnön kaavan I mukaisten yhdisteiden uuden perheen yhteydessä. Sellaisia antomenetelmiä ovat anto laskimon- sisäisesti, lihaksensisäisesti ja suolensisäisesti, esim. peräpuikkona.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden vastaavia estereitä, suoloja ja hydraatteja voidaan valmistaa keksinnön mukaisesti menetelmällä, joka menetelmä on tunnettu siitä, että

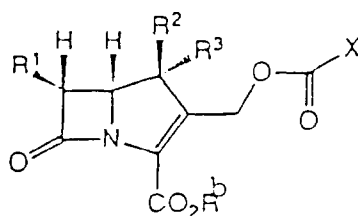
(a) kaavan I mukaisen karboksyylihapon helposti hydrolysoituvan esterin valmistamiseksi, jossa kaavassa
 20 Y on yksi ryhmistä (i), (ii), (iv), (v) ja (vi), yhdisteen, jonka kaava on



X

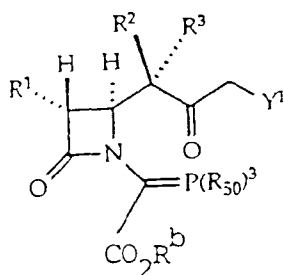
jossa R^1 - R^3 ovat edellä mainittuja, R^b on helposti hydrolysoituvan esterin tähde, X on vety, ja läsnä olevat
 30 amino-, hydroksi- ja karboksiryhmät voivat olla suojattua; annetaan reagoida karboksyyli- tai karbotiohapon suolan kanssa, joka on sitoutunut substituoituun kinolyyli- tai naftyridonyyliryhmään; piperatsiinin kanssa, joka on substituentiton tai jossa on substituentteina yksi tai
 35

tai useampia alkyyyliryhmiä ja jonka typpiatomi on sitou-
 tunut suoraan substituoituun kinolyyli- tai naftyridonyy-
 liryhmään; tai substituoidun isotiatsolo- tai isoksatsolo-
 kinolonin tai naftyridonin suolan kanssa, jossa suolan
 5 muodostuminen tapahtuu isotiatsolo- tai isoksatsolo-yti-
 mentyppiatomin kohdalla; minkä jälkeen seuraa kunkin
 läsnä olevan suojaavan ryhmän lohkaistu; tai
 (b) kaavan I mukaisen karboksyylihapon helposti hydroly-
 soituvan esterin valmistamiseksi, jossa kaavassa Y on
 10 ryhmä (iii) yhdisteen, jonka kaava on



XII

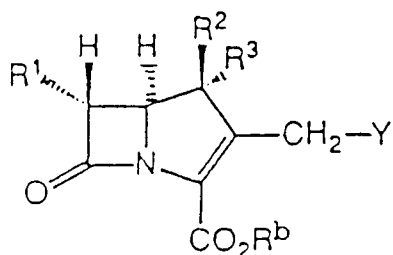
jossa R¹-R³, R^b ja X ovat edellä mainittuja, ja läsnä
 olevat amino-, hydroksi- ja karboksiryhmät voivat olla
 20 suojattuja; annetaan reagoida piperatsiin tai pyrroli-
 diinin kanssa, joka on substituentiton tai jossa on subs-
 tituentteina yksi tai useampia alempialkyyyliryhmiä ja
 jossa typpiatomi on sitoutunut suoraan substituoituun
 kinololyyli- tai naftyridonyyliryhmään; minkä jälkeen
 25 seuraa kunkin läsnä olevan suojaavan ryhmän lohkaistu; tai
 (c) kaavan I mukaisen karboksyylihapon helposti hydroly-
 soituvan esterin valmistamiseksi, jossa kaavassa Y on yksi
 ryhmistä (i), (ii) ja (iii), yhdistettä, jonka kaava on



XXII

jossa R^1 - R^3 ja R^b ovat edellä mainittuja, Y^1 on esteritai tioesteriryhmä, joka on sitoutunut substituoituun kinolonyyli- tai naftyridonyyliryhmään, tai piperatsinyyli- tai pyrrolidinyylijohtannais-karbamaattiryhmä, joka on substituentiton tai jossa on substituentteina yksi tai useampia alempialkyyli-ryhmiä ja jossa on piperatsinyyliydin tai pyrrolidinyyli-ydin, jossa on typpi-atomi, joka on sitoutunut suoraan substituoituun kinolonyyli- tai naftyridonyyliryhmään, R_{50} on aryyli- tai alkyyli-ryhmä ja läsnäolevat amino-, hydroksi- ja karboksiryhmät voivat olla suojattuja, käsitellään termolyysin avulla renkaan sulkemiseksi; minkä jälkeen seuraa kunkin läsnäolevan suojaavan ryhmän lohkaistu; tai

(d) kaavan I mukaisen karboksyylihapon valmistamiseksi esteritai, jonka kaava on



IE

jossa R^1 - R^3 ja Y ovat edellä mainittuja ja R^b on karboksyylihapposuojaryhmä, muutetaan kaavan I mukaiseksi karboksyylihapoksi, tai

(e) kaavan I mukaisen yhdisteen helposti hydrolysoituvan esterin valmistamiseksi kaavan I mukaista karboksyylihappoa käsitellään suorittamalla vastaava esteröinti, tai

(f) kaavan I mukaisen yhdisteen suolojen tai hydraattien tai mainittujen suolojen hydraattien valmistamiseksi kaaavan I mukainen yhdiste muutetaan suolaksi taihydraatiksi tai mainitun suolan hydraatiksi.

Seuraavat reaktiokaaviot kuvaavat edellä esitettyä menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden vastien esterien, suolojen ja hydraattien valmistamiseksi.

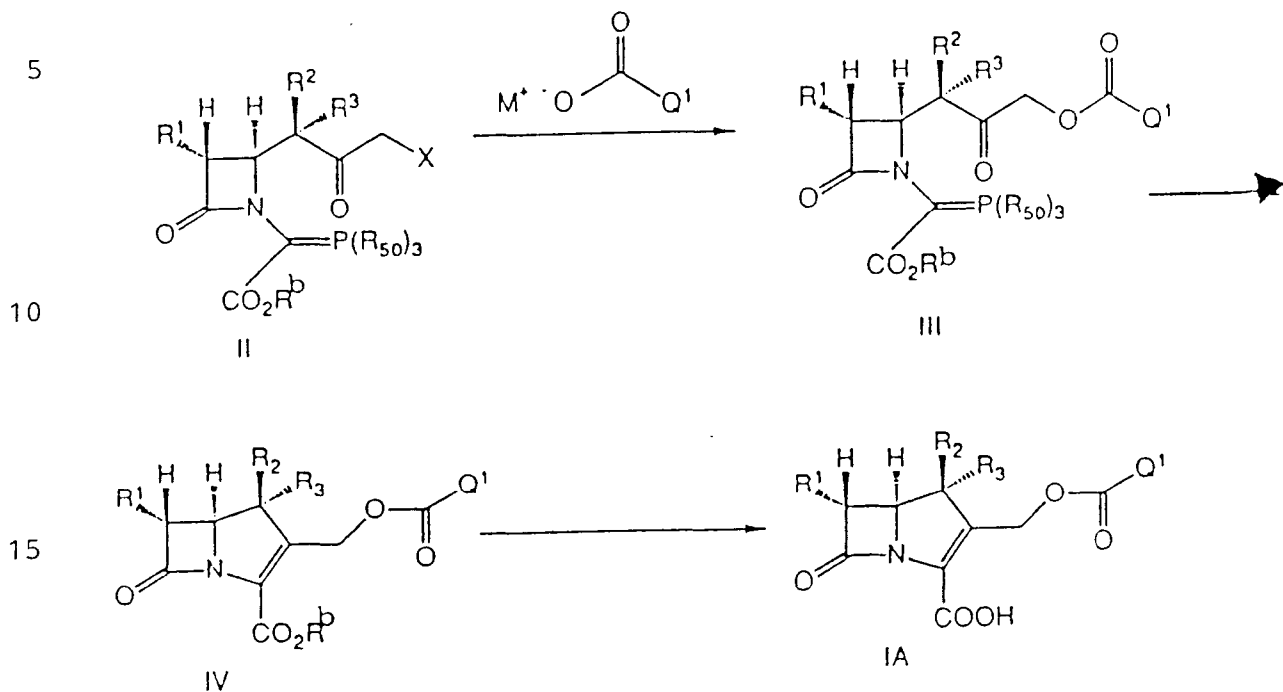
Seuraavissa reaktiosarjoissa, jolloin läsnä on substituenttiryhmä, joka voi reagoitua reaktion aikana, sen on oltava suojatussa muodossa käyttämällä hyvin tunnettuja suojaavia ryhmiä.

5 Esimerkiksi aminoryhmät, esim. Q^1 :ssä, Q^2 :ssa tai Q^3 :ssa olevat, voidaan suojata helposti poistettavilla suojaryhmillä, joita käytetään peptidikemiassa, kuten alkoksikarbonyyli-ryhmällä, esim. t-butoksikarbonyylillä jne., substituoidulla alkoksikarbonyyli-ryhmällä, esim. trikloorietoksikarbonyylillä, jne. substituoidulla alkyylikarbonyylillä, esim. monokloorimetyylikarbonyylillä, substituoidulla aralkyylioksikarbonyyli-ryhmällä, esim. p-nitrobentsyylioksikarbonyyli- tai triaryylialkyyli-ryhmällä, kuten trifenyylimetyyli-ryhmällä.

15 Ensisijainen amino-suojaryhmä on tert.-butyylioksikarbonyyli (t-BOC) tai trifenyylimetyyli.

 Karboksyylihapon suojaavana ryhmänä (nimitetään karboksi-suojaryhmänä tai esteri-suojaryhmänä) voidaan käyttää esterimuotoa, joka on helposti muutettavissa vapaaksi karboksiryhmäksi lievässä olosuhteissa, jolloin 20 esimerkkinä esterisuojaryhmästä on esimerkiksi t-butyyl-, p-nitrobentsyyli, bentshydryyli, allyyli jne.

 Hydroksi-suojaryhmänä voidaan käyttää esterimuotoa, joka on helposti muutettavissa vapaaksi hydroksiryhmäksi 25 lievässä olosuhteissa, jolloin esimerkkinä hydroksi-suojaryhmästä on esimerkiksi 2-trikloorietyyli ja trimetyyli-silyyli.

Kaavio 1

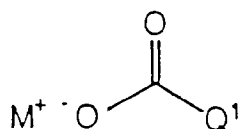
jossa R^b , R^1 , R^2 , R^3 ja Q^1 ovat edellä määritellyt; M on Na, K tai Li; X on halogeeni, kuten bromi, jodi, kloori tai fluori; ja R^{50} on aryyli- tai alkyyliryhmä.

Esimerkkejä $P(R^{50})_3$:sta ovat muun muassa trifenyylifosforylideeni, tritoluenyylifosforylideeni, trimetyylifosforylideeni, trietyylifosforylideeni ja näiden kaltaiset ryhmät. Erityisen ensisijainen on trifenyylifosforylideeni.

Kaavio 1

II -> III:

Kinoloni tai vastaava karboksylaatti-suola, jonka kaava on



liuotetaan aproottiseen orgaaniseen liuottimeen kuten N,N-dimetyyliformamidiin, dimetyylisulfoksidiin, asetonitriiliin tai tetrahydrofuraaniin, jossa on emästä kuten trietyyliamiinia, pyridiiniä tai di-isopropyylietyyliamiinia. Lisätään kaavan II mukaista α -halo-atsetidinonia ja muodostunutta seosta sekoitetaan inertin argon-atmosfäärin suojaamana. Reaktio suoritetaan ensisijaisesti noin 0 °C:ssa - noin 100 °C:ssa, noin huoneen lämpötilan ollessa erityisen ensisijainen, jolloin saadaan kaavan III mukaista yhdistettä.

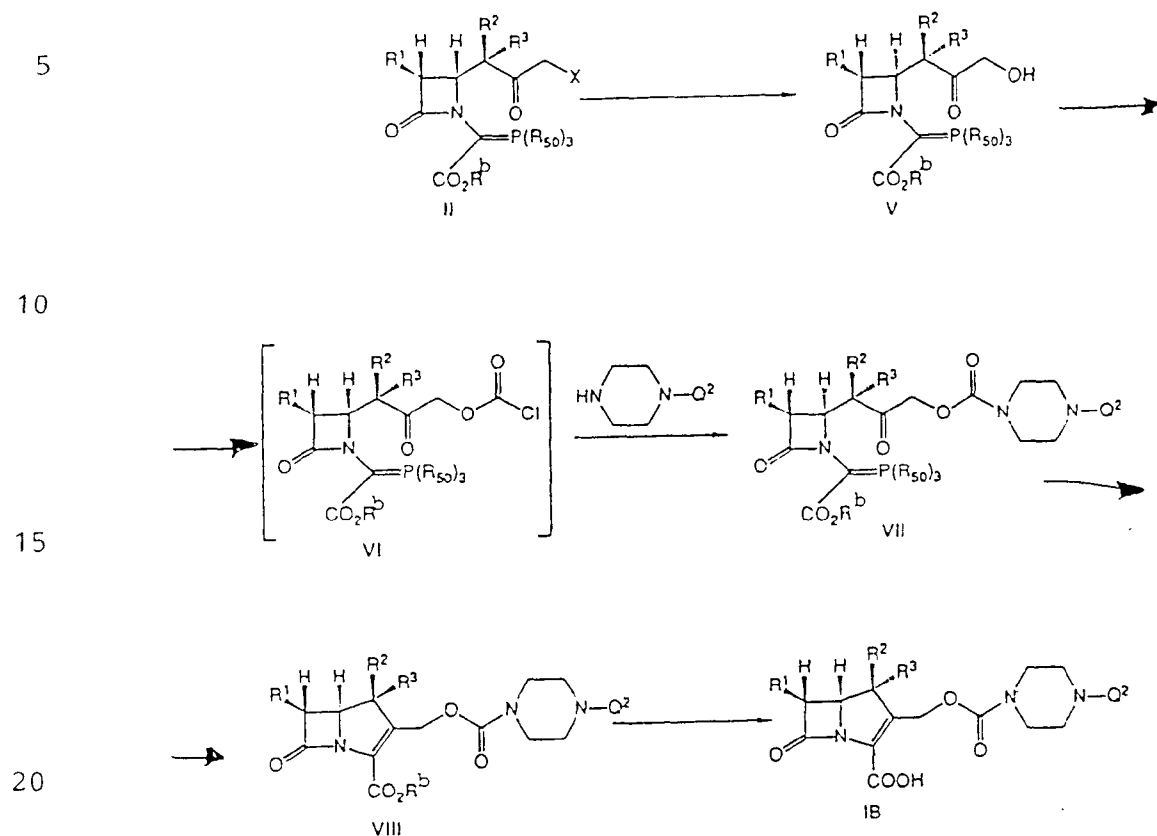
III -> IV:

Sopiva kaavan III mukainen yhdiste liuotetaan inerttiin orgaaniseen liuottimeen kuten tolueeniin, bentseeniin tai sykloheksaaniin ja lämmitetään inertin argon-atmosfäärin suojaamana. Reaktio voi tapahtua noin 50 °C:ssa - noin 150 °C:ssa, ensisijaisen lämpötilan ollessa noin 100 °C, jolloin saadaan kaavan IV mukaista yhdistettä.

IV > IA:

Kaavan IV mukaisessa yhdisteessä voi olla karboksyylihapo, joka on suojattu esterinä ja myös alkoholi, joka on suojattu eetterinä, silyylieetterinä, karbonaattina tai esterinä. Suojaavan ryhmän poistaminen voidaan suorittaa alan tunnettujen menetelmien mukaisesti, joko peräkkäin tai samanaikaisesti, jolloin saadaan kaavan IA mukaista yhdistettä.

Kaavio 2



jossa R^b, R¹, R², R³, Q², X ja R₅₀ ovat edellä määriteltäviä.

Kaavio 2

II → V:

Kaavan II mukainen α-halo-atsetidinoni liuotetaan aproottiseen orgaaniseen liuottimeen kuten N,N-dimetyyli-formamidiin, dimetyylisulfoksidiin, asetonitriiliin tai tetrahydrofuraaniin, jossa on emästä kuten trietyyliamiinia, pyridiiniä tai di-isopropyylietyyliamiinia. Lisätään klooriasetaatti-suolaa kuten kloorietikkahapon natrium-suolaa ja seosta sekoitetaan inertin argon-atmosfäärin

suojaamana. Reaktio suoritetaan noin 0 °C:ssa - noin 100 °C:ssa, noin huoneen lämpötilan ollessa ensisijainen, jolloin saadaan tuotetta, jossa on vastaavaa klooriase-taatti-esteriä.

5 Eristetty esteri liuotetaan liuottimeen kuten meta-noliin, etanoliin tai propanoliin ja jäädytetään noin 0 °C:seen - 5 °C:seen. Tähän liuokseen lisätään bikarbo-naatin vesiliuosta. Seosta sekoitetaan noin 0 °C:ssa -
10 noin 50 °C:ssa alueen noin 0 °C:n - noin 5 °C:n ollessa ensisijainen. Saadaan kaavan V mukaista α-hydroksi-atse-tidinonia.

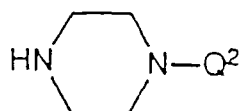
V→ VI:

Fosgeeniliuosta tai sopiva fosgeeni-ekvivalentti liuotetaan aproottiseen orgaaniseen liuottimeen, joka on
15 ensisijaisesti halogenoitua kuten metyleenikloridiin, kloroformiin tai dikloorietaaniin. Kaavan V mukainen α-hydroksi-atsetidinoni lisätään liuoksena erikseen mutta samanaikaisesti orgaanisen emäksen kuten N,N-di-isopropyy-lietyyliamiinin, trietyyliamiinin tai pyridiinin kanssa.
20 Reaktio suoritetaan inertin argon-atmosfäärin suojaamana ensisijaisen lämpötilan ollessa rajoissa noin 0 °C - noin huoneen lämpötila, jolloin saadaan kaavan VI mukaista klooriformiaattia, joka voidaan puhdistaa uutostenetel-min, mutta käytetään ensisijaisesti välittömästi seuraa-valla tavalla.
25

VI→VII:

Klooriformiaatti VI lisätään kinolonin liuokseen, jonka kaava on

30



jota on esikäsitelty silylointiaineen kanssa aproottisessa orgaanisessa liuottimessa. Orgaaninen liuotin on ensisijaisesti halogenoitua, kuten metyleenikloridi ja tämän kaltainen liuotin. Silylointiaine on ensisijaisesti N-metyyli-N-(trimetyylisilyyli)-trifluoriasetamidia, mutta voidaan käyttää muita silylointiaineita kuten (N,O)-bis(trimetyylisilyyli)asetamidia. Seosta sekoitetaan inertin argon-atmosfäärin suojaamana ensisijaisen lämpötilan ollessa noin 0 °C - noin huoneen lämpötila, jolloin saadaan kaavan VII mukaisia yhdisteitä.

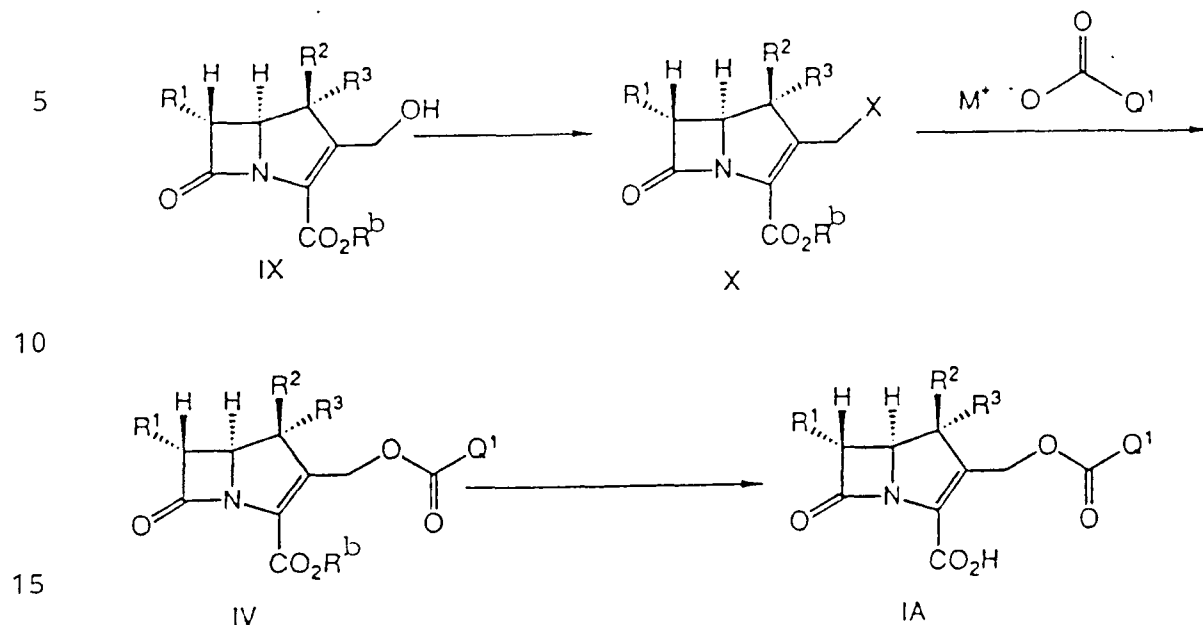
VII—>VIII:

Sopiva kaavan VII mukainen yhdiste liuotetaan inerttiin orgaaniseen liuottimeen kuten tolueeniin, bentseeniin tai sykloheksaaniin ja lämmitetään inertin argon-atmosfäärin suojaamana. Reaktio voidaan suorittaa noin 50 °C:ssa - noin 150 °C:ssa, ensisijaisen lämpötilan ollessa noin 100 °C.

VIII—>IB:

Kaavan VIII mukaisessa yhdisteessä voi olla karboksyylihappo, joka on suojattu esterinä ja myös alkoholi, joka on suojattu eetterinä, silyylieetterinä, karbonaattina, esterinä jne. Suojaavan ryhmän poistaminen voidaan suorittaa alalla tunnetuin menetelmin joko peräkkäin tai samanaikaisesti, jolloin saadaan yhdisteitä IB. Yhdisteestä VII voidaan poistaa myös alkoholia suojaava ryhmä.

Kaavio 3



jossa R^b , R^1 , R^2 , R^3 , Q^1 , M ja R_{50} ovat edellä määriteltäviä; X on halogeeni tai OR_L , jossa R_L on para-tolueenisulfonyyli, metaanisulfonyyli tai trifluorimetaani-sulfonyyli.

Kaavio 3

IX → X:

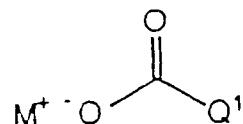
Kaavan IX mukainen karbapeneemialkoholi liuotetaan aproottiseen orgaaniseen liuottimeen kuten metyleenikloridiin, tetrahydrofuraaniin tai asetonitriiliin, jossa on emästä kuten trietyyliamiinia, pyridiiniä tai diisopropyylietyyliamiinia. Lisätään halogenointiainetta kuten trimetyylisilyylijodidia tai fosforitribromidia. Muodostunutta seosta sekoitetaan inertin argon-atmosfäärin suojaamana lämpötilojen ollessa välillä noin -20°C - noin 100°C , jolloin saadaan vastaavaa halogenoitua kaavan X mukaista karbapeneemiä.

Vaihtoehtoisesti, halogenointiaineen asemesta voidaan käyttää sulfonyylihalidia, jolloin saadaan vastaavaa kaavan X mukaista karbapeneemisulfonaattia. Täten

karbapeneemi-alkoholi IX liuotetaan liuottimeen, jossa on orgaanista emästä kuten on selostettu edellisessä kappaleessa. Reaktioseokseen lisätään para-tolueenisulfonyylikloridia, metaanisulfonyylikloridia tai trifluorime-
 5 taani-sulfonyylikloridia ja muodostunutta seosta sekoitetaan inertin argon-atmosfäärin suojaamana lämpötilassa noin -20°C :ssa - noin 100°C :ssa, jolloin saadaan vastaavaa kaavan X mukaista karbapeneemisulfonaattia.

X $\rightarrow$ IV:

10 Kinoloni tai vastaava karboksylaatti-suola, jonka kaava on



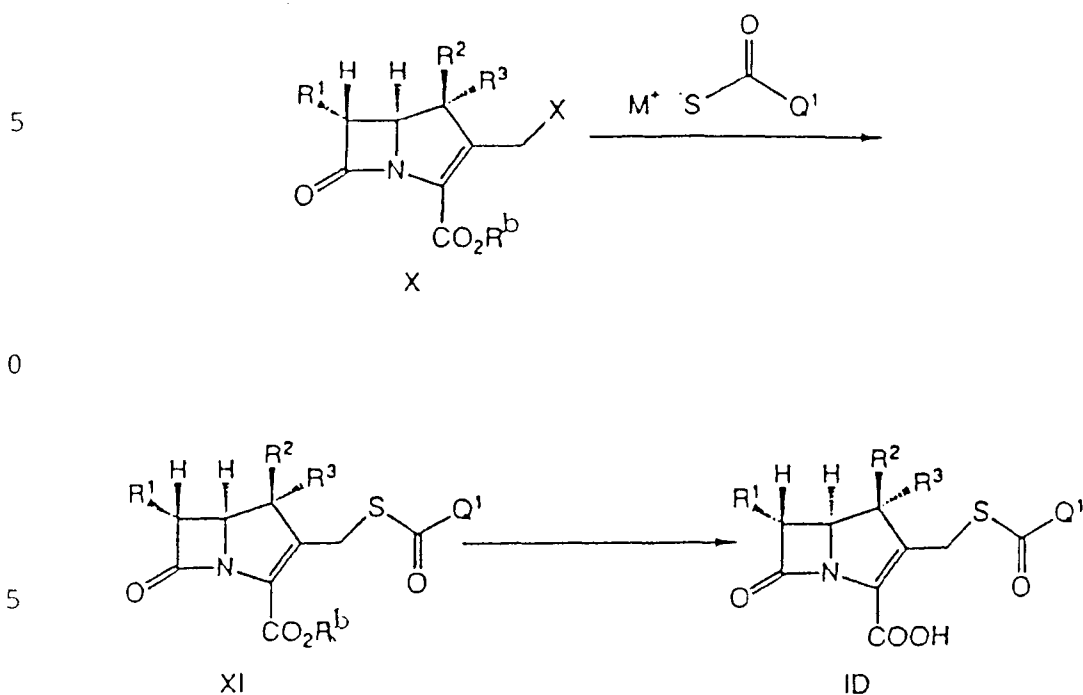
15

liuotetaan aproottiseen orgaaniseen liuottimeen, jossa on orgaanista emästä kuten trietyyliamiinia, pyridiiniä tai di-isopropyylietyyliamiinia. Lisätään halogenoitua karbapeneemiä X tai karbapeneemisulfonaattia X ja muodostunutta seosta sekoitetaan inertin argon-atmosfäärin suo-
 20 jaamana. Reaktio suoritetaan noin 0°C :ssa - noin 100°C :ssa, noin huoneen lämpötilan ollessa ensisijainen, jolloin saadaan kaavan IV mukaista yhdistettä.

IV $\rightarrow$ IA:

25 Kaavan IV mukaisessa yhdisteessä voi olla karboksyylihappo, joka on suojattu esterinä ja/tai alkoholi, joka on suojattu eetterinä, silyylieetterinä, karbonaattina tai esterinä. Suojaavan ryhmän poistaminen voidaan suorittaa alalla tunnettujen menetelmien mukaisesti joko
 30 peräkkäin tai samanaikaisesti, jolloin saadaan kaavan IA mukaista yhdistettä.

Kaavio 4

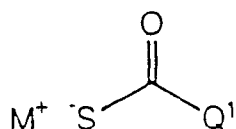


jossa R^b, R¹, R², R³, Q¹, M ja R₅₀ ovat edellä määritelt-
tyjä; X on halogeeni tai OR_L, jossa R_L on p-tolueenisul-
fonyyli, metaanisulfonyyli tai trifluorimetaanisulfonyyli.

Kaavio 4

X---XI:

Kinolonikarbotiohappo tai vastaava tiokarboksy-
laatti-suola, jonka kaava on



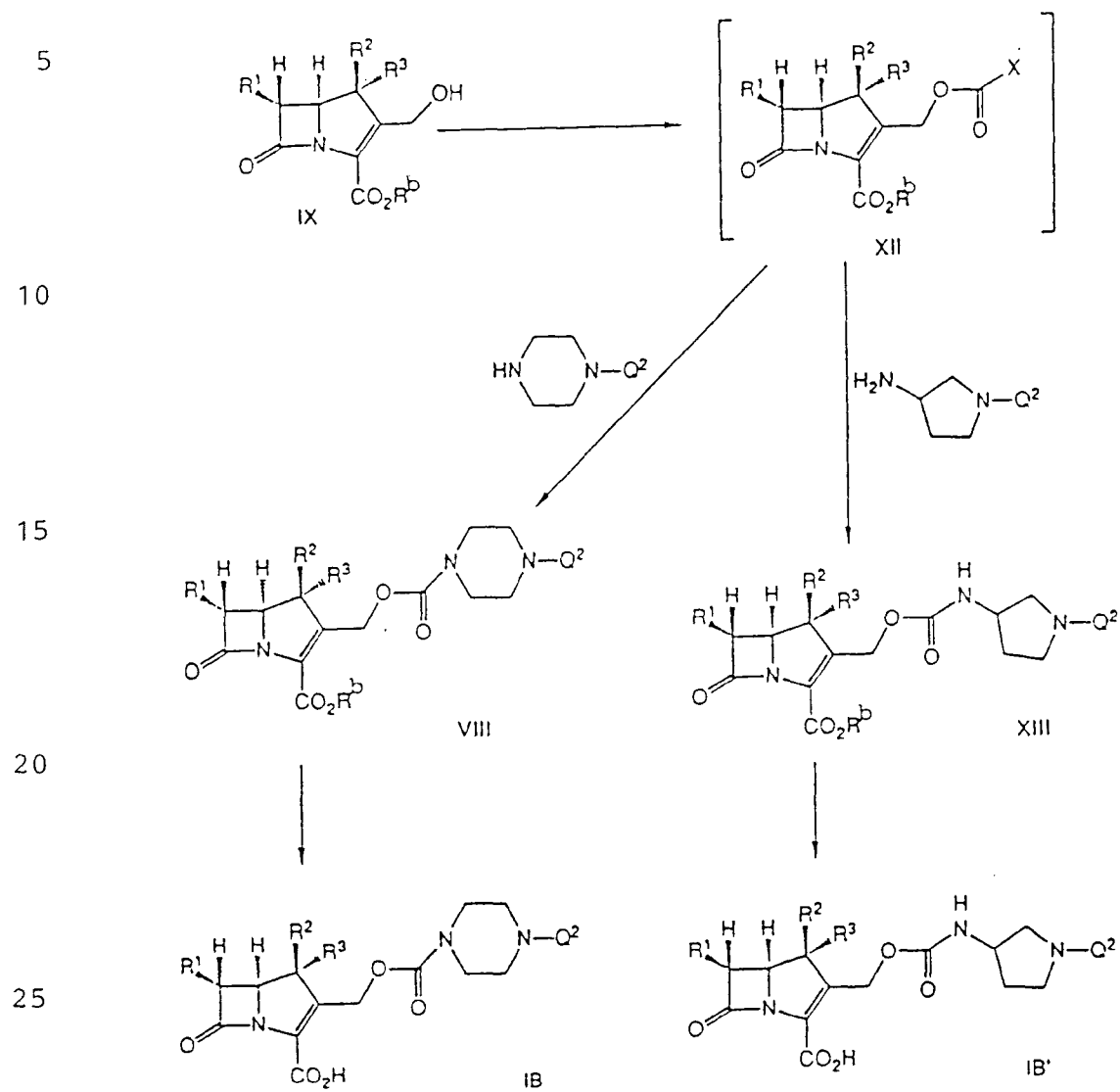
liuotetaan aproottiseen orgaaniseen liuottimeen kuten
N,N-dimetyyliformamidiin, dimetyylisulfoksidiin, aseto-
nitriliin, tetrahydrofuraaniin, jossa on emästä kuten
trietyyliamiinia, pyridiiniä tai di-isopropyylietyyli-
amiinia. Lisätään halogenoitua karbapeneemiä X tai karba-

- peneemi-sulfonaattia X ja muodostunutta seosta sekoitetaan inertin argon-atmosfäärin suojaamana. Reaktio suoritetaan noin 0 °C:ssa - noin 100 °C:ssa, suunnilleen huoneen lämpötilan ollessa ensisijainen, jolloin saadaan
- 5 kaavan XI mukaisia yhdisteitä.

XI—>ID:

- Kuten edellä olevissa kaavioissa 1 - 3, kaavan XI mukaisessa yhdisteessä voi olla karboksyylihappo suojattuna esterinä ja mahdollisesti myös alkoholi suojattuna
- 10 eetterinä, silyylieetterinä, karbonaattina tai esterinä. Suojaavan ryhmän poistaminen voidaan suorittaa alalla tunnettujen menetelmien mukaisesti joko peräkkäin tai samanaikaisesti, jolloin saadaan kaavan ID mukaisia yhdisteitä.

Kaavio 5



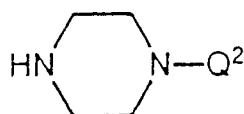
jossa R^b, R¹, R², R³, X ja Q² ovat edellä määriteltäviä.

IX-->XIII:

Fosgeeniliuos (tai sopiva fosgeeni-ekvivalentti) liuotetaan aproottiseen orgaaniseen liuottimeen, joka on ensisijaisesti halogenoitua, kuten metyleenikloridiin, kloroformiin tai dikloorietaaniin. Kaavan IX mukainen karbapeneemi-alkoholi, liuotettuna edellä mainittuun liuottimeen, lisätään erikseen mutta samanaikaisesti emäksen kuten N,N-di-isopropyyliamiinin, trietyyliamiinin tai pyridiinin kanssa. Reaktio suoritetaan inertin argon-atmosfäärin suojaamana ensisijaisen lämpötilan ollessa noin 0 °C - noin huoneen lämpötila. Muodostunutta klooriformiaattia XII käytetään heti seuraavasti:

XII—>VIII:

Klooriformiaatti XII lisätään kinolonin liuokseen, jossa on piperatsiini-ydin, jonka kaava on



jota on esikäsitelty silylointiaineen kanssa aproottisessa orgaanisessa liuottimessa, joka on ensisijaisesti halogenoitu, kuten metyleenikloridissa ja tämän kaltaisessa liuottimessa. Ensisijainen silylointiaine on N-metyyli-N-(trimetyylisilyyli)trifluoriasetamidi, mutta voidaan käyttää N,0-bis(trimetyylisilyyli)asetamidia, jne. Seosta sekoitetaan inertin argon-atmosfäärin suojaamana ensisijaisten lämpötilojen ollessa noin 0 °C - noin huoneen lämpötila, jolloin näin saadaan kaavan VIII mukaisia yhdisteitä.

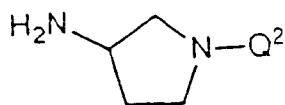
VIII-->IB:

Kaavan VIII mukaisessa yhdisteessä voi olla karboksyylihappo suojattuna esterinä ja/tai alkoholi suojattuna eetterinä, silyylieetterinä, karbonaattina tai esterinä. Suojaavan ryhmän poisto voidaan suorittaa

alalla tunnettujen menetelmien mukaisesti joko peräkkäin tai samanaikaisesti, jolloin saadaan kaavan IB mukaisia yhdisteitä.

XII - XIII:

Vaihtoehtoisesti klooriformiaattia XII lisätään kinolonin liuokseen, jossa on pyrrolidiini-ydin, jonka kaava on



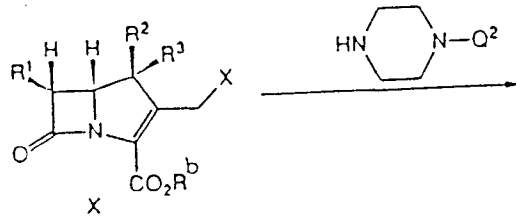
jota on esikäsitelty silylointiaineen kanssa aproottisessa orgaanisessa liuottimessa, joka on ensisijaisesti halogenoitua, kuten metyleenikloridissa ja tämän kaltaisessa liuottimessa. Ensisijainen silylointiaine on N-metyyli-N-(trimetyylisilyyli)-trifluoriasetamidi, mutta voidaan käyttää N,O-bis(trimetyylisilyyli)asetamidia jne. Seosta sekoitetaan inertin argon-atmosfäärin suojaamana ensisijaisten lämpötilojen ollessa välillä noin 0 °C - noin huoneenlämpötila, jolloin saadaan kaavan XIII mukaisia yhdisteitä.

XIII—>IB:

Kaavan XIII mukaisessa yhdisteessä voi olla karboksyylihappo suojattuna esterinä ja/tai alkoholi suojattuna eetterinä, silyylieetterinä, karbonaattina tai esterinä. Suojaavan ryhmän poistaminen voidaan suorittaa alalla tunnettujen menetelmien mukaisesti joko peräkkäin tai samanaikaisesti, jolloin saadaan kaavan IB' mukaista yhdistettä.

Kaavio 6

5



10

15



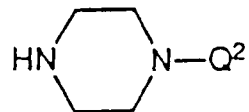
jossa R^b , R^1 , R^2 , R^3 ja Q^2 ovat edellä määriteltäviä; X on halogeeni tai OR_L , jossa R_L on p-tolueenisulfonyyli.

20

Kaavio 6X $\rightarrow$ XIV:

Halegenoitua karbapeneemiä X tai karbapeneemi-sulfonaattia X lisätään liuokseen, jossa on kinolonia, jonka kaava on

25



30

jota on esikäsitelty silylointiaineen kanssa aproottisessa orgaanisessa liuottimessa, joka on ensisijaisesti halogenoitua, kuten metyleenikloridissa ja tämän kaltaisessa liuottimessa. Ensisijainen valittu silylointiaine on N-metyyli-N-(trimetyylisilyyli)trifluoriasetamidi ja myöskin voidaan käyttää (N,O)-bis(trimetyylisilyyli)aset-

35

amidia. Seosta sekoitetaan inertiin argon-atmosfäärin suojaamana ensisijaisen lämpötilan ollessa noin 0°C - noin huoneen lämpötila, jolloin saadaan näin kaavan XIV mukaisia yhdisteitä.

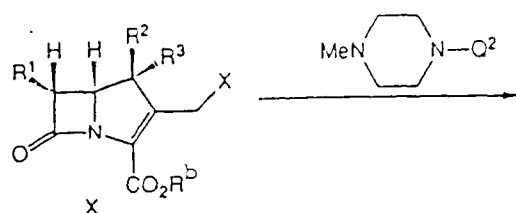
5 XIV—>XV:

Kaavan XIV mukaisessa yhdisteessä voi olla karboksyylihappo suojattuna esterinä ja/tai alkoholi suojattuna eetterinä, silyylieetterinä, karbonaattina tai esterinä, jne. Suojaavan ryhmän poistaminen voidaan suorittaa alalla tunnettujen menetelmien mukaisesti joko peräkkäin tai samanaikaisesti menetelmän kanssa, jolla saadaan kaavan XIV mukaisia yhdisteitä, jolloin saadaan kaavan XV mukaisia yhdisteitä.

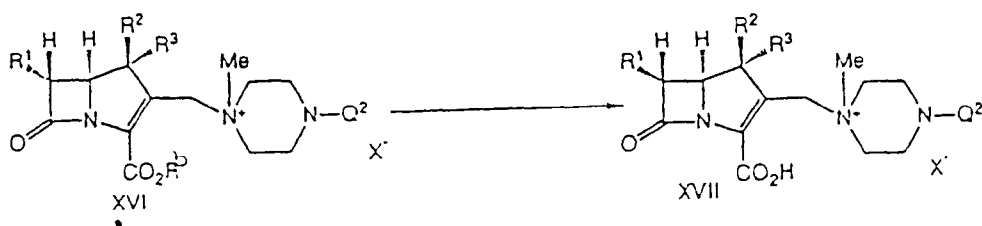
Kaavio 7

15

20



25

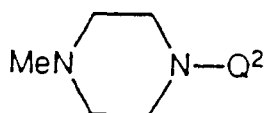


30

jossa R^b , R^1 , R^2 , R^3 ja Q^2 ovat edellä määritellyjä; ja X on halogeeni tai OR_L , jossa R_L on $COOH_3$.

Kaavio 7X—>XVI:

Karbapeneemiä X lisätään liuokseen, jossa on kiononia, jonka kaava on



jota on esikäsitelty silylointiaineen kanssa aproottisessa orgaanisessa liuottimessa, ensisijaisesti halogenoidussa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa ja sen kaltaises-
sa liuottimessa. Ensisijainen silylointiaine on N-metyyli-
N-(trimetyylisilyyli)trifluoriasetamidi, mutta voidaan
käyttää myös (N,0)-bis(trimetyylisilyyli)asetamidia. Seos-
ta sekoitetaan inertin argon-atmosfääriin suojaamana, ensi-
sijaisen lämpötilan ollessa välillä noin 0 °C - noin huo-
neen lämpötila, jolloin näin saadaan kaavan XVI mukaisia
yhdisteitä.

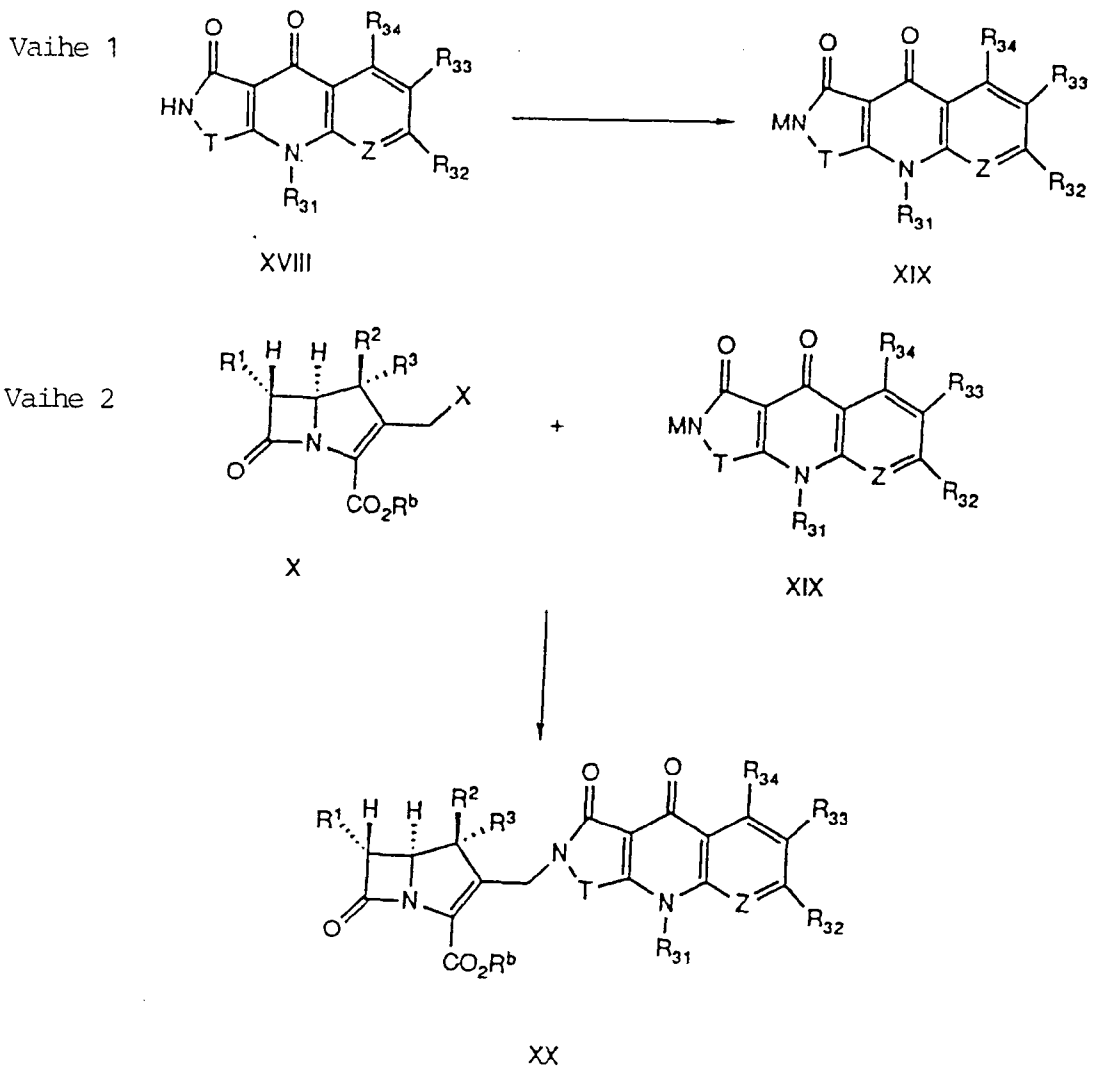
XVI—>XVII:

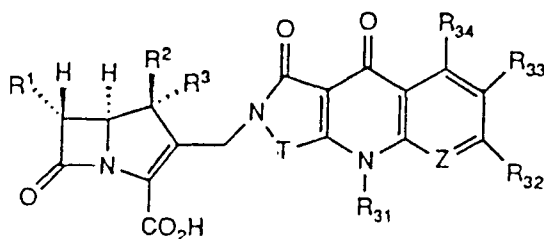
Kaavan XVII mukaisessa yhdisteessä voi olla karbok-
syylihappo suojattuna esterinä ja/tai alkoholi suojattuna
eetterinä, silyylieetterinä, karbonaattina tai esterinä.
Suojaavan ryhmän poistaminen voidaan suorittaa alalla
tunnettujen menetelmien mukaisesti joko peräkkäin tai
samanaikaisesti, jolloin saadaan kaavan XVII mukaisia yh-
disteitä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tätä keksintöä, mutta
niitä ei ole aiottu millään tavalla sen piiriä rajoitta-
viksi. Esimerkkien esittäessä tämän keksinnön ensisijai-
siksi katsottavia kohteita, alan asiantuntijalle on ilmei-
sen selvää, että niihin voidaan tehdä erilaisia muutoksia
ja muunnelmia poikkeamatta keksinnöstä ja sen vuoksi sen
katsotaan kattavan kaikki sellaiset muutokset ja muunnel-
mat, jotka sisältyvät keksinnön todelliseen ajatukseen ja
piiriin.

Ellei toisin ole mainittu, prosentit ja liuotinseosten määriä koskevat suhteet ovat ilmaistu tilavuuk-
sina, puhtausarvot on määritetty nestekromatograafisesti
ja/tai spektroskooppisin menetelmin ja ilmoitettu pinta-
5 %:na, ja jällellä olevat prosentit ja suhteet on ilmoitettu
paino-%:seina ja -suhteina. Lämpötilat ovat Celsius-as-
teina ($^{\circ}\text{C}$), normaalipaine on noin 1 atmosfääri, ja huoneen
lämpötila on noin 23°C .

Kaavio 8





jossa R^b , R^1 , R^2 , R^3 , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , T ja X ovat edellä määritellyjä, ja M on kationi, esim. Na , K tai Li .

Vaihe 1: Yhdiste XVIII on tunnettu tai valmistettavissa analogisella tavalla. Katso U.S. Patent.

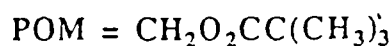
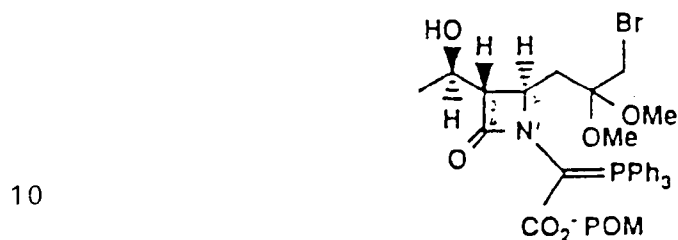
nro 4 767 762. Yhdistettä XVIII käsitellään suolan muodostava reagenssin, esim. natriumhydroksidin, litiumhydroksidin, kaliumhydroksidin, kaliumkarbonaatin, natriumhydridin tai kaliumhydridin kanssa siten, että muodostuu yhdistettä XIX. Käsitteily suoritetaan vesipitoisessa tai orgaanisessa liuottimessa, tai niiden seoksessa. Käyttämällä yhdistettä XIX kaliumsuolana pikemminkin kuin natrium-suolana vältetään ei toivotun isomeerin Δ^2 muodostuminen ja muodostuu haluttua yhdisteen XX Δ^3 -isomeeria. Sopivia emäksiä ovat kaliumhydroksidi ja kaliumhydridi.

Polaariset orgaanisat liuottimet ovat ensisijaisia, esim. DMF, THF, DMSO, heksametyylifosforiamidi, dimetyyliasetamidi, asetonitriili, tai niiden seokset. Vaihe 1 voidaan suorittaa ympäristön lämpötilassa (esim. noin $23^\circ C$:ssa).

Vaihe 2: Yhdisteen XIX annetaan reagoida yhdisteen X kanssa. Reaktio suoritetaan liuottimessa, kuten vaiheessa 1 on selostettu ja edistyy helposti ympäristön lämpötilassa tai alemmassa lämpötilassa. Muodostuneesta yhdisteestä XX, jos siinä on suojaavia ryhmiä, voidaan poistaa suojaukset käyttämällä tavanomaisia menetelmiä, jolloin muodostuu yhdistettä XXI.

Esimerkki 1

ras- $[\underline{2}R, 3S(R)]$ -2-(3-bromi-2,2-dimetoksipropyyli)-3-(1-hydroksietyyli)-4-oksoatsetidiini-1-(trifenyylifosforanyli-
 5 deeni)-etikkahappo (3,3-dimetyyli-1-oksopropoksi)metyyli-
 ester



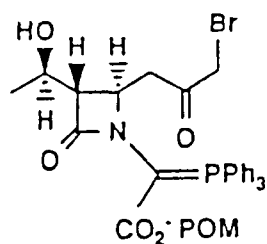
15 Liuokseen, jossa oli ras- $[\underline{2}R, 3S(R)]$ -2-(3-bromi-
 2,2-dimetoksipropyyli)-3- $[\underline{1}-(\underline{2}$ -trikloorietoksi)karbonyyli $\underline{7}]$ -
 oksi $\underline{7}$ etyyli $\underline{7}$ -4-oksoatsetidiini-1-trifenyylifosforanyli-
 deeni)etikkahappo-(2,2-dimetyyli-1-oksopropoksi)metyyli-
 ester^{*} (7,99 g, 8,84 mmoolia) 54 ml:ssa 90 %:sta etik-
 20 kahapon vesiliuosta, lisättiin sinkkipölyä (18 g) ja seosta
 sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 minuuttia. Sitten
 reaktioseos suodatettiin. Suodos uutettiin kyllästetyn
 natriumkarbonaattiliuoksen (2 x 270 ml) ja veden (2 x 400 ml)
 kanssa, ja vesikerrokset uutettiin takaisin metyleeniklo-
 25 ridin (2 x 400 ml) kanssa. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset
 kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin
 vakuumissa, jolloin saatiin 6,76 g (100 %) raakaa tuotetta
 värittömänä öljynä.

30 ^{*} - E. Götschi, French Patent FR 2 499 081, British Patent
 GB 2 092 147 ja Canadian Patent 1 117 965.

Esimerkki 2

ras-[2R,3S(R)]-2-(3-bromi-2-oksopropyyli)-3-(1-hydroksi-
etyyli)-4-oksoatsetidiini-1-(tridenyylifosforanylideeni)
etikkahappo-(2,2-dimetyyli-1-oksopropoksi)metyyliesteri

5



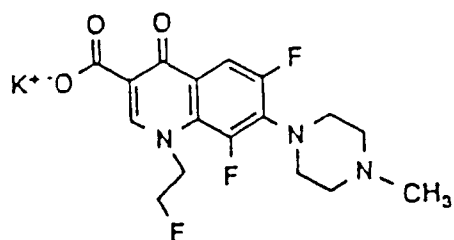
10

Liuos, jossa on ras-[2R,3S(R)]-2-(3-bromi-2,2-
dimetoksisopropyyli)-3-(1-hydroksietyyli)-4-oksoatsetidiini-
1-trifenyylifosforanylideeni)-etikkahappo(2,2-dimetyyli-
1-oksopropoksi)metyyliesteriä (6,76 g, 8,84 mmoolia)
asetonissa (230 ml), jäähdytettiin -20 °C:seen. Lisättiin
sekotitaen jäähdytettyä (-20 °C) bromivetyhappoa (74 ml
48 %:sta vesiliuosta). Lämpötilan havaittiin kohoavan tä-
män lisäyksen aikana 12 °C:seen. Seos jäähdytettiin
0 °C:seen 2 minuutissa ja sekoitettiin tässä lämpötilassa
vielä 20 minuuttia. Väriön liuos kaadettiin sitten seok-
seen, jossa oli natriumkarbonaattia (52 g), pH 7-puskuria
(460 ml, 1-mol. fosfaatissa) ja jäätä (400 g). Seos uutet-
tiin metyleenikloridilla (2 x 400 ml). Orgaaninen faasi
pestiin pH 7-puskurilla (300 ml, 1-mol. fosfaatissa), kui-
vattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin täysin kuiviin.
Kromatografioimalla raaka tuote silikageelillä käyttämällä
etyyliasetta eluenttina, kiteyttämällä tuote sen jäl-
keen etyyliasetatti/heksaani-seoksesta saatiin otsikon
yhdistettä vaaleankeltaisina kiteinä (3,13 g 52 %)
[sp. 122 - 123 °C (hajoten)].

30

Esimerkki 3

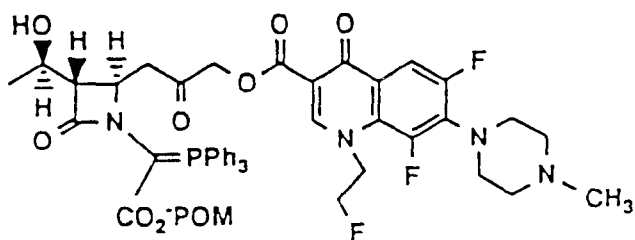
6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-kinoliinikarboksyylaatti-kalium-suola



Fleroksasiini [6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyypihappoa] (10 g, 27 mmoolia) suspendoitiin veteen (100 ml). Lisättiin kaliumhydroksidia (27 ml 1,0-norm. liuosta, 27 mmoolia). Suurin osa kiinteästä aineesta liukenei sekoitettaessa. 5 tunnin kuluttua liuos suodatettiin liukenemattoman aineen poistamiseksi ja suodatin kylmäkuivattiin, jolloin saatiin haluttua tuotetta valkeana kiinteänä aineena (11 g, 100 %).

Esimerkki 4

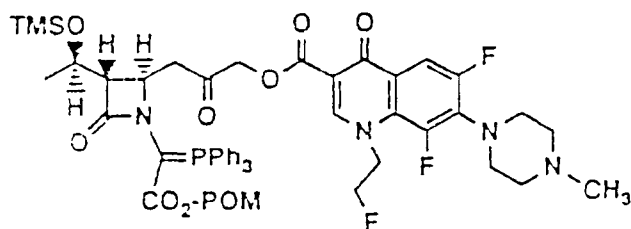
ras-[2R,3S(R)-6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyyliahappo [3-(1-hydroksietyyli)-1-[2-(2,2-dimetyyli-1-oksopropoksi)-metoksi]-2-okso-1-(trifenyylifosforanyliideeni)etyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]asetyyli]metyyli-esteri.



Liuosta, jossa oli 6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-3-kinoliini-karboksylaatti-kaliumsuolaa (0,115 g, 0,282 mmoolia) kuivassa DMF:ssä (4 ml), sekoitettiin argon-atmosfäärin suojaamana. Lisättiin trietyyliamiinia (40 μ l, 0,287 mmoolia) minkä jälkeen lisättiin ras- $\underline{[2R,3S(R)]}$ -2-(3-bromi-2-oksopropyyli)-3-(1-hydroksietyyli)-4-oksoatsetidiini-1-(trifenyylifosforanylideeni)etikkahappo (2,2-dimetyyli-1-oksopropoksi)metyyliesteriä (0,200 g, 0,293 mmoolia). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 17 tuntia. Tämän ajan kuluttua seos laimennettiin 25 ml:lla etyyliasetaatia ja pestiin vedellä (4 x 5 ml) ja sitten suolaliuoksella (1 x 5 ml). Kukin vesipesu uutettiin takaisin käyttämällä samaa 20 ml etyyliasetaatia. Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin (natriumsulfaattilla) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin chromatotron-model 7924 centsifugally-accelerated, radial TLC-laitteella (2 mm silikageeli-levy) käyttämällä eluenttina metyleenikloridi-metanoli-seoksia (8:1—>4:1), jolloin saatiin 0,172 g (63 %) otsikon yhdistettä keltaisena kiinteänä aineena.

Esimerkki 5

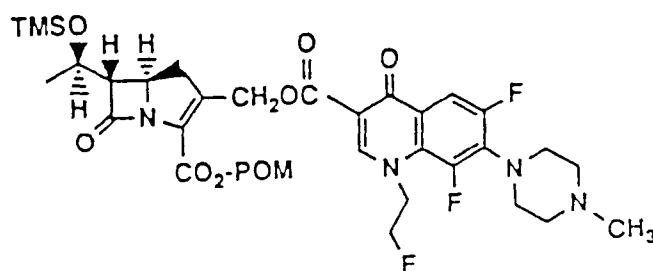
ras- $\underline{[2R,3S(R)]}$ -6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-(4-metyyli-1-piperatrinyyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo $\underline{[3-(1-trimetyylisilyylioksi)etyyli]-1-[2-(2,2-dimetyyli-1-oksopropoksi)metoksi]-2-okso-1-(trifenyylifosforanylideeni)etyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]-asetyyli}$ /metyyliesteri



Klooritrimetyylisilaania (1,4 ml, 11,03 mmoolia) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli laktaamikinolonia (esimerkki 4) (0,713 g, 9,734 mmoolia) kuivassa pyridiinissä (6,0 ml) argonin suojaamana. Reaktioastia suljettiin ja sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 22 tuntia. Reaktioseos laimennettiin 125 ml:lla etyyliasetaatia ja uutettiin kylmällä 0,25-mol. natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (2 x 20 ml) ja sitten pestiin suolaliuoksella (1 x). Orgaaninen faasi kuivattiin (natriumsulfaatilla) ja haihdutettiin kuiviin suurtyhjössä 30 °C:ssa. Jäännös liuotettiin etyyliasetattiin ja haihdutettiin uudelleen kuiviin suurtyhjössä 30 °C:ssa. Tämä menettely uusittiin vielä kaksi kertaa mahdollisimman suuren pyridiinimäärän poistamiseksi. Saatua otsikon yhdistettä käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

Esimerkki 6

ras-/[5R,6S(R)]-3-[[[6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-3-kinolonyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-7-okso-6-[1-[(trimetyylisilyyli)oksi]etyyli]-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo-(2,2-dimetyyli-1-oksopropoksi)metyyliesteri

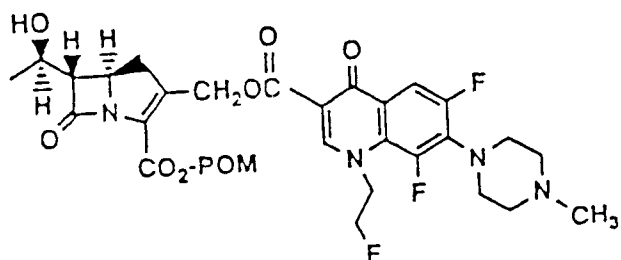


Aikaisemmassa menetelmässä valmistettu raaka silyloitu välituote liuotettiin kuivaan tolueeniin (35 ml) ja lämmitettiin 105 °C:ssa 75 minuuttia argon-atmosfäärin suojaamana. Reaktioseos konsentroitiin ja jäännös puhdistettiin 2 mm:n silikageelikromatotronilevyllä (eluenttina metyleenikloridi:metanoli-seos 9:1)

jolloin saatiin 0,442 g (80 %) haluttua karbapeneemiä valkeana kiinteänä aineena.

Esimerkki 7

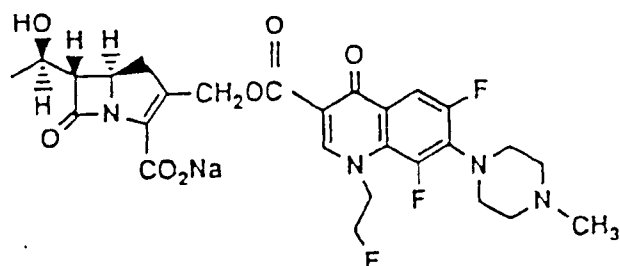
ras- $\bar{5}$ R,6S(R)-3- $\bar{7}$ $\bar{7}$ $\bar{7}$ $\bar{6}$,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-7-(4-metyyli)-1-piperatsinyyli)-4-okso-3-kinolonyyli $\bar{7}$ karbonyyli $\bar{7}$ oksi $\bar{7}$ metyyli $\bar{7}$ -6-(1-hydroksietyyli)-7-okso-1-atsabisyklo $\bar{3}$,2,0 $\bar{7}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo-(2,2-dimetyyli-1-oksopropoksi)metyyliesteri



Silyloitua karbapeneemiä (esimerkki 6) (0,335 g, 0,438 mmoolia) liuotettiin kuivaan metanoliin (17 ml) ja sekoitettiin ympäristön lämpötilassa argon-atmosfäärin suojaamana. Lisättiin yhtenä eränä ammoniumfluoridia (38 mg, 1,026 mmoolia). 75 minuutin kuluttua lisättiin lisää ammoniumfluoridia (5 mg, 0,13 mmoolia) ja liuosta sekoitettiin vielä 15 minuuttia. Seos laimennettiin 125 ml:lla etyyliasetaattia ja pestiin suolaliuoksella (2 x 25 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin (natriumsulfaatilla) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin 2 mm:n silikaageeli-kromatotroni-levyllä käyttämällä eluenttina metyleenikloridi:metanoli-seosta (15:2), jolloin saatiin 0,204 g (67 %) otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena.

Esimerkki 8

ras- $\bar{5}$ R,6S(R)-3- $\bar{7}$ $\bar{7}$ $\bar{7}$ $\bar{6}$,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-3-kinolonyyli $\bar{7}$ karbonyyli $\bar{7}$ oksi $\bar{7}$ metyyli $\bar{7}$ -6-(1-hydroksietyyli)-7-okso-1-atsabisyklo $\bar{3}$,2,0 $\bar{7}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo-mononatriumsuola



5

Karbapeneemi (esimerkki 7) (0,124 g 0,179 mmoolia) liuotettiin dimetyylisulfoksidiin (8,0 ml) sekoittamisen ympäristön lämpötilassa. Tähän liuokseen lisättiin pH 7,0-fosfaattipuskuria (30 ml, 0,025-mol. fosfaatissa), minkä seurauksena karbapeneemi saostui. Tänä ajankohtana lisättiin sianmaksa-esteraasia (150 μ l, EC3.1.1.1) ja sen jälkeen lisäerä pH 7,0-puskuria (10 ml), joka sääsi reaktioseoksen pH:n arvoon 7,8. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa ja tarvittaessa lisättiin natriumhydroksidia (0,1-norm.) seoksen pH:n pitämiseksi välillä 7,2-7,4. Tämän jakson aikana lisättiin kaksi lisäerää esteraasia seuraavalla tavalla: 100 μ l tunnin kuluttua ja 125 μ l kahden tunnin kuluttua. Reaktion edistyessä saostunut aine liukeni liuokseen. 4 tunnin kuluttua melkein homogeeninen reaktioseos uutettiin eetterillä (2 x 150 ml). Vesifaasi konsentroitiin suurtyhjössä puoleen alkuperäisestä tilavuudestaan. Jälellä oleva vesiliuos kromatografioitiin kolonnissa, jossa oli 40 g C₁₈-piidioksidia (Waters'in valmistetta). Kolonni eluoiitiin asteettaisin vesi—>vesi-asetonitriili-gradientein (0 - 20 % asetonitriiliä) paineen alaisena. Sopivat fraktiot yhdistettiin, konsentroidtiin ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 43,5 mg (41 %) tuotetta.

30

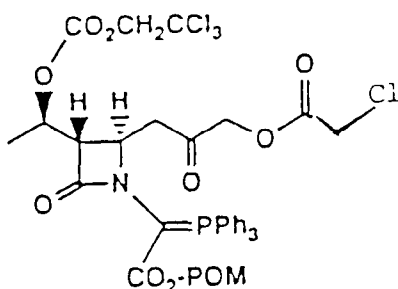
Esimerkki 9

ras-(2R,3S) (R)-2-(3-(kloorikarbonyylioksi)-2-oksopropyyli)-3-(1-(2-trikloorietoksi)karbonyylioksi)etyyli-4-oksoatsetidiini-1-(1-trifenyylifosforylideeni)etikka-

35

happo-(2,2-dimetyyli-1-oksopropoksi)metyyliesteri

5



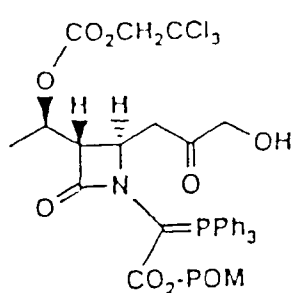
Liuosta, jossa oli ras-/[2R,3S(R)-2-(3-bromi-2-
 oksopropyyli)-3-/[1-/[2-trikloorietoksi)karbonyyli]oksi]-
 10 etyyli]-4-oksoatsetidiini-1-trifenyylifosforanylideeni)-
 etikkahappo-(2,2-dimeytyli-1-oksopropoksi)metyyliesteriä*
 (4,060 g, 4,73 mmoolia) kuivassa DMF:ssa (67 ml), sekoitettiin argon-atmosfäärin suojaamana. Lisättiin trietyyliamiinia (0,70 ml, 5,02 mmoolia) ja sen jälkeen kloorietikkahapon natriumsuolaa (0,68 g, 5,84 mmoolia). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1,5 tuntia. Tämän ajan kuluttua seos laimennettiin 400 ml:lla etyyliasetaattia ja pestiin vedellä (4 x 80 ml) ja sitten suolaliuoksella (1 x 80 ml). Orgaaninen uute kuivattiin (natriumsulfaattilla) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin flash-kromatografioimalla (silikageeli, etyyliasetaatti-metyleenikloridi-heksaani-seoksen (1:1:1) ollessa eluenttina), jolloin saatiin 2,725 g (66 %) otsikon yhdistettä.

* - E. Götschi, French Patent FR 1 499 081, British Patent
 25 GB 2 092 147 ja Canadian Patent 1 117 965.

Esimerkki 10

ras-/[2R,3S(R)]-2-/[3-hydroksi-2-oksopropyyli]-3-/[1-/[2-trikloorietoksi)-karbonyyli]oksi]etyyli]-4-oksoatsetidiini-1-/[2-(1-trifenyylifosforanylideeni)etikkahappo]-
 30 li-1-oksopropoksi)metyyliesteri

5



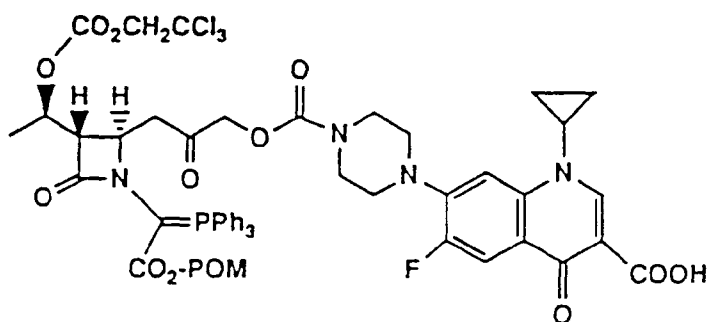
10 β -laktaami (esimerkki 9) (2,587 g, 2,98 mmoolia)
 liuotettiin metanoliin (100 ml) ja saatu liuos jähdyteti-
 tiin 0 - 5 °C:seen. Tähän liuokseen lisättiin 0,10-norm.
 natriumbikarbonaattia (32 ml, 3,20 mmoolia) ja seosta se-
 koitettiin 45 minuuttia 0 - 5 °C:ssa. Tämän ajan kuluttua
 liuos laimennettiin 500 ml:lla etyyliasetaattia ja pes-
 tiin vedellä (2 x 200 ml) ja sitten suolaliuoksella
 15 (1x). Orgaaninen uute kuivattiin (natriumsulfaattilla)
 ja haihdutettiin kuiviin. Raaka jäännös puhdistettiin
 flash-kromatografioimalla (silikageeli, eluenttina etyyli-
 asetaatti-metyleenikloridi-heksaani (1:1:1), jolloin saa-
 tiin 2,027 g (88 %) otsikon yhdistettä.

20

Esimerkki 11

ras-/[2R,3S(R)]-2-/[773]-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-
 1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli)-1-piperatsinyyli]karbo-
 nyyl-2-oksopropyyli-3-/[71]-/(2-trikloorietoksi)karbonyy-
 li]oksi]etyyli-4-okso-atsetidiini-1-/[2-(1-trifenyylifos-
 25 forylideeni)etikkahappo]-/(2,2-dimetyyli-1-oksopropoksi)me-
 tyyliesteri

30

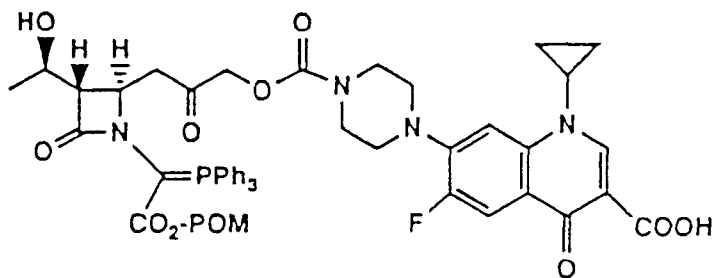


Fosgeeniliuos (0,25 ml 20-%:sta liuosta toluue-
 nissa, 0,483 mmoolia) 1,5 ml:ssa metyleenikloridia jäähdy-
 tettiin argon-atmosfäärin suojaamana 0 °C:seen. Fosgee-
 liliuokseen lisättiin sitten jäähdytetty ja kuiva esi-
 merkin 10 atsetidinoni-liuos (0,197 g, 0,248 mmoolia)
 2,5 ml:ssa metyleenikloridia samanaikaisesti N,N-di-iso-
 propyylietyyliamiinin (70 µl, 0,409 mmoolia) kanssa.
 Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten ympä-
 ristön lämpötilassa 45 minuuttia. Tämän ajan kuluttua reak-
 tioseos laimennettiin lisäämällä 10 ml metyleenikloridia
 ja sitten konsentroitiin alkuperäiseen tilavuuteen 5 °C:ssa
 Saatu liuos lisättiin sitten liuokseen, jossa oli ciprof-
 loxacin'ia (0,070 g, 0,211 mmoolia) 2,8 ml:ssa metyleeni-
 kloridia, jota oli esikäsitelty N-metyyli-N-(trimetyyli-
 silyyli)trifluoriasetamidin (78 µl, 0,420 mmoolia) kanssa
 40 minuuttia huoneen lämpötilassa ja sitten jäähdytetty
 0 °C:seen. Tätä seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 35 minuuttia
 ja sitten 75 minuuttia ympäristön lämpötilassa. Tämän ajan
 kuluttua seos konsentroitiin suurtyhjössä. Suodos uutet-
 tiin pH-4 -puskurin (2 x 3 ml) kanssa ja sitten suolaliuok-
 sen (1 x) kanssa. Yhdistetty orgaaninen uute kuivattiin
 (natriumsulfaattilla) ja haihdutettiin kuiviin. Raaka jään-
 nös puhdistettiin 2 mm:n silikageeli-kromatotroni-levyllä
 käyttämällä eluenttina etyyliasetaattia ja sen jälkeen etyy-
 liasetaatti-asetonimetanoli-vesi-seosta (70:10:5:5), jol-
 loin saatiin 112 mg (46 %) otsikon yhdistettä.

Esimerkki 12

ras- $\bar{2}$ R,3S(R)-2- $\bar{3}$ - $\bar{7}$ $\bar{7}$ (3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluo-
 ri-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli)-1-piperatsinyyli $\bar{7}$ -
 30 karbonyyli $\bar{7}$ oksi $\bar{7}$ -2-oksopropyyli $\bar{7}$ -3- $\bar{1}$ -(hydroksi)etyyli $\bar{7}$ -
 4-oksoatsetidiini-1- $\bar{2}$ -(1-trifenyylifosforylideeni)etikka-
 happo $\bar{7}$ -(2,2-dimetyyli-1-oksopropoksi)-metyyliesteri

5

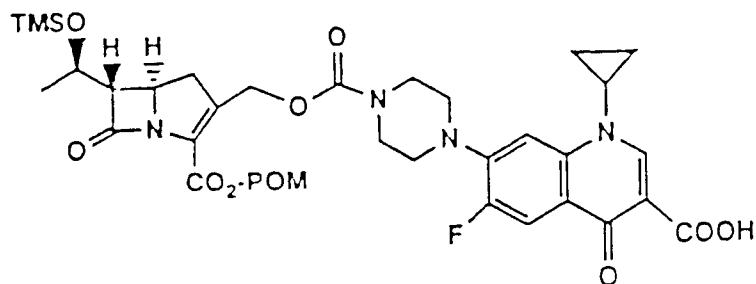


Atsetidinoni (0,458 g, 0,406 mmoolia), jota oli valmistettu aikaisemmassa vaiheessa, liuotettiin 3 ml:aan 90 %:sta etikkahappoa ja käsiteltiin sinkin (0,95 g) kanssa 45 minuuttia ympäristön lämpötilassa. Tämän ajan kulu-
 10 luttua reaktioseos laimennettiin 36 ml:lla metyleenikloridia ja seos suodatettiin liukenemattoman aineksen poistamiseksi. Suodos uutettiin kyllästetyllä natriumkarbonaattiliuoksella (2 x 15 ml) ja suolaliuoksella (2 x 25 ml).
 15 Vesiuutteet pestiin takaisin kaksi kertaa metyleenikloridilla johtuen muodostuneista paksuista emulsioista. Orgaaniset uutteet yhdistettiin, kuivattiin (natriumsulfaatilla), ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin etyyliasettaatti-eetteriseoksesta, jolloin saatiin 0,236 g (59 %) otsikon yhdistettä. 0,064 g:n lisäerä (16 %) otsikon yhdistettä saatiin puhdistamalla emäliuos 1 mm:n kromatotronilevyllä käyttämällä eluenttina etyyliasettaatti-asetonime-
 20 tanoli-vesi-seosta (70:10:5:5).

25

Esimerkki 13

ras-5R,6S(R)-3-7(3-karboksi-1-syklopropyyli-5-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli)-1-piperatsinyyli/kar-
bonyyli/metyyli-6-7(1-trimetyyllisilyyli)oksi/etyyli-7-ok-
 30 so-1-atsabisyklo/3,2,0hept-2-eeni-2-karboksyylihappo-
 (2,2-dimetyyli-1-oksopropoksi)metyyliesteri



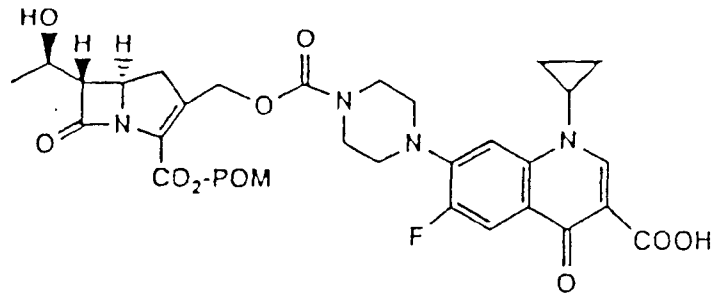
5

10 β -laktaami (esimerkki 12) (0,233 g, 0,237 mmoolia) liuotettiin 2 ml:aan kuivaa pyridiiniä ja pullo huuhdottiin argonilla. Sitten lisättiin trimetyylikloorisilaania, pullo suljettiin ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 5,5 tuntia. Reaktioseos laimennettiin sitten etyyliasetaatilla ja uutettiin kylmällä 0,25-mol. natriumbikarbonaattiliuoksella (2 x 5 ml) ja sitten suolaliuoksella (1 x). Orgaaninen uute kuivattiin (natriumsulfaattilla) ja haihdutettiin kuiviin suurtyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin kolme kertaa ja haihdutettiin kuiviin suurtyhjössä kullakin kerralla jällellä olevan pyridiinin poistamiseksi. Jäännös liuotettiin sitten tolueniin (9 ml) ja lämmitettiin 105 °C:ssa tunnin

20 ajan. Haihduttamalla reaktioseos kuiviin ja kromatografioimalla raaka jäännös 1 mm:n kromatotronilevyllä (etyyliasetatti-asetoni-metanoli-vesi-seoksen [70:10:5:5] ollessa eluenttina⁷) saatiin 139 mg (75 %) otsikon yhdistettä.

Esimerkki 14

25 ras-[5R,6S(R)]-3-[7-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli)-1-piperatsinyylioksi]-metyyli-6-[1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3,2,0]-hept-2-eeni-2-karboksylihappo-(2,2-dimetyyli-1-oksopropoksi)metyyliesteri



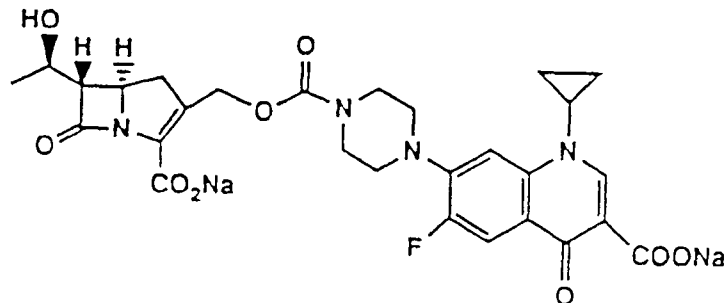
5

Liuosta, jossa oli silyloitua karbapeneemiä
 (esimerkki 13) (110 mg, 0,143 mmoolia) 6,5 ml:ssa
 10 metanolia, käsiteltiin ammoniumfluoridin (38 mg) kanssa.
 Kirkkaan liuoksen saamiseksi lisättiin metyleenikloridia
 (2-3 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa
 80 minuuttia. Tämän ajan kuluttua seos laimennettiin
 etyyliasetaatilla ja uutettiin suolaliuoksella (2 x).
 15 Orgaaninen uute kuivattiin (natriumsulfaattilla) ja haih-
 dutettiin kuiviin. Raaka jäännös kromatografioitiin
 1 mm:n kromatotroni-levyllä etyyliasetaatti-asetoni-metan-
 noli-vesi-seoksen (70:10:5:5) ollessa eluenttina, jolloin
 saatiin 70 mg (70 %) otsikon yhdistettä.

20

Esimerkki 15

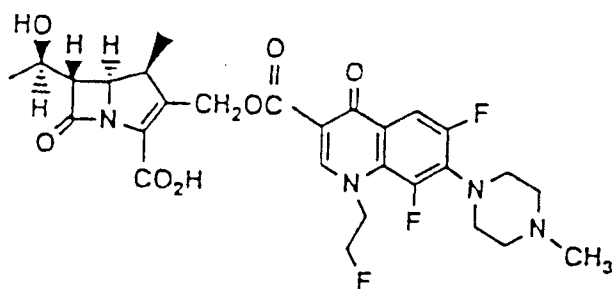
ras- β -[5R,6S(R)]-3-[[[3-karboksylaatti-1-syklopropyyli-6-
 fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli]-1-piperatsinyyli]-
 karbonyyli]oksi]metyyli-6-[[1-hydroksietyyli]-7-okso-1-
 atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti-dinatrium-
 25 suola



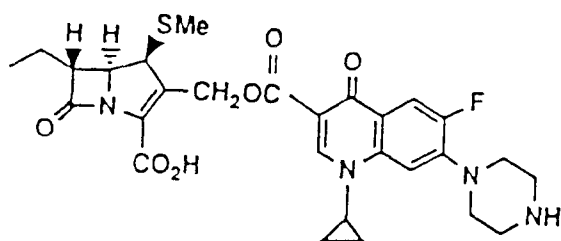
30

Karbapeneemi (esimerkki 4) (30 mg, 0,043 mmoolia) liuotettiin dimetyylisulfoksidiin (1 ml). Tähän liuokseen lisättiin pH 7,0-puskuria (2 ml 0,2-mol. fosfaatisa), mikä aiheutti karbapeneemin saostumisen. Lisättiin sianmaksa-esteraasia (95,ul, EC3.1.1.1), mikä nosti seoksen pH:n arvoon 7,70. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa ja lisättiin tarvittaessa natriumhydroksidia seoksen pH:n pitämiseksi välillä 7,1 - 7,4. Reaktion ensimmäisen osan aikana lisättiin kaksi lisäerää esteraasia: 50,ul 20 minuutin kuluttua ja toiset 50,ul tunnin kuluttua. Reaktioseosta sekoitettiin sitten ympäristön lämpötilassa vielä 18 tuntia. Seos (kiinteätä ainetta yhä läsnä) uutettiin sitten eetterillä (2 x). Vesiuute kromatografioitiin kolonnissa, jossa oli 10 g C¹⁸-piidioksidia (Waters'in toimittamaa). Kolonni eluoitiin asteettaisin gradienttein vesi—>vesi-asetonitriili (0 - 20 % asetonitriiliä). Sopivat fraktiot yhdistettiin, konsentroitiin ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 2 mg lopputuotetta.

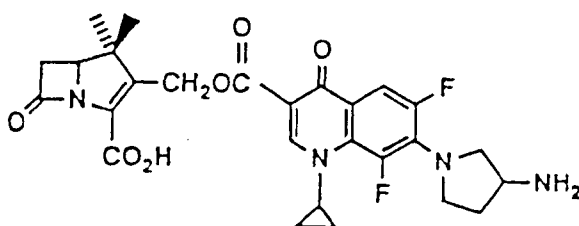
Noudattamalla aikaisemmin esimerkeissä 1 - 8 selostettuja menetelmiä, valmistettiin seuraavia yhdisteitä:



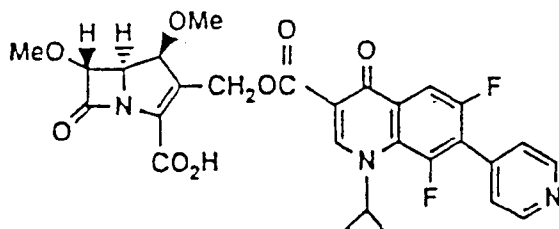
ras-4S,5S,6R-3-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinolonyyli7karbonyyli7-oksi7metyyli7-6-etyyli-4-tiometyyli-7-okso-1-atsabisyklo-3,2,0hept-2-eeni-2-karboksyylihappo



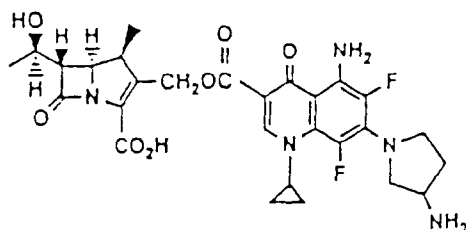
10



20

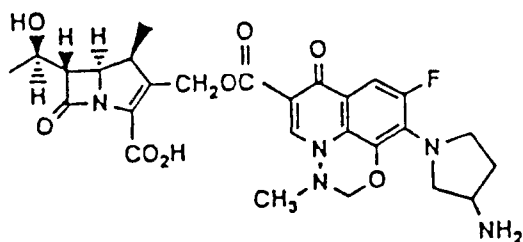


30

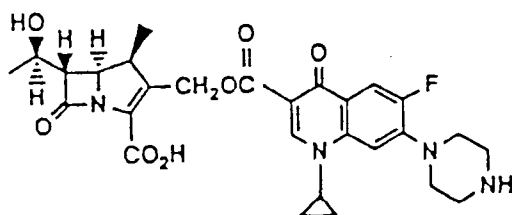


35

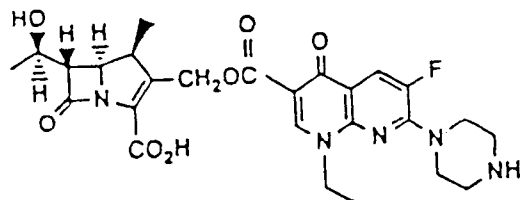
ras- $\bar{4}S,5R,6S(P)$ -3- $\bar{7777}10$ -(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-9-fluori-3,7-dihydro-3-metyyli-7-okso-2H-pyrido $\bar{3},2,1-i\bar{j}$ / $\bar{4},1,2\bar{j}$ bentsoksadiatsin-6-yyli $\bar{j}$ karbonyyli $\bar{j}$ oksi $\bar{j}$ metyyli $\bar{j}$ -6-(1-hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo-
5 $\bar{3},2,0\bar{j}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo



ras- $\bar{4}S,5R,6S(R)$ -3- $\bar{7777}1$ -syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinolonyyli $\bar{j}$ karbonyyli $\bar{j}$ oksi $\bar{j}$ metyyli $\bar{j}$ -6-(1-hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo $\bar{3},2,0\bar{j}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo
15

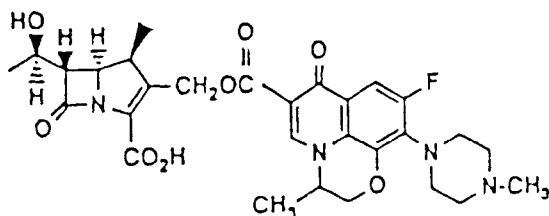


ras- $\bar{4}S,5R,6S(R)$ -3- $\bar{7777}6$ -fluori-1-etyyli-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-naftRIDIN-3-yyli $\bar{j}$ karbonyyli $\bar{j}$ -oksi $\bar{j}$ metyyli $\bar{j}$ -6-(1-hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo $\bar{3},2,0\bar{j}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo
25



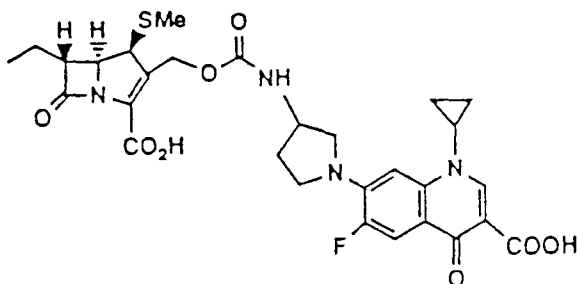
ras- $\bar{4}S,5R,6S(R)$ -3- $\bar{7777}9$ -fluori-10-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-3,7-dihydro-3-metyyli-7-okso-2H-pyrido $\bar{1},2,3-de\bar{j}$ -
30

1,4-bentsoksatsin-6-yyli/karbonyyli/oksi/metyyli-6-(1-hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo

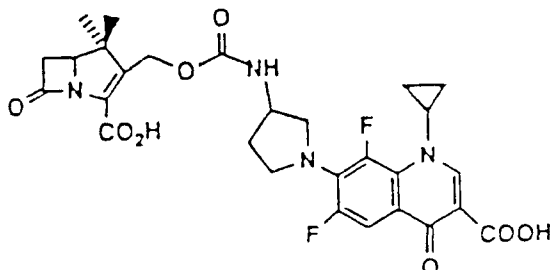


Noudattamalla aikaisemmin esimerkeissä 9 - 15 selostettuja menetelmiä voidaan valmistaa seuraavia yhdisteitä:

ras-[4S,5S,6R]-3-[[[[[3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]karbonyyli]oksi]metyyli-6-etyyli-4-tiometyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo

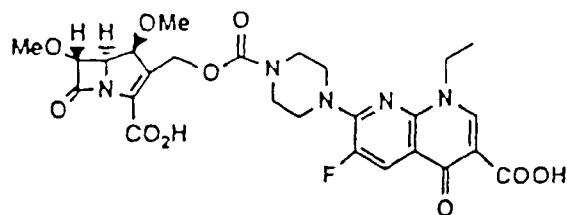


ras-3-[[[[[3-karboksi-1-syklopropyyli-6,8-difluori-,1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]karbonyyli]oksi]metyyli-4-dimetyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo



ras-[4S,5R,6R]-3-karboksi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-7-yyli)-1-piperatsinyyli/karbonyyli/oksi/metyyli-4,6-dimetoksi-7-okso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo

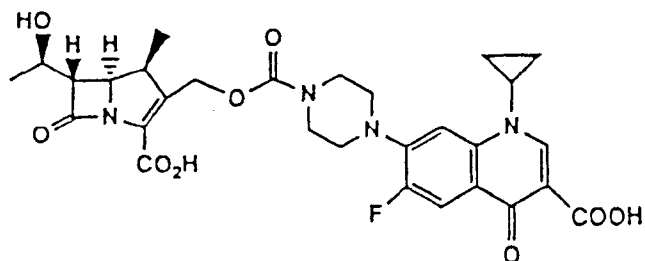
5



10

ras- $[\bar{4}S, 5R, 6S]$ -3- $[\bar{7}][\bar{7}][\bar{7}]$ (3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli)-1-piperatsinyyli $\bar{7}$ karbonyyli $\bar{7}$ oksi $\bar{7}$ metyyli $\bar{7}$ -6-(1-hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo $\bar{3}, 2, 0$ hept-2-eeni-2-karboksyyliahappo

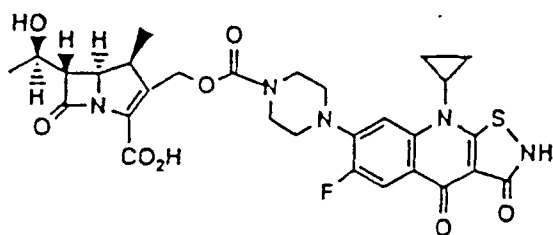
15



20

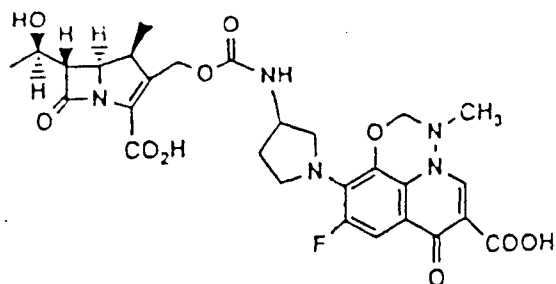
ras- $[\bar{4}S, 5R, 6S(R)]$ -3- $[\bar{7}][\bar{7}][\bar{7}]$ (9-syklopropyyli-6-fluori-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksoisotiatsolo $\bar{5}, 4-b$ kinolin-7-yyli)-1-piperatsinyyli $\bar{7}$ karbonyyli $\bar{7}$ oksi $\bar{7}$ metyyli $\bar{7}$ -6-(1-hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo $\bar{3}, 2, 0$ hept-2-eeni-2-karboksyyliahappo

25



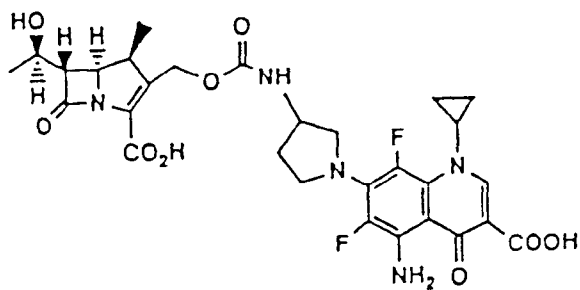
30

ras- $[\bar{4}S, 5R, 6S(R)]$ -3- $[\bar{7}][\bar{7}][\bar{7}]$ 9-fluori-3,7-dihydro-3-metyyli-7-okso-2H-pyrido $\bar{3}, 2, 1-i$ $\bar{7}$ $\bar{4}, 1, 2$ bentsoksadiatsin-10-yyli $\bar{7}$ -3-pyrrolidinyyli $\bar{7}$ amino $\bar{7}$ karbonyyli $\bar{7}$ oksi $\bar{7}$ metyyli $\bar{7}$ -6-(1-hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo $\bar{3}, 2, 0$ hept-2-eeni-2-karboksyyliahappo



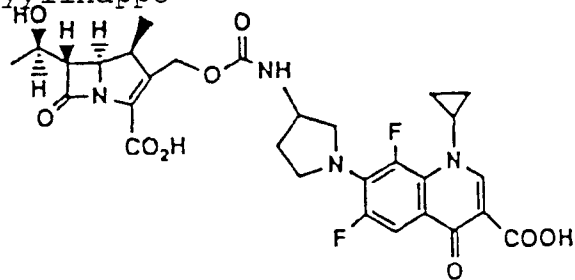
5

ras- $\bar{4}$ S,5R,6S(R) $\bar{7}$ -3- $\bar{7}$ $\bar{7}$ $\bar{7}$ $\bar{7}$ $\bar{7}$ (5-amino-3-karboksi-1-syklopropy-
 pyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli)-3-
 pyrrolidinyyli $\bar{7}$ amino $\bar{7}$ karbonyyli $\bar{7}$ oksi $\bar{7}$ metyyli $\bar{7}$ -6-(1-hyd-
 10 roksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo $\bar{3}$,2, $\bar{0}$ hept-2-
 22ni-2-karboksyyliahppo



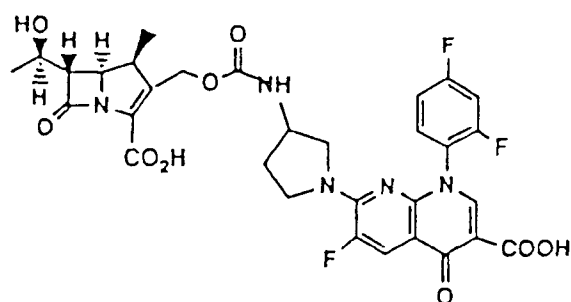
15

ras- $\bar{4}$ S,5R,6S(R) $\bar{7}$ -3- $\bar{7}$ $\bar{7}$ $\bar{7}$ $\bar{7}$ $\bar{7}$ (3-karboksi-1-syklopropy-
 20 6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli)-3-pyrro-
 lidinyyli $\bar{7}$ amino $\bar{7}$ karbonyyli $\bar{7}$ oksi $\bar{7}$ metyyli $\bar{7}$ -6-(1-hydroksi-
 etyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo $\bar{3}$,2, $\bar{0}$ hept-2-eeni-
 2-karboksyyliahppo



25

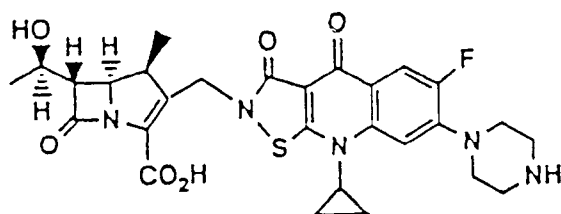
ras- $\bar{4}$ S,5R,6S(R) $\bar{7}$ -3- $\bar{7}$ $\bar{7}$ $\bar{7}$ $\bar{7}$ $\bar{7}$ (3-karboksi-1-(2,4-difluori-
 30 fenyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-7-
 yyli)-3-pyrrolidinyyli $\bar{7}$ amino $\bar{7}$ karbonyyli $\bar{7}$ oksi $\bar{7}$ metyyli $\bar{7}$ -
 6- $\bar{7}$ (1-hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo-
 $\bar{3}$,2, $\bar{0}$ hept-2-eeni-2-karboksyyliahppo



5

10 Noudattamalla aikaisemmin kaavioissa 3-8 selostet-
tuja menetelmiä voidaan valmistaa seuraavia yhdisteitä:
ras-/[4S,5R,6S(R)]-3-/[9-syklopropyyli-6-fluori-7-(1-pipe-
ratsinyyli)-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioksoisotiatsolo-
/[5,4-b]kinolin-2-yyli]metyyli-6-(1-hydroksietyyli)-4-
metyyli-7-okso-1-atsabisyklo/[3,2,0]hept-2-eeni-2-karbok-
syylihappo

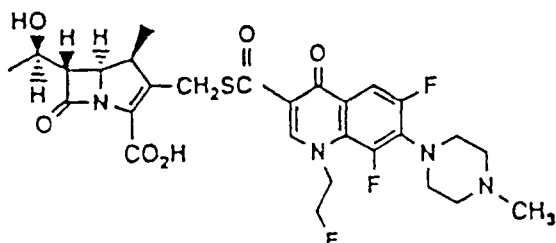
15



20

ras-/[4S,5R,6S(R)]-3-/[6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-
1,4-dihydro-4-okso-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-3-
kinolonyyli]karbonyyli]tio]metyyli-6-(1-hydroksietyyli)-
4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo/[3,2,0]hept-2-eeni-2-
karboksyylihappo

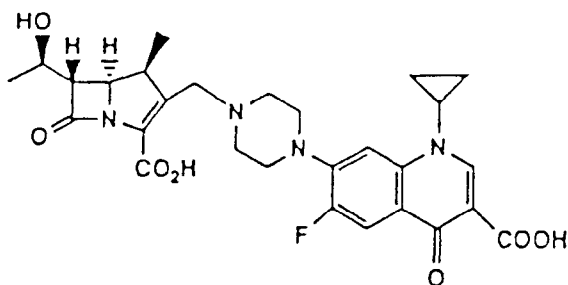
25



30

35 ras-/[4S,5R,6S(R)]-3-/[3-karboksi-1-syklopropyyli-6-
fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli]-1-piperatsinyy-
li]metyyli-6-(1-hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-
atsabisyklo/[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo

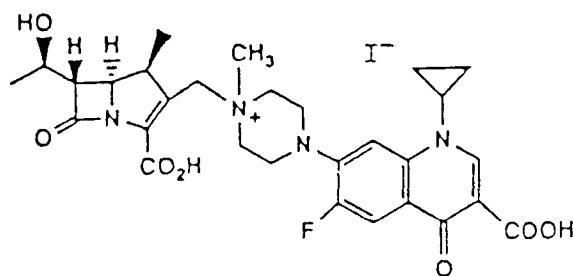
5



10

ras- $\overline{[4S,5R,6S(R)]}$ -4- $\overline{[3]}$ -karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-
1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli $\overline{[1]}$ - $\overline{[2]}$ -karboksi-6-(1-
hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo $\overline{[3,2,0]}$ -
hept-2-enyyli $\overline{[7]}$ metyyli $\overline{[7]}$ -1-metyyli-piperatsiiniumjodidi

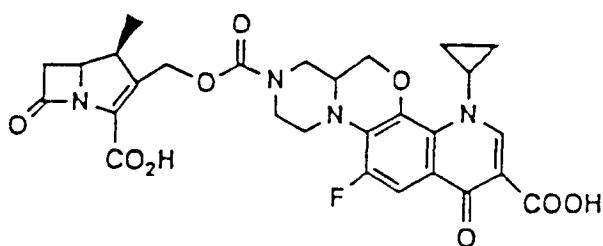
15



20

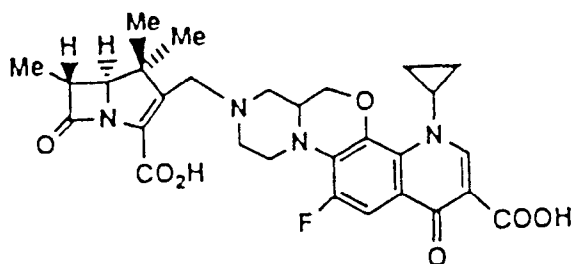
ras- $\overline{[4S]}$ -3- $\overline{[77773]}$ -karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-
1,4,8,9,10,11,11a,12-oktahydro-4-okso-pyratsiino-
 $\overline{[1',2':4.5]}$ $\overline{[1,4]}$ oksatsiino $\overline{[3,2-h]}$ -kinolin-10-yyli $\overline{[7]}$ -
karbonyyli $\overline{[7]}$ oksi $\overline{[7]}$ metyyli $\overline{[7]}$ -4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo-
 $\overline{[3,2,0]}$ hept-2-eeni-2-karboksyylhappo

25



30

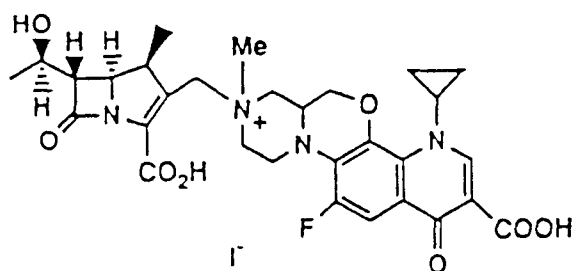
ras- $\overline{[6R]}$ -3- $\overline{[73]}$ -karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-
1,4,8,9,10,11,11a,12-oktahydro-4-okso-pyratsiino-
 $\overline{[1',2':4,5]}$ $\overline{[1,4]}$ oksatsiino $\overline{[3,2-h]}$ kinolin-10-yyli $\overline{[7]}$ -
metyyli $\overline{[7]}$ -7-okso-4,4,6-trimetyyli-1-atsabisyklo $\overline{[3,2,0]}$ -
hept-2-eeni-2-karboksyylhappo



5

10

ras- $\overline{4S,5R,6S(R)}$ -10- $\overline{2}$ -karboksi-6-(1-hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3,2,0}$ hept-2-en-3-yyli $\overline{7}$ -metyyli-10-metyyli- $\overline{3}$ -karboksi-1-sykloproppyli-6-fluori-1,4,8,9,10,11,11a,12-oktahydro-4-okso-pyratsiino- $\overline{1',2':4,5}$ / $\overline{1,4}$ oksatsiino $\overline{3,2-h}$ kinolinium $\overline{7}$ jodidi.



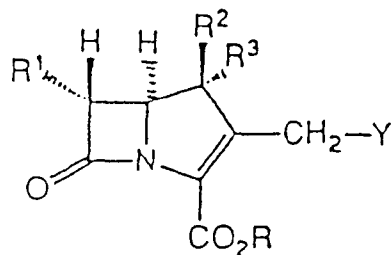
15

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä karbapeneemi-yhdisteiden, joiden yleiskaava on

5

10



I

15

jossa R on vety tai karboksyylihapo-suojaryhmä; R^1 on ryhmän jäsen, jonka muodostavat vety, alempialkyyli, alempialkoxi ja hydroksialkyyli; R^2 ja R^3 ovat kumpikin itsenäisesti vety, alempialkyyli, alempialkoxi tai alempialkyyli- tai -alkoxi; ja Y on

20

- (i) esteriryhmä;
- (ii) tioesteriryhmä;
- (iii) piperatsinyyli- tai pyrrolidinyyli-johdannais-karbamaatti-ryhmä;
- (iv) piperatsinyyli-johdannais-amiiniryhmä;
- (v) piperatsinyyli-johdannais-kvaternäärinen ammonium-ryhmä; tai

25

(vi) ryhmä, jossa on kovalenttinen sidos; esteriryhmän ja tioesteriryhmän ollessa sitoutunut substituoituun kinolonyyli- tai naftyridonyyliryhmään; piperatsinyyli- tai pyrrolidinyyli-johdannais-karbamaattiryhmän, piperatsinyyli-johdannais-amiiniryhmän ja piperatsinyyli-johdannais-kvaternäärisen ammoniumryhmän sisältäessä piperatsinyyli-ytimen tai pyrrolidinyyli-ytimen, jonka typpi- tai -sulfuryylinen atomi on sitoutunut suoraan substituoituun kinolonyyli- tai naftyridonyyliryhmään, piperatsinyyli- ja pyrrolidi-

30

914558

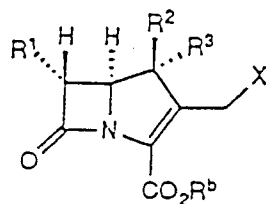
dinyyli-ytimen ollessa substituentiton tai niissä on substituentteina yksi tai useampia alempialkyyli-ryhmiä; ja vastaavan ryhmän kovalenssi-sidoksen ollessa liittyneenä substituoituun isotiatsoli- tai isokasatsolo-kinolonyyli- tai naftyridonyyli-ryhmään isotiatsolo- tai isoksatsolo-ytimessä olevan typpiatomin välityksellä; samoin kuin minkä tahansa edellä mainittujen yhdisteiden vastaavien helposti hydrolysoituvien esterien, farmaseut-

5

10

seksi, joka menetelmä on t u n n e t t u siitä, että

(a) kaavan I mukaisen karboksyylihapon helposti hydrolysoitavan esterin valmistamiseksi, jossa kaavassa Y on yksi ryhmistä (i), (ii), (iv), (v) ja (vi), yhdisteen, jonka kaava on



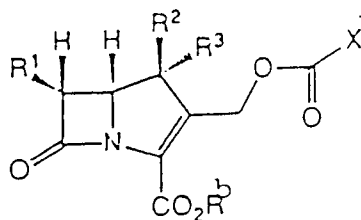
jossa R^1 - R^3 ovat edellä mainittuja, R^b on helposti hydrolysoituvan esterin tähde, X on vety ja läsnä olevat amino-, hydroksi- ja karboksiryhmät voivat olla suojattuja; annetaan reagoida karboksyyli- tai karbotiohapon suolan kanssa, joka on sitoutunut substituoituun kinolonyyli- tai naftyridonyyliryhmään; piperatsiinin kanssa, joka on substituentiton tai jossa on substituentteina yksi tai useampia alkyyli-ryhmiä ja jonka typpiatomi on sitoutunut suoraan substituoituun kinolonyyli- tai naftyridonyyli-ryhmään; tai substituoitua isotiatsolo- tai isoksatsolo-kinolonin tai naftyridonin suolan kanssa, jossa suola muodostuminen tapahtuu isotiatsolo- tai isoksatsolo-ytimen typpiatomin kohdalla; minkä jälkeen seuraa kunkin läsnä olevan suojaavan ryhmän lohkaus; tai

25

30

35

(b) kaavan I mukaisen karboksyylihapon helposti hydrolysoituvan esterin valmistamiseksi, jossa kaavassa Y on ryhmä (iii), yhdisteen, jonka kaava on

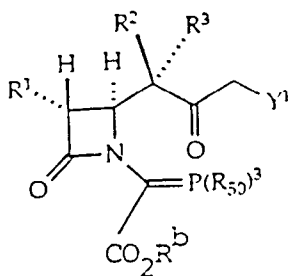


XII

jossa R^1 - R^3 , R^b ja X ovat edellä mainittuja ja läsnä olevat amino-, hydroksi- ja karboksiryhmät voivat olla suojattuja; annetaan reagoida piperatsiin tai pyrrolidiinin kanssa, joka on substituentiton tai jossa on substituentteina yksi tai useampia alempialkyyli-ryhmiä ja jossa typpi-atomi on sitoutunut suoraan substituoituun kinolonyyli- tai naftyridonyyli-ryhmään; minkä jälkeen seuraa kunkin läsnä olevan suojaavan ryhmän lohkaus;

X

(c) kaavan I mukaisen karboksyylihapon helposti hydrolysoituvan esterin valmistamiseksi, jossa kaavassa Y on yksi ryhmistä (i), (ii) ja (iii), yhdistettä, jonka kaava on

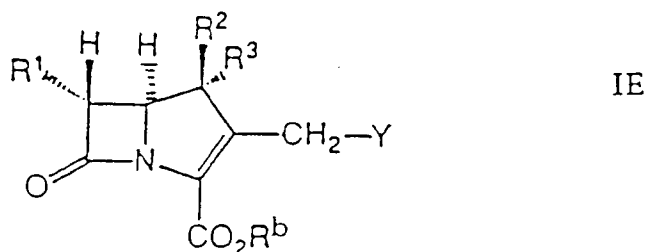


XXII

jossa R^1 - R^3 ja R^b ovat edellä mainittuja, Y^1 on ester- tai tioesteriryhmä, joka on sitoutunut substituoituun kinolonyyli- tai naftyridonyyli-ryhmään, tai piperatsi- nyyli- tai pyrrolidinyyli-johdannais-karbamaattiryhmä, joka on substituentiton tai jossa on substituentteina yksi tai useampia alempialkyyli-ryhmiä ja jossa on pipe-

ratsinyyli- -ydin tai pyrrolidinyyli-ydin, jossa on
 typpi-atomi, joka on sitoutunut suoraan substituoituun
 kinolonyyli- tai naftyridonyyliryhmiin, R_{50} on aryyli-
 tai alkyyliryhmä ja läsnä olevat amino-, hydroksi- ja
 5 karboksiryhmät voivat olla suojattuja, käsitellään
 termolyysin avulla renkaan sulkemiseksi: minkä jälkeen
 seuraa kunkin läsnä olevan suojaavan ryhmän lohkaus;
 tai

(d) kaavan I mukaisen karboksyylihapon valmis-
 10 tamiseksi esteri, jonka kaava on

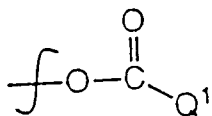


jossa R^1 - R^3 ja Y ovat edellä mainittuja ja R^b on karbok-
 syylihappo-suojaryhmä, muutetaan kaavan I mukaiseksi
 20 karboksyylihappoksi, tai

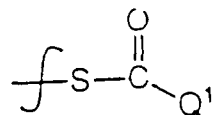
(e) kaavan I mukaisen yhdisteen helposti hydro-
 lysoituvan esterin valmistamiseksi kaavan I mukaista
 karboksyylihappoa käsitellään suorittamalla vastaava
 esteröinti, tai

25 ✗ (f) kaavan I mukaisen yhdisteen suolojen tai hyd-
 raattien tai mainittujen suolojen hydraattien valmista-
 miseksi kaavan I mukainen yhdiste muutetaan suolaksi tai
 hydraatiksi tai mainitun suolan hydraatiksi.

2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten yh-
 30 disteiden valmistamiseksi, jossa Y on esteri, jonka
 kaava on

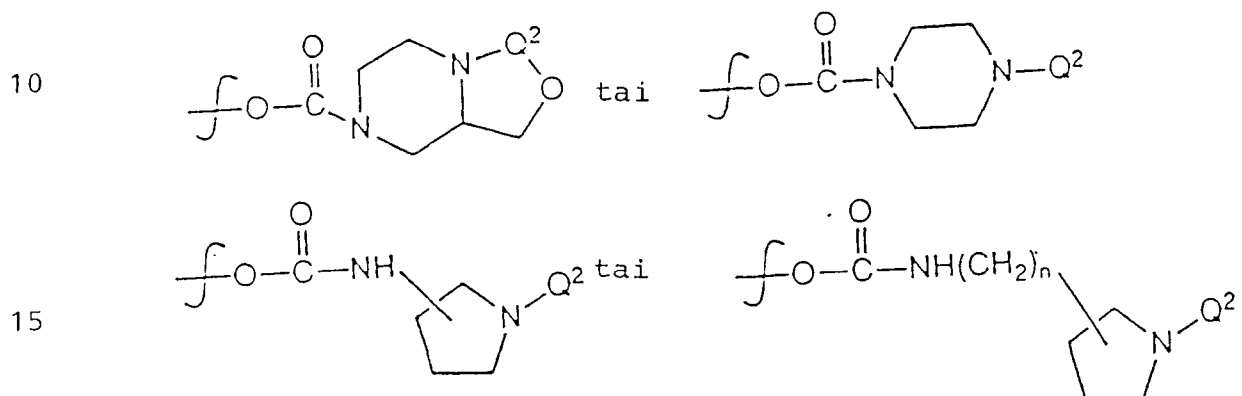


tioesteri, jonka kaava on



5

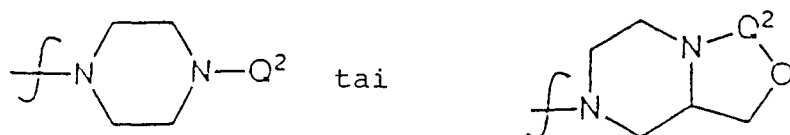
piperatsinyyli- tai pyrrolidinyyli-johdannais-karba-
maatti, jonka kaava on



15

joissa n on 0, 1 tai 2,
tai piperatsinyyli-johdannais-amiini, jonka kaava
on

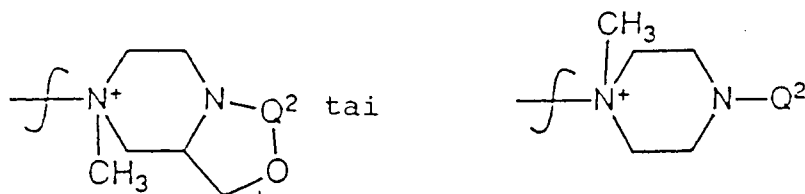
20



25

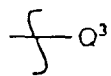
tai piperatsinyyli-johdannais-kvaternäärin ammonium-
ryhmä, jonka kaava on

30



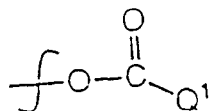
35

tai ryhmä, jossa on kovalenttisisidos, joka on liittynyt
Q³:een, se on ryhmä, jonka kaava on



5 joissa Q^1 ja Q^2 ovat kumpikin itsenäisesti substituoitu kinolonyyli- tai naftyridonyyliryhmä; ja Q^3 on substituoitu isotiatsolo- tai isoksatsolo-kinolonyyli- tai naftyridonyyliryhmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöaineita.

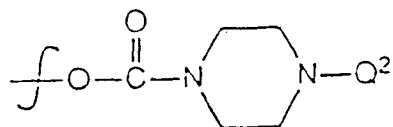
10 3. Menetelmä patenttivaatimuksen 2 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Y on esteri, jonka kaava on



15

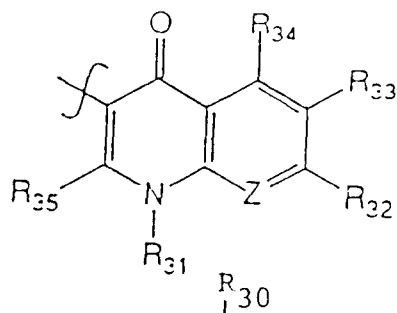
tai piperatsinyyli-johdannias-amiiniryhmä, jonka kaava on

20



25 jossa Q^1 ja Q^2 ovat kumpikin itsenäisesti substituoitu kinolonyyli- tai naftyridonyyliryhmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöaineita.

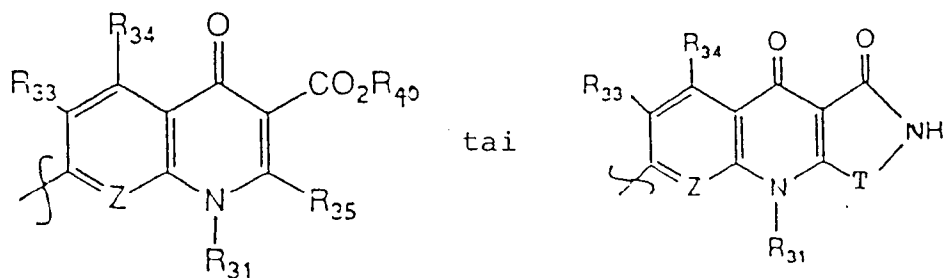
30 4. Menetelmä patenttivaatimuksen 2 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa Q^1 on



jossa Z merkitsee ryhmä $\text{C}^{\text{R}_{30}}$ tai N, R_{30} on vety tai
tai halogeeni; R_{31} on vety, alempialkyyli, alempialke-
nyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, halo-alempialkyyli, fenyyl,
mo-, di- ja trihalofenyyl, tai

R_a
-N- CH_3 ; R_a on vety tai R_a ja R_{30} yhdessä merkitsevät
alempialkyleeni-mono-oksi-ryhmää, jossa on 1 - 2 hiili-
atomia; R_{30} ja R_{31} yhdessä merkitsevät alempialkyleeni-
mono-oksi-ryhmää, jossa on 2 - 3 hiiliatomia; R_{32} mer-
kitsee vetyä, halogeenia, alempialkyyliä, 5- tai 6-jä-
senistä heterosyklistä rengasta, jossa on yksi tai kaksi
heteroatomia ryhmästä, jonka muodostavat O, N ja S; tai
kun R_{32} on piperatsiini, R_{30} on vety, halogeeni tai mety-
leenioksi ($-\text{CH}_2\text{O}$)-silta R_{32} :n piperatsiiniin muodostaen
kondensoituneen kuusi-jäsenisen renkaan; R_{33} on vety tai
halogeeni; R_{32} ja R_{33} yhdessä merkitsevät C_{1-2} -alempial-
kyleeni-dioksi-ryhmää; R_{34} on vety tai amino; ja R_{55} on
vety, alempialkoxi tai alempialkyyli, t u n n e t t u
siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtö-
aineita..

5. Menetelmä patenttivaatimuksen 2 mukaisten
yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Q^2 on



joissa Z merkitsee ryhmää $\overset{\text{R}_{30}}{\underset{|}{\text{C}}}$ tai N;

R_{30} on vety, halogeeni tai metyleenioksi ($-\text{CH}_2\text{O}-$)-
silta Y:n piperatsiini-ytimeen muodostaen kondensoitu-
neen kuusi-jäsenisen renkaan;

5 R_{31} merkitsee vetyä, alempialkyyliä, alempialkenyyliä,
 C_{3-7} -sykloalkyyliä, halo-alempialkyyliä, fenyyliä, mono-,
di- tai

tri-halofenyyliä tai ryhmää $\overset{\text{R}_a}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{CH}_3$;

10 R_a on vety tai R_a ja R_{31} yhdessä merkitsevät alempialky-
leenini-mono-oksi-ryhmää, jossa on 1 - 2 hiiliatomia;

R_{30} ja R_{31} yhdessä merkitsevät alempialkyleeni-mono-oksi-
ryhmää, jossa on 2 - 3 hiiliatomia;

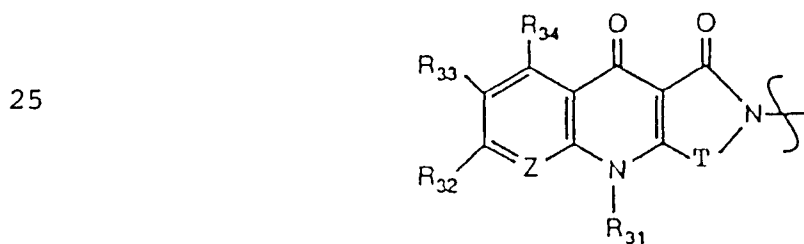
R_{33} on vety tai halogeeni;

15 R_{34} on vety tai amino;

R_{35} on vety, alempialkoksi tai alempialkyyliitio;

R_{40} on vety tai karboksyylihapo-suojaryhmä; ja
T on 0 tai S, t u n n e t t u siitä, että käytetään
vastaavasti substituoituja lähtöaineita.

20 6. Menetelmä patenttivaatimuksen 2 mukaisten
yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Q^3 on



30 jossa Z merkitsee ryhmää $\overset{\text{R}_{30}}{\underset{|}{\text{C}}}$ tai N; R_{30} on vety tai
halogeeni; R_{31} on vety, alempialkyyli, alempialkenyyli,
 C_{3-7} -sykloalkyyli, halo-alempialkyyli, fenyyli, mono-,

di- tai tri-halofenyyli, tai ryhmä $\overset{\text{R}_a}{\text{N}}\text{-CH}_3$; R_a ja R_{30} yhdessä merkitsevät alempialkyleeni-mono-oksi-ryhmää, jossa on 1 - 2 hiiliatomia; R_{30} ja R_{31} yhdessä merkitsevät alempialkyleeni-mono-oksi-ryhmää, jossa on 2 - 3 hiiliatomia; R_{32} merkitsee vetyä, halogeenia, alempialkyyliä, 5- tai 6-jäsenistä heterosyklistä rengasta, jossa on yksi tai kaksi heteroatomia ryhmästä, jonka muodostavat O, N ja S; kun R_{32} on piperatsinyyli-ryhmä, R_{30} on vety, halogeeni tai metyleenioksi ($-\text{CH}_2\text{O}-$)-silta R_{32} :n piperatsinyyli-ytimeen muodostaen kondensoituneen kuusi-jäsenisen renkaan; R_{33} merkitsee vetyä ja halogeenia; R_{32} ja R_{33} yhdessä merkitsevät alempialkyleenidioksiryhmää, jossa on 1 - 2 hiiliatomia; R_{34} on vety tai amino; ja T on O tai S, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöaineita.

7. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden, ras- $\underline{4}\text{S}, 5\text{R}, 6\text{S}(\text{R})\underline{7}$ -3- $\underline{7}\underline{9}$ -syklopropyyli-6-fluori-7-(1-piperatsinyyli)-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioxisotiatso $\underline{5}, 4\text{-b}\underline{7}$ kinolin-2-yyli $\underline{7}$ metyyli $\underline{7}$ -6-(1-hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo $\underline{3}, 2, 0\overline{7}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihapon ja sen suolojen ja hydraattien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöaiaineita.

8. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden, ras- $\underline{5}\text{R}, 6\text{S}(\text{R})\underline{7}$ -3- $\underline{7}\underline{7}\underline{7}\underline{6}, 8$ -difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydro-4-okso-7-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-3-kinolonyyli $\underline{7}$ karbonyyli $\underline{7}$ oksi $\underline{7}$ metyyli $\underline{7}$ -6-(1-hydroksietyyli)-7-okso-1-atsabisyklo- $\underline{3}, 2, 0\overline{7}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihapon ja sen suolojen ja hydraattien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöaineita.

9. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden, ras- $\underline{5}\text{R}, 6\text{S}(\text{R})\underline{7}$ -3- $\underline{7}\underline{7}\underline{7}\underline{7}$ (3-karboksi-1-syklopropyyli-

6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli)-1-piperatsi-
 nyyli/karbonyyli/oksi/metyyli/-6-(1-hydroksietyyli)-7-
 okso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylihapon
 ja sen suolojen ja hydraattien valmistamiseksi, t u n -
 5 n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoi-
 tuja lähtöaineita.

10. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten
 yhdisteiden, jotka ovat ryhmän jäseniä, jonka muodosta-
 vat

10 ras-[4S,5S,6R]-3-[777](1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-
 dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinolonyyli/-
 karbonyyli/oksi/metyyli/-6-etyyli-4-tiometyyli-7-okso-
 1-atsebisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo,
 ras-3-[777]- (3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-
 15 6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolonyyli/karbonyy-
 li/oksi/metyyli/-4,4-dimetyyli-7-okso-1-atsabisyklo-
 [3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo,
 ras-[4S,5R,6R]-3-[777]-1-syklopropyyli/-6,8-difluori-1,4-
 dihydro-4-okso-7-(4-pyridinyyli)-3-kinolonyyli/karbonyy-
 20 li/oksi/metyyli/-4,6-dimetoksi-7-okso-1-atsabisyklo-
 [3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo,
 ras-[4S,5R,6S(R)]-3-[777]-5-amino-7-(3-amino-1-pyrrolidi-
 nyyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-
 3-kinolonyyli/karbonyyli/oksi/metyyli/-6-(1-hydroksietyy-
 25 li)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-
 2-karboksyylihappo,
 ras-[4S,5R,6S(R)]-3-[777]-10-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-9-
 fluori-3,7-dihydro-3-metyyli-7-okso-2H-pyrido[3,2,1-ij]-
 [4,1,2]bentsoksadiatsin-6-yyli/karbonyyli/oksi/metyyli/-
 30 6-(1-hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo-
 [3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo,
 ras-[4S,5R,6S(R)]-3-[777]-6-fluori-1-etyyli-1,4-dihydro-4-
 okso-7-(1-piperatsinyyli)-1,8-naftyridin-3-yyli/karbonyy-
 li/oksi/metyyli/-6-(1-hydroksietyyli)-4-metyyli-7-okso-1-
 35 atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo,

13. Menetelmä ras- $\underline{5R,6S(R)}$ -3- $\underline{\underline{\underline{3}}}$ (3-karboksi-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyli)-1-piperatsinyyli $\underline{\underline{\underline{7}}}$ karbonyyli $\underline{\underline{\underline{7}}}$ oksi $\underline{\underline{\underline{7}}}$ metyyli $\underline{\underline{\underline{7}}}$ -6- $\underline{1}$ -hydroksietyyli $\underline{\underline{\underline{7}}}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\underline{3,2,0}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo-(2,2-dimetyyli-1-oksopropoksi)metyyliesterin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöaineita.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

CH _____

DE 3201957 CorD 487/04

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

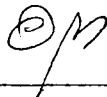
US _____

EP 366189 UK Cor D 501/28 , 366193, 366644 UK Cor D 499/88
185 315 Cor D 487/04

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

11.11.94


Allekirjoitus