

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 763046 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 763046

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 26.10.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 26.10.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 29.04.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

28.10.1975 DE 2548248

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Bayer AG**, 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **König, Hans-Bode**, BRD, SAKSA, (DE)

2 • **Metzger, Karl Georg**, Wuppertal, SAKSA, (DE)

3 • **Schröck, Wilfried**, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Kefalosporiineja, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkeaineina

Kefalosporiner, förfarande för deras framställning samt deras användning som läkemedel

Bayer Aktiengesellschaft; Leverkusen, Länsi-Saksa

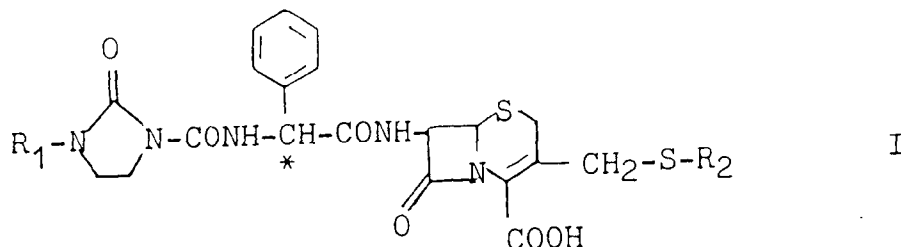
Kefalosporiineja, menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkeaineina - Kefalosporiner, förfarande för deras framställning samt deras användning som läkemedel

Tämä keksintö koskee uusia kefalosporiineja, menetelmiä niiden valmistamiseksi, sekä niiden käyttöä lääkeaineina ihmisten ja eläinten lääkintään, siipikarjalle, nisäkkäille ja kaloille annettavina terapeuttisina aineina, eläinten rehulisäaineina ja kasvua edistävinä aineina, erityisesti niiden käyttöä oraalisesti ja parenteraalisesti bakteereja tuhoavina aineina gram-positiivisten ja gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamien infektiotautien yhteydessä.

On tunnettua, että määrättyjä asetamidokefalosporaanihappoja, esim. kefaloglysiiniä, joiden asetamidoryhmän α -asemassa on aryyli- ja aminoryhmä, voidaan valmistaa synteettisesti ja käyttää bakteereja tuhoavina aineina. Niitä on selostettu saksalaisissa patenttiselityksissä n:o 1,670,625; 1,795,188 ja 1,795,292, US-patenteissa no. 3,303,193; 3,352,858; 3,485,819 ja 3,624,416, japanilaisessa patenttihakemuksessa no. 16,871/66 sekä englantilaisessa patentissa no. 1,073,530. Ne eivät kuitenkaan pysty torjumaan infektioita, joita aiheuttavat esim. Pseudomonas-ryhmän bakteerit.

Muita määrättyllä tavalla substituoituja asetamidokefalosporaani-happoja selostetaan patentissa DOS 2,428,139.

Nyt on keksitty uusia kefalosporiineja, joiden yleiskaava I on:

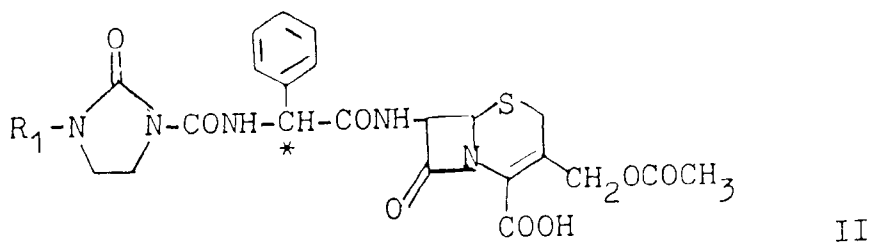


jossa R_1 vastaa metyyliä tai metyyli-sulfonyyliä ja R_2 vastaa 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyliä tai 1-metyyli-1,2,3,4-tetrasol-5-yyliä ja jotka kiertokeskuksen C^* suhteen voivat esiintyä molempina mahdollisina konfiguraatioina R ja S ja näistä aiheutuvien diastereoisomeerien seoksina, ja niiden myrkyttömiä, farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on yllättäen huomattavasti tehokkaampi bakteereja tuhoava vaikutus erityisesti Enterobacteriaceae- ja Pseudomonadaceae-sukuista bakteereja vastaa kuin esimerkiksi nykyisen tekniikan tuntemilla kefalosporiineilla kefaleksiini ja kefalotiini.

Keksinnön mukaisilla aineilla on näin ollen lääketiedettä rikastuttava merkitys.

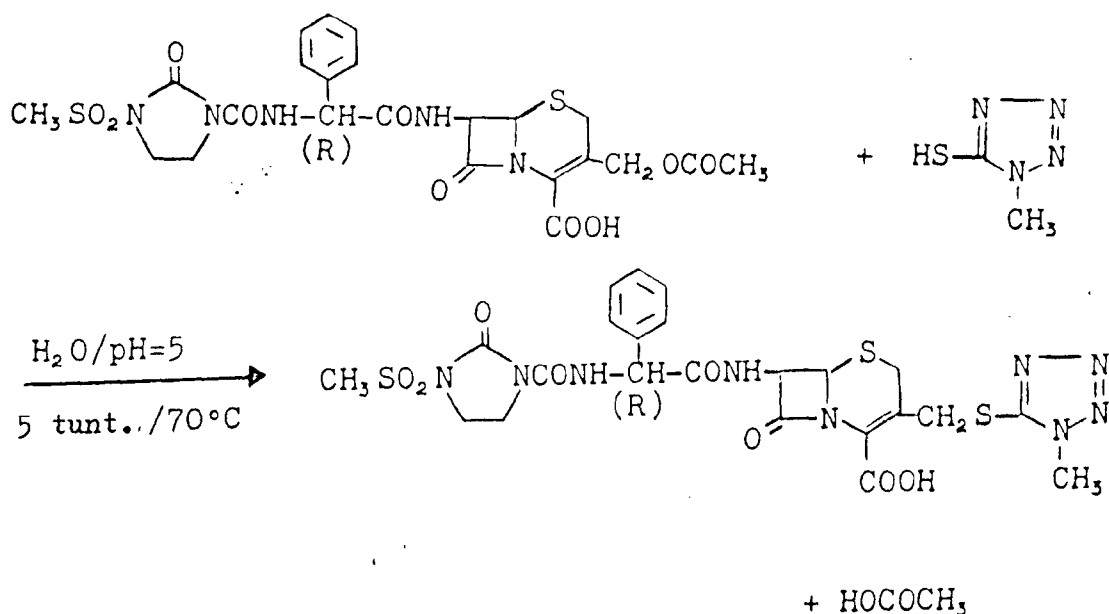
Edelleen on keksitty, että yleiskaavan I mukaisia uusia kefalosporiineja saadaan, jos yhdisteiden, joiden yleiskaava II on:



jossa R_1 :llä ja C^* :llä on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida 2-metyyli-5-merkaptto-1,3,4-tiadiatsolin tai 1-metyyli-5-merkaptto-1,2,3,4-tetratsolin kanssa vedessä, vesipitoisissa liuottimissa tai vedettömissä

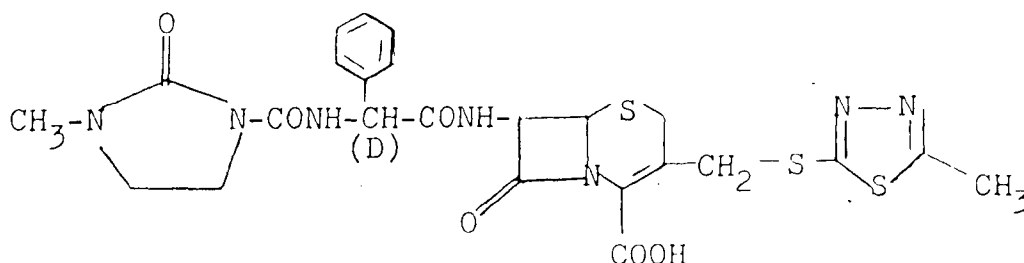
liuottimissa pH:n ollessa välillä 2-9 ja lämpötilan ollessa välillä 20-100°C ja saadut kefalosporiinit muutetaan haluttaessa vapaaksi hapoksi tai myrkyttömiksi, farmaseuttisesti hyväksyttäviksi suoloiksi.

Jos lähtöaineina käytetään esimerkiksi 7-{D-α-[(2-okso-3-mesyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliastamido}-3-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karbonihappoa ja 1-metyyli-5-merkpto-1,2,3,4-tetratsolia, reaktion kulku voidaan esittää seuraavan kaavion avulla:



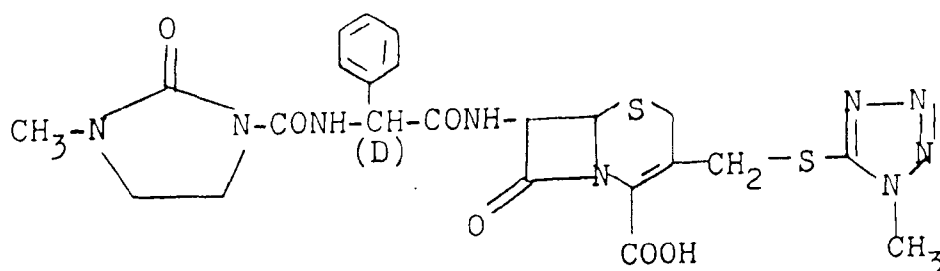
Yleiskaavan I mukaisina yhdisteinä mainittakoon erityisesti:

7-{D-α-[(2-okso-3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido}-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo:

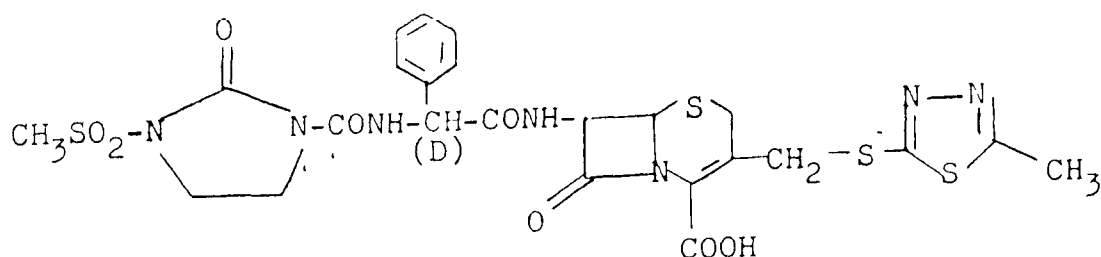


7-{D-α-[(2-okso-3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-

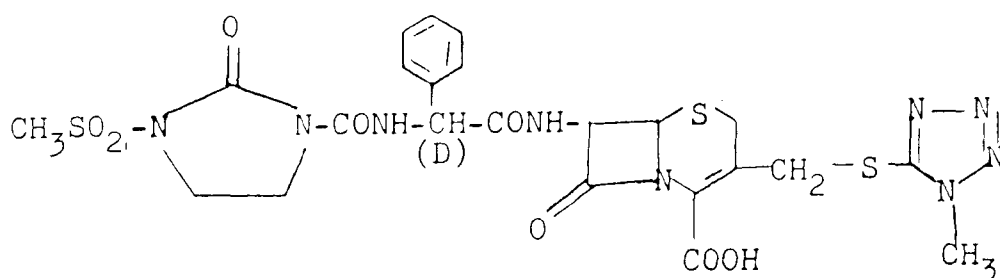
asetamido}-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo:



7-{D-α-[(2-okso-3-mesyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido}-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo:



7-{D-α-[(2-okso-3-mesyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyli-asetamido}-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo:



Erityisen ensisijaisia ovat tällöin yhdisteet 7-{D-α-[(2-okso-3-

metyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido³}-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo ja 7-{D-α-[(2-okso-3-mesyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido³}-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo.

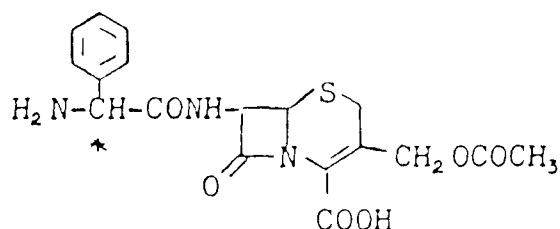
Edellä mainittujen myrkyttömien, farmaseuttisesti hyväksyttävien, kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloihin sisällytettäviä ovat happamen karboksyyli-ryhmän suolat, esim. natrium-, kalium-, magnesium-, kalsium-, aluminium- ja ammoniumsuolat, ja myrkyttömät substituoidut ammoniumsuolat amiinien, kuten di- ja trialkyyliamiinien (lähinnä C₁-C₄-alkyyli), prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin, N-bentsyyli-β-fenyylietyyliamiinin, N-metyyli- ja N-etyylimorfoliinin, l-efeeniamiinin, dehydroabietyyliamiinin, N,N'-bis-dehydroabietyylietyleenidiamiinin, N-pienalkyyli-piperidiinin ja muiden tavanomaisten lääkekemian yhteydessä käytettävien amiinien kanssa, esim. amiinien kanssa, joita on käytetty myös penisilliinien suolojen muodostamiseen.

Ensisijaisia kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja ovat natrium-suolat.

Kaikki yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden kidemuodot, suolat ja hydraattimuodot soveltuvat samalla tavalla tämän keksinnön tarkoittamassa mielessä bakteereja tuhoaviksi aineiksi. Siten tämän keksinnön tarkoittamassa mielessä bakteereja tuhoaviksi aineiksi soveltuvat samalla tavalla esimerkiksi vapaat hapot ja natriumsuolat sekä amorfisina että kiteisinä ja sekä vedettöminä että erilaisina hydraattimuotoina, esimerkiksi monhydraattina.

Yleiskaava II mukaisten lähtöaineiden valmistusta on selostettu esimerkeissä; niitä saadaan erään tyypillisen ehdotuksen mukaisesti seuraavalla tavalla:

Yhdisteiden, joiden kaava IV on:



IV

jossa C^{*}:llä on edellä mainittu merkitys tai niiden suolojen, esim. nat-

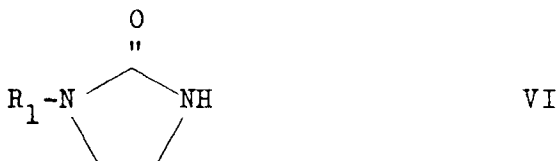
riumsuolojen annetaan reagoida suunnilleen ekvimoolimäärin yhdisteiden kanssa, joiden kaava V on:



jossa R_1 :llä on edellä mainittu merkitys ja W vastaa halogeenia erityisesti klooria, lämpötilojen ollessa lähinnä välillä $0-25^{\circ}\text{C}$, esim. jäähdyttämällä jää/vesi-seoksella. pH-arvo pidetään tällöin emästä, esim. trietyyliamiinia lisäten rajoissa noin 7,0-7,5. Liuottimena voidaan käyttää esim. 20-prosenttista (tilavuusosina) vesipitoista tetrahydrofuraania (THF). Sen jälkeen sekoitetaan kunnes tämän pH-arvon säilyttämiseksi ei tarvitse enää lisätä trietyyliamiinia. Sitten laimennetaan vedellä, pH säädetään tarvittaessa arvoon 7,0, pääosa tetrahydrofuraanista poistetaan rotaatiohaiduttimessa, jällelle jäänyt liuos pestään kerran etikkaesterillä, sitten sen päälle lisätään etikkaesterikerros, tehdään happameksi lisäämällä sekoittaen ja jäähdyttäen laimeata suolahappoa kunnes pH on 2,0, orgaaninen faasi erotetaan, vesifaasia ravistellaan vielä kerran perusteellisesti etikkaesterin kanssa ja sen jälkeen kyllästetyllä keittosuolaliuoksella pestyt yhdistetyt etikkaesteriuutteet kuivataan MgSO_4 :lla. Kuivausaineen poistamisen jälkeen laimennetaan samalla tilavuusmäärällä eetteriä ja sitten saostetaan kaavan II mukaisen yhdisteen natriumsuola lisäämällä noin 1-molaarista natrium-2-etyyliheksanoaatin eetteriliuosta (jossa on noin 10 % metanolia), suodatetaan ja kuivataan.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet ovat jo tunnettuja tai niitä saadaan tunnetuin menetelmin (vrt. esim. E.H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Academic Press, New York and London, 1972).

Kaavan V mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä saadaan tunnetuin menetelmin. Niitä voidaan valmistaa esim. tavalliseen tapaan antamalla heterosyklisen yhdisteiden, joiden yleiskaava VI on:



jossa R_1 :llä on edellä mainittu merkitys, reagoida esim. moolisuhteessa fosgeenin kanssa neutraaleissa orgaanisissa liuottimissa kuten esim. tetrahydrofuraanissa tai veden ja neutraalien orgaanisten liuottimien kuten esim. kloroformin seoksissa $0-25^{\circ}\text{C}$:n lämpötiloissa joko ilman emästä tai siten, että läsnä on moolisuhteessa emästä kuten esim. trietyyliamiinia, ja suorittamalla jatkokäsittely ja puhdistus tavalliseen tapaan.

Yleiskaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää tämän keksinnön puitteissa lähtöaineina kaikkina kiteisinä muotoina, hydraatteina, suoloina ja happamen karboksyyliiryhmän helposti lohkaistavissa olevina johdannaisina, kuten esim. helposti lohkaistavissa olevina estereinä, amideina tai hydratsideina.

2-metyyli-5-merkaptto-1,3,4-tiadiatsoli ja 1-metyyli-5-merkaptto-1,2,3,4-tetratsoli ovat tunnettuja yhdisteitä. Niiden valmistusta selostetaan esimerkiksi lehdessä J.prakt. Chem. 124, 275, (1930) tai belgialaisessa patentissa 804,264.

Yleiskaavan II mukaisten yhdisteiden ja 2-metyyli-5-merkaptto-1,3,4-tiadiatsolin tai 1-metyyli-5-merkaptto-1,2,3,4-tetratsolin välisessä keksinnön mukaisessa reaktiossa käytettäväksi liuottimeksi soveltuu ensisijaisesti vesi; reaktioväliaineiksi soveltuvat kuitenkin myös veden ja asetonin, tetrahydrofuraanin, dioksaanin, asetonitriilin, dimetyyliformamidin, isopropanolin, etanolin, dimetyylisulfoksidin tai muiden veden kanssa sekoittuvien liuottimien seokset tai tässä esitetyt liuottimet (yksinään tai seoksina) ilman vesilisäystä.

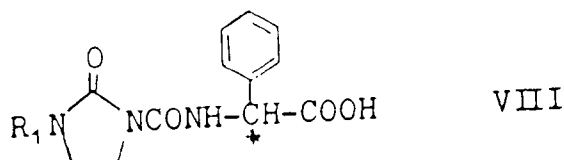
Keksinnön mukaisessa reaktiossa pH:ta voidaan vaihdella avarissa rajoissa, lisäämällä happoja tai emäksiä tai puskuriseoksia, esimerkiksi välillä 2-9, ensisijaisen pH-arvon ollessa 5.

Reaktiolämpötiloja voidaan vaihdella laajoissa rajoissa. Työ suoritetaan yleensä lämpötilan ollessa välillä noin $+20$ - noin 100°C , lähinnä välillä $50-80^{\circ}\text{C}$.

Kuten useimpien kemiallisten reaktioiden yhteydessä tässäkin tapauksessa voidaan käyttää korkeampia tai matalampia lämpötiloja kuin esimerkeissä mainittuja. Jos kuitenkin niissä mainitut arvot ylitetään huomattavasti, tapahtuu enenevässä määrässä sivureaktioita, jotka pienentävät saantoa tai vaikuttavat haitallisesti tuotteiden puhtauteen. Toisaalta liikaa alennetut reaktiolämpötilat pienentävät reaktionopeutta niin paljon, että saannot voivat pienentyä.

Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa, joskin myös normaalia alhaisemmassa tai korkeammassa paineessa. Suoritus tapahtuu yleensä normaalipaineessa.

kanssa joiden kaava VIII on:



jossa R_1 :llä ja C^* :llä on edellä mainittu merkitys, ja joiden karboksyyli-ryhmä aktivoidaan ensin peptidi-, penisilliini- ja kefalosporiinikemian yleisesti tunnetuin menetelmin ja tavoin. Aktivointi voi tapahtua esimerkiksi suorittamalla muuntaminen aktivoiduksi esteriksi, esimerkiksi p-nitrofenolia tai N-hydroksisukkiini-imidiä käyttäen, tai suorittamalla muuntaminen seka-anhydriksi, esimerkiksi antamalla yhdisteiden reagoida kloorimuurahaishappoesterien, pivaloyylikloridin, dimetyyliklooriformimidiumkloridin tai tetrametyyliklooriformamidiniumkloridin kanssa tai antamalla niiden reagoida karbodi-imidin kuten disykloheksyylikarbodi-imidin kanssa. Aktivointi voi kuitenkin tapahtua myös esimerkiksi muuttamalla yleiskaavan VIII mukaiset karbonihapot happohalogenideiksi tai atsideiksi.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on vähäisen myrkyllisyyden ohella voimakas mikrobeja tuhoava vaikutus. Nämä ominaisuudet mahdollistavat niiden käytön kemoterapeuttisina vaikutusaineina lääketieteen alalla sekä epäorgaanisten ja orgaanisten aineiden, erityisesti kaikenlaatuisten orgaanisten aineiden, esim. polymeerien, voiteluaineiden, värien, kuitujen, nahan, paperin ja puun, elintarvikkeiden ja veden konservointiaineina.

Keksinnön mukaiset vaikutusaineet tehoavat hyvin laajaan mikro-organismi-spektriin. Niiden avulla voidaan torjua esim. gram-negatiivisia ja gram-positiivisia bakteereja ja bakteerimaisia mikro-organismeja samoin kuin estää, lievittää ja/tai parantaa näiden taudinaiheuttajien aiheuttamia sairauksia.

Keksinnön mukaiset vaikutusaineet ovat erityisen tehokkaita bakteereja ja bakteerimaisia mikro-organismeja vastaan. Ne soveltuvat sen vuoksi erityisen hyvin ihmisten ja eläinten lääkitsemiseen hoidattaessa profylaktisesti ja kemiallischoidollisesti paikallisia ja systeemisiä infektioita, joita nämä taudinaiheuttajat aiheuttavat.

Näin voidaan esimerkiksi hoitaa ja/tai ehkäistä paikallisia ja/tai systeemisiä sairauksia, joita aiheuttavat seuraavat taudinaiheuttajat tai seuraavien taudinaiheuttajien seokset:

Micrococcaceae, kuten stafylokokit, esim. *Staphylococcus aureus*, *Staph.epidermidis*, *Staph.aerogenes* ja *Gaffkya tetragena* (*Staph.* = *Staphylococcus*);

Lactobacteriaceae, kuten streptokokit, esim. *Streptococcus pyogenes*, α - tai β -hemolysoivat streptokokit. (γ)-hemolysoimattomat streptokokit, *Str.viridans*, *Str. faecalis* (enterokokit), *Str. agalactiae*, *Str. lactis*, *Str.equi*, *Str. anaerobis* ja *Diplococcus pneumoniae* (pneumokokit) (*Str.* = *Streptococcus*);

Neisseriaceae, kuten neisseriat, esim. *Neisseria gonorrhoeae* (gonokokit), *N.meningitidis* (meningokokit), *N.catarrhalis* ja *N.flava* (*N.* = *Neisseria*);

Corynebacteriaceae, kuten korynebakteerit, esim. *Corynebacterium diphtheriae*, *C.pyogenes*, *C.diphtheroides*, *C.acnes*, *C.parvum*, *C.bovis*, *C.renale*, *C.ovis*, *C.murisepcticum*;

Enterobacteriaceae, kuten koli-ryhmän *Escherichiae*-bakteerit, *Escherichia*-bakteerit, esim. *Escherichia coli*, *Enterobacter*-bakteerit, esim. *E.aerogenes*, *E.cloacae*, *Klebsiella*-bakteerit, esim. *K.pneumoniae*, *K.ozzaenae*, *Erwiniae*, esim. *Erwinia spec.*, *Serratia*, esim. *Serratia marcescens* (*E.* = *Enterobacter*) (*K.* = *Klebsiella*), *Proteus*-ryhmän *Proteae*-bakteerit, *Proteus*, esim. *Proteus vulgaris*, *Pr. morganii*, *Pr.rettgeri*, *Pr. mirabilis* (*Pr.* = *proteus*), *Providencia*, esim. *Providencia sp.*, *Salmonelleae*, *salmonella*-bakteerit, esim. *Salmonella paratyphi A* ja *B*, *S typhi*, *S.enteritidis*, *S. cholerae suis*, *S.typhimurium* (*S.* = *Salmonella*), *Shigella*-bakteerit, esim. *Shigella dysenteriae*, *Sh. ambigua*, *Sh.flexneri*, *Sh.boydii*, *Sh.sonnei* (*Sh.* = *Shigella*);

Pseudomonadaceae, kuten *Pseudomonas*-bakteerit, esim. *Pseudomonas aeruginosa*, *Ps. pseudomallei* (*Ps.* = *Pseudomonas*), *Aeromonas*-bakteerit, esim. *Aeromonas liquefaciens*, *A.hydrophila* (*A.* = *Aeromonas*); *Sprillaceae*, kuten *Vibrio*-bakteerit, esim. *Vibrio cholerae*, *V. proteus*, *V.fetus* (*V.* = *Vibrio*), *Spirillum*-bakteerit, esim. *Spirillum minus*;

Parvobacteriaceae tai Brucellaceae, kuten *Pasteurelle*-bakteerit, esim. *Pasteurella multocida*, *Past.pestis* (*Yersinia*), *Past.pseudotuberculosis*, *Past.tularensis* (*Past.* = *Pasteurella*), *Brucella*-bakteerit, esim. *Brucella abortus*, *Br.melitensis*, *Br.suis* (*Br.* = *Brucella*), *Haemophilus*-bakteerit, esim. *Haemophilus influenzae*, *H.ducreyi*, *H. suis*, *H.canis*, *H.aegypticus* (*H.* = *Haemophilus*).

Bacteroidacea, kuten Bacteroides-bakteerit, esim. Bacteroides fragilis, B. serpens (B. = Bacteroides).

Bacillaceae, kuten aerobiset itiönmuodostajat, esim. Bacillus anthracis, B. subtilis, B. cereus (B. = Bacillus), anaerobiset itiönmuodostajaklostridit, esim. Clostridium perfringens, Cl. septicum, Cl. oedematiens, Cl. histolyticum, Cl. tetani, Cl. botulinum (Cl. = Clostridium).

Edellä esitetty taudinaiheuttajaluettelo on esitetty vain esimerkin vuoksi eikä sitä pidä käsittää millään tavoin keksintöä rajoittavaksi.

Sairauksina, joita voidaan ehkäistä, lievittää ja/tai parantaa keksinnön mukaisilla vaikutusaineilla, mainittakoon esimerkiksi:

Hengitysteiden ja nielun sairaukset:

Korvatulehdus, nielutulehdus, keuhkotulehdus, vatsakalvontulehdus, munuaisaltaan ja munuaisen tulehdus, rakkotulehdus, sydämen sisäkalvon tulehdus, systeemi-infektiot, keuhkoputkentulehdus, niveltulehdus.

Tämän keksinnön piiriin sisältyvät farmaseuttiset valmisteet, jotka myrkyttömien, neutraalien farmaseuttisesti sopivien kantajien ohella sisältävät yhtä tai useampaa keksinnön mukaista vaikutusainetta tai jotka on valmistettu yhdestä tai useammasta keksinnön mukaisesta vaikutusaineesta, samoin kuin menetelmät näiden valmisteiden valmistamiseksi.

Tämän keksinnön piiriin sisältyvät myös annosyksikkömuodossa olevat farmaseuttiset valmisteet. Tämä tarkoittaa, että valmisteet ovat yksittäisinä osina, esim. tabletteina, drageina, kapseleina, pillereinä, peräpuikkoina ja ampulleina, joiden vaikutusainepitoisuus vastaa yksittäisannoksen murto-osaa tai sen moninkertaa. Annostusyksiköt voivat sisältää esim. 1, 2, 3 tai 4 yksittäisannosta tai 1/2, 1/3 tai 1/4 yksittäisannoksesta. Yksittäisannos sisältää lähinnä sellaisen määrän vaikuttavaa ainetta, joka annetaan yhtenä annoskertana ja joka vastaa tavallisesti kokonaista päiväannosta, puolta tai kolmannesta tai neljännestä yhdestä päiväannoksesta.

Myrkyttömillä, neutraaleilla, farmaseuttisesti sopivilla kantajaineilla tarkoitetaan kiinteitä, puolikiinteitä tai nestemäisiä laimennusaineita, täyteaineita ja kaikenlaisia reseptiaineita.

Ensisijaisina farmaseuttisina valmisteina mainittakoon tabletit, drageet, kapselit, pillerit, rakeet, peräpuikot, liuokset, suspensiot ja emulsiot, pastat, salvat, geelit, kreemit, voiteet, jauheet ja suihkeet.

Tabletit, drageet, kapselit, pillerit ja rakeet voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavallisia täyteaineita kuten

a) täyte- ja jatkeaineita, esim. tärkkelystä, maitosokeria, ruoko-

sokeria, glukoosia, manniittia ja piihappoa,

b) sideaineita, esim. karboksimeetyyliselluloosaa, alginaatteja, gelatiineja, polyvinyylipyrrolidonia,

c) kosteutta säilyttäviä aineita, esim. glyseriiniä,

d) hajoittavia aineita, esim. agar-agar, kalsiumkarbonaattia ja natriumvetykarbonaattia,

e) liukenemista hiastavia aineita, esim. parafiinia ja

f) resorptiota joudattavia aineita, esim. kvaternäärisiä ammoniumyhdisteitä,

g) kostutusaineita, esim. setyylialkoholia, glyseriininimonostearaattia,

h) adsorptioaineita, esim. kaoliinia ja bentoniittia ja

i) luistoaineita, esim. talkkia, kalsium- ja magnesiumstearaattia ja kiinteitä polyetyleeniglykoleja tai kohdissa a)-i) esitettyjen aineiden seoksia.

Tabletit, drageet, kapselit, pillerit ja rakeet voivat olla päällystettyjä tavallisilla, tarvittaessa läpinäkymättömiksi tekeviä aineita sisältävillä päällysteillä ja kuorilla ja myös siten koottuja, että ne luovuttavat vaikutusaineen tai vaikutusaineita vain tai lähinnä määrättyssä suoliston osassa, mahdollisesti hidasteena, jolloin kuorrutusmateriaaleina voidaan käyttää esim. polymeerejä tai vahoja.

Vaikutusaine tai vaikutusaineet voivat tarvittaessa olla yhden tai useamman edellä mainitun kantajan kanssa myös mikrokapselimuodossa.

Peräpuikot voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavallisia vesiliukoisia tai veteen liukenemattomia kantajia, esim. polyetyleeniglykoleja, rasvoja, esim. kaakaorasvaa ja korkeampia estereitä (esim. C_{14} -alkoholien ja C_{16} -rasvahapon estereitä) ja näiden aineiden seoksia.

Salvat, pastat, kreemit ja geelit voivat sisältää vaikutusaineen tai -aineiden ohella tavallisia kantajia, esim. eläin- tai kasvisrasvoja, vahoja, paraffiineja, tärkkelystä, traganattia, selluloosajohdannaisia, polyetyleeniglykoleja, silikoneja, bentoniitteja, piihappoa, talkkia ja sinkkioksidia tai näiden aineiden seoksia.

Jauheet ja suihkeet voivat sisältää vaikutusaineen tai -aineiden ohella tavallisia kantaja-aineita, esim. maitosokeria, talkkia, piihappoa, aluminiumhydroksidia, kalsiumsilikaattia ja polyamidijauhetta tai näiden aineiden seoksia. Suihkeet voivat sisältää lisäksi tavallisia ponneaineita, esim. kloorifluorihiilivetyjä.

Liuokset ja emulsiot voivat sisältää vaikutusaineen tai -aineiden ohella tavallisia kantaja-aineita kuten liuottimia, liukenemista välittäviä aineita ja emulgaattoreita, esim. vettä, etyylialkoholia, isopropyli-alkoholia, etyylikarbonaattia, etyyliasetaattia, bentsyylialkoholia, bentsyylibentsoaattia, propyleeniglykolia, 1,3-butyleeniglykolia, dimetyyliformamidia, öljyjä, erityisesti puuvillasiemenöljyä, maapähkinäöljyä, maissinsiemenöljyä, oliiviöljyä, risiiniöljyä ja seesam-öljyä, glyseriiniä, glyseriiniformaalia, tetrahydrofurfuryylialkoholia, polyetyleeniglykoleja ja sorbitaanin rasvahappoestereitä tai näiden aineiden seoksia.

Parenteraalista antoa varten liuokset ja emulsiot voivat olla myös steriloituja ja veren suhteen isotoonisista.

Suspensiot voivat sisältää vaikutusaineen tai -aineiden ohella tavallisia kantaja-aineita kuten nestemäisiä laimentimia, esim. vettä, etyylialkoholia, propyleeniglykolia, suspendointiaineita, esim. etoksiloituja isostearyylialkoholeja, polyoksietyleenisorbiitti- ja sorbitaaniestereitä, mikrokiteistä selluloosaa, aluminiummetahydroksidia, bentoniittia, agar-agar ja traganttia tai näiden aineiden seoksia.

Mainitut reseptimuodot voivat sisältää myös väriaineita, säilytysaineita sekä makua ja hajua parantavia lisäaineita, esim. piparminttu- ja eukalyptusöljyä ja makeutusaineita, esim. sakkariinia.

Terapeuttisesti vaikuttavia yhdisteitä on oltava edellä mainituissa farmaseuttisissa valmisteissa lähinnä noin 0,1-99,5, lähinnä 0,5-95 painoprosenttia seoksen kokonaispainosta laskien.

Edellä esitetyt farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää paitsi keksinnön mukaisia vaikutusaineita myös muita farmaseuttisia vaikutusaineita.

Edellä esitettyjen farmaseuttisten valmisteiden valmistus tapahtuu tavalliseen tapaan tunnetuin menetelmin, esim. sekoittamalla vaikutusainetta tai -aineita kantajan tai kantajien joukkoon.

Tämän keksinnön piiriin sisältyy myös keksinnön mukaisten vaikutusaineiden samoin kuin yhtä tai useampaa keksinnön mukaista vaikutusainetta sisältävien farmaseuttisten valmisteiden käyttö ihmisten ja eläinten lääkitään edellä mainittujen sairauksien ehkäisemiseksi, lievittämiseksi ja/tai parantamiseksi.

Vaikutusaineita tai farmaseuttisia valmisteita voidaan applikoida paikallisesti, suun kautta, parenteraalisesti, vatsaontelonsisäisesti ja/tai peräaukon kautta, lähinnä parenteraalisesti, erityisesti laskimoon ja lihakseen.

Sekä ihmisten että myöskin eläinten lääkinnän yhteydessä on yleensä

osoittautunut edulliseksi, että haluttujen tulosten saavuttamiseksi keksinnön mukaista vaikutusainetta tai -aineita annetaan yhteensä noin 6- noin 800, lähinnä 15-300 mg kehon painon kiloa ja 24 tuntia kohden, tarvittaessa useana, esim. kolmena erillisenä antokertana. Yksittäisannos sisältää keksinnön mukaista vaikutusainetta tai vaikutusaineita lähinnä noin 2-noin 300, erityisesti 5-100 mg kehon painon kiloa kohden. Voi kuitenkin olla välttämätöntä poiketa mainituista annosmääristä riippuen hoidettavan kohteen lajista ja kehon painosta, sairauden laadusta ja vaikeusasteesta, valmisteen laadusta ja lääkeaineen applikoinnista sekä ajasta tai aikavälistä, jonka kuluessa anto tapahtuu. Eräissä tapauksissa voidaan siten tulla riittävän hyvin toimeen edellä mainittuja vaikutusainemääriä pienemmin määrin, kun taas toisissa tapauksissa edellä mainitut vaikutusainemäärät joudutaan ylittämään. Jokaisen ammattitaitoisen lääkärin on asiantuntemuksensa perusteella helppo päätellä kulloinkin tarvittavan optimaalisen vaikutusaineannoksen määrä ja applikointitapa.

Rehun lisäaineina käytettäessä uusia yhdisteitä voidaan antaa tavalliseen tapaan yhdessä reuhun tai rehuvalmisteiden kanssa tai juomaveden kanssa. Tällä tavalla voidaan ehkäistä gram-negatiivisten tai grampositiivisten bakteerien aiheuttama infektio ja niinikään parantaa rehun hyväksikäyttöä.

Uusilla kefalosporiineilla on erittäin voimakkaita bakteereja tuhoavia vaikutuksia, mikä on todettu in vivo-kokein ja in vitro-kokein, ja hyvä resorboituvuus suun kautta annettuna.

Vaikutusspektrin laajentamiseksi tai vaikutusasteen lisäämiseksi keksinnön mukaisia kefalosporiineja voidaan yhdistellä aminoglykosidi-antibioottien kuten gentamysiinin, kanamysiinin, sisomysiinin, amikasiinin tai tobramysiinin kanssa.

Keksinnön mukaisten kefalosporiinien tehokkuutta voidaan demonstroida esimerkiksi seuraavien in vitro- ja in vivo-kokeiden avulla:

a) In vitro-koe

Esimerkkien 1, 2 ja 3, kefalosporiineja, joita voidaan pitää tyypillisinä keksinnön mukaisten yhdisteiden edustajina, laimennettiin Müller-Hinton-ravintoliemellä lisäämällä 0,1 paino-% glukoosia kunnes pitoisuus oli 100 $\mu\text{g/ml}$. Kussakin ravintoliuoksessa oli 1×10^5 - 2×10^5 bakteeria millilitraa kohden. Tämän erän sisältäviä putkiloita haudottiin kutakin 24 tuntia ja sen jälkeen määritettiin sameusaste. Samentumattomuus ilmaisee vaikutuksen. Annostuksen ollessa 100 $\mu\text{g/ml}$ seuraavat bakteeriviljelmät olivat samentumattomia (sp. = species);

Klebsiella pneumoniae; Enterobacter aerogenes sp.;
 Providencia; Serratia marcescens; Escherichia coli BE;
 Salmonella sp.; Shigella sp.; Proteus, indolinegatiivinen ja indoliposi-
 tiivinen sp.; Pasteurella pseudotuberculosis; Brucella sp.; Haemophilus
 influenzae;
 Staphylococcus aureus 133; Neisseria catarrhalis sp.;
 Diplococcus pneumoniae sp.; Streptococcus pyogenes W.;
 Enterococcus sp.;
 Lactobacillus sp.; Corynebacterium diphtheriae gravis; Corynebacterium
 pyogenes M; Clostridium botulinum;
 Clostridium tetani.

b) In vivo-koe

Taulukosta 1 ilmenee erään keksinnön mukaisen kefalosporiinin, jota voidaan pitää tyypillisenä keksinnön mukaisena yhdisteenä, vaikutus jouk-
 koon bakteereja valkoisilla hiirillä suoritettussa eläinkokeessa. Valkoiset
 DF-kannan hiiret infektoitiin vatsaontelon sisäisesti kulloinkin ilmoitetul-
 la bakteerilajilla.

Taulukko 1

Eläinkoe valkoisilla hiirillä:

ED₅₀:n määrittäminen 24 tunnin kuluttua

Itiö	Esimerkkien 1 ja 2 kefalosporiinin annos milligrammoina kehon painon kiloa kohden (ihonalaisesti)
------	---

E.coli Neumann	1 x 200	} Esimerkki 1
Ps. aerug. W	4 x 150	
E.coli Neumann	1 x 100	
Klebsiella 63	2 x 50	

Hoito: 1 kerta: 30 minuuttia infektoinnin jälkeen
 2 kertaa: 30 min:n ja 90 min:n kuluttua infektoinnista
 4 kertaa: 30 min. infektoinnin jälkeen ja 2, 4 ja 6 tuntia
 infektoinnin jälkeen.

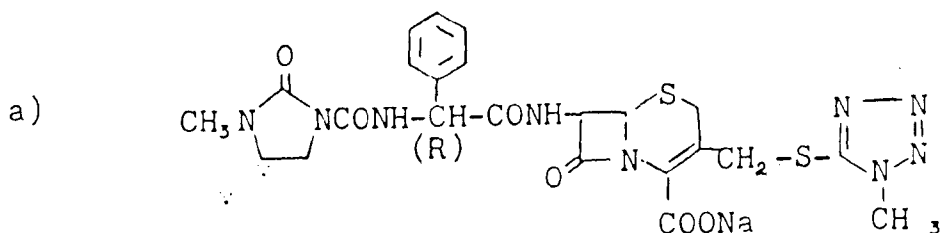
ED₅₀-annos on annos, jota käytettäessä 50 % infektoiduista eläimistä oli
 vielä elossa 24 tunnin kuluttua.

Kaavaa I vastaavien keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta selvennettä-
 koon seuraavien esimerkein:

Käytettyjen lyhennysten selitykset:

Sp.	= sulamispiste	Eetteri = dietyylieetteri
Etikkaesteri	= etikkahappoetyyliesteri	Mesylyli = metyyli-sulfonyyli
DMSO	= dimetyylisulfoksidi	

Kaikki prosentteina ilmoitetut saannot tarkoittavat % teor. määräs-
tä. Kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1

Seosta, jossa oli 2,0 paino-osaa natrium-7-{D- α -[(2-okso-3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido}-3-asetoksi-metyyli-kef-3-em-4-karboksylaattia, 0,67 paino-osaa l-metyyli-5-merkaptio-1,2,3,4-tetratsolia ja 20 tilavuusosaa l-molaarista fosfaattipuskuria (pH = 7) lämmitettiin, pH:n ollessa =5, typen suojaamana 5 tuntia 70°C:ssa, minkä jälkeen jäädytettiin huoneen lämpötilaan, pH säädettiin 7:ksi, uutettiin kerran 20-tilavuusosalla etikkaesteriä, joka heitettiin pois, ja sen jälkeen kun päälle oli lisätty 150 tilavuusosaa etikkaesteriä, pH-arvo säädettiin 2:ksi. Kefalosporiinihappo suodatettiin erilleen seoksessa olleesta sakasta ja pestiin sitten 50 tilavuusosalla etikkaesteriä. Happo liuotettiin pieneen määrään dimetyyliasetamidia, lisättiin 0,5 tilavuusosaa l-molaarista natrium-2-etyyliheksanoatin metanolipitoista eetteriliuosta ja eetteriä kunnes kefalosporiinin natriumsuola oli saostunut täydellisesti.

Saanto 1, fraktio: 13,5 %.

Edellä saatu etikkaesterifaasi erotettiin, pestiin kerran 50 tilavuusosalla vettä, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja lisättiin 2,5 tilavuusosaa l-molaarista natrium-2-etyyliheksanoatin metanolipitoista eetteriliuosta. Liuos haihdutettiin rotaatiohaiduttimessa öljymäiseksi, liuotettiin kaksinkertaiseen tilavuusmäärään metanolia ja tiputettiin voimakkaasti sekoittaen jääkylmään, 10 % metanolia sisältävään eetteriin. Suodatettiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin eksikaattorissa P_2O_5 :n päällä.

2. fraktio: kefalosporiinin natriumsuolan saanto 59 %.

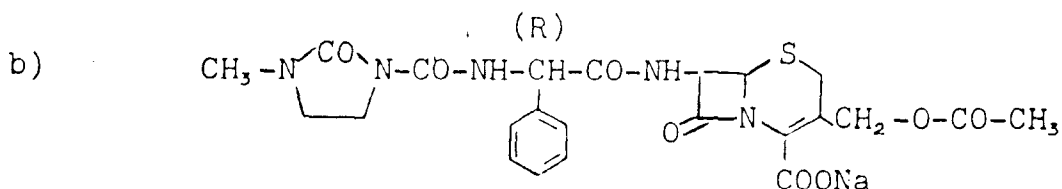
Kokonaissaanto, 1. + 2. fraktio, natrium-7-{D- α -[(2-okso-3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido}-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karboksylaattia: 72,5 %.

β -laktaamipitoisuus IR- ja NMR-spektrin mukaan: 75 %.

IR-piikit kohdilla:

3270, 1780, 1765, 1660, 1612, 1554, 1540, 1412, 1296 ja 1263 cm^{-1} (nujolissa). NMR-signaalit kohdilla:

τ = 2.3-2.8(5H); 4.25(1H); 4.45(1H), 4.95(1H); 5.8(2H); 6.0(3H); 6-6.8(6H) ja 7.15 ppm(3H) CD_3OD :ssä).



2,2 paino-osaa kefaloglyysiiniä liuotettiin 30 tilavuusosaan 80-prosenttista vesipitoista tetrahydrofuraania käyttämällä juuri tarvittava määrä trietyyliamiinia. Sen jälkeen lisättiin 20 $^{\circ}\text{C}$:ssa sekoittaen 0,85 paino-osaa 1-kloorikarbonyyli-2-okso-3-metyyli-imidatsolidiinia. Lisäämällä vastaavasti trietyyliamiinia pH pidettiin tällöin ja sen jälkeen arvossa 7,0. Sekoittamista jatkettiin sen jälkeen kunnes pH:n pitämiseksi 7,0:ssa ei tarvinnut enää lisätä trietyyliamiinia (noin 1 tunti). Sitten laimennettiin samalla tilavuusmäärällä vettä, pH säädettiin 6,5:ksi, tetrahydrofuraani poistettiin vakuuissa, jälle jääneen vesiliuoksen päälle kaadettiin eetterin ja etikkahappoetyyliesterin seosta (1:1), lisättiin sekoittaen ja lievästi jäähdyttäen happoa kunnes pH oli 2, orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja kefalosporiinin natriumsuola saostettiin noin 1-molaarisella natrium-2-etyyliheksanoatin metanolipitoisella eetteriliuoksella. Natriumsuola saostui geelimäisenä mut-

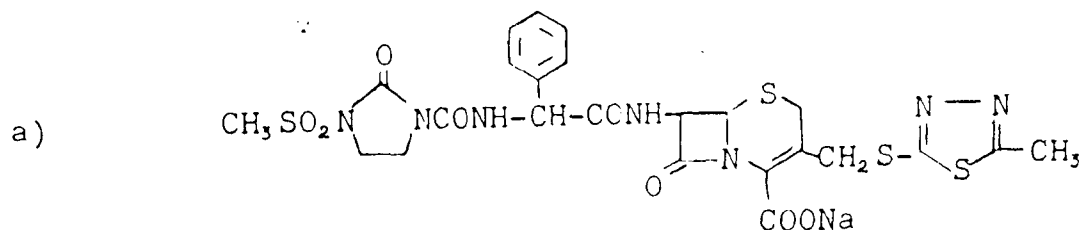
ta suodatettavissa olevana sakkana. Eetterillä suoritettun pesun jälkeen kuivattiin eksikaattorissa.

Saanto: 2,1 paino-osaa natrium-7-{D- α -[(3-metyyli-2-okso-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido}-3-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karboksylaattia.

β -laktaamipitoisuus: noin 75 %.

IR-piikit karbonyylialueessa 1780, 1720, 1650, 16, 10 ja 1540 cm^{-1} nujolissa. NMR-signaalit kohdilla $\tau = 2,4-2,8$ (5H); 4,15-4,35 (1H); 4,9-5,2 (4H); 6,2-6,8 (6H); 7,2 (3H) ja 7,95 ppm (3H).

Esimerkki 2



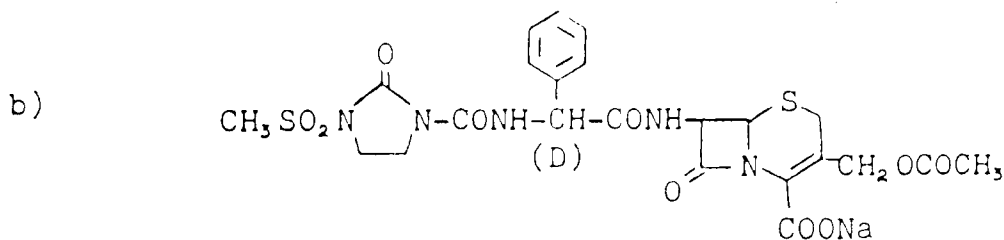
Tätä kefalosporiinia valmistettiin 1,23 paino-osasta natrium-7-{D- α -[(3-okso-3-mesyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido}-3-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karboksylaatti ja 0,66 paino-osasta 2-metyyli-5-merkaptol-3,4-tiadiatsolia esimerkissä la) selostetulla tavalla.

Natrium-7-{D- α -[(2-okso-3-mesyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido}-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli)-tio-metyyli]-kef-3-em-4-karboksylaatin saanto: 64 %.

β -laktaamipitoisuus IR- ja NMR-spektrien perusteella: 85 %.

IR-piikit kohdilla 3350, 3270, 1780, 1745, 1655, 1595, 1520, 1342 ja 1155 cm^{-1} (nujolissa).

NMR-signaalit kohdilla $\tau = 0,7$ (1H); 1,15 (1H); 2,3-3,0 (5H); 4,1-4,6 (2H); 5,1 (1H); 5,5 (2H); 6,1 (4H); 6,6 (3H); 6,3-6,9 (2H) ja 7,34 ppm (3H) (DMF- d_7 :ssä).

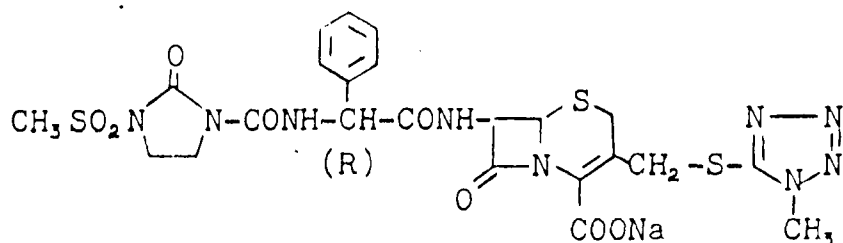


Natrium-7-{D- α -[(2-okso-3-mesyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyli-

amino]-fenyyliasetamido}-3-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karboksylaattia valmistettiin esimerkissä 1b) selostetulla tavalla 1,3 paino-osasta kefalogliysiini-dihydraattia ja 0,77 paino-osasta 1-kloorikarbonyyli-2-okso-3-mesyyli-imidatsolidiinia 71 %:n saannoin.

IR-piikit kohdilla 3230, 1760, 1727, 1654, 1598, 1518, 1250, 1230, 1157, 1120 ja 973 cm^{-1} . NMR-signaalit kohdilla τ = 2,3-2,7 (m, 5H); 4,25+4,95 (AX, 1H+1H); 4,4 (s, 1H); 5,1 (d, 2H); 6,05 (s, 4H); 6,6 (m, 5H) ja 7,9 ppm (3H).

Esimerkki 3



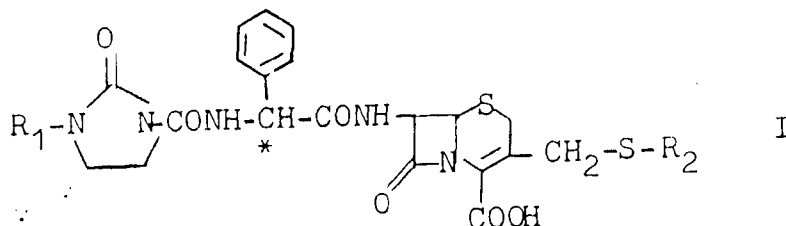
Tätä kefalosporiinia valmistettiin esimerkissä 1a) selostetulla tavalla 2,0 paino-osasta natrium-7-{D- α [(2-okso-3-mesylyl-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido}-3-asetoksimetyyli-kef-3-em-4-karboksylaattia ja 0,4 paino-osasta 1-metyyli-5-merkaptol-1,2,3,4-tetratsolia 50 %:n saannoin.

Natrium-7-{D- α [(2-okso-3-mesylyl-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido}-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tio-metyyli]-kef-3-em-4-karboksylaatti-pitoisuus: 93 % IR- ja NMR-spektrien perusteella.

IR-piikit kohdilla 3270, 1770, 1740, 1715, 1655, 1598, 1512, 1348, 1245, 1160, 1120, 967, 753 ja 696 cm^{-1} (nujolissa). NMR-signaalit kohdilla τ = 0,75 (1H); 1,15 (1H); 2,3-2,9 (5H); 4,15-4,5 (2H); 5,1 (1H); 5,6 (2H); 6,07 (3H); 6,15 (4H); 6,55 (2H) ja 6,6 ppm (3H).

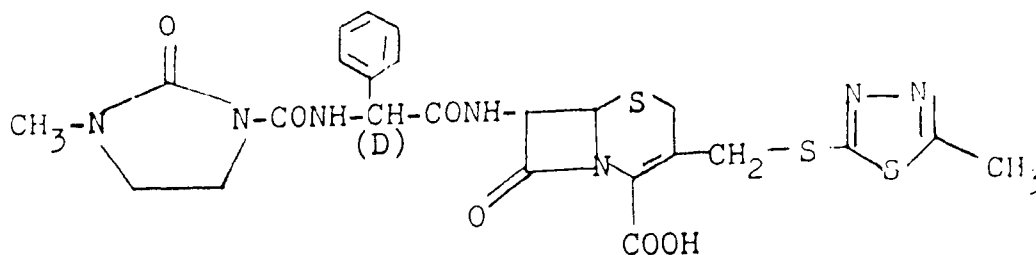
Patenttivaatimukset:

1. Kefalosporiinit, joiden kaava I on:



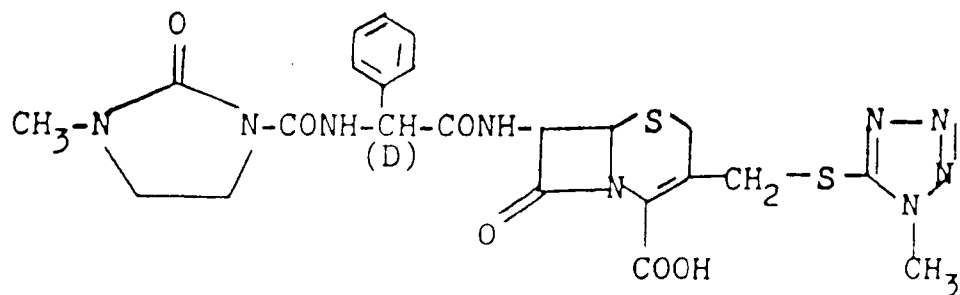
jossa R_1 vastaa metyyliä tai metyyლისulfonyyliä ja R_2 vastaa 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyliä tai 1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyliä ja jotka kiertokeskuksen C^* suhteen voivat esiintyä molempina mahdollisina konfiguraatioina R ja S ja näistä aiheutuvien diastereomeerien seoksina, ja niiden myrkyttömät, farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

2. 7-{D- α -[(2-okso-3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido}-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-4-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



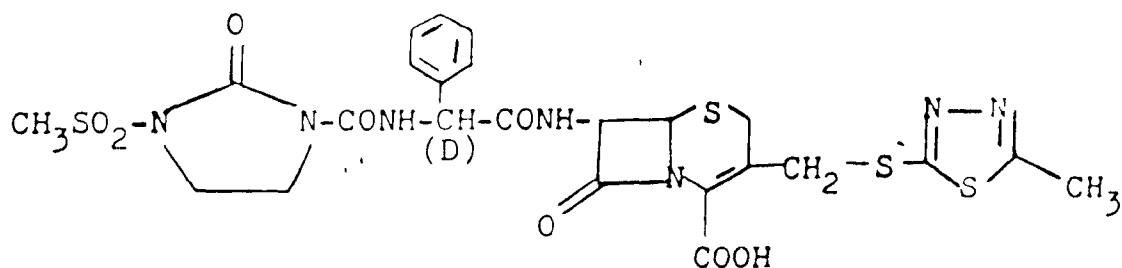
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

3. 7-{D- α -[(2-okso-3-metyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliasetamido}-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



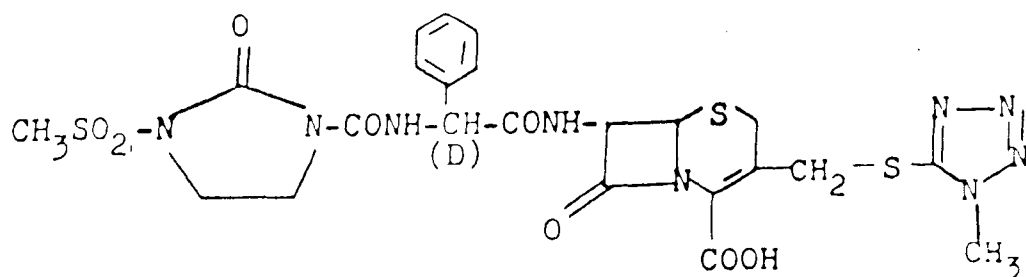
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

4. 7-{D- α -[(2-okso-3-mesyylä-imidatsolidin-1-yyli)karbonyyliamino]-
fenyyliasetamido}-3-[(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-
3-em-4-karbonihappo



ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

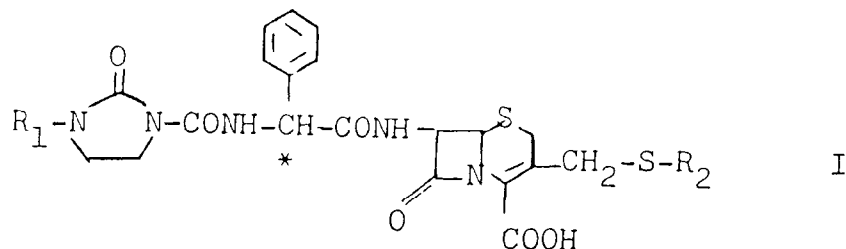
5. 7-{D- α -[(2-okso-3-mesyyli-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-fenyyliaasetamido}-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-kef-3-em-4-karbonihappo



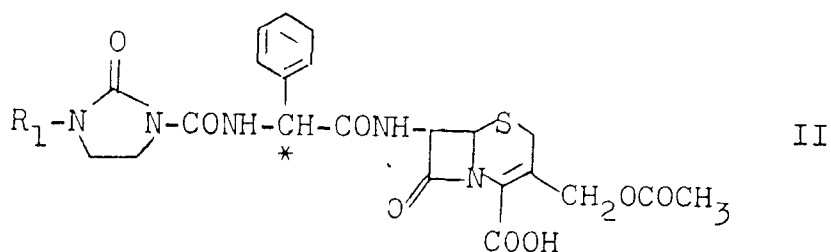
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

6. Patenttivaatimusten 1-5 mukaisten yhdisteiden natriumsuolat.

7. Menetelmä kefalosporiinien, joiden kaava I on:

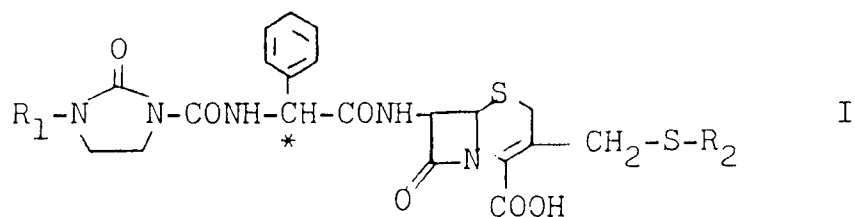


jossa R_1 vastaa metyyliä tai metyylisulfonyyliä ja R_2 vastaa 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyliä tai 1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyliä, ja jotka kiertokeskuksen C^* suhteen voivat esiintyä molempina mahdollisina konfiguraatioina R ja S ja niistä aiheutuvien diastereomeerien seoksina, ja niiden myrkyttömien, farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden, joiden kaava II on:

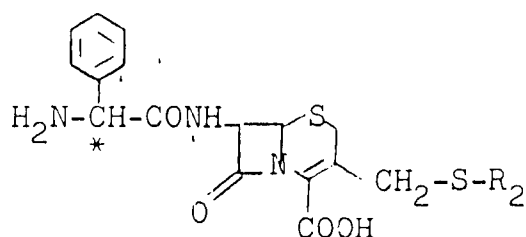


jossa R_1 :llä ja C^* :llä on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida 2-metyyli-5-merkaptol-1,3,4-tiadiatsolin tai 1-metyyli-5-merkaptol-1,2,3,4-tetratsolin kanssa vedessä, vesipitoisissa liuottimissa tai vedettömissä liuottimissa pH:n ollessa välillä 2-9 ja 20-100°C:n lämpötilassa ja saadut kefalosporiinit muutetaan haluttaessa vapaiksi hapoiksi tai myrkyttömiksi, farmaseuttisesti hyväksyttäviksi suoloiksi.

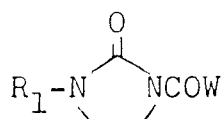
8. Menetelmä kefalosporiinien, joiden kaava I on:



jossa R_1 vastaa metyyliä tai metyyლისulfonyyliä ja R_2 vastaa 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyliä tai 1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyliä, ja jotka kiertokeskuksen C^* suhteen voivat esiintyä molempina mahdollisina konfiguraatioina R ja S ja näistä aiheutuvien diastereomeerien seoksina, ja niiden myrkyttömien, farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden, joiden kaava III on:



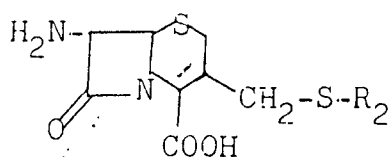
jossa R_2 :lla ja C^* :llä on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joiden yleiskaava V on:



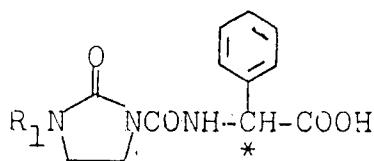
jossa R_1 :llä on edellä mainittu merkitys, ja W vastaa halogeenia, vedetömissä tai vesipitoisissa liuottimissa tai vedessä emäksen läsnäollessa, ja tällöin saatavat kefalosporiinit muutetaan haluttaessa myrkyttömiksi, farmaseuttisesti hyväksyttäväiksi suoloikseen.

9. Menetelmä kaavan I mukaisten kefalosporiinien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden, joiden kaava VII on:

VII



jossa R_2 :lla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joiden yleiskaava VIII on



VIII

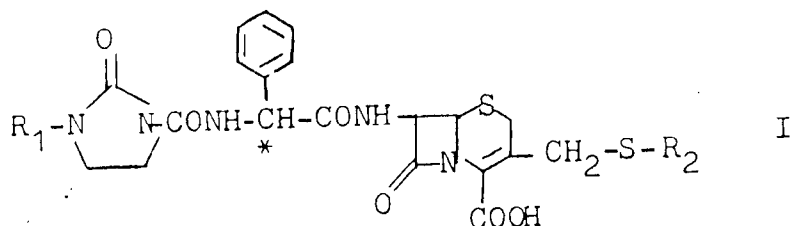
jossa R_1 :llä ja C^* :llä on edellä mainittu merkitys.

10. Lääkeaineet, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät ainakin yhtä patenttivaatimusten 1-6 mukaista kefalosporiinia.

11. Menetelmä bakteereja tuhoavien aineiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimusten 1-6 mukaisia kefalosporiineja sekoitetaan neutraalien, myrkyttömien, farmaseuttisesti sopivien kantajien joukkoon.

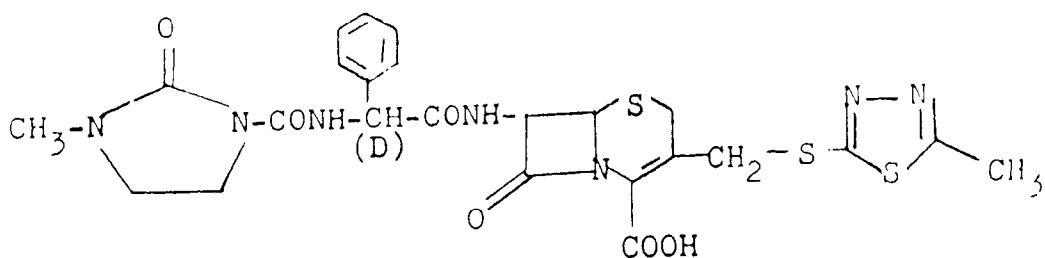
Patentkrav:

1. Kefalosporiner med formeln I:



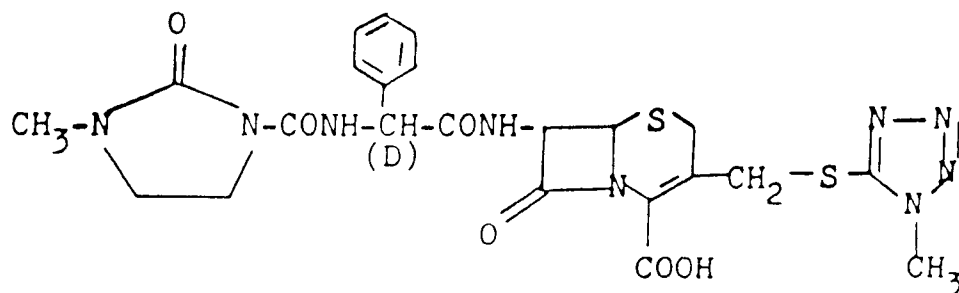
vari R_1 står för metyl eller metylsulfonyl och R_2 står för 2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl eller 1-metyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, och vilka med avseende på kiralitetscentrum C^* kan föreligga i de bägge möjliga konfigurationerna R och S och som blandningar av de därav resulterande diastereomererna, jämte deras giftfria, farmaceutiskt fördragbara salt.

2. 7-{D- α -[(2-oxo-3-metyl-imidazolidin-1-yl)-karbonylamino]-fenylacetamido}-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl)-tiometyl]-kef-3-em-4-karbonsyra



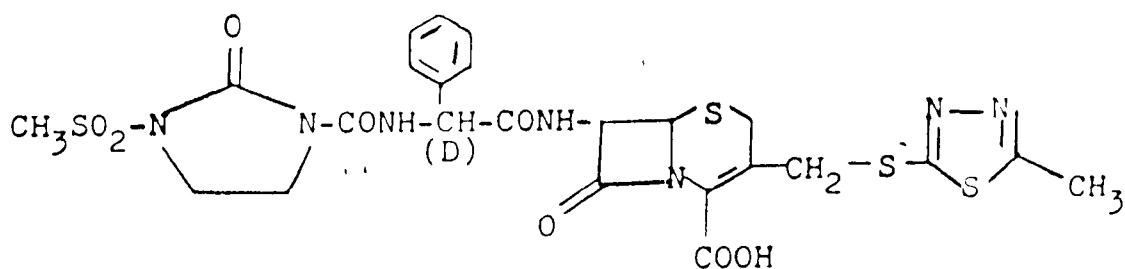
och dess farmaceutiskt fördragbara salt.

3. 7-{D- α -[(2-oxo-3-metyl-imidazolidin-1-yl)-karbonylamino]-fenylacetamido}-3-[(1-metyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-tiometyl]-kef-3-em-4-karbonsyra:



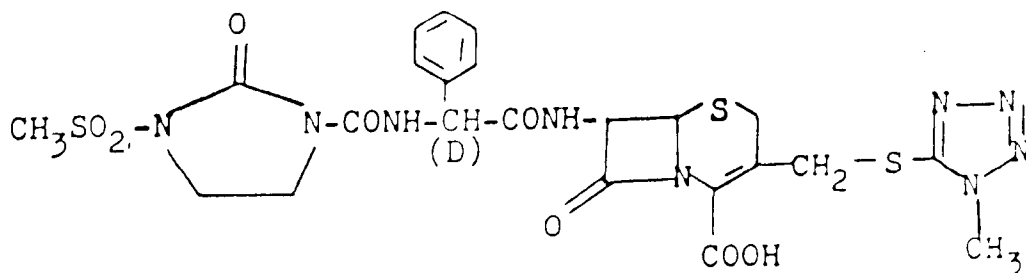
och dess farmaceutiskt fördragbara salt.

4. 7-{D-α-[(2-oxo-3-mesyl-imidazolidin-1-yl)-karbonylamino]-fenyl-acetamido}-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl)-tiometyl]-kef-3-em-4-karbon-syra



och dess farmaceutiskt fördragbara salt.

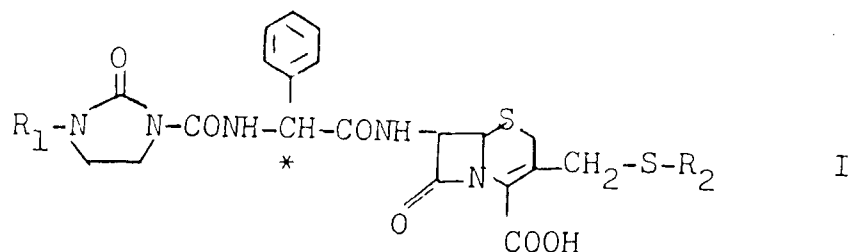
5. 7-{D-α-[(2-oxo-3-mesyl-imidazolidin-1-yl)-karbonylamino]-fenyl-acetamido}-3-[(1-metyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-tiometyl]-kef-3-em-4-karbon-syra



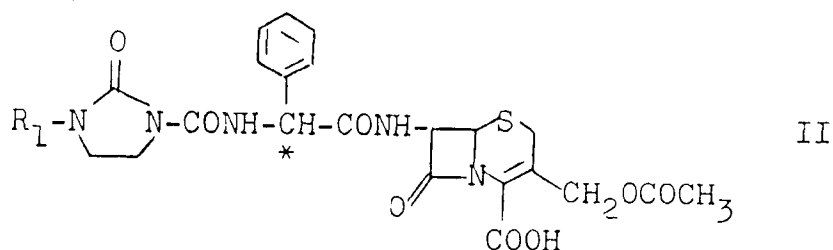
och dess farmaceutiskt fördragbara salt.

6. Natriumsalten av föreningarna enligt patentkraven 1-5.

7. Förfarande för framställning av kefalosporiner med formeln I:

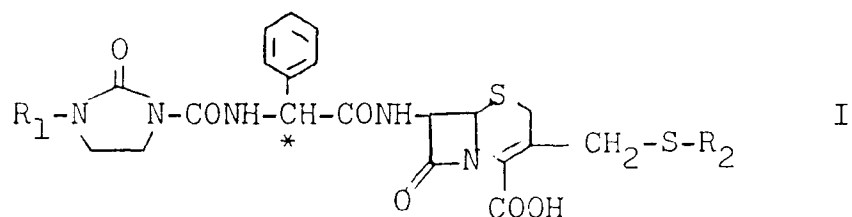


vari R_1 står för metyl eller metylsulfonyl och R_2 står för 2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl eller 1-metyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, och vilka med avseende på kiralitetscentrum C^* kan föreligga i de bägge möjliga konfigurationerna R och S och som blandningar av de därav resulterande diastereomererna, jämte deras giftfria, farmaceutiskt fördragbara salt, k ä n - n e t e c k n a t därav, att man omsätter föreningar med formeln II:

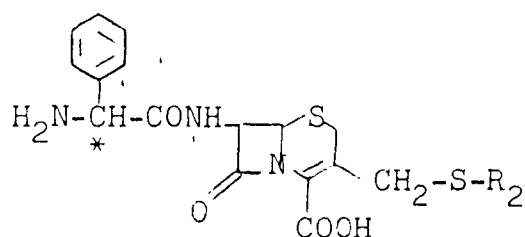


vari R_1 och C^* har ovan angivna betydelse, med 2-metyl-5-merkapto-1,3,4-tiadiazol eller 1-metyl-5-merkapto-1,2,3,4-tetrazol i vatten, vattenhaltiga lösningsmedel eller i vattenfria lösningsmedel vid ett pH-värde från 2-9 och vid en temperatur från 20-100°C och överför de erhållna kefalosporinerna eventuellt i de fria syrorna eller i giftfria, farmaceutiskt fördragbara salter.

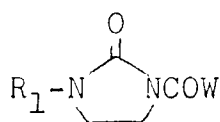
8. Förfarande för framställning av kefalosporiner med formeln I:



vari R_1 står för metyl eller metylsulfonyl och R_2 står för 2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl eller 1-metyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl, och vilka med avseende på kiralitetscentrum C^* kan föreligga i de bägge möjliga konfigurationerna R och S och som blandningar av de därav resulterande diastereomererna, jämte deras giftfria, farmaceutiskt fördragbara salt, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man omsätter föreningar med formeln III:



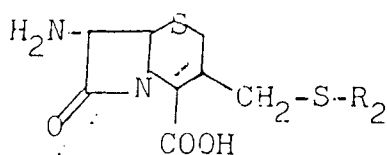
vari R_2 och C^* har ovan angivna betydelse, med föreningar med den allmänna formeln V:



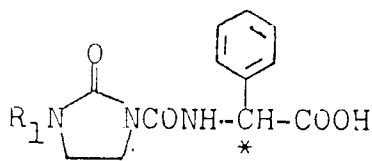
vari R_1 har ovan angivna betydelse och W står för halogen, i vattenfria eller vattenhaltiga lösningsmedel eller i vatten i närvaro av en bas och överför de därvid erhållna kefalosporinerna eventuellt i deras giftfria, farmaceutiskt fördragbara salt.

9. Förfarande för framställning av kefalosporiner med formeln I, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter föreningar med formeln VII:

VII



vari R_2 har ovan angivna betydelse, med föreningar med den allmänna formeln VIII:



VIII

vari R_1 och C^* har ovan angivna betydelse.

10. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller åtminstone ett kefalosporin enligt patentkraven 1-6.

11. Förfarande för framställning av antibakteriella medel, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar kefalosporiner enligt patentkraven 1-6 med inerta, giftfria, farmaceutiskt lämpliga bärarmaterial.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patent-

ansökningar: 1791/74, 750417, 753333, 761806, 761807

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja - Ansökningspublikationer,

utläggnings- och patenskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland 14 2.514.019 0070 501/24

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muuta julkaisuja: - Andra publikationer:

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

1.9.1980

John Leimu

Allekirjoitus