

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**209 303 B**

(21) A bejelentés száma: 3464/91  
(22) A bejelentés napja: 1991. 11. 04.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
608 772 1990. 11. 05. US

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**C 07 D 463/00**

C 07 D 501/00

(40) A közzététel napja: 1992. 06. 29.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1994. 04. 28. SZKV 94/04

(72) Feltaláló:

Blanchard, William Bevan, Indianapolis, Indiana (US)

(73) Szabadalmaz:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(74) Képviselő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,  
Budapest

(54)

### **Eljárás észter-hasításra a cefalosporin-gyártásban**

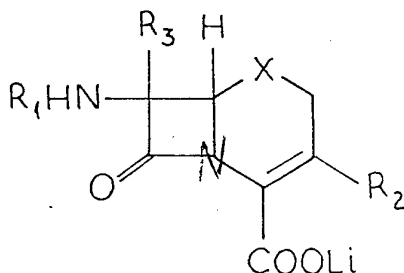
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyü-  
letek előállítására – e képletben

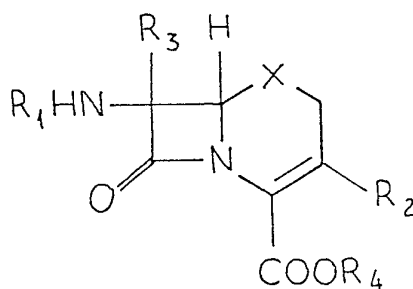
X jelentése -CH<sub>2</sub>-csoport vagy kénatom,

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom, formil-, tritil-, ftalimido-,  
triklór-acetil-, klór-acetil-, bróm-acetil- és jód-ace-  
til-csoport, benziloxi-karbonil-, 4-fenil-benziloxi-

karbonil-, 2-metil-benziloxi-karbonil-, 4-metoxi-  
benziloxi-karbonil-, 4-fluor-benziloxi-karbonil-, 4-  
klór-benziloxi-karbonil-, 2,4-diklór-benziloxi-kar-  
bonil-, 4-bróm-benziloxi-karbonil-, 3-bróm-  
benziloxi-karbonil-, 4-nitro-benziloxi-karbonil-, 4-  
ciano-benziloxi-karbonil-, 1,1-difenil-et-1-il-oxi-



(I)



(II)

karbonil-, ciklopentanil-oxi-karbonil-, 1-metil-ciklopentanil-oxi-karbonil-, ciklohexanil-oxi-karbonil-, 1-metoxi-ciklohexanil-oxi-karbonil-, 2-metil-ciklohexanil-oxi-karbonil-, 2-(4-tolil-szulfonil)-etoxi-karbonil-, 2-(metil-szulfonil)-etoxi-karbonil-, 2-(trifenil-foszfin)-etoxi-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbonil-(Fmoc), 2-(trimetil-szilil)-etoxi-karbonil-, alliloxi-karbonil-, 1-(trimetil-szilil-metil)-prop-1-en-3-il-oxi-karbonil-, 4-acetoxi-benziloxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, 2-etinil-2-propoxi-karbonil-, ciklopropil-metoxi-karbonil-, 4-(deciloxi)-benziloxi-karbonil-, 1-piperidil-oxi-karbonil-, benzoil-metil-szulfonil-, 2-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfin-oxid, 1,2-bisz-(dimetil-szilil)-etilén, p-nitro-benziloxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-csoport vagy egy  $RC(O)-$  általános képletű acilcsoport, amelyben

$R_7$  jelentése ciklohex-1,4-dienil-csoport, vagy egy (1) általános képletű, adott esetben helyettesített metilcsoport, ahol a és a' jelentése az előbbi, vagy megegyezik  $R_6$  előbbiekből megadott jelentésével, és

Q jelentése hidroxil-, 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-, karboxi-, szulfo- vagy amino-csoport, vagy

R jelentése  $R_8-C(O)-$  általános képletű ketocsoport

vagy egy  $R_8C=N-OR_9$  általános képletű helyettesített oximino-csoport, ahol

$R_8$  jelentése megegyezik  $R_6$  vagy  $R_7$  előbbiekből megadott jelentésével és

$R_9$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, karboxi-csoporttal helyettesített alkil- vagy (3) általános képletű cikloalkil-csoport, amelyben

b és b' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy a kapcsolódó szénatommal 3-6 tagú gyűrűt képez,

n értéke 0-3 és

$R_{10}$  jelentése hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy di-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-csoport,

$R_2$  jelentése klór-, brómatom vagy metilcsoport,

$R_3$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio- vagy formamido-csoport -,

azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű szubsztitutumot – e képletben X,  $R_1$ ,  $R_2$  és  $R_3$  a fenti és

$R_4$  jelentése metil- vagy etilcsoport –

LiI-dal reagáltatunk olyan reakcióközegben, amely jelentős mennyiségű acetonitrilt tartalmaz.

A találmány a szerves kémia és a cefalosporin antibiotikumok szintézise területére tartozik. A találmány tárgya: továbbfejlesztett eljárás a metil- vagy etil-észtercsoport eltávolítására cefalosporin- és karbacefalosporin-karbonsavakból. Az eljárás gazdasági szempontból fontossággal bír, mivel a cefalosporin antibiotikumokat gyakran észter-alakban dolgozzák fel. A metil- és az etilészterek egyszerűen és gazdaságosan kezelhetők a kémiai feldolgozás során, mégis ezeket ritkán alkalmazzák, mivel eltávolításuk bonyolult. Az észtercsoportot azonban végül is el kell távolítani, mivel a cefalosporinokat gyógyszerként sav vagy só alakban használják fel.

Karbonsavak esetében számos védőcsoport-típust javasoltak és alkalmaztak már. A megfelelő standard kézikönyv (J. F. W. McOmie Ed.: Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, New York, 1973) az 5. Fejezetet szenteli ennek a témának. Karboxil-védőcsoportként egyszerű észtereket javasolnak, a cefalosporin-szakember azonban ritkán alkalmazza a metil- vagy etilésztereket, a dezészterezési folyamat nehézségei miatt.

A védőcsoportnak olyannak kell lennie, hogy szelektíven, jó kitermeléssel legyen eltávolítható könnyen hozzáférhető reagensekkel, amelyek nem támadják meg a regenerált funkciós csoportot. A hagyományos metil- vagy etil-dezészterezési módszerek erős savakat, pl. trifluor-ecetsavat igényelnek, ami azzal a közvetlen hátránnyal jár, hogy a dezészterezés befolyásolhatja a molekula más funkciós csoportjait is, nemcsak az egyszerű észtert. A technika állása szerint a cefalosporin gyártásban nemkívánatos egyszerű észter karboxil-védőcsoportok alkalmazása, az extrém dezészterezési fel-

tételek és a tisztítás nehézségei miatt (Flynn: Cephalosporins and Penicillins, Academic Press, New York, 1972, p. 172.).

A találmány tárgya enyhe körülmények között végezhető dezészterezési eljárás, amely minimálisra csökkenti a cefalosporin vegyületek bomlását. Az eljárás ezenkívül a gyógyászati szempontból elfogadható termék egy lépésben való elkülönítését és tisztítását teszi lehetővé.

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására – e képletben

X jelentése  $-CH_2-$  csoport vagy kénatom,

40  $R_1$  jelentése hidrogénatom, amino-védőcsoport vagy egy  $RC(O)-$  acil-csoport, ahol

R jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, ciano-, karboxi-, aminocsoporttal vagy halogénatommal helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, trifluor-metil-, trifluor-metil-tio-, naftil-csoport, egy adott esetben helyettesített, (1) általános képletű fenilcsoport, amelyben

a és a' jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, amino-, 1-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-amino-, karboxi-, karbamoil-, hidroxil-metil-, amino-metil- vagy karboxi-metil-csoport, vagy

50 R jelentése (2) általános képletű csoport – e képletben

Z jelentése oxigén- vagy kénatom és

m értéke 0 vagy 1 –, vagy

60 egy  $R_6CH_2-$  általános képletű heteroaril-metil-csoport, és

$R_6$  jelentése tienil-, furil-, benzotienil-, benzofuril-, indolil-, triazolil-, tetrazolil-, oxazolil-, tiazolil-, oxiadiazolil-, tiadiazolil-csoport, mimellett ezek a heteroaril-csoportok halogénatommal, amino-, hidroxi-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-amino-csoporttal lehetnek helyettesítve, vagy

$R_7-CH(Q)-$  általános képletű csoport, ahol

$R_7$  jelentése ciklohex-1,4-dienil-csoport, vagy egy adott esetben helyettesített (1) általános képletű fenilcsoport – amelyben a és a' jelentése az előbbieken megadott, vagy

$R_7$  és  $R_6$  jelentése az előbbieken megadott és  $Q$  jelentése hidroxi-, 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-, karboxi-, szulfo- vagy amino-csoport, vagy

$R$  jelentése  $R_8-C(O)-$  vagy  $R_8-C(N)-OR_9$  általános képletű csoport, amelyben

$R_8$  jelentése az előbbieken megadott  $R_6$  vagy  $R_7$  általános képletű csoport és

$R_9$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, vagy egy (3) általános képletű karboxi-alkil- vagy cikloalkil-csoport, amelyben

b és b' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport vagy a kapcsolódó szénatommal együtt 3-6 tagú karbociklusos gyűrűt képez,

n értéke 0-3 és

$R_{10}$  jelentése hidroxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino- vagy di-(1-4 szénatomos)-alkil-amino-csoport,

$R_2$  jelentése klór- vagy brómatom vagy metilcsoport,

$R_3$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio- vagy formamido-csoport –

azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – amelyben

$R_4$  jelentése metil- vagy etilcsoport –

Lil-dal reagáltatunk egy olyan reakcióelegyben, amely jelentős koncentrációban acetonitrilt tartalmaz.

A terméket egyszerű szűrővel különíthetjük el a reakcióelegyből. Az eljárás lehetővé teszi a gyógyszer-ti szempontból kívánatos termék bomlásának minimálisra csökkentését és megkönnyíti a tisztítást.

A találmány szerinti eljárással előállítható típusú vegyületek a cefalosporinok területén ismertek. A találmány szerinti eljárás nem új vegyületek előállítására irányul. A képletek magyarázata és a találmány tárgyának a következőkben való részletezése annak egyértelművé tételére szolgál, hogy melyek a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek és a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek és a találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként alkalmazott észterek.

Az előbbi általános képletekben különböző általános kifejezéseket alkalmaztunk a számos helyettesítő meghatározására. Az általánosított kifejezések jelentése megegyezik a szerves kémiában szokásosan alkalmazott jelentéssel.

A leírásban alkalmazott „amino-védőcsoport” kifejezés az aminocsoport azon helyettesítőire vonatkozik,

amelyeket általában alkalmaznak az amino-funkció blokkolására vagy megvédésére, miközben a vegyület más funkciós csoportjai reakcióba lépnek. Az ilyen amino-védőcsoportokra példák a következők:

- 5 formil-, tritil-, ftalimido-, triklór-acetil-, klór-acetil-, bróm-acetil- és jód-acetil-csoport,
- benziloxi-karbonil-, 4-fenil-benziloxi-karbonil-, 2-metil-benziloxi-karbonil-, 4-metoxi-benziloxi-karbonil-, 4-fluor-benziloxi-karbonil-, 4-klór-benziloxi-karbonil-,
- 10 3-klór-benziloxi-karbonil-, 2-klór-benziloxi-karbonil-, 2,4-diklór-benziloxi-karbonil-, 4-bróm-benziloxi-karbonil-, 3-bróm-benziloxi-karbonil-, 4-nitro-benziloxi-karbonil-, 4-ciano-benziloxi-karbonil-, 1,1-difenil-et-1-il-oxi-karbonil-, ciklopentanil-oxi-karbonil-, 1-metil-
- 15 ciklopentanil-oxi-karbonil-, ciklohexanil-oxi-karbonil-, 1-metoxi-ciklohexanil-oxi-karbonil-, 2-metil-ciklohexanil-oxi-karbonil-, 2-(4-tolil-szulfonil)-etoxi-karbonil-, 2-(trifenil-foszfin)-etoxi-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbonil-
- 20 (Fmoc), 2-(trimetil-szilil)-etoxi-karbonil-, alliloxi-karbonil-, 1-(trimetil-szilil-metil)-prop-1-en-3-il-oxi-karbonil-, 4-acetoxi-benziloxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, 2-etinil-2-propoxi-karbonil-, ciklopropil-metoxi-karbonil-, 4-(deciloxi)-benziloxi-karbonil-,
- 25 1-piperidil-oxi-karbonil benzoil-metil-szulfonil-, 2-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfin-oxid,
- 1,2-bisz-(dimetil-szilil)-etilén. (1. pl. a 4 558 124 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást); p-nitro-benziloxi-karbonil-, vagy terc.butoxi-karbonil-
- 30 csoport.

Az előbbi kifejezés magában foglalja a cefalosporin, penicillin és peptid-kémiában alkalmazott hasonló amino-védőcsoportokat is. Az előbbi kifejezés körébe tartozó csoportokra további példákat ír le J. W. Barton (Protective Groups in Organic Chemistry, 7. Fejezet; J. G. W. McOmie Ed., Plenum Press, New York, 1981).

- A vegyületek előbbi meghatározásában az „1-6 szénatomos alkil” kifejezés egyenes és elágazó láncú alkilcsoportokra vonatkozik, amelynek a következők:
- 40 metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, butil- és hasonló alkilcsoportok. A „...karboxicssoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport” megjelölés pl. a karboxi-metil-, 2-karboxi-etil-, 2-karboxi-propil-, 4-karboxi-butil-, 5-karboxi-pentil- stb. csoportokra vonatkozik; a „...halogénatommal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport” klór-metil-, bróm-etil-, 2-klór-etil-, 1-bróm-etil-, 4-klór-butil-, 4-bróm-pentil-, 6-klór-hexil-, 4-fluor-butil-, fluor-metil- stb. csoportokat jelent. Az „...amino-
  - 45 csoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport” olyan csoportokat jelent, mint a 2-amino-etil-, amino-metil-, 3-amino-propil- és 4-amino-butil-csoport. Az „...1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport” metoxi-metil-, 2-metoxi-etil-, 2-etoxi-etil-, etoxi-metil-, 3-propoxi-propil-, 4-terc.butoxi-butil-, 3-metoxi-pentil-, 6-metoxi-hexil- stb. csoportokra vonatkozik. Az „...1-4 szénatomos alkil-tio-
  - 50 csoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport” olyan csoportokat jelent, amilyen a metil-tio-metil-, 2-metil-tio-etil-, 2-etil-tio-propil-, 3-terc.butil-tio-propil stb. A „...trifluor-metil-csoporttal helyettesített 1-6

szénatomos alkilcsoport"-ra példa a 2,2,2-trifluor-etil-, 3,3,3-trifluor-propil-, 4,4,4-trifluor-butil-, 6,6,6-trifluor-hexil- stb. csoport. A „...trifluor-metil-tio-csoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoport” olyan csoportokat jelent, mint a trifluor-metil-tio-metil-, 2-trifluor-metil-tio-propil-, 4-trifluor-metil-tio-butil-, 5-trifluor-metil-tio-hexil- stb. helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoport.

A „halogén” kifejezés a fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelöli.

Ha az (I) általános képletben R jelentése helyettesített fenil-csoport, amely helyettesítők az a és a' csoporttal azonosak, az ilyen csoportokra példák a következők:

halofenil-csoport, pl. 4-klór-fenil-, 3-bróm-fenil-, 2-fluor-fenil-, 2-jód-fenil-, 2,4-diklór-fenil- és 3,5-diklór-fenil-csoport, hidroxifenil-, így 2-hidroxifenil-, 3-hidroxifenil-, 4-hidroxifenil-, 2,4-dihidroxifenil- és 3,4-dihidroxifenil-csoport, alkoxifenil-, így 2,6-dimetoxifenil-, 4-metoxifenil-, 3-etoxifenil-, 3,4-dimetoxifenil-, 4-terc.butoxifenil-, 4-metoxi-3-etoxifenil- és 4-n-propoxifenil-csoport, alkanoil-oxi-fenil-, így 2-acetoxifenil-, 4-propionoxifenil-, 4-formiloxifenil-, 4-acetoxifenil-, 3-butililoxifenil- és 3-acetoxifenil-csoport, alkil-fenil-csoport, amilyen a 4-metil-fenil-, 2-metil-fenil-, 2,4-dimetil-fenil-, 3-terc.butil-fenil-, 4-etil-fenil-, 4-etil-3-metil-fenil- és 3,5-dimetil-fenil-csoport, alkil-tio-fenil-csoport, amilyen a 4-metil-tiofenil-, 3-n-butil-tio-fenil-, 2-etil-tio-fenil-, 3,4-dimetil-tio-fenil- és 3-n-propil-tio-fenil-csoport, amino-fenil-csoport, amilyen a 2-amino-fenil-, 4-amino-fenil-, 3,5-diamino-fenil- és 3-amino-fenil-csoport, alkanoil-amino-fenil-csoport, így 2-acetil-amino-fenil-, 4-acetil-amino-fenil-, 3-propionil-amino-fenil- és 4-butilil-amino-fenil-csoport, alkil-szulfonil-amino-fenil-csoport, így 3-metil-szulfonil-amino-fenil-, 4-metil-szulfonil-amino-fenil-, 3,5-di(metil-szulfonil-amino)-fenil-, 4-n-butil-szulfonil-amino-fenil- és 3-etil-szulfonil-amino-fenil-csoport, karboxifenil-, pl. 2-, 3- vagy 4-karboxifenil-, 3,4-dikarboxifenil- és 2,4-dikarboxifenil-csoport, karbamoil-fenil-csoport, így 2-karbamoil-fenil-, 2,4-dikarbamoil-fenil- és 4-karbamoil-fenil-csoport, hidroximetil-fenil-csoport, így 4-hidroximetil-fenil- és 2-hidroximetil-fenil-csoport, aminometil-fenil-csoport, így 2-amino-metil-fenil- és 3-amino-metil-fenil-csoport és karboximetil-fenil-csoport, így 2-karboxi-metil-fenil-, 4-karboxi-metil-fenil- és 3,4-di(karboxi-metil)-fenil-csoport.

A helyettesített fenil-csoportok különböző helyettesítőket hordozhatnak, amilyenek a következők:

4-klór-3-metil-fenil-, 4-fluor-3-hidroxifenil-, 3,5-diklór-4-hidroxifenil-, 4-hidroxif-3-klór-fenil-, 4-hidroxif-3-metil-fenil-, 4-etil-3-hidroxif-4-metoxi-3-hidroxif-4-terc.butoxi-2-hidroxif-4-acetil-amino-3-metoxif-3-amino-4-etil-fenil-, 2-amino-metil-4-klór-fenil-, 2-hidroximetil-3-metoxif-4-

hidroximetil-4-fluor-fenil-, 2-acetoxi-4-amino-fenil-, 4-acetoxi-3-metoxif-3-izopropil-tio-4-klór-fenil-, 2-metil-tio-4-hidroximetil-fenil-, 4-karboxi-3-hidroxif-4-etoxi-3-hidroxif-4-metil-szulfonil-amino-2-karboxif-4-amino-3-klór-fenil- és 2-karboximetil-4-hidroxif-4-csoport.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek RC(O)-csoportjaira, amelyekben R jelentése (2) általános képletű csoport, amelyben  $m = 0$ , példák a következők:

fenil-acetil-, 4-hidroxif-4-klór-fenil-acetil-, 3,4-diklór-fenil-acetil-, 4-metoxif-3-etoxif-2-amino-metil-fenil-acetil-, 3-karboxif-4-acetoxif-3-amino-fenil-acetil- és 4-acetil-amino-fenil-acetil-csoport.

Az  $M = 1$  és  $Z = 0$  esetre példák:

fenoxi-acetil-, 4-klór-fenoxi-acetil-, 4-fluor-fenoxi-acetil-, 3-amino-fenoxi-acetil-, 3-hidroxif-2-metoxif-2-metil-tio-fenoxi-acetil-, 4-acetil-amino-fenoxi-acetil-, 3,4-dimetil-fenoxi-acetil- és 3-hidroximetil-fenoxi-acetil-csoport.

Az  $m = 1$  és  $Z = S$  esetre példák:

fenil-tio-acetil-, 4-klór-fenil-tio-acetil-, 3,4-diklór-fenil-tio-acetil-, 2-fluor-fenil-tio-acetil-, 3-hidroxif-2-etoxif-4-etoxif-4-csoport.

Példák az (I) általános képletű vegyületek olyan  $R_6-CH_2C(O)-$ csoportjaira, amelyekben  $R_6$  jelentése heteroaril-csoport, a következők:

2-tienil-acetil-, 3-tienil-acetil-, 2-furil-acetil-, 2-benzotienil-acetil-, 2-benzofuril-acetil-, indol-2-il-acetil-, 1H-tetrazol-1-il-acetil-, oxazol-2-il-acetil-, oxazol-4-il-acetil-, tiazol-4-il-acetil-, 2-amino-tiazol-4-il-acetil-, 1,3,4-oxadiazol-2-il-acetil-, 1,3,4-tiadiazol-2-il-acetil-, 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il-acetil-, és hasonló heteroaril-csoportok, amelyek amino-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-amino-, hidroxif-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoportokkal vagy halogénatomokkal lehetnek helyettesítve.

Az (I) általános képletű vegyületek RC(O)-csoportjaira, amelyekben R jelentése  $R_7-CH(Q)-$  általános képletű helyettesített metilcsoport és ebben Q jelentése amino-, karboxif-, hidroxif- vagy szulfocsoport, példák a következők:

2-karboxi-2-fenil-acetil-, 2-amino-2-(2-naftalenil)-acetil-, 2-karboxi-2-(4-hidroxif-4-acetil-, 2-amino-2-fenil-acetil-, 2-amino-2-(4-hidroxif-4-acetil-, 2-amino-2-(3-klór-4-hidroxif-4-acetil-, 2-amino-2-(ciklohex-1,4-dien-1-il)-acetil-, 2-amino-2-(3-metil-szulfonamido-fenil)-acetil-, 2-amino-2-(3-etil-szulfonamido-fenil)-acetil-, 2-hidroxif-2-fenil-acetil-, 2-formiloxi-2-fenil-acetil-, 2-szulf-2-fenil-acetil-, 2-szulf-2-(4-metil-fenil)-acetil- és 2-acetoxi-2-(3-hidroxif-4-acetil-, 2-amino-2-(2-tienil)-acetil-, 2-amino-2-(3-benzotienil)-acetil-, 2-amino-2-(1H-tetrazol-1-il)-acetil-, 2-hidroxif-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-acetil-, 2-amino-2-(2-amino-tiazol-4-il)-acetil-, 2-karboxi-2-(2-tienil)-acetil-, 2-karboxi-(2-benzotien-2-il)-acetil- és 2-hidroxif-2-(benzofur-2-il)-acetil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek RC(O)-acil-csoportjaira, amelyekben R jelentése ketocsoport vagy

egy  $R_8-C(O)-$  vagy  $R_8-C(N)-OR_9$  általános képletű oximino-helyettesített csoport, példák következnek: ketocsoportok: 2-oxo-2-fenil-acetil-, 2-oxo-2-(2-tienil)-acetil-, 2-oxo-2-(2-amino-tiazol-4-il)-acetil-csoport, és

oximino-helyettesített csoportok: 2-fenil-2-metoxi-amino-acetil-, 2-(2-tienil)-2-etoxi-imino-acetil-, 2-(2-furil)-2-metoxi-imino-acetil-, 2-(2-benzotienil)-2-karboxi-metoxi-imino-acetil-, 2-(2-tienil)-2-(2-etoxi-karbonil)-imino-acetil-, 2-(2-amino-1,2,4-tiadiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetil-, 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetil-, 2-(2-klór-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetil-, 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(2-karboxi-prop-2-il)-oxi-imino-acetil-, 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(2-karbamoil-prop-2-il)-oxiimino-acetil- és 2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-metoxi-imino-acetil-csoport.

Az előbbieken meghatározott cefalosporinokra és karbacefalosporinokra az 1. Táblázatban adunk meg példákat. Az oszlopok fejlécén szereplő kifejezések az (I) általános képletre vonatkoznak. A Táblázatban felsorolt vegyületeket a találmány szerinti eljárással állítjuk elő. A megfelelő szubsztrát a vegyület metil- vagy etilésztere lehet.

Táblázat

| $R_1$             | $R_2$ | $R_3$         | X        |
|-------------------|-------|---------------|----------|
| acetil            | metil | H             | $-CH_2-$ |
| n-propionil       | Cl    | metoxi        | S        |
| terc-butiril      | Br    | etoxi         | $-CH_2-$ |
| n-valeril         | metil | izopropoxi    | S        |
| 3-metoxi-valeril  | Cl    | n-butoxi      | $-CH_2-$ |
| ciano-acetil      | Br    | metil-tio     | S        |
| 4-ciano-butiril   | metil | etil-tio      | $-CH_2-$ |
| 2-karboxi-acetil  | Cl    | izopropil-tio | S        |
| 4-karboxi-butiril | Br    | n-butyl-tio   | $-CH_2-$ |
| klór-acetil       | metil | izobutyl-tio  | S        |
| bróm-acetil       | Cl    | formamido     | $-CH_2-$ |
| 4-fluor-butiril   | Br    | H             | S        |
| 6-klór-hexanoil   | metil | metoxi        | $-CH_2-$ |
| 2-amino-acetil    | Cl    | etoxi         | S        |
| 4-amino-butiril   | Br    | H             | $-CH_2-$ |
| metoxi-acetil     | metil | metoxi        | S        |
| etoxi-acetil      | Cl    | etoxi         | $-CH_2-$ |
| 6-metoxi-hexanoil | Br    | izopropoxi    | S        |

| $R_1$                          | $R_2$ | $R_3$         | X        |
|--------------------------------|-------|---------------|----------|
| metil-tio-acetil               | metil | n-butoxi      | $-CH_2-$ |
| 2-etil-tio-propionil           | Cl    | metil-tio     | S        |
| 3-terc.butyl-tio-propionil     | Br    | etil-tio      | $-CH_2-$ |
| 2,2,2-trifluor-acetil          | metil | izopropil-tio | S        |
| 4,4,4-trifluor-butiril         | Cl    | n-butyl-tio   | $-CH_2-$ |
| 4-klór-fenil-acetil            | Br    | izobutyl-tio  | S        |
| 3-bróm-fenil-acetil            | metil | formamido     | $-CH_2-$ |
| 2,4-diklór-fenil-acetil        | Cl    | H             | S        |
| 2-hidroxi-fenil-acetil         | Br    | metoxi        | $-CH_2-$ |
| 4-hidroxi-fenil-acetil         | metil | etoxi         | S        |
| 3,4-dihidroxi-fenil-acetil     | Cl    | izopropoxi    | $-CH_2-$ |
| 2,6-dimetoxi-fenil-acetil      | Br    | n-butoxi      | S        |
| 4-metoxi-3-etoxi-fenil-acetil  | metil | metil-tio     | $-CH_2-$ |
| 2-acetoxi-fenil-acetil         | Cl    | etil-tio      | S        |
| 4-formil-oxi-fenil-acetil      | Br    | izopropil-tio | $-CH_2-$ |
| 3-butiril-oxi-fenil-acetil     | metil | n-butyl-tio   | S        |
| 4-metil-fenil-acetil           | Cl    | izobutyl-tio  | $-CH_2-$ |
| 3-terc.butyl-fenil-acetil      | Br    | formamido     | S        |
| 4-etil-3-metil-fenil-acetil    | metil | H             | $-CH_2-$ |
| 4-metil-tio-fenil-acetil       | Cl    | metoxi        | S        |
| 3-n-butyl-tio-fenil-acetil     | Br    | etoxi         | $-CH_2-$ |
| 3,4-di(metil-tio)-fenil-acetil | metil | izopropoxi    | S        |
| 2-amino-fenil-acetil           | Cl    | n-butoxi      | $-CH_2-$ |
| 3,5-diamino-fenil-acetil       | Br    | metil-tio     | S        |

| R <sub>1</sub>                             | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | X                  |
|--------------------------------------------|----------------|----------------|--------------------|
| 2-acetil-amino-fenil-acetil                | metil          | etil-tio       | -CH <sub>2</sub> - |
| 3-propionil-amino-fenil-acetil             | Cl             | izopropil-tio  | S                  |
| 3,5-di(metil-szulfonil)-amino-fenil-acetil | Br             | n-butil-tio    | -CH <sub>2</sub> - |
| 3,4-dikarboxi-fenil-acetil                 | metil          | izobutil-tio   | S                  |
| 4-karboxi-fenil-acetil                     | Cl             | formamido      | -CH <sub>2</sub> - |
| 2-karbamoil-fenil-acetil                   | Br             | H              | S                  |
| 2,4-dikarbamoil-fenil-acetil               | metil          | metoxi         | -CH <sub>2</sub> - |
| 4-hidroxi-metil-fenil-acetil               | Cl             | etoxi          | S                  |
| 2-amino-metil-fenil-acetil                 | Br             | izopropoxi     | -CH <sub>2</sub> - |
| 2-karboxi-metil-fenil-acetil               | metil          | n-butoxi       | S                  |
| 3,4-di(karboxi-metil)-fenil-acetil         | Cl             | metil-tio      | -CH <sub>2</sub> - |
| 4-klór-3-metil-fenil-acetil                | Br             | etil-tio       | S                  |
| 4-hidroxi-3-klór-fenil-acetil              | metil          | izopropil-tio  | -CH <sub>2</sub> - |
| 3-etil-4-hidroxi-fenil-acetil              | Cl             | n-butil-tio    | S                  |
| 4-terc.butoxi-2-hidroxi-fenil-acetil       | Br             | izobutil-tio   | -CH <sub>2</sub> - |
| 3-amino-2-etil-fenil-acetil                | metil          | formamido      | S                  |
| 2-hidroxi-metil-4-fluor-fenil-acetil       | Cl             | H              | -CH <sub>2</sub> - |
| 2-acetoxi-4-amino-fenil-acetil             | Br             | metoxi         | S                  |
| 3-izopropil-tio-4-klór-fenil-acetil        | metil          | etoxi          | -CH <sub>2</sub> - |
| fenil-acetil                               | Br             | etoxi          | -CH <sub>2</sub> - |

| R <sub>1</sub>                                  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | X                  |
|-------------------------------------------------|----------------|----------------|--------------------|
| 3-hidroxi-fenil-acetil                          | metil          | izopropoxi     | S                  |
| 3,4-diklór-fenil-acetil                         | Cl             | n-butoxi       | -CH <sub>2</sub> - |
| 4-metoxi-fenil-acetil                           | Br             | metil-tio      | S                  |
| 3-amino-metil-fenil-acetil                      | metil          | etil-tio       | -CH <sub>2</sub> - |
| 4-acetoxi-fenil-acetil                          | Cl             | izopropil-tio  | S                  |
| 4-acetil-amino-fenil-acetil                     | Br             | n-butil-tio    | -CH <sub>2</sub> - |
| fenoxi-acetil                                   | metil          | izobutil-tio   | S                  |
| 4-fluor-fenoxi-acetil                           | Cl             | formamido      | -CH <sub>2</sub> - |
| 3-amino-fenoxi-acetil                           | Br             | H              | S                  |
| 2-metil-tio-fenoxi-acetil                       | metil          | metoxi         | -CH <sub>2</sub> - |
| fenil-tio-acetil                                | Cl             | etoxi          | S                  |
| 2-fluor-fenil-tio-acetil                        | Br             | izopropoxi     | -CH <sub>2</sub> - |
| 2-tienil-acetil                                 | metil          | n-butoxi       | S                  |
| 2-furil-acetil                                  | Cl             | metil-tio      | -CH <sub>2</sub> - |
| 2-benzo-tienil-acetil                           | Br             | etil-tio       | S                  |
| indol-2-acetil                                  | metil          | izopropil-tio  | -CH <sub>2</sub> - |
| 1H-tetrazol-1-il-acetil                         | Cl             | n-butil-tio    | S                  |
| oxazol-4-il-acetil                              | Br             | izobutil-tio   | -CH <sub>2</sub> - |
| tiazol-4-il-acetil                              | metil          | n-butil-tio    | S                  |
| 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il-acetil              | Cl             | izobutil-tio   | -CH <sub>2</sub> - |
| 2-karboxi-2-fenil-acetil                        | Br             | formamido      | S                  |
| 2-amino-2-(4-hidroxi-fenil)-acetil              | metil          | H              | -CH <sub>2</sub> - |
| 2-amino-2-(3-etil-szulfonil-amino-fenil)-acetil | Cl             | metoxi         | S                  |
| 2-amino-2-(4-metil-fenil)-acetil                | Br             | etoxi          | -CH <sub>2</sub> - |

| R <sub>1</sub>                                                     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | X                  |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|--------------------|
| 2-amino-2-(benzotien-3-il)                                         | metil          | izopropoxi     | S                  |
| 2-hidroxi-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-acetil                          | Cl             | n-butoxi       | -CH <sub>2</sub> - |
| 2-karboxi-2-(benzotien-2-il)-acetil                                | Br             | metil-tio      | S                  |
| 2-oxo-2-fenil-acetil                                               | metil          | etil-tio       | -CH <sub>2</sub> - |
| 2-(2-klór-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetil                       | Cl             | izopropil-tio  | S                  |
| 2-(2-tienil)-2-etoxi-imino-acetil                                  | Br             | n-butyl-tio    | -CH <sub>2</sub> - |
| 2-oxo-2-(2-amino-tiazol-4-il)-acetil                               | metil          | izobutyl-tio   | S                  |
| 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(2-karbamoil-prop-2-il)-oxi-imino-acetil | Cl             | formamido      | -CH <sub>2</sub> - |
| acetil                                                             | Br             | H              | S                  |
| n-propionil                                                        | metil          | metoxi         | -CH <sub>2</sub> - |
| terc.butiril                                                       | Cl             | etoxi          | S                  |
| n-valeril                                                          | Br             | izopropoxi     | -CH <sub>2</sub> - |

Valamennyi, az előbbi (I) általános képletnek megfelelő típusú vegyület ismert a cefalosporin terület irodalmából, bár egyes ilyen vegyületek egyszerű észtereit konkrétan nem feltétlenül írták le. A cefalosporin savak egyszerű észtereinek előállítása azonban a szakember számára rutinművelet, amint ezt R. R. Chauvettw et al. leírja (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1962, p. 687; R. Day et al. kiadása, American Society for Microbiology, 1963.).

Az egyszerű észtereket rendszerint a cefalosporin szintézis viszonylag korai fázisában állítják elő és a vegyületet az egyszerű észter alakban viszik végig a szintetikus lépéseken. Előnyös lehet egy penicillin, különösen egy penicillin-1-oxid egyszerű észterének előállítása és a penicillin átalakítása cefalosporinná a jólismert gyűrűtágítási technikák valamelyikével. Az így előállított cefalosporin észtert ezután további lépéseknek vehetjük alá a keresett vegyület előállítására, végül a találmány szerinti eljárással dezészterezhetjük, az antibiotikus aktivitással rendelkező cefalosporin-sav előállítására.

Az előbbi képlettel leírható vegyületek bizonyos

csoportjai kitüntetettek a találmány szerinti eljárásban való felhasználás szempontjából és a művelet végrehajtásához bizonyos körülményeket előnyben részesítünk. Az alábbi jegyzék táblázatos alakban a kitüntetett körülményeket és szubsztrátot mutatja be. Magától értetődő, hogy a különböző előnyben részesített körülmények és szubsztrátumok kombinálhatók más, szűkebb előnyös megvalósítási módok kialakítására.

- (a) R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom
- (b) R<sub>1</sub> jelentése fenil-glicin vagy helyettesített fenil-glicin
- (c) R<sub>1</sub> jelentése fenoxi-acetil
- (d) R<sub>1</sub> jelentése tienil-acetil
- (e) R<sub>1</sub> jelentése acetil
- (f) R<sub>2</sub> jelentése klór
- (g) R<sub>2</sub> jelentése metil
- (h) R<sub>3</sub> jelentése hidrogén
- (i) R<sub>4</sub> jelentése metil
- (j) R<sub>4</sub> jelentése etil
- (k) X jelentése -CH<sub>2</sub>-
- (l) X jelentése kén
- (m) a reakció közege lényegében tiszta acetonitril
- (n) a reakció közege kb. 0–20% aprotikus oldószerből és kb. 80–100% acetonitrilből áll
- (o) a reakció közege kb. 0–20% dimetil-szulfoxidból és kb. 80–100% acetonitrilből áll
- (p) a lítium-jodid mennyisége kb. 2–7 mól/mól előállítandó termék
- (q) a lítium-jodid mennyisége kb. 3 mól/mól előállítandó termék

Az „aprotikus oldószer” kifejezés mérsékeltén magas diektromos állandójú poláris oldószerekre vonatkozik, amelyek nem tartalmazznak savas hidrogént. Példa a közönséges aprotikus oldószerekre a dimetil-szulfoxid (DMSO), a dimetil-formamid vagy a szulfolán.

A találmány szerinti termékek egy különösen kitüntetett csoportját alkotják azok, amelyekben X jelentése -CH<sub>2</sub>- csoport, R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom, fenoxi-acetil-, helyettesített fenil-glicin (különösen a p-hidroxi-fenil-glicin) vagy a fenil-glicin és R<sub>2</sub> jelentése Cl.

A találmány szerinti eljárást a következőkben részletesen mutatjuk be. Figyelemreméltó, hogy az eljárás alkalmas nagyléptékű berendezésben való végrehajtásra és hogy egyik közttermék, reagens vagy oldószer sem jelent rendkívüli veszélyt, ami a gyúlékonyságot vagy a toxicitást illeti. Az eljárás végrehajtásához olyan berendezés szükséges, amely a szerveskémiai feldolgozó üzemekben általában rendelkezésre áll.

A reakcióelegy koncentrációja nem kritikus.

Az eljárás végrehajtásával kapcsolatban nem adunk meg pontos időtartamokat. Mint ez a kémiában mindig érvényes, a reakciósebesség szorosan összefügg a művelet hőmérsékletével és részben más megfontolásokkal, így az előállítandó konkrét vegyület minőségével.

A reakcióidőre vonatkozó alábbi információk csak jelzésként szolgálnak a kitüntetett körülményeket illetően és az olvasó számára nyilvánvaló, hogy

az idők jelentősen változnak már kevésbé eltérő reakciókörülmények esetén is. A szerves vegyész számára magától értetődő, hogy a reakció könnyen követhető – pl. vékonyréteg-kromatográfiával vagy nagynyomású folyadék kromatográfiával – annak kimutatására, hogy a reakció mikor megy végbe a kívánt mértékben. A műveletet végző az eljárás kitermelését maximálissá teheti oly módon, hogy maximális reakcióidőket alkalmaz. Adott esetben a kapacitás maximalizálása válhat kívánatosná, amikor is a reakciót azon a ponton állítják le, amelyen megállapítható, hogy gazdaságossági szempontból megfelelő mértékben ment végbe.

A találmány szerinti eljárásban használt valamennyi kiindulási anyag és reagens jól ismert a szerves vegyész számára és könnyen beszerezhető vagy a szakterületen szokásos módon előállítható.

Az előbbieken leírt típusú vegyületek metil- vagy etilészterét lítium-jodid felesleggel reagáltatjuk olyan közegben, amely magas koncentrációban tartalmaz acetonitrilt.

A kitüntetett megvalósítási mód esetében kb. 2 – kb. 7 mól lítium-jodid felesleget alkalmazunk a keresett termék 1 móljára számítva. A leginkább kitüntetett lítium-jodid termék molarány szerint kb. háromszoros moláris felesleget alkalmazunk.

A reakcióközeg lényegében acetonitrilből áll. A reakcióközeg lehet olyan elegy is, amely acetonitrilből és kisebb mennyiségű aprotikus oldószerből áll. Elfogadható összetételű pl. az az elegy, amely kb. 80–100% acetonitrilt és kb. 0–20% aprotikus oldószert tartalmaz. A leginkább kitüntetett megvalósítási mód szerint reakcióközegként lényegében tiszta acetonitrilt alkalmazunk. A „lényegében tiszta acetonitril” kifejezés a kereskedelemben szokásosan hozzáférhető tisztaságú acetonitrilre vonatkozik.

A dezészterezés végrehajtására a keveréket szobahőmérséklet fölé melegítjük. Az eljárást előnyösen mérsékelt emelt hőmérsékleteken, kb. 40 – kb. 100 °C között hajtjuk végre. Rendszerint előnyösen a reakcióelegy visszafolytatási hőmérsékletén dolgozunk. A hőmérsékletet a szokásos módon állítjuk be, a reakcióelegy nyomásának növelésével vagy azt vákuumba helyezve annak érdekében, hogy a visszafolytatási hőmérsékletet – az adott esetnek megfelelően – növeljük vagy csökkentjük. A műveletet nyomás alatt kell végeznünk, ha az elegy forráspontja fölötti hőmérsékletet alkalmazunk.

Amikor a dezészterezési folyamat elérte a kívánt átalakítási mértéket, a terméket – a szubsztrát lítium-sóját – elkülönítjük a reakcióelegyből. Ennek során számos megoldás alkalmazható. A szilárd lítium-sót pl. egyszerű szűrés módszerrel különítjük el, ideértve a homokkal, zsugorított üveggel, porózus membránnal vagy papíron végzett szűrést. Egy másik megoldás szerint a terméket centrifugálással nyerhetjük ki. A leginkább kitüntetett elkülönítési eljárás az egyszerű szűrés, amelyet porózus membrán, zsugorított üveg-szűrő vagy papír alkalmazásával végzünk.

A termék további tisztítására nincs szükség. A talá-

mány szerinti eljárás gyógyászati szempontból elfogadható tisztaságú terméket eredményez.

A lítium-só, amely hasznos mikrobaellenes anyag, kívánt esetben ismert módon a cefalosporin belső sójává vagy cefalosporin-savvá alakítható át.

A következő példák annak biztosítására szolgálnak, hogy a vegyész felhasználhassa a találmány szerinti eljárást.

A következő példákban a „mágneses magrezonancia spektrum” kifejezést rövidített alakban – NMR – alkalmazzuk. Az NMR spektrumokkal kapcsolatban a következő rövidítéseket használjuk:

„s” jelentése szingulett

„d” jelentése dublett

„m” jelentése multipllett és

„DMSO-d<sub>6</sub>” jelentése olyan dimetil-szulfoxid, amelynek valamennyi protonja deutériummal helyettesített.

Az NMR spektrumokat General Electric QE-300 készülékkel vettük fel. A kémiai eltolódást „delta” értékben fejezzük ki (ppm, a tetrametil-szilánon túl).

#### 1. példa

364 mg (1 mmól) 7-(fenoxi-acetil)-amino-1-karba(detia)-3-klór-3-cefem-4-karbonsav-metilésztert 1,2 ml dimetil-szulfoxidból (DMSO) és 4,8 ml acetonitrilből (CH<sub>3</sub>CN) álló reakcióközegben oldunk. 0,8 g (6 mmól) lítium-jodidot mozsárban, mozsártörővel porítunk, majd hozzáadjuk a cefalosporin oldathoz. Az elegyet visszafolytatásig melegítjük és ezen a hőmérsékleten kevertetjük 6 órán át. Az elegyhez 1 ml acetonitrilt adunk és a visszafolytatást egy éjjelen át folytatjuk.

A reakcióterméket tartalmazó elegyet kb. 1 órán át jégfürdőben hűtjük. A terméket szűrővel különítjük el, majd 3 ml hideg acetonitrillel és 1 ml éterrel mossuk. A szilárd termék o. p.-ja 225 °C. A terméket mágneses magrezonancia spektruma és a tömegspektrum alapján a 7-(fenoxi-acetil)-amino-1-karba(detia)-3-klór-3-cefem-4-karbonsav-lítiumsóként azonosítjuk. A termék összkitermelése 280 mg (78%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, delta): 6,85–7,3 (m, 5H), 5,15 (m, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,2–2,5 (m, 2H), 1,6–1,8 (m, 2H)

MS: m/e 350 (m<sup>+</sup>)

#### 2. példa

Az 1. példában leírthoz minden tekintetben hasonló eljárást végzünk, változó mólegyenértéknyi mennyiségű lítium-jodid alkalmazásával. Vizsgáljuk a keresett termékhez képest 1,3 és 5 mól feleslegben alkalmazott lítium-jodid hatását. Az eredményeket a következő táblázatban mutatjuk be.

| mól LiI/mól termék | összkitermelés |
|--------------------|----------------|
| 1                  | 27%            |
| 3                  | 70%            |
| 5                  | 73%            |



## 3. példa

## A sav-alak előállítás

1,53 g (4,2 mmól) 7-(fenoxi-acetil)-amino-1-karba(detia)-3-klór-3-cefem-4-karbonsav-metilésztert hozzáadunk 15 ml acetonitrilhez egy 100 ml-es gömblombikban. Az elegyet lassú nitrogénáramban a visszafolyatás hőmérsékletére melegítjük fel. Az elegyhez 2,8 g (21 mmól) lítium-jodidot adunk. A reakcióelegyet 6 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd egy éjjelen át szobahőmérsékleten kevertetjük.

A következő napon 25 ml vizet és 20 ml etil-acetátot adunk az elegyhez. A reakcióelegyet 20 percen át kevertetjük. A vizes réteget eltávolítjuk. A visszamaradó szerves réteget 20 ml vízzel extraháljuk. A szétválasztás elősegítésére nátrium-karbonátot adagolunk. A vizes réteg pH-ját 2-re állítjuk be és az elegyet metilén-kloriddal többször extraháljuk. A metilén-kloridos rétegeket egyesítjük és Darco-val, magnézium-szulfáttal és nátrium-szulfáttal kevertetjük. Az oldatot üvegszálon és redős papírszűrőn szűrjük át. A kapott tiszta oldatot fehér szilárd anyaggá töményítjük be. A terméket az NMR spektrum alapján 7-(fenoxi-acetil)-amino-1-karba(detia)-3-klór-3-cefem-4-karbonsavként azonosítjuk. A vegyület összkitermelése 1,0 g (70%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, delta): 8,9 (d, 1H), 6,9–7,3 (m, 5H), 5,4 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,82 (m, 1H), 2,5–2,65 (m, 2H) és 1,6–1,95 (m, 2H)

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására – e képletben

X jelentése -CH<sub>2</sub>- csoport vagy kénatom,

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom, formil-, tritil-, ftalimido-, triklór-acetil-, klór-acetil-, bróm-acetil- és jód-acetil-csoport, benziloxi-karbonil-, 4-fenil-benziloxi-karbonil-, 2-metil-benziloxi-karbonil-, 4-metoxi-benziloxi-karbonil-, 4-fluor-benziloxi-karbonil-, 4-klór-benziloxi-karbonil-, 3-klór-benziloxi-karbonil-, 2-klór-benziloxi-karbonil-, 2,4-diklór-benziloxi-karbonil-, 4-bróm-benziloxi-karbonil-, 3-bróm-benziloxi-karbonil-, 4-nitro-benziloxi-karbonil-, 4-ciano-benziloxi-karbonil-, 1,1-difenil-et-1-il-oxi-karbonil-, ciklopentanil-oxi-karbonil-, 1-metil-ciklopentanil-oxi-karbonil-, ciklohexanil-oxi-karbonil-, 1-metoxi-ciklohexanil-oxi-karbonil-, 2-metil-ciklohexanil-oxi-karbonil-, 2-(4-tolil-szulfonil)-etoxi-karbonil-, 2-(metil-szulfonil)-etoxi-karbonil-, 2-(trifenil-foszfin)-etoxi-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbonil-(Fmoc), 2-(trimetil-szilil)-etoxi-karbonil-, alliloxi-karbonil-, 1-(trimetil-szilil-metil)-prop-1-en-3-il-oxi-karbonil-, 4-acetoxi-benziloxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, 2-etinil-2-propoxi-karbonil-, ciklopropil-metoxi-karbonil-, 4-(deciloxi)-benziloxi-karbonil-, 1-piperidil-oxi-karbonil-, benzoil-metil-szulfonil-, 2-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfin-oxid, 1,2-bisz-(dime-  
til-szilil)-etilén-p-nitro-benziloxi-karbonil-, terc-

butoxi-karbonil-csoport vagy egy RC(O)- általános képletű acilcsoport, amelyben

R jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, ciano-, karboxi-, amino-, 1–4 szénatomos alkoxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, trifluor-metil- vagy trifluor-metil-tio-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített alkilcsoport, naftilcsoport, egy (1) általános képletű, adott esetben helyettesített fenil-csoport, amelyben

a és a' jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, amino-, 1–4 szénatomos alkanoil-amino-, 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-amino-, karboxi-, karbamoil-, hidroxil-metil-, amino-metil- vagy karboxi-metil-csoport, vagy

egy (2) általános képletű csoport, amelyben

Z jelentése oxigén- vagy kénatom és

m értéke 0 vagy 1, vagy

20 egy R<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>- általános képletű heteroaril-metil-csoport, ahol

R<sub>6</sub> jelentése tienil-, furil-, benzotienil-, benzofuril-, indolil-, triazolil-, tetrazolil-, oxazolil-, tiazolil-, oxadiazolil-, tiadiazolil-csoport és ezek a heteroaril-csoportok amino-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-amino-csoportokkal vagy halogénatommal lehetnek helyettesítve, vagy egy

30 R<sub>7</sub>-CH(Q)-általános képletű helyettesített metilcsoport, amelyben

R<sub>7</sub> jelentése ciklohex-1,4-dienil-csoport, vagy egy (1) általános képletű, adott esetben helyettesített metilcsoport, ahol a és a' jelentése az előbbi, vagy meg-

35 egyezik R<sub>6</sub> előbbiekben megadott jelentésével, és Q jelentése hidroxil-, 1–4 szénatomos alkanoil-oxi-, karboxi-, szulfo- vagy amino-csoport, vagy

R jelentése R<sub>8</sub>-C(O)- általános képletű ketocsoport vagy egy R<sub>8</sub>C=N-OR<sub>9</sub> általános képletű helyettesített oximino-csoport, ahol

40 R<sub>8</sub> jelentése megegyezik R<sub>6</sub> vagy R<sub>7</sub> előbbiekben megadott jelentésével és

R<sub>9</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, karboxi-csoporttal helyettesített alkil- vagy (3) általános képletű cikloalkil-csoport, amelyben

45 b és b' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy a kapcsolódó szénatommal 3–6-tagú gyűrűt képez,

50 n értéke 0–3 és

R<sub>10</sub> jelentése hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, amino-, 1–4 szénatomos alkil-amino- vagy di-(1–4 szénatomos)-alkil-amino-csoport,

R<sub>2</sub> jelentése klór-, brómatom vagy metilcsoport,

55 R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkoxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio- vagy formamido-csoport –,

azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű szubsztitutumot – e képletben X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> a fenti és

60 R<sub>4</sub> jelentése metil- vagy etilcsoport –

LiI-dal reagáltatunk olyan reakcióközegben, amely jelentős mennyiségű acetonnitrilt tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben X, R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> az 1. igénypontban megadott, és R<sub>1</sub> jelentése fenil-glicil-, helyettesített fenil-glicil- vagy 2-(2-tienil)-2-etoxi-imino-acetil-csoport vagy hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben X, R<sub>1</sub> és R<sub>3</sub> az 1. igénypontban megadott, és R<sub>2</sub> jelentése klóratom vagy metilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben X, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> az 1. igénypontban megadott, és R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

lelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy reakcióelegyként lényegében tiszta acetonnitrilt alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan reakcióelegyet alkalmazzuk, amely 0–20% aprotikus oldószerből és 80–100% acetonnitrilből áll.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az előállítandó termék 1 móljára számítva kb. 2–7 mól lítium-jodidot alkalmazzuk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás 7-(fenoxi-acetil)-amino-3-klór-3-cefem-4-karbonsav-lítiumsó, 7-(fenoxi-acetil)-amino-1-karba(detia)-3-klór-3-cefem-4-karbonsav-lítiumsó, 7-(fenil-glicil)-amino-3-klór-3-cefem-4-karbonsav-lítiumsó vagy 7-(fenil-glicil)-amino-1-karba(detia)-3-klór-3-cefem-4-karbonsav-lítiumsó előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

