

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11) 185 934

A bejelentés napja: (22) 81. 07. 02.

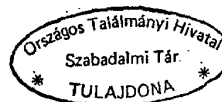
(21) (1934/81

A bejelentés elsőbbsége:

(33)
US:(32)
80. 07. 03.(31)
(165,822)

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 09. 28.

Megjelent: (45) 1988. 04. 29.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 501/46

Feltaláló(k): (72)

BERGES David Alan, vegyész, Phoenixville, DUNN George Lawren-
ce, vegyész, Wayne, US

Szabadalmaz: (73)

Smithkline BECKMANN Corporation, Philadelphia,
US

(54)

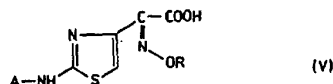
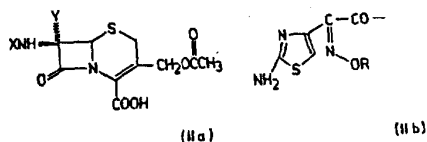
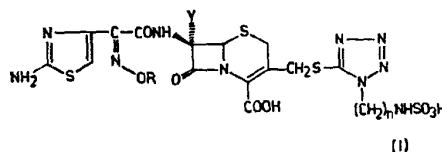
ELJÁRÁS CEFEM-KARBONSAV-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű cefem-karbonsav-származékok – e képletben R 1–4 szénatomos alkilcsoportot, Y hidrogénatomot, n 1 és 4 közötti számot, a határértékeket is beleértve, képvisel – előállítására.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy valamely (IIa) általános képletű vegyületet – a képletben X hidrogénatomot vagy egy (IIb) általános képletű csoportot képvisel, Y és R jelentése megegyezik az (I) általános képletnél adott meghatározás szerintivel – valamely (III) általános képletű vegyülettel – ahol n jelentése megegyezik az (I) általános képletnél megadott meghatározás szerintivel – vagy ennek valamely sójával reagáltatnak, és ha a (IIa) általános képletű kiindulási vegyületben X helyén hidrogénatom áll és Y jelentése a fenti, akkor a kapott (IV) általános képletű reakcióterméket – ahol Y és n jelentése a fentivel egyező – valamely (V) általános képletű vegyülettel – ahol R jelentése megegyezik az (I) általános képlet alatt adott meghatározás szerintivel és A hidrogénatomot, vagy valamely amino-védőcsoportot képvisel – vagy ennek valamely acilezésre alkalmas vagy aktivált származékával reagáltatják, és az adott esetben jelenlévő védőcsoportot eltávolítják.

Az új cefalosporin-származékok erős hatásúak Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokkal szemben és az ismert cefalosporinokénál jobb farmakokinetikus tulajdonságokat mutatnak.



A találmány tárgya eljárás új, baktériumellenes aktivitású cefem-karbonsav-származékok előállítására. A találmány kiterjed az új cefem-karbonsav-származékokat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is. A találmány szerinti eljárással előállítható új cefem-karbonsav-származékokat az jellemzi, hogy a 7-helyzetben egy 2-(amino-tiazolil)-2-(alkoxi-imino)-acetamidocsoportot, a 3-helyzetben pedig egy szulfamino-alkil-csoporttal helyettesített tetrazolil-tiometil-csoportot tartalmaznak.

A találmány szerinti eljárást úgy végezzük, hogy valamely (IIa) általános képletű vegyületet – e képletben X hidrogénatomot vagy egy (IIb) általános képletű csoportot képvisel, Y és R jelentése megegyezik az (I) általános képletnél adott meghatározás szerintivel – valamely (III) általános képletű vegyülettel – ahol n jelentése megegyezik az (I) általános képletnél megadott meghatározás szerintivel – vagy ennek valamely sójával reagáltatunk és ha a (IIa) általános képletű kiindulási vegyületben X helyén hidrogénatom áll és Y jelentése a fenti, akkor a kapott (IV) általános képletű reakcióterméket – ahol Y és n jelentése a fentivel egyező – valamely (V) általános képletű vegyülettel – ahol R jelentése megegyezik az (I) általános képlet alatt adott meghatározás szerintivel és A hidrogénatomot vagy valamely amino-védőcsoportot képvisel – vagy ennek valamely acilezésre alkalmas vagy aktivált származékával reagáltatjuk, és az adott esetben jelenlévő védőcsoportot eltávolítjuk.

A találmány szerinti eljárással előállítható új cefem-karbonsav-származékok (a továbbiakban cefalosporin-származékok) erős baktériumellenes aktivitást mutatnak Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok széles skálájával szemben. Emellett ezek az új vegyületek az ismert hasonló származékokénál jobb farmakokinetikus tulajdonságokkal rendelkeznek.

Eddig is ismeretesek voltak már a 7-helyzetben különféle 2-oximino-acetamid-szubsztituenseket tartalmazó cefalosporin-származékok. Így a 4 066 762 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás oly cefalosporin-származékokat ismert, amelyek egy furil-oximino-acetamidocsoportot és egy tetrazolil-tiometil-csoportot tartalmaznak szubsztituensként. Ez utóbbiakban a tetrazol-rész egy szulfoalkil- (alk-SO₃H), szulfamil-alkil (alk-SO₂NH₂), szulfamino-alkil- (alk-NH-SO₃H), vagy metil-szulfamido-alkil-csoporttal (alk-NH-SO₂-CH₃) van helyettesítve.

Ismertet a korábbi irodalom már 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-azin-metoxi-imino-acetamidocsoporttal helyettesített cefalosporin-származékokat is. Így a 4 152 432 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás a 2-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetamido]-cefalosporánsavat ismerteti. Ugyanezt az acilcsoportot, továbbá a 3-helyzetben egy helyettesített tetrazolil-tiometil-csoportot tartalmazó cefalosporin-származékokat ír le a 865 632 és a 853 545 sz. belga szabadalmi leírás. Az e leírásokban ismertetett vegyületek sorában szerepel a 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(1-szulfometil-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-karbonsav is.

A találmány szerinti eljárással előállítható új -cefalosporin-származékok a csatolt rajz szerinti (I) általános képlettel jellemezhetők; e képletben R 1–4 szénatomos alkilcsoportot, Y hidrogénatomot, n 2 és 5 közötti számot (az említett határértékeket beleértve) képvisel.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű új cefalosporin-származékok sorában különösen előnyösek azok, amelyek R helyén metilcsoportot tartalmaznak és amelyekben n = 2. A rajzon megadott (I) általános szerkezeti képlet úgy értendő, hogy egyaránt kiterjed az oximino-csoport szín- illetve Z-konfigurációjára is. Bár a szín-izomerek általában előnyösebbek, mert ezek mutatják a legjobb biológiai tulajdonságokat, a termékek tartalmazhatnak a szín-izomer mellett kis mennyiségű anti-izomert is, a kémiai előállítási eljárás során bekövetkező izomerizáció következtében.

A találmány szerinti eljárás kiterjed az új (I) általános képletű cefalosporin-származékok hidrátjainak és gyógyászati szempontból elfogadható sóinak az előállítására is. A vegyületek oldatban létezhetnek ikerionos alakban is, só alakjában azonban nagyobb a stabilitásuk. Ezért a találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű cefalosporin-származékokat előnyösen só alakjában különítjük el az előállítási reakcióelegyekekből. E vegyületek savakkal vagy bázisokkal képezett sói egyaránt könnyen előállíthatók az ilyen célokra alkalmas, jól ismert eljárásokkal.

Minthogy az (I) általános képletű vegyületek két savas csoportot tartalmaznak, mono- vagy di-sók vagy ezek elegyei egyaránt előállíthatók. Az ilyenfajta vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói szakmabeliek számára jól ismertek; példaképpen megemlíthetők az alkálifémsók, mint a nátrium- vagy káliumsók, az alkáliföldfémsók, mint a kalciumsók, továbbá az ammóniumsók, valamint a szerves aminosavakkal, például prokainnal vagy dibenzil-etiléndiaminnal képezett sók. Emellett ezek a vegyületek savaddíciós sókat is képezhetnek az aminocsoporton, ezek előállítása szintén a találmány körébe tartozik. Ilyen savaddíciós sók képezhetők mind szervetlen, mind szerves savakkal; az előállítható savaddíciós sók savkomponense például maleinsav, fumársav, benzoésav, aszkorbinsav, pamoésav, borostyánkősav, 5,5'-metilén-diszalicilsav, metánszulfonsav, etándiszulfonsav, ecetsav, oxálsav, propionsav, borkősav, szalicilsav, citromsav, glukonsav, aszparaginsav, sztearinsav, palmitinsav, itakonsav, glikolsav, p-amino-benzoésav, glutaminsav, benzolszulfonsav, sósav, hidrogén-bromid, kénsav, ciklohexil-szulfaminsav, foszforsav vagy salétromsav lehet. Az ilyen savaddíciós sók hidrát-alakban is létezhetnek.

Az új (I) általános képletű vegyületek önmagukban ismert eljárási műveletekkel állíthatók elő oly módon, hogy a csatolt rajz szerinti (II) általános képletű cefalosporin-származékok acetoxi-csoportját a megfelelő (III) általános képletű szulfamino-alkil-tetrazolil-merkaptánnal való reagáltatás útján ez utóbbi vegyület maradékára cseréljük ki. Azt a említett (II) és (III) általános képletű vegyületekben R, Y és n jelentése megegyezik az (I) általános

képlet alatt adott meghatározás szerintivel. A szakmabeliek számára jól ismertek azok a reakciókörművények és műveleti módszerek, amelyekkel az acetoxi-csoport említett kicserélése végrehajtható; általában pufferezett vizes oldatban vagy szerves oldószer-rendszerekben dolgozunk, vö. például: Flynn: Cephalosporins and Penicillins – Chemistry and Biology, Academic Press, New York, 1972, továbbá 3 278 531 és 4 144 391 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások.

Előállíthatók továbbá az új (I) általános képletű vegyületek a (IV) általános képletű vegyületekből is; e vegyületek 7-amino-cefem-csoportját az aminos csoporton valamely (V) általános képletű vegyülettel vagy annak valamely reakcióképes származékával acilezzük. E képletekben R, Y és n jelentése megegyezik az (I) általános képlet alatt adott meghatározás szerintivel, A pedig egy az aminocsoport átmeneti megvédésére alkalmazott védőcsoportot képvisel. Ezt az acilezési reakciót az ilyen műveletek esetében szokásos ismert módszerekkel folytathatjuk le. A karboxilcsoport aktiválására ugyan csak ismert módszereket alkalmazhatunk, például e csoport vegyes anhidriddé, savkloriddá vagy aktívált észterre történő átalakítása útján.

A találmány szerinti eljárás (II) – (V) általános képletű vegyületei legnagyobb részét ismert termékek; ezek, valamint az irodalomban még le nem írt analóg vegyületek a 4 118 491 és 4 152 432 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módszerekkel állíthatók elő.

A fentebb ismertetett reakciók során szükségessé válhat az amino-, hidroxil- és/vagy karboxilcsoportok alkalmas védőcsoportok segítségével történő átmeneti megvédése. Erre a célra számos, a szakmában ismert és az irodalomban leírt védőcsoport alkalmazható. Az adott esetben előnyös védőcsoportok megfelelő megválasztása és az ezekkel való dolgozás a szakmában járatos vegyész számára nem jelent nehézséget.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek a Gram-pozitív és Gram-negatív mikroorganizmusok széles skálája ellen alkalmazhatók antibakteriális szerekként. Így például a 7-[szin-2-metoxiimino-2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido]-3-[1-(2-szulfamino-etil)-tiazol-5-il-tiometil]-3-cefem-4-karbonsav-dinátrium-só – (A) vegyület – a szokásos in vitro szűrővizsgálatok során különösen a Gram-negatív baktériumok, közöttük a béta-laktamáz-termelő baktériumok ellen mutat igen nagy aktivitást. Az alábbi 1. táblázatban megadjuk az (A) vegyület számos különféle baktériummal szembeni minimális gátló koncentrációját (MIC); összehasonlításként megadjuk egy jelenleg kereskedelmi forgalomban levő cefalosporin-származék (cefamandol), valamint a 7-[szin-2-metoxiimino-2-(2-amino-2-tiazolil)-acetamido]-cefalosporánsav (cefatoxim) ugyane baktériumokkal szembeni minimális gátló koncentrációját is.

Az (A) vegyület nagy antibakteriális aktivitást mutat a szokásos in vivo kísérleti módszerekkel egéren is. Az alábbi 2. táblázatban megadjuk az említett új (A) vegyület, valamint az összehasonlításként alkalmazott ismert cefamandol és cefatoxim ED₅₀-értékeit, Staphylococcus aureus és Escherichia coli baktériumtörzsekkel szemben.

Emellett – amint ezt fentebb már említettük – a találmány szerinti új vegyületek, így az (A) vegyület is meglepően jó farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek. Így például az (A) vegyület csúcs-szérumszintje, a beadás után 2 órával mutatott szérumszint, valamint a hatóanyag felezési ideje számottevően jobb az ismert cefatoxim és cefamandol megfelelő értékeinél. Az erre vonatkozó kísérleti adatokat (egéren, 20 mg/kg hatóanyag-adatokkal) az alábbi 3. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat

	Minimális gátló koncentráció, µg/ml															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	Staph. aureus HH 127	Staph. aureus 671	Staph. aureus 674	Strep. faecalis HH 34 358	E. coli SK & F 12 140	E. coli 804	Kleb. pneumoniae SK & 4200	Kleb. pneumoniae SK & 1200	Kleb. pneumoniae 982 *	P. mirabilis PM-444	Pseudo aeruginosa HH 63	Serratia marcescens ATCC 13 880	Proteus morgani 179	Enterobacter aerogenes ATCC 13 048	Enterobacter cloacae 921	Pseudo. aeruginosa 647
Cefatoxim	1,6	0,4	0,8	> 100	≤ 0,1	0,2	≤ 0,1	≤ 0,1	0,2	≤ 0,1	6,3	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	3,1
(A) vegyület	6,3	3,1	6,3	> 100	≤ 0,1	0,4	≤ 0,1	≤ 0,1	1,6	≤ 0,1	12,5	≤ 0,1	≤ 0,1	0,2	0,2	6,3
Cefaman- dol	1,6	6,3	≤ 0,1	25	0,8	> 100	1,6	0,4	> 100	0,4	> 100	12,5	1,6	1,6	3,1	> 100

*) β-laktamáz-termelő

2. táblázat
ED₅₀-értékek (mg/kg)

Hatóanyag	S. aureus HH 127	E. coli 12 140
(A) vegyület	21	0,4
cefamandol	2,2 ^{x)}	0,9 ^{x)}
cefatoxim	10,5	<0,2

^{x)} reprezentatív érték

3. táblázat

Egér (20 mg/kg)	(A) vegyület	cefa- toxim	cefa- mandol
csúcs-szérumszint (µg/ml)	78	25	34
szérumszint 2 óra után (µg/ml)	52	<1	1
felezési idő (perc)	114	27	12
kinyerés vizeletből, %	24	13	45
kötődés humán szérumfehérjéhez, %	70	39	61

A találmány szerinti eljárással előállítható új (I) általános képletű cefalosporin-származékok az ilyenfajta cefalosporin-származékok esetében ismert módszerekkel dolgozhatók fel gyógyászati készítményekké. Az új hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítményeket belsőleg adjuk be a kezelendő egyéneknek baktériumos fertőzések gyógykezelése vagy megelőzése céljából. A gyógyszerkészítményeket előnyösen injektálható alakban állítjuk elő és parenterális úton adjuk be. A hatóanyagok napi adagja 1 g és 8 g között lehet; ezt az adagot egyszerre vagy 2–5 részre elosztva adhatjuk be a kezelendő személyeknek.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati kiviteli módjait közelebbről az alábbi példák szemléltetik; megjegyzendő azonban, hogy a találmány köre semmilyen szempontból nincsen e konkrét példák tartalmára korlátozva.

1. példa

7β-[szin-2-Metoxiimino-2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido]-3-[1-(2-szulfamino-etil)-tetrazol-5-il-tiometil]-3-cefem-4-karbonsav

2,3 g (5 mmól) 7-[szin-2-metoxiimino-2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido]-cefalosporánsavat és 1,25 g (4,6 mmól) 1-(2-szulfamino-etil)-tetrazol-5-tiol-dinátriumsót 0,4 g nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmazó 30 ml vízben keverés közben 4,5 óra hosszat melegítünk 65 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután eredeti térfogatának felére pároljuk be és pH-értékét szilárd nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadásával 6,8-ra állítjuk be. Az így kapott elegyet egy „XAD-7” nem-ionos polimergyantát (Rohm and Haas) tartalmazó, 50,5 mm átmérőjű és 50,5 cm magas oszlopon kromatografáljuk; eluálószerként vizet alkalmazunk. 20 ml térfogatú frakciókat fogunk fel az ibolyántúli fényt elnyelő anyag megjelenése után. Az első eluátu-

mokban a reagálatlan tiol jelenik meg, majd ezt követően kapjuk a cím szerinti terméket tartalmazó frakciókat. Ezeket a frakciókat egyesítjük, vákuumban kis térfogatra pároljuk be, majd liofilizálással nyerjük ki a kívánt terméket (1,15 g). Az így kapott terméket 8 ml vízben oldjuk és „BioGel-P-2” gélt (Bio-Rad Laboratories) tartalmazó, 50,05 mm átmérőjű és 106,6 mm magas oszlopon kromatografáljuk; eluálószerként vizet alkalmazunk, 3 percenként 13 ml áramlási sebességgel. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat vékonyréteg-kromatográfiával (szilikagél, 70:30:3 arányú diklórmetán-metanol-hangyasav eleggyel) azonosítjuk; ezeket a frakciókat egyesítjük, kis térfogatra bepároljuk és liofilizálással elkülönítjük a terméket. Ily módon 940 mg cím szerinti vegyületet kapunk dinátriumsó alakjában (az elméleti hozam 31,2%-a). Op.: 225–230 °C.

MMR (D₂O): 7,05 (s, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,6–4,2 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,75–3,25 (m, 4H) ppm.

IR (nujol): 3,1–2,8, 5,69, 6,02, 6,27, 6,56, 8,5, 9,65 µ.

Elemi analízis a C₁₇H₁₈N₁₀O₈S₄Na · 2H₂O ösz-szegképletre:

számított: C% = 29,14, H% = 3,26, N% = 20,10; talált: C% = 29,26, H% = 3,74, N% = 21,06.

A fent megadottnál nagyobb hozammal kapjuk ezt a terméket, ha a fent leírt reakció során a tetrazol-tiol-dinátriumsót 50%-os feleslegben alkalmazuk. A tiol feleslegét kromatográfiai módszerekkel távolíthatjuk el a termék mellől. Az „XAD-7” oszlopon végzett kromatografálás után a termék 85–90% tisztaságú. Ha sztirol-divinilbenzol-típusú, 10–16%-os hálós-kötésű, erősen bázisos anioncserélő gyantán is kromatografálunk a „Bio-Rad-P-2” oszlopon történő kromatografálás előtt, akkor körülbelül 95%-os tisztaságú terméket kapunk.

2. példa

Ha az 1. példában leírt módon dolgozunk, de az ott említett tiol helyett egyenértékű mennyiségű 1-(3-szulfamino-propil)-tetrazol-5-tiolt, illetőleg 1-(5-szulfamino-pentil)-tetrazol-5-tiolt alkalmazunk, akkor az alábbi termékeket kapjuk dinátriumsó alakjában:

7β-[szin-2-metoxiimino-2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido]-3-[1-(3-szulfamino-propil)-tetrazol-5-il-tiometil]-3-cefem-4-karbonsav;

7β-[szin-2-metoxiimino-2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido]-3-[1-(5-szulfamino-pentil)-tetrazol-5-il-tio-metil]-3-cefem-4-karbonsav.

3. példa

Ha az 1. példában leírt eljárással 7β-[szin-2-metoxiimino-2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido]-7α-metoxi-cefalosporánsavat reagáltatunk 1-(2-szulfamino-etil)-tetrazol-5-tiollal, akkor terméként 7β-[szin-2-metoxiimino-2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido]-7α-metoxi-3-[1-(2-szulfamino-etil)-

tetrazol-5-il-tiometil]-3-cefem-4-karbonsav-dinatriumsót kapunk.

Hasonlóképpen, ha a fent említett cefalosporán-sav-származékkal a fenti tiol helyett 1-(3-szulfamino-propil)-tetrazol-5-tiolt illetőleg 1-(5-szulfamino-pentil)-tetrazol-5-tiolt reagáltatunk, akkor az alábbi termékeket kapjuk:

7β-[szin-2-metoxiimino-2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido]-7α-metoxi-3-[1-(3-szulfamino-propil)-tetrazol-5-il-tiometil]-3-cefem-4-karbonsav-dinatriumsó;

7β-[szin-2-metoxiimino-2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido]-7α-metoxi-3-[1-(5-szulfamino-pentil)-tetrazol-5-il-tiometil]-3-cefem-4-karbonsav-dinatriumsó.

4. példa

1,75 g (2,5 mmól) 7-[szin-2-metoxiimino-2-(2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-acetamido)-cefalosporánsavat és 0,63 g (2,3 mmól) 1-(2-szulfaminoetil)-tetrazol-5-tio-dinatriumsónak 15 ml vízzel készült oldatát – amely 0,2 g nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmaz – 65 °C hőmérsékleten tartunk 4 óra hosszat erőteljes keverés közben. A reakcióelegyet liofilizáljuk és a liofilizátumhoz 5 ml hideg hangyasavat adunk. A kapott elegyet ezután 20 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 5 percen keresztül koncentrált sósavat csepegtetünk az elegyhez. A reakcióelegyet 3 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 25 ml vízzel meghígítjuk; nátrium-hidrogén-karbonáttal az elegy pH-ját 6,8-ra állítjuk, a kapott elegyet kromatográfiás úton tisztítjuk az 1. példában leírtak szerint. Ily módon 7β-[szin-2-metoxiimino-2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido]-3-[1-(2-szulfamino-etil)-tetrazol-5-il-tiometil]-3-cefem-4-karbonsavat kapunk.

5. példa

Parenterális beadásra alkalmas gyógyszerkészítményeket oly módon állítunk elő, hogy a találmány szerinti eljárással előállítható hatóanyagot steril sóoldatban oldjuk. Így például az 1. példa szerinti cefalosporin-származékot injektálható adagonként 1 g mennyiségben oldjuk 2 ml steril sóoldatban.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű cefem-karbonsav-származékok – e képletben R 1–4 szénatomos alkilcsoportot, Y hidrogénatomot, n 1 és 4 közötti számot, a határértékeket is beleértve, képvisel, *azzal jellemezve*, hogy valamely (IIa) általános képletű vegyületet – e képletben X hidrogénatomot vagy egy (IIb) általános képletű csoportot képvisel, Y és R jelentése megegyezik az (I) általános képletnél adott meghatározás szerintivel – valamely (III) általános képletű vegyülettel – ahol n jelentése megegyezik az (I) általános képletnél megadott meghatározás szerintivel – vagy ennek valamely sójával reagáltatunk, és ha a (IIa) általános képletű kiindulási vegyületben X helyén hidrogénatom áll és Y je-

lentése a fenti, akkor a kapott (IV) általános képletű reakcióterméket – ahol Y és n jelentése a fentivel egyező – valamely (V) általános képletű vegyülettel – ahol R jelentése megegyezik az (I) általános képlet alatt adott meghatározás szerintivel és A hidrogénatomot vagy valamely amino-védőcsoportot képvisel – vagy ennek valamely acilezésre alkalmas vagy aktivált származékával reagáltatjuk, és az adott esetben jelenlévő védőcsoportot eltávolítjuk. (Elsőbbsége: 1981. július 2.)

2. Eljárás az (I) általános képletű cefem-karbonsav-származékok – e képletben R 1–4 szénatomos alkilcsoportot, Y hidrogénatomot, n 1 és 4 közötti számot, a határértékeket is beleértve, képvisel, *azzal jellemezve*, hogy valamely (IIa) általános képletű vegyületet – e képletben X hidrogénatomot vagy egy (IIb) általános képletű csoportot képvisel, Y és R jelentése megegyezik az (I) általános képletnél adott meghatározás szerintivel – valamely (III) általános képletű vegyülettel – ahol n jelentése megegyezik az (I) általános képletnél megadott meghatározás szerintivel – vagy ennek valamely sójával reagáltatunk, és ha a (IIa) általános képletű kiindulási vegyületben X helyén hidrogénatom áll és Y jelentése a fenti, akkor a kapott (IV) általános képletű reakcióterméket – ahol Y és n jelentése a fentivel egyező – valamely (V) általános képletű vegyülettel – ahol R jelentése megegyezik az (I) általános képlet alatt adott meghatározás szerintivel és A hidrogénatomot képvisel – vagy ennek valamely acilezésre alkalmas vagy aktivált származékával reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1980. július 3.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja az R helyén metilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű cefalosporin-származékok előállítására – ahol a képletben Y és m jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos – *azzal jellemezve*, hogy R helyén metilcsoportot tartalmazó (IIa) illetőleg (V) általános képletű kiindulási vegyületet alkalmazunk – e képletben A jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos. (Elsőbbsége: 1981. július 2.)

4. A 3. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja az Y helyén hidrogénatomot és R helyén metilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű cefalosporin-származékok előállítására – a képletben n értéke 1 és 4 közötti egész szám – *azzal jellemezve*, hogy az Y helyén hidrogénatomot, illetőleg az R helyén metilcsoportot tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1981. július 2.)

5. A 4. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja az Y helyén hidrogénatomot és R helyén metilcsoportot tartalmazó olyan cefalosporin-származékok előállítására, amelynek (I) általános képletében n=2, *azzal jellemezve*, hogy olyan (IIa), (III) és adott esetben (V) általános képletű kiindulási vegyületeket alkalmazunk, amelyek képletében R jelentése metilcsoport, Y és A jelentése hidrogénatom, továbbá X és Y jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos. (Elsőbbsége: 1981. július 2.)

6. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja 7β-[szin-2-metoxiimino-2-(2-amino-4-tiazolil)-acetamido]-3-[1-(2-szulfamino-etil)-tetrazol-5-il-tiometil]-3-cefem-4-karbonsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 7β-[szin-2-metoxiimino-2-(2-

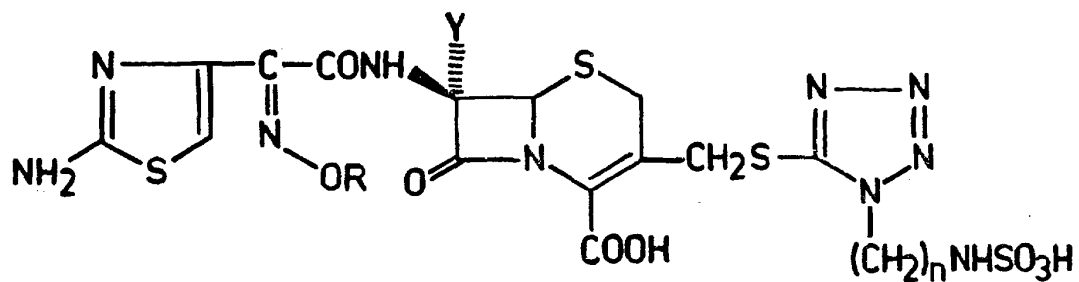
-amino-4-tiazolil)-acetamido]-cefalosporánsavat 1-(2-szulfamino-etil)-tetrazol-5-tiollal reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1980. július 3.)

7. Eljárás antibakteriális hatású gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű cefem-karbonsav-származékot – ahol R 1–4 szénatomos alkil-csoport, Y hidrogénatomot, n 1–4 közötti egész számot jelent – a gyógyászatan ismert segédanyagokkal és vivőanyagokkal elkeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1981. július 2.)

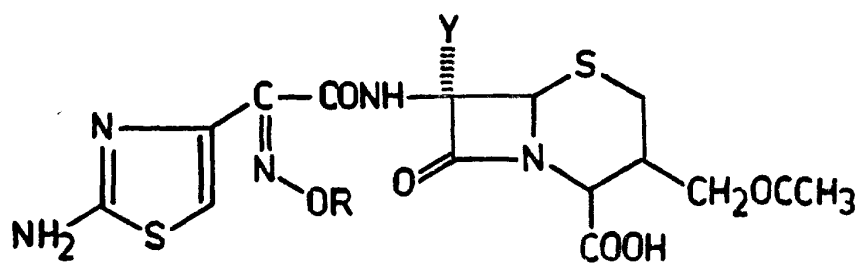
8. Eljárás antibakteriális hatású gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű cefem-karbonsav-származékot – ahol R 1–4 szénatomos alkil-csoport, Y hidrogénatomot, n 1–4 közötti egész számot jelent – a gyógyászatan ismert segédanyagokkal és vivőanyagokkal elkeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1980. július 3.)

2 db ábra

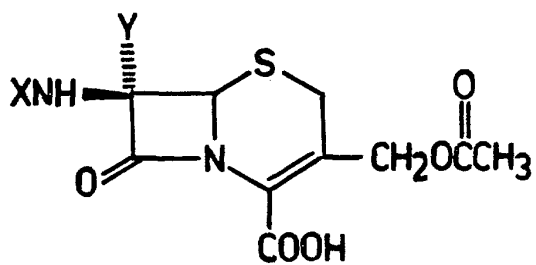
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877670/09)
88-0645 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató



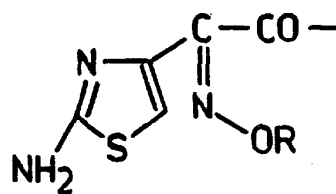
(I)



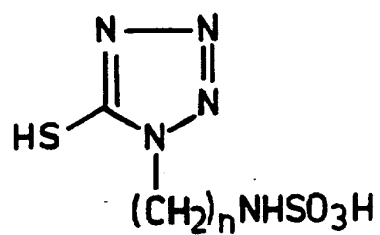
(II)



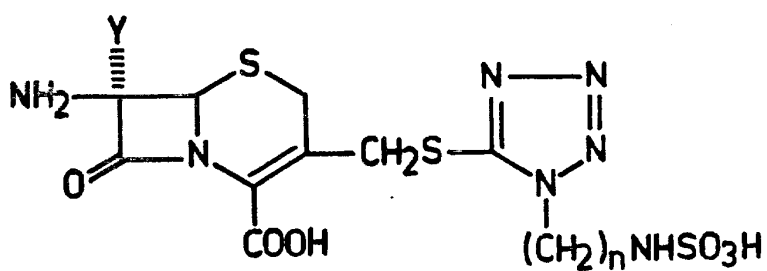
(IIa)



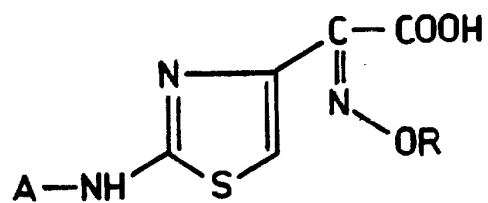
(IIb)



(III)



(IV)



(V)