

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 195 664

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

B

A bejelentés napja: (22) 86. 01. 13.

(21) (164/86)

A bejelentés elsőbbsége:

(33)

JP

(32)

85. 01. 14.

85. 04. 11.

85. 08. 09.

(31)

(3 181/85)

(75 333/85)

(174 326/85)

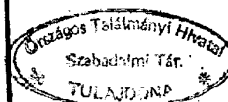
A közzététel napja: (41) (42) 1987. 03. 30.

Megjelent: (45) 89. 12. 08.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄

C 07 D 501/46

A 61 K 31/545



Feltaláló(k): (72)

YAMAUCHI Hiroshi, Sakura-mura, SUGIYAMA Isao, Yatabe-machi, SAITO Isao, Sakura-mura, NOMOTO Seiichiro, Ushiku-machi, KAMIYA Takashi, Yatabe-machi, MACHIDA Yoshimasa, Sakura-mura, NEGI Shigeto, Yatabe-machi, JP

Szabadalmaz: (73)

Eisai Co., Ltd., Tokió, JP

(54)

ELJÁRÁS CEFEM-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET TARTALMAZO GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek — a képletben

Y jelentése CH—csoport vagy nitrogénatom,

R¹ jelentése alkil- vagy alkinilcsoport vagy karboil- vagy karbamoil- vagy ciklopropilcsoporttal helyettesített alkilcsoport,

R² jelentése hidroxilcsoport, alkilcsoport, hidroxilcsoporttal helyettesített alkilcsoport vagy karbamoilcsoport,

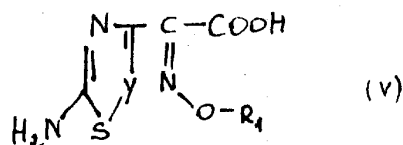
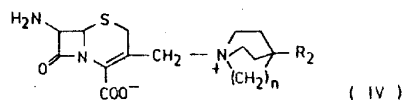
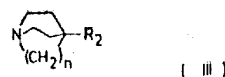
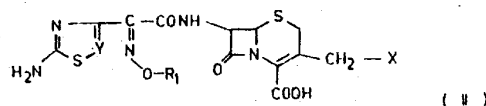
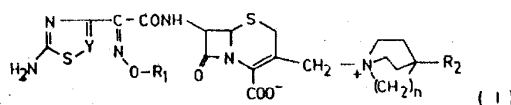
n értéke 1 vagy 2 —
jellemző, hogy

a) a (II) általános képletű vegyületet — a képletben

X jelentése halogénatom —, amely vegyületben az aminocsoport vagy a karboxilcsoport védőcsoporttal védett, (III) általános képletű vegyülettel reagáltatják és a védőcsoportot eltávolítják,

b) a (IV) általános képletű vegyületet, amely vegyületben a -COO⁻-csoport védőcsoporttal védett, (V) általános képletű vegyülettel, amely vegyületben az aminocsoport védőcsoporttal védett vagy a vegyületnek a karboxilcsoporton képzett reakcióképes származékával reagáltatják és a védőcsoportot eltávolítják.

A találmány szerinti vegyületek antibakteriális hatásúak.



A találmány tárgya eljárás új antibakteriális hatású cefem-származékok és az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Ismert számos olyan vegyület, amely a cefem-váz 7-es helyzetében helyettesített tiadiazol-acetamido- vagy helyettesített tiazolil-acetamido-csoportot tartalmaz. Ilyen vegyületeket ismertetnek a 11600/1980., 105689/1980., 24389/1982., 81493/1982., 4789/1983., 41887/1983., 59992/1983., 149296/1981., 102293/1977. 116492/1977., 125190/1977., 154786/1979., 192394/1982., 219292/1984., 97982/1985., 197693/1985., 231683/85. számú japán közrebocsátási iratok.

A 219292/1984., 197693/1985. és a 231683/1985. számú japán közrebocsátási iratokban a 7β -(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(metoxi-imino-acetamido)-3-cephem-4-karboxilátot írják le. Ezt a vegyületet azonban a klinikai gyakorlatban nem lehet használni, mivel akut toxicitása 100 mg/kg ennél kisebb, így erősen toxikus.

A találmányunk szerint előállított, 3-as helyzetben a (VIII) általános képletű csoporttal helyettesített vegyületek kiváló antibakteriális hatásúak. A (VIII) általános képletben

n értéke 1 vagy 2, és

R₂ jelentése hidroxil-, rövid szénláncú alkil-, hidroxil-csoporttal helyettesített rövid szénláncú alkil- vagy karbamoilcsoport.

A találmány szerint előállított vegyületeket az (I) általános képlet jellemzi. Ebben a képletben

n értéke 1 vagy 2,

Y jelentése CH-csoport vagy nitrogénatom,

R₁ jelentése rövid szénláncú alkil- vagy alkinilcsoport vagy karboxil-, karbamoil- vagy ciklopropil-csoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport, és

R₂ jelentése hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport vagy karbamoilcsoport.

R₁ jelentésében a rövid szénláncú alkilcsoport például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, terc-butil- vagy szek-butil-csoport, a rövid szénláncú alkinilcsoport például propargilcsoport. R₁ jelentésében a karboxilcsoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport például karboxi-metil-, 2-karboxi-etil-, 3-karboxi-propil-, 1-karboxi-etil- vagy 1-karboxi-1-metil-etil-csoport. A karbamoilcsoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport R₁ jelentésében például karbamoil-metil-, 2-karbamoil-etil-, 3-karbamoil-propil-, 1-karbamoil-1-metil-etil-, 1-karbamoil-etil-csoport. R₁ jelentésében a ciklopropilcsoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport, például ciklopropil-metil- vagy 2-ciklopropil-etil-csoport.

R₂ jelentésében a hidroxilcsoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport például hidroxil-metil-, 2-hidroxil-etil-, 1-hidroxil-etil- vagy 3-hidroxil-propil-csoport.

R₂ jelentésében a rövid szénláncú alkilcsoport például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil- vagy terc-butil-csoport.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek az (a) képletű molekuláriszinek megfelelően szin-izomerként (Z) és anti-izomerként (E) lehetnek jelen. Mindkét izomernek az előállítása találmányunk tárgyát képezi, de antibakteriális hatásosság szempontjából előnyösebbek a szin-izomerek.

A találmány szerinti vegyületeket a következő eljárások szerint állíthatjuk elő.

I. eljárás

Az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a (II) általános képletű vegyületekből – a képletben Y és R₁ jelentése az előzőekben megadott és

X jelentése halogénatom –

amely vegyületekben az amino- és/vagy karboxilcsoport védett lehet, vagy ezeknek a sóiból a (III) általános képletű vegyülettel – a képletben n és R₂ jelentése a már megadott – végbemenő reakcióval, majd ezt követően adott esetben a védőcsoport eltávolításával.

A (II) általános képletben X jelentése lehet jódatom, brómatom vagy klóratom. Különösen előnyös, ha X jelentése jódatom vagy brómatom.

A leírt reakciót lefolytathatjuk -10°C és 60°C , előnyösen 0°C és 40°C közötti hőmérsékleten. A reakcióban oldószerként vízmentes szerves oldószert használunk. Megfelelő szerves oldószerek például a rövid szénláncú alkil-nitrilek, így például az acetonitril és a propionitril, a halogénezett rövid szénláncú szénhidrogének, így például a klór-metán, a metilén-klorid és a kloroform, az éterek, így például a tetrahidrofuran és a dioxán, az amidok, így például az N, N-dimetil-formamid, az észterek, így például az etil-acetát, a ketonok, így például az acetón és a szénhidrogének, így például a benzol, valamint ezeknek az oldószereknek az elegyei.

A (II) általános képletű vegyületekben az amino- és a karboxilcsoport védőcsoportjaiként a szokásos védőcsoportokat alkalmazzuk.

Megemlíthetjük például a formilcsoportot, az acetyl-csoportot, a klór-acetyl-csoportot, a diklór-acetyl-csoportot, a terc-butoxi-karbonil-csoportot, a benzil-oxi-karbonil-csoportot, a tritil-csoportot, a p-metoxi-benzil-csoportot, a difenil-metil-csoportot, mint az aminocsoport védőcsoportjait és a p-metoxi-benzil-csoportot, a p-nitro-benzil-csoportot, a terc-butil-csoportot, a metilcsoportot, a 2, 2, 2-triklór-etil-csoportot, a difenil-metil-csoportot, a pivaloil-oxi-metil-csoportot, mint a karboxilcsoport védőcsoportjait. Előnyösen alkalmazunk szililező szert, így például bisz(trimetil-szilil)-acetamidot, N-metil-N-(trimetil-szilil)-acetamidot vagy N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidot, amelyek mind az amino- mind a karboxilcsoportot védik.

A védőcsoportokat ismert módon, így például hidrolízissel, redukcióval távolíthatjuk el az alkalmazott védőcsoporttól függően.

II. eljárás

A (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a (IV) általános képletű vegyületeknek – a képletben n és R₂ jelentése az előzőekben megadott –, amely vegyületekben a $-\text{COO}^-$ csoport védőcsoporttal védett, a (V) általános képletű vegyületekkel – képletben Y és R₁ jelentése az előzőekben megadott –, amely vegyületekben az aminocsoportot védőcsoporttal védett, vagy ezeknek a karboxilcsoporton képzett reakcióképes származékaival végbemenő reakciójával, majd adott esetben a védőcsoport eltávolításával.

A reakciót a szokásos N-acilezési reakciónál ismeretes reakciókörülmények között folytathatjuk le. Így például a reakciót lefolytathatjuk inert oldószerekben -50°C és $+50^{\circ}\text{C}$, előnyösen -20°C és $+30^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten bázis jelenlétében vagy anélkül. Az inert oldószerek lehet például acetón, tetrahidrofuran, N, N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, dioxán, diklór-me-

tán, kloroform, benzol, toluol, acetonitril vagy ezek elegye. A bázis lehet például N, N-dimetil-anilin, trietil-amin, piridin, N-metil-morfolin.

Ha a találmány szerinti eljárásban az (V) általános képletű karbonsavakat (-COOH) alkalmazzuk, akkor a reakciót előnyösen kondenzálószer, így például N, N'-diciklohexil-karbodiimid, N, N'-diethyl-karbodiimid, N-ciklohexil-N'-morfolino-etil-karbodiimid, trialkil-foszfát, etil-polifoszfát, p-toluol-szulfonsav-klorid jelenlétében folytatjuk le. Ha reagensként az (V) általános képletű vegyületnek a karboxicsoporthoz képzett reakcióképes származékát alkalmazzuk, akkor ez például lehet savhalogenid, így például savklorid, savbromid, szimmetrikus anhidrid, karbonsavakkal, így például etil-klór-karbonáttal, trimetil-ecetsavval, tio-ecetsavval, difenil-ecetsavval képzett vegyes anhidrid, 2-merkaptó-piridinnel, ciano-metanollal, p-nitro-fenollal, 2, 4-dinitro-fenollal, pentaklór-fenollal képzett aktív észter és szacharinnal képzett aktív amid.

A -COO⁻-csoport védőcsoportja a (IV) általános képletű vegyületekben a (II) általános képletű vegyületeknél felsorolt karboxil-védőcsoport lehet.

Az (V) általános képletű vegyületekben az aminocsoport védőcsoportja a (II) általános képletű vegyületeknél felsorolt amino-védőcsoport lehet.

Az említett védőcsoportokat ismert módon, például hidrolízissel vagy redukcióval távolíthatjuk el a védőcsoport minőségétől függően.

A (I) általános képletű vegyületek előállításánál intermedierek a (VI) általános képletű vegyületek, amelyek a (IV) általános képletű vegyületeket is magukban foglalják. A (VI) általános képletben n és R₂ jelentése az előzőekben megadott,

a értéke 0 vagy 1,

R₃ jelentése hidrogénatom vagy amino-védőcsoport,

A jelentése anion és

b értéke 0, ha R₄ jelentése -COO⁻-csoport és értéke 1, ha R₄ jelentése -COOR₅-csoport (R₅ jelentése karboxil-védőcsoport).

Ezek a vegyületek alkalmasak a (II) eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületek előállítására.

A (VI) általános képletű vegyületekben R₃ jelentésében az amino-védőcsoport a szokásosan alkalmazott amino-védőcsoport lehet, így például helyettesített vagy helyettesítetlen rövid szénláncú alkanóilcsoport, például formil-, acetyl-, klór-acetyl-, diklór-acetyl-, propinol-, fenil-acetyl-2-tienil-acetyl-, 2-furil-acetyl- vagy fenoxi-acetyl-csoport, helyettesített vagy helyettesítetlen rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport, például benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, p-nitro-benzil-oxi-karbonil-csoport, helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport, például tritil-, p-metoxi-benzil-, difenil-metil-csoport, és helyettesített szilil-csoport, például trimetil-szilil- vagy terc-butil-dimetil-szilil-csoport.

R₅ jelentésében a karboxil-védőcsoport a szokásos védőcsoport lehet, így például helyettesített vagy helyettesítetlen rövid szénláncú alkilcsoport, például metil-, etil-, propil-, terc-butil-, 2,2,2-triklór-etyl-, valeril-oxi-metil-, pivaloil-oxi-metil-, p-nitro-benzil-, p-metoxi-benzil-, difenil-metil-csoport, helyettesített szilicsoporthoz például trimetil-szilil- vagy terc-butil-dimetil-szilil-csoport.

A jelentésben az anion lehet halogénion, így például klórion, brómion vagy jódiion vagy szervetlen savból származó ion, így például kénsavból, salétomsavból származó ion.

A (VI) általános képletű vegyületeket a következő eljárás szerint állíthatjuk elő.

A (VII) általános képletű vegyületet – a képletben A és R₃ jelentése az előzőekben megadott, és R₆ jelentése hidrogénatom vagy karboxil-védőcsoport, Z jelentése halogénatom vagy rövid szénláncú alkanóil-oxi-csoport –

a (III) általános képletű vegyülettel – képletben n és R₂ jelentése a már megadott – reagáltatjuk, majd kívánt esetben a védőcsoportot eltávolítjuk és/vagy a szulfoxidot redukáljuk és így a (VI) általános képletű vegyületeket vagy sóikat állítjuk elő.

Ha a (VII) általános képletben Z jelentése halogénatom, akkor a reakciót inert oldószerben, így például acetonban, tetrahidrofuranban, N, N-dimetil-formamidban, metilén-kloridban, kloroformban, acetonitrilben vagy hasonló oldószerben folytatjuk le -10 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten.

Ha a (VII) általános képletben Z jelentése rövid szénláncú alkanóil-oxi-csoport, akkor a reakciót lefolytathatjuk ismert oldószerben, így például kloroformban, metilén-kloridban, tetrahidrofuranban, N, N-dimetil-formamidban, dioxánban, acetonban vagy hasonló oldószerben jódt-trimetil-szilán jelenlétében -20 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten.

A védőcsoportokat ismert módon, így például hidrolízissel vagy redukcióval távolítjuk el a védőcsoport típusától függően. A szulfoxidot ismert redukálószerrel, például foszfor-trikloriddal redukálhatjuk.

A (VII) általános képletben Z jelentésében a halogénatom lehet például klóratom, brómatom vagy jódatom.

Ha Z jelentése rövid szénláncú alkanóil-oxi-csoport, akkor ez lehet például acetyl-oxi- vagy propionil-oxi-csoport.

R₆ jelentésében a karboxil-védőcsoport az R₅ jelentésénél felsorolt védőcsoport lehet.

A találmány szerint előállított vegyületek erős antibakteriális hatásúak mind a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokkal szemben. Ezen túlmenően a következőkben felsorolt vegyületek esetén akut toxicitási szintjük (LD₅₀/egerek, intravénás injekció) 3 g/kg értéknél magasabb.

7β-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-hidroxi-1,4-metilén-1-piperidino)-metil-3-cefem-4-karboxilát;

7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-hidroxi-1,4-metilén-1-piperidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát;

7β-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-hidroxi-1-kinuklidino)-metil-3-cefem-4-karboxilát;

7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-hidroxi-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát;

7β-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát;

7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát.

Ha a találmányunk szerint előállított vegyületeket gyógyászati készítményekben alkalmazzuk, adagolásuk 2–300 mg/kg/nap, előnyösen 10–100 mg/kg/nap.

A találmányunk szerint előállított antibakteriális

hatású készítményeket adagolhatjuk orálisan porok, granulátumok, kapszulák vagy tabletták formájában vagy parenterálisan parenterális oldatok, kúpok formájában. A készítményeket ismert módon állítjuk elő a találmányunk szerint előállított vegyületek hatásos adagjának gyógyászatiilag megfelelő segédanyagokkal való összekeverésével.

Lefrásunkban a következő jelöléseket alkalmazzuk:

(b) képletű csoport = (1,4-metilén-1-piperidinio-metil-csoport,

(c) képletű csoport = (1-kinuklidinio)-metil-csoport.

Találmányunkat a következőkben a kísérleti példákkal és a példákkal mutatjuk be.

1. kísérleti példa

4-Hidroxi-1,4-metilén-piperidin (I) képletű vegyület/ előállítás

1) 1-Benzil-4-(etoxi-karbonil)-4-hidroxi-piperidin előállítása

Koncentrált kénsavat (12 ml) hozzáadunk 1 benzil-4-ciano-4-hidroxi-piperidin-hidroklorid (10 g) etanolban (50 ml) készített oldatához és a kapott reakcióelegyet lezárt csőben 24 órán át 130 °C hőmérsékletre melegítjük. A kapott reakcióelegyet bepároljuk, a koncentrátumhoz jeges vizet adunk. Az így kapott reakcióelegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük. A reakcióelegy pH-értékét 7,0-ra állítjuk be, dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, így a kívánt terméket (9,7 g) kapjuk.

2) 1-Benzil-4-(hidroxi-metil)-4-hidroxi-piperidin előállítása

Lítium-alumínium-hidrid (19,4 g) dietil-éterben készített szuszpenziójához 0,5 liter, az 1) szerint előállított vegyület (44,6 g) dietil-éterben (0,5 liter) készített oldatát csepegtetjük jégűtés közben. A csepegtetés befejezése után a kapott reakcióelegyet 1,5 órán át keverjük. Az így kapott reakcióelegyhez etil-acetátot (100 ml) és telített vizes nátrium-szulfát-oldatot (100 ml) adunk és a reakcióelegyet Celiten (márkanév) szűrjük. A visszamaradó anyagot tetrahidrofuránnal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot alumínium-oxid-oszlopon kromatográfiásan (eluálószer: kloroform, 5%-os metanol/kloroform és 20%-os metanol/kloroform elegy) tisztítjuk, így a cím szerinti terméket (31,5 g) kapjuk.

3) 1-Benzil-4-hidroxi-1,4-metilén-piperidin-p-toluol-szulfonát előállítása

A 2) szerint kapott termék (11,3 g) piridines oldatához (120 ml) -30 °C hőmérsékleten hozzáadunk p-toluol-szulfonil-kloridot (10,7 g). A kapott reakcióelegyet 4 °C hőmérsékletre melegítjük és ezen a hőmérsékleten keverjük 15 órán át. Az így kapott reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk és a visszamaradó anyagot feloldjuk kis mennyiségű jeges vízben. A kapott reakcióelegyhez 2 n vizes kálium-hidroxid-oldatot (82 ml) adunk és a kapott oldatot benzollal extraháljuk. Az extraktumhoz kálium-karbonátot adunk szárítás céljából. Az így kapott oldatot 9 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük szobahőmérsékletre. A kiváló csapadékot szűrővel összegyűjtjük és abszolút benzollal mossuk. Így a kívánt terméket (16,5 g) kapjuk.

4) 4-Hidroxi-1,4-metilén-piperidin előállítása

A 3) szerint kapott vegyület (16,5 g) metanolos oldatához (300 ml) 10%-os, aktív szénre felvitt palládium-

mot (50%-os víztartalom, 3,3 g) adunk, majd a reakcióelegyet 3 órán át keverjük hidrogén légkörben. A kapott reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyaghoz telített vizes kálium-karbonát-oldatot adunk, majd kloroformmal extraháljuk. A kapott extraktumhoz vízmentes kálium-karbonátot adunk szárítás céljából, majd a szárított extraktumot csökkentett nyomáson bepároljuk.

Így a kívánt terméket (4,0 g) kapjuk.

Op.: 124,0 – 124,5 °C.

Tömegspektrum (M⁺): 113.

NMR-spektrum (CDCl₃, δ):

1,70 (4H, m), 2,41 (2H, s), 2,75 (2H, m), 3,16 (2H, m).

1. példa

7 β-[(Z)-2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-hidroxi-1,4-metilén-1-piperidino)-metil-3-cefem-4-karboxilát (2) képletű vegyület/ előállítása

7 β-[(Z)-2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(acetoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsavat (240 mg) metilén-kloridban (4 ml) szuszpendálunk, majd hozzáadunk N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidot (330 μl). A kapott reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Jégűtés közben a kapott oldatához jód-trimetil-szilánt (200 μl) adunk és az így kapott reakcióelegyet 15 percig szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, így a 7 β-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3-cefem-4-karbonsav szililezett származékát kapjuk.

A kapott szililezett származékot feloldjuk acetonnitrilben (3 ml), majd tetrahidrofuránnal (60 μl) adunk hozzá. A kapott reakcióelegyet 4-hidroxi-1,4-metilén-piperidinnel (72 mg) elegyítjük és az így kapott reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott reakcióelegyhez metanolt (0,3 ml) adunk és a kapott reakcióelegyet 15 percig keverjük. A kiváló csapadékot szűrővel összegyűjtjük és acetonnitrillel mossuk. A csapadékot feloldjuk 30%-os etanolban. Ezt követően a kapott reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a visszamaradó anyagot feloldjuk 7:1 arányú aceton/víz elegyben. A kapott oldatot szilikagél-oszlopon kromatográfiásan (eluálószer 9:1 és 7:1 arányú aceton/víz elegy) tisztítjuk. Így a kívánt terméket (39 mg) kapjuk.

2. példa

7 β-[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-hidroxi-1,4-metilén-1-piperidino)-metil-3-cefem-4-karboxilát (3) képletű vegyület/ előállítása

7 β-[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(acetoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsavat (319 mg) metilén-kloridban (4 ml) szuszpendálunk, majd hozzáadunk N-metil-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidot (877 μl). A kapott reakcióelegyet egy órán át keverjük szobahőmérsékleten. Jégűtés után a reakcióelegyhez jód-trimetil-szilánt (268 μl) adunk és a kapott reakcióelegyet 15 órán át keverjük. Az így kapott reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, így a 7 β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3-cefem-4-karbonsav szililezett származékát kapjuk.

A kapott szililezett származékot feloldjuk acetonnitrilben (3,6 ml). Az így kapott oldatot 4-hidroxi-1,4-

-metilén-piperidinnel (71 mg) elegyítjük és a kapott reakcióelegyet 2 órán át jégűtés közben keverjük. Az így kapott reakcióelegyhez metanolt (0,3 ml) adunk, majd 15 percen át keverjük. A kiváló csapadékot szűréssel összegyűjtjük és acetonnitrillel mossuk. A csapadékot feloldjuk 30%-os etanolban, majd csökkentett nyomáson bepároljuk és a visszamaradó anyagot feloldjuk 7:1 arányú acetón/víz elegyben. A kapott oldatot szilikagél-oszlopon kromatográfiásan (eluálószer: 7:1 és 5:1 arányú acetón/víz elegy) tisztítjuk, így a kívánt terméket (29 mg) kapjuk.

3. példa

7 β -[(Z)-2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-hidroxi-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát/(4) képletű vegyület/ előállítás

7 β -[(Z)-2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(acetoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsavat (977 mg) metilén-kloridban (16 ml) szuszpendálunk, majd hozzáadunk N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidot (1350 μ l). A kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Jégűtés közben hozzáadunk jód-trimetil-szilánt (810 μ l) és a kapott reakcióelegyet 15 percig keverjük. Az így kapott reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, így a 7 β -[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3-cefem-4-karbonsav szililezett származékát kapjuk.

A kapott szililezett származékot feloldjuk acetonnitrilben (12 ml), majd hozzáadunk tetrahidrofuránt (240 μ l). A kapott oldatot 4-hidroxi-kinuklidinnel (300 mg) elegyítjük és a kapott reakcióelegyet 1,5 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A kapott reakcióelegyhez metanolt (1,2 ml) adunk és az így kapott reakcióelegyet 15 percig keverjük. A kiváló csapadékot szűréssel összegyűjtjük és acetonnitrillel mossuk. A kapott csapadékot feloldjuk 30%-os etanolban. Az így kapott oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, a visszamaradó anyagot feloldjuk 7 : 1 arányú acetón/víz elegyben. A kapott oldatot szilikagél-oszlopon kromatográfiásan (eluálószer: 7 : 1 arányú acetón/víz elegy) tisztítjuk, így a kívánt terméket (38 mg) kapjuk.

4. példa

7 β -[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-hidroxi-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát/(5) képletű vegyület/ előállítás

7 β -[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(acetoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsavat (486 mg) metilén-kloridban (9 ml) szuszpendálunk, majd hozzáadunk N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidot (980 μ l). A kapott reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Jégűtés közben hozzáadunk jód-trimetil-szilánt (410 μ l) és a kapott reakcióelegyet 15 percig keverjük. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk és így a 7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3-cefem-4-karbonsavat kapjuk.

A szililezett származékot feloldjuk acetonnitrilben (6 ml), majd hozzáadunk tetrahidrofuránt (130 μ l). A kapott oldatot 4-hidrokinuklidinnel (150 mg) elegyítjük és a kapott reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott reakcióelegyhez metanolt (0,6 ml) adunk és az így kapott reakcióelegyet 15 percig keverjük. A kiváló csapadékot szűréssel összegyűjtjük és acetonnitrillel mossuk. A csapadékot feloldjuk 30%-os

etanolban. Az etanolos oldatot bepároljuk csökkentett nyomáson, a visszamaradó anyagot szilikagél-oszlopon kromatográfiásan (eluálószer: 9: 1 arányú acetón/víz elegy) tisztítjuk, így a kívánt terméket (13 mg) kapjuk.

5. példa

7 β -[(Z)-2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát/(6) képletű vegyület/ előállítás

7 β -[(Z)-2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(acetoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsavat (240 mg) metilén-kloridban (4 ml) szuszpendálunk, majd hozzáadunk N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidot (330 μ l). A kapott reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Jégűtés közben hozzáadunk jód-trimetil-szilánt (200 μ l) és a kapott reakcióelegyet 15 percig keverjük. Az így kapott reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, így a 7 β -[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3-cefem-4-karbonsav szililszármazékát kapjuk.

A szililszármazékot feloldjuk acetonnitrilben (3 ml), majd hozzáadunk tetrahidrofuránt (60 μ l). A kapott oldatot 4-karbamoil-kinuklidinnel (98 mg) elegyítjük és a kapott reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott reakcióelegyhez metanolt (0,3 ml) adunk és az így kapott reakcióelegyet 15 percig keverjük szobahőmérsékleten. A kiváló csapadékot szűréssel összegyűjtjük és acetonnitrillel mossuk. A csapadékot feloldjuk 30%-os etanolban. Az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, a visszamaradó anyagot feloldjuk 7:1 arányú acetón/víz elegyben. A kapott oldatot szilikagél-oszlopon kromatográfiásan (eluálószer: 7:1 arányú acetón/víz elegy) tisztítjuk, így a kívánt terméket (53 mg) kapjuk.

6. példa

7 β -[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát/(7) képletű vegyület/ előállítás

7 β -[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(acetoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsavat (790 mg) metilén-kloridban (10 ml) szuszpendálunk, majd hozzáadunk N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidot (2,1 ml). A kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Jégűtés közben hozzáadunk jód-trimetil-szilánt (660 μ l) és az így kapott reakcióelegyet 15 percig keverjük. A kapott reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, így a 7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3-cefem-4-karbonsav szililszármazékát kapjuk.

A szililszármazékot feloldjuk acetonnitrilben (9 ml), majd hozzáadunk 4-karbamoil-kinuklidint (240 mg). A kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük jégűtés közben. Az így kapott reakcióelegyhez metanolt (0,6 ml) adunk, majd a keletkező reakcióelegyet 15 percig keverjük. A kiváló csapadékot szűréssel összegyűjtjük és acetonnitrillel mossuk. A csapadékot feloldjuk 30%-os etanolban. Az etanolos oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, a visszamaradó anyagot feloldjuk 7:1 arányú acetón/víz elegyben. A kapott oldatot szilikagél-oszlopon kromatográfiásan (eluálószer: 7:1 és 5:1 arányú acetón/víz elegy) tisztítjuk, így a kívánt terméket (326 mg) kapjuk.

7. példa

7 β -[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-karboxi-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-hidroxi-1,4-metilén-1-piperidino)-metil-3- cefem-4- karboxilát [(8) képletű vegyület/ előállítás.

Az 1-6. példákban leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő a 7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-karboxi-metoxi-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3- cefem-4- karbonsav szililezett származékát 7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-karboxi-metoxi-imino-acetamido]-3-acetoxi-metil-3- cefem-4- karbonsavból (500 mg), N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidból (1,23 ml) és jód-trimetil-szilánból (780 μ l). A szililezett származékot 4-hidroxi-1,4-metilén-piperidinnel (90 mg) reagáltatjuk, így a kívánt terméket (113 mg) kapjuk.

8. példa

7 β -[(Z)-2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-hidroxi-metil-1-kinuklidinio)-metil-3- cefem-4- karboxilát [(9) képletű vegyület/ előállítás.

Az 1-6. példákban leírtakhoz hasonlóan állíthatjuk elő a 7 β -[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3- cefem-4- karbonsav szilil-származékát 7 β -[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(acetoxi-metil)-3- cefem-4- karbonsavból (240 mg), N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidból (330 μ l) és jód-trimetil-szilánból (300 μ l). A szililezett származékot 4-hidroxi-metil-kinuklidinnel (89 mg) reagáltatjuk, így a kívánt terméket (6 mg) kapjuk.

9. példa

7 β -[(Z)-2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-propargil-oxi-imino-acetamido]-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3- cefem-4- karboxilát [(10) képletű vegyület/ előállítás.

Az 1-6. példákban leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő a 7 β -[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-propargil-oxi-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3- cefem-4- karbonsav szilil-származékát 7 β -[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-propargil-oxi-imino-acetamido]-3-(acetoxi-metil)-3- cefem-4- karbonsavból (290 mg), N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidból (380 μ l) és jód-trimetil-szilánból (230 μ l). A szililezett származékot 4-karbamoil-kinuklidinnel (112 mg) reagáltatjuk, így a kívánt terméket (10 mg) kapjuk.

10. példa

7 β -[(Z)-2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-karbamoil-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3- cefem-4- karboxilát [(11) képletű vegyület/ előállítás.

Az 1-6. példákban leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő a 7 β -[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-karbamoil-metoxi-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3- cefem-4- karbonsav szilil-származékát 7 β -[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-karbamoil-metoxi-imino-acetamido]-3-(acetoxi-metil)-3- cefem-4- karbonsavból (110 mg), N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidból (140 μ l) és jód-trimetil-szilánból (180 μ l). A szililezett származékot 4-karbamoil-kinuklidinnel (41 mg) reagáltatjuk, így a kívánt terméket (5 mg) kapjuk.

11. példa

7 β -[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2- etoxi-imino-acetamido]-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3- cefem-4- karboxilát [(12) képletű vegyület/ előállítás.

Az 1-6. példákban leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő a 7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-etoxi-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3- cefem-4- karbonsav szilil-származékát 7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2- etoxi-imino-acetamido]-3-(acetoxi-metil)-3- cefem-4- karbonsavból (300 mg), N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidból (600 μ l) és jód-trimetil-szilánból (500 μ l). A szililezett származékot 4-karbamoil-kinuklidinnel (118 mg) reagáltatjuk, így a kívánt terméket (62 mg) kapjuk.

12. példa

7 β -[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(1-karboxi-1-metil-etoxi)-imino-acetamido]-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3- cefem-4- karboxilát [(13) képletű vegyület/ előállítás.

Az 1-6. példákban leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő a 7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(1-karboxi-1-metil-etoxi)-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3- cefem-4- karbonsav szilil-származékát 7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(1-karboxi-1-metil-etoxi)-imino-acetamido]-3-(acetoxi-metil)-3- cefem-4- karbonsavból (530 mg), N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidból (820 μ l) és jód-trimetil-szilánból (390 μ l). A szililezett származékot 4-karbamoil-kinuklidinnel (186 mg) reagáltatjuk, így a kívánt terméket (100 mg) kapjuk.

13. példa

7 β -[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-karboxi-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3- cefem-4- karboxilát [(14) képletű vegyület/ előállítás.

Az 1-6. példákban leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő a 7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-karboxi-metoxi-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3- cefem-4- karbonsav szilil-származékát 7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-karboxi-metoxi-imino-acetamido]-3-(acetoxi-metil)-3- cefem-4- karbonsavból (500 mg), N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidból (1,23 μ l) és jód-trimetil-szilánból (780 μ l). A szililezett származékot 4-karbamoil-kinuklidinnel (142 mg) reagáltatjuk, így a kívánt terméket (36 mg) kapjuk.

14. példa

7 β -[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-hidroxi-metil)-1-kinuklidinio)-metil-3- cefem-4- karboxilát [(15) képletű vegyület/ előállítás.

Az 1-6. példákban leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő a 7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3- cefem-4- karbonsav szilil-származékát 7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(acetoxi-metil)-3- cefem-4- karbonsavból (460 mg), N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidból (640 μ l) és jód-trimetil-szilánból (390 μ l). A szililezett származékot 4-hidroxi-metil-kinuklidinnel (142 mg) reagáltatjuk, így a kívánt terméket (8 mg) kapjuk.

15. példa

7 β -[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-metil-1-kinuklidinio)-metil-3- cefem-4- karboxilát [(16) képletű vegyület/ előállítás.

p-Metoxi-benzil-7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(jód-metil-3- cefem-4- karboxilát [(16) képletű vegyület/ előállítás.

fem-4-karboxilátot (700 mg) feloldunk etil-acetát (50 ml) és metanol (1 ml) elegyében. A reakcióelegyet jég-fürdővel hűtjük és hozzáadjuk 4-metil-kinuklidin (114 mg) etil-acetátos (2,8 ml) oldatát és a kapott reakcióelegyet 15 percig keverjük. A kiváló csapadékot szűrővel összegyűjtjük, majd etil-acetáttal mossuk. Így a p-metoxi-benzil-7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-metil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát-jodidot (770 mg) kapjuk.

A kapott vegyületet (770 mg) metilén-kloridban (8 ml) szuszpendáljuk. Jég-hűtés közben hozzáadjuk anizolt (510 μ l) és trifluor-ecetsavat (730 μ l). A reakcióelegyet 4 órán át keverjük, majd további 2,5 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A kapott reakcióelegyet diizopropil-éterbe (30 ml) csepegtetjük és a kiváló csapadékot szűrővel összegyűjtjük. A csapadékot feloldjuk vízben (5 ml). Az oldat pH-értékét nátrium-hidrogén-karbonáttal 5,0-ra állítjuk be. A kapott reakcióelegyet fordított fázisú szilikagél-oszlopon kromatográfiásan (eluálószer: víz $\rightarrow$ 5%-os metanol-oldat) tisztítjuk, így a kívánt terméket (27 mg) kapjuk.

16. példa

7 β -[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(ciklopropil-metoxi)-imino-acetamido]-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát (17) képletű vegyület/ előállítás.

p-Metoxi-benzil-7 β -[(Z)-2-(5-terc-butoxi-karboxamido-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(ciklopropil-metoxi)-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3-cefem-4-karboxilátot (450 mg) feloldunk etil-acetátban (30 ml). Jég-hűtés közben a reakcióelegyhez hozzáadjuk 4-karbamoil kinuklidin (80 mg) metanol (1 ml) és etil-acetát (5 ml) elegyében készített oldatát és az egészet 30 percig keverjük. A kiváló csapadékot szűrővel összegyűjtjük, etil-acetáttal mossuk. Így a p-metoxi-benzil-7 β -[(Z)-2-(5-terc-butoxi-karboxamido-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(ciklopropil-metoxi)-imino-acetamido]-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát-jodidot (290 mg) kapjuk.

A kapott vegyületet (290 mg) feloldjuk hangyasavban (6 ml) és a kapott oldatot 1 napon át keverjük szobahőmérsékleten. A kapott reakcióelegyhez acetont (10 ml), diizopropil-étert (30 ml) és n-hexánt (50 ml) adunk. A kiváló csapadékot leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk víz/metanol (10 ml) elegyben és a kapott oldat pH-értékét nátrium-hidrogén-karbonáttal 5,5-re állítjuk be. Az így kapott oldatot bepároljuk, majd fordított fázisú szilikagél-oszlopon kromatográfiásan (eluálószer: víz $\rightarrow$ 5%-os metanol-oldat) tisztítjuk, így a kívánt terméket (19 mg) kapjuk.

17. példa

7 β -[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(ciklopropil-metoxi)-imino-acetamido]-3-(4-hidroxi-metil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát (18) képletű vegyület/ előállítás.

A 16. példában leírtakhoz hasonlóan p-metoxi-benzil-7 β -[(Z)-2-(5-terc-butoxi-karboxamido-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(ciklopropil-metoxi)-imino-acetamido]-3-(jód-metil)-3-cefem-4-karboxilátot (450 mg) 4-hidroxi-metil-kinuklidinnel (73 mg) reagáltatunk és így a p-metoxi-benzil-7 β -[(Z)-2-(5-terc-butoxi-karboxamido-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(ciklopropil-metoxi)-imino-acetamido]-

3-(4-hidroxi-metil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilátot (310 mg) kapjuk, majd a védőcsoportot hangyasavval eltávolítjuk és így a kívánt terméket (23 mg) kapjuk

1. táblázat
Azonosítási adatok

A példa száma	IR abszorpciós spektrum (cm^{-1} Njul)	NMR-spektrum (δ , D_2O)
1	1765	2.30(4H,m), 3.20-4.40(m), 4.08(3H,s), 5.43(1H,d,J=6Hz), 5.94(1H,d,J=6Hz), 7.09(1H,s).
2	1775	2.32(4H,m), 3.30-4.00(m), 4.18(3H,s), 5.43(1H,d,J=6Hz), 5.98(1H,d,J=6Hz).
3	1765	2.20(6H,m), 3.40-4.00(m), 4.10(3H,s), 5.44(1H,d,J=6Hz), 5.96(1H,d,J=6Hz), 7.10(1H,s).
4	1765	2.20(6H,m), 3.30-4.00(m), 4.18(3H,s), 5.43(1H,d,J=6Hz), 5.97(1H,d,J=6Hz).
5	1770	2.30(6H,m), 3.30-4.00(m), 4.10(3H,s), 5.45(1H,d,J=6Hz), 5.97(1H,d,J=6Hz), 7.12(1H,s).
6	1775	2.30(6H,m), 3.15-4.00(m), 4.16(3H,s), 5.43(1H,d,J=6Hz), 5.97(1H,d,J=6Hz).
7	1760	2.30(4H,m), 3.00-4.30(m), 4.77(2H,s), 5.42(1H,d,J=6Hz), 5.99(1H,d,J=6Hz).
8	1770	1.96(6H,m), 3.20-4.00(m), 4.12(3H,s), 5.47(1H,d,J=6Hz), 5.97(1H,d,J=6Hz), 7.15(1H,s).
9	1765	2.24(6H,m), 3.20-4.20(m), 5.47(1H,d,J=6Hz), 5.99(1H,d,J=6Hz), 7.19(1H,s).
10	1770	2.30(6H,m), 3.30-4.20(m), 5.48(1H,d,J=6Hz), 6.00(1H,d,J=6Hz), 7.22(1H,s).
11	1770	1.45(3H,t,J=8Hz), 2.30(6H,m), 3.20-4.20(m), 4.46(2H,q,J=8Hz), 5.46(1H,d,J=6Hz), 6.00(1H,d,J=6Hz).
12	1770	1.65(6H,s), 2.25(6H,m), 3.30-4.20(m), 5.47(1H,d,J=6Hz), 6.01(1H,d,J=6Hz).
13	1765	2.30(6H,m), 3.20-4.30(m), 5.44(1H,d,J=5Hz), 6.00(1H,d,J=5Hz).
14	1770	1.96(6H,m), 3.20-4.30(m), 4.19(3H,s), 5.44(1H,d,J=6Hz), 5.99(1H,d,J=6Hz).
15	1765	1.14(3H,s), 1.94(6H,m), 3.30-4.20(m), 4.20(3H,s), 5.47(1H,d,J=6Hz), 6.01(1H,d,J=6Hz).
16	1770	0.30-0.90(4H,m), 1.37(1H,m), 2.30(6H,m), 3.20-4.20(m), 4.25(2H,d,J=8Hz), 5.47(1H,d,J=5Hz), 6.02(1H,d,J=5Hz).
17	1770	0.30-0.90(4H,m), 1.37(1H,m), 2.04(6H,m), 3.20-4.10(m), 4.25(2H,d,J=8Hz), 5.48(1H,d,J=6Hz), 6.03(1H,d,J=6Hz).

2. kísérleti példa

7β-Formamido-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát/(19) képletű vegyület/ előállítás

7 β Formamido-3-(acetoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsavat (1,2 g) metilén-kloridban (12 ml) szuszpendálunk, majd N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidot (815 μl) adunk hozzá és 30 percig keverjük. Jéggel való hűtés közben a kapott reakcióelegyhez jódt-trimetil-szilánt (1,25 ml) adunk és 5 percig keverjük, majd a reakcióelegy hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletre visszamelegedni. Az így kapott reakcióelegyet 15 percig keverjük. A kapott oldatból az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a visszamaradó anyagot feloldjuk acetonnitrilben (12 ml). 4-Karbamoil-kinuklidint (616 mg) adunk az így kapott oldathoz jég-hűtés közben és a kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük. Az így kapott reakcióelegyhez metanolt (3 ml) és további dietil-étert (300 ml) adunk és a kiváló csapadékot szűrjük. A csapadékot szilikagél-oszlopon kromatográfiásan (eluálószer: aceton/víz 7:1 és 5:1 arányú elegye) tisztítjuk, így a kívánt terméket (140 mg) kapjuk.

3. kísérleti példa

7 β- (Tritil-amino)-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát/(20) képletű vegyület/ előállítás.

7 β-(Tritil-amino)-3-(acetoxi-metil)- 3 - cefem-4-karbonsavat (2,4 g) feloldunk metilén-kloridban (24 ml) majd hozzáadunk N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidot (960 μl) és a reakcióelegyet 30 percig keverjük. Jég-hűtés közben a kapott reakcióelegyhez jódt-trimetil-szilánt (720 μl) adunk és 5 percig keverjük, majd a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és további 15 percig keverjük. A kapott oldatból az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a visszamaradó anyagot feloldjuk acetonnitrilben (12 ml). A kapott oldathoz jég-hűtés közben 4-karbamoil kinuklidint (756 mg) adunk és egy órán át keverjük. A kapott reakcióelegyhez metanolt (3,2 ml) majd dietil-étert (240 ml) adunk és a kiváló csapadékot szűrjük. A kapott csapadékot szilikagél-oszlopon kromatográfiásan (eluálószer: aceton/víz 7:1 5:1 és 3:1 arányú elegye) tisztítjuk, így a kívánt terméket (207 mg) kapjuk.

4. kísérleti példa

7 β- (2-Tienil-acetamido)-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát/(21) képletű vegyület/ előállítás

7 β-(2-Tienil-acetamido)-3-(acetoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsavat (6,0 g) metilén-kloridban (60 ml) szuszpendálunk, majd N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidot (3,08 ml) adunk hozzá és a kapott reakcióelegyet 30 percig keverjük. Jég-hűtés közben az így kapott reakcióelegyhez jódt-trimetil-szilánt (4,73 ml) adunk és a reakcióelegyet 5 percig keverjük, majd további 15 percig keverjük szobahőmérsékleten. A kapott oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk és a visszamaradó anyagot feloldjuk acetonnitrilben (60 ml). Jég-hűtés közben a kapott oldathoz 4-karbamoil-kinuklidint (2,3 g) adunk és 1 órán át keverjük. Az így kapott reakcióelegyhez metanolt (6 ml) és dietil-étert (600 ml) csepegtetünk. A kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd a kiváló csapadékot szűrjük. A kapott csapadékot szilikagél-oszlo-

pon kromatográfiásan (eluálószer: aceton/víz 7:1 és 5:1 arányú elegye) tisztítjuk és így a kívánt terméket (700 mg) kapjuk.

5. kísérleti példa

7 β- Amino-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát-hidroklorid/(22) képletű vegyület/ előállítás.

A 2. kísérleti példa szerint előállított vegyületet (130 mg) metanolban (5 ml) szuszpendáljuk és tömény sósavoldatot (0,52 ml) adunk a kapott szuszpenzióhoz szobahőmérsékleten és a szuszpenziót 4 órán át keverjük. A kapott reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk és etil-éter/metanol elegyből kristályosítjuk, ekkor a kívánt terméket (115 mg) kapjuk.

6. kísérleti példa

7 β- Amino-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát-hidroklorid/(23) képletű vegyület/ előállítás.

A 3. kísérleti példa szerint előállított vegyületet (100 mg) 50%-os hangyasav-oldatban (50 ml) szuszpendáljuk és szobahőmérsékleten 3,5 órán át keverjük. A kapott szuszpenzióhoz vizet (20 ml) adunk és az oldhatatlan anyagokat kiszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk 1 n sósav-oldatban (1 ml) és propanolt (5 ml) és dietil-étert (10 ml) adunk hozzá. Az így kapott csapadékot szűrjük, n-hexánnal mossuk, szárítjuk és így a kívánt terméket (45 mg) kapjuk.

7. kísérleti példa

7 β-Amino-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát-hidroklorid/(24) képletű vegyület/ előállítás.

A 4. kísérleti példa szerint előállított vegyületet (600 mg) metilén-kloridban (30 ml) szuszpendáljuk, N, N-dimetil-anilint (1,24 ml) és klór-trimetil-szilánt (465 μl) adunk hozzá és a kapott reakcióelegyet 30 °C hőmérsékleten keverjük 3 órán át. Az így kapott reakcióelegyet lehűtjük -25 °C hőmérsékletre, foszfor-pentakloridot (1,27 g) adunk hozzá és a reakcióelegyet 1 órán át keverjük. A kapott oldathoz 1,3-bután-diol (1,3 ml) metilén-kloridban (25 ml) készített, jéggel hűtött oldatát adjuk és a reakcióelegyet azonos hőmérsékleten 10 percig keverjük. A kapott reakcióelegyet felmelegítjük 0 °C hőmérsékletre és további 40 percig keverjük, majd a kiváló csapadékot szűrjük. A csapadékot feloldjuk metanolban (7 ml) és az oldhatatlan anyagokat kiszűrjük. Ezután a szűrlethez metilén-kloridot (20 ml) és dietil-étert (20 ml) adunk, hogy a csapadékot szűrjük és így a kívánt terméket (30 mg) kapjuk.

8. kísérleti példa

Terc - Butil- 7 β-amino-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát-1-oxid-bromid/(25) képletű vegyület/ előállítás.

Terc-Butil- 7 β-amino-3-(bróm-metil)-3-cefem-4-karboxilát-1-oxid-hidrobromidot (600 mg) feloldunk N, N-dimetil-formamidban (6 ml) és hozzáadunk 4-karbamoil-kinuklidint (456 mg) majd a reakcióelegyet argon légkörben 14 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A kapott reakcióelegyhez dietil-étert (120 ml) adunk és a

kapott csapadékot szűrjük és n-hexánnal mossuk, így a kívánt terméket (580 mg) kapjuk.

9. kísérleti példa

Terc - Butil- 7 β - amino-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát-bromid-hidroklorid (26) képletű vegyület/ előállítás

A 8. kísérleti példa szerint előállított vegyületet (570 mg) feloldjuk N,N-dimetil-formamidban (10 ml), a kapott oldathoz -25°C hőmérsékleten hozzáadunk fosfor-trikloridot (500 μl) és 30 percig keverjük. Az így kapott reakcióelegyhez dietil-étert (50 ml) adunk, hogy a kiváló olajat felvegyük, majd dietil-éterrel mossuk és a kapott szilárd anyagot csökkentett nyomáson szárítjuk. Így a kívánt terméket (164 mg) kapjuk.

10. kísérleti példa

7 β - Amino-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát (27) képletű vegyület/ előállítás.

A 9. kísérleti példa szerint előállított vegyülethez (150 mg) hangyasavat (1,5 ml) és tömény sósav-oldatot (0,15 ml) adunk jégűtés közben, majd a reakcióelegyet 4 órán át keverjük, ezután csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk jeges vízben (5 ml) és nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük. A kapott terméket fordított fázisú szilikagél-oszlopon kromatográfiásan (eluálószer: víz) tisztítjuk, így a kívánt terméket (60 mg) kapjuk.

11. kísérleti példa

p- Metoxi-benzil- 7 β -(fenil-acetamido)-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4 - karboxilát-jodid (28) képletű vegyület/ előállítás.

p- Metoxi-benzil- 7 β -(fenil-acetamido)-3-(klór-metil)-3-cefem-4-karboxilátot (980 mg) acetonban (20 ml) szuszpendálunk és a kapott szuszpenzióhoz nátrium-jodidot (362 mg) adunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. A kapott szuszpenzióhoz 4-karbamoil-kinuklidint (313 mg) adunk jégűtés közben és a kapott reakcióelegyet 2 órán át keverjük. Az így kapott reakcióelegyet szűrjük, dietil-étert (70 ml) adunk a

szűrlethez. A kiváló szilárd anyagot szűrjük, így a kívánt terméket (500 mg) kapjuk.

12. kísérleti példa

p- Metoxi-benzil- 7 β -formamido-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4- karboxilát - jodid (29) képletű vegyület/ előállítás.

p- Metoxi-benzil- 7 β -formamido-3-(jód-metil) -3-cefem-4-karboxilát (9,3 g) etil-acetátos oldathoz (465 ml) 1 óra alatt keverés és jégűtés közben 4-karbamoil-kinuklidin-(2,94 g) metanol és etil-acetát 1:4 térf/térf arányú elegyében készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, a kiváló csapadékot szűrővel összegyűjtjük, etil-acetáttal, majd diizopropil-éterrel mossuk és így a kívánt terméket (12,0 g) kapjuk.

Infravörös abszorpciós spektrum (cm^{-1} , Nujol): 1780 NMR spektrum (δ , D_2O -aceton- d_6):

1,9–2,4 (m), 3,50 (8H, m), 3,70 (3H, s), 4,16 (1H, d, J=15 Hz), 4,54 (1H, d, J=15Hz), 5,24 (2H, m), 5,78 (1H, d, J=5 Hz), 6,87 (2H, d, J=10 Hz), 7,33 (2H, d, J=10 Hz).

13. kísérleti példa

7 β - Formamido-3-(4-karbamoil-1-kinuklidino)-metil-3-cefem-4-karboxilát (30) képletű vegyület/ előállítás.

A 12. kísérleti példa szerint előállított vegyületet (11,8 g) feloldjuk jéggel hűtött hangyasavban (50 ml), majd a reakcióelegyet 10 percig keverjük szobahőmérsékleten. A kapott reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet acetonban (100 ml) csepegtetjük. A kapott reakcióelegyhez diizopropil-étert (200 ml) csepegtetünk. A kiváló csapadékot szűrővel összegyűjtjük, majd acetonnal mossuk. Az így kapott csapadékot feloldjuk dimetil-formamidban (30 ml). A kapott oldatot acetonhoz (150 ml) csepegtetjük. Az így kapott csapadékot szűrővel összegyűjtjük, majd acetonnal és diizopropil-éterrel mossuk. Ezután a kapott szilárd anyagot csökkentett nyomáson szárítjuk, így a kívánt terméket (6,66 g) kapjuk.

Infravörös abszorpciós spektrum (cm^{-1} , Nujol): 1770

NMR spektrum (δ , D_2O):

2,30 (6H, m), 3,2–5,0 (m), 5,39 (1H, d, J=6 Hz), 5,89 (1H, d, J=6 Hz), 8,35 (1H, s).

2. táblázat
Fizikai jellemzők

A kísérleti példa száma	Infravörös abszorpció s spektrum (cm^{-1} , Nujol)	NMR-spektrum (δ)
2	1770	D_2O : 2.30 (6H,m), 3.2-5.0 (m), 5.39 (1H,d,J=6Hz), 5.89 (1H,d,J=6Hz), 8.35 (1H,s)
3	1760	D_2O – Acetone- d_6 : 2.10 (6H,m), 3.0-4.0 (m), 4.60 (1H,d,J=6Hz), 4.70 (1H,d,J=6Hz), 4.85 (1H,d,J=14Hz), 7.10-7.60 (15H, m)
4	1775	D_2O – Acetone- d_6 : 2.15 (6H,m), 3.0-4.4 (m), 3.80 (2H,s), 4.81 (1H,d,J=13Hz), 5.16 (1H,d,J=6Hz), 5.63 (1H,d,J=6Hz), 6.80-6.95 (2H,m), 7.20 (1H,m)
5, 6, 7	1780	D_2O : 2.30 (6H,m), 3.3-4.9 (m), 5.31 (1H,d,J=6Hz), 5.53 (1H,d,J=6Hz)
8	1780	D_2O – Acetone- d_6 : 2.15 (6H,m), 3.2-4.4 (m), 4.95 (2H,br,s), 1.46 (9H,s), 4.78 (1H,d,J=15Hz)
9	1780	D_2O : 1.60 (9H,s), 2.40 (6H,m), 3.2-4.4 (m), 4.71 (1H,d,J=15Hz) 5.45 (1H,d,J=6Hz), 5.74 (1H,d,J=6Hz)
10	1760	D_2O : 2.50 (6H,m), 3.2-5.0 (m), 5.32 (1H,d,J=6Hz), 5.41 (1H,d,J=6Hz)
11	1780	D_2O – Acetone- d_6 : 2.16 (m), 3.1-3.9 (m), 3.59 (2H,s), 3.75 (3H,s) 4.22 (1H,d,J=14Hz), 4.57 (1H,d,J=14Hz), 5.24 (3H,m), 5.73 (1H,q,J=5Hz, 10Hz) 6.92 (2H,d,J=10Hz), 7.21 (5H,s) 7.39 (2H,d,J=10Hz), 8.69 (1H,d,J=10Hz)

3. táblázat
Azonosítási adatok

A példa száma	Y	R ₁	R ₂	Infravörös abszorpció s spektrum (cm ⁻¹ Nujol)	NMR-spektrum (δ , D ₂ O)
20	2 CH	-CH ₃	-CONH ₂	1770	2.30 (6H,m), 3.30-4.00 (m), 4.10 (3H,s), 5.45 (1H,d,J=6Hz), 5.97 (1H,d,J=6Hz), 7.12 (1H,s)
21	2 N	-CH ₃	-OH	1765	2.20 (6H,m), 3.30-4.00 (m), 4.18 (3H,s), 5.43 (1H,d,J=6Hz), 5.97 (1H,d,J=6Hz)
22	2 CH	-CH ₃	-CH ₂ OH	1770	1.98 (6H,m), 3.20-4.00 (m), 4.12 (3H,s), 5.47 (1H,d,J=6Hz), 5.97 (1H,d,J=6Hz), 7.15 (1H,s)
23	2 CH	-CH ₂ C $\equiv$ CH	-CONH ₂	1765	2.24 (6H,m), 3.20-4.20 (m), 5.47 (1H,d,J=6Hz), 5.99 (1H,d,J=6Hz), 7.19 (1H,s)
24	2 CH	-CH ₂ CONH ₂	-CONH ₂	1770	2.30 (6H,m), 3.30-4.20 (m), 5.48 (1H,d,J=6Hz), 6.00 (1H,d,J=6Hz), 7.22 (1H,s)
25	2 N	-C ₂ H ₅	-CONH ₂	1770	1.45 (3H,t,J=8Hz), 2.30 (6H,m), 3.20-4.20 (m), 4.46 (2H,q,J=8Hz), 5.46 (1H,d,J=6Hz), 6.00 (1H,d,J=6Hz)
26	2 N	-CH ₂ COOH	-CONH ₂	1765	2.30 (6H,m), 3.20-4.30 (m), 5.44 (1H,d,J=5Hz), 6.00 (1H,d,J=5Hz)
27	1 N	-CH ₃	-OH	1775	2.32 (4H,m), 3.30-4.00 (m), 4.18 (3H,s), 5.43 (1H,d,J=6Hz), 5.98 (1H,d,J=6Hz)
28	1 CH	-CH ₃	-OH	1765	2.30 (4H,m), 3.20-4.40 (m), 4.08 (3H,s), 5.43 (1H,d,J=6Hz), 5.94 (1H,d,J=6Hz), 7.09 (1H,s)

4. táblázat
Antibakteriális hatásosság

antibakteriális hatóanyag

A vizsgált baktérium	M I C						
	(μg / m l)						
A minta száma	<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	<i>Staphylococcus aureus</i> E 31106*	<i>Escherichia coli</i> NIHJ	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> EP-01	<i>Serratia marcescens</i> ES-75	<i>Pseudomonas maltophilia</i> E04004	<i>Citrobacter freundii</i> EC-34*
Example							
1	0,8	100	0,05	1,56	0.1	25	0.1
2	0.8	50	0.1	0,8	0.2	12.5	0.1
3	0.8	100	0.05	1.56	0.1	6.25	0.1
4	1.56	25	0.1	0.8	0.2	6.25	0.1
5	1.56	100	0.05	1.56	0.05	12.5	0.1
6	3.13	25	0.1	0.4	0.2	3.13	0.1
14	1,56	50	0.1	0.8	0.2	3.13	0.1
15	0.8	50	0.05	0.8	0.2	1.56	0.05

* β - laktamáz-termelő baktérium

18. példa

7 β -[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát (7) képletű vegyület/ előállítás.

2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-2-metoxi-imino-ecetsav (46 mg), 1-hidroxi-1H-benzotriazol-hidrát (35 mg), N,N'-diciklohexil-karbodiimid (52 mg) és N, N-dimetil-formamid (1 ml) elegyét 3 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd a reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet lehűtjük 0 °C hőmérsékletre. A kapott oldatot hozzáadjuk 7 β -amino-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karbonsav-hidroklorid (100 mg), N,N-dimetil-formamid (2 ml) és N,N-dimetil-anilin (72 μ l) jéggel hűtött oldatához. A kapott reakcióelegyet 14 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd szűrjük és a szűrletet dietil-éterbe (100 ml) csepegtetjük keverés közben. A kiváló csapadékot szűrjük és dietil-éterrel mossuk. A mossott csapadékhhoz vizet (10 ml) adunk és az oldhatatlan anyagot kiszűrjük. A kapott szűrletet fordított fázisú szilikagél-oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, így a kívánt terméket (3 mg) kapjuk.

Infravörös abszorpciós spektrum (cm^{-1} , Nujol): 1775

NMR spektrum (δ , D_2O):

2,30 (6H, m), 3,1–4,0 (m), 4,16 (3H, s), 5,43 (1H, d, J=6 Hz), 5,97 (1H, d, J=6 Hz).

19. példa

7 β -[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karboxilát (7) képletű vegyület/ előállítás.

7 β -Amino-3-(4-karbamoil-1-kinuklidinio)-metil-3-cefem-4-karbonsav-hidrokloridot (2 g) feloldunk acetonitril/víz (1:1) elegyében (40 ml) és a kapott oldathoz trietil-amint (2,08 ml) adunk. A kapott oldatot jéggel hűtjük és hozzáadjuk 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-2-metoxi-imino-acetil-kloridot (2,55 g), majd a reakcióelegyet 50 percig keverjük. Az így kapott reakcióelegyet etanolhoz (200 ml) adjuk, a kiváló szilárd anyagot szűrjük és etanollal és izopropil-éterrel mossuk, így a kívánt terméket (450 mg) kapjuk.

A kapott termék infravörös abszorpciós spektruma és NMR-spektruma azonos a 18. példa szerinti vegyület megfelelő adataival.

A következő táblázatban megadott 20–28. számú vegyületeket a 18. és 19. példában leírtak szerint állítjuk elő.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek a képletben

Y jelentése CH-csoport vagy nitrogénatom,

R₁ jelentése rövid szénláncú alkil vagy alkinilcsoport vagy

karboxil-vagy karbamoil- vagy ciklopropil-csoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport,

R₂ jelentése hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxilcsoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport vagy karbamoilcsoport,

n értéke 1 vagy 2 - azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben

Y és R₁ jelentése a már megadott és

X jelentése halogénatom –, amely vegyületben az aminocsoport vagy karboxilcsoport védőcsoporttal védett, egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben n és R₂ jelentése a már megadott – reagáltatjuk és a védőcsoportot eltávolítjuk,

5 b) egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben n és R₂ jelentése a már megadott –, amely vegyületben a -COO⁻-csoport védőcsoporttal védett, egy (V) általános képletű vegyülettel – a képletben Y és R₁ jelentése a már megadott –, amely vegyületben az aminocsoport védőcsoporttal védett vagy a vegyületnek a karboxilcsoporton képzett reakcióképes származékával reagáltatunk és a védőcsoportot eltávolítjuk.

Elsőbbsége: 1986. 01. 13.

2. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – a képletben Y jelentése CH-csoport vagy nitrogénatom,

R₁ jelentése rövid szénláncú alkil- vagy alkinilcsoport, vagy karboxil- vagy karbamoilcsoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport.

20 R₂ jelentése hidroxilcsoport, hidroxilcsoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport vagy karbamoilcsoport,

n értéke 1 vagy 2 – előállítására, azzal jellemezve, hogy

egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben Y és R₁ jelentése a már megadott és

X jelentése halogénatom –, amely vegyületben az aminocsoport vagy a karboxilcsoport védőcsoporttal védett, egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben n és R₂ jelentése a már megadott – reagáltatunk és a védőcsoportot eltávolítjuk.

Elsőbbsége: 1985. 01. 14.

3. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – a képletben

Y jelentése nitrogénatom,

R₁ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport,

R₂ jelentése karbamoilcsoport,

n értéke 2 – előállítására, azzal jellemezve, hogy

egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R₂ jelentése a már megadott –, amely vegyületben a -COO⁻-csoport védőcsoporttal védett, egy (V) általános képletű vegyülettel – a képletben Y és R₁ jelentése a már megadott –, amely vegyületben az aminocsoport védőcsoporttal védett, vagy a vegyületnek a karboxilcsoporton képzett reakcióképes származékával reagáltatunk és a védőcsoportot eltávolítjuk.

Elsőbbsége: 1985. 04. 11.

4. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – a képletben

Y jelentése CH-csoport vagy nitrogénatom,

R₁ jelentése rövid szénláncú alkil- vagy alkinilcsoport vagy karboxil- vagy karbamoil- vagy ciklopropil-csoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport,

55 R₂ jelentése hidroxilcsoport, hidroxilcsoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport vagy karbamoilcsoport,

n értéke 1 vagy 2 – előállítására, azzal jellemezve, hogy

egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben n és R₂ jelentése a már megadott –, amely vegyületben a -COO⁻-csoport védőcsoporttal védett, egy (V) általános képletű vegyülettel – a képletben Y és R₁ jelentése a már megadott –, amely vegyületben az aminocsoport

védőcsoporttal védett, vagy a vegyületnek a karboxilcsoporton képzett reakcióképes származékával reagáltatunk és a védőcsoportot eltávolítjuk.

Elsőbbsége: 1985. 08. 09.

5. Eljárás antibakteriális hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen 1. igénypont a) vagy b) eljárása szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben — Y , R_1 és R_2 jelentése és n értéke a már megadott — a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyszerkészítményekké alakítunk.

Elsőbbsége: 1986. 01. 13.

6. Eljárás antibakteriális hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben Y , R_1 , R_2 jelentése és n értéke a már

megadott — a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyszerkészítményekké alakítunk.

Elsőbbsége: 1985. 01. 14.

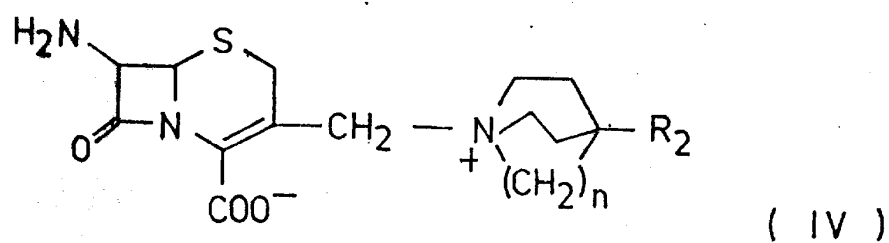
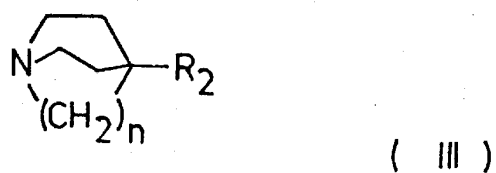
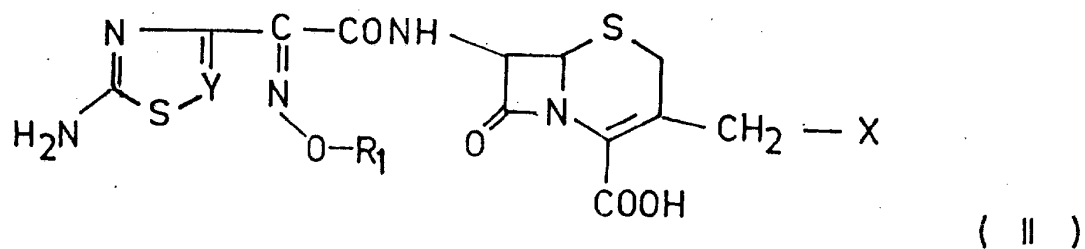
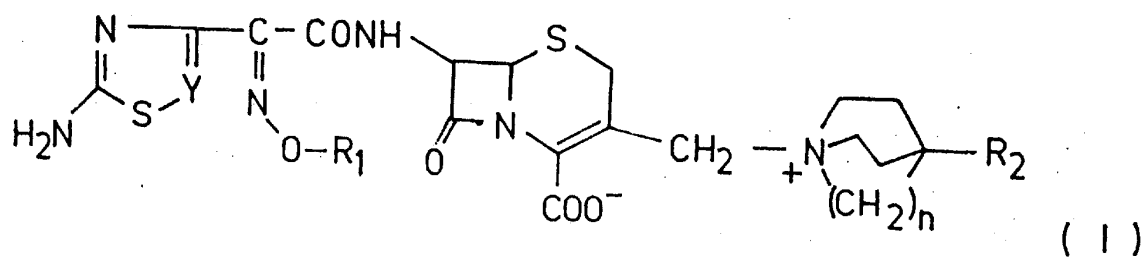
7. Eljárás antibakteriális hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen 3. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben Y , R_1 és R_2 jelentése és n értéke a már megadott — a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyszerkészítményekké alakítunk.

Elsőbbsége: 1985. 04. 11.

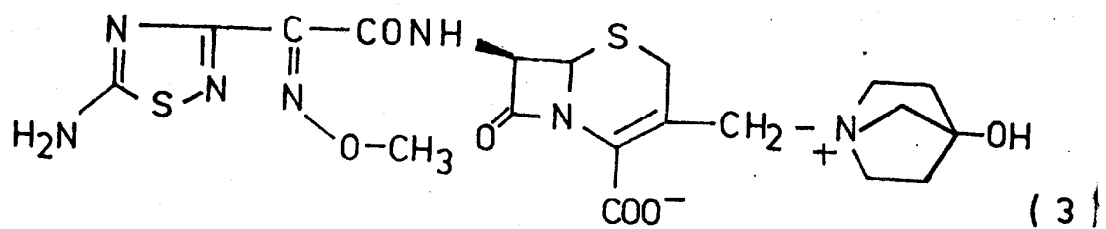
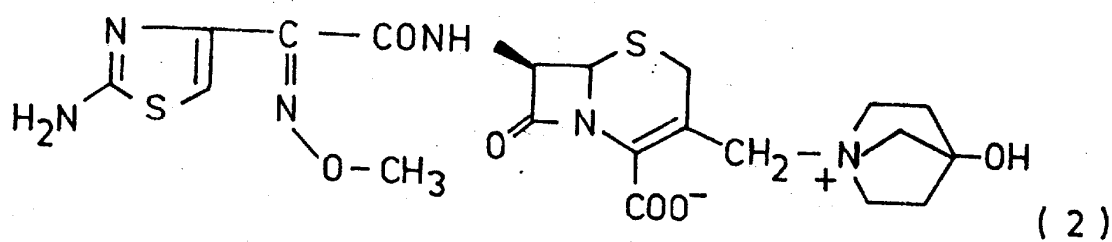
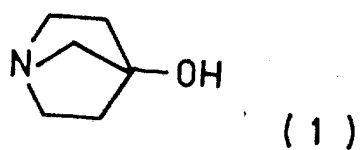
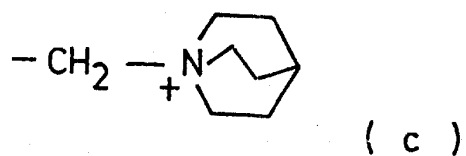
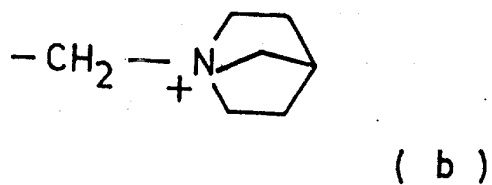
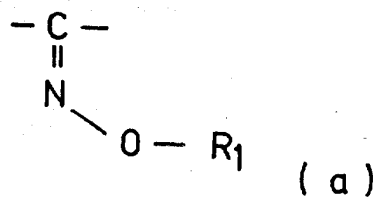
8. Eljárás antibakteriális hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen 4. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben Y , R_1 és R_2 jelentése és n értéke a már megadott — a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyszerkészítményekké alakítunk.

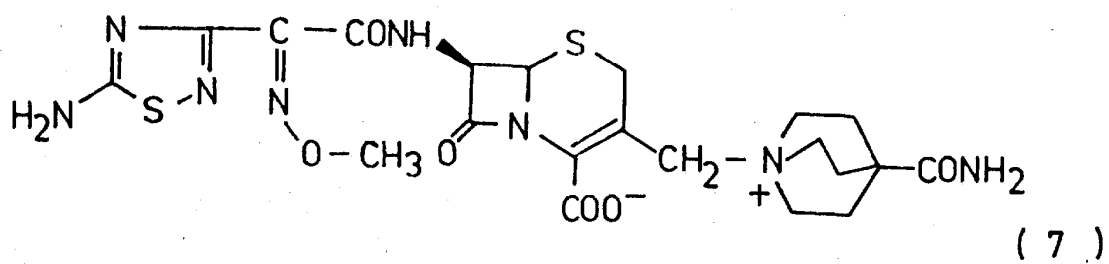
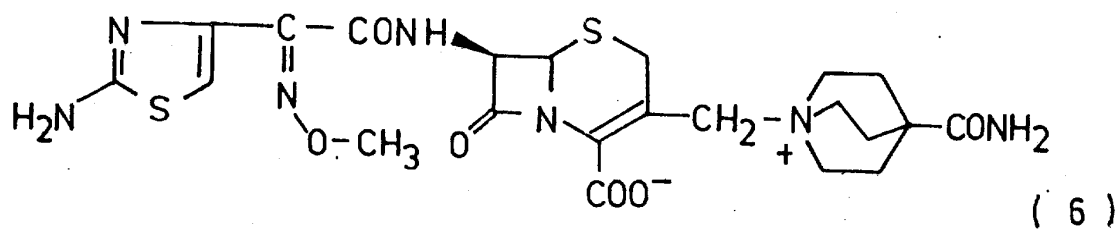
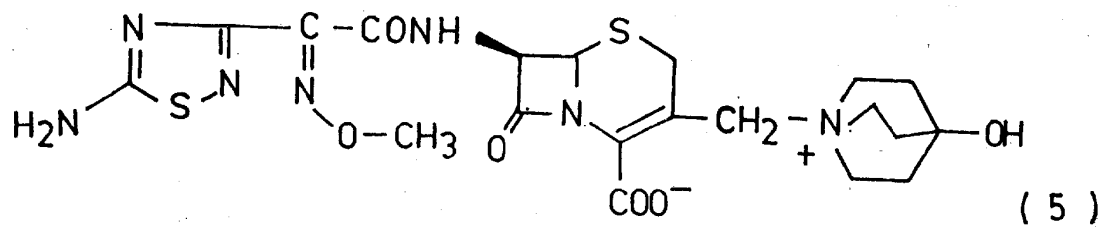
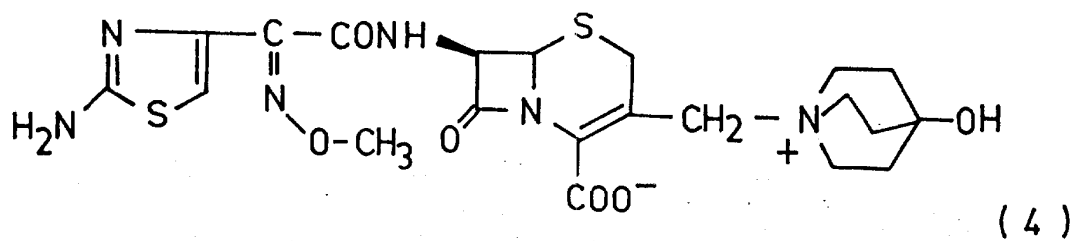
Elsőbbsége: 1985. 08. 09.

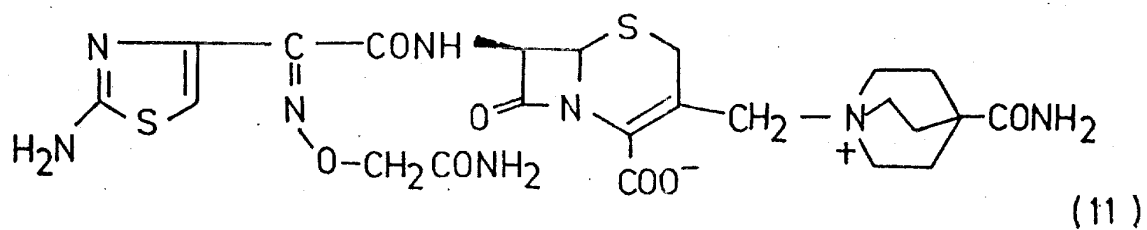
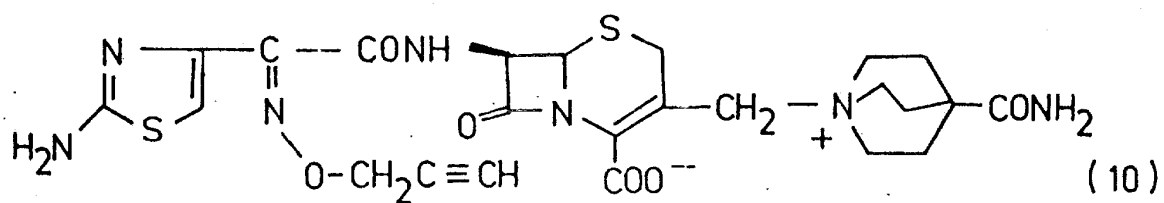
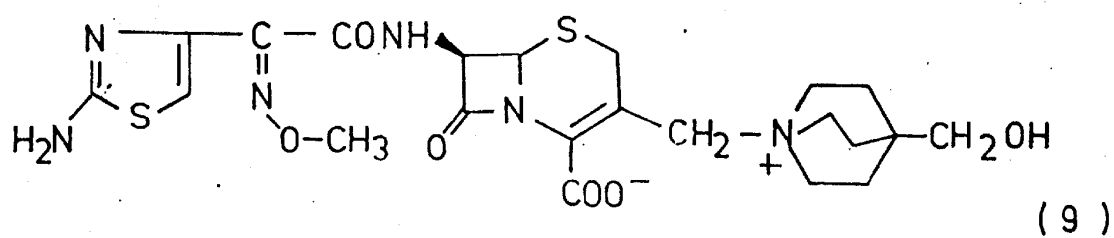
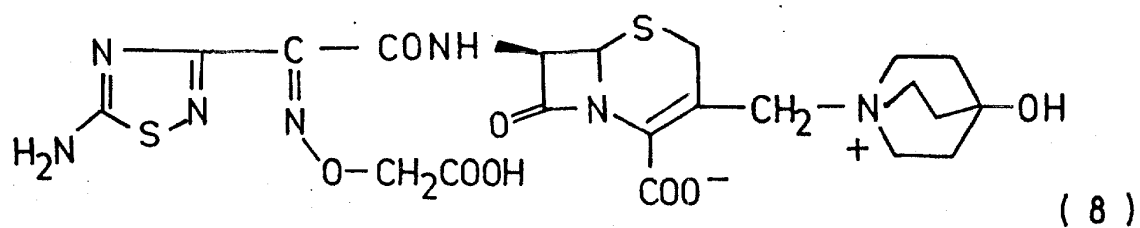
10rajz, 40 ábra

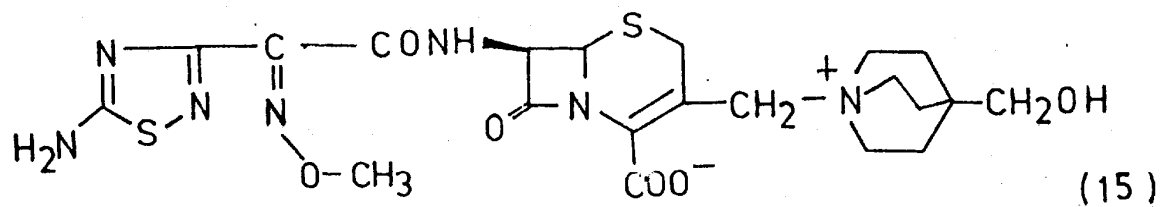
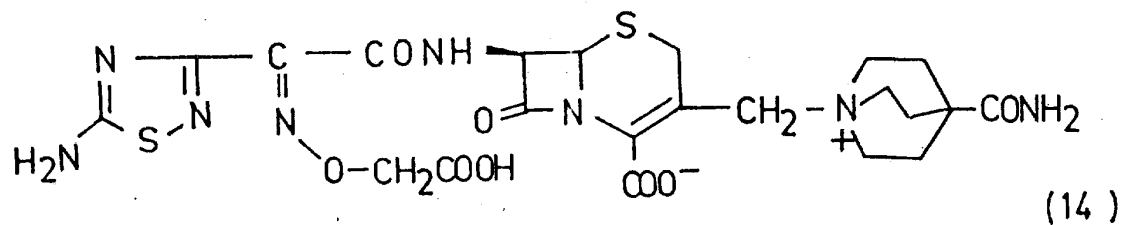
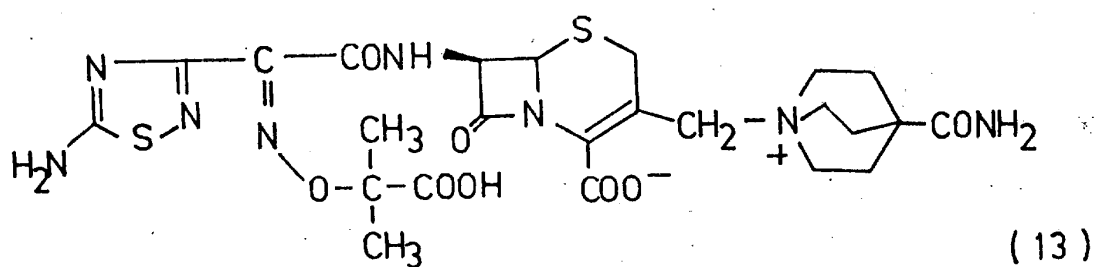
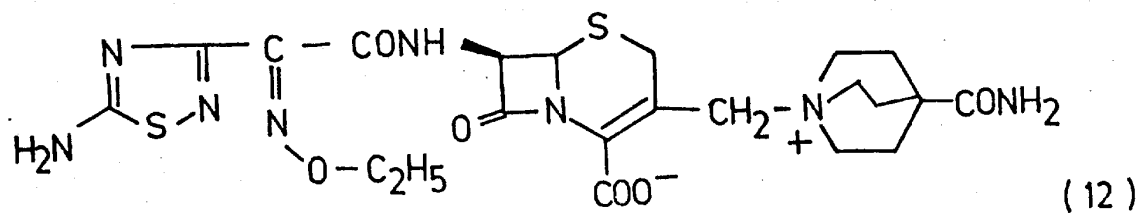


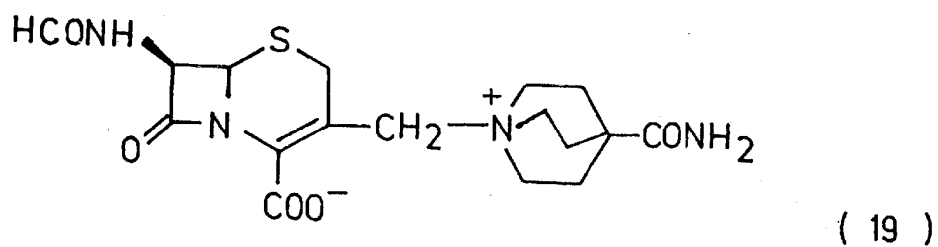
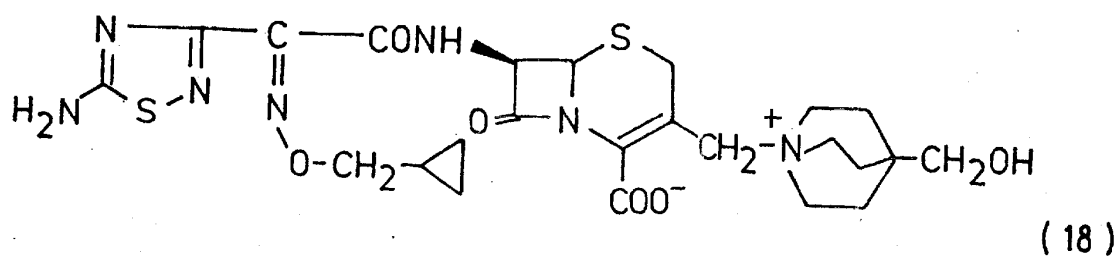
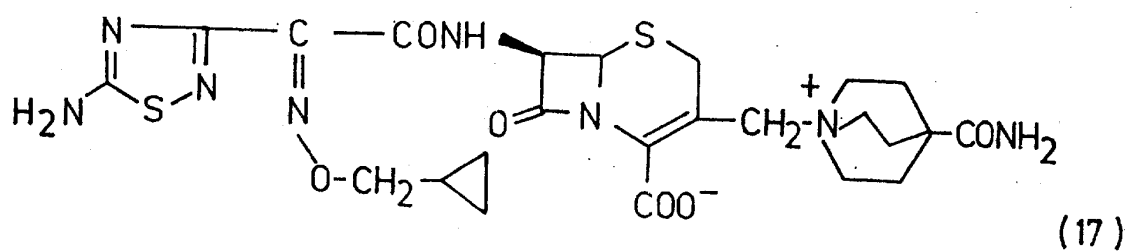
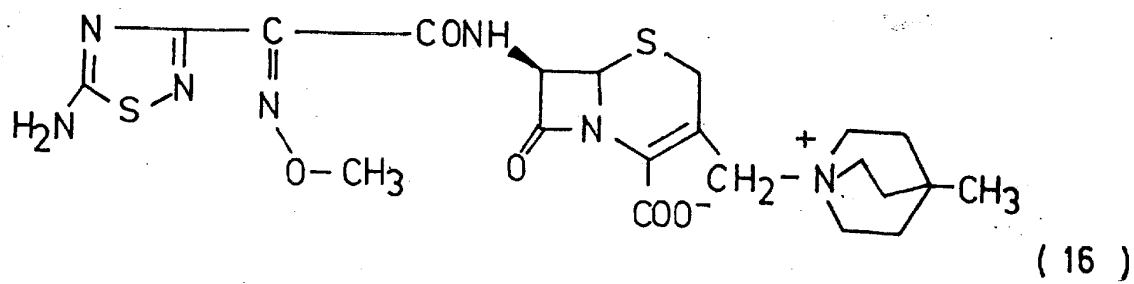


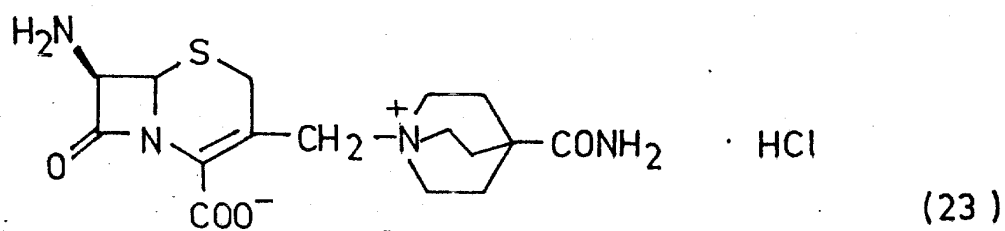
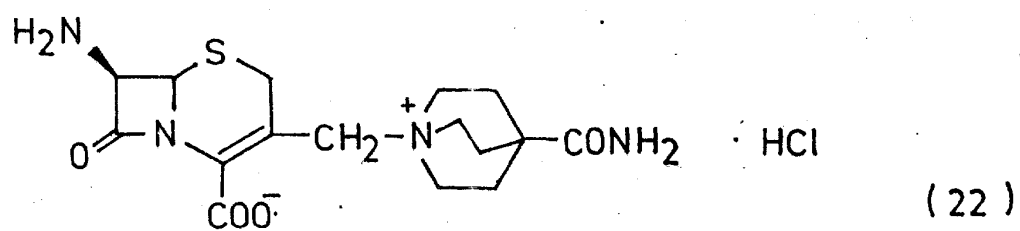
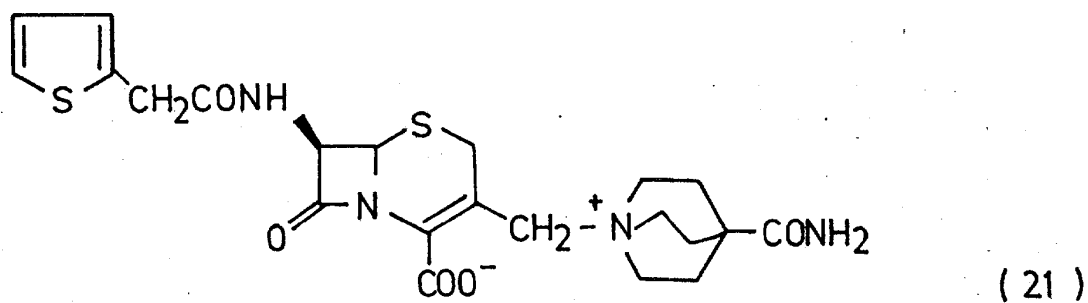
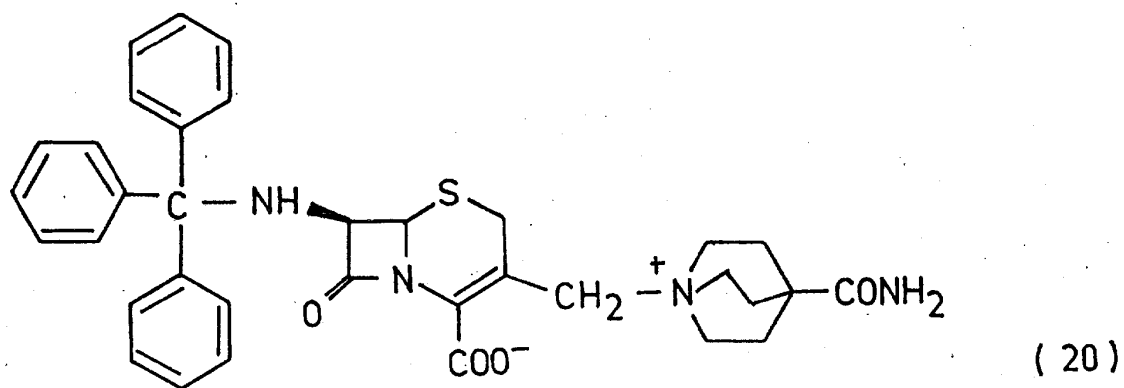


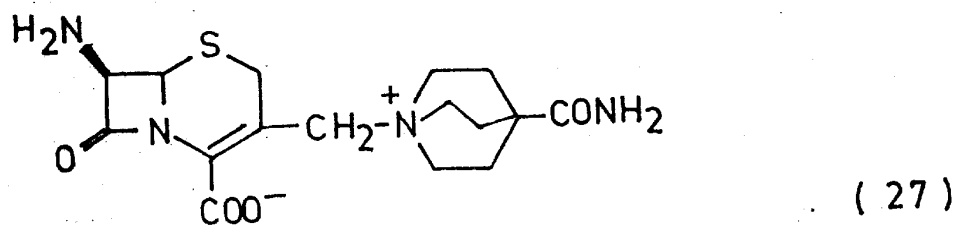
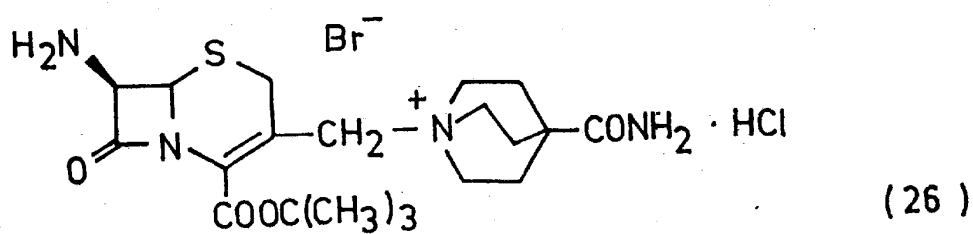
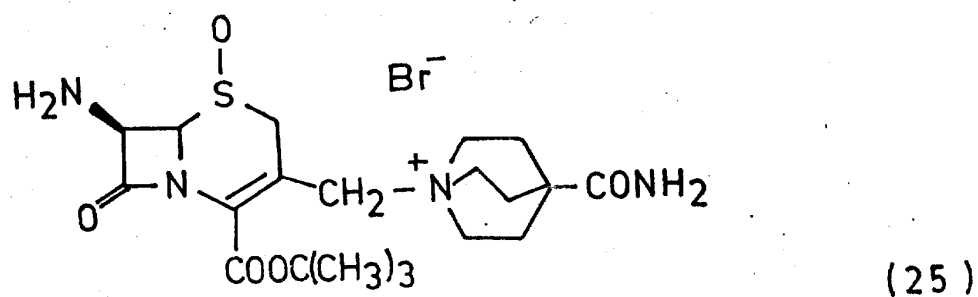
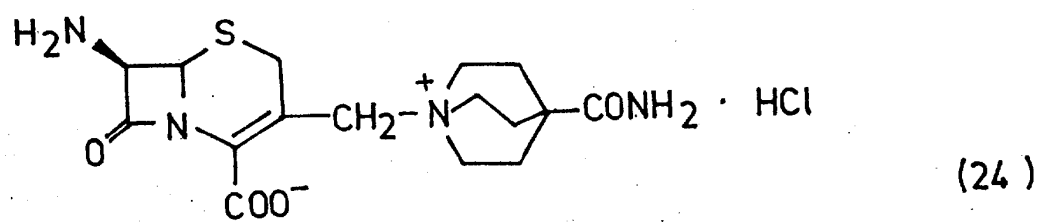




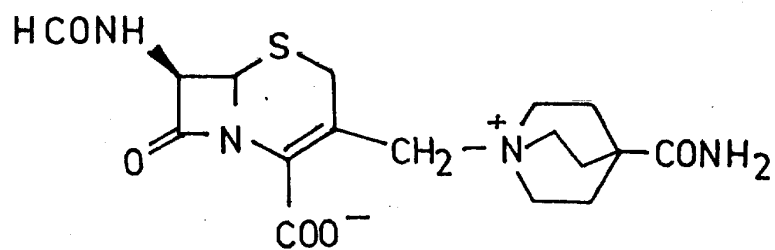
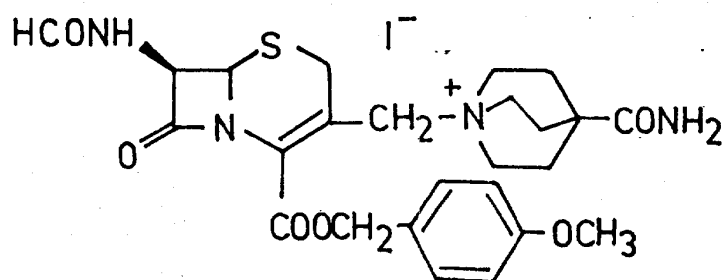
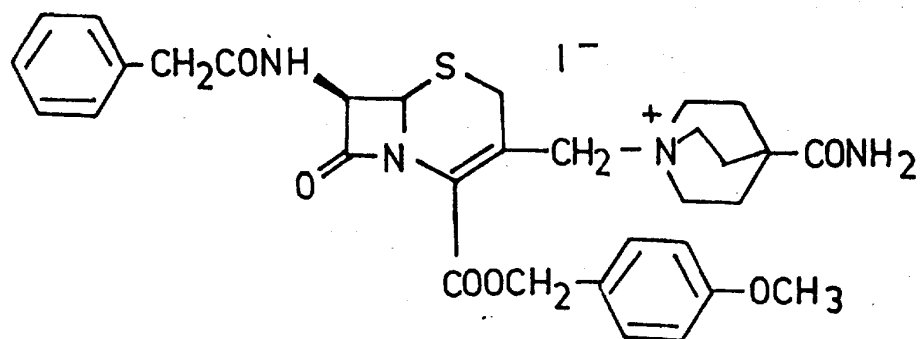








195 664
 NSZO₄: C 07 D 501/46
 A 61 K 31/545



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
 A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
 Megjelenik a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
 KULTURPROFIL – FOTON nyomda
 K 88083