

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

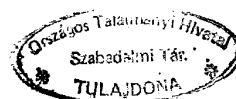
SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193760 B

(22) A bejelentés napja: 85.05.21. (21) 1914/85
(33) DE:
(32) 84.05.22.
(31) P 34 19 012.0

(51) Int.Cl.
C 07 D 501/56

(41) (42) A közzététel napja: 1986.06.30.
(45) Megjelent: 1989.08.28.



(72) Feltalálók:
dr. ANGERBAUER Rolf, dr. BOBERG Michael,
dr. METZGER Karl Georg, Wuppertal,
dr. ZEILER Hans-Joachim, Velbert, DE

(73) Szabadalmaz:
Bayer AG., Leverkusen, DE

(54) ELJÁRÁS β -LAKTÁM ANTIBIOTIKUMOK ÉS ILYENEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZER-, ÉS NÖVEKEDÉSSZABÁLYOZÓ-
-KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű β -laktám-vegyületek előállítására, amelyek képletében

R^1 jelentése adott esetben hidroxil-, fenil-, hidroxil-fenil-, 1—4 szénatomos alkoxi-, furil- vagy formil-amino-csoporttal szubsztituált 1—4 szénatomos alkilcsoport,

R^2 és R^3 lehet azonos vagy különböző és jelentésük adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 1—4 szénatomos alkilcsoport, vagy

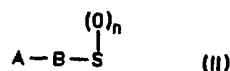
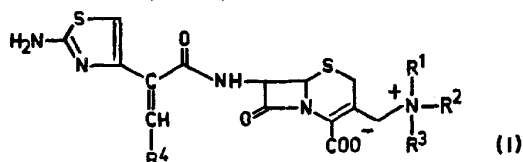
R^2 és R^3 jelentése a hozzájuk kapcsolódó N-atommal együtt 5 vagy 6-tagú gyűrű, amely még egy N-atomot vagy egy N-atomot és egy O-atomot vagy két N-atomot tartalmazhat és adott esetben hidroxil-, formil-, karbamoil-, oxo-, 1—4 szénatomos al-

kil-szulfonil- vagy adott esetben hidroxil- vagy formil-amino-csoporttal szubsztituált 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, és

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a hozzájuk kapcsolódó N-atommal együtt kinuklidin-gyűrű, és

R^4 jelentése 1—4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, melyre jellemző, hogy (III) általános képletű vegyületet —

a képletben R^4 jelentése a fenti — a karboxilcsoport aktiválása után, előnyösen vegyes anhidrid, előnyösen metánszulfonsav-kloriddal képzett anhidrid vagy észter, előnyösen N-hidroxil-benzotriazol és diciklohexil-karboxiidimiddel képzett észter formájában való aktiválás után (IV) általános képletű vegyülettel — a képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti — reagáltatnak.



A találmány tárgya eljárás β -laktám-vegyületek és ilyeneket tartalmazó gyógyszerkészítmények, elsősorban antibakteriális szerek előállítására. A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó állati növekedésszabályozó és táplálékhasznosítást fokozó készítmények előállítása is.

Az acil-oldalláncon amino-tiazolil-akrilsav-csoportot tartalmazó cefalosporin vegyületek ismertek az EP-A 49 448 számú Európa-bejelentésből.

A találmány szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, amelyek képletében

R^1 jelentése adott esetben hidroxil-, fenil-, hidroxil-fenil-, 1—4 szénatomos alkoxi-, furil- vagy formil-amino-csoporttal szubsztituált 1—4 szénatomos alkilcsoport,

R^2 és R^3 lehet azonos vagy különböző és jelentésük adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 1—4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R^2 és R^3 jelentése a hozzájuk kapcsolódó N-atommal együtt 5 vagy 6-tagú gyűrű, amely még egy N-atomot vagy egy N-atomot és egy O-atomot vagy két N-atomot tartalmazhat és adott esetben hidroxil-, formil-, karbamoil-, oxo-, 1—4 szénatomos alkil-szulfonil- vagy adott esetben hidroxil- vagy formil-amino-csoporttal szubsztituált 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, és

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a hozzájuk kapcsolódó N-atommal együtt kinuklidin-gyűrű, és

R^4 jelentése 1—4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyület E- és Z-konfigurációban egyaránt előfordulnak, a J. Amer. Chem. Soc. (90, 509 (1968)): folyóiratban leírt E/Z-nomenklátúra szerint.

Az előnyös (I) általános képletű vegyületek Z-konfigurációjúak.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy (III) általános képletű vegyületet — amelyben R^4 jelentése a fenti és amelyben az aminocsoportok lehetnek védettek is — a karboxilcsoport aktiválása után, amelyet vegyes anhidriddé (például klór-hangyasav-etil-észterrel vagy metán-szulfonsav-kloriddal) vagy savhalogeniddé vagy aktivált észterre (például N-hidroxi-benztriazollal és diciklohexil-karbodiimiddel) való átalakítással végzünk, (IV) általános képletű vegyülettel — a képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti — reagáltatunk, majd adott esetben a védőcsoportokat eltávolítjuk és kívánt esetben a kapott vegyületet sóvá alakítjuk vagy a sót a szabad vegyületté alakítjuk.

A (III) és (IV) általános képletű vegyületek reagáltatását a cefalosporin- illetve penicillin-kémiaiából ismert bármely eljárás

szerint végezhetjük. Előnyös, ha a (III) általános képletű vegyületeket amin-védőcsoport nélkül aktiváljuk, majd reagáltatjuk a (IV) általános képletű β -laktám vegyülettel, amelyet előzőleg sója formájában vittünk oldatba. Különösen előnyös formája a találmány szerinti eljárásnak, ha az aktiválást az (V) általános képletű szulfonsav-származékkal végezzük, amikor is (VI) általános képletű anhidridet nyerünk (A reakcióvázlat). A (VI) általános képletben

T jelentése R^{15} -SO₂O képletű csoport, amelyben

R^{15} jelentése adott esetben fluor-, klór-, cianid-, fenil-, alkoxi-karbonil- vagy alkilcsoporttal szubsztituált 1—10 szénatomos alkilcsoport, amelyben az alkil-szubsztituens még 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, továbbá adott esetben fluor-, klór-, bróm-, cianid-, alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkil-karbonil-, amelyben az alkilcsoport még 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, nitro-, trifluor-metil- vagy fenilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport.

Az R^{15} csoportok előnyösen 1—3 fenti szubsztituenssel lehetnek szubsztituálva.

R^{15} különösen előnyös jelentése metil- vagy p-tolilcsoport.

A (VI) általános képletű vegyes anhidrideket úgy állítjuk elő, hogy (III) általános képletű vegyületet 1—1,4 ekvivalens aminnal egy oldószerben oldunk és 1—1,2 ekvivalens (V) általános képletű szulfonsav-származékkal reagáltatunk.

Oldószerként minden olyan oldószer alkalmazható, amely az adott reakciófeltételek között stabil, így például dietil-éter, tetrahidrofuran, acetonitril, aceton, metilén-klorid, kloroform vagy dimetil-formamid.

Aminként például tercier-aminokat, így például trietil-amint vagy tributil-amint alkalmazunk, de szterikusan gátolt szekunder aminok, így például diizopropil-amin is használható.

A reakciót általában —80°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezzük, annak érdekében, hogy a kettőskötéseken a szubsztituensek izomerizálódását elkerüljük. A Cl-SO₂CH₃-dal dimetil-formamidban a reakciót —40 és —60°C közötti hőmérsékleten 0,2—24 órán, előnyösen 0,5—5 órán át végezzük.

A (IV) általános képletű vegyületek oldásához a fentiekben megnevezett oldószereket, valamint a szintén ott megnevezett aminok bázisait alkalmazhatjuk.

Különösen előnyös az is, ha a (III) általános képletű karbonsavak aktiválását például N-hidroxi-szukcinimiddel és diciklohexil-karbodiimiddel vagy 1-hidroxi-benztriazollal és diciklohexil-karbodiimiddel észter formájában végezzük.

Oldószerként bármely, az anhidridek előállításánál már említett oldószer felhasználható.

A reakciót -30 és $+100^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük. 1-Hidroxibenzotriazolal és diciklohexil-karbodiimiddal, előnyösen dimetil-formamidban, a reakciót előnyösen szobahőmérsékleten 2–6 órán át végezzük, majd a kiváló diciklohexil-karbamidot leszívjuk, majd a (IV) általános képletű vegyülettel, amelyet aminosója formájában oldottunk, 2–4 órán át reagáltatjuk. A (IV) általános képletű vegyület oldására az előzőekben már említett oldószereket használhatjuk.

A (IV) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (VII) általános képletű vegyületekben az R^{16} aminvédőcsoportot lehasítjuk. (B reakcióvázlat). Ez a védőcsoport lehet vagy egy savra érzékeny védőcsoport, így például t-butil-oxi-karbonil-csoport, vagy előnyösen valamely enzimatikusan lehasítható védőcsoport, például a fenacetil- vagy 2-tienil-acetil-csoport. Az enzimátikus hasítást szobahőmérsékleten vízben vagy vízből és poláris oldószerből álló oldószer elegyben végezzük, így például acetonitril vagy tetrahidrofuran és immobilizált penicillin-G-aciláz keverékében, $\text{pH} = 7-8$, előnyösen $\text{pH} = 7,5-7,8$ közötti értéken. A hasítási reakció alatt a pH értékét nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy lítium-hidroxid vagy egy tercier-amin, így például trietil-amin, tripropil-amin, tributil-amin vagy piridin adagolásával tartjuk a kívánt értéken.

A (VII) általános képletű vegyületeket (VIII) általános képletű vegyületekből (IX) általános képletű vegyületeken keresztül állítjuk elő [C] reakcióvázlat].

A (VIII) általános képletben X jelentése lehasadócsoport, mint például mezilát-, tozilát-, brozilát-, triflát-, nonaflát-csoport, vagy jodid-, bromid- vagy klorid-ion, és R^{17} jelentése előnyösen savas úton lehasítható védőcsoport, például benzhidril-, 4-metoxi-difenil-metil-, t-butil-csoport.

A (VIII) általános képletű vegyületeket az R^{17} karboxilvédőcsoportok lehasításával a (IX) általános képletű reakcióképes szabad savvá alakítjuk. Az előnyös savra érzékeny csoportok lehasítását szerves oldószeres közegben végezzük. Előnyösen a benzhidril-védőcsoportokat metilén-klorid és trifluor-ecetsav elegyében, esetleg valamely alkoxi-benzol, így például metoxi-benzol adagolása mellett végezzük. A reakcióhőmérséklet -20 és $+30^\circ\text{C}$ közötti érték, előnyösen 0°C , a reakcióidő 5 perc és 1 óra közötti, előnyösen 20 percen belüli érték.

A (IX) általános képletű vegyületeket a védőcsoportok lehasítása után izoláljuk, de előnyösen izolálás és tisztítás nélkül, közvetlenül alakítjuk a (VII) általános képletű vegyületté. Ekkor úgy járunk el, hogy a VIII $\rightarrow$ IX átalakítás reakciókeverékét óvatosan vákuumban betöményítjük, a visszamaradó vörösszínű savat szerves oldószerben,

előnyösen tetrahidrofuranban felvesszük és 2–20 ekvivalens, előnyösen 5–10 ekvivalens $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ általános képletű — a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti — tercier aminnal reagáltatva (VII) általános képletű vegyületté alakítjuk. A reakciót -20 és $+40^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen 25°C -on végezzük, 10 perc és 2 óra közötti, előnyösen 30 percen belüli ideig. A terméket a reakció befejezése után dietil-éterrel kicsapjuk és gyantán, például Diaion HP 20 vagy XAD 7 típusú gyantán tisztítjuk, de lehetséges a kapott nyerterméket közvetlenül a (IV) általános képletű vegyületté is alakítani.

A (VII) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a (X) általános képletű vegyületekből is a D reakcióvázlat szerint. A (X) általános képletben R^{16} jelentése a fenti és R^{18} jelentése adott esetben szubsztituált alkil- vagy arilcsoport, így például metil-, etil-, propil-, klór-metil-, diklór-metil-, triklór-metil-, trifluor-metil- vagy fenilcsoport. Ezek közül különösen előnyös a metilcsoport.

A kiindulási (X) általános képletű vegyületet alkalmas szerves oldószerben szuszpendáljuk és szililezéssel (XI) általános képletű szilil-észterré alakítjuk. Alkalmas oldószer például a kloroform, metilén-klorid vagy diklór-etán. A szililezést ismert szililezőszerekkel, így például trimetil-klór-szilánnal (TMCS), hexametil-diszilazánnal (HMDS), N,O-bisz-trimetil-szilil-acetammiddal (MSA), N-metil-N-trimetil-szilil-trifluor-acetammiddal (MSTFA), 1,3-bisz-(trimetil-szilil)-karbamiddal vagy trimetil-szilil-trifluor-metánszulfonáttal vagy ezek közül többnek a keverékével végezzük.

A szililezést -30 és $+70^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen -10 és $+10^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük 5 és 30 perc közötti ideig. A reakciónál előnyösen 1–10-szeres, különösen 1–5-szörös szililezőszer felesleget alkalmazunk.

A kapott (XI) általános képletű trimetil-szilil-észtert tartalmazó oldatot -40°C — $+30^\circ\text{C}$, előnyösen -10°C — $+10^\circ\text{C}$ hőmérsékleten 1–10 ekvivalens, előnyösen 3–4 ekvivalens trialkil-szilil-jodiddal, előnyösen trimetil-szilil-jodiddal 15 perc és 2 óra, előnyösen 30 perc és 1 óra közötti ideig reagáltatva (XII) általános képletű vegyületté alakítunk.

A (XII) általános képletű vegyületeket előnyösen nem izoláljuk, hanem közvetlenül,

tisztítás nélkül $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{smallmatrix}$ képletű aminnal reagáltatva (VII) általános képletű vegyületté alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy (XIII) általános képletű vegyületeket — a képletben R^4 és R^{18} jelentése a fenti — az előzőekben a (X) $\rightarrow$ (VII) átalakításnál leírtakhoz hasonlóan

közvetlenül, a szililezés és jodiddá alakítás után, izolálás nélkül

$$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagup \\ \text{N} \text{---} \text{R}^2 \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$$
 általános képletű aminnal reagáltatunk.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek igen erős és széles-spektrumú antimikrobás hatást mutatnak, különösen Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokkal szemben, és e hatásuk alapján előnyösen alkalmazhatók a gyógyászatban kemoterápiás célra. Felhasználásukkal Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok, valamint baktérium-szerű mikroorganizmusok által okozott megbetegedések meggátolhatók, gyógyíthatók és/vagy javíthatók.

Különösen hatásosak a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek baktériumok és baktérium-szerű mikroorganizmusokkal szemben. Különösen alkalmasak profilaktikus és kemoterápiás célokra helyi vagy szisztémás fertőzések esetében a humán- és állatgyógyászatban egyaránt.

Így például előnyösen alkalmazhatók például a következő kórokozók által előidézett lokális vagy szisztémás megbetegedések esetében:

Micrococcaceae, így Staphylokokkuszok, például *Staphylococcus aureus*, *Stph. epidermidis*, *Staph. aerogenes* és *Graffkyia tetragena* (*Staph.* = *Staphylococcus*);

Lactobacteriaceae, így Streptokokkuszok, például *Streptococcus pyogenes*, α - ill. β -hemolizáló Streptokokkuszok, nem (γ -) hemolizáló Streptokokkuszok, *Str. viridans*, *Str. faecalis* (Enterokokkuszok és *Dipolococcus pneumoniae* (Pneumokokkuszok) (*Str.* = *Streptococcus*);

Enterobacteriaceae, így például a Coli-csoportok *Escherichia*-baktériumai; *Excherichia*-baktériumok, például *Escherichia coli*, *Enterobacter*-baktériumok, például *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *Klebsiella*-baktériumok, például *K. pneumoniae*, *Serratia*, például *Serratia marcescens* (*E.* = *Enterobacter*) (*K.* = *Klebsiella*), a *Proteus* csoportok, *Proteae*-baktériumai: például *Proteus vulgaris*, *Pr. morganii*, *Pr. rettgeri*, *Pr. mirabilis*, (*Pr.* = *Proteus*);

Pseudomonadaceae, így *Pseudomonas*-baktériumok, például *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps* = *Pseudomonas*);

Bacteroidaceae, így *Bacteroides*-baktériumok, például *Bacteroides fragilis*, (*B.* = *Bacteroides*).

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek például a következő megbetegedések esetében használhatók: légúti-, valamint garat-megbetegedések, Otitis, pharyngitis, pneumonia, peritonitis, pyelonephritis, cystitis, endocarditis, szisztémás fertőzések, bronchitis, arthritis és helyi fertőzések esetében.

A találmány oltalmi körébe tartozik az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyag-

ként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárása is. Ezek a készítmények egy vagy több találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagot tartalmaznak nem toxikus, inert gyógyszerészetileg alkalmas hordozóanyag(ok) mellett.

A készítményeket előállíthatjuk például egyes készítmények vagy adagolható egységek formájában, így azok lehetnek például tabletták, drazsék, kapszulák, pirulák, kúpok és ampullák, amelyek hatóanyagtartalma az egységdózis többszöröse vagy annak törtrésze. Így az egységek tartalmazhatják az egységdózis 1, 2, 3 vagy 4-szeresét, vagy 1/2, 1/3 vagy 1/4-részt. Az egységdózis előnyösen annyi hatóanyagot tartalmaz, amely megfelel a szokásosan adagolt napi mennyiségnek, vagy annak, felének, harmadának vagy negyedének.

Nem toxikus, inert, gyógyszerészetileg alkalmas hordozóanyagok lehetnek szilárd, vagy folyékony töltőanyagok, hígítóanyagok vagy különböző kiszerezést elősegítő segédanyagok.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények lehetnek tabletták, drazsék, kapszulák, pirulák, granulátumok, kúpok, oldatok, szuszpenziók, emulziók, paszták, kenőcsök, zselék, krémek, lemosó oldatok, púderek és spray-k.

A tabletták, drazsék, kapszulák, pirulák és granulátumok a hatóanyag(ok) és a szokásos hordozóanyagok mellett tartalmazhatnak még

- a) töltő- és szaporítóanyagot, így például keményítőt, tejcukrot, nádcukrot, glükózt, mannitot vagy kvasavát,
- b) kötőanyagot, így például karboxi-metil-cellulózt, alginátot, zselatint, polivinil-pirrolidont,
- c) nedvesentartószert, így például glicerint,
- d) szétesést elősegítő szert, így például agar-agart, kalcium-karbonátot vagy nátrium-karbonátot,
- e) oldás-késleltetőt, így például paraffint,
- f) felszívódást elősegítő anyagot, így például kvaterner ammónium-vegyületet,
- g) nedvesítőszert, így például cetil-alkoholt, glicerin-monosztearátot,
- h) adszorbeálószeret, így például kaolint vagy bentonitot,
- i) csúsztatóanyagot, így például talkumot, kalcium-magnézium-sztearátot vagy szilárd polietilén-glikolt, vagy az a) — i) pontokban felsorolt anyagok keverékét.

A tablettákat, drazsákat, kapszulákat, pirulákat vagy granulátumokat adott esetben a szokásos opakizálószerkeket is tartalmazó bevonatokkal vagy burkolatokkal is elláthatjuk és összetételüket úgy is megválaszthatjuk, hogy a bennük lévő hatóanyag(ok) a bélrendszer meghatározott részén, adott esetben késleltetve szabaduljon fel. Erre a célra beágyazóanyagokat, így például

különböző polimeranyagokat vagy viaszokat használhatunk.

A találmány szerinti eljárással a fentiekben felsorolt anyagok alkalmazásával adott esetben mikrokapszulákat is előállíthatunk.

A küpkészítmények a hatóanyag(ok) mellett a szokásos vízdoldható vagy vízben oldhatatlan hordozóanyagokat tartalmazhatják, így például a polietilén-glikolt, zsírokat, így például kakaóvaját, hosszúszenláncú észtereket, (például C_{14} -alkoholok C_{16} -zsírokkal képzett észtereit), vagy mindezek keverékét.

Parenterális adagolás céljára alkalmas oldatokat steril és vér-izotóniás oldatok formájában állítjuk elő.

A találmány szerinti készítmények 0,1–99,5, előnyösen 0,5–95 t%-ban tartalmaznak hatóanyagot, és a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokon kívül más hatóanyagot is tartalmazhatnak.

A készítmények előállításánál a hatóanyagot ismert módon keverjük össze a többi adalékanyaggal.

A találmány szerinti készítményeket adagolhatjuk helyileg, orálisan, parenterálisan, intraperitoneálisan és/vagy rektálisan, amelyek közül különösen az orális, parenterális, így például intravénás vagy intramuszkuláris adagolás az előnyös.

A kívánt hatás elérése érdekében a humán- és állatgyógyászatban egyaránt előnyösen 1–1000, még előnyösebben 1–200 mg/testsúlykilogramm mennyiségben adagoljuk a hatóanyagot naponta többszöri adagban. Egy adag általában 1–250, különösen 1–60 mg/kg hatóanyagot tartalmaz, de adott esetben a kezelendő alanytól a betegség fajtájától és súlyosságától, a testsúlytól, valamint a készítmény fajtájától és az adagolás intervallumától függően a fenti dózisoktól el lehet térni. Ennek megfelelően azoknál kisebb vagy nagyobb dózist is lehet adagolni. Ennek eldöntése minden esetben a kezelőorvos megítélésére van bízva.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket a hatásspektrum és az elérendő cél fokozása érdekében további más β -laktám-antibiotikumokkal vagy aminoglükozid-antibiotikumokkal, így például gentamicinnel, sziszomicinnel, kanamicinnel, amikacinnel vagy tobramicinnel kombinálhatjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagok az állattenyésztés bármely területén alkalmazhatók a növekedés előmozdítására vagy gyorsítására, a táplálékhasznosítás javítására, egészséges és beteg állatok esetében egyaránt.

A vegyületek hatásossága független az állat fajtájától és nemétől. Különösen előnyösen alkalmazhatók fiatal- és hízóállatok tenyésztésénél és tartásánál a táplálékhasznosítás javítására, például a következő haszon és tenyészállatok esetében: melegvérű állatok, így például szarvasmarha, sertés,

lő, juh, kecske, macska, kutya, nyúl, szőrmeállatok, így például nerc vagy csincsilla, szárnyasok, így például csirke, liba, kacska, pulyka, galamb vagy papagáj, hidegvérű állatok, így például halak, például ponty vagy hullók, például kígyó esetében.

A kívánt hatás elérésére, a hatóanyagok igen kedvező tulajdonságai alapján, az állatoknak adagolt mennyiség széles határok között változhat, értéke általában 0,1–10 mg/testsúlykilogramm naponta. Az adagolás intervalluma néhány óra és több év között változhat. Az adagolt mennyiség, valamint az adagolás időtartama függ az állat fajtájától, nemétől, korától, egészségi állapotától, a tartási körülményektől és a tápláléktól, amelyek alapján szakember a kívánt mennyiséget könnyen meg tudja állapítani.

A hatóanyagokat az állatoknak ismert eljárások szerint adagoljuk, és az állat fajtájától, viselkedésétől, és egészségi állapotától függően választjuk meg. Az adagolás történhet naponta egyszer vagy többször, rendszeres vagy rendszertelen időközökben, orálisan vagy parenterálisan. Célszerűségi okokból általában az orális adagolást előnyben részesítjük és az állatok táplálék- illetve folyadékfelvételének ritmusa szerint végezzük. A táplálék fogalma alatt találmányunk értelmében a szilárd és folyékony táplálékot egyaránt értünk.

A hatóanyagot adagolhatjuk tisztán vagy készítmény formájában, amelyet tetszés szerinti, nem toxikus inert hordozóanyaggal vagy egyéb, táplálék céljára szolgáló készítménnyel elkevert formában nyerünk.

A hatóanyagok mellett a készítmények tartalmazhatnak még egyéb gyógyszerészeti hatóanyagot, ásványi sókat, nyomelemeket, vitaminokat, fehérjéket, zsírokat, színezőanyagokat, és/vagy ízanyagokat is.

Az adagolási módok közül előnyös a táplálékkal és ivóvízzel együtt történő adagolás, amikor is a hatóanyagot szükség szerint a táplálékhoz és/vagy ivóvízhez egy vagy több részletben adagoljuk.

A hatóanyagot egyszerű keverési eljárással mint tiszta anyagkeveréket, előnyösen finomra őrölt formában vagy nem toxikus, ehető hordozóanyagokkal nyert készítmény formájában, adott esetben premix és/vagy tápkoncentrátum formájában adagoljuk a táphoz vagy az ivóvízhez.

Az állati táp vagy ivóvíz például 0,01–50, előnyösen 0,1–10 ppm hatóanyagot tartalmazhat. Az optimális hatóanyagkoncentráció függ az állat tápanyag és ivóvíz-felvételétől és minden esetben a szakember megítélésére van bízva.

Az állati táp összetétele és fajtája jelentősen. Általában minden tápösszetétel használható, amely a szokásos, a kívánt súly eléréséhez szükséges energia- és fejlődést elősegítő anyagokat, így például vitaminokat és ásványi anyagokat tartalmazza. A táp tartalmazhat növényi anyagokat, így például

szénát, gabonát, gabona-melléktermékeket, állati anyagokat, például húst, zsírokat, csontlisztet, haltermékeket, vitaminokat, például A vitamint, D- és B-komplexet, fehérjéket, aminosavakat, például DL-metionint és különböző szervesetlen anyagokat, például meszet vagy konyhasót.

A takarmánykoncentrátumok a hatóanyagokat egyéb ehető anyagok mellett, így például rozsliszt, kukoricaliszt, szójababliszt vagy mész, és adott esetben további tápanyagok, így például fehérjék, ásványisók és vitaminok mellett tartalmazzák.

A premixek és takarmánykoncentrátumokban a hatóanyagok felületét adott esetben alkalmas, nem toxikus anyagokkal, így például viaszokkal, zselatinokkal bevonhatjuk fény-, levegő- és/vagy nedvességállóságuk fokozására.

A következőkben ismertetünk egy találmány szerinti hatóanyagot tartalmazó csirke- és sertéstáp-összetételt: 200 g búza, 340 g kukorica, 361 g szójabab-örlemény, 60 g marhafaggyú, 15 g dikalcium-foszfát, 10 g kalcium-karbonát, 4 g jódozott konyhasó, 7,5 g vitamin-ásványi-só keverék, 2,5 g hatóanyag premix, amely gondos összekeverés után 1 kg takarmányt eredményez:

1 kg takarmánykeverék tartalmaz: 600 I.E. A-vitamint, 100 I.E. D₃ vitamint, 10 mg E-vitamint, 1 mg K₃-vitamint, 3 mg riboflavint, 2 mg piridoxint, 20 mg B₁₂ vitamint, 5 mg kalcium-pantonetátot, 30 mg nikotinsavat, 200 mg kolin-kloridot, 200 mg MnSO₄ x H₂O, 140 mg ZnSO₄ x 7H₂O, 100 mg FeSO₄ x 7H₂O és 20 mg CuSO₄ x 5H₂O-l.

A hatóanyag-premix a kívánt mennyiségben tartalmazza a hatóanyagot, így például 10 mg mennyiségben és még tartalmaz 1 g DL-metionint, valamint olyan mennyiségű szójabablisztet, hogy az összmennyiség 2,5 g legyen.

Egy találmány szerinti hatóanyagot tartalmazó sertéstáp összetétele például a következő: 630 g takarmánygabona-örlemény, amely 200 g kukoricából, 150 g árpát, 150 g zabot és 130 g búzakupából áll, továbbá 80 g halliszt, 60 g szójababörlemény, 60 g tapiokaliszt, 38 g sörélesztő, 50 g vitamin-ásványi-só keverék sertéseknek (összetétele például mint a csirke- és sertéstápnál), 30 g lenmagpogácsa, 30 g kukoricasikértáp, 10 g szójaolaj, 10 g nádcukor-melasz és 2 g hatóanyag-premix (összetétel mint a csirke- és sertéstápnál), ezek gondos összekeverése után 1 kg takarmányt nyerünk.

A fenti takarmánykeverékeket előnyösen alkalmazhatjuk csirkék vagy sertések nevelésénél, illetve hizlalásánál, de hasonló összetételeket más állatok esetében is felhasználhatunk.

1. példa

3-klór-metil-7β-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észter

103 g (0,2 mól) 3-hidroxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-

6

-észter (Helv. Chim. Acta 57, 2044 (1974)) 3,5 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldunk és jégűtés alatt hozzáadunk 24 ml (0,3 mól) piridint, 400 µl dimetil-formamidot és 21,6 ml tionil-kloridot. 10 perc elteltével a reakciókeveréket rotációs bepárlóban betöményítjük, a maradékot 2 liter ecet-észterben felvesszük, kétszer nátrium-hidrogén-karbonáttal és egyszer vízzel kirázzuk, a szerves fázisokat 50 g szilikagéllal és aktív szénrel elkeverjük, kovasavgélen keresztül leszűrjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, betöményítjük, a maradékot metilén-kloridban felvesszük és a terméket petroléterrel kicsapjuk.

Kitermelés: 76 g.

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 7,20–7,50 (15H, m, aromás); 6,96 (1H, s, CHO₂); 6,30 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 5,86 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7); 4,95 (1H, d, J = 5 Hz, H-6); 4,36 (2H, bs, CH₂-Cl); 3,66 (1H, d, J = 15 Hz, O-CH₂-); 3,58 (1H, d, J = 15 Hz, O-CH₂-); 3,56 (1H, d, J = 18 Hz, H-2); 3,40 (1H, d, J = 18 Hz, H-2).

2. példa

3-(1-metil-1-pirrolidinium)-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karboxilát

2,13 g (4 mmól) 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észter 0°C-on 24 ml vízmentes metilén-kloridban oldunk, hozzáadunk 12 ml anizolt és 12 ml trifluor-ecetsavat és a reakciókeveréket 0°C-on 25 percig keverjük. Ezután vákuumban betöményítjük, 10 ml benzollal elkeverjük és a keveréket 1 óra alatt nagyvákuumban betöményítjük. A maradékot 20 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldjuk, hozzáadunk 1,7 g (20 mmól) N-metil-pirrolidont, szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd 100 ml étert adagolunk és dekantáljuk. A maradékot még egyszer éterrel elkeverjük, ismét dekantáljuk, az éteres anyagot vákuumban rövid ideig szárítjuk, majd 100 ml vízben szuszpendáljuk. A terméket MP 62 típusú ioncserélőn semlegesítjük és Adsorbenzharz HP 20-on kromatografáljuk (fúttatószer: víz/acetonnitril 95/5), végül a termékirakciókat liofilizáljuk.

Kitermelés: 0,725 g (44%)

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,21 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,25–7,35 (5H, m, aromás); 5,55 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7); 5,07 (1H, d, J = 5 Hz, H-6); 5,00 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,93 (1H, d, H = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,82 (1H, d, H = 18 Hz, S-CH₂); 3,60 (1H, d, J = 14 Hz, O-CH₂); 3,51 (1H, d, J = 14 Hz, O-CH₂); 3,42 (4H, m, pirrol.); 3,34 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 2,92 (3H, s, CH₃⁺-N-); 2,06 (4H, m, pirrol.)

65

3. példa

7-amino-3-(1-metil-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

3,32 g (8 mmól) 3-(1-metil-1-pirrolidinium)-metil-7 β -fenil-acetamido-3-cefem-4-karboxilátot 100 ml vízben oldunk és 4 n etanolos trietil-amin oldattal a pH-t 7,8-re beállítjuk. Ezután hozzáadunk 4 g penicillin-G-acilázt és a pH értékét trietil-amin oldat adagolásával konstans értéken tartjuk. Az enzim hasítás után az acilázt leszűrjük, a szűrlet pH-ját konc. sósavval 2-es értékre beállítjuk, a képződő csapadékot kovasavgélen leszűrjük és 2 liter acetont csepegtetünk hozzá. A kapott terméket hidroklorid sója formájában kristályosítjuk, szűrjük, szárítjuk.

Kitermelés: 1,98 g (xHCl x H₂O, 71%).

δ (ppm) = 5,37 (1H, d, J = 5 Hz, H-7); 5,16 (1H, d, J = 5 Hz, H-6); 4,58 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-pirrol.); 3,99 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-pirrol.); 3,93 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,53 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,48 (4H, m, pirrol.); 2,94 (3H, s, CH₃⁺-N-); 2,17 (4H, m, pirrol.).

4. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(1-metil-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

659 mg (3,58 mmól) 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavat nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten 4,5 ml dimetil-formamidban oldunk, hozzáadunk 230 μ l N-etil-diizopropil-amint, 250 μ l tripropil-amint és 310 μ l tributil-amint és a keveréket -50°C-ra lehűtjük. Ezután még 290 μ l metán-szulfonsav-kloridot adagolunk és a reakciókeveréket -50°C-on 30 percig keverjük, majd gyorsan 0°C-os 1,4 ml vízben és 1,4 ml trietil-aminban oldott 6-amino-3-(1-metil-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát (x HCl x H₂O)-ba öntjük. 5 perc elteltével a reakciókeveréket 400 ml acetontra öntjük, a kiváló csapadékot kromatografáljuk (Adsorberharz 20, víz/acetonnitril 95/5).

Kitermelés: 530 mg (50,4%).

NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,28 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,05 (2H, bs, NH₂); 6,35 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,23 (1H, s, tiazol); 5,68 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz, H-7-laktám); 5,17 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,01 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-pirrol); 3,93 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-pirrol.); 3,83 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,45 (4H, m, pirrol.); 3,35 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 2,93 (3H,

H
|
S, CH₃-N⁺) 2,08 (4H, m, pirrol.); 1,79
|
(3H, d, J = 8 Hz, C=CH-CH₃).

5. példa

7-amino-3-(1-metil-1-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

10 g (18,8 mmól) 3-klór-metil-7 β -fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-ész-

tert 0°C-on 112 ml abszolút metilén-kloridban oldunk, hozzáadunk 56 ml anizolt és 56 ml trifluor-ecetsavat és a keveréket 25 percig 0°C-on keverjük. Ezután vákuumban betöményítjük, hozzáadunk 100 ml benzolt, a kapott anyagot nagyvákuumban 1 órán át pároljuk, a maradékot 100 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldjuk és hozzáadunk 9,3 g (94 mmól) N-metil-piperidint és az oldatot 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. 100 ml éter adagolása után a kapott csapadékot leszívjuk, 500 ml éterrel mossuk és hozzáadunk még 50 ml vízben oldott nátrium-hidrogén-karbonátot, majd 4 g penicillin-G-acilázt és a pH értékét 4 n etanolos trietil-aminnal 7,8-ra beállítjuk és konstans értéken tartjuk. Az enzimátikus hasítás befejeződése után az acilázt leszűrjük, a szűrletet konc. sósavval pH = 2-re beállítjuk, a kapott csapadékot leszívjuk és a szűrlethez 2 liter acetont csepegtetünk. A kívánt terméket hidroklorid sója formájában kristályosítjuk, leszívjuk, szárítjuk.

Kitermelés: 3,4 g (x HCl x H₂O, 49,5%).
NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,40 (1H, d, J = 5 Hz, H-7); 5,17 (1H, d, J = 5 Hz, H-6); 4,66 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-Pip); 4,03 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-Pip); 3,97 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,54 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,34 (4H, m, Pip); 2,98 (3H, s, CH₂-N⁺); 1,84 (4H,

n, Pip); 1,52 (2H, m, Pip).

6. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(1-metil-1-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(1-metil-1-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,32 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,07 (2H, bs, NH₂); 6,39 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,27 (1H, s, tiazol); 5,73 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz, H-7-laktám); 5,21 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,12 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-pip); 3,98 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-pip.); 3,88 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,42 (4H, m, pip.); 3,39 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 2,98 (3H, s, CH₃-N⁺); 1,82 (7H, m, pip., C=C-CH₃); 1,53 (2H, m, pip.)

7. példa

7-amino-3-kinuklidinium-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti terméket 10 g (18,2 mmól) 3-klór-metil-7 β -fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva az 5. példa szerint eljárva nyerjük.

Kitermelés: 2,1 g (x HCl x H₂O)

NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,31 (1H, d, J = 5 Hz); 5,11 (1H, d, J = 5 Hz, H-6); 4,44 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-kin.); 3,85 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-kin.); 3,78 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,42 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,30 (6H, m, kin.); 2,07 (1H, m, kin.); 1,90 (6H, m, kin.)

8. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamid]-3-kinuklidinium-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példa szerint eljárva 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsav és 7-amino-kinuklidinium-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva állítjuk elő.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,28 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,04 (2H, bs, NH₂); 6,35 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,23 (1H, s, tiazol); 5,70 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,17 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,92 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-kin.); 3,81 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,75 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-kin.); 3,38 (7H, m, S-CH₂-kin.); 2,06 (1H, m, kin.); 1,85 (6H, m, kin.); 1,80 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃);

9. példa

3-(1-metil-1-pirrolidinium)-metil-7 β -fenil-acetamido-3-cefem-4-karboxilát

Szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában 1,56 g (4 mmól) 3-acetoxi-metil-7 β -fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavat 16 ml vízmentes metilén-kloridban elkeverünk és 2,56 ml (12 mmól) N-metil-N-trimetil-szilil-triilfluor-acetamid (MSTFA) hozzáadásával oldatba visszük, majd a kapott oldatot 0°C-ra lehűtjük, hozzáadjuk trimetil-szilil-jodid metilén-kloriddal készített 2 mólos oldatát és 0°C-on 1 órán át keverjük. Ezután hozzáadunk 2,52 ml (30,8 mmól) vízmentes tetrahidrofurát, a reakciókeveréket további 15 percig még keverjük, majd 3,4 g (40 mmól) N-metil-pirrolidint adagolunk és a keverést még 30 percig folytatjuk. Ezután 0,8 ml vizet és 5 perc elteltével 100 ml abszolút étert adagolunk, majd az étert dekantáljuk és a maradékot éterrel ismét elkeverjük és dekantálás után vákuumban beszáritjuk. A maradékot 100 ml vízben felvesszük és kromatografáljuk (Adsorbenzharz HP 20, fűtátószer víz/acetonitril 98:5).

Fagyasztva szárítás után a termékfrakció 1,31 g (79%) 2. példa szerint specifikált terméket tartalmaz.

10. példa

7-[Z-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-benzilidén-acetamido]-3-(1-metil-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

0,7 g 2-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-benzilidén-ecetsavat 10 ml dimetil-formamidban oldunk, hozzáadunk 0,4 g 1-hidroxibenzotriazol és 0,6 g N,N'-diciklohexil-karbodiimidet és a reakciókeveréket 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a kiváló csapadékot

8

leszívjuk és az anyalúgot 1,3 ml vízben oldott 0,8 g 7-amino-3-(1-metil-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxiláttal (x HCl x x H₂O) és 1,3 ml trietil-aminnal reagáltatjuk, majd 4 órás szobahőmérsékleten való keverés után a reakciókeveréket 500 ml acetonnal elkeverjük, a csapadékot leszűrjük és szárítjuk.

Kitermelés: 0,43 g

¹H-NMR (D₂O):

δ (ppm) = 7,45 (5H, bs), 7,37 (1H, s), 6,70 (1H, s), 5,87 (1H, d, J = 8 Hz), 5,35 (1H, J = 14 Hz), 5,33 (1H, J = 5 Hz), 4,05 (1H, J = 14 Hz), 2,85 (1H, J = 18 Hz), 4,03 (5H, m), 2,97 (3H, s), 2,22 (4H, m).

11. példa

7-amino-3-(4-metil-4-morfolinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-klór-metil-7 β -fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,29 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,07 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,74 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-morf.); 4,04 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-morf.); 3,92 (4H, m, morf.); 3,85 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,46 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,35 (4H,

m, morf.); 3,05 (3H, s, CH₃-N⁺).

12. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(4-metil-4-morfolinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(4-metil-4-morfolinium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,28 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,03 (2H, bs, NH₂); 6,35 (1H, q, J = 8 Hz, C=C-H); 6,23 (1H, s, tiazol); 5,69 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,18 (2H, m, H-6-laktám, CH₂-morf.); 3,80–4,10 (6H, m, CH₂-morf., S-CH₂, morf.); 3,30–3,50 (5H, m, S-CH₂, morf.);

3,07 (3H, s, CH₃-N⁺); 1,79 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃).

13. példa

7-amino-3-(trimetil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-klór-metil-7 β -fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,34 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,12 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,61 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,97 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,92 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,47 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,03 (9H, s, N⁺).

65

14. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(trimetil-ammonium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(trimetil-ammonium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,27 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,02 (2H, bs, NH₂); 6,33 (1H, q, J = 8 Hz, C=C-H); 6,22 (1H, s, tiazol); 5,68 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,19 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,00 (1H, d, J = 13 Hz, -CH₂-ammon.); 3,91 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,85 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,31 (1H, d,

J = 18 Hz, S-CH₂); 3,00 (9H, s, ⁺N-);

1,79 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃).

15. példa

7-amino-3-(dimetil-etil-ammonium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő, 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,31 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,10 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,57 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,89 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,87 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,46 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,29 (2H, m, CH₂-N-); 2,93 (3H, s, CH₃-N-); 2,88 (3H,

H

s, CH₃-N-); 1,25 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃).

16. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(dimetil-etil-ammonium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(dimetil-etil-ammonium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,27 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,03 (2H, bs, NH₂); 6,33 (1H, q, J = 8 Hz, C=C-H); 6,22 (1H, s, tiazol); 5,68 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,18 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,05 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,96 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,94 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,36 (1H,

m, CH₂-N-; S-CH₂); 2,94 (3H, s, CH₃-N-);

2,88 (3H, s, CH₃-N-); 1,78 (3H, d, J = 8 Hz,

C=C-CH₃); 1,25 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃).

17. példa

7-amino-3-(1-etil-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

10 g (18,8 mmól) 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észtert 0°C-on 112 ml abszolút metilén-kloridban oldunk, majd hozzáadunk 56 ml anizolt és 56 ml trifluor-ecetsavat és 25 percig keverjük. Ezután a reakciókeveréket vákuumban betöményítjük, 110 ml benzolban felvesszük és a kapott keveréket 1 óra alatt nagyvákuumban betöményítjük. A maradékot 10 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldjuk, hozzáadjuk 18,6 g (188 mmól) N-etil-pirrolidint és a keveréket szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd 100 ml éter hozzáadása után a kiváló csapadékot leszívjuk, 500 ml éterrel mossuk és hozzáadunk 4 g immobilizált penicillin-G-acilázt és a pH értékét 4-re etanolos trietil-amin oldattal konstansul 7,8-es értéken tartjuk. Az enzimátikus hasítás után az acilázt leszűrjük, a szűrletet konc. sósavval pH = 2-re állítjuk be és a kiváló csapadékot szilikagélén leszűrjük és a szűrlethez 2 liter acetont csepegtetünk. A kívánt terméket hidroklorid sója formájában kristályosítjuk, szűrjük, szárítjuk.

Kitermelés: 1,76 g (x HCl x H₂O, 25,6%)
NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,31 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,12 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,62 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-pirrol.); 3,88 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-pirrol.); 3,86 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,58 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,42 (4H, m, pirrol.);

3,24 (2H, q, J = 7 Hz, -CH₂-N⁺); 2,06

(4H, m, pirrol.); 1,24 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃).

18. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(1-etil-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(1-etil-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,27 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,02 (2H, bs, NH₂); 6,33 (1H, q, J = 8 Hz, C=C-H); 6,22 (1H, s, tiazol); 5,67 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,15 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,05 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-pirrol.); 3,83 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-pirrol.); 3,79 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,30-3,50 (7H, m); 2,00 (4H, m, pirrol.); 1,79 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃); 1,26 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃).

19. példa

3-[1-(2-hidroxi-etil)-1-pirrolidinium]-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karboxilát

Szobahőmérsékleten és nitrogénatmoszférában 4,68 g (12 mmól) 3-acetoxi-metil-7β-

-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavat 48 ml vízmentes metilén-kloridban elkeverünk és 7,6 ml (36 mmól) N-metil-N-trimetil-szilil-trifluor-acetamidddal oldatba visszük. Az oldatot ezután 0°C-ra lehűtjük, hozzáadunk 7 ml (48 mmól) trimetil-szilil-jodidot, majd 1 órai keverés után 14,4 ml (120 mmól) N-(2-hidroxi-etil)-pirrolidint és az oldatot további 30 percig még keverjük. Ezután 2,4 ml vizet adagolunk, majd 5 perc elteltével 200 ml étert, amelyet az olajos maradékról dekantálással elválasztunk, a maradékot éterrel ismét elkeverjük, ismét dekantáljuk és a maradékot vízzel felvesszük, kromatografálással tisztítjuk (Adsorbentharz HP 20, acetonitril/víz 5/95).

Kitermelés: 3,6 g (68%).

¹H-NMR (D₆-DMSO)

δ (ppm) = 9,13 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,28 (5H, m, arom.); 5,55 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,06 (1H, d, J = 6 Hz, H-6-laktám); 5,04 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-pirrol.); 3,95 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-pirrol.); 3,33–3,85 (12H, m); 2,04 (4H, m, pirrol.).

20. példa

7-amino-3-[1-(2-hidroxi-etil)-1-pirrolidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilát

3,5 g (7,8 mmól) 3-[1-(2-hidroxi-etil-1-pirrolidinium)-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karboxilát-ot 100 ml vízben oldunk és hozzáadunk 4 g immobilizált penicillin-G-acilát és a pH értékét 7,8-es állandó értéken tartjuk 4 n-etanolos trietil-amin oldat adagolásával. Az enzim hasítás befejeződése után az acilát lesűrjük, a szűrlet pH-ját konc. sósavval 2-es értékre beállítjuk, a kiváló csapadékot szilikagéllel szűrjük és a szűrlethez 2 liter acetont csepegtetünk. A kívánt terméket hidroklorid sója formájában kristályosítjuk, szűrjük és szárítjuk.

Kitermelés: 1,9 g (x H₂O x HCl), 64%)

¹H-NMR (D₆-DMSO)

δ (ppm) = 5,33 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,13 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,70 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-pirrol.); 3,93 (2H, m, CH₂-OH); 3,87 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,30–3,70 (7H, m); 2,11 (4H, m, pirrol.).

21. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamid]-3-[1-(2-hidroxi-etil)-1-pirrolidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-[1-(2-hidroxi-etil)-1-pirrolidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,25 (1H, d, J = 9 Hz); 7,00 (2H, bs, NH₂); 6,31 (1H, q, J = 8 Hz, C=C-H); 6,19 (1H, s, tiazol); 5,65 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,14 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,04 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,80 (2H, m, CH₂-OH); 3,77 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂);

3,30–3,60 (7H, m); 2,01 (4H, m, pirrol.); 1,76 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃).

22. példa

3-[1-(2-hidroxi-etil)-1-piperidinium]-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 19. példában leírtak szerint állítjuk elő, 3-acetoxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és N-(2-hidroxi-etil)-piperidinből kiindulva.

¹H-NMR (D₆-DMSO)

δ (ppm) = 9,17 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,30 (5H, m, arom.); 5,56 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,09 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,08 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-Pip.); 3,10–3,90 (12H, m); 1,40–1,90 (6H, m).

23. példa

7-amino-3-[1-(2-hidroxi-etil)-1-piperidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 20. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-[1-(2-hidroxi-etil)-1-piperidinium]-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,34 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,14 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,75 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-Pip.); 3,96 (2H, m, CH₂-OH); 3,91 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,10–3,60 (7H, m); 1,40–1,90 (6H, m, pip.).

24. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamid]-3-[1-(2-hidroxi-etil)-1-piperidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-[1-(2-hidroxi-etil)-1-piperidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,27 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,02 (2H, bs, NH₂); 6,33 (1H, q, J = 8 Hz, C=C-H); 5,69 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,17 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,09 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pip.); 4,00 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pip.); 3,82 (3H, m); 3,10–3,50 (7H, m); 1,40–1,90 (6H, m, pip.); 1,78 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃).

25. példa

3-[4-(2-hidroxi-etil)-4-morfolinium]-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 19. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-acetoxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és N-(2-hidroxi-etil)-morfolinból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,19 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,34 (5H, m, arom.); 5,62 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,20 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-morf.); 5,13 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,16 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-morf.); 3,30–4,10 (16H, m).

26. példa**7-amino-3-[4-(2-hidroxi-etil)-4-morfolinium]-metil-3-cefem-4-karboxilát**

A cím szerinti vegyületet a 20. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-[4-(2-hidroxi-etil)-4-morfolinium]-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,36 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,15 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,88 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-morf.); 4,21 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-morf.); 3,30—4,10 (14H, m);

27. példa**7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-[4-(2-hidroxi-etil)-4-morfolinium]-metil-3-cefem-4-karboxilát**

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-[4-(2-hidroxi-etil)-4-morfolinium]-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,31 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,05 (2H, bs, NH₂); 6,37 (1H, q, J = 8 Hz, C=C-H); 6,25 (1H, s, tiazol); 5,73 (1H, d, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,21 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,19 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-morf.); 4,14 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-morf.); 3,30—4,10 (14H, m); 1,81 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-H).

28. példa**7-amino-3-(1-etil-1-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát**

A cím szerinti vegyületet a 17. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből és N-etil-piperidinből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,31 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,10 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,59 (1H, d, J = 15 Hz, CH₂-pip.); 3,89 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,87 (1H, d, J = 15 Hz, CH₂-pip.); 3,45 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,34 (2H, q, J = 7 Hz, -CH₂⁺N-); 3,00—3,20 (4H, m, pip.); 1,40—1,70 (6H, m, pip.); 1,19 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃).

29. példa**7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(1-etil-1-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát**

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(1-etil-1-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,28 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,03 (2H, bs, NH₂); 6,35 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH), 6,23 (1H, s, tiazol); 5,69 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,19 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,15

(1H, d, J = 15 Hz, CH₂-pip.); 3,85 (2H, m, CH₂-pip., S-CH₂); 3,38 (5H, m, S-CH₂, pip.); 3,20 (2H, -CH₂⁺N-); 1,81 (3H, t,

J = 8 Hz, C=C-CH₃); 1,40—1,80 (6H, m, pip.); 1,22 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃).

30. példa**7-amino-3-(4-etil-4-morfolinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát**

A cím szerinti vegyületet a 17. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 5,35 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,16 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,58 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-morf.); 4,02 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-morf.); 3,96 (4H, m, morf.); 3,90 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂);

3,30—3,60 (7H, m, -S-CH₂, morf., -CH₂⁺N-);

1,24 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃).

31. példa**7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(4-etil-4-morfolinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát**

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(4-etil-4-morfolinium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,26 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,01 (2H, bs, NH₂); 6,33 (1H, q, J = 8 Hz, C=C-H); 6,21 (1H, s, tiazol); 5,69 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,17 (2H, m, H-6-laktám, CH₂-morf.); 3,75—4,00 (6H, m, CH₂-morf., morf., S-CH₂); 3,10—3,70 (7H, morf., -CH₂-

⁺N-, S-CH₂); 1,78 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃); 1,23 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃).

32. példa**7-amino-3-(1-propil-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát**

A cím szerinti vegyületet a 17. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből és N-propil-pirrolidinből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,33 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,15 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,63 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,96 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,88 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,55 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,45 (4H, m, pirrol.);

3,12 (2H, m, -CH₂⁺N-); 2,10 (4H, m, pir-

rol); 1,66 (2H, m, -CH₂); 0,85 (3H, m, CH₃).

33. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(1-propil-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő, 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(1-propil-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR

δ (ppm) = 9,25 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,02 (2H, bs, NH₂); 6,34 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,23 (1H, s, tiazol); 5,68 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,17 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,08 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,86 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,81 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,40 (5H, m, pirrol., S-CH₂); 3,12 (2H, m, -CH₂⁺N-); 2,07 (4H, m, pirrol.); 1,80 (5H, m, -CH₂-, C=C-CH₃); 0,91 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃).

34. példa

7-amino-3-(1-izopropil-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 17. példában leírtak szerint végezzük, 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből és N-izopropil-pirrolidinből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,35 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,13 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,62 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 4,02 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,93 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,40–3,80 (6H, m, S-CH₂, pirrol., CH⁺N-); 2,10 (4H, m, pirrol.); 1,43 (6H, m, izoprop.).

35. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(1-izopropil-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példa szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(1-izopropil-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,28 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,04 (2H, bs, NH₂); 6,37 (1H, q, J = 8 Hz, C=C-H); 6,25 (1H, s, tiazol); 5,70 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,20 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,95 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,93 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,77 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,40–3,70 (6H, m, CH-N⁺, S-CH₂, pirrol.); 1,99 (4H, m, pirrol.); 1,82 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃); 1,35 (6H, m, izoprop.).

36. példa

7-amino-3-(1-butyl-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 17. példában leírtak szerint végezzük 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,24 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,04 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,58 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,85 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,82 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,43 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,28 (4H, m, pirrol.); 3,07 (2H, m, -CH₂-N⁺); 2,04 (4H, m, pirrol.); 1,58 (2H, m, -CH₂-); 1,18 (2H, m, -CH₂-); 0,80 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃).

37. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(1-butyl-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 4. példában leírtak szerint végezzük 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(1-butyl-1-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,24 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 6,98 (2H, bs, NH₂); 6,24 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,18 (1H, s, tiazol); 5,62 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,12 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,01 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,82 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,76 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,30 (5H, m, S-CH₂, pirrol.); 3,13 (2H, m, -CH₂-N⁺); 2,00 (4H, m, pirrol.); 1,77 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃); 1,68 (2H, m, -CH₂-); 1,28 (2H, m, -CH₂-); 0,90 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃).

38. példa

3-[1-(3-hidroxi-propil)-1-pirrolidinium]-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 19. példában leírtak szerint végezzük a 3-acetoxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és N-(3-hidroxi-propil)-pirrolidinből kiindulva.

¹H-NMR (D₆-DMSO)

δ (ppm) = 9,16 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,30 (5H, arom.); 5,58 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,08 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,03 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,88 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,84 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 2,90–3,60 (11H, m); 1,80–2,10 (6H, m).

39. példa

7-amino-3-[1-(3-hidroxi-propil)-1-pirrolidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 20. példában leírtak szerint végezzük, 3-(1-(3-hidroxi-pro-

pil)-1-pirrolidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,31 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,11 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,63 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,96 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,88 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,40–3,60 (9H, m); 2,08 (4H, m, pirrol.); 1,62 (2H, m, -CH₂).

40. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-[1-(3-hidroxi-propil)-1-pirrolidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 4. példában leírtak szerint végezzük 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-[1-(3-hidroxi-propil)-1-pirrolidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,26 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,02 (2H, bs, NH₂); 6,34 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,23 (1H, s, tiazol); 5,70 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,16 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,05 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 4,84 (2H, m, CH₂-pirrol., S-CH₂); 3,30–3,60 (9H, m, S-CH₂,

-CH₂-N⁺, -CH₂-OH, pirrol.); 2,07 (4H, m,

pirrol.); 1,88 (2H, m, -CH₂); 1,81 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃).

41. példa

3-[1-[2-[(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1-pirrolidinium]-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 19. példában leírtak szerint végezzük 3-acetoxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-pirrolidinből kiindulva.

¹H-NMR (D₆-DMSO)

δ (ppm) = 9,15 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,31 (5H, m, arom.); 5,57 (1H, dd, J = 9 Hz, H = 5 Hz, H-7-laktám); 5,15 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 5,08 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 3,99 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 2,90–3,90 (14H, m); 2,08 (4H, m, pirrol.).

42. példa

7-amino-3-[1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1-pirrolidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 20. példában leírtak szerint végezzük 3-[1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1-pirrolidinium]-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,25 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,07 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,65 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 4,04 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,82 (1H,

d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,30–3,80 (9H, m), 2,05 (4H, m, pirrol.).

43. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-[1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1-pirrolidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő [1-[(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(1)-2-hidroxi-etoxi)-etil]-1-pirrolidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,26 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,03 (2H, bs, NH₂); 6,34 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,23 (1H, s, tiazol); 5,69 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,17 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,16 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,98 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,30–3,85 (14H, m); 2,06 (4H, m, pirrol.); 1,81 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃).

44. példa

3-[1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-1-pirrolidinium]-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 19. példában leírtak szerint végezzük 3-acetoxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és DL-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-pirrolidinből kiindulva, amikor is a két sztereoizomer keverékét nyerjük.

¹H-NMR (D₆-DMSO)

δ (ppm) = 9,14 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,20–7,60 (10H, m, arom.); 5,58 (1H, m, H-7-laktám); 5,33 (1H, m, CH-OH); 5,19 (1H, m, CH₂-pirrol.); 5,07 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,36 és 4,21 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,10–3,90 (10H, m); 2,10 (4H, m, pirrol.).

45. példa

7-amino-3-[1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-1-pirrolidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 20. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-[1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-1-pirrolidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilátból (a két sztereoizomer keverékéből) kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 7,40 (5H, bs, arom.); 5,30 (2H, m, H-7-laktám, CH-OH); 5,14 (1H, m, H-6-laktám); 4,82 (1H, m, CH₂-pirrol.); 4,55 és 4,37 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,30–4,00 (8H, m); 2,16 (4H, bs, pirrol.).

46. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-[1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-1-pirrolidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-[1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-1-pirrolidinium]-metil-3-cefem-4-karboxilátból (a két sztereoizomer keverékéből) kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,24 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,30–7,50 (5H, m, arom.); 6,98 (2H, bs, NH₂); 6,31 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,20 és 6,21 (1H, s, tiazol); 5,66 (1H, m, H-7-laktám); 5,10–5,30 (3H, m, CH-OH, CH₂-pirrol, H-6-laktám); 4,29 és 4,13 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pirrol.); 3,20–3,85 (8H, m); 2,05 (4H, m, pirrol.); 1,77 (3H, d, J = 8 Hz, C=CH₃).

47. példa**7-amino-3-(diethyl-metil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát**

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,31 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,11 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,62 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,88 (2H, m, CH₂-ammon., S-CH₂); 3,48 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,26 (4H, m, -CH₂⁺N⁻); 2,83 (3H, s, CH₃⁺N⁻); 1,24 (6H, m, CH₃).

48. példa**7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(diethyl-metil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát**

A cím szerinti vegyület előállítását a 4. példában leírtak szerint végezzük 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(diethyl-metil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,27 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,03 (2H, bs, NH₂); 6,34 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,23 (1H, s, tiazol); 5,59 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,17 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,11 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,84 (2H, m, CH₂-ammon., S-CH₂); 3,20–3,50 (5H, m, S-CH₂, -CH₂⁺N⁻); 2,86 (3H, s, CH₃⁺N⁻); 1,80 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃); 1,24 (6H, m, CH₂).

49. példa**7-amino-3-(triethyl-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát**

A cím szerinti vegyület előállítását az 5. példában leírtak szerint végezzük 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,31 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,13 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,57 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-ammon.); 3,89 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,88 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-ammon.); 3,51 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,20 (6H, q, J = 7 Hz, -CH₂⁺N⁻); 1,21 (9H, t, J = 7 Hz, CH₃).

50. példa**7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(triethyl-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát**

5 A cím szerinti vegyület előállítását a 4. példában leírtak szerint végezzük 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(triethyl-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

10 δ (ppm) = 9,29 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,06 (2H, bs, NH₂); 6,36 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,24 (1H, s, tiazol); 5,70 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,18 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,13 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,83 (2H, m, CH₂-ammon., S-CH₂); 3,20–3,50 (7H, m, S-CH₂, -CH₂⁺N⁻); 1,81 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃); 1,22 (9H, m, CH₃).

51. példa**7-amino-3-(N,N-dimetil-N-2-hidroxi-etil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát**

25 A cím szerinti vegyület előállítását az 5. példában leírtak szerint végezzük 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

30 δ (ppm) = 5,35 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,13 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,66 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 4,08 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 4,00 (2H, m, CH₂-OH); 3,93 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,51 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,46 (2H, m, -CH₂⁺N⁻); 3,09 (3H, s, CH₃⁺N⁻); 3,03 (3H, s, CH₃⁺N⁻);

52. példa**7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(N,N-dimetil-N-2-hidroxi-etil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát**

45 A cím szerinti vegyület előállítását a 4. példában leírtak szerint végezzük 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(N,N-dimetil-N-2-hidroxi-etil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

55 δ (ppm) = 9,31 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 6,98 (2H, bs, NH₂); 6,31 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,19 (1H, s, tiazol); 5,65 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,13 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,06 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,85 (4H, m, CH₂-ammon., S-CH₂-CH₂-OH); 3,30–3,50 (3H, m, S-CH₂, -CH₂⁺N⁻); 3,02 (3H, s, CH₃⁺N⁻); 1,80 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃).

53. példa

7-amino-3-(N,N-di-2-hidroxi-etil-amil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását az 5. példában leírtak szerint végezzük 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,33 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,14 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,69 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 4,05 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,96 (2H, m, CH₂-OH); 3,89 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,55 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,32 (6H, m, -CH₂⁺N⁻); 1,28 (6H, t, J = 7 Hz, CH₃).

54. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(N,N-di-2-hidroxi-etil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 4. példában leírtak szerint végezzük 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(N,N-di-2-hidroxi-etil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxiláttól kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,26 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,01 (2H, bs, NH₂); 6,34 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,23 (1H, s, tiazol); 5,69 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,17 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,10 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,92 (1H, d, J = 13 Hz, CH₃-ammon.); 3,81 (3H, m, CH₂OH, S-CH₂); 3,30–3,50 (7H, m, S-CH₂, -CH₂⁺N⁻); 1,81 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃); 1,26 (6H, m, CH₃).

55. példa

7-amino-3-(N,N-di-2-hidroxi-etil-N-metil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását az 5. példában leírtak szerint végezzük 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-4-karbonsav-benzhidrilből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,34 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,12 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,82 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 4,15 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,97 (5H, m, S-CH₂, CH₂OH); 3,20–3,60 (5H, S-CH₂, -CH₂⁺N⁻); 3,06 (3H, s, CH₃⁺N⁻);

56. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(N,N-di-2-hidroxi-etil-N-metil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint végezzük 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-

-3-(N,N-di-2-hidroxi-etil-N-metil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxiláttól kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,27 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,01 (2H, bs, NH₂); 6,33 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 5,68 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,17 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,13 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 4,03 (1H, d, J = 12 Hz, CH₂-ammon.); 3,83 (5H, S-CH₂, CH₂OH); 3,20–3,60 (5H, S-CH₂, -CH₂⁺N⁻); 3,01 (3H, s, CH₃⁺N⁻); 1,80 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃).

57. példa

7-amino-3-(N,N-di-2-hidroxi-etil-N-etil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását az 5. példában leírtak szerint végezzük 3-klór-metil-7-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,36 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,17 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,84 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-ammon.); 4,21 (1H, d, J = 14 Hz, CH₂-ammon.); 3,94 (5H, m, S-CH₂, CH₂OH); 3,59 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,30–3,50 (6H, m, -CH₂⁺N⁻); 1,32 (3H, m, CH₃).

58. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(N,N-di-2-hidroxi-etil-N-etil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 4. példában leírtak szerint végezzük 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(N,N-di-2-hidroxi-etil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxiláttól kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,26 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,01 (2H, bs, NH₂); 6,33 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,21 (1H, s, tiazol); 5,69 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,16 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,09 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 4,01 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,80 (5H, m, S-CH₂, CH₂OH); 3,20–3,60 (7H, m, S-CH₂, -CH₂⁺N⁻); 1,79 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃); 1,26 (3H, m, CH₃).

59. példa

7-amino-3-(N,N-dimetil-N-2-metoxi-etil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását az 5. példa szerint végezzük 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,35 (1H, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,13 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,68 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 4,03

(1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,91 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,82 (2H, m, -CH₂-OCH₃); 3,50 (3H, m, S-CH₂, -CH₂-⁺N-); 3,32 (3H, s, OCH₃); 3,05 (3H, s, -CH₃-⁺N-); 2,99 (3H, s, CH₃-⁺N-).

60. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(N,N-dimetil-N-2-metoxi-etil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(N,N-dimetil-N-2-metoxi-etil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,26 (1H, d, J = 9 Hz); 7,01 (2H, bs, NH₂); 6,32 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,21 (1H, s, tiazol); 5,68 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,17 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,07 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,95 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,83 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,78 (2H, m, -CH₂-OCH₃); 3,30–3,60 (3H, S-CH₂, -CH₂-⁺N-); 3,31 (3H, s, OCH₃); 3,02 (3H, s, CH₃-⁺N-); 2,97 (3H, s, CH₃-⁺N-); 1,81 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃).

61. példa

7-amino-3-(N-benzil-N,N-dimetil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 7,38 (5H, m, arom.); 5,22 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,00 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,55 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 4,33 (2H, m, CH₂-arom.); 3,91 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,82 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,34 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 2,87 (3H, s, CH₃-⁺N-); 2,74 (3H, s, CH₃-⁺N-).

62. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(N-benzil-N,N-dimetil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(N-benzil-N,N-dimetil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,29 (1H, d, J = 9 Hz); 7,56 (5H, m, arom.); 7,03 (2H, bs, NH₂); 6,35 (1H, l, J = 8 Hz, C=CH); 6,24 (1H, s, tiazol);

5,71 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,23 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,16 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 4,56 (1H, d, J = 12 Hz, -CH₂-arom.); 4,41 (1H, d, J = 12 Hz, -CH₂-arom.); 4,03 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,92 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,36 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 2,93 (3H, s, CH₃-⁺N-); 2,93 (3H, s, CH₃-⁺N-); 1,82 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃).

63. példa

7-amino-3-(N,N-dimetil-N-furfuril-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-klór-metil-7-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 7,65 (1H, d, J = 2 Hz, furil); 6,80 (1H, J = 3 Hz, furil); 6,54 (1H, dd, J = 2 Hz, J = 3 Hz, furil); 5,37 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,15 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,64 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 4,54 (2H, m, CH₃-furil); 4,03 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,93 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,53 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,03 s, CH₃-⁺N-); 2,89 (3H, s, CH₃-⁺N-);

64. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(N,N-dimetil-N-furfuril-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(N,N-dimetil-N-furfuril-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,27 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,91 (1H, d, J = 2 Hz, furil); 7,02 (2H, bs, NH₂); 6,90 (1H, d, J = 3 Hz, furil); 6,63 (1H, dd, J = 2 Hz, J = 3 Hz, furil); 6,34 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,23 (1H, s, tiazol); 5,59 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,21 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,06 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 4,64 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-furil); 4,52 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-furil); 3,97 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,87 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,34 (1H, dk, J = 18 Hz, S-CH₂); 2,95 (3H, s, CH₃-⁺N-); 3,87 (3H, s, CH₃-⁺N-);

65. példa

7-amino-3-(N,N-dimetil-N-3-formamido-propil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását az 5. példában leírtak szerint végezzük 3-klór-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észterből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 8,04 (1H, s, CHO); 5,41 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 4,68 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 4,03 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 3,95 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,54 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,10–3,40 (4H, m); 3,04 (3H, s,

CH₃⁺N⁻); 2,99 (3H, s, CH₃⁺N⁻); 1,98 (2H, m).

66. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(N,N-dimetil-N-3-formamido-propil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(N,N-dimetil-N-3-formamido-propil-ammónium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,26 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 8,05 (1H, s, CHO); 7,02 (2H, bs, NH₂); 6,34 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,22 (1H, s, tiazol); 5,69 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,19 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,05 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-ammon.); 4,90 (2H, m, CH₂-ammon., S-CH₂); 3,10–3,50 (5H, m); 2,97 (3H,

s, CH₃⁺N⁻); 2,92 (3H, s, CH₃⁺N⁻); 1,90

(2H, m, -CH₂); 1,79 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-CH₃).

67. példa

7-amino-3-(4-hidroxi-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

Szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában 1,56 g (4 mmól) 3-acetoxi-metil-7 β -fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavat 16 ml vízmentes metilén-kloridban elkeverünk és 2,56 ml (12 mmól) N-metil-N-trimetil-szilil-trifluor-acetamid hozzáadásával oldatba viszük. Az oldatot ezután 0°C-ra lehűtjük, hozzáadunk 8 ml 2 mólos trimetil-szilil-jodid-metilén-klorid oldatot és a reakciókeveréket 1 órán át 0°C-on keverjük, majd 2,52 ml vízmentes tetrahydrofurán adagolása után a keverést 15 percig, majd 2,3 g (20 mmól) 4-hidroxi-N-metil-piperidin adagolása után még 30 percig folytatjuk. Ezután 0,8 ml vizet, majd 5 perc elteltével 100 ml vízmentes étert adagolunk. Az étert dekantálással elválasztjuk, a maradékot éterrel ismét elkeverjük, ismét dekantáljuk, a maradékot nátrium-hidrogén-karbonát adagolása mellett 50 ml vízben oldjuk, majd az oldathoz 4 g penicillin-G-acilázt adunk, a pH értékét 4 n etanolos trietil-amin adagolásával 7,8-as állandó értéken tartjuk. Az enzim hasítás befejezése után az acilázt leszűrjük, a pH-t konc. sósavval 2-es értékre beállítjuk, a kiváló csapadékot szilikagélén szűrjük, és a szűrlethez 2 liter acetont csepegtetünk. A kívánt termék hidroklorid sója formájában válik ki, amelyet leszű-

rünk, szárítunk. Kitermelés 875 mg (60%), a két diasztereoizomer keveréke.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,49 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,26 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,80 (1H, m, CH₂-pip.); 4,16 (2H, m, CH₂-pip., CH-OH); 4,04 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,64 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,55 (2H, m, pip.); 3,38 (2H, m, pip.);

3,11 és 3,08 (3H, s, CH₃⁺N⁻); 2,20 (2H, m, pip.); 1,95 (2H, m, pip.).

68. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(4-hidroxi-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 4. példában leírtak szerint végezzük 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és a 67. példa szerinti diasztereoizomer-keverékből kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,27 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,03 (2H, bs, NH₂); 6,36 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,24 (1H, s, tiazol); 5,70 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,19 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 5,01 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pip.); 3,99 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pip.); 3,85 (2H, m, S-CH₂, CH-OH); 3,20–3,50 (5H, m, S-CH₂, pip.); 2,99 és 2,97 (3H, s, CH₃-

N⁻); 2,02 (2H, m, pip.); 1,83 (2H, d, J =

= 8 Hz, C=C-CH₃); 1,77 (2H, m, pip.).

69. példa

7-amino-3-(4-hidroxi-metil-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 67. példában leírtak szerint végezzük 3-acetoxi-metil-7 β -fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és 4-hidroxi-metil-N-metil-piperidinből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,30 [1]d, J = 5 Hz, 5,10 [1]d, J = 5 Hz, 4,60 [1]d, J = 13 Hz, 4,01 [1]d, J = 13 Hz, 3,88 [1]d, J = 18 Hz, 3,10–3,65 [7]m, 2,92 [3]s, 1,40–1,95 [5]m.

70. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(4-hidroxi-metil-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(4-hidroxi-metil-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,27 [1]d, J = 9 Hz, 7,03 [2]bs, 6,35 [1]q, J = 8 Hz, 6,34 [1]s, 5,69 [1]dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 5,18 [1]d, J = 5 Hz, 5,02 [1]d, J = 13 Hz, 4,00 [1]d, J = 13 Hz, 3,81 [1]d, J = 17 Hz, 3,2–3,6 [8]m, 2,95 [3]s, 1,81 [3]d, J = 8 Hz, 1,50–1,95 [5]m.

71. példa

7-amino-3-(4-formil-amino-metil-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 67. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-acetoxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és 4-formil-amino-metil-N-metil-piperidinből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 8,09 [1]d, J = 6 Hz, 5,18 [1]d, J = 6 Hz, 4,65 [1]d, J = 13 Hz, 4,11 [1]d, J = 13 Hz, 3,95 [1]d, J = 18 Hz, 3,20—3,75 [7]m, 3,03 [3]s, 1,60—2,10 [5]m.

72. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(4-formil-amino-metil-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(4-formil-amino-metil-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,27 [1]d, J = 9 Hz, 8,26 [1]bs, 8,08 [2]s, 7,02 [2]s, 6,34 [1]q, J = 8 Hz, 6,24 [1]s, 5,70 [1]dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 5,18 [1]d, J = 5 Hz, 5,01 [1]d, J = 13 Hz, 4,06 [1]d, J = 13 Hz, 3,81 [1]d, J = 17 Hz, 3,00—3,60 [7]m, 2,93 [3]s, 1,80 [3]d, J = 8 Hz, 1,75 [5]m.

73. példa

7-amino-3-(4-amino-karbonil-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 67. példában leírtak szerint végezzük 3-acetoxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és 4-amino-karbonil-N-metil-piperidinből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,36 [1]d, J = 5 Hz, 5,14 [1]d, J = 5 Hz, 4,72 [1]d, J = 13 Hz, 4,17 [1]d, J = 13 Hz, 3,97 [1]d, J = 16 Hz, 3,56 [1]d, J = 16 Hz, 3,03 [3]s, 2,73 [1]m, 2,14 [4].

74. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(4-amino-karbonil-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 4. példában leírtak szerint végezzük 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(4-amino-karbonil-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,24 [1]d, J = 9 Hz, 7,47 [2]bs, 6,33 [1]q, J = 8 Hz, 6,22 [1]s, 5,67 [1]dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 5,15 [1]d, J = 5 Hz, 5,00 [1]d, J = 12 Hz, 3,99 [1]d, J = 12 Hz, 3,80 [1]d, J = 18 Hz, 3,20—3,60 [5]m, 2,96 [3]s, 2,42 [1]m, 1,83—2,30 [4]m, 1,82 [3]d, J = 8 Hz.

18

75. példa

7-amino-3-(3-hidroxi-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 67. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-acetoxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és 3-hidroxi-N-metil-piperidinből kiindulva.

A termék négy diasztereoizomer keveréke.

76. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(3-hidroxi-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A vegyület előállítását a 4. példában leírtak szerint végezzük a 75. példa termékéből és 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból kiindulva.

A termék A-D négy diasztereoizomer keveréke A:B:C:D = 1:2:1:2 arányban (HPLC-val meghatározva).

77. példa

7-amino-3-(2-hidroxi-metil-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 67. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-acetoxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és 2-hidroxi-metil-N-metil-piperidinből kiindulva.

A termék négy diasztereoizomer keveréke.

78. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(2-hidroxi-metil-1-metil-piperidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő, a 77. példa szerinti diasztereoizomer keverékből és 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból kiindulva.

A termék négy diasztereoizomer keveréke, A:B:C:D = 10:1:1:10.

A keveréket fordított fázisú kromatográfiával lehet szétválasztani.

79. példa

7-amino-3-(4-(3-hidroxi-propil)-1-metil-piperazinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 67. példában leírtak szerint állítjuk elő, 3-acetoxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és N-(3-hidroxi-propil)-N'-metil-piperazinből kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,48 (1H, d, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,27 (1H, d, J = 5 Hz, H-6-laktám); 4,92 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pip.); 4,37 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pip.); 4,02 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,40—4,00 (13H, m); 3,32 (3H, s, CH₃-N⁺); 2,04 (2H, m, -CH₂).

80. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-[4-(3-hidroxi-propil)-1-metil-piperazinium]-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-

65

-3-[4-(3-hidroxi-propil)-1-metil-piperazini-um)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,27 (1H, d, J = 9 Hz, NH); 7,03 (1H, bs, NH₂); 6,33 (1H, q, J = 8 Hz, C=CH); 6,22 (1H, s, tiazol); 5,56 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, H-7-laktám); 5,17 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pip.); 4,00 (1H, d, J = 13 Hz, CH₂-pip.); 3,83 (1H, d, J = 18 Hz, S-CH₂); 3,20–3,50 (7H, m);

2,97 (3H, s, CH₃-N); 2,79 (2H, m); 2,45

(2H, m); 1,79 (3H, d, J = 8 Hz, C=C-

-CH₃); 1,56 (2H, m, -CH₂).

81. példa

7-amino-3-(4-formil-1-metil-piperazini-um)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 67. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-acetoxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és N-formil-N'-metil-piperazinból kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 8,02 [1]s, 5,38 [1]d, J = 5 Hz, 5,17 [1]d, J = 5 Hz, 4,78 [1]d, J = 13 Hz, 4,14 [2]d, J = 13 Hz, 3,70–3,98 [3]m, 3,30–3,64 [6]m, 3,13 [3]s.

82. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(4-formil-1-metil-piperazini-um)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(3-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(4-formil-1-metil-piperazini-um)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,25 [1]d, J = 9 Hz, 8,08 [1]s, 7,03 [1]q, J = 8 Hz, 6,23 [1]s, 5,67 [1]dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 5,17 [1]d, J = 5 Hz, 5,15 [1]d, J = 13 Hz, 4,03 [1]d, J = 13 Hz, 3,20–3,95 [10]m, 3,08 [3]s, 1,89 [3]d, J = 8 Hz.

83. példa

7-amino-3-(4-amino-karbonil-1-metil-piperazini-um)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 67. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-acetoxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és N-amino-karbonil-N'-metil-piperazinból kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,39 [1]d, J = 5 Hz, 5,16 [1]d, J = 5 Hz, 4,80 [1]d, J = 13 Hz, 4,14 [1]d, J = 13 Hz, 3,85–4,02 [3]m, 3,35–3,72 [7]m, 3,22 [3]s.

84. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(4-amino-karbonil-1-metil-piperazini-um)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyület előállítását a 4. példában leírtak szerint végezzük 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-

-amino-3-(4-amino-karbonil-1-metil-piperazini-um)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,24 [1]d, J = 9 Hz, 6,99 [2]bs, 6,31 [1]q, J = 8 Hz, 6,30 [2]bs, 6,20 [1]s, 5,67 [1]dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 5,15 [1]d, J = 5 Hz, 5,09 [1]d, J = 13 Hz, 3,99 [1]d, J = 13 Hz, 3,78 [3]m, 3,10–3,65 [7]m, 3,00 [3]s, 1,78 [3]d, J = 8 Hz.

85. példa

7-amino-3-(4-metil-szulfonil-1-metil-piperazini-um)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 67. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-acetoxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és N-metil-szulfonil-N'-metil-piperazinból kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,39 [1]d, J = 5 Hz, 5,17 [1]d, J = 5 Hz, 4,78 [1]d, J = 13 Hz, 4,14 [1]d, J = 13 Hz, 3,92 [1]d, J = 18 Hz, 3,40–3,80 [9]m, 3,10 [3]x, 3,06 [3]s.

86. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(4-metil-szulfonil-1-metil-piperazini-um)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(4-metil-szulfonil-1-metil-piperazini-um)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,10 [1]d, J = 9 Hz, 7,02 [2]bs, 6,33 [1]q, J = 8 Hz, 6,21 [1]s, 5,69 [1]dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 5,15 [1]d, J = 5 Hz, 5,13 [1]d, J = 13 Hz, 4,08 [1]d, J = 13 Hz, 3,83 [1]d, J = 18 Hz, 3,20–3,73 [9]m, 3,05 [3]s, 3,03 [3]s, 1,80 [3]d, J = 8 Hz.

87. példa

7-amino-3-(4-dimetil-amino-szulfonil-1-metil-piperazini-um)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 67. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-acetoxi-metil-7β-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és N-dimetil-amino-szulfonil-N'-metil-piperazinból kiindulva.

¹H-NMR (D₂O)

δ (ppm) = 5,39 [1]d, J = 5 Hz, 5,16 [1]d, J = 5 Hz, 4,82 [1]d, J = 13 Hz, 4,18 [1]d, J = 13 Hz, 3,98 [1]d, J = 18 Hz, 3,48–3,80 [9]m, 3,13 [3]s, 2,89 [6]s.

88. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(4-dimetil-aminoszulfonil-1-metil-piperazini-um)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(4-dimetil-amino-szulfonil-1-metil-piperazini-um)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9,25 [1] d, J = 9 Hz, 7,00 [2] bs, 6,32 [1] q, J = 9 Hz, 6,20 [1] s, 5,68 [1] dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 5,16 [1] d, J = 5 Hz, 5,14 [1] d, J = 13 Hz, 4,05 [1] d, 3,81 [1] d, J = 18 Hz, 3,20–3,70 [9] m, 3,04 [3] s, 2,80 [6] s.

89. példa

7-amino-3-(1,4-dimetil-3-oxo-piperazinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 67. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-acetoxi-metil-7 β -fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavból és 1,4-dimetil-3-oxo-piperazinból kiindulva. A termék két izomer keveréke.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O)

δ (ppm) = 5,40 és 5,39 [1] d, J = 5 Hz, 5,19 és 5,18 [1] d, J = 5 Hz, 4,86 és 4,76 [1] d, J = 13 Hz, 4,24 és 4,21 [1] d, J = 13 Hz, 4,24 [1] d, J = 18 Hz, 4,06 [1] m, 3,62–4,00 [5] m, 3,56 és 3,54 [1] d, J = 18 Hz, 3,17 és 3,15 [3] s, 2,98 [3] s.

90. példa

7-[1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karboxamido]-3-(1,4-dimetil-3-oxo-piperazinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 1-(2-amino-tiazol-4-il)-1(Z)-propén-karbonsavból és 7-amino-3-(1,4-dimetil-3-oxo-piperazinium)-metil-3-cefem-4-karboxilátból kiindulva. A termék két izomer keveréke.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

δ (ppm) = 9,29 [1] bd, J = 9 Hz, 7,02 [2] bs, 6,35 [1] q, J = 8 Hz, 6,24 [1] s, 5,72 [1] dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 5,19 és 5,18 [1] d, J = 5 Hz, 5,08 és 5,04 [1] d, J = 13 Hz, 4,33 és 4,12 [1] d, J = 13 Hz, 3,20–4,20 [8] m, 3,08 [3] bs, 2,92 [3] bs, 1,82 [3] d, J = 8 Hz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű β -laktám-vegyületek — a képletben

R^1 jelentése adott esetben hidroxil-, fenil-, hidroxil-fenil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, furil- vagy formil-amino-cso-

porttal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^2 és R^3 lehet azonos vagy különböző és jelentésük adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R^2 és R^3 jelentése a hozzájuk kapcsolódó N-atommal együtt 5 vagy 6-tagú gyűrű, amely még egy N-atomot vagy egy O-atomot és egy N-atomot tartalmazhat és adott esetben hidroxil-, formil-, karbamoil-, oxo-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil- vagy adott esetben hidroxil- vagy formil-amino-csoporttal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, és

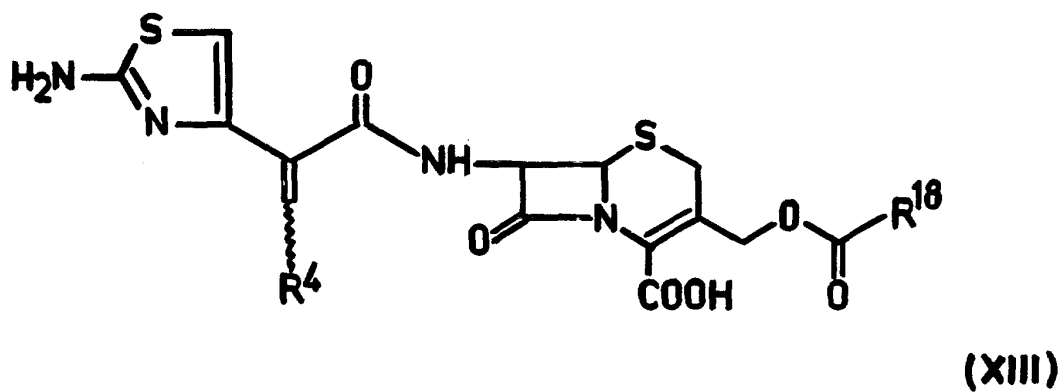
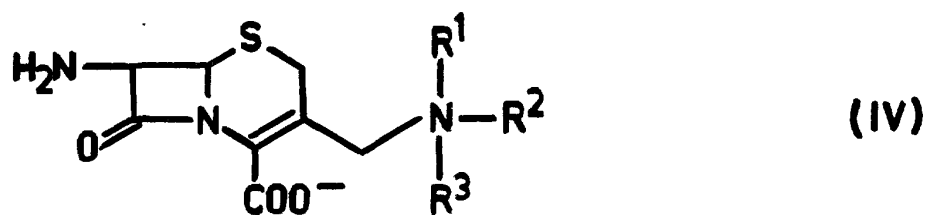
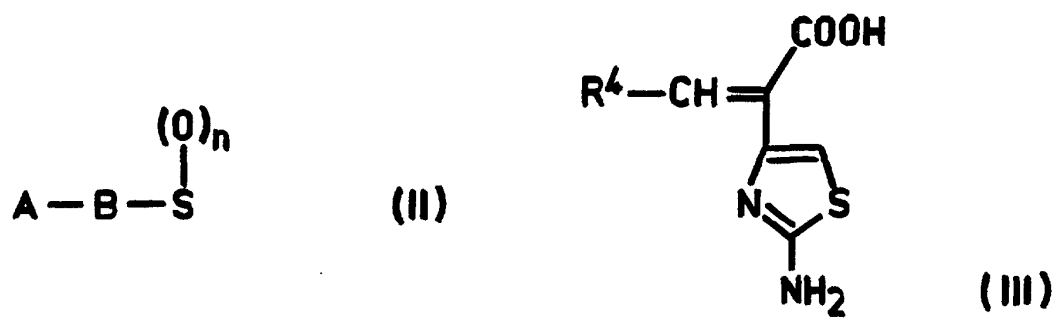
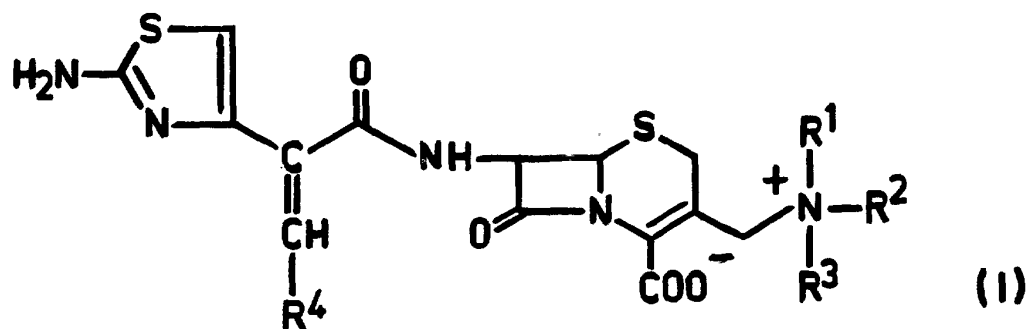
R^1 , R^2 és R^3 jelentése a hozzájuk kapcsolódó N-atommal együtt kinuklidin-gyűrű, és

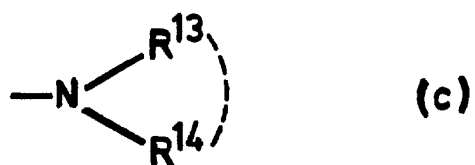
R^4 jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy (III) általános képletű vegyületet — a képletben R^4 jelentése a fenti — a karboxilcsoport aktiválása után, előnyösen vegyes anhidrid, előnyösen metán-szulfonsav-kloriddal képzett anhidrid vagy észter, előnyösen N-hidroxi-benzotriazol és diklohexil-karbodiimiddel képzett észter formájában való aktiválás után (IV) általános képletű vegyülettel — a képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti — reagáltatunk.

2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti — gyógyszerészileg elfogadható hordozóanyaggal és/vagy segédanyaggal elkeverünk és adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

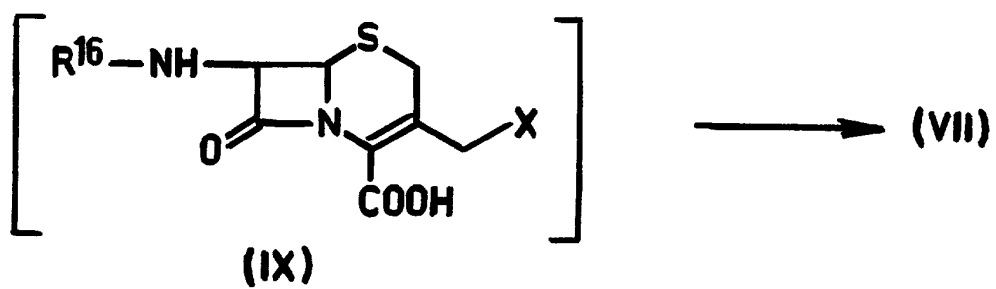
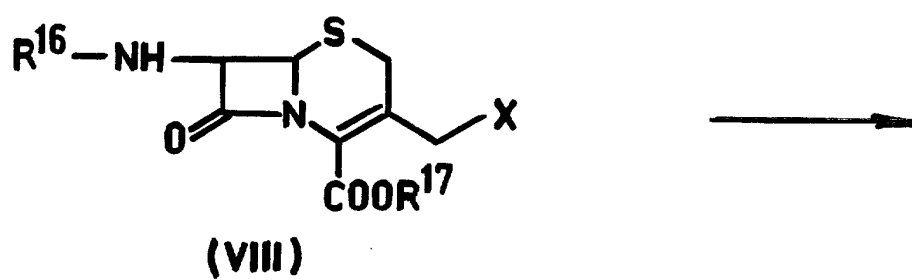
3. Eljárás növekedésserkentő készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti — önmagában, vagy premixe formájában állati takarmányhoz keverjük.

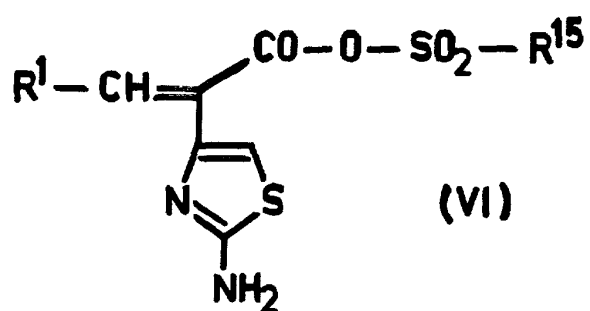
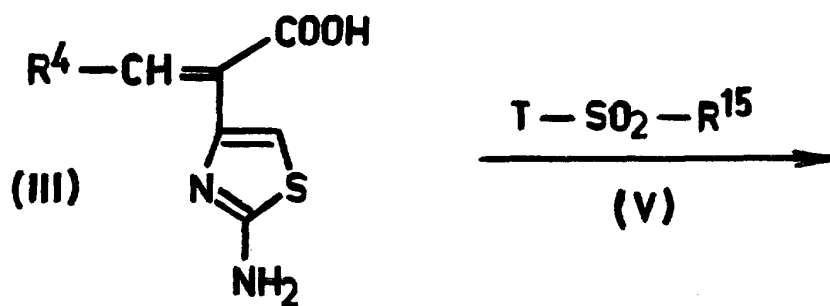
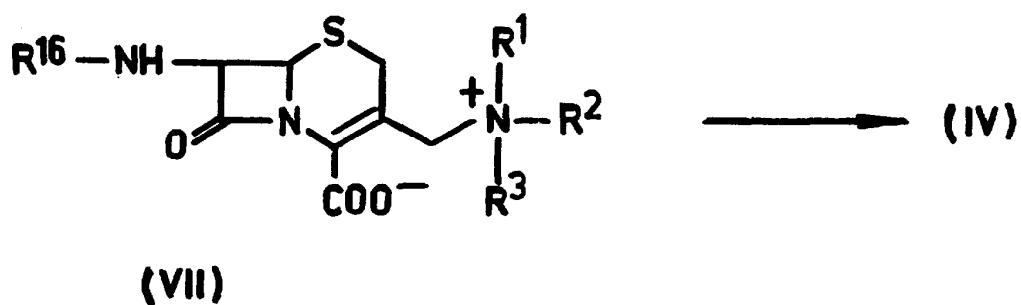
4 lap rajz képletekkel



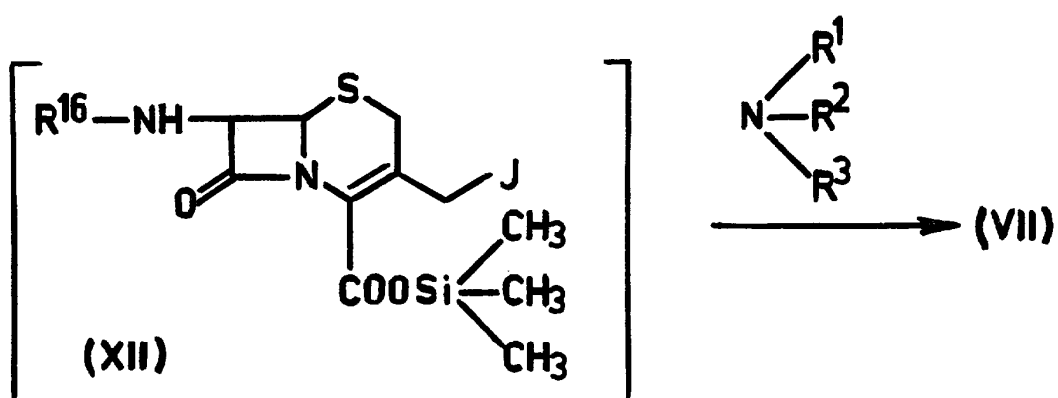
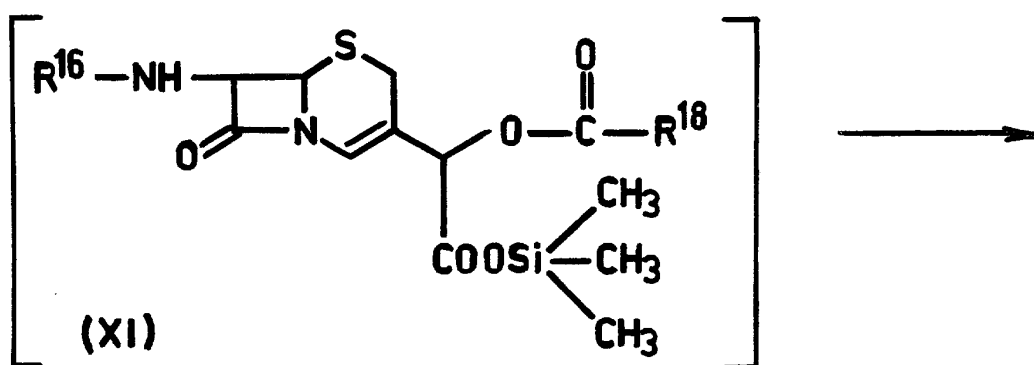
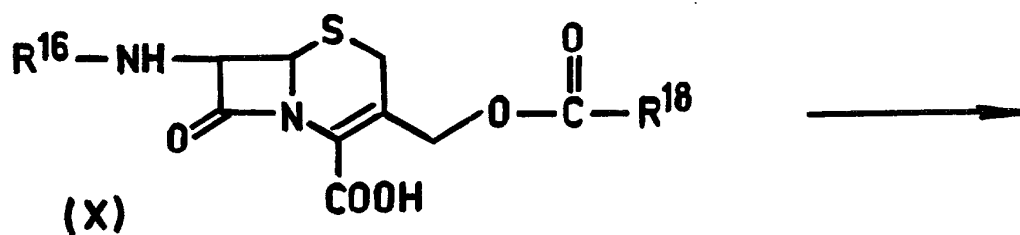


C reakcióvázlat



A reakcióvázlat**B reakcióvázlat**

D reakcióvázlat



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 4779. Nyomdaipari vállalat, Ungvár