

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 782852 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 782852

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D 0/

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 18.09.1978

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 18.09.1978

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 21.03.1979

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

20.09.1977 GB 3904077 21.09.1977 GB 3925177

15.06.1978 GB 7826989 21.06.1978 GB 7827497

28.06.1978 GB 7828209

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • BEECHAM GROUP LTD, TOWN UNKNOWN, REUNION, (RE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • HOWARTH THOMAS TREFORD, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • HUNT ERIC, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

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

Förfarande för framställning av klavulansyraderivat

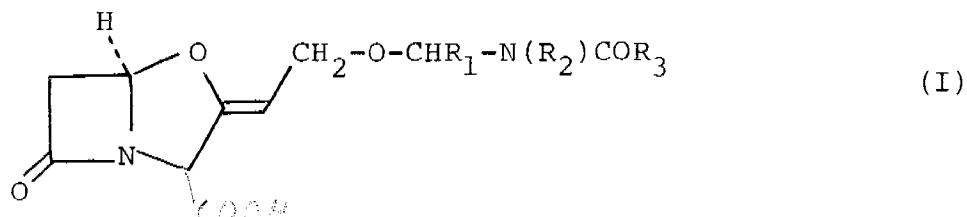
Beecham Group Limited, Beecham House, Great West Road, Brentford,
Middlesex, Yhdistynyt Kuningaskunta

Klavulaanihappojohdannaisten valmistusmenetelmä - Förfarande
för framställning av klavulansyraderivat

Esillä oleva keksintö koskee uusia klavulaanihapon eettereitä, niitä sisältäviä farmaseuttisia seoksia ja menetelmää niiden valmistamiseksi.

Belgialaisessa patenttijulkaisussa n:o 847045 on esitetty, että klavulaanihapon eettereitä voidaan valmistaa saattamalla klavulaanihapon esterit reagoimaan diatsoyhdisteen tai jonkin muun eetteröimisaineen kanssa. Nyt on todettu, että määrättyjä uusia eettereitä voidaan valmistaa edullisen reaktion avulla. Tämä reaktio soveltuu paremmin teollisuuskäyttöön kuin belgialaisen patentin n:o 847045 mukainen menetelmä niin, että esillä olevan menetelmän mukaiset tuotteet voidaan valmistaa helpommin suuressa mittakaavassa. Lisäksi esillä olevan keksinnön mukaisilla tuotteilla on huomattava määrä β -laktaamaasi-esto-ominaisuuksia ja täten ne parantavat penisilliinien ja kefalosporiinien spektriä.

Keksinnön avulla aikaansaadaan sellaisia yhdisteitä, joilla on kaava (I):



ja niiden suoloja ja estereitä, jossa kaavassa R_1 on vetyatomi tai alempi alkyyli-, aryyli- tai aralkyyli-ryhmä, R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vety, aryyli, aralkyyli, alempi alkyyli tai substituoitu alempi alkyyli, tai R_3 on liittynyt ryhmään R_1 niin, että muodostuu 4-, 5- tai 6-jäseninen rengas, tai ryhmään R_2 niin, että muodostuu 5- tai 6-jäseninen rengas.

Tässä yhteydessä tarkoittaa termi "alempi", että ryhmä ei sisällä enempää kuin 6 hiiliatomia tai sopivimmin ei enempää kuin 4 hiiliatomia.

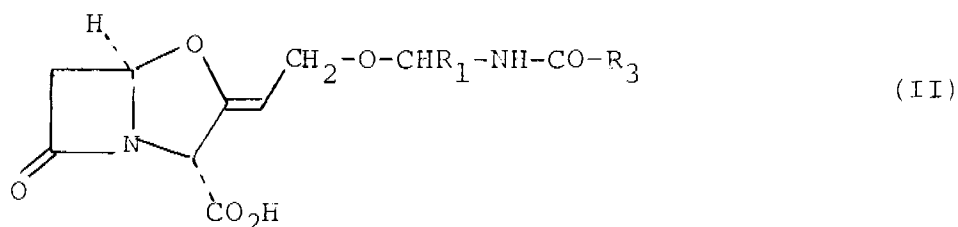
Tässä yhteydessä termi "aryyli" tarkoittaa fenyyli-, tienyyli- tai furyyliryhmää tai sellaista fenyyli-ryhmää, joka on substituoitu fluori- tai klooriatomilla tai alempi alkyyli- tai alempi alkoksiryhmällä.

Tässä yhteydessä tarkoittaa termi "aralkyyli" alempi alkyyli-ryhmää, joka on substituoitu aryyli-ryhmällä.

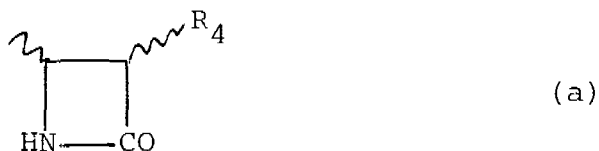
Termi "substituoitu alkyyli" tarkoittaa alempi alkyyli-ryhmää, joka on substituoitu alempi alkoksiryhmällä, aryylioksiryhmällä, karboksyylihapporyhmällä tai mainitun karboksyylihapporyhmän suolalla tai alemmalla alkyyli- tai aralkyyli-esterillä tai aminoryhmällä tai aryyli-ryhmällä.

Tässä yhteydessä tarkoittaa termi "aryylioksi-alkyyli" alempi alkyyli-ryhmää, joka on substituoitu O-aryyli-ryhmällä.

Keksinnön mukainen yhdiste on edullisesti sellainen, jolla on kaava (II):

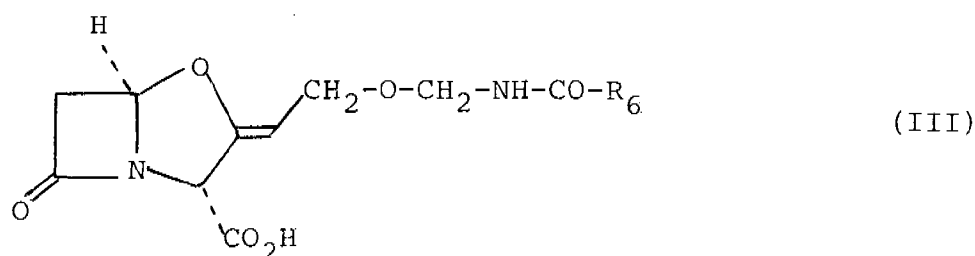


tai sen suola, jossa kaavassa R_1 on vetyatomi ja R_3 on vetyatomi tai aryyli-, aralkyyli-, alempi alkyyli- tai substituoitu alempi alkyyliryhmä, tai R_1 ja R_3 ovat liittyneet ^{toisiinsa} siten, että $CHR_1NH \cdot CO \cdot R_3$ -ryhmä muodostaa sellaisen ryhmän, jolla on ^{kaava} alakaava (a):



jossa kaavassa R_4 on vetyatomi tai $NH \cdot CO \cdot R_5$ -ryhmä, jossa R_5 on alempi alkyyli-, alempi alkoksi-alempi alkyyli-, aryyli-, aralkyyli- tai aryylioksialkyyli-ryhmä. R_5 voi myös olla alempi alkoksi tai aryylioksi.

Eräs sopiva kaavan (II) mukaisten yhdisteiden alaryhmä on sellainen, jolla on kaava (III):

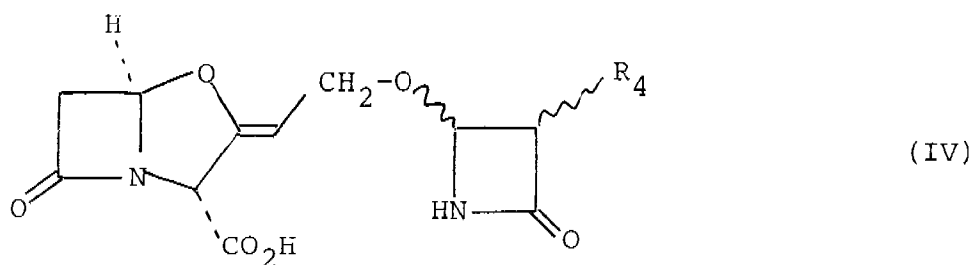


ja sen suolat ja esterit, jossa kaavassa R_6 on vetyatomi tai aryyli-, aralkyyli-, alempi alkyyli- tai substituoitu alempi alkyyliryhmä.

7 R_6 on sopivasti vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on aina 4 hiiliatomia, alkyyliryhmä, jossa on aina 4 hiiliatomia ja substituoituna alkoksiryhmällä, jossa on aina 4 hiiliatomia, fenyyli-ryhmä, fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu fluori- tai klooriatomilla tai metyyli- tai metoksyyliryhmällä, bentsyyli-ryhmä tai sellainen bentsyyli-ryhmä, joka on substituoitu fluori- tai klooriatomilla tai metyyli- tai metoksyyliryhmällä.

R_6 on edullisesti metyyli-ryhmä, etyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä.

Erään toisen sopivan kaavan (II) mukaisten yhdisteiden alaryhmän muodostavat sellaiset, joilla on kaava (IV):



ja niiden suolat ja esterit, jossa kaavassa R_4 on määriteltä ^{haluan} ala-
kaavan (a) yhteydessä.

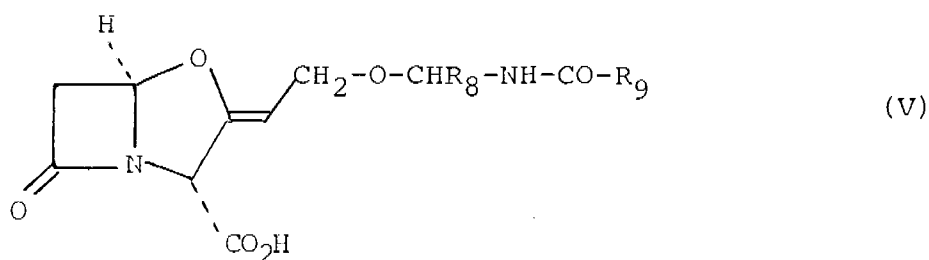
R_4 on sopivasti vetyatomi.

R_4 voi olla sopivasti $NH \cdot CO \cdot R_7$ -ryhmä, jossa R_7 on alkyyliryhmä, jossa on aina 4 hiiliatomia, alkyyliryhmä, jossa on aina 4 hiiliatomia, ja joka on substituoitu alkoksiryhmällä, jossa on aina 4 hiiliatomia, aryyliryhmä, aralkyyliryhmä tai aryylioksialkyyliryhmä. Samalla tavoin R_7 voi olla alkoksiryhmä, jossa on aina 4 hiiliatomia tai aryylioksiryhmä.

R₇ voi olla edullisesti myös metyyli, etyyli, fenyyli, bentsyyli, fenoksimetyyli, p-metoksifenyyli, p-metoksifenoksimetyyli, etoksi-
etyyli yms. ryhmä.

R₇ voi olla erittäin sopivasti fenoksimetyyli- ja bentsyyli-ryhmä.

Eräs toinen sopiva kaavan (I) mukaisten yhdisteiden alaryhmä on se, jolla on kaava (V):



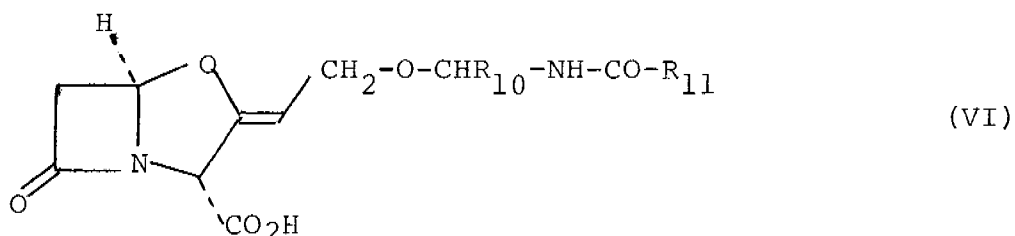
ja sen suolat ja esterit, jossa kaavassa R_8 on alempi alkyyli-, aryyli- tai aralkyyyliryhmä ja R_9 on vetyatomi tai aryyli-, aralkyyli-, alempi alkyyli- tai substituoitu alempi alkyyliryhmä.

R₈ voi olla sopivasti esimerkiksi metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, n-butyyli- tai fenyyliryhmä. R₈ on edullisesti metyyli-ryhmä.

R_9 voi olla sopivasti vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on aina 4 hiiliatomia, alkyyliryhmä, jossa on aina 4 hiiliatomia ja joka on substituoitu sellaisella alkoksyylliryhmällä, jossa on aina 4 hiiliatomia, fenyylliryhmä, fenyylliryhmä, joka on substituoitu fluori- tai klooriatomilla tai metyyli- tai metoksyylliryhmällä, bentsyylliryhmä tai sellainen bentsyylliryhmä, joka on substituoitu fluori- tai klooriatomilla, tai metyyli- tai metoksyylliryhmä.

R_9 voi olla edullisesti myös metyylliryhmä, etyylliryhmä tai fenyylliryhmä.

Eräs toinen sopiva kaavan (I) mukaisten yhdisteiden alaryhmä on sellainen, jolla on kaava (VI):

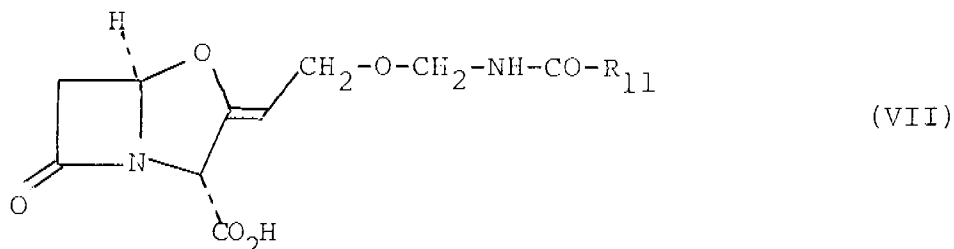


ja sen suolat ja esterit, jossa kaavassa R_{10} on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä ja R_{11} on alempi alkyyliryhmä, joka on substituoitu aminoryhmällä ja mahdollisesti aryylliryhmällä, tai R_{10} ja R_{11} ovat liittyneet toisiinsa siten, että $\text{CHR}_{10}\text{-NH-CO-R}_{11}$ muodostaa sellaisen ryhmän, jolla on alakaava (b):



R_{10} on sopivasti vetyatomi. R_{10} voi olla sopivasti myös metyyli-, etyyli-, n-propyyli- tai n-butyyliryhmä, joista metyyli ja etyyli ovat edullisimpia.

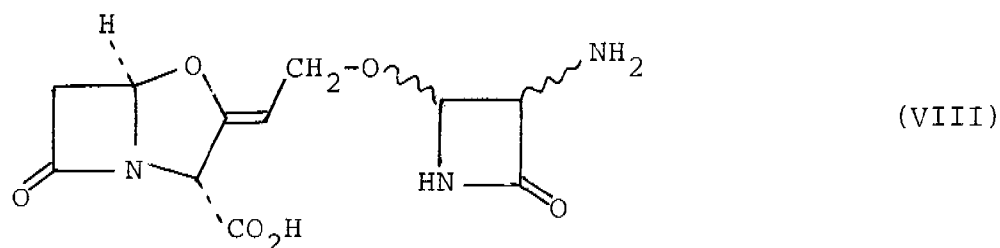
Eräs sopiva kaavan (VI) mukaisten yhdisteiden alaryhmä on se, jolla on kaava (VII):



ja näiden yhdisteiden suolat ja esterit, jossa kaavassa R_{11} on alkyyli-ryhmä, jossa on aina 4 hiiliatomia ja joka on substituoitu aminoryhmällä, tai R_{11} on alkyyli-ryhmä, jossa on aina 4 hiiliatomia ja joka on substituoitu aminoryhmällä ja aryyli-ryhmällä.

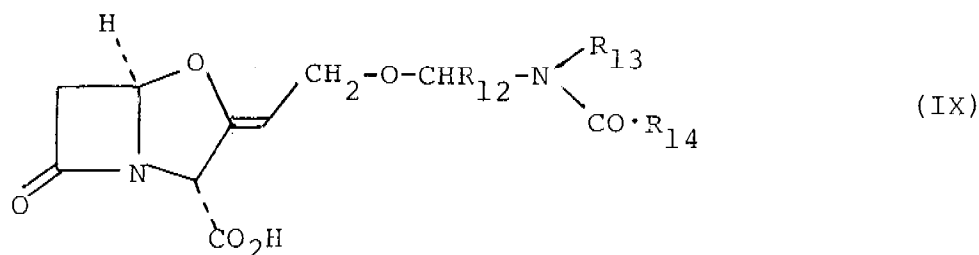
R_{11} on edullisesti sellainen ryhmä, jossa aminosubstituentti on α -hiiliatomissa, esimerkiksi aminometyyli, α -aminoetyyli, α -aminobentsyyli yms.

Erään toisen sopivan kaavan (VI) mukaisten yhdisteiden alaryhmän muodostavat sellaiset yhdisteet, joilla on kaava (VIII):



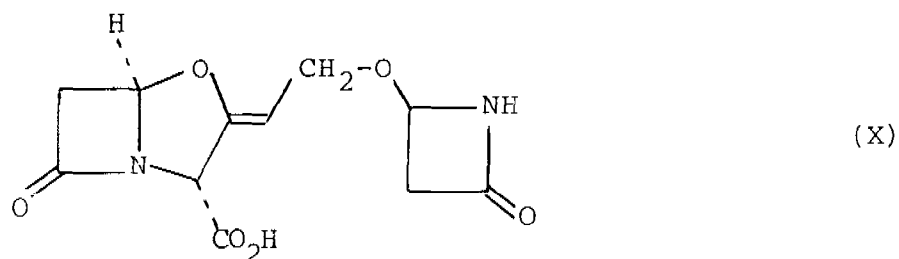
ja näiden yhdisteiden suolat ja esterit. Kaavan (VIII) mukaisella yhdisteellä voi olla cis- tai trans-avaruusrakenne monosyklisen β -laktaamin suhteen tai se voi olla tällaisten yhdisteiden seos.

Eräs toinen sopiva kaavan (I) mukaisten yhdisteiden alaryhmä on sellainen, jolla on kaava (IX):



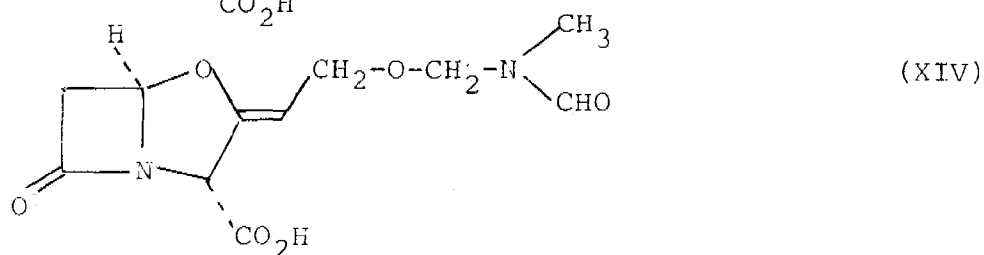
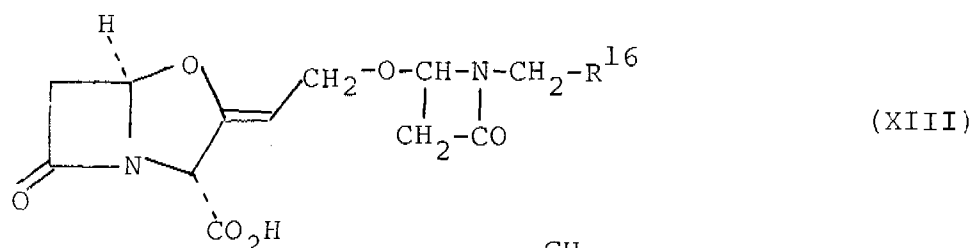
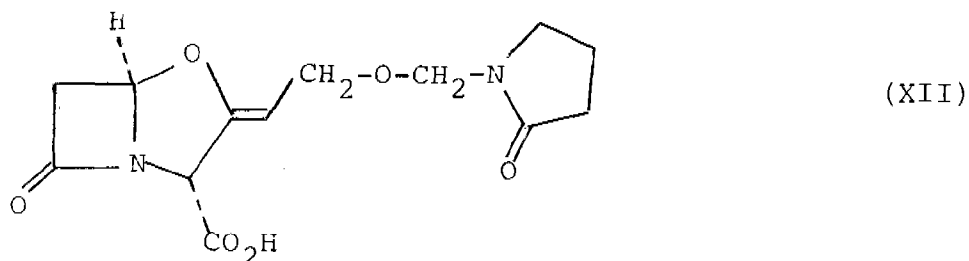
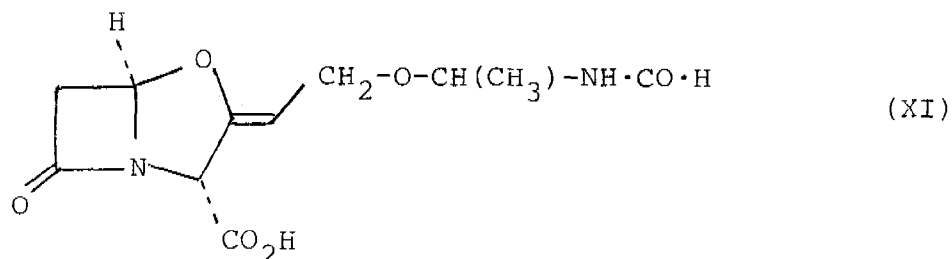
ja niiden suolat ja esterit, jossa kaavassa R_{12} on vetyatomi tai alempi alkyyli-, aryyli- tai aralkyyli-ryhmä, R_{13} on aryyli-, aralkyyli-, alempi alkyyli- tai substituoitu alempi alkyyli-ryhmä ja R_{14} on alempi alkyyli-ryhmä, tai on liittynyt ryhmään R_{12} niin, että muodostuu 4-, 5- tai 6-jäseninen rengas, tai on liittynyt ryhmään R_{13} niin, että muodostuu 5- tai 6-jäseninen rengas.

Ryhmän R_{12} sopivia asyyli-ryhmiä ovat vetyatomi ja metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, n-butyyli- ja fenyyli-ryhmät. Vetyatomi on erittäin sopiva ryhmän R_{12} asyyliarvo samoin kuin metyyli-ryhmä.



ja sen suolat ja esterit. Kaavan (X) mukaisen yhdisteen suolojen on todettu aikaansaavan β -laktamaasin estoaineen hyviä väkevyyksiä veressä oraalisen tai parenteraalisen annostelun jälkeen. Täten voidaan todeta, että kaavan (X) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti sopivat suolat ovat erittäin edullisia keksinnön mukaisia tuotteita.

Keksinnön eräitä muita edullisia toteuttamismuotoja muodostavat sellaiset yhdisteet, joilla on kaava (XI) - (XIV):



ja niiden suolat ja esterit, joissa kaavoissa R^{16} on H tai CO_2H .

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet esiintyvät sopivasti vapaana happona tai tällaisen hapon suolana.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet esiintyvät edullisesti vapaana happona, mutta on edullisempaa, että kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat suolan muodossa. Sopivia tällaisia suoloja ovat alkali- tai maa-alkalimetallisuolat, kuten litium-, natrium-, kalium-, kalsium- ja magnesiumsuolat. Muita sopivia suoloja ovat ammoniumsuolat ja amiinisuolat, kuten alempi alkyyliamiinisuolat, kuten metyyliamiini-, etyyliamiini-, dimetyyliamiini- yms. suolat, tai syklisten emästen suolat, kuten pyrrolidiini, tai kvaternääriset ammoniumsuolat, esimerkiksi tetrametyyliammoniumsuola.

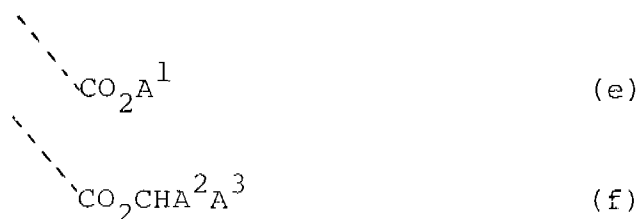
Erittäin sopivia suoloja ovat esimerkiksi litium-, natrium-, kalium-, kalsium- ja magnesiumsuolat.

Edullisin suola on natriumsuola. Eräs toinen edullinen suola on kaliumsuola. Vielä eräs edullinen suola on litiumsuola. Vielä eräs edullinen suola on magnesiumsuola. Vaihtoehtoinen edullinen suola on t-butyliamiini- $\overline{(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2}$ -suola.

Edellä esitetyt suolat ovat myös edullisia kaavan (II), (III) ja (VII) - (XII) mukaisten yhdisteiden suoloja.

Eräs poikkeus edellä esitetystä säännöstä esiintyy silloin, kun kaavan (I) mukainen yhdiste sisältää aminoryhmän. Tässä tapauksessa on kaavan (I) mukainen yhdiste sopivimmin amfoteerinen.

Sopivia kaavojen (I) - (XII) mukaisten yhdisteiden estereitä ovat sellaiset, joilla on alakaava (e) ja (f):



joissa kaavoissa A^1 on alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu sellaisella alkoksyyli- tai asyylioksyyliryhmällä, jossa on 1-7 hiiliatomia, A^2 on alkenyyliryhmä, jossa on aina 5 hiiliatomia, tai fenyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, nitrolla tai alkyylillä, tai alkoksyylillä, jossa on aina 4 hiiliatomia, ja A^3 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on aina 4 hiiliatomia, tai fenyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, nitrolla tai

alkyyli- tai ^{alkoksyli} alkoksyylillä, jossa on aina 4 hiiliatomia.

Määrättyjä edullisia ryhmiä A^1 ovat metyyli-, etyyli-, metoksimetyyli-, asetoksimetyyli-, asetoksietyyli-, ftalidyyli-, etoksikarbo-nyylioksimetyyli-, α -etoksikarbonyylioksietyyli-, pivaloyylioksi-metyyli- yms. ryhmät.

Määrättyjä edullisia ryhmiä A^2 ovat fenyyli-, metoksifenyyli- ja nitrofenyyli-ryhmät. Eräs erittäin edullinen ryhmä A^3 on vetyatomi.

Kaavojen (I) - (XIV) mukaisten yhdisteiden suolat soveltuvat pääasiallisesti farmaseuttisiksi aineiksi (vaikkakin niitä voidaan myös käyttää välituotteina esimerkiksi valmistettaessa muita suoloja tai valmistettaessa ^{vapaina} perushappoa tai valmistettaessa estereitä. Kaavojen (I) - (XIV) mukaiset yhdisteet soveltuvat pääasiallisesti välituotteiksi valmistettaessa myrkyttömiä suoloja, mutta niitä voidaan myös käyttää farmaseuttisina aineina.

Sellaiset keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa sivuketjun hiiliatomi happi- tai typpiatomien välillä on substituoitu jollain muulla kuin vedyllä, voivat olla R- tai S-muodossa vaikkakin mukavuussyistä R,S-seos on edullisin.

^{Tarpeen} Keksinnön avulla aikaansaadaan myös farmaseuttinen seos, joka sisältää keksinnön mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti sopivaa kantajaa.

Keksinnön mukaisiin seoksiin sisältyvät sellaiset, jotka ovat tarkoitetut oraalista, pinnallista tai parenteraalista käyttöä varten, ja niitä voidaan käyttää infektioiden käsittelyyn imettävissä ihmisessä mukanaanlukien.

Keksinnön mukaisten seosten sopivia muotoja ovat esimerkiksi tabletit, kapselit, voiteet, siirapit, suspensiot, liuokset, uudelleenliuotettavissa olevat jauheet ja steriilit muodot, joita voidaan käyttää injektiossa ja infuusiassa. Tällaiset seokset voivat sisältää tavanomaisia farmaseuttisesti sopivia aineita, kuten laimennusaineita, sideaineita, väriaineita, makuaineita, säilöntäaineita, hajotusaineita yms. tavanomaisen farmaseuttisen käytännön mukaisesti, joka on alan asiantuntijalle tunnettu esimerkiksi valmistettaes-

sa β -laktaamipitoisia antibiootteja. Tällaiset seokset voidaan valmistaa tunnetulla tavalla, esimerkiksi sekoittamalla. Tällaiset seokset valmistetaan edullisesti kuivassa ympäristössä ja sekoittamiseen käytetään tällöin kuivia aineosia.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen suolojen injektoitavat tai infusoitavat seokset ovat erittäin sopivia, koska tällaisen annostelun jälkeen veressä esiintyy suuressa väkevyydessä kaavan (I) mukais- ta yhdistettä. Täten keksinnön eräs edullinen seos käsittää kaavan (I) mukaisen yhdisteen injektoitavan suolan steriilissä muodossa, esimerkiksi steriilinä natrium- tai kaliumsuolana. Sopivimmin seos on annosyksikön muodossa.

Annosyksikön muodossa olevat seokset, jotka sisältävät kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen suolaa tai esterää, soveltuvat oraali- seen annosteluun keksinnön erään edullisen toteuttamismuodon mukai- sesti.

Keksinnön mukaiset seokset sisältävät edullisesti keksinnön mukai- sen yhdisteen myrkytöntä suolaa, esimerkiksi natrium- tai kalium- suolaa tai myrkyttömän amiinin kanssa muodostettua suolaa. Edullisin tällainen suola on natriumsuola. Eräs toinen edullinen suola tällais- ta käyttöä varten on kaliumsuola.

Kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen suola tai esteri voi olla seok- sessa ainoana terapeuttisena aineena tai se voi esiintyä yhdessä muiden terapeuttisten aineiden, kuten β -laktaamiantibiootin, kanssa. Sopivia β -laktaamiantibiootteja, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisissa seoksissa, ovat esimerkiksi bentsyyllipenisilliini, fe- noksimetyyllipenisilliini, karbenisilliini, atsidosisilliini, propi- silliini, ampisilliini, amoksisilliini, episilliini, tikarsilliini, syklasisilliini, kefatriatsiini, pirbenisilliini, α -sulfonyylioksi- bentsyyllipenisilliini, kefaloridiini, kefalotiini, kefatsoliini, kefaleksiini, kefasetriili, kefamondolinaftaatti, kefapiriini, ke- faridiini, 4-hydroksikefaleksiini, kefaroli, kefaloglysiini ja muut hyvin tunnetut penisilliinit ja kefalosporiinit tai niiden esituot- teet, kuten hetasisilliini, metampisilliini, 4-asetoksiampisilliini, asetoksimetyyli-, α -etoksikarbonyylioksietyyli-, pivaloyylioksime- tyyli- tai ftalidyyliesterit, jotka on johdettu ampisilliinista tai amoksisilliinista, tai karbenisilliinin tai tikarsilliinin yms.

fenyyli-, tolyyli- tai indanyyliesterit. Näitä yhdisteitä käytetään usein hydraatin ja/tai suolan muodossa, kuten karboksyyli-ryhmän natrium- tai kaliumsuolan tai amiinifunktion hydrokloridina yms.

On luonnollista, että mikäli seoksessa oleva penisilliini tai kefalosporiini ei ole sopiva oraalista annostelua varten, niin tällöin seos soveltuu parenteraaliseen annosteluun.

Yhdessä kefalosporiinin tai penisilliinin kanssa voi kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan tai esterin suhde muihin bakteereja tappaviin aineisiin vaihdella laajoissa rajoissa, esimerkiksi alueella 3:1 - 1:10 ja edullisesti alueella 1:1 - 1:8, esimerkiksi 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 tai 1:6.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen kokonaismäärä annosyksikkömuodossa on tavallisesti välillä 25 ja 1000 mg ja tavallisimmin välillä 50 ja 500 mg, esimerkiksi noin 62,5, 100, 125, 150, 200 tai 250 mg.

Keksinnön mukaisia seoksia voidaan käyttää käsiteltäessä mm sellaisia infektioita, jotka esiintyvät hengitysteissä, virtsateissä ja ihmisten pehmeissä kudoksissa sekä käsiteltäessä mastitista nautakarjassa.

Tavallisesti annostellaan määrä, joka on välillä 50 ja 1000 mg keksinnön mukaisia yhdisteitä päivittäin, mutta tavallisimmin 100-750 mg vuorokaudessa, esimerkiksi 1-6 annoksena, tavallisimmin 2-4 annoksena, esimerkiksi 3 annoksena.

Penisilliini tai kefalosporiini esiintyy tavallisesti keksinnön mukaisissa synergistisissä seoksissa suunnilleen niissä määrissä, joissa näitä yhdisteitä tavallisesti käytetään.

Erittäin edulliset keksinnön mukaiset seokset sisältävät 150-1000 mg amoksisilliinia, ampisilliinia tai niiden ¹⁰⁰⁰esituotetta ja 25-500 mg kaavojen (I) - (XIV) mukaista yhdistettä tai tällaisen yhdisteen suolaa tai esterää, ja vielä sopivammin 200-750 mg amoksisilliinia tai sen suolaa ja 50-250 mg kaavojen (I) - (XIV) mukaisen yhdisteen suolaa.

Kaikkein sopivimmin käytetään kaavan (X) mukaisen yhdisteen suolaa.

Sopivimmin seoksen tällainen muoto sisältää ampisilliinia tai sen suolaa tai amoksisilliinia tai sen suolaa. Ampisilliinia käytetään edullisesti ampisilliinianhydraattina, ampisilliinitrihydraattina tai natriumampisilliinina. Amoksisilliinia käytetään sopivasti amoksisilliinitrihydraattina tai natriumamoksisilliinina. Oraalisesti annosteltavat seokset sisältävät tavallisesti amfoteerisen yhdisteen ja injektoitava seos sisältää tavallisesti natriumsuolaa.

Antibioottien painot tällaisissa seoksissa esitetään sinä antibioottimääränä, per se, joka teoreettisesti esiintyy tällaisessa seoksessa.

Keksinnön mukaisia seoksia voidaan käyttää käsiteltäessä sellaisia infektioita, jotka aiheutuvat gram-positiivisista ja gram-negatiivisista bakteereista, kuten *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhea*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* yms, joihin sisältyy useita penisillanaisia aikaansaavia kantoja.

Keksinnön mukaiset seokset voidaan annostella niin, että terapeutinen vaikutus aikaansaadaan ilman, että esiintyy akuuttista myrkyllisyyttä.

Keksinnön mukaiset seokset annostellaan edullisesti kuivassa tilassa.

Keksinnön avulla aikaansaadaan myös menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden tai niiden suolojen tai esterien valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää klavulaanihappoesterin saattamisen reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on kaava (XV):



jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 on määriteltä kaavassa (I) ja Y on korvattavissa oleva ryhmä, ja muuttamalla haluttaessa tämän jälkeen täten aikaansaatu esteri vapaaksi hapoksi tai sen suolaksi.

Sopivia ryhmiä Y ovat tavanomaiset korvattavissa olevat ryhmät, kuten karboksylaattiesterit, esimerkiksi $O \cdot CO \cdot R^{15}$ tai $O \cdot CO \cdot OR^{15}$, jossa kaavassa R^{15} on inertinen orgaaninen ryhmä, kuten alempi alkyyli-ryhmä (kuten metyyli, etyyli, propyyli tai butyyli), fenyyli, bentsyyli, metoksifenyyli, metyyliifenyyli, halofenyyli, nitrofenyyli-

li yms, ryhmä tai O-CO-H-ryhmä, tai jokin muu ryhmä, joka voidaan korvata nukleofiilisellä aineella, kuten halogeeniatomilla, esimerkiksi kloori- tai bromiatomilla, tai hydroksyyli-ryhmä.

Keksinnön mukainen menetelmä toteutetaan tavallisesti katalyytin, kuten sinkkidiasetaatin tai ^{vaskeavan} sen kemiallisen ekvivalentin läsnäollessa kun Y on karboksylaattiesteri, tai ei-nukleofiilisen emäksen ja/tai hopeaoksidin ja/tai liukoisen hopeasuolan läsnäollessa kun Y on halogeeniatomi, tai Lewis-hapon, kuten booritrifluoridin (esimerkiksi eteraatin) läsnäollessa, tai dehydrausaineen, kuten p-tolueenisulfonihapon, läsnäollessa kun Y on hydroksyyli-ryhmä.

On luonnollista, että jokainen aminoryhmä, joka mahdollisesti on läsnä kaavan (XV) mukaisessa yhdisteessä, on suojattava eetteriöimisen aikana ja suojaryhmä poistettava tämän jälkeen.

Eetteröiminen voidaan toteuttaa ympäristön lämpötilassa tai sen ala- tai yläpuolella esimerkiksi lämpötilassa välillä -10 ja 120°C , ja reaktiolämpötilaa voidaan nostaa hieman tai suhteellisen paljon (se voi olla esimerkiksi $30-100^{\circ}\text{C}$) käytettäessä katalyyttinä sinkki-asetaatia, tai sitä voidaan alentaa (esim. $0-15^{\circ}\text{C}$) silloin kun BF_3 on katalyyttinä.

Eetteröimisreaktio toteutetaan tavallisesti inertissä hydroksyyli-ryhmiä sisältämättömässä väliaineessa kuten hiilivedyissä, halogeenihiilivedyissä tai esterissä, esimerkiksi bentseenissä, tolueenissa, metyleenikloridissa, etyyliasetaatissa, kloroformissa tai näiden seoksissa.

Reaktion päättymisen jälkeen voidaan haluttu esteri saada haihduttamalla liuotin ja puhdistamalla tuote kromatograafisesti esimerkiksi asteettaista eluutiota käyttäen, ja käyttäen sellaisia liuotineseoksia kuin etyyliasetatti/sykloheksaani tai etyyliasetatti/petrolieetteri ($60-80^{\circ}$), ja käyttäen piioksidigeceliä tai sen kaltaista kiinteätä faasia.

Keksinnön erään toisen toteuttamismuodon mukaisesti aikaansaadaan myös menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen ^{ainekseen} tai sen suolan valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää kaavan (I) mukaisen yhdisteen esterin esteröimisen mahdollisesti emäksen läsnä ollessa.

Tällainen de-esteröiminen voi sisältää hydrolyysin tai vedyllä hajottamisen. Täten esteri, kuten metyyli-, etyyli-, metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, asetoksimetyyli- yms. esteri voidaan hydrolysoida varovaisesti, jolloin saadaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen suola. Tällainen esteri voidaan hydrolysoida sopivasti pitämällä väliaineen pH-arvo alueella 7,5-9 siksi, kunnes hydrolyysi on tapahtunut. Vielä sopivammin käytetään tässä käsittelyssä helposti hydrolysoituvaa esteriä, kuten metoksimetyyliesteriä. Käsittelyn aikana voidaan pH-arvo pitää halutulla alueella lisäämällä jonkin emäksen, kuten LiOH, NaOH, KOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, NaHCO_3 , Na_2CO_3 , MgCO_3 yms. liuosta tai suspensiota sellaisella nopeudella, joka estää liian suuren emäsmäärän käytön mikä voisi aiheuttaa haitallisen pH-arvon nousun.

Sopivia kaavan (I) mukaisten yhdisteiden estereiden hajottamismenetelmiä vedyn avulla ovat esimerkiksi hydraus transiitiometallikatalyytin läsnäollessa. Sopivia kaavan (I) mukaisen yhdisteen vedyllä hajotettavissa olevia estereitä ovat esimerkiksi sellaiset, joissa esteriryhmällä on kaava $\text{CO}_2\text{CHA}^2\text{A}^3$ kuten edellä on määritelty, ja näistä ovat bentsyyli- ja p-metoksibentsyyliesterit erittäin sopivia. Sopivia on myös p-nitrobentsyyliesteri.

Reaktiossa käytetty vetypaine voi olla alhainen, kohtalaisen korkea tai korkea, mutta yleensä suunnilleen ilmakehän suuruinen tai sitä hieman korkeampi vetypaine on edullinen. Käytetty transiitiometallikatalyytti on edullisesti palladium, esimerkiksi hiilellä oleva palladium, bariumsulfaatilla oleva palladium, kalsiumkarbonaatilla oleva palladium yms. Hydraus voidaan toteuttaa missä hyvänsä sopivassa liuottimessa johon esteri liukenee, kuten tetrahydrofuraanisissa, etyyliasetaatissa, etanolissa, vesipitoisessa etanolissa jne. Mikäli tällainen hydraus suoritetaan emäksen läsnäollessa muodostuu kaavan (I) mukaisen yhdisteen suola. Sopivia käyttökelpoisia emäksiä ovat NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , CaCO_3 , MgCO_3 , LiHCO_3 , $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot \text{HO}_2\text{C} \cdot \text{CH}_3$ yms. Mikäli emästä ei käytetä hydrauksessa, muodostuu kaavan (I) mukainen happo, joka voidaan sitten neutraloida mikäli halutaan valmistaa suola. Sopivia emäksiä tällaisen neutraloinnin suorittamiseksi ovat LiOH, NaHCO_3 , KOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Ba}(\text{OH})_2$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, NH_4OH , $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot \text{HO}_2 \cdot \text{CCH}_3$, Na-etyyliheksanoaatti, K-etyyliheksanoaatti yms, esimerkiksi MgO ja $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden litiumsuoloja voidaan valmistaa helpommin puhtaassa kiteisessä muodossa kuin muita kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suoloja. Tämän johdosta on usein sopivaa muodostaa ensin litiumsuola ja muuttaa tämä sitten joksikin muuksi suolaksi ioninvaihdon avulla esimerkiksi johtamalla litiumsuolan liuos kationinvaihtohartsin lävitse natrium-, kalium-, kalsium-, ammonium- yms. muodossa. Sopivia kationinvaihtohartseja ovat esimerkiksi "Amberlite IR 120" ja vastaavat hartsit. Eräs toinen suola, joka on sopiva käytettäväksi välituotteena tällä tavoin, on t-butyylimiamiinisuo- la.

Kaavojen (VI) - (VIII) mukaiset amfoteeriset aineet muodostetaan tavallisesti käyttäen samanaikaista de-esteröimis- ja suojaus- poistoreaktiota. Tällaiset reaktiot, jotka ovat sopivia laboratorios- sa käytettäväksi, sisältävät tavallisesti sellaisen yhdisteen kata- lyyttisen hydrauksen, joka sisältää bentsyylioksidikarbonyyliamino- ryhmän ja bentsyyliesteriryhmän. Tässä reaktiossa käytetään edulli- sesti palladiumkatalyyttiä, kuten hiilellä olevaa palladiumia, ja se voidaan suorittaa alhaisessa lämpötilassa, ympäristön lämpötilas- sa tai korkeassa vetypaineessa. Hydraus toteutetaan tavallisesti orgaanisessa liuottimessa kohtuullisessa lämpötilassa, esimerkiksi vesipitoisessa tetrahydrofuraanissa ympäristön lämpötilassa.

Muita amiinisuojaryhmiä, joita voidaan käyttää tässä yhteydessä, ovat atsidoryhmä, protonoitu aminoryhmä, suojatut enamiinimuodot yms. Ne voidaan myös poistaa lievän käsittelyn avulla, esimerkiksi pelkistämällä atsidei, hydrolysoimalla enamiini (esimerkiksi sellai- nen, joka on johdettu β -ketohappoesteristä, kuten etyyliasetoksi- asetaatista) yms. menetelmillä.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden kiteiset suolat voidaan solvatoida, esimerkiksi hydrata.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat (esimerkiksi natriumsuola) voidaan muuttaa vastaaviksi estereiksi tavanomaisella tavalla, esi- merkiksi reaktion avulla reaktiokykyisen halidin kanssa, jolloin dimetyyliformamidi tai sen kaltainen liuotin toimii liuottimena. Estereitä voidaan valmistaa samalla tavoin saattamalla kaavan (I) mukainen yhdiste reagoimaan inertisessä liuottimessa diatsoyhdisteen tai alkoholin kanssa kondensaatiota edistävän aineen, kuten disyk-

loheksyylikarbodi-imidin, läsnäollessa. Muita reagensseja, joita voidaan käyttää tällä tavoin, ovat trietyylioksoniumtetrafluoriboraatti yms. Sellaisia sopivia reaktiokkyisiä halideja, joita voidaan käyttää edellä esitetyssä menetelmässä, ovat esimerkiksi ftalidyylibromidi, pivaloyylioksimetyylibromidi, bentsyylibromidi, metyyli-jodidi yms. Aminoryhmät suojataan tavallisesti reaktion aikana.

Eräs edullinen keksinnön mukainen menetelmä käsittää klavulaanihapon esterin reaktion sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on kaava (XVIII):



jossa kaavassa R_4 on määritelty kaavan (I) yhteydessä ja Y^1 on sellainen ryhmä, jolla on kaava $O \cdot CO \cdot R^{15}$, jossa R^{15} on määritelty kaavan (XV) yhteydessä, ja muuttamalla tämän jälkeen haluttaessa alunperin valmistettu kaavan (IV) mukaisen yhdisteen esteri sellaiseksi hapoksi, jolla on kaava (IV), tai sen suolaksi.

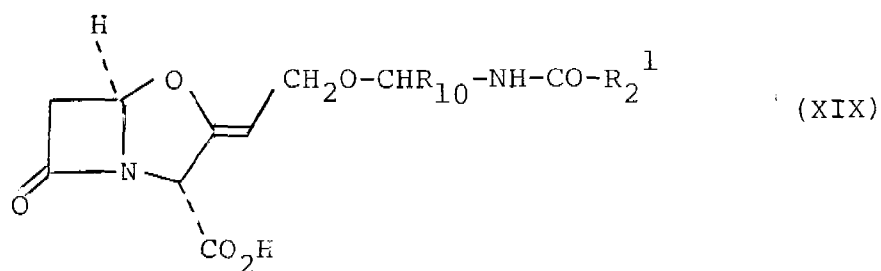
Kaikkein sopivimmin on tässä menetelmässä R^{15} alempi alkyyli-, aryyli- tai aralkyyli-ryhmä.

Tällöin Y^1 on edullisesti asetoksiryhmä.

Tässä käsittelyssä R_4 on edullisesti vety.

Menetelmä voidaan toteuttaa käyttäen edellä kuvattuja reaktio-olosuhteita.

Eräs toinen edullinen keksinnön mukainen menetelmä käsittää kaavan (X) mukaisen yhdisteen hydrolysoitavissa olevan tai vedyllä hajotettavissa olevan esterin hydrolyysin tai vedyllä hajottamisen, jolloin saadaan kaavan (X) mukainen happo tai sen suola. Esillä olevan keksinnön avulla aikaansaadaan myös sellaisia yhdisteitä, joilla on kaava (XIX):



ja näiden suoloja ja estereitä, jossa kaavassa R_{10} on määritelty kaavan (VI) yhteydessä ja R_2^1 on ryhmä R_{11} , joka on määritelty kaavan (VI) yhteydessä, jossa aminoryhmä on suojattu. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia välituotteita.

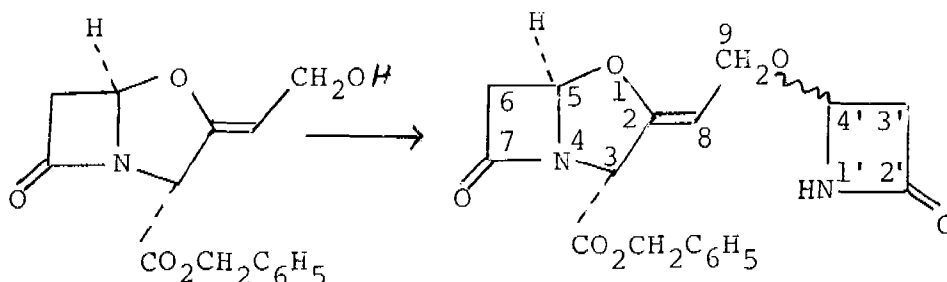
Valmistettaessa kaavan (XIV) mukaisia yhdisteitä on usein sopivaa valmistaa vastaava kaavan (XV) mukainen yhdiste elektrolysoimalla dimetyyliformamidia klavulaanihappoesterin läsnäollessa. Elektrolyysissä käytetään inertistä elektrolyyttiä, kuten LiBF_4 tai LiClO_4 .

Tämä elektrolyysi toteutetaan sopivasti johtamalla 200-300 mA suuruinen virta sellaisten platinalevyelektrodien välillä, joiden etäisyys toisistaan on 1-5 mm. Tällöin voidaan käyttää myös inertistä laimennusainetta, kuten nitrometaania. Reaktiolämpötila pidetään alueella noin 30-20°C ulkopuolisen jäähdytyksen avulla.

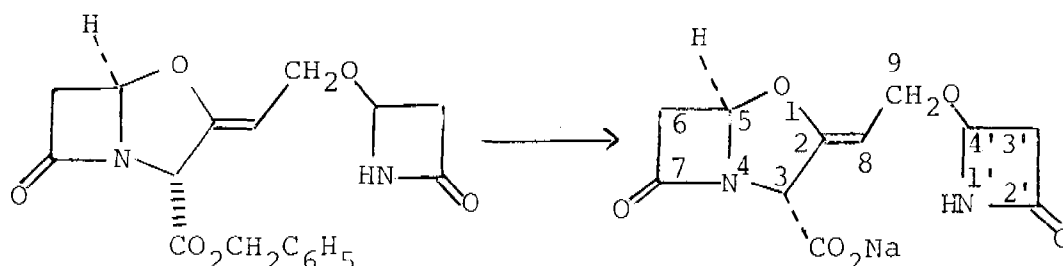
Samalla tavoin voidaan valmistaa analogisia kaavan (XV) mukaisia yhdisteitä elektrolysoimalla yhdistettä, jolla on kaava $R_1CH_2N(R_2)COR_3$.

Kaavan (XIX) mukaisten yhdisteiden esterit ovat erittäin sopivia välituotteita ja erikoisesti sellaiset, jotka voidaan lohkaista vedyllä hajottamalla esimerkiksi bentsyyli- ja substituoidut bentsyyliesterit. Sellaiset kaavan (XIX) mukaiset yhdisteet, joissa suojattu aminoryhmä on bentsyylioksidikarbonyyliaminoryhmä, ovat myös erittäin sopivia välituotteita. Sellaiset kaavan (XIX) mukaiset yhdisteet, jotka täyttävät molemmat nämä ehdot, ovat edullisia.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä. $(OCHR_1N(R_2)COR_3$ -sivuketjut [katso kaava (I)], jotka on esitetty esimerkeissä ovat erittäin edullisia).

Esimerkki 1Bentsyyli-9-O-(atsetidin-2'-on-4'-yyli)klavulanaatti

Bentsyyliklavulanaattia (5,78 g; 0,02 moolia), (+)-4-asetoksiatsetidin-2-onia (1,29 g; 0,01 moolia) ja sinkkiasetaattidihydraattia (0,218 g; 0,001 moolia) kuumennettiin palautusjäähdyttämällä bentseenissä (50 ml) 1,5 h. Suspensio suodatettiin ja suodos väkevöitiin pieneen tilavuuteen tyhjiössä. Jäännös fraktioitiin piioksidigeelin avulla elutoimalla etyyliasetatti-sykloheksaanilla (1:1), jolloin saatiin viskoottinen öljymäinen tuote (2,42 g) kahden diastereoisomeerin seoksena; ν_{maks} (CHCl_3), 1805, 1750-1775 (leveä), ja 1695 cm^{-1} ; n.m.r. δ (CDCl_3) 2,91 (2H, m, 3'- CH_2), 3,06 (1H, d, J 16,5 Hz, 6 β -CH), 3,53 (1H, dd, J 16,5 ja 2,5 Hz, 6 α -CH), 4,16 (2H, d, J 7,5 Hz, =CH- CH_2 -), 4,83 (1H, leveä t, J 7,5 Hz, =CH-), 5,02 (1H, m, 4'-CH), 5,18 (1H, leveä s, 3-CH), 5,23 (2H, s, - CO_2CH_2), 5,73 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), 7,08 (1H, leveä, NH), 7,40 ppm (5H, s, C_6H_5).

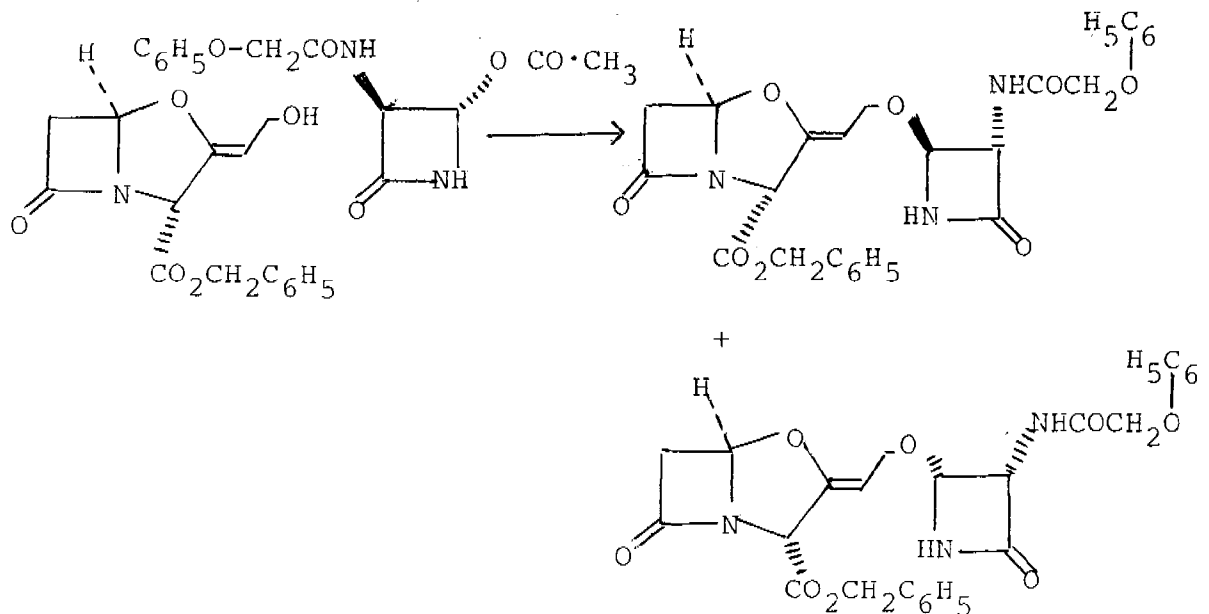
Esimerkki 2Natrium-9-O-(atsetidin-2'-on-4'-yyli)klavulanaatti

Bentsyyli-9-O-(atsetidin-2'-on-4'-yyli)klavulanaattia (0,84 g) tetrahydrofuraanissa (20 ml) hydrattiin 10 %:sen Pd/C (0,28 g) läsnäollessa ympäristön lämpötilassa ja paineessa 15 min. Tämän ajan kuluttua debentsyloiminen oli tapahtunut täydellisesti (tlc-analyysi). Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin tyhjiössä, jolloin jäljelle jäi kirkasta viskoottista öljyä, jonka muodosti 9-O-(atsetidin-2'-on-4'-yyli)klavulaanihappo. Käsitteltäessä tätä

öljyä natriumvetykarbonaatilla (186 mg; 0,95 ekvivalenttia) vedessä (10 ml) saatiin natriumsuolojen diastereomeerisen seoksen vesiliuos. Haihdutettaessa vesi tyhjiössä saatiin öljymäinen tuote. Hangattaessa etanolin kanssa ja haihdutettaessa uudelleen liuotin tyhjiössä useita kertoja saatiin puolikiinteä jäännös. Hangattaessa tätä eetterin kanssa saatiin valkoista kiinteätä ainetta (610 mg), jonka todettiin seuraavien spektroskooppisten ominaisuuksien perusteella olevan halutun tuotteen; ν_{maks} (KBr) 1750-1790, 1695 ja 1620 cm^{-1} $\delta(\text{D}_2\text{O})$; (CH_3CN sisäinen standardi arvossa $\delta = 2,00$ ppm) 2,72 (1H, d, J 16 Hz, 3'-CH), 3,03 (1H, d, J 17,5 Hz, 6 β -CH), 3,12 (1H, dd, J 3,5 ja 16 Hz, 3'-CH), 3,52 (1H, dd, J 17,5 ja 2,5 Hz, 6 α -CH), 4,16 (2H, d, J 7,5 Hz, 9-CH₂), 4,85 (1H, leveä t, J 7,5 Hz, 8-CH), 4,92 (1H, leveä s, 3-CH), 5,15 (1H, d, J 3,5 Hz, 4'-CH), 5,68 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH).

Esimerkki 3

Bentsyyli-9-O/3'-(S)-fenoksiasetamido-2'-oksoatsetidin-4'-(S)-yyli/klavulanaatti ja bentsyyli-9-O/3'-(S)-fenoksiasetamido-2'-oksoatsetidin-4'-(R)-yyli/klavulanaatti



Liuosta, jonka muodosti bentsyyliklavulanaatti (1,734 g) ja 4-asetoksi-3-fenoksiasetamido-atsetidin-2-oni (1,112 g) bentseenissä (15 ml), käsiteltiin sinkkiasetaatilla (87 mg) ja kuumennettiin palautusjäähdyttään käyttäen veden erottajaa (Dean and Stark) 1 1/2 tuntia. Seos jäähdytettiin sitten ja liuotin poistettiin tyhjiössä. Tuotteet erotettiin ^{pelletit} patsaskromatografian avulla käyttäen asteittaista eluutiota (piioksidigeeli, 1:1 etyyliasetaatti:sykloheksaani muuttuen

2:1 etyyliasetaatte:sykloheksaaniksi). Ensin elutoitiin ylimääräinen bentsyyliklavulanaatti ja tämän jälkeen bentsyyli-9-O- $\bar{3}$ '-(S)-fenoksiasetamido-2'-oksoatsetidin-4'-(S)-yyli $\bar{7}$ klavulanaatti (557 mg), sp. 127-128°C (etyyliasetaatte-sykloheksaanista).

I.R. ν_{maks} (nujol) 3270, 1795, 1775, 1755, 1693 ja 1665 cm^{-1} .

N.M.R. δ (CDCl_3) 3,02 (1H, d, $J = 17$ Hz), 3,41 (1H, dd, $J = 3$ ja 17 Hz), 4,16 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,44 (2H, s), 4,5-4,9 (2H, m), 5,06 (2H, leveä s), 5,15 (2H, s), 5,63 (1H, d, $J = 3$ Hz), 6,2-7,5 (2H, erittäin leveä, vaihteleva), 6,75-7,55 (10H, m).

Analyysi. Todettu: C 61,73; H 5,18; N 8,24;

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_8$ vastaa: C 61,53; H 4,97; N 8,24.

Jatkettaessa eluutiota saatiin bentsyyli-9-O- $\bar{3}$ '-(S)-fenoksiasetamido-2'-oksoatsetidin-4'-(R)-yyli $\bar{7}$ klavulanaattia $\bar{5}$ 20 mg, sp. 82-85°C (etyyliasetaatte-sykloheksaanista) $\bar{7}$.

I.R. ν_{maks} (nujol) 3280, 3170, 1802, 1780, 1755, 1692 ja 1658 cm^{-1} .

N.M.R. δ (CDCl_3) 2,98 (1H, d, $J = 17$ Hz), 3,39 (1H, dd, $J = 3$ ja 17 Hz), 4,07 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,45 (2H, s), 4,67 (1H, leveä t, $J = 7$ Hz), 4,95-5,06 (2H, m), 5,11 (2H, s), 5,35 (1H, yhdistetty d, $J = 9$ Hz), 5,59 (1H, d, $J = 3$ Hz), 6,7-7,7 (12 H, m).

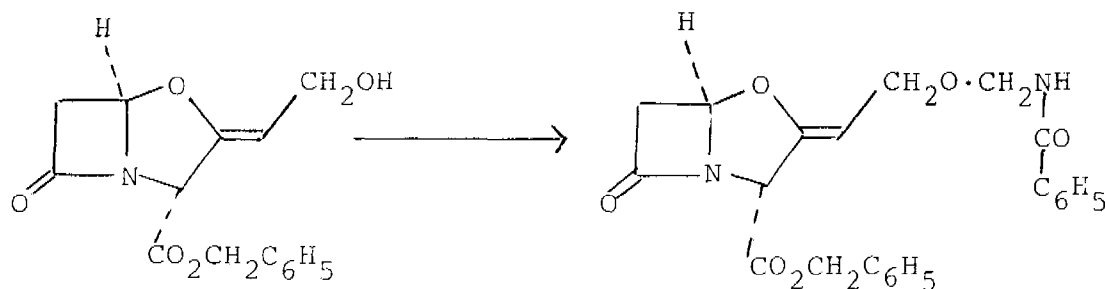
Analyysi. Todettu: C 61,72; H 5,17; N 8,02;

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_8$ vastaa: C 61,53; H 4,97; N 8,24.

(Tuotteet saatiin eluutioliuottimen liuoksesta haihuttamalla liuottin alipaineessa).

Esimerkki 4

Bentsyyli-9-O(N-bentsoyyliaminometyyli)klavulanaatti

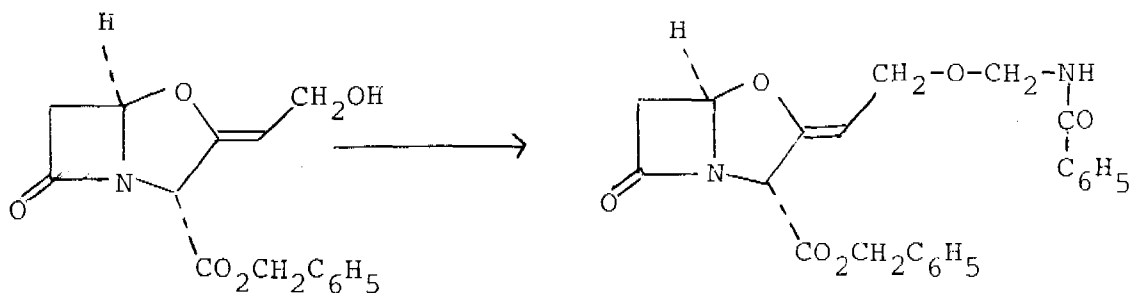


Bentsyyliklavulanaattua (234 mg) metyleenikloridissa (6 ml) käsiteltiin N-hydroksimetyyli**b**entsamidilla (122 mg) etyyliasetaatissa (6 ml) ja jäädytettiin lämpötilaan 0°C. Magneettisesti sekoitettuun

liuokseen lisättiin p-tolueenisulfonihapon kide ja liuoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan. 1 tunnin kuluttua lisättiin lisää 244 mg N-hydroksimetyyllibentsamidia ja liuosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Saatu suspensio suodatettiin ja suodos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös fraktioitiin piioksidigeelillä elutoimalla etyyliasetaatti-heksaanilla (1:1), jolloin saatiin otsikossa mainittu tuote viskoottisena öljynä liuottimen haihduttamisen jälkeen (105 mg); i.r. (kloroformi) 1805, 1750, 1695 ja 1665 cm^{-1} , n.m.r. $\delta(\text{CDCl}_3)$, 2,93 (1H, d, J 17,5 Hz, 6 β -CH), 3,41 (1H, dd, J 17,5 ja 2,5 Hz, 6 α -CH), 4,20 (2H, d, J 7,5 Hz, 9-CH₂), 4,85 (1H, t, J 7,5 Hz, 3-CH), 4,90 (2H, d, J 7 Hz, O-CH₂NH), 5,10 (1H, bs, 3-CH), 5,17 (2H, s, OCH₂C₆H₅), 5,72 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), 7-8,1 ppm (11H, m, 2 x C₆H₅, NH).

Esimerkki 5

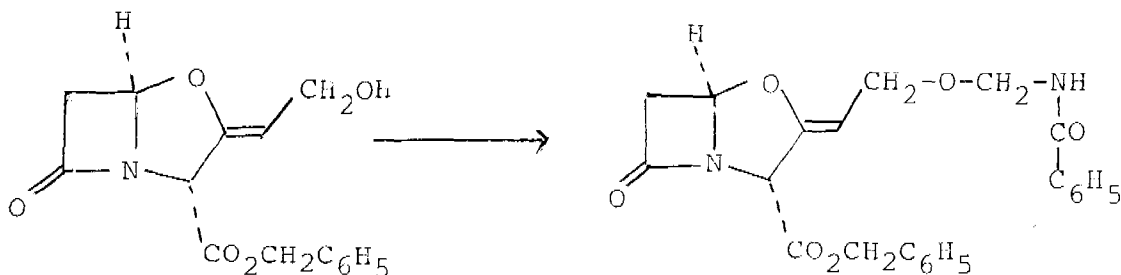
Bentsyyli-9-O(N-bentsoyyliaminometyyli)klavulanaatti



Bentsyyliklavulanaattia (273 mg) etyyliasetaatissa (10 ml) käsiteltiin N-hydroksimetyyllibentsamidilla (286 mg) ja tämän jälkeen booritrifluoridieteraatilla (5 tippaa) huoneen lämpötilassa. 1 tunnin kuluttua liuos pestiin laimealla natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin sitten (MgSO_4). Orgaaninen kerros haihdutettiin ja jäännös fraktioitiin piioksidigeelillä esimerkin 4 mukaisesti, jolloin saatiin bentsyyli-9-O(N-bentsoyyliaminometyyli)klavulanaattia (46 mg).

Esimerkki 6

Bentsyyli-9-O-(N-bentsoyyliaminometyyli)klavulanaatti



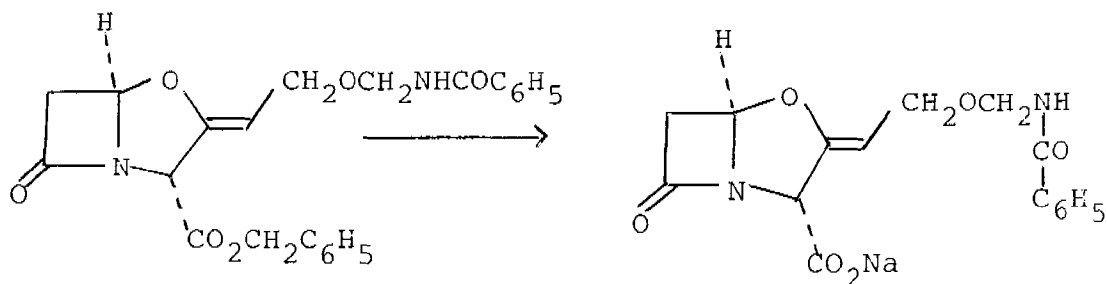
Bentsyyliklavulanaattia (1,45 g), N-asetoksimetyyli-bentsamidia (0,97 g) ja jauhamaista sinkkiasetaattidihydraattia (109 mg) kuumentettiin palautusjäähdyttämällä tolueenissa (65 ml; kuivattu natriumilla) 4 tuntia. Jäähdytetty sakan yläpuolella oleva neste dekantoitiin ja haihdutettiin tyhjiössä. Fraktioitaessa jäännös piioksidigeelillä esimerkin 4 mukaisesti saatiin otsikossa mainittu yhdiste (335 mg).

N-asetoksimetyyli-bentsamidi saatiin seuraavalla tavalla: N-hydroksimetyyli-bentsamidia (5 g) kuumentettiin lämpötilassa 80°C 1 tunti jäädetikkahapossa (50 ml). Jäähdytetty liuos haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös jaettiin veden (50 ml) ja etyyliasetaatin (50 ml) kesken. Orgaaninen kerros pestiin laimealla natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin sitten (MgSO₄). Haihdutettaessa liuotin tyhjiössä saatiin öljyä, joka fraktioitiin piioksidigeelillä elutoimalla etyyliasetatti-heksaanilla (1:1), jolloin saatiin öljyä (3,52 g), joka jäähmettyi.

N.m.r. δ (CDCl₃) 2,03 (3H, s, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$), 5,58 (2H, d, 7 Hz, CH_2NH), 7,3-8,1 (6H, m, C_6H_5 , NH).

Esimerkki 7

Natrium-9-O-(N-bentsoyyliaminometyyli)klavulanaatti



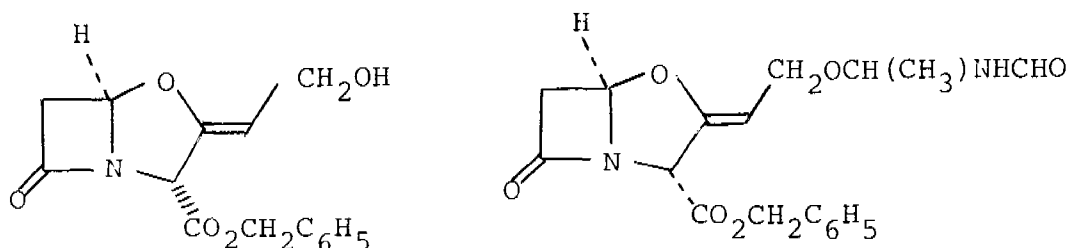
Bentsyyli-9-O-(N-bentsoyyliaminometyyli)klavulanaattia (300 mg) tetrahydrofuraanissa (10 ml) hydrattiin käyttäen 10 %:sta Pd/C (100 mg) ympäristön lämpötilassa ja paineessa 10 min. Katalyytti suodatettiin ja suodos väkevöitiin alhaiseen tilavuuteen tyhjiössä. Öljymäistä jäännöstä käsiteltiin natriumvetykarbonaatilla (58 mg) vedessä (3 ml) ja saatu liuos uutettiin etyyliasetaatilla (1 ml). Vesipitoinen liuos haihdutettiin tyhjiössä ja jäännösöljyä hangattiin useita kertoja asetoni-eetterin kanssa siksi, kunnes oli saatu puolikiinteä tuote. Hangattaessa etyyliasetaatin kanssa saatiin kermanvärinen kiinteä aine, joka erotettiin suodattamalla ja kuivatettiin alipaineessa eksikaattorissa, jolloin saatiin natrium-9-O-(N-bentsoyyliaminometyyli)klavulanaattia (191 mg) kiinteänä aineena.

I.r. (KBr) 1780, 1695, 1610 - 1660 cm^{-1} .

N.m.r. δ (D_2O) 2,91 (1H, d, J 18 Hz, $6\beta\text{-CH}$), 3,48 (1H, dd, J 18 Hz ja 2,5 Hz, $6\alpha\text{-CH}$), 4,18 (2H, d, J 7,5 Hz, 9-CH_2), 4,84 (2H, s, OCH_2N), 4,90 (1H, s, 3-CH), 5,72 (1H, d, J 2,5 Hz, 5-CH), 7,4-7,9 (5H, m, C_6H_5).

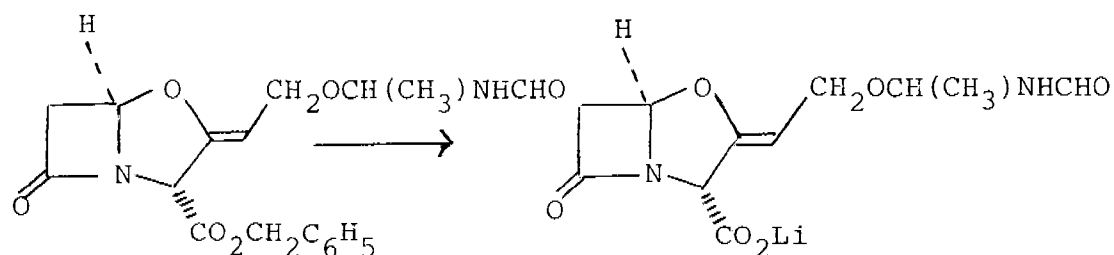
Esimerkki 8

Bentsyyli-9-O-(1-formamidoetyyli)klavulanaatti

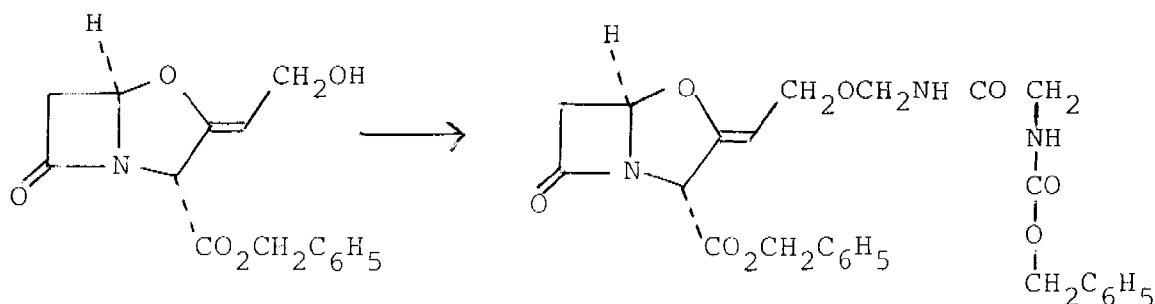


N-(1-asetoksietyyli)formamidia (520 mg; 4 mmoolia) ja bentsyyli-klavulanaattia (1,2 g; 4,15 mmoolia) liuotettiin kuivaan bentseeniin (30 ml). Tähän liuokseen lisättiin hienojakoista sinkkiasetaattidihydraattia (400 mg; 1,8 mmoolia) ja seosta sekoitettiin palautusjäähdyttämällä poistaen samalla vesi azeotrooppisesti 4 tuntia. Seos jäähdytettiin, laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja suodatettiin. Suodos pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (50 ml), vedellä (50 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (50 ml). Liuos kuivattiin (natriumsulfaatti) ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin keltainen kumimainen tuote. Tätä tuotetta käsiteltiin kromatograafisesti piioksidigeelillä (25 g) käyttäen 1:3-3:2 etyyliasetaatti/petrolieetteriä (kp. 60-80°). 15 ml fraktiota otettiin talteen ja ne, jotka sisälsivät otsikossa mainittua yhdistettä (identifioitiin käyttäen piioksidigeeliä t.l.c.), yhdistettiin keskenään. Haihdutettaessa liuotin alipaineessa näistä yhdistetyistä fraktioista saatiin yhdiste värittömänä kumimaisena aineena.

(0,91 g, 2,53 mmoolia), $[\alpha]_D^{20} = +40,1^\circ$ (c 0,8 CHCl_3) ν_{maks} (CHCl_3); 3420, 1800, 1740, 1700 (sh), 1690 cm^{-1} . δ (CDCl_3): 1,3 (m, 3H), 2,9-3,6 (m, 2H), 3,9-4,2 (m, 2H), 4,6-4,9 (m, 1H), 5,05 (d, J 1 Hz, 1H), 5,2 (s, 2H), 5,3-6 (kompleksi, 3H), 7,32 (s, 5H), 7,9-8,2 (kompleksi, 1H).

Esimerkki 9Litium-9-O-(1-formamidoetyyli)klavulanaatti

Bentsyyli-9-O-(1-formamidoetyyli)klavulanaattia (900 mg; 2,5 mmoolia) liuotettiin tetrahydrofuraaniin ja liuosta ravisteltiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (300 mg) kanssa 1 ik:n vetypaineessa huoneen lämpötilassa 25 min. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja pestiin tetrahydrofuraanilla (20 ml) ja vedellä (70 ml). Suodoksen pH säädettiin arvoon 7,0 käyttäen 1,0 M litiumhydroksidiliuosta (2,4 ml). Liuotin haihdutettiin sitten alipaineessa ja saatua jäännöstä sekoitettiin asetonin (15 ml) ja eetterin (30 ml) seoksen kanssa. Kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjiössä. Otsikossa mainittu yhdiste saatiin tällöin vaaleankeltaisena amorfisena jauheena (620 mg; 2,25 mmoolia). $[\alpha]_D^{20} = +35,6^\circ$ (c 0,675, H₂O). ν_{maks} (KBr): 1780, 1700 (sh), 1690, 1620 cm⁻¹. δ (D₂O): 1,25 (d, J 5,5 Hz, 3H) 3,00 (d, 16 Hz, 1H), 3,49 (dd, J 16, 2 Hz, 1H), 4,07 (d, J 7,5 Hz, 2H), 4.6-5.1 (m, osan peittää DOH) 5,2-5,4 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 8,10 (m, 1H).

Esimerkki 10Bentsyyli-9-O-(2-bentsyylioksikarbonyyliaminoasetamidometyyli)-klavulanaatti

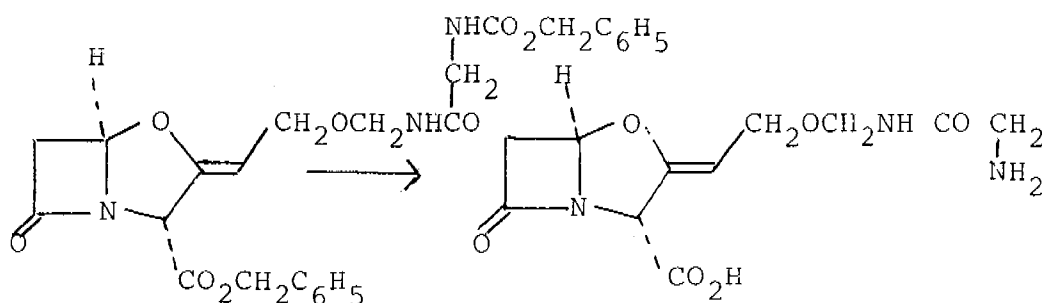
N-asetoksimetyyli-2-(bentsyylioksikarbonyyliamino)-asetamidia (560 mg; 2 mmoolia) ja bentsyyliklavulanaattia (600 mg; 2,08 mmoolia) liuotettiin kuivaan bentseeniin (30 ml). Liuokseen lisättiin hienojakoista sinkkiasetaattidihydraattia (200 mg; 0,9 mmoolia) ja seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttären poistaen

samalla vettä aseotrooppisesti 4 tuntia. Seos jäädytettiin, laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja suodatettiin. Suodos pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (50 ml), vedellä (50 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (50 ml). Liuos kuivattiin (natriumsulfaatti) ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin keltaista, kumimaista ainetta. Tätä käsiteltiin kromatografisesti piioksidigeelillä (25 g) käyttäen elutoimisaineena 1:3 → 3:2 etyyliasetaatii/petrolieetteriä (kp. 60-80°). 15 ml:n fraktio otettiin talteen ja ne, jotka sisälsivät otsikossa mainittua yhdistettä (identifioitiin käyttäen piioksidigeeliä t.l.c.), yhdistettiin keskenään. Haihdutettaessa liuotin alipaineessa yhdistetyistä fraktioista saatiin otsikossa mainittu tuote värittömänä, kumimaisena aineena (560 mg; 1,1 mmoolia).

$[\alpha]_D^{20} = +22,1^\circ$ (c 0,92, CHCl₃). ν_{maks} (CHCl₃): 3870, 1800, 1740, 1690 cm⁻¹. δ (CDCl₃): 3,03 (dd, J 16, 1 Hz, 1H), 3,40 (dd, J 16, 2 Hz, 1H), 3,80 (d, J 6 Hz, 2H), 4,06 (d, J 7 Hz, 2H), 4,63 (d, J 6 Hz, 2H), 4,75 (dt, J 1,7 Hz, 1H), 5,05 (d, J 1 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,50 (t, J 6 Hz, 1H), 5,62 (d, J 2 Hz, 1H), 6,80 (t, J 6 Hz, 1H), 7,32 (s, 10 H).

Esimerkki 11

9-O-(glysyyliminometyyli)klavulaanihappo

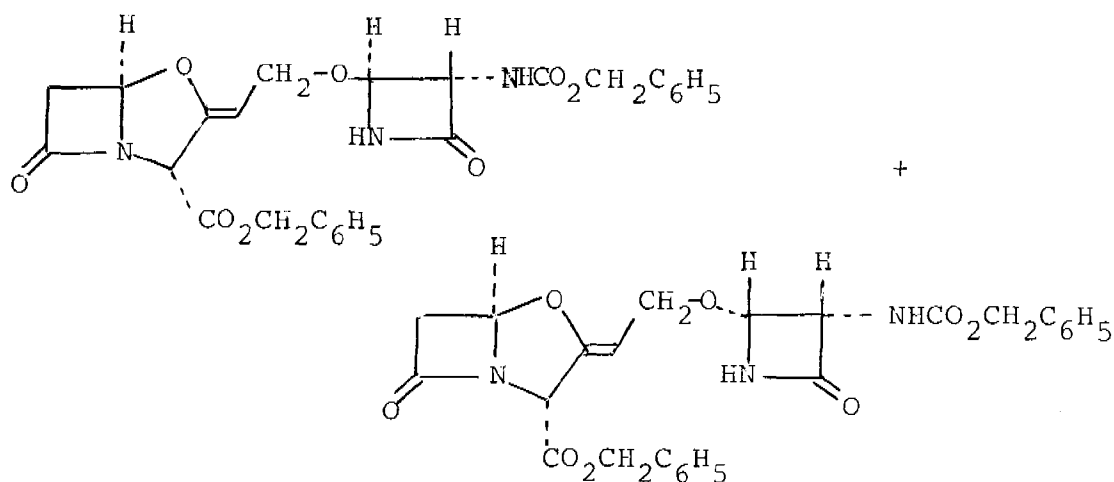


Bentsyyli-9-O-(2-bentsyylioksikarbonyyliaminoasetamidometyyli)-klavulanaattia (530 mg; 1,04 mmoolia) liuotettiin seokseen, jossa oli tetrahydrofuraania (20 ml) ja vettä (10 ml), ja tätä liuosta ravistettiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (180 mg) kanssa 1 ik:n vetypaineessa huoneen lämpötilassa 25 min. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja pestiin hyvin vedellä. Liuotin haihdutettiin alipaineessa suodoksesta ja saatua jäännöstä sekoitettiin seoksen kanssa, jossa oli asetonia (5 ml) ja eetteriä (10 ml). Kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja pestiin eetterillä ja

kuivattiin sitten tyhjössä. Otsikossa mainittu yhdiste saatiin tällöin erittäin vaaleankeltaisena, amorfisena jauheena (280 mg, 0,98 mmoolia), $[\alpha]_D^{21} = +30,8^\circ$ (c 0,55, H_2O). ν_{maks} (KBr): 1780, 1700 (sh.), 1695, 1605, 1555 cm^{-1} . δ (D_2O): 2,90 (d, J 17 Hz, 1H), 3,35 (dd, J 17, 2 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,97 (d, J 7 Hz, 2H), 4,3-5,0 (m, osan peittää DOH), 5,55 (d, J 2 Hz, 1H).

Esimerkki 12

Bentsyyli-9-O- α -(3S,4S)-2'-okso-3'-bentsyylioksikarbonyyliaminoatsetidin-4'-yyli- β -klavulanaatti ja bentsyyli-9-O- α -(3S,4R)-2'-okso-3'-bentsyylioksikarbonyyliaminoatsetidin-4'-yyli- β -klavulanaatti



Bentsyyliklavulanaattia (600 mg; 2,07 mmoolia) ja (3S,4S)-4-asetoksi-3-bentsyylioksikarbonyyliaminoatsitidin-2-onia (520 mg; 1,87 mmoolia) liuotettiin kuivaan bentseeniin (25 ml). Liuokseen lisättiin hienojakoista jauhemaista sinkkiasetaattidihydraattia (200 mg) ja sitä sekoitettiin ja kuumennettiin sitten palautusjäähdyttään poistaen aseotrooppisesti vettä 6 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin, laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja suodatettiin. Suodos pestiin vedellä (50 ml), kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (50 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (50 ml). Liuos kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin keltaista, kumimaista ainetta. Tämä kumimainen aine käsiteltiin kromatograafisesti piioksidigeelin avulla käyttäen elutoimisaineena etyyliasetaatti/petrolicetteriä (kp. 60-80°).

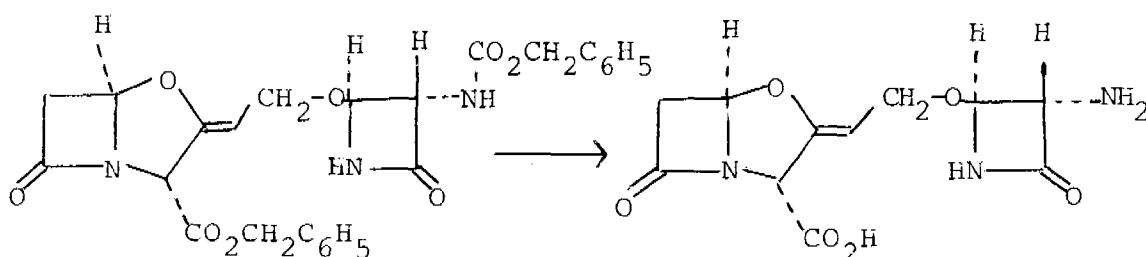
Tällöin saatiin bentsyyli-9-O- α -(3S,4S)-2-okso-3-bentsyylioksikarbonyyliaminoatsetidin-4'-yyli- β -klavulanaattia värittömänä kumimaisena aineena (280 mg; 29,5 %), $[\alpha]_D^{21} = +12,7^\circ$ (c 1,0, $CHCl_3$). ν_{maks}

(CHCl₃): 3420, 3310, 1790, 1505 cm⁻¹. δ (CDCl₃): 2,98 (d, $\underline{J}$ 17 Hz, 1H), 3,39 (dd, $\underline{J}$ 17 ja 2 Hz, 1H), 4,15 (d, $\underline{J}$ 7 Hz, 2H), 4,37 (d, $\underline{J}$ 7,5 Hz, 1H), 4,76 (t, $\underline{J}$ 7 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 5,07 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 5,61 (d, $\underline{J}$ 2 Hz, 1H), 5,77 (d, $\underline{J}$ 7,5 Hz, 1H), 6,98 (br.s, 1H), 7,30 ja 7,32 (molemmat s, 10H).

Myös bentsyyli-9-O- $\underline{\underline{7}}$ (3S,4R)-2-okso-3-bentsyylioksikarbonyyliaminoatsetidin-4-yyli $\underline{\underline{7}}$ -klavulanaattia saatiin värittömänä kumimaisena aineena (290 mg, 30,5 %), $\underline{\underline{7}}_{\underline{\underline{D}}}^{21} = +42,0^\circ$ (c 1,16, CHCl₃). ν_{maks} (CHCl₃): 3440, 3280, 1795, 1720, 1510 cm⁻¹. δ (CDCl₃): 2,98 (d, $\underline{J}$ 16,5 Hz, 1H), 3,39 (dd, $\underline{J}$ 16,5 ja 2 Hz, 1H), 4,10 (d, $\underline{J}$ 7 Hz, 2H), 4,74 (t, $\underline{J}$ 7 Hz, 1H), 4,9-5,2 (m) 5,10 (s), ja 5,17 (s) (kokonais 7H), 5,5-5,7 (m, 2H), 7,05 (br.s. 1H), 7,32 (s, 10H).

Esimerkki 13

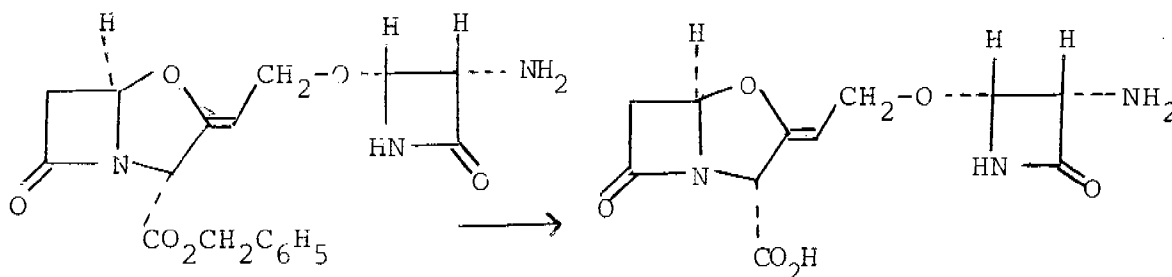
9-O- $\underline{\underline{7}}$ (3S,4S)-2'-okso-3'-aminoatsetidin-4'-yyli $\underline{\underline{7}}$ klavulaanihappo



Bentsyyli-9-O- $\underline{\underline{7}}$ (3S,4S)-2-okso-3-bentsyylioksikarbonyyliaminoatsetidin-4-yyli $\underline{\underline{7}}$ klavulanaattia (190 mg) liuotettiin seokseen, jossa oli tetrahydrofuraania (15 ml) ja vettä (7 ml), ja tätä liuosta ravistettiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (60 mg) läsnäollessa 1 ik:n vetypaineessa huoneen lämpötilassa 25 min. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja pestiin vedellä (5 x 10 ml). Yhdistetyt suodokset ja pesunesteet haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Saatua jäännöstä sekoitettiin asetonin (5 ml) kanssa samalla kun lisättiin hitaasti dietyylieetteriä (10 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin cetterillä ja kuivattiin tyhjössä. Otsikossa mainittu yhdiste saatiin tällöin vaaleankeltaisena jauheena (100 mg), $\underline{\underline{7}}_{\underline{\underline{D}}}^{22} = -19,4^\circ$ (c 0,7, vesi). ν_{maks} (KBr): 1775, 1690, 1600, 1385 cm⁻¹. δ (D₂O): 3,02 (d, $\underline{J}$ 17 Hz, 1H), 3,50 (dd, $\underline{J}$ 17 ja 2 Hz, 1H), 4,18 (d, $\underline{J}$ 8 Hz, 2H), 5,65 (d, $\underline{J}$ 2 Hz, 1H); muut signaalit peittivät ja osittain hämärsivät HOD-absorptiokohdat.

Esimerkki 14

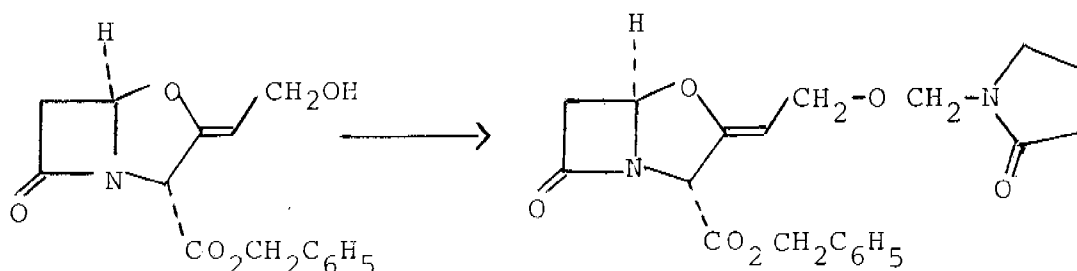
9-O-[(3S,4R)-2'-okso-3'-aminoatsetidin-4'-yyli]klavulaanihappo



Bentsyyli-9-O-[(3S,4R)-2-okso-3-bentsyylioksikarbonyyliaminoatsetidin-4-yyli]klavulanaatti (280 mg) muutettiin otsikossa mainituksi yhdisteeksi käyttäen esimerkissä 13 kuvattua menetelmää. Otsikossa mainittu yhdiste saatiin vaaleankeltaisena jauheena (150 mg), $[\alpha]_D^{22} = +34,7^\circ$ (c 0,6, vesi) ν_{maks} (KBr): 1785 (sh.), 1770, 1690, 1605, 1385 cm^{-1} . δ (D_2O): 2,95 (d, J 17 Hz, 1H), 3,45 (dd, J 17 ja 2 Hz, 1H), 4,17 (d, J 7 Hz, 2H), 5,25 (d, J 4 Hz, 1H), 5,62 (d, J 2 Hz, 1H); muut signaalit peittivät ja osittain hämärsivät HOD-absorptiokohdat.

Esimerkki 15

Bentsyyli-9-O-(2'-oksopyrrolidin-1'-yylimetyyli)klavulanaatti

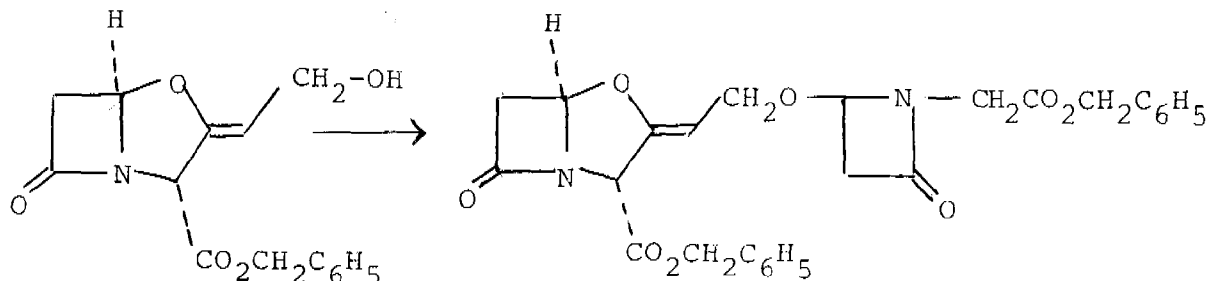


1-hydroksimetyylipyrrolidin-2-onia (440 mg) ja 2,6-lutidiinia (700 mg) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (15 ml) ja liuosta sekoitettiin lämpötilassa -30° kosteudelta suojaten samalla kun siihen lisättiin tipottain 5 minuutin kuluessa tionyylikloridia (700 mg) kuivassa tetrahydrofuraanissa (5 ml). Seosta sekoitettiin vielä 30 min lämpötilassa välillä -30 ja -20° ja se laimennettiin sitten kuivalla bentseenillä (50 ml) ja lämmitettiin huoneen lämpötilaan. Seos suodatettiin ja liuotin haihdutettiin suodoksesta, jolloin saatiin 1-kloorimetyylipyrrolidin-2-onia keltaisena öljynä. Tämä öljy liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (10 ml) ja liuokseen lisättiin

bentsyyliklavulanaattia (1,0 mg) ja 2,6-lutidiinia (420 mg). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kosteudelta suojaten 1,5 tuntia. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja pestiin vedellä (2 x 50 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (50 ml). Liuos kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin vaaleankeltaista kumimaista ainetta (1,2 g). Tätä kumia käsiteltiin kromatograafisesti piioksidigeelin avulla käyttäen elutoimisaineena etyyliasetaatti/petrolieetteriä (kp. 60-80°), jolloin otsikossa mainittu yhdiste saatiin värittömänä kuminaisena aineena (275 mg), $[\alpha]_D^{20} = +28,8^\circ$ (c 1,0, CHCl₃). ν_{maks} (CHCl₃): 1800, 1740, 1700 (sh.), 1685 cm⁻¹. δ (CDCl₃): 1,80-2,15 (m, 2H), 2,30-2,50 (m, 2H), 3,05 (d, J 16,5 Hz, 1H), 3,30-3,55 (m, 3H), 4,03 (br. d, J 7 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,79 (dt, J 1 ja 7 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,65 (d, J 2 Hz, 1H), 7,33 (s, 5H).

Esimerkki 16

Bentsyyli-9-O-(2'-okso-1'-bentsyylioksikarbonyylimetyyliatsetidin-4'-yyli)-klavulanaatti



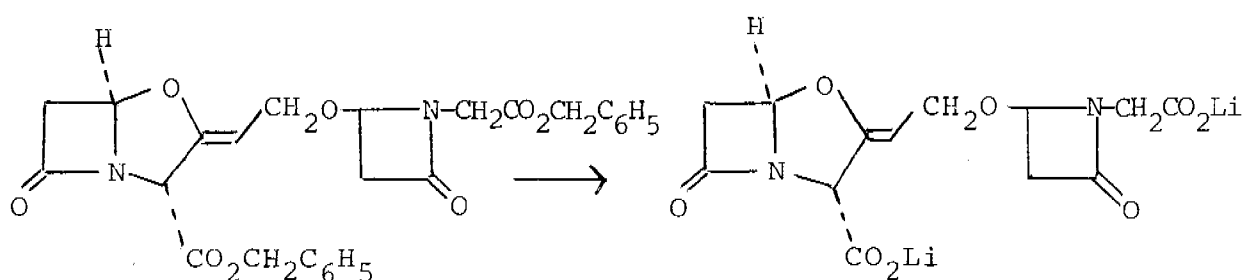
1-bentsyylioksikarbonyylimetyyli-4-metyylitioatsetidin-2-onia (2,65 g) liuotettiin metyleenidikloridiin (50 ml) ja tätä liuosta sekoitettiin ja jäähdytettiin jään avulla samalla kun siihen lisättiin yhdellä kertaa liuos, jossa oli klooria (0,71 g) hiilitetrakloridissa (7 ml). Seosta sekoitettiin 3 min ja tämän jälkeen liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 1-bentsyylioksikarbonyylimetyyli-4-klooriatsetidin-2-onia vaaleankeltaisena öljynä (2,65 g).

Edellä mainittu kloridi liuotettiin kuivaan metyleenidikloridiin (25 ml) ja tähän liuokseen lisättiin bentsyyliklavulanaattia (2,89 g), 2,6-lutidiinia (30 mg), kuivaa hopeaoksidia (2,5 g) ja 4A molekyyliseulajauhetta (2,5 g). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kosteudelta suojaten 40 tuntia. Seos suodatettiin ja liuotin haihdutettiin suodoksesta. Saatu kumi_maininen tuote liuotettiin

etyyliasetaatettiin (100 ml) ja liuos pestiin laimealla sitruunahappoliuoksella (50 ml) ja vedellä (50 ml). Liuos kuivatettiin (magnesiumsulfaatti) ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin tummanväristä kumimaista ainetta. Tätä käsiteltiin kromatograafisesti piioksidigeelillä (25 g) käyttäen elutoimisaineena etyyliasetaatte/petrolieetteriä (kp. 60-80°), jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste vaaleankeltaisena, kumimaisena aineena (3,05 g), $[\alpha]_D^{20} = +24,6^\circ$ (c 1,1, CHCl₃). ν_{maks} (CHCl₃): 1800, 1760 (sh.), 1740, 1700 (sh.) cm⁻¹. δ (CDCl₃): 2,7-3,2 (kompleksi, 3H), 3,44 (dd, J 16 ja 2 Hz, 1H), 3,70 (d, J 19 Hz, 1H), 4,12 (d, J 7 Hz, 2H), 4,25 (d, J 19 Hz, 1H), 4,75 (t, J 7 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,17 (s, peittää m, 3H), 5,63 (d, J 2 Hz, 1H), 7,33 (s, 10H).

Esimerkki 17

Dilitium-9-O-(2'-okso-1'-kاربوكسيمetyyliatsetidin-4'-yyli)-klavulanaatti



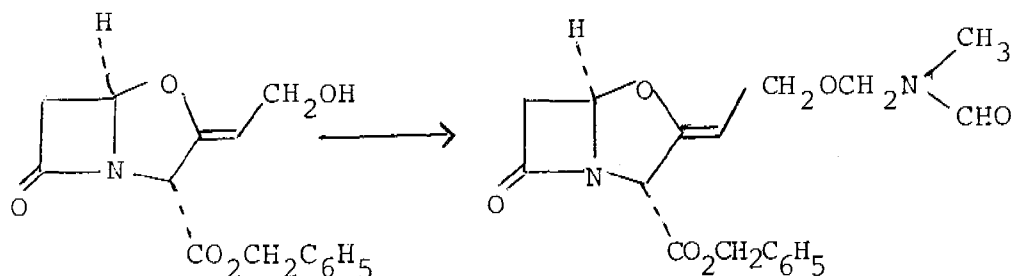
Bentsyyli-9-O-(2'-okso-1'-bentsyylioksikarbonyylimetyyliatsetidin-4'-yyli)klavulanaattia (1,0 g) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (40 ml) ja liuosta ravistettiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (350 mg) kanssa 1 ik:n vetypaineessa huoneen lämpötilassa 25 min. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja pestiin tetrahydrofuraanilla (35 ml) ja vedellä (75 ml). Suodoksen pH säädettiin arvoon 7,0 lisäämällä tipottain 1,0 M litiumhydroksidiliuosta. Liuotin haihdutettiin alipaineessa ja saatu jäännös liuotettiin metanoliin (5 ml). Lisättäessä tähän liuokseen hitaasti asetonia (15 ml) ja sitten eetteriä (40 ml) muodostui sakka joka otettiin talteen suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivatettiin tyhjiössä. Otsikossa mainittu yhdiste saatiin tällöin värittömänä jauheena (550 mg). $[\alpha]_D^{21} = +27,8^\circ$ (c 0,6, vesi). ν_{maks} (KBr): 1780, 1745, 1690, 1605, 1400, 1310 cm⁻¹. δ (D₂O): 2,83 (br.d., J 16 Hz, 1H), 3,10 (br. d, J 17 Hz, 1H), 3,22 (dd, J 16 ja 4 Hz, 1H), 3,57 (dd, J 17 ja 2 Hz, 1H), 3,65 (d, J 18 Hz, 1H), 3,98 (d, J 18 Hz, 1H), 4,25 (d, J 7,5 Hz, 2H), 4,90 (t, J

7,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 5,26 (dd, J 4 ja 2 Hz, 1H), 5,70 (d, J 2 Hz, 1H).

Esimerkki 18

on monitehniä?

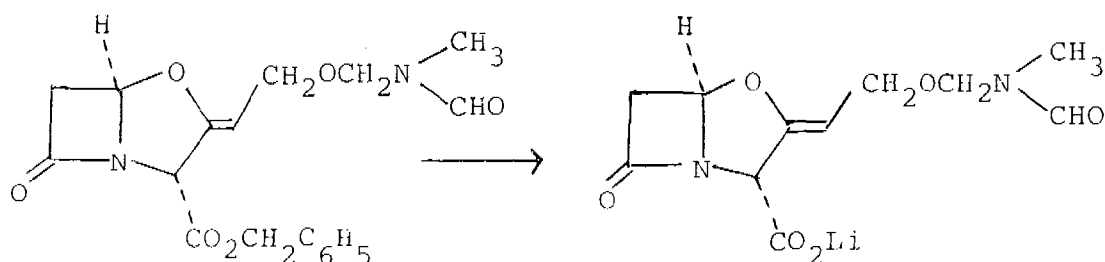
Bentsyyli-9-O-(N-formyyli-N-metyyliaminometyyli)klavulanaatti



Bentsyyliklavulanaattia (2,89 g) ja litu^{um}tetrafluoriboraattia (150 mg) liuotettiin kuivaan N,N-dimetyyliformamidiin ja saatua liuosta jäädytettiin jään avulla samalla kun sitä elektrolysoitiin (2 x 1,5 cm²:n platinalevyelektrodit, etäisyys 1 mm) käyttäen 300 mA virtaa 2,25 tunnin ajan. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla (150 ml) ja pestiin vedellä (4 x 50 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (50 ml). Liuos kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin keltaista kumimaista ainetta (2,15 g). Tätä kumia käsiteltiin kromatograafisesti piioksidigeelillä käyttäen elutoimisaineena etyyliasetaatti/-petrolieetteriä (kp. 60-80°), jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdisten vaaleankeltaisena kumimaisena aineena (740 mg), $[\alpha]_D^{20} = +38,3^\circ$ (c 1,05, CHCl₃), ν_{maks} (CHCl₃): 1800, 1740, 1690 (sh), 1680 cm⁻¹. δ (CDCl₃): 2,85 (s, 3H), 3,05 (dd, J 16 ja 1 Hz, 1H), 3,05 (dd, J 16 ja 2 Hz, 1H), 3,95 (d, J 7 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,70 (dt, J 1 ja 7 Hz, 1H), 5,05 (d, J 1 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,65 (dd, J 2 ja 1 Hz, 1H), 7,30 (s, 5H), 8,00 (s, 1H).

Esimerkki 19

Litium-9-O-(N-formyyli-N-metyyliaminometyyli)klavulanaatti

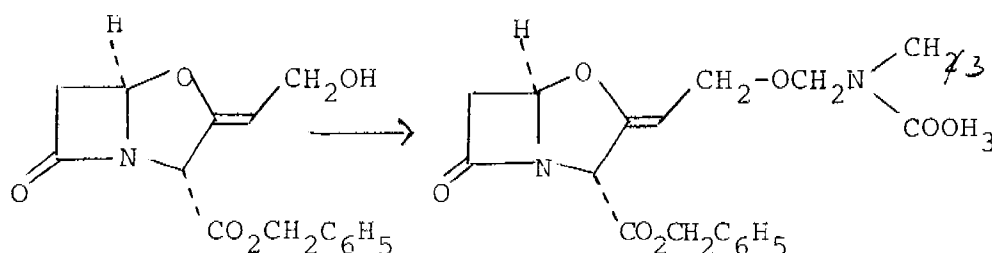


Bentsyyli-9-O-(N-formyyli-N-metyyliaminometyyli)klavulanaattia (510 mg) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (40 ml) ja tätä liuosta ravistettiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (150 mg) kanssa 1 ik:n vetypaineessa huoneen lämpötilassa 25 min. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja pestiin tetrahydrofuraanilla (50 ml) ja vedellä (100 ml). Suodoksen pH säädettiin arvoon 7,0 lisäämällä ti-pottain 1,0 M litiumhydroksidiliuosta. Liuotin haihdutettiin alipaineessa ja saatua jäännöstä sekoitettiin asetonin (10 ml) kanssa samalla kun lisättiin hitaasti eetteriä (20 ml). Sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste vaaleankeltaisena jauheena (275 mg), $[\alpha]_D^{21} = +47,6^\circ$ (c 0,5, vesi). ν_{maks} (KBr): 1780, 1690, 1660, 1610 cm^{-1} . $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 2,90 (s, 3H), 3,15 (d, J 16 Hz, 1H), 3,65 (dd, J 16 ja 2 Hz, 1H), 4,15 (d, J 7 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,6-5,0 (m, peittää osaksi HOD-absorptio), 5,75 (d, J 2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H).

Esimerkki 20

on menetelmä

Bentsyyli-9-O-(N-asetyyli-N-metyyliaminometyyli)klavulanaatti

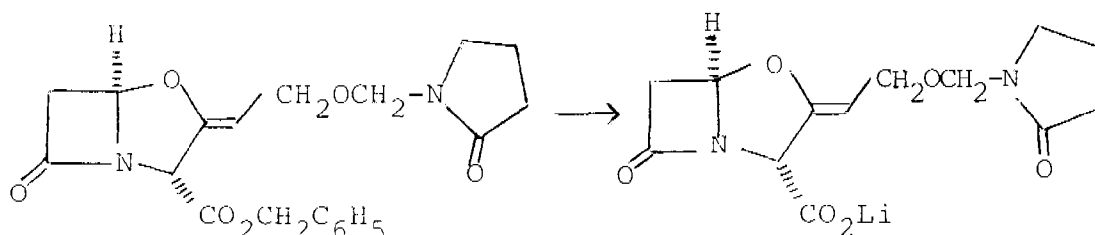


Liuos, jossa oli bentsyyliklavulanaattia (2,0 g) ja litiumtetrafluoriboraattia (0,2 g) N,N-dimetyyliasetamidissa (15 ml), muutettiin otsikossa mainituksi yhdisteeksi käyttäen esimerkissä 18 kuvattua menetelmää. Otsikossa mainittu yhdiste saatiin vaaleankeltaisena kumimaisena aineena (300 mg), $[\alpha]_D^{20} = +40,5^\circ$ (c 1,0, CHCl_3). ν_{maks} (CHCl_3): 1800, 1740, 1695, 1650 cm^{-1} .

Esimerkki 21

esim. 18:n menetelmä 15 jatkona

Litium-9-O-(2'-oksopyrrolidin-1'-yyli)metyyli)klavulanaatti

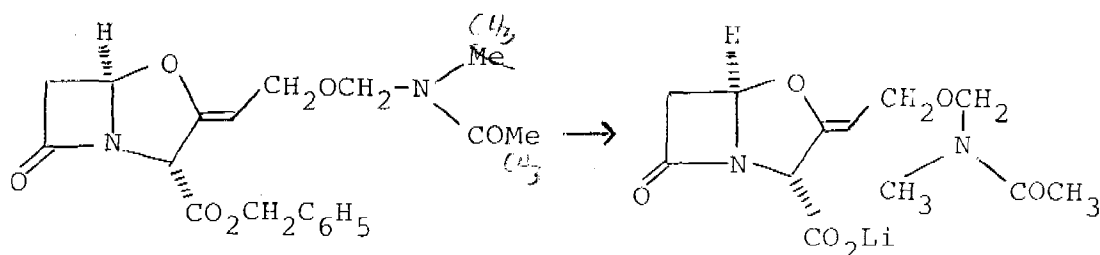


Bentsyyli-9-O-(2-oksopyrrolidin-1-yylimetyyli)klavulanaattia (270 mg) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (20 ml) ja tätä liuosta ravistettiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (100 mg) läsnäollessa 1 ik:n vetypaineessa huoneen lämpötilassa 35 min. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja pestiin tetrahydrofuraanilla (30 ml) ja vedellä (50 ml). Suodos saatettiin pH-arvoon 7,0 lisäämällä tipottain 1,0 M litiumhydroksidiliuosta ja liuotin haihdutettiin sitten alipaineessa. Saatu jäännös liuotettiin metanoliin (2 ml) ja asetoniin (5 ml) ja tämän jälkeen lisättiin hitaasti eetteriä (15 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjiössä. Otsikossa mainittu yhdiste saatiin tällöin vaaleankeltaisena jauheena (195 mg), $[\alpha]_D^{20} = +30,6^\circ$ (c 0,55, vesi). ν_{maks} (KBr): 1780, 1705, 1675, 1610 cm^{-1} . $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 1,9-2,2 (2H, m), 2,35-2,55 (2H, m), 3,07 (1H, d, J 17,5 Hz), 3,4-3,7 (3H, m), 4,12 (2H, d, J 7,5 Hz), 4,70 (2H, s), 4,87 (1H, t, J 7,5 Hz), 4,95 (1H, s), 5,69 (1H, d, J 2 Hz).

Esimerkki 22

Mistä lahteen saatu?

Litium-9-O-(N-asetyyli-N-metyyliaminometyyli)klavulanaatti

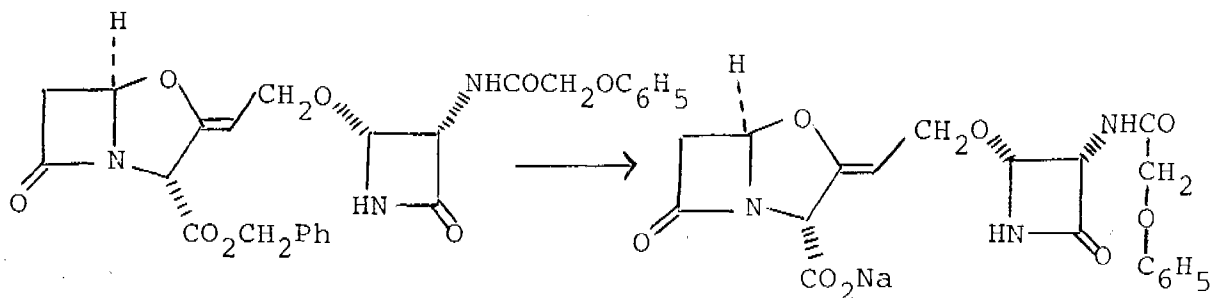


Bentsyyli-9-O-(N-asetyyli-N-metyyliaminometyyli)klavulaattia (290 mg) tetrahydrofuraanissa (20 ml) ravistettiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (100 mg) läsnäollessa vetykehässä huoneen lämpötilassa 30 min. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja pestiin tetrahydrofuraanilla (30 ml) ja vedellä (50 ml). Suodos saatettiin pH-arvoon 7,0 lisäämällä tipottain 1,0 M litiumhydroksidiliuosta ja liuotin haihdutettiin sitten alipaineessa. Saatu keltainen, kumiainen aine liuotettiin metanoliin (2 ml) ja liuokseen lisättiin hitaasti asetonia (5 ml) ja sitten eetteriä (15 ml). Sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin otsikossa mainittua yhdistettä vaaleankeltaisena jauheena (200 mg), $[\alpha]_D^{20} = +30,8^\circ$ (c 0,525, vesi). ν_{maks} (KBr): 1780, 1690, 1670, 1615 cm^{-1} . $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 2,06 ja 2,08 (3H, molemmat s), 2,86 ja 2,98 (3H, molemmat s), 3,00 (1H, d, J 17,5 Hz), 3,52 (1H,

dd, J 17,5 ja 2 Hz), 4,05 ja 4,10 (2H, molemmat d, J 7,5 Hz), 4,73 ja 4,75 (2H, molemmat s), ca 4,90 (2H kompleksi), 5,65 (1H, d, J 2 Hz).

Esimerkki 23

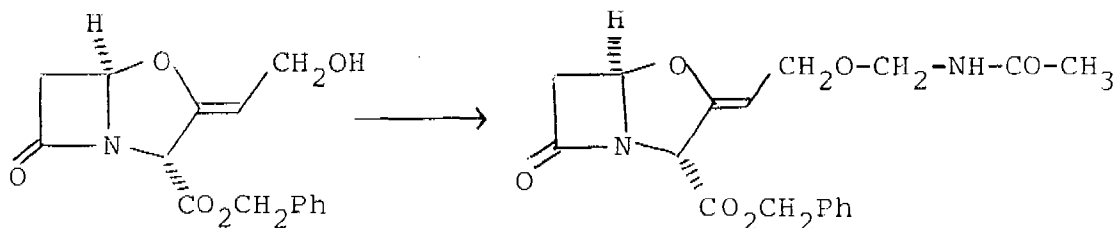
Natrium-9-O-[(3S,4R)-3'-fenoksiasetamido-2'-oksoatsetidin-4'-yyli]-klavulanaatti



Bentsyyli-9-O-[(3S,4R)-3'-fenoksiasetamido-2'-oksoatsetidin-4'-yyli]-klavulanaatti (237 mg) muutettiin otsikossa mainituksi yhdisteeksi käyttäen esimerkissä 25 kuvattua menetelmää. Otsikossa mainittu yhdiste saatiin vaaleankeltaisena jauheena (172 mg). ν_{maks} (KBr): 1770, 1670 ja 1610 cm^{-1} . $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 2,94 (1H, d, J 17 Hz), 3,44 (1H, dd, J 3 & 17 Hz), 4,07 (2H, d, J 7 Hz), 4,79 (1H, t, J 7 Hz), 4,89 (1H, s), 5,13 (1H, d, J 4 Hz), 5,23 (1H, d, J 4 Hz), 5,62 (1H, d, J 3 Hz), 6,8-7,5 (5H, m).

Esimerkki 24

Bentsyyli-9-O-(asetamidometyyli)-klavulanaatti



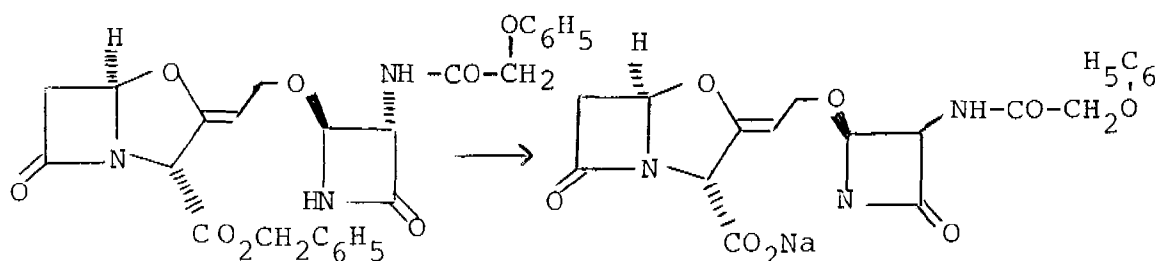
Liuosta, jossa oli bentsyyliklavulanaattia (1,445 g) ja asetamidometyyliasetaatia (980 mg) bentseenissä (15 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttämällä käyttäen veden erottajaa (Dean and Stark) 15 min. Sitten lisättiin sinkkiasetaattidihydraattia (110 mg) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä vielä 2 tuntia. Liuos jäähdytettiin sitten ja suodatettiin ja liuotin haihdutettiin alipaineessa. Tuote erotettiin jäännöksestä patsaskromatografisesti käyttäen as-

- teittäistä eluutiota (piioksidigeeli, 1:1 etyyliasetaatti:sykloheksaani muuttuen pelkäksi etyyliasetaatiksi). Otsikossa mainittu yhdiste saatiin tällöin keltaisena, kumimaisena aineena (1,017 g).
 ν_{maks} (kalvo): 3320, 1805, 1750 ja 1690 cm^{-1} . $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,01 (3H, s), 3,07 (1H, d, J 17 Hz), 3,53 (1H, dd, J 3 ja 17 Hz), 4,15 (2H, d, J 7 Hz), 4,69 (2H, d, J 7 Hz), 4,76 (1H, t, J 7 Hz), 5,14 (1H, leveä s), 5,25 (2H, s), 5,74 (1H, d, J 3 Hz), 6,48 (1H, leveä), 7,43 (5H, s).

Esimerkki 25

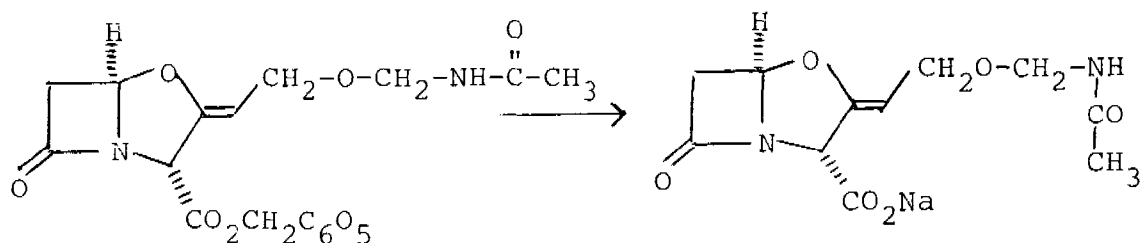
esimerkki celiten 2-jakso.

Natrium-9-O- $\overline{\text{[3S,4S]}}$ -3'-fenoksisasetamido-2'-oksoatsetidin-4'-yyli $\overline{\text{7}}$ -klavulanaatti

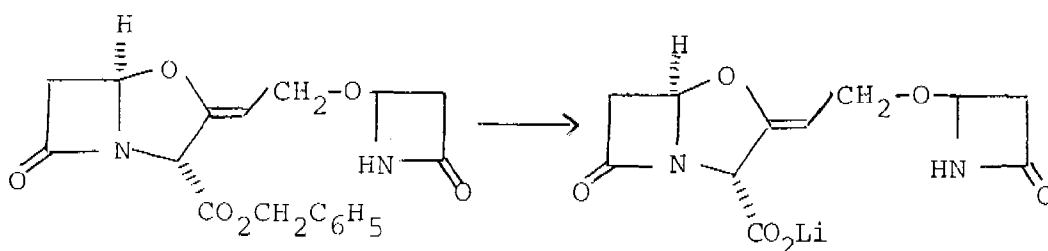


Liuosta, jossa oli bentsyyli-9-O- $\overline{\text{[3S,4S]}}$ -3'-fenoksisasetamido-2'-oksoatsetidin-4'-yyli $\overline{\text{7}}$ -klavulanaattia (384 mg) tetrahydrofuraanissa (20 ml), ravistettiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (80 mg) läsnäollessa 1 ik:n vetypaineessa huoneen lämpötilassa 1 h. Liuos suodatettiin "celiten" lävitse ja suoduskakku pestiin tetrahydrofuraanilla. Yhdistettyjä suodoksia käsiteltiin natriumbikarbonaatin (63 mg) vesiliuoksella. Pääosa tetrahydrofuraania poistettiin pyörivässä haihduttajassa ja jäljelle jäänyt vesiliuos pestiin kolmasti etyyliasetaatilla, suodatettiin "celiten" lävitse ja haihdutettiin. Jäännös kuivattiin fosforipentoksidilla, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste vaaleankeltaisena amorfisena jauheena (270 mg).

ν_{maks} (KBr): 1765, 1665 ja 1610 cm^{-1} . $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 2,98 (1H, d, J 17 Hz), 3,45 (1H, dd, J 3 & 17 Hz), 4,18 (2H, d, J 8 Hz), 4,52 (2H, s), 4,65 - 5,05 (2H, m), 4,90 (1H, s), 5,15 (1H, s), 5,67 (1H, d, J 3 Hz), 6,8 - 7,5 (5H, m).

Esimerkki 26Natrium-9-O-(asetamidometyyli)-klavulanaatti

Liuosta, jossa oli bentsyyli-9-O-(asetamidometyyli)-klavulanaattia (1,017 g) tetrahydrofuraanissa (30 ml), ravistettiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (300 mg) läsnäollessa 1 ik:n vetypaineessa huoneen lämpötilassa 15 min. Liuos suodatettiin "celiten" lävitse ja suodossakku pestiin tetrahydrofuraanilla. Sitten lisättiin natriumbikarbonaatin (237 mg) vesiliuosta ja pääosa tetrahydrofuraania poistettiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt vesiliuos uutettiin kolmasti etyyliasetaatilla, suodatettiin "celiten" lävitse ja vesi haihdutettiin alipaineessa. Jäännös kuivattiin fosforipentoksidilla, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste vaaleana, amorfisena jauheena (652 mg). ν_{maks} (KBr): 1783, 1665 ja 1620 cm^{-1} . δ (D_2O): 2,05 (3H, s), 3,13 (1H, d, J 17 Hz), 3,61 (1H, dd, J 3 & 17 Hz), 4,17 (2H, d, J 7 Hz), 4,93 (1H, leveä t, J 7 Hz), 5,00 (1H, s), 5,77 (1H, d, J 3 Hz).

Esimerkki 27Litium-9-O-(2'-oksoatsetidin-4'-yyli)-klavulanaatti

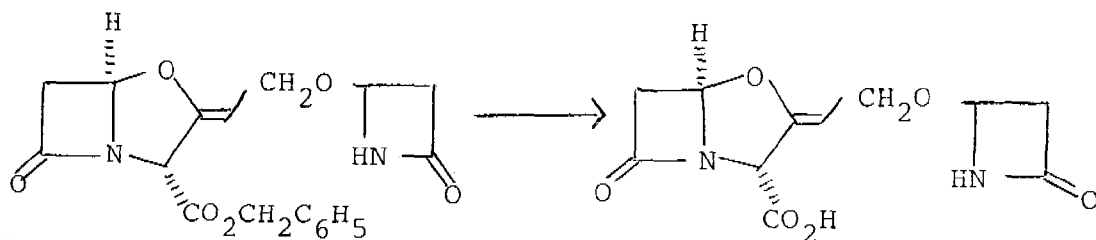
Bentsyyli-9-O-(2'-oksoatsetidin-4'-yyli)-klavulanaatti (17,2 g; 48 mmoolia) jaettiin neljään suunnilleen yhtä suureen annokseen. Jokainen annos (3,8 - 4,7 g) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (100-120 ml) ja sitä ravistettiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (1,3 - 1,5 g) kanssa huoneen lämpötilassa 1 ik:n vetypaineessa. Kaikissa tapauksissa kului teoreettinen vetymäärä 20-25 minuutin kuluessa ja vedyn kulutus päättyi tämän jälkeen. Katalyytti poistot-

tiin suodattamalla ja pestiin tetrahydrofuraanilla (50 ml) ja vedellä (150 ml). Yhdistetyt suodokset saatettiin pH-arvoon 7,0 lisäämällä tipottain 1,0 M litiumhydroksidia (45 ml). Saadusta liuoksesta haihdutettiin liuotin alipaineessa (pyörivä haihduttaja $\rightarrow$ 30°C). Saatuun vaaleankeltaiseen siirappimaiseen aineeseen lisättiin hitaasti samalla sekoittaen asetonia (200 ml) ja tämän jälkeen hitaasti etyyliasetaatia (300 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin eetterillä (3 x 30 ml) ja kuivatettiin fosforipentoksidilla tyhjiössä 17 tunnin kuluessa. Otsikossa mainittu yhdiste saatiin tällöin erittäin vaaleankeltaisena amorfisena jauheena (11,75 g; 43 mmoolia), $[\alpha]_D^{20} = +25,6^\circ$ (c 1,0 vesi). ν_{maks} (KBr): 1775, 1750 (sh.), 1700, 1620 cm^{-1} .

Esimerkki 28

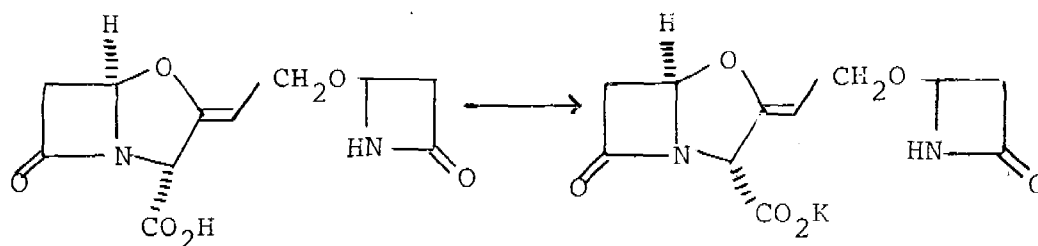
esitetään anal. 2 jälkeen

9-O-(2'-oksoatsetidin-4'-yyli)-klavulaanihappo

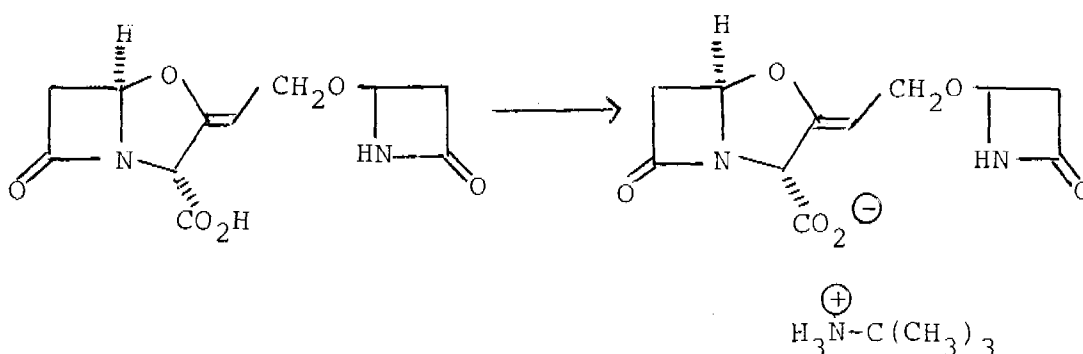


Bentsyyli-9-O-(2'-oksoatsetidin-4'-yyli)-klavulanaattia (2,0 g) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (40 ml) ja liuosta ravistettiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (0,5 g) kanssa vetykehässä huoneen lämpötilassa 20 min. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja pestiin tetrahydrofuraanilla (3 x 20 ml). Suodoksesta haihdutettiin liuotin alipaineessa, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste värittömänä kumimaisena aineena (1,57 g; puhtaus vähintään 90 % määriteltynä n.m.r.- ja t.l.c.-analyyyseillä), $[\alpha]_D^{20} = +27,1^\circ$ (c 1,0 etyyliasetaatia). Ohutkerroskromatografiassa (piioksidigeeli, kloroformi:asetoni:etikkahappo 50:50:7) tuote aikaansai yhden vyöhykkeen ($R_f = 0,12$) kun levyllä suihkutettiin p-dimetyyliaminobentsalddehydin 0,4 %:sta etanoliliuosta, joka sisälsi 1 %:n HCl ja kun lämmitettiin.

ν_{maks} (CHCl_3): 3400-2400, 1800, 1760 (sh.), 1740, 1700 (sh.) cm^{-1} .
 $\delta(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$: 2,60 (1H, d, J 15 Hz), 2,98 (1H, dd, J 15 ja 3 Hz), 3,09 (1H, d, J 17 Hz), 3,67 (1H, dd, J 17 ja 2 Hz), 4,06 (2H, d, J 7 Hz), 4,80 (1H, t, J 7 Hz), 5,00 (1H, d, J 3 Hz), 5,12 (1H, s), 5,75 (1H, d, J 2 Hz), 7,2-8,2 (br., vaihtuu D_2O :n kanssa), 8,60 (1H, br. s, vaihtuu D_2O :n kanssa).

Esimerkki 29Kalium-9-O-(2'-oksiatsettidin-4'-yyli)-klavulanaatti

9-O-(2'-oksoatsettidin-4'-yyli)-klavulaanihappoa (0,79 g) liuotettiin seokseen, jossa oli tetrahydrofuraania (30 ml) ja vettä (30 ml). Tätä liuosta sekoitettiin samalla kun siihen lisättiin tipottain 1,0 M kaliumhydroksidiliuosta siksi, kunnes liuoksen pH oli 7,2. Liuotin haihdutettiin sitten alipaineessa ja saatu keltainen kumi-mainen aine liuotettiin metanoliin (5 ml). Tähän liuokseen lisät-tiin hitaasti asetonia (15 ml) ja sitten eetteriä (20 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivat-tiin fosforipentoksidilla tyhjiössä. Tällöin saatiin otsikossa mainittu yhdiste vaaleankeltaisena jauheena (0,80 g), $[\alpha]_D^{20} = +20,0^\circ$ (c 0,85, vesi). ν_{maks} (KBr): 1780-1750 (br.), 1690 (sh.), 1655 (sh.), 1615 cm^{-1} .

Esimerkki 30t-butyylimmonium-9-O-(2'-oksoatsettidin-4'-yyli)-klavulanaatti

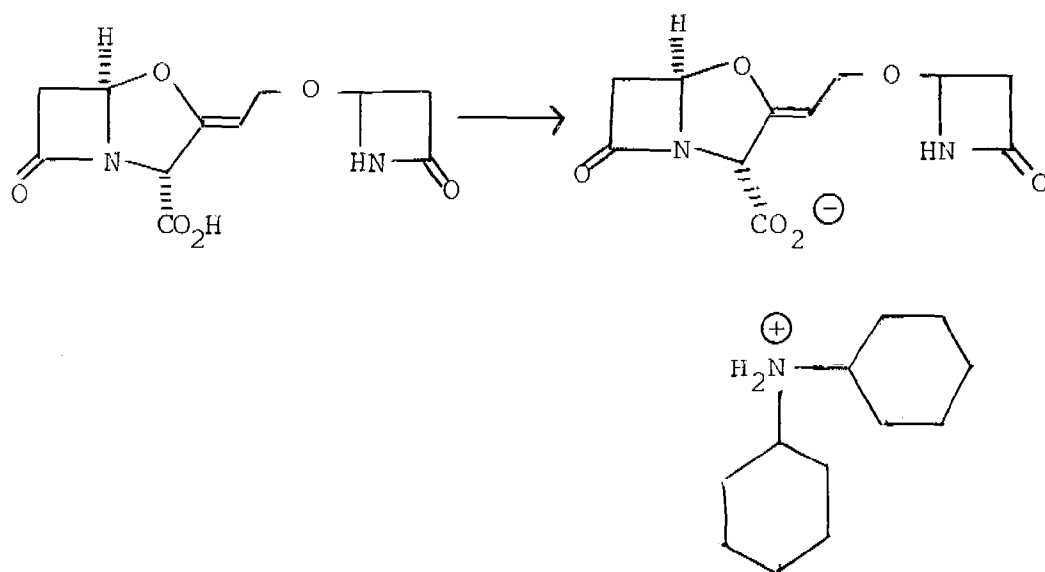
9-O-(2'-oksoatsettidin-4'-yyli)-klavulaanihappoa (0,70 g) liuotet-tiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (30 ml) ja liuosta sekoitettiin sa-malla kun siihen lisättiin tipottain t-butyylimiinia (0,18 g). Saatu kirkas väritön liuos väkevöitiin noin 10 ml:ksi haihduttamalla liuotin alipaineessa. Sitten lisättiin hitaasti petrolieetteriä (kp. 60-80 $^\circ$) siksi, kunnes liuos pysyi sameana. Seos jäähdytettiin lämpötilaan 4 $^\circ$ ja sitä pidettiin tässä lämpötilassa 1,5 h. Saadut

kiteet otettiin talteen suodattamalla, pestiin 1:1 tetrahydrofuraani/petrolieetterillä ja kuivattiin tyhjössä. Otsikossa mainittu suola saatiin tällöin erittäin pieninä värittöminä prismoina (0,71 g), sp. $124-126^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = +24,4^{\circ}$ (c 0,9, etanoli). ν_{maks} (KBr): 1790, 1760, 1690, 1625, 1585, 1390, 1300, 1195 cm^{-1} .

Edellä mainittu suolan näyte (100 mg) liuotettiin kuivaan etanoliin (1 ml) ja siihen lisättiin hitaasti 4:1 eetteri/pentaania (5 ml). Seos jäähdytettiin lämpötilaan 4° 1 tunnin kuluessa ja tämän jälkeen kiteet otettiin talteen suodattamalla, pestiin 4:1 eetteri/pentaanilla ja kuivattiin fosforipentoksidilla tyhjössä 17 tunnin kuluessa. Suola saatiin tällöin värittöminä prismoina (85 mg), sp. $127-129^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = +25,8^{\circ}$ (c 0,875 etanolissa).

Esimerkki 31

N,N-disykloheksyyliammonium-9-O-(2'-oksoatsetidin-4'-yyli)-klavulaatti

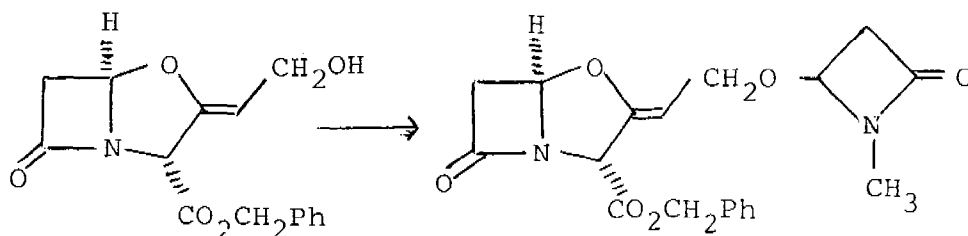


9-O-(2'-oksoatsetidin-4'-yyli)-klavulaanihappoa (saatiin 0,6 g:sta bentsyyliesteriä) tetrahydrofuraanissa (30 ml) käsiteltiin N,N-disykloheksyyliamiinilla (0,3 g) huoneen lämpötilassa. Liuos väkevöitiin 10 ml:ksi haihduttamalla liuotin alipaineessa. Liuokseen lisättiin sitten eetteriä (10 ml) ja tämän jälkeen n-pentaania (20 ml) hitaasti. Sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin eetterillä (2 x 5 ml) ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste värittömänä jauheena (0,53 g), $[\alpha]_D^{21} = +16,0^{\circ}$ (c 1,1, EtOH). ν_{maks} (KBr): 1775, 1750, 1690, 1615 cm^{-1} .

tiin keltaista kuminaista tuotetta (350 mg). Tätä kumia käsiteltiin kromatograafisesti piioksidigeelillä (20 g) käyttäen asteettaista eluutiota alkaen 1:2 etyyliasettaatti/petrolieetteristä ja päättyen 3:2 etyyliasettaatti/petrolieetteriin (kp. 60-80°). Täten saatu otsikossa mainittu yhdiste on väritön kumi (50 mg), $[\alpha]_D^{20} = +21,9^\circ$ (c 1,0, CHCl₃). ν_{maks} (CHCl₃): 3420, 3200, 1800, 1765, 1700 cm⁻¹. δ (CDCl₃): 1,21 (9H, s), 2,82 (1H, d, J 15 Hz), 2,95 - 3,25 (2H, kompleksi), 3,52 (1H, dd, J 17 ja 2,5 Hz), 4,14 (2H, d, J 7 Hz), 4,81 (1H, t, J 7 Hz), 5,00 - 5,15 (2H, kompleksi), 5,65 - 5,90 (3H, kompleksi), 6,90 (1H, br. s).

Esimerkki 34

Bentsyyli-9-O-(2'-okso-1'-metyyliatsetidin-4'-yyli)-klavulanaatti



1-metyyli-4-metyyllitioatsetidin-2-onia (0,8 g) liuotettiin kuivaan metyleenidikloridiin (25 ml) ja liuosta sekoitettiin ja jäähdytettiin jään avulla samalla kun siihen lisättiin yhtenä eränä liuos, jossa oli klooria (0,45 g) hiilitetrakloridissa (3,5 ml). Seosta sekoitettiin 3 min ja tämän jälkeen liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 4-kloori-1-metyyliatsetidin-2-onia värittömänä öljynä.

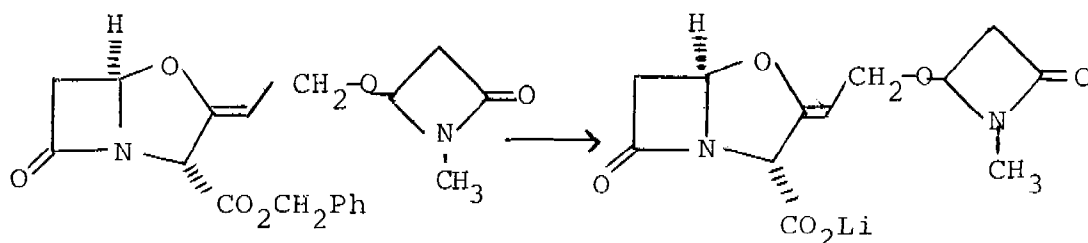
Kloridi lisättiin bentsyyliklavulanaatin (1,8 g) ja 2,6-lutidiinin (0,65 g) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kosteudelta suojaten 24 h. Seos suodatettiin ja kiinteä aine pestiin etyyliasettaatilla. Liuotin haihdutettiin suodoksesta alipaineessa ja saatu jäännös liuotettiin etyyliasettaattiin (100 ml). Liuos pestiin laimealla sitruunahappoliuoksella, laimealla natriumbikarbonaattiliuoksella, vedellä ja kylästetyllä suolaliuoksella.

Liuos kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin keltaista kumimaista ainetta (2,0 g). Tätä kumia käsiteltiin kromatograafisesti piioksidigeelillä (25 g) käyttäen asteettaista eluutiota 1:3 - 2:3 etyyliasettaatti/petrolie-

eetteri (kp. 60-80⁰). Otsikossa mainittu yhdiste saatiin tällöin värittömänä kumina (0,4 g). (Todettu: M⁺, 372,1321; C₁₉H₂₀N₂O₆ vastaa 372,1319). $\angle_{\alpha}^{21} = +36,0^{\circ}$ (c 1,0, CHCl₃). ν_{maks} (CHCl₃): 1803, 1750, 1698 cm⁻¹. δ (CDCl₃): 2,77 (3H, s) peittää 2,65-2,95 (2H, m), 3,03 (1H, d, J 17 Hz), 3,48 (1H, dd, J 17 ja 2 Hz), 4,14 (2H, d, J 7 Hz), 4,70-4,90 (2H, kompleksi), 5,08 (1H, s), 5,18 (2H, s), 5,68 (1H, d, J 2 Hz), 7,32 (5H, s). m/e: 372 (M⁺, 2%), 272 (70), 230 (15), 91 (100).

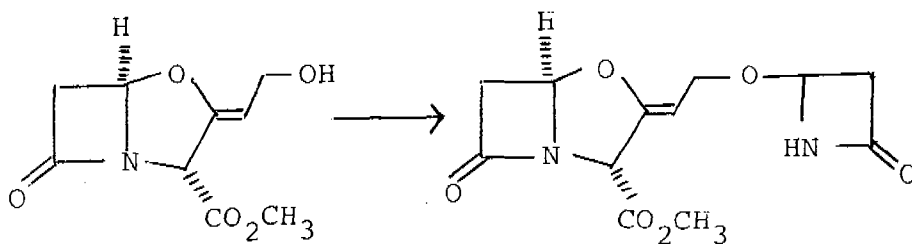
Esimerkki 35

Litium-9-O-(2'-okso-1'-metyyliatsetidin-4'-yyli)-klavulanaatti

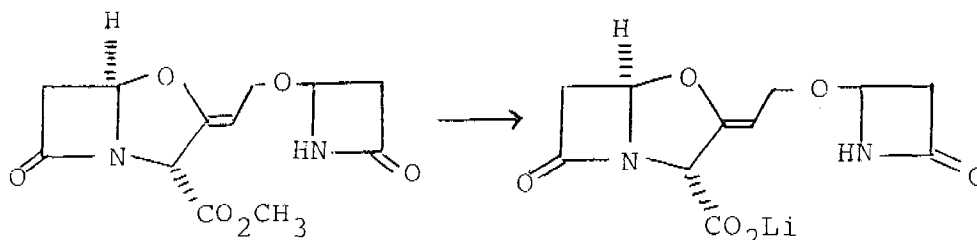


Bentsyyli-9-O-(2'-okso-1'-metyyliatsetidin-4'-yyli)-klavulanaattia (0,4 g) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (30 ml) ja liuosta sekoitettiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (0,13 g) kanssa vetykehässä huoneen lämpötilassa 25 min. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja pestiin 1:1 tetrahydrofuraani/vedellä (3 x 10 ml). Suodos saatettiin pH-arvoon 7,1 lisäämällä tipottain 0,2 M litiumhydroksidia. Liuotin poistettiin suodoksesta alipaineessa ja saatu jäännös liuotettiin metanoliin (2 ml) ja asetoniin (5 ml) ja siihen lisättiin hitaasti eetteriä (15 ml). Sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjössä. Otsikossa mainittu suola saatiin tällöin värittömänä jauheena (0,28 g), $\angle_{\alpha}^{20} = +26,4^{\circ}$ (c 0,55, vesi). ν_{maks} (KBr): 1775, 1750, 1690, 1615 cm⁻¹.

δ (D₂O): 2,75 (3H, s), peitto 2,65 - 3,05 (2H, m), 3,06 (1H, d, J 17 Hz), 3,53 (1H, dd, J 17 ja 2 Hz), 4,23 (2H, d, J 7 Hz), 4,80 - 5,00 (2H, kompleksi), 5,07 (1H, d, J 3,5 Hz), 5,68 (1H, d, J 2 Hz).

Esimerkki 36Metyyli-9-O-(2'-oksoatsetidin-4'-yyli)-klavulanaatti

Hienojakoista sinkkiasetaattidihydraattia (0,55 g) suspendoitiin kuivaan bentseeniin (25 ml) ja seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttämällä samalla aseotrooppisesti vettä poistaen 30 min. Sitten lisättiin liuos, jossa oli metyyliklavulanaattia (1,06 g) ja 4-asetoksiatsetidin-2-onia (0,65 g) kuivassa bentseenissä (5 ml) ja sekoittamista ja palautusjäähdytystä jatkettiin vielä 5 tuntia. Seos jäähdytettiin ja suodatettiin ja kiinteä aine pestiin hyvin bentseenillä. Suodos ja pesunesteet pestiin natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä suolaliuoksella. Liuos kuivattiin (natriumsulfaatti) ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin keltainen, kumimainen tuote. Tätä kumia käsiteltiin kromatografisesti piioksidigeelillä käyttäen asteittaista eluutiota 1:3 - 4:1 etyyliasetaatti/sykloheksaani. Otsikossa mainittu yhdiste saatiin tällöin värittömänä kumina (0,71 g). δ (CDCl_3): 2,70-3,25 (3H, kompleksi), 3,49 (1H, dd, J 17 ja 3 Hz), 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, d, J 7 Hz), 4,82 (1H, br. t, J 7 Hz), 5,00-5,15 (2H, kompleksi), 5,68 (1H, d, J 3 Hz), 6,80 (1H, br. s).

Esimerkki 37Litium-9-O-(2'-oksoatsetidin-4'-yyli)-klavulanaatti

Metyyli-9-O-(2'-oksoatsetidin-4'-yyli)-klavulanaattia (0,2 g) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (10 ml) ja liuokseen lisättiin vettä (25 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa ja pH saatettiin arvoon 8,5 lisäämällä 0,25 M litiumhydroksidia. Seoksen pH pidettiin arvossa 8,5 1 tunti ja se nostettiin sitten arvoon 9,5 ja pi-

dettiin tässä arvossa vielä 0,5 tuntia lisäämällä 0,25 M litiumhydroksidia (kaikkiaan 2,3 ml). Liuotin poistettiin haihduttamalla alipaineessa ja saatua jäännöstä käsiteltiin kromatograafisesti selluloosajauheella ("Whatman CC31") käyttäen elutoimisaineena 5:1:5 n-butanoli/etanoli/veden yläfaasia. 10 ml:n fraktiot otettiin talteen ja ne, jotka sisälsivät otsikossa mainitun yhdisteen, identifioitiin t.l.c.-analyysin avulla. Ne yhdistettiin keskenään ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Otsikossa mainittu suola saatiin tällöin värittömänä jauheena (55 mg). ν_{maks} (KBr): 1770, 1745, 1690, 1620 cm^{-1} .

Esimerkki 38

Seokset

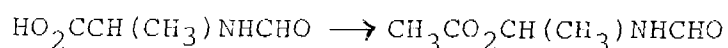
(a) Steriiliä natrium-9-O-(atsetidin-2'-on-4'-yyli)klavulanaattia (100 mg) voidaan liuottaa steriiliin veteen injeksiota varten BP (1 ml) injektoitavan liuoksen muodostamiseksi. 9-O-(atsetidin-2'-on-4'-yyli)klavulanaatti voidaan sulkea ampulliin tavanomaisella tavalla.

(b) Steriiliä natrium-9-O-(atsetidin-2'-on-4'-yyli)klavulanaattia (80 mg) ja steriiliä natriumamoksisilliinia (vastaa 250 mg) voidaan liuottaa steriiliin veteen injeksiota varten BP (1 ml) injektoitavan liuoksen muodostamiseksi. Nämä molemmat yhdisteet voidaan sulkea ampulliin yhdessä tavanomaisella tavalla.

(c) Natrium-9-O-(atsetidin-2'-on-4'-yyli)klavulanaattia (125 mg) voidaan sekoittaa laktoosin (20 mg) ja magnesiumstearaatin kanssa ja seos täytetään gelatiinikapseleihin n:o 3. Tämä seos voidaan annostella oraalisesti.

Valmistusmenetelmä 1

N-(1-asetoksietyyli)formamidi



N-formyyli-D,L-aniliinia (1,17 g; 10 mmoolia) ja vedetöntä natriumasetaattia (300 mg; 3,6 mmoolia) liuotettiin jääetikkahappoon (12 ml). Saatua liuosta sekoitettiin ja jäähdytettiin jään avulla samalla kun sitä elektrolysoitiin (kaksi 1,5 cm^2 :n platinal levyelektrodia, joiden etäisyys oli 1 mm) käyttäen 250-300 mA liuosta 2 tuntia. Etikkahappo poistettiin sitten haihduttamalla alipaineessa ja

jäännöstä käsiteltiin kromatograafisesti piioksidigeelillä (15 g) käyttäen 1:1 etyyliasetaatti/petrolieetteriä (kp. 60-80°). 25 ml:n fraktiot otettiin talteen ja ne jotka sisälsivät otsikossa mainittua yhdistettä identifioitiin käyttäen t.l.c.-analyysiä (piioksidigeeli 1:1 etyyliasetaatti/petroli). Yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistettiin toisiinsa ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste värittömänä öljynä (0,65 g).

Valmistusmenetelmä 2

esim 10

N-asetoksimetyyli-2-(bentsyylioksikarbonyyliamino)-asetamidi

Bentsyylioksikarbonyyliyglysyliyglysiiniä (3,99 g; 15 mmoolia) suspendoitiin liuokseen, jossa oli vedetöntä natriumasetaattia (0,9 g; 11 mmoolia) jääetikkahapossa (75 ml). Seosta sekoitettiin ja jäähdytettiin jään avulla samalla kun sitä elektrolysoitiin (kaksi 5 cm²:n platinalaevyelektrodia, etäisyys 2 mm) käyttäen 200-250 mA virtaa 5 tuntia. Etikkahappo haihdutettiin alipaineessa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (150 ml). Liuos pestiin kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen 5 ml erillä siksi, kunnes pesuneste pysyi alkalisenä ja tämän jälkeen vedellä (50 ml). Liuos kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste värittöminä kiteinä (1,85 g; 6,6 mmoolia).

Valmistusmentelmä 3

esim 12

(3S,4S)-4-asetoksi-3-bentsyylioksikarbonyyliaminoatsetidin-2-oni

Bentsyyli-6-β-bentsyylioksikarbonyyliaminopenisillanaattia muutettiin (3S,4S)-4-asetoksi-3-bentsyylioksikarbonyyliamino-1-(1-bentsyylioksikarbonyyli-2-metyyli-prop-1-enyyli)-atsetidin-2-oniksi 61 %:n saannolla käyttäen elohopea-asetaatia jääetikkahapossa siten kuin I. Perkin on kuvannut aikakausjulkaisussa J. Chem. Soc. 1973, s. 32-35. Tuote saatiin värittömänä kumina $[\alpha]_D^{20} = -24,7^\circ$ (c 1,1, CHCl₃), jota seurasi kromatograafinen puhdistaminen piioksidigeelin avulla käyttäen etyyliasetaatti/petrolieetteriä (kp. 60-80°).

Edellä mainittu tuote muutettiin otsikossa mainituksi yhdisteeksi 58 %:n saannolla reaktion avulla kaliumpermanganaatin ja pyridiinin kanssa vesipitoisessa dimetyyliformamidissa siten kuin Perkin I. on kuvannut aikakausjulkaisussa J. Chem. Soc. 1976, s. 447. Kromatograafisen käsittelyn jälkeen piioksidigeelin avulla saatiin otsikossa mainittu yhdiste värittömänä kumimaisena tuotteena, $[\alpha]_D^{20} = -54,5^\circ$ (c 1,0 etyyliasetaatti).

*Farmakologiset veroluokaukset.*Demonstraatio 1*esim 2*Natrium-9-O-(atsetidin-2'-on-4'-yyli)klavulanaatin aktiivisuusa. Subkutaaninen annostelu:

Hiiriryhmiä infektoitiin interperitoneaalisesti kannalla *Escherichia coli* JT39. 1 ja 5 tunnin kuluttua infektion jälkeen käsiteltiin hiiriä amoksisilliinilla (Amoks.) tai amoksisilliinilla ja synergistisellä aineella. Liuokset valmistettiin fosfaattipuskurissa.

Tulokset olivat seuraavat:

	<u>CD₅₀ (mg/kg x 2)</u>
Amoks. pelkästään	>1000
Amoks. + 10 mg/kg esimerkin 2 mukaista yhdistettä	2,4
Amoks. + 10 mg/kg natriumklavulanaattia	11,4
Amoks. + 2 mg/kg esimerkin 2 mukaista yhdistettä	4
Amoks. + 2 mg/kg natriumklavulanaattia	21
Amoks. + 1 mg/kg esimerkin 2 mukaista yhdistettä	6,4
Amoks. + 1 mg/kg natriumklavulanaattia	30

b. Oraallinen annostelu:

Hiiriryhmiä infektoitiin interperitoneaalisesti kannalla *Escherichia coli* JT39. 1, 3 ja 5 tunnin kuluttua infektion jälkeen käsiteltiin hiiriä amoksisilliinilla tai amoksisilliinilla ja synergistisellä aineella. Liuokset valmistettiin fosfaattipuskurissa. Tulokset olivat seuraavat:

	<u>CD₅₀ (mg/kg x 3)</u>
Amoks. pelkästään	>1000
Amoks. + 20 mg/kg esimerkin 2 mukaista yhdistettä	6,9
Amoks. + 20 mg/kg natriumklavulanaattia	25

c. In vitro aktiivisuus:

Seuraavat tulokset saatiin käytettäessä tavanomaista MIC-koetta ja ampisilliinia ja natrium-9-O-(atsetidin-2'-on-4'-yyli)klavulanaattia:

	<u>MIC (µg/ml)</u>		
	<u>Staph.aureus</u> Russell	<u>Klebsiella</u> E 70	<u>Escherichia</u> <u>coli</u> JT39
Ampisilliini pelkästään	62	125	2000
Ampisilliini + 1 µg/ml synergististä ainetta	0,04	1,5	4
Ampisilliini + 5 µg/ml synergististä ainetta	0,01	0,4	2
Pelkästään synergistiä ainetta	8	31,2	31,2

d. Yhteenveto:

Kokeet osoittavat, että natrium-9-O-(atsetidin-2'-on-4'-yyli)-klavulanaatti on tehokas synergistinen aine penisilliinien, kuten amoksisilliinin, kanssa gram-negatiivisiin bakteereihin, kuten Escherichia ja Klebsiella, nähden ja gram-positiivisiin bakteereihin, kuten Staphylococcus, nähden. In vivo kokeissa ei voitu todeta mitään myrkyllisyysoireita.

Demonstraatio 2

Esim 13

Litium-9-O-(1-formamidoetyyli)klavulanaatin aktiivisuus

a. Otsikossa mainitun yhdisteen antibakteerinen ja synergistinen aktiivisuus (merkitty taulukossa merkinnällä "synergistinen") määrettiin tavanomaisella mikrolitramenetelmällä. Saatiin seuraavat tulokset:

	MIC (ug/ml)					
	Staph. Russell	Proteus C 889	E.coli JT39	Pseudo- monas Dagleish	E.coli JT410	Kleb. E70
Ampisilliini pelkästään	-	1000	2000	> 2000	125	125
Amp. + 20 ug/ml synergististä	-	-	-	250	31,2	-
Amp. + 5 ug/ml synergististä	≤ 0,01	2	2	1000	62,5	3,1
Amp. + 1 ug/ml synergististä	0,04	4	31,2	-	-	3,1
Synergististä pelkästään	8	62,5	62,5	>500	31,2	62,5

b. Suoritettaessa Escherichia coli JT39 avulla intraperitoneaalinen infektiio hiirissä todettiin otsikossa mainitun yhdisteen parantavan amoksisilliinin tehokkuutta. Annostelu oli subkutaaninen 1 ja 5 tunnin kuluttua infektion jälkeen. Tulokset olivat seuraavat:

<u>Koeyhdiste</u>	<u>CD₅₀ (mg/kg)</u>
Amoksisilliini pelkästään	>1000 x 2
Amoks. + 5 mg/kg synergististä	9 x 2
Kefatsoliini pelkästään*	13 x 2

(*Vertailu)

Demonstaatio 3

Psim 11

9-O-/(N-glyssyyli)-2-aminoetyyli/klavulaanihapon aktiivisuus

9-O-/(N-glyssyyli)-2-aminoetyyli/klavulaanihappoa kokeiltiin käyttäen tavanomaista mikrolitra MIC-koetta sen antibakteerisen aktiivisuuden ja synergistisen aktiivisuuden määrittämiseksi ampisilliinin kanssa. Määrätyt MIC-arvot ($\mu\text{g/ml}$) olivat seuraavat:

	Staph. Russell	Kleb. E 70	Proteus C 889	E.coli JT 39	E.coli JT 410
Ampisilliini pelkästään	250	500	2000	2000	125
Amp. + 5 $\mu\text{g/ml}$ otsikossa mainittua yhdistettä	(0,15)	1,5	2*	8	62,5
Amp. + 1 $\mu\text{g/ml}$ otsikossa mainittua yhdistettä	1,25	6,25	8*	31,2	-
Otsikossa mainittu yhdiste pelkästään	8	62,5	250	31,2	62,5

*loppupiste

Psim 14

Demonstraatio 49-O-/(3S,4R)-3'-amino-2'-okso-atsetidin-4'-yyli/klavulaanihappo

9-O-/(3S,4R)-3'-amino-2'-okso-atsetidin-4'-yyli/klavulaanihappoa kokeiltiin tavanomaista mikrolitra MIC-koetta käyttäen sen antibakteerisen aktiivisuuden ja sen synergistisen aktiivisuuden määrittämiseksi ampisilliinin kanssa. Saadut MIC-arvot ($\mu\text{g/ml}$) olivat seuraavat:

	Staph. Russell	Kleb. E 70	Proteus C 889	E.coli JT 39	E.coli JT 410
Ampisilliini pelkästään	1000	1000	>2000	1000	250
Amp. + 5 $\mu\text{g/ml}$ ots.yhd.	1,25	6,25	8	8	125
Amp. + 1 $\mu\text{g/ml}$ ots.yhd.	2,5	25	15,6	15,6	-
Ots.yhd. pelkästään	62,5	62,5	62,5	31,2	62,5

Psim 13

Demonstraatio 59-O-/(3S,4S)-3'-amino-2'-okso-atsetidin-4'-yyli/klavulaanihapon aktiivisuus

9-O-/(3S,4S)-3'-amino-2'-okso-atsetidin-4'-yyli/klavulaanihappoa kokeiltiin tavanomaista mikrolitra MIC-koetta käyttäen sen antibakteerisen aktiivisuuden ja synergistisen aktiivisuuden määrittämiseksi ampisilliinin suhteen. Määrätyt MIC-arvot ($\mu\text{g/ml}$) olivat seuraavat:

	Staph. Russell	Kleb. E 70	Proteus C 889	E.coli JT 39	E.coli JT 410
Ampisilliini pelkästään	1000	1000	>2000	1000	250
Amp. + 5 μ g/ml ots.yhd.	0,6	3,12	8	4	125
Amp. + 1 μ g/ml ots.yhd.	1,25	12,5	8	31,2	-
Ots.yhd. pelkästään	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5

Demonstraatio 6

esim. 27

Litium-9-O-(atsetidin-2'-on-4'-yyli)klavulanaatin väkevyys veressä ja virtsassa

Litium-9-O-(atsetidin-2'-on-4'-yyli)klavulanaattia annosteltiin oraalisesti 8 koiran ryhmälle, joiden paino oli 9-12 kg annoksen ollessa 5 mg/kg.

Yhdisteen määrä veressä määrättiin 0,25, 0,5, 1, 2, 4 ja 6 tunnin kuluttua. Tulokset on esitetty taulukossa 1 samoin kuin natriumklavulanaatin avulla saadut vertailutulokset.

Yhdisteen pitoisuus virtsassa 24 tunnin kuluttua tutkittiin myös. Nämä tulokset on esitetty taulukoissa 2 ja 2a.

Taulukko 1Keskimääräiset pitoisuudet veressä (μ g/ml)

	Aika (h)					
	0,25	0,5	1	2	4	6
Koeyhdiste	1,45	3,64	4,78	3,79	0,71	<0,2
Natriumklavulanaatti	0,96	3,11	2,91	1,68	0,28	-

Taulukko 2Pitoisuus virtsassa (mg)

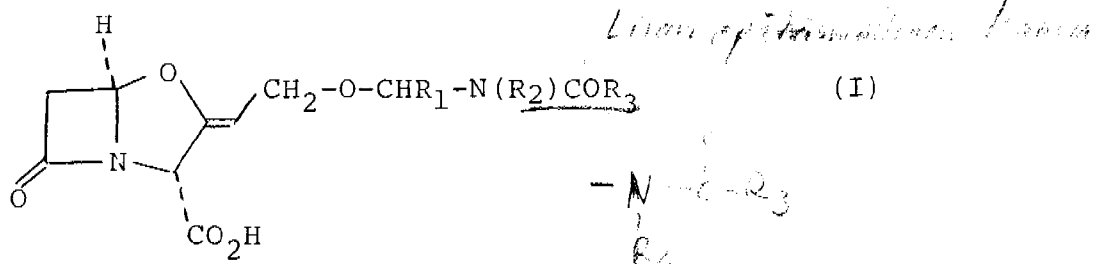
	Koira n:o			
	1	2	3	4
0 - 6 tuntia	10,8	14,8	13,1	29,5
0 - 24 tuntia	11,7	17,4	18,8	29,9
% yli 24 tuntia	20,1	38,6	32,1	52,4

Taulukko 2a

	5	6	7	8
0 - 6 tuntia	18,5	9,2	9,25	12,15
0 - 24 tuntia	19,6	10,3	11,1	12,3
% yli 24 tuntia	37,3	17,2	19,1	19,5

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I):



tai sen suolan tai esterin valmistamiseksi, jossa kaavassa R_1 on vetyatomi tai alempi alkyyli-, aryyli- tai aralkyyli-ryhmä, R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumattomasti vety, aryyli, aralkyyli, alempi alkyyli tai substituoitu alempi alkyyli, tai R_3 on liittynyt R_1 :n kanssa niin, että muodostuu 4-, 5- tai 6-jäseninen rengas, tai on liittynyt R_2 :n kanssa niin, että muodostuu 5- tai 6-jäseninen rengas, t u n n e t t u siitä, että klavulaanihapon esteri saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (XV):



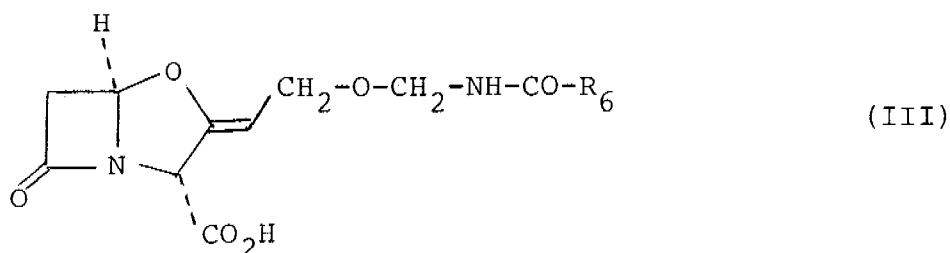
jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 on määritelty kaavan (I) yhteydessä ja Y on korvattavissa oleva ryhmä, ja muuttamalla tämän jälkeen haluttaessa täten muodostettu esteri vapaaksi hapoksi tai sen suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa R_2 on H, R_1 on vetyatomi ja R_3 on vetyatomi tai aryyli-, aralkyyli-, alempi alkyyli- tai substituoitu alempi alkyyli-ryhmä, tai R_1 ja R_3 muodostavat $CHR_1NHCO R_3$ -ryhmän, jolla on alakaava (a):



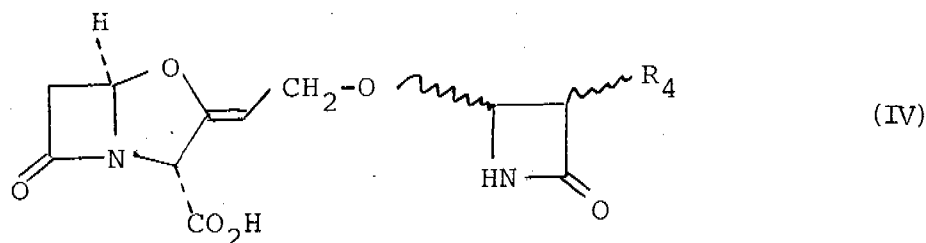
jossa kaavassa R_4 on vetyatomi tai $NH \cdot CO \cdot R_5$ -ryhmä, jossa R_5 on alempi alkyyli-, alempi alkoksi-alempi alkyyli-, aryyli-, aralkyyli- tai aryylioksi-alkyyli-ryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (III):



tai sen suolan tai esterin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R₆ on vetyatomi tai aryyli-, aralkyyli-, alempi alkyyli- tai substituoitu alempi alkyyyliryhmä.

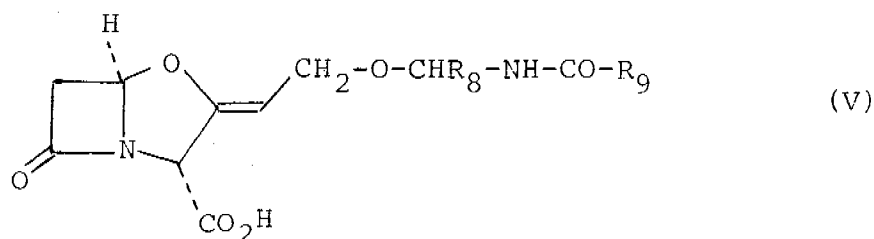
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (IV):



tai sen suolan tai esterin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R₄ on määriteltä patenttivaatimuksen 2 alakaavassa (a).

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R₄ on vetyatomi.

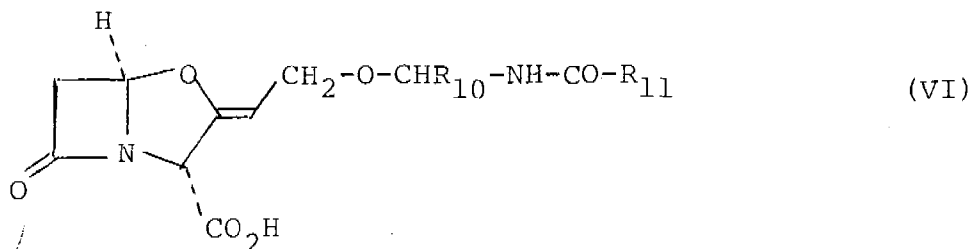
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (V):



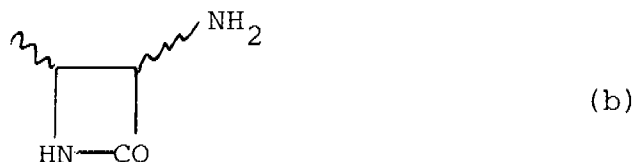
tai sen suolan tai esterin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R₈ on alempi alkyyli-, aryyli- tai aralkyyyliryhmä ja R₉ on vetyatomi tai aryyli-, aralkyyli-, alempi alkyyli- tai substituoitu alempi alkyyyliryhmä.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R₈ on metyyyliryhmä.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (VI):



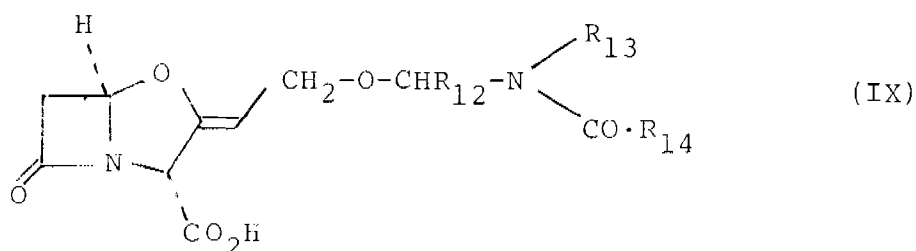
tai sen suolan tai esterin valmistamiseksi, jossa R₁₀ on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä, ja R₁₁ on alempi alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu aminoryhmällä tai mahdollisesti aryyli-ryhmällä, tai R₁₀ ja R₁₁ ovat liittyneet toisiinsa siten, että CHR₁₀-NH-CO-R₁₁-ryhmä muodostaa sellaisen ryhmän, jolla on alakaava (b):



9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R₁₀ on vety ja R₁₁ on alkyyli-ryhmä, jossa on aina 4 hiili-atomia ja joka on substituoitu aminoryhmällä, tai R₁₁ on alkyyli-ryhmä, jossa on aina 4 hiiliatomia ja joka on substituoitu aminoryhmällä ja aryyli-ryhmällä.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R₁₁ on aminometyyli-, α-aminoetyyli- tai α-aminobentsyyli-ryhmä.

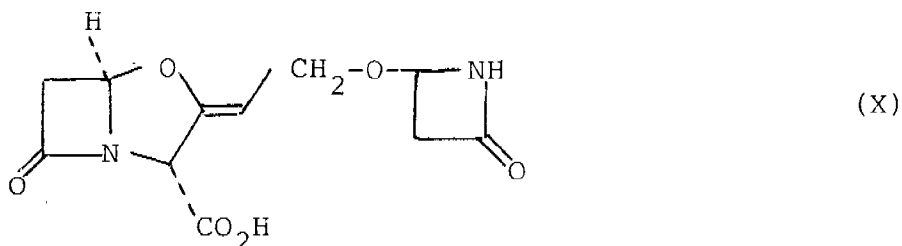
11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (IX):



tai sen suolan tai esterin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R₁₂ on vetyatomi tai alempi alkyyli-, aryyli- tai aralkyyli-ryhmä, R₁₃ on aryyli-, aralkyyli-, alempi alkyyli- tai substituoiti-

tu alempi alkyyliryhmä ja R_{14} on alempi alkyyliryhmä tai on liittynyt ryhmään R_{12} niin, että muodostuu 4-, 5- tai 6-jäseninen rengas tai on yhdistynyt ryhmään R_{13} niin, että muodostuu 5- tai 6-jäseninen rengas.

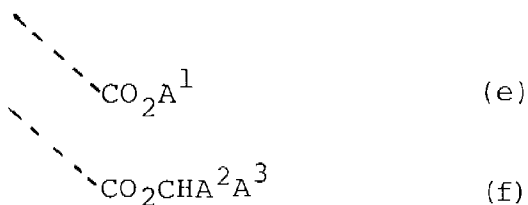
12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (X):



tai sen farmaseuttisesti sopivan suolan valmistamiseksi.

13. Patenttivaatimusten 1-11 mukainen menetelmä litium-, natrium-, kalium-, magnesium- tai t-butyyliamiinisuolan valmistamiseksi.

14. Jonkin patenttivaatimuksen 1 tai 3-11 mukainen menetelmä esterin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että esteriryhmällä on alakaava (e) tai (f):



joissa kaavoissa A^1 on alkyyliryhmä, jossa on aina 1-6 hiiliatomia, ja joka on mahdollisesti substituoitu alkoksyyli- tai asyylioksyyliryhmällä, jossa on 1-7 hiiliatomia, A^2 on alkenyyliryhmä, jossa on aina 5 hiiliatomia, tai fenyyliryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu fluori-, kloori-, bromi-, nitro- tai alkyyli- tai sellaisella alkoksyyli- tai asyylioksyyliryhmällä, jossa on aina 4 hiiliatomia, A^3 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on aina 4 hiiliatomia, tai fenyyliryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, nitrolla tai alkyylillä, tai sellaisella alkoksyyli- tai asyylioksyyliryhmällä, jossa on aina 4 hiiliatomia.

15. Jonkin patenttivaatimuksista 1-14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Y on karboksylaattiesteriryhmä tai korvattavissa oleva halogeeniatomi tai hydroksyyli- tai alkyyliryhmä.

16. Menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka on vapaan hapon tai sen suolan muodossa, t u n n e t t u siitä, että se käsittää vastaavan esterin de-esteröimisen mahdollisesti emäksen läsnäollessa.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää vedyllä hajotettavissa olevan esterin hydrolyysin.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että esteri on bentsyyli- tai substituoitu bentsyyliesteri.

19. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää kaavan (I) mukaisen yhdisteen esterin hydrolyysin.

20. Synergistinen farmaseuttinen seos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti sopivaa suolaa tai esterä ja penisilliiniä tai kefalosporiinia ja farmaseuttisesti sopivaa kantaja-ainetta.

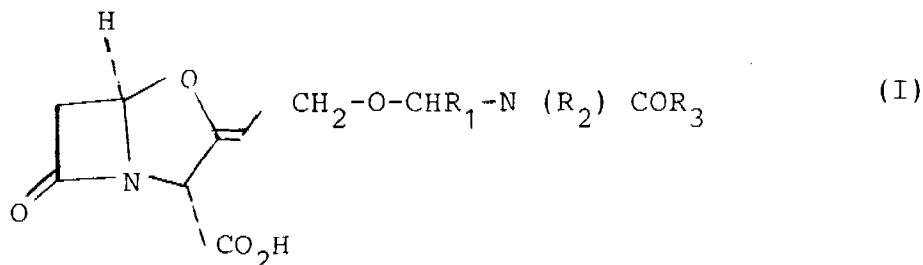
21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen farmaseuttinen seos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 150-1000 mg amoksisilliinia, ampisilliinia tai näiden esituotetta ja 25-500 mg kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen suolaa tai esterä.

22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen farmaseuttinen seos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 200-750 mg amoksisilliinia ja 50-250 mg kaavan (X) mukaista yhdistettä tai sen suolaa.

23. Kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan tai esterin käyttö β -laktamaasi-inhibiittorina.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln (I) :



eller ett salt eller en ester därav, i vilken formel R_1 är en väteatom eller en lägre alkyl, aryl- eller aralkylgrupp, R_2 och R_3 är oberoende av varandra väte, aryl, aralkyl, lägre alkyl eller substituerad lägre alkyl, eller R_3 är ansluten till R_1 under bildning av en 4-, 5- eller 6-ledad ring, eller är ansluten till R_2 under bildning av en 5- eller 6-ledad ring, k ä n n e t e c k n a d därav att en ester av klavulansyra omsättes med en förening med formeln (XV) :



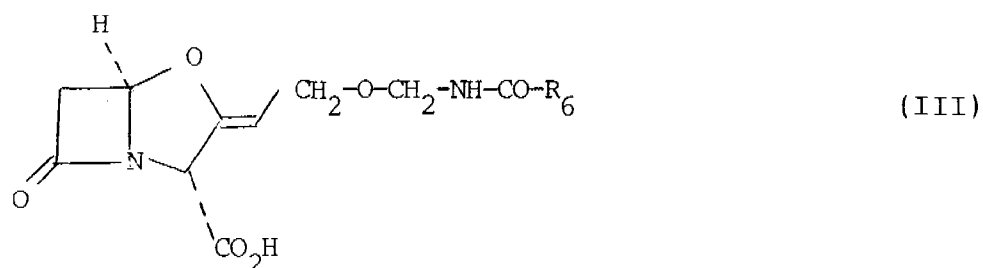
vari R_1 , R_2 och R_3 är definierade i samband med formeln (I) och Y är en avskiljbar grupp, och vid önskan omvandlas den så erhållna estern till den fria syran eller ett salt därav.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en förening med formeln (I) eller ett salt därav, i vilken formel R_2 är H, R_1 är en väteatom och R_3 är en väteatom eller en aryl-, aralkyl-, lägre alkyl- eller substituerad lägre alkylgrupp, eller R_1 och R_3 är ansluten till varandra, så att gruppen $\text{CHR}_1\text{NH CO R}_3$ bildar en grupp under formeln (a) :



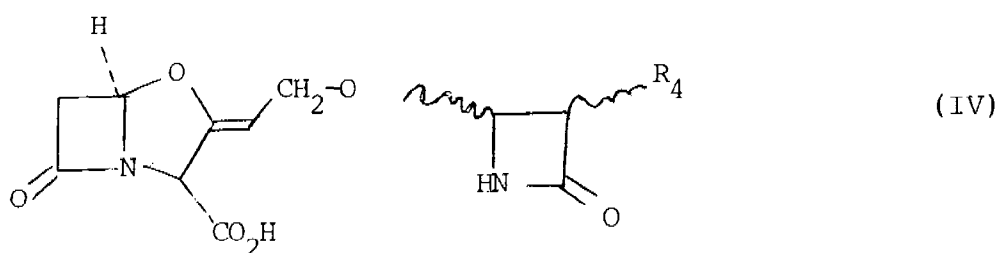
i vilken R_4 är en väteatom eller en NH-CO-R_5 -grupp, vari R_5 är en lägre alkyl-, lägre alkoxi-lägre alkyl, aryl-, aralkyl- eller aryl-oxialkylgrupp.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en förening med formeln (III) :



eller ett salt eller en ester därav, k ä n n e t e c k n a d därav att R_6 är en väteatom eller en aryl-, aralkyl-, lägre alkyl eller substituerad lägre alkylgrupp.

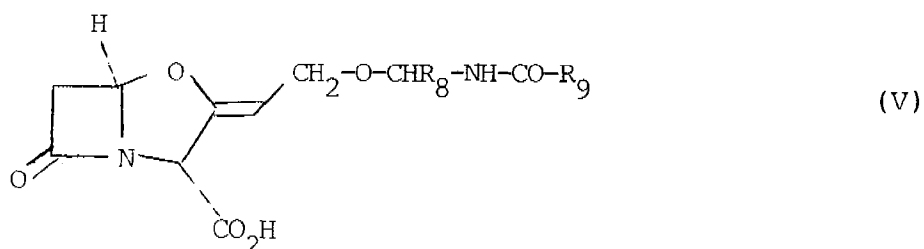
4. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av en förening med formeln (IV) :



eller ett salt eller en ester därav, k ä n n e t e c k n a d därav att R_4 är definierad i patentkravet 2 i underformeln (a).

5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a d därav att R_4 är en väteatom.

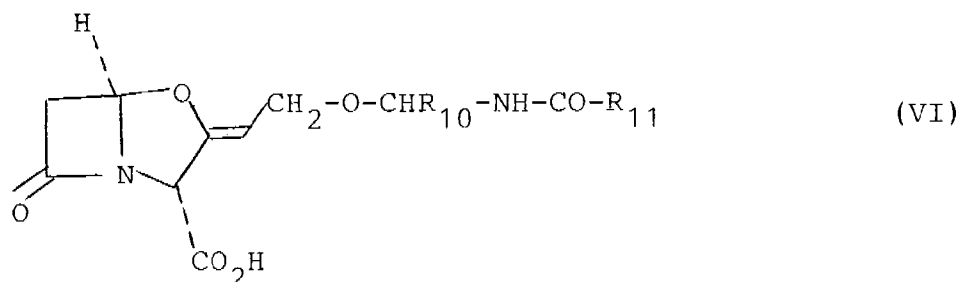
6. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en förening med formeln (V) :



eller ett salt eller en ester därav, k ä n n e t e c k n a d därav att R_8 är en lägre alkyl-, aryl- eller aralkylgrupp och R_9 är en väteatom eller aryl- aralkyl-, lägre alkyl- eller substituerad lägre alkylgrupp.

7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a d därav att R_8 är en metylgrupp.

8. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en förening med formeln (VI) :



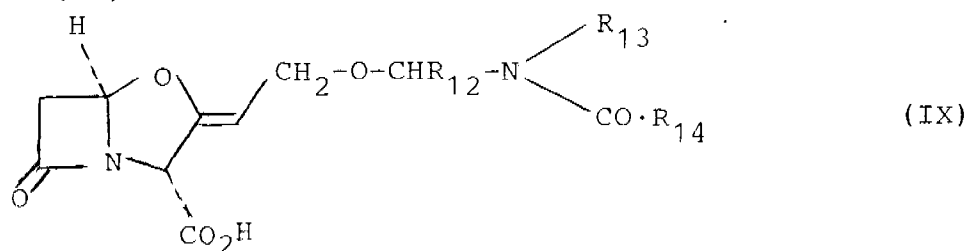
eller ett salt eller en ester därav, k ä n n e t e c k n a d därav att R_{10} är en väteatom eller en lägre alkylgrupp, och R_{11} är en lägre alkylgrupp, som är substituerad med en aminogrupp eller eventuellt med en arylgrupp, eller R_{10} och R_{11} är anslutna till varandra, så att gruppen $CHR_{10}-NH-CO-R_{11}$ bildar en grupp med under formeln (b) :



9. Förfarande enligt patentkravet 8 k ä n n e t e c k n a d därav att R_{10} är väte och R_{11} är en alkylgrupp med upp till 4 kolatomer som är substituerad med en aminogrupp, eller R_{11} är en alkylgrupp med upp till 4 kolatomer som är substituerad med en aminogrupp och en arylgrupp.

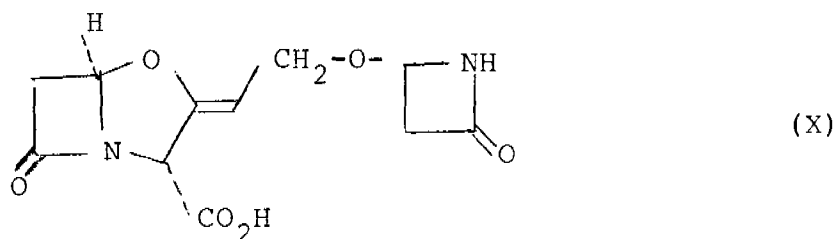
10. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a d därav att R_{11} är en aminometyl-, α -aminoetyl- eller α -aminobensylgrupp.

11. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en förening med formeln (IX) :



eller ett salt eller en ester därav, k ä n n e t e c k n a d därav att R_{12} är en väteatom eller en lägre alkyl-, aryl- eller aralkylgrupp, R_{13} är en aryl-, aralkyl- lägre alkyl- eller substituerad lägre alkylgrupp och R_{14} är en lägre alkylgrupp eller är ansluten till gruppen R_{12} under bildning av en 4-, 5-, eller 6-ledad ring eller är ansluten till gruppen R_{13} under bildning av en 5- eller 6-ledad ring.

12. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en förening med formeln (X) :



eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav.

13. Förfarande enligt patentkrav 1-11 för framställning av ett litium-, natrium-, kalium-, magnesium- eller t-butylaminsalt.

14. Förfarande enligt något av patentkrav 1 eller 3-11 för framställning av en ester, k ä n n e t e c k n a d därav att estergruppen har underformeln (e) eller (f) :



i vilka formler A^1 är en alkylgrupp med 1-6 kolatomer som eventuellt är substituerad med en alkoxy- eller acyloxygrupp med 1-7 kolatomer, A^2 är en alkenylgrupp med upp till 5 kolatomer eller en fenylgrupp, som eventuellt är substituerad med en fluor-, klor-, brom-, nitro- eller alkyl- eller alkoxygrupp med upp till 4 kolatomer, A^3 är en väteatom, alkylgrupp med upp till 4 kolatomer eller en fenylgrupp, som eventuellt är substituerad med fluor, klor brom, nitro eller en alkyl- eller alkoxygrupp med upp till 4 kolatomer.

15. Förfarande enligt något av patentkrav 1-14, k ä n n e t e c k n a d därav att Y är en karboxylatestergrupp eller en ersättningsbar halogenatom eller hydroxylgrupp.

16. Förfarande för framställning av en förening med formeln I i form av fri syra eller ett salt därav, k ä n n e t e c k n a d därav att det innefattar avesterifiering av motsvarande ester eventuellt i närvaro av en bas.

17. Förfarande enligt patentkravet 16, k ä n n e t e c k n a d därav att det innefattar hydrering av en med väte söderdelningsbar ester.

18. Förfarande enligt patentkravet 17, k ä n n e t e c k n a d därav att estern är bensyl- eller substituerad bensylester.
19. Förfarande enligt patentkravet 16, k ä n n e t e c k n a d därav att det innefattar hydrolys av en ester av en förening med formeln (I).
20. Synergistisk farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a d därav att den innehåller en förening med formeln (I) eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt eller en ester därav samt penicillin eller kefalosporin och en farmaceutiskt acceptabel bärare.
21. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 20, k ä n n e t e c k n a d därav att den innehåller 150-1000 mg amoxicillin, ampicillin eller en förprodukt av dessa och 25-500 mg av en förening med formeln (I) eller ett salt eller en ester därav.
22. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 21, k ä n n e t e c k n a d därav att den innehåller 200-750 mg amoxicillin och 50-250 mg av en förening med formeln (X) eller ett salt därav.
23. Användning av en förening med formeln (I) eller ett salt eller en ester därav som β -laktamas-inhibitor.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland _____
 Iso-Britannia - Storbritannien _____
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland 2646 000 2646 004 ja 2657048 (020498/04)
 Sveitsi - Schweiz _____
 Tanska - Danmark _____
 USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

Elm. Martikainen

Allekirjoitus