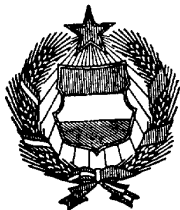


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) 3726/84 (22) A bejelentés napja: 84. 10. 02.
A bejelentés elsőbbsége:
(33) DE
(32) 83. 10. 08
(31) P 33 36 756.6

(41) (42) Közzététel napja: 85. 11. 28.
(45) A leírás megjelent: 89. 01. 10.

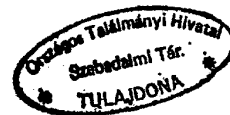
(11)

(13)

190 878 B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:

C 07 D 501/46;
C 07 D 501/56;
A 61 K 31/545



Feltaláló(k): (72)

Dr. Fleischmann Klaus, vegyész, Mainz, dr. Dürkheimer Walter, vegyész, Hattersheim am Main, dr. Lattrell Rudolf, vegyész, Königstein (Taunus), dr. Schwab Wilfried, vegyész, Klekheim (Taunus), dr. Seeger Karl, állatorvos, Horheim am Taunus, DE

Szabadalmas: (73)

Hoechst AG, Frankfurt am Main, DE

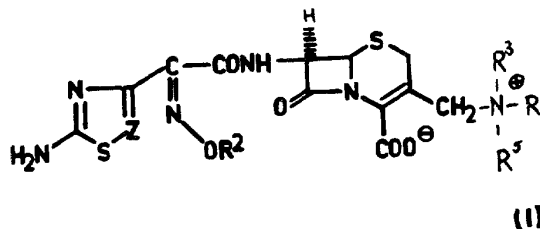
(54)

ELJÁRÁS CEF-3-EM-4-KARBONSAV-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiai szempontból alkalmas sóik előállítására.

A találmány szerinti vegyületek mind Gram-pozitív, mind Gram-negatív baktériumokkal szemben kiváló antimikrobiális hatást mutatnak.



A találmány tárgya eljárás új cefalosporinszármazékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. A találmány különösen olyan poláris cefemszármazékok előállítására vonatkozik, amelyek a cefemgyűrű 3-as helyzetében kvaterner ammóniumcsoporttal vannak szubsztituálva, mind Gram-pozitív, mind Gram-negatív baktériumokkal szemben kiváló antimikrobiális hatást mutatnak, és így mikrobiális fertőzések kezelésére gyógyszerként alkalmazhatók.

Közelebbről, a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű cef-3-em-4-karbonsav-származékok és azok fiziológiai szempontból alkalmas sóinak az előállítására. Az (I) képletben

Z jelentése = CH-, = N-, = C- vagy C-
 $\begin{array}{cc} | & | \\ \text{Br} & \text{Cl} \end{array}$

R³, R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot, 2-4 szénatomos alkinilcsoportot vagy benzilcsoportot jelent, vagy

R^1 , R^2 és R^3 közül az egyik a fent megadott jelentések valamelyikével rendelkezik, míg a másik kettő a szomszédos nitrogénatommal együtt 5 vagy 6 tagú gyűrűt képez, amely további heteroatomként egy oxigénatomot vagy egy további nitrogénatomot tartalmazhat vagy halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, az alkoxirészben 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxikarbonilcsoporttal vagy hidroxilcsoporttal szubsztituálva lehet vagy egy kettőskötést tartalmazhat vagy etilén-csoporttal lehet áthidalva

és az R^2O -csoport *szin*-állású,
azzal a megkötéssel, hogy ha Z jelentése = CH-
csoport, akkor

α R³, R⁴ és R⁵ nem képezhet a szomszédos nitrogén-
atommal trialkilammoniumcsoportot és R² jelen-
tése karboxilalkilcsoporttól eltérő, vagy

β R³, R⁴ és R⁵ nem képezhet a szomszédos nitrogénatommal (z) képletű csoportot és R² jelentése karboxilalkilcsoporttól, alkilcsoporttól, alil-, 2-butenil- és 3-butenil-csoporttól eltérő.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet vagy annak sóját – a (II) általános képletben R^2 és Z jelentése a fenti, míg R^6 az (I) általános képletben az $-N^+R^3R^4R^5$ csoportnak megfelelő bázisra kicserélhető valamilyen csoport – ezzel a bázissal reagáltatjuk és

α az adott esetben jelenlévő védőcsoportot leh-
sítjük és

β kívánt esetben az így kapott terméket fiziológiai szempontból alkalmas savaddíciós sóvá alakítjuk.

vagy

b) egy (III) általános képletű vegyületet – (III) álta-

2

lános képletben R^6 jelentése a fenti, míg R^7 jelentése hidrogénatom vagy valamilyen amin-védőcsoport – az $-N^+R^3R^4R^5$ csoportnak megfelelő bázzissal reagáltatjuk, és az így kapott (IV) általános képletű vegyületből – a (IV) általános képletben R^3, R^4, R^5 és R^7 jelentése a fenti –

α az adott esetben jelenlévő védőcsoportot lehasítjuk, és

β azt a (IV) általános képletű vegyületet, amelyben R^7 jelentése hidrogénatom, e formában vagy valamilyen reakcióképes származékának alakjában egy (V) általános képletű 2-szin-oxi-imino-ecetsavval – az (V) általános képletben R^2 és Z jelentése a fenti – vagy e sav karbonil-csoporton aktivált valamilyen származékával reagáltatjuk.

és az adott esetben jelenlévő védőcsoportot lehasítjuk és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű terméket fiziológiailag alkalmas savaddíciós sójává alakítjuk.

Amennyiben az (I) általános képletű vegyületeket a (II) általános képletű vegyületekben lévő R^6 csoportnak az (I) általános képletű $-N^+R^1R^4R^5$ csoportjának megfelelő bázis nukleofil kicserélésével kívánjuk előállítani, akkor erre a célra R^6 csoportként különösen a rövid szénláncú alifás karbonsavakból, előnyösen az 1-4 szénatomos alifás karbonsavakból le származtatott acil-oxi-csoportok vehetők számításba, így például az acetoxicsoport, amely adott esetben szubsztituálva is lehet, ilyen például a klór-acet-oxi- vagy diklór-acetoxi- vagy karbamoil-oxi-csoport, R^6 csoportként e célra előnyös továbbá egy halogénatom, például a klór-, bróm- vagy jódatom.

(A II) általános képletű vegyületek nukleofil kicserélési reakcióját úgy is lejátszathatjuk, hogy e reakciót az A csoportnak megfelelő bázis és valamilyen, alkilrészekenként 1-4 szénatomot tartalmazó trialkiljód-szilan – például trimetil- vagy trietiljód-szilan – jelenlétében játszathatjuk le. Ennek során eljárhatunk

40 jelenlegiben játszjuk le. Ennek során eljárhatunk úgy, hogy egy olyan (II) képletű vegyületet, amelyben R^6 jelentése acetoxi-csoport, előbb trimetil-jód-szilánnal reagáltatunk az alábbiakban leírt reakció-körülmények között, az így kapott (II) képletű vegyületet – amelyben R^6 jelentése jódatom – elkülönítjük, és ezt követően reagáltatjuk a bázissal; vagy
45 eljárhatunk úgy is, hogy a cefemgyűrű 3-as helyzetében $-CH_2I$ csoportot tartalmazó vegyületet közvetlenül (in situ) (elkülönítés nélkül) reagáltatjuk a megfelelő bázissal. Ennek az eljárásmodnának egy előnyös

50 feltehetően azaz az eljáráshoz szükséges anyag-
kiviteli formáját közlik a 3 316 796.6, a 3 316 797.4
és 3 316 798.2 számú német szövetségi köztársaság-
béli szabadalmi bejelentések. Ez a kiviteli forma ab-
ban áll, hogy a (II) képletű vegyületnek alkalmas old-
dószelrel készült oldatához vagy szuszpenziójához
55 hozzáadjuk a megfelelő bázist, és utána a reakció-
elegyhez trimetil-jód-szilánt teszünk. Trimetil-jód-
szilán helyett alkalmazhatunk például egy jodból és
hexametil-diszilánból képzett olyan reakciókeveré-
ket is, amelyet előzőleg körülbelül 60 °C és 120 °C
közötti hőmérsékleten, az irodalomban ismertett
60 módon reagáltattunk, mivel ennek során trimetil-
jód-szilán képződik. Trimetil-jód-szilán helyett
ugyanilyen kedvező eredménnyel használhatunk tri-
etil-jód-szilánt is, amely az irodalomban közölt mó-
65 don állítható elő.

E reakciót -5°C és 100°C , előnyösen 10°C és 80°C közötti hőmérséklettartományban játszadjuk le.

E reakció céljára megfelelő, közömbös, protonmentes (aprotikus) oldószerek például a klórozott szénhidrogének, így a diklór-metán, kloroform, diklór-etán, triklór-etán és a szén-tetraklorid; valamint a rövid szénláncú alifás nitrilek, így az acetonitril vagy a propionitril; különösen előnyös a diklór-metán alkalmazása.

Az $\text{N}^+\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5$ csoportnak megfelelő bázist a legalább sztöchiometrikus mennyiségtől hússzoros feleslegig terjedő mennyiségben alkalmazzuk. Előnyösen olyan mennyiséget használunk, hogy a bázis a reakció során felszabaduló jóddihidrogént megkösse, és ezen kívül még legalább 1 mól, előnyösen 2-5 mól bázis álljon rendelkezésre a nukleofil szubsztitúció céljára.

Mivel a kicserélendő R^6 csoporton kívül a (II) képletű kiinduló vegyületben jelenlévő más funkció csoportok – például a karboxilcsoport – is reagálnak trimetil-jód-szilánnal, ez utóbbit legalább 2-15-szörös, előnyösen 3-10-szeres feleslegben adjuk a reakcióelegyhez.

Az ilyen típusú funkció csoportok előzetesen szililezhetők is, valamilyen szililezőszer – így például bisz(trimetil-szilil)-acetamid, N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamid, bisz(trimetil-szilil)-trifluor-acetamid, trimetil-klór-szilán, hexametil-diszilazán vagy bisz(trimetil-szilil)-karbamid – segítségével. Ezt az „előszililezési” reakciót bázis nélkül, vagy valamilyen bázis – előnyösen a kívánt, az $\text{N}^+\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5$ csoportnak megfelelő bázis – jelenlétében, a fentebb közölt mennyiségi viszonyok megtartásával játszadjuk le. Ezt követően adunk a reakcióelegyhez trimetil-jód-szilánt legalább sztöchiometrikus mennyiségben vagy feleslegben, előnyösen 2-10-szeres feleslegben.

Az (I) képletű reakciótermékek a reakcióelegyből megkaphatók például úgy, hogy ahhoz vizet vagy vizes ásványi savat – például híg sósavat, brómhidrogénsavat, jóddihidrogénsavat vagy kénsavat – adunk, és utána a szokásos módon, például a vizes fázis liofilizálásával, kromatográfiával, vagy szerves oldószerek segítségével való kicsapás útján különítjük el a terméket. A reakciótermékeket előnyösen úgy izolálhatjuk, hogy a vizes oldatból valamilyen nehezen oldható sójuk – például jóddihidrogénsavas sójuk – alakjában kicsapjuk.

Abban az esetben, ha az R^6 karbamoil-oxi-csoportot jelent, a kicserélési reakciót analóg módon játszadjuk le. Ha az R^6 brómatomot jelent, akkor a kicserélődési reakció az irodalomban ismertetett módon megy végbe.

A b) eljárás egyik foganatosítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet vagy annak valamilyen savaddíciós sóját – például sósavval, brómhidrogénsavval, salétromsavval, kénsavval, foszforsavval, vagy valamilyen szerves savval, így metánszulfonsavval vagy toluolszulfonsavval alkotott sóját – egy (V) általános képletű karbonsavval vagy annak valamilyen reakcióképes származékával reagáltatjuk.

Ennek az eljárásnak a kivitelezése során nem szükséges a (IV) általános képletű vegyületek elkülöníté-

se. A reakciót úgy is lejátszathatjuk, hogy egy (III) általános képletű vegyületet – például a 7-amino-cefalosporánsavat vagy a 3-(jód-metil)-7-amino-cef-3-em-4-karbonsavat, vagy ezek valamilyen reakcióképes származékát – alkalmas oldószerben a (IV) általános képletű $\text{N}^+\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5$ csoportjának megfelelő bázzissal reagáltatjuk, és az így kapott (IV) általános képletű vegyületet közvetlenül (in situ) acilezve jutunk a megfelelő (I) általános képletű vegyülethez. A találmány szerint e reakcióhoz olyan (III) általános képletű kiinduló anyagokat alkalmazzunk, amelyekben az R^6 jelentése jódatom. E reakció céljára alkalmas oldószerek a klórozott szénhidrogének, például a diklór-metán és a kloroform; továbbá az éter-típusú oldószerek, például a dietil-éter, tetrahidrofuran és a dioxán; továbbá az acetonitril; valamint savamid-típusú oldószerek, így előnyösen a dimetil-formamid és a dimetil-acetamid. Egyes esetekben előnyös lehet ezen oldószerek keverékeinek az alkalmazása.

Amennyiben a (III) általános képletű vegyületek valamilyen reakcióképes származékát kívánjuk alkalmazni, akkor elsősorban a szililszármazékok vehetők számításba, amelyek a (III) általános képletű vegyületeknek szililvegyületekkel – így például trimetil-klór-szilánnal vagy bisz(trimetil-szilil)-acetamiddal – való kölcsönhatása útján képződnek. A bázist legalább sztöchiometrikus mennyiségben, adott esetben tízszeres feleslegig terjedő mennyiségben, előnyösen 2-5 mól mennyiségben alkalmazzuk. A reakciót -5°C és 100°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 20°C és 50°C közötti hőmérséklet-tartományban játszadjuk le.

A (IV) általános képletű vegyületek azokból a (III) általános képletű vegyületekből, ahol R^6 jelentése acetoxicsoport, hasonló módon állíthatók elő, mint ahogyan ezt a (II) általános képletű vegyületek esetére leírtuk.

Ha acilezőszerekként az (V) általános képletű karbonsavakat, vagy azok aminocsoporton védőcsoportot tartalmazó származékait alkalmazzuk, akkor célszerűen valamilyen kondenzálószer – például valamilyen karbodiimid, így N,N'-diciklohexil-karbodiimid – jelenlétében dolgozunk.

Az (V) általános képletű karbonsavak aktiválását különösen kedvező módon oldhatjuk meg úgy, hogy e karbonsavakat meghatározott karbonsavamidokkal és például foszgénnel, foszfor(V)-pentakloriddal, p-toluolszulfonsavkloriddal, tionil-kloriddal vagy oxalil-kloriddal aktiváljuk. (Lásd például a 2 804 040 számú Német Szövetségi Köztársaság-beli szabaldalmi leírást.)

Az (V) általános képletű karbonsavak aktivált származékaiként különösen jól alkalmazhatók e karbonsavak halogenidjei, például a savkloridok, amelyek ismert módon egy halogéneczőszerrel – például foszfor(V)-pentakloriddal, foszgénnel vagy tionil-kloriddal – a cefalosporinok kémiájának területén ismert, kíméletes reakciókörülmények között állíthatók elő.

Az (V) általános képletű karbonsavak célszerűen alkalmazható aktivált származékai továbbá e karbonsavak anhidridjei és vegyes anhidridjei, valamint a savazidok, aktivált észterek és tioészterek. Vegyes anhidridekként különösen alkalmasak a rövid szén-

láncú alkánsavakkal – például az ecetsavval – alkotott vegyes anhidridek, és különösen előnyös a szubsztituált ecetsavakkal – így a triklór-ecetsavval, pivalinsavval, vagy cián-ecetsavval – alkotott vegyes anhidridek alkalmazása. Igen kedvezően alkalmazhatók továbbá a szénsav-monoészterekkel képzett vegyes anhidridek, amelyeket például úgy állíthatunk elő, hogy az (V) általános képletű karbonsavakat – amelyek aminocsoportja védett formában van – benzil-, (4-nitro-benzil)-, izobutil-, allil- vagy etil-(klór-formiát)-tal reagáltatjuk.

Aktivált észterekkel előnyösen használhatók a 4-nitro-fenollal, 2,4-dinitro-fenollal, formaldehid-ciánhidrinnel, N-hidroxi-szukcinimiddal és N-hidroxi-ftálimiddal, különösen pedig az 1-hidroxi-benzotriazollal és 1-hidroxi-6-klór-benzotriazollal képzett észterek. Különös előnnyel alkalmazható tioészterek például a 2-merkaptó-benzotriazollal és a 2-merkaptó-piridinnel alkotott tioészterek. Az aktivált származékokat alkalmazhatjuk elkülönített vegyületekként, vagy előállításuk után közvetlenül (in situ) is reakcióba vihetjük.

A (IV) általános képletű cefemszármazékokat egy (V) általános képletű karbonsavval vagy annak valamilyen aktivált származékával általában közömbös oldószer jelenlétében reagáltatjuk. Erre a célra különösen alkalmasak a klórozott szénhidrogének, előnyösen a diklór-metán és a kloroform; éter-típusú oldószerek, így a dietil-éter, előnyösen a tetrahidrofuran és a dioxán; ketonok, így előnyösen az acetone és a butanon; savamid-típusú oldószerek, így előnyösen a dimetil-formamid és a dimetil-acetamid; valamint a piridin. Előnyös lehet a fenti oldószerek keverékeinek a használata is. Ez az eset gyakran előfordul akkor, ha egy (IV) általános képletű cefemszármazékot egy (V) általános képletű karbonsav helyben (in situ) képzett származékával viszünk reakcióba.

A (IV) általános képletű cefemszármazékok (V) általános képletű karbonsavakkal vagy azok aktivált származékaival való reakcióját -80°C és 80°C közötti hőmérsékleten, előnyösen -20°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten játszhatjuk le.

E reakció időtartama a reakciópartnerektől, a reakció hőmérsékletétől és az oldószertől, illetve oldószerelegtől függ: általában 15 perc és 72 óra között van.

A savhalogenidek reakcióját adott esetben egy – a felszabaduló halogénhidrogén megkötésére szolgáló – savmegkötő szer jelenlétében játszhatjuk le. Savmegkötőszerekként különösen jól alkalmazhatók tercier-aminok – így a trietil-amin és a dimetil-anilin – továbbá szervesetlen bázisok – így a kálium-karbonát és a nátrium-karbonát – valamint alkilén-oxidok, így például a propilén-oxid. Előnyös lehet továbbá valamilyen katalizátor – így például a dimetil-amino-piridin – használata. Ha a (IV) általános képletű vegyületekben az aminocsoport valamilyen reakcióképes származéka alakjában van jelen, akkor e származék is felhasználható, ahogyan ezt az amidálási reakciókat tárgyaló irodalom ismerteti. Így például számításba vehetők olyan szililszármazékok, amelyek a (IV) általános képletű vegyületeknek valamilyen szililvegyülettel végbemenő kölcsönhatása útján képződnek; ilyen szililvegyületek például a trimetil-klórszilán vagy a bisz(trimetil-szilil)-acetamid. Ha a rea-

gáltatást egy ilyen, az aminocsoportján aktivált vegyülettel végezzük, akkor célszerű e reakciót valamilyen közömbös oldószerben – így például diklór-metánban, tetrahidrofuranban vagy dimetil-formamidban – lejátsszani.

Az (I) általános képletű vegyületek fiziológiai szempontból alkalmas savaddíciós sóira példaként megemlítjük a sósavval, brómhidrogénsavval, salétromsavval, foszforsavval, kénsavval vagy egyes szerves savakkal – így a metánszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval vagy maleinsavval – alkotott sókat.

A (II) általános képletű és a (III) általános képletű vegyületek az irodalomból ismertek, vagy az irodalomban leírt eljárások segítségével előállíthatók.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek és fiziológiai szempontból alkalmas savaddíciós sóik mind Gram-pozitív, mind Gram-negatív baktériumokkal szemben figyelemre méltóan kedvező antibakteriális hatékonyságot mutatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek váratlanul kedvezően hatnak a penicillinázt és a cefalosporinázt képző baktériumok ellen is. Mivel e vegyületek toxikológiai és farmakológiai sajátosságai egyaránt kedvezők, azért értékes kemoterápiás szerek.

A találmány körébe tartoznak azok a mikrobiális fertőzések kezelésére alkalmazható gyógyszerkészítmények is, amelyekre jellemző, hogy egy vagy több, találmány szerinti vegyületet tartalmaznak.

A találmány szerinti termékek más hatóanyagokkal – így például egyéb penicillinekkal, cefalosporinokkal vagy amino-glikozidokkal – kombinálva is alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiai szempontból alkalmas savaddíciós sóik orálisan, intramuszkurálisan vagy intravénásan adagolhatók. Azok a gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, úgy állíthatók elő, hogy az (I) általános képletű vegyületeket több, farmakológiai szempontból elfogadható (tolerábilis) vivő- vagy hígítószerezrel – így például töltőanyagokkal, emulgeáló- és csúsztatószerrel, ízjavító adalékokkal, színező- vagy pufferanyagokkal – összekeverve a megfelelő galenusi készítménnyé alakítjuk. Ilyen készítmények például a tabletták, drázsék, kapszulák vagy a parenterális adagolás céljára alkalmazható szuszpenziók vagy oldatok.

Vivő- vagy hígítószerekként megemlítjük például a tragakantát, tejcukrot, talkumot, agar-agart, a poliglikolokat, etanolt és a vizet. Célszerűen alkalmazható pufferanyagok például az olyan szerves vegyületek, mint az N,N'-dibenzil-etilén-diamin, dietanol-amin, etilén-diamin, N-metil-glukamin, N-benzil-fenil-etil-amin, dietil-amin, trisz(hidroxi-metil)-amino-metán, valamint egyes szervesetlen vegyületek, így például a foszfát-típusú pufferanyagok, a nátrium-hidrogén-karbonát és a nátrium-karbonát. Parenterális adagolás céljára előnyösen alkalmazhatók a vízzel készült szuszpenziók vagy oldatok, pufferanyagokkal vagy azok nélkül. Lehetséges továbbá a találmány szerinti hatóanyagoknak vivő- vagy hígítószerez nélküli alkalmazása is megfelelő gyógyszerformában, például kapszulákban.

A találmány szerinti vegyületek vagy fiziológiai

szempontból alkalmas savaddíciós sóik megfelelő napi dózisa körülbelül 0,4 g-tól körülbelül 20 g-ig terjed, előnyösen napi 0,5–4 g egy körülbelül 60 kg test-súlyú felnőtt egyén számára.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók egyszeri dózis formájában, általában azonban több ízben adagoljuk. Ennek során az egyszeri dózis a találmány szerinti hatóanyagot körülbelül 50–1000 mg, előnyösen körülbelül 100–500 mg mennyiségben tartalmazza.

Egyes (I) általános képletű vegyületek – ahol $Z = \text{CH}-$ csoportot jelent – az irodalomban ismertek, így:

α a 2 943 437 számú Német Szövetségi Köztársasági közrebecsítási irat olyan (I) általános képletű vegyületeket ismert, ahol Z jelentése = $\text{CH}-$ csoport és R^3 , R^4 és R^5 a szomszédos nitrogén-atommal együtt trialkilammóniumcsoportot képez, míg R^2 jelentése 1-4 szénatomos karboxilalkilcsoport; és

β a 3 307 550 sz. NSZK-beli közrebecsítási irat olyan (I) általános képletű vegyületeket ismert, ahol Z jelentése = $\text{CH}-$ csoport és R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, allil-, 2-butenil- vagy 3-butenilcsoport vagy 1-4 szénatomos karboxilalkilcsoport, míg R^3 , R^4 és R^5 a szomszédos nitrogén-atommal együtt 1-metil-pirrolidinilcsoportot képez.

A találmányt az alábbi kiviteli példákkal részletebben ismertetjük.

1. példa

7-[2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-szin-(metoxi-imino)-acetamido]-3-(trietil-ammónio)-metil-cef-3-em-4-karboxilát előállítás (példa az a) eljárás alkalmazására) 2,28 g (5 mmól) 7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-szin-

(metoxi-imino)-acetamido]-cefalosporánsav és 10 ml kloroform szuszpenziójához 3 g (2,8 ml, 15 mmól) N-metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidot adunk, s utána a szuszpenziót szobahőmérsékleten a teljes oldódás bekövetkezéséig keverjük. Ekkor 2,8 g (1,9 ml, 14 mmól) trimetil-jód-szilánt teszünk az oldathoz, és 15 percen át tovább keverjük. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, és a gyantaszerű maradékot 10 ml acetonnitrilben oldjuk. Az oldathoz 0–5 °C hőmérsékleten előbb 0,2 ml vizet, utána 1,4 ml (10 mmól) trietil-amin 3 ml acetonnitrilrel készült oldatát adjuk, és az elegyet hűtés nélkül 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ekkor hozzáadunk 3 g jeget, és a sötét színű oldatot vákuumban körülbelül 5 ml térfogatra betöményítjük. Ezután nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadásával a pH értékét 6-ra állítjuk, az oldatot egy csekély mennyiségű oldatlan anyagtól szűréssel megszabadítjuk, és a szűrletet szilikagélén („Lobar-C” készen kapható oszlop, gyártja a Merck-cég, cikkszáma 10 402) acetont és vizet 3:1 arányú elegyével kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciók liofilizálásával szintelen, amorf, szilárd termék alakjában 0,98 g (39,5%) cím szerinti vegyületet kapunk.

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): $\delta = 1,2\text{--}1,8$ (m, 9H, CH_2CH_3), 3,1–3,7 (m, 6H, CH_2CH_3), 3,5–3,8 (m, 2H, SCH_2), 4,25 (s, 3H, OCH_3), 4,52 és 4,86 (AB_q , $J = 14\text{Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{N}^{\oplus}$), 5,48 és 5,91 (egy-egy d, $J = 5\text{Hz}$, 2 laktám-H), 7,42 ppm (s, 1H, tiazol-H).

30 Az 1. példában leírt eljáráshoz hasonló módon állítottuk elő az alábbi (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^2 jelentése metilcsoport, és Z és $\text{N}^+\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5$ jelentése az alábbi 1. táblázatban megadott. E vegyületek szilárd, amorf termékek.

1. táblázat

A példa sorszáma	Z	$\text{N}^+\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5$	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ ppm
2	=CH–	(k) képletű csoport	3,48 (s, 3H, CH_3), 3,55–4,38 (m, 10H, SCH_2 és 8 morfolin-H), 4,26 (s, 3H, OCH_3), 4,82 és 5,05 (AB_q , $J = 14\text{Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{N}^{\oplus}$), 5,50 és 5,93 (egy-egy d, $J = 5\text{Hz}$, 2 laktám-H), 7,42 (s, 1 tiazol-H).
3	=CH–	(l) képletű csoport	1,7–2,6 (m, 4H, piperidin), 2,9–4,7 (m, 8H s 3,36-nál, CH_3 és piperidin-H), 4,25 (s, 3H, OCH_3), 4,78–5,95 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{N}^{\oplus}$ és 2 laktám-H), 7,42 (s, 1 tiazol-H).
4	=CH–	(m) képletű csoport	2,05–2,65 (m, 4 pirrolidin-H), 2,8–4,5 (m, 10H, SCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 4 pirrolidin-H), 4,25 (s, 3H, OCH_3), 4,8–5,1 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{N}^{\oplus}$), 5,44 és 5,92 (egy-egy d, $J = 5\text{Hz}$, 2 laktám-H), 7,42 (s, 1 tiazol-H).
5	=N–	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	3,46 (s, 9H, CH_3), 3,77 és 3,89 (AB_q , $J = 19\text{Hz}$, 2H, SCH_2), 4,43 (s, 3H, OCH_3), 4,81 és 4,93 (AB_q , $J = 14\text{Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{N}^{\oplus}$), 5,48 és 5,95 (egy-egy d, $J = 5\text{Hz}$, 2 laktám-H).

6. példa

7-[2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-szin-(metoxi-imino)-acetamido]-3-(tri-n-propil-ammónio)-metil-cef-3-em-4-karboxilát előállítás (példa az a) eljárás alkalmazására)

„A” oldat

1,02 g (3 mmól) 7-amino-3-(jód-metil)-cef-3-em-4-

60 karbonsav és 50 ml dimetil-formamid szuszpenziójához 1,29 g (9 mmól) tri(n-propil)-amint adunk, és 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük (a reakció teljes végbemenetelét vékonyréteg-kromatogrammal ellenőrizzük).

65 „B” oldat

0,8 g (4 mmól) 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-szin-(met-

oxi-imino)-ecetsavat 0,61 g (4 mmól) 1-hidroxi-1H-benzotriazol-hidráttal és 0,865 g (4,2 mmól) N,N'-diciklohexil-karbodiimiddal együtt 15 ml dimetil-formamidban oldunk, az elegyet 3 órán át keverjük, és utána a csapadék formájában kivált diciklohexil-karbamidot kiszűrjük.

A „B” oldatot 0 °C hőmérsékleten az „A” oldathoz csepegtetjük, és az így kapott elegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük (közben a reakció végbenmenetét vékonyréteg-kromatogrammal ellenőriz-zük), azután vákuumban bepároljuk. A maradékot kis térfogatú 3:1 arányú aceton-víz eleggyel felold-juk, és szilikagélén („Lobar-C” oszlopon) kromatog-rafáljuk, az eluáláshoz aceton és víz 3:1 arányú ele-gyét használjuk. A terméket tartalmazó frakciókat

liofilizálva a cím szerinti terméket csaknem színte-len, amorf, szilárd termék formájában kapjuk, a ho-zam 0,44 g.

¹H-NMR (CF₃CO₂D): δ = 1,80–1,40 (t, 9H, J = 6Hz, NProp₃), 1,50–2,35 (m, 6H, NProp₃), 3,0–3,65 (m, 6H, NProp₃), 3,76 (széles s, 2H, SCH₂), 4,23 (s, 3H, OCH₃), 4,40–5,10 (AB_q, 2H, J = 14Hz, CH₂N⁺), 5,46 és 5,96 (mindig d, J = 5Hz, laktám-H), 7,43 (s, 1H, tiazol).

A 6. példában leírt eljáráshoz hasonló módon állí-tottuk elő az alábbi (I) általános képletű vegyülete-ket, ahol Z jelentése =CH– csoport és R² és –N⁺R³R⁴R⁵ jelentése az alábbi 2. táblázatban meg-adott. E vegyületek szilárd, amorf anyagok.

2. táblázat

A példa sorszáma	R ²	–N ⁺ R ³ R ⁴ R ⁵	¹ H-NMR (CF ₃ CO ₂ D): δ ppm
7	–CH ₃	(n) képletű csoport	1,58 (széles triplett, J = 6Hz, 3H, NC ₂ H ₅), 3,26 (széles szingulett, 6H, N(CH ₃) ₂), 3,5–3,86 (4H, az NC ₂ H ₅ kvartettjét 3,66-nál átfedi az SCH ₂ széles szingulettje 3,8-nál), 4,28 (szingulett, 3H, OCH ₃), 4,42–5,13 (AB, J = 14Hz, 2H, CH ₂ N ⁺), 5,47 és 5,93 (egy-egy d, J = 4,5Hz, 2 laktám-H), 7,44 (szingulett, 1H, tiazol).
8	–CH ₃	(o) képletű csoport	3,2–4,55 (multiplett, ~ 15H, –N–CH ₂ CH ₂ átfedve N(CH ₃) ₂ -vel (széles szingulett 3,4-nél), SCH ₂ (3,86) és OCH ₃ (szingulett 4,28-nál), 4,6–5,3 (AB, J = 15Hz, 2H, CH ₂ N ⁺), 5,49 és 5,94 (egy-egy d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,46 (szingulett, 1H, tiazol).
9	–CH ₃	(p) képletű csoport	3,1 (széles szingulett, 1H, C ≡ CH), 3,4 (széles szingulett, 6H, N(CH ₃) ₂), 3,85 (széles szingulett, 2H, SCH ₂), 4,26 (szingulett, 3H, OCH ₃), 4,36 (széles szingulett, 2H, N–CH ₂ C ≡ C), 4,51–5,23 (AB, J = 14Hz, 2H, CH ₂ N ⁺), 5,5 és 5,93 (mindig d, J = 4,5Hz, 2 laktám-H), 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).
10	–CH ₃	(q) képletű csoport	2,5–5,1 (multiplett, ~ 16H, háromszor CH ₂ dehidropiperidin átfedve N–CH ₃ -val (széles szingulett 3,28-nál), CH ₂ S (széles szingulett 3,83-nál) és OCH ₃ (szingulett 4,25-nél), valamint AB CH ₂ N ⁺ ~ 4,5–5,1), 5,35–6,35 (multiplett, 4H, 2 laktám-H és 2 olefin-H), 7,39 (szingulett, 1H, tiazol).
11	–CH ₃	(r) képletű csoport	2,03–2,8 (multiplett, 4H, kétszer CH ₂ piperidin), 3,1–5,15 (multiplett, ~ 15H, piperidin-H, átfedve NCH ₃ -val (széles szingulett 3,33-nál), SCH ₂ (széles szingulett 3,86-nál), OCH ₃ (szingulett 4,27-nél), valamint AB CH ₂ N ⁺ (4,5–5,15, J = 14Hz), 5,5 és 5,93 (mindig d, J = 4,5Hz, 2 laktám-H), 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).
12	–CH ₃	(s) képletű csoport	3,3 és 3,63 (mindig széles szingulett, 6H, kétszer N–CH ₃), 3,7–4,4 m, ~ 1 OH, piperazin-H, átfedve SCH ₂ -val (3,85) és OCH ₃ (szingulett 4,25-nél), 5,03 (széles szingulett, 2H, CH ₂ N ⁺), 5,46 és 5,9 (mindig d, J = 4,5Hz, 2 laktám-H), 7,41 (szingulett, 1H, tiazol).
13	–CH ₃	$\oplus$ –N(C ₂ H ₅) ₃	Az NMR az 1. példáéval azonos
14	–CH ₃	$\oplus$ –N(CH ₃) ₃	3,4 (szingulett, 9H, N(CH ₃) ₃), 3,83 (széles szingulett, 2H, SCH ₂), 4,30 (szingulett 3H, OCH ₃), 4,50–5,10 (AB _q , J = 14Hz, 2H, CH ₂ N ⁺), 5,50 és 5,95 (egy-egy d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,45 (szingulett, 1H, tiazol).
15	–C ₂ H ₅	$\oplus$ –N(CH ₃) ₃	1,46 (triplett, J = 7Hz, 3H, OC ₂ H ₅), 3,36 (szingulett, 9H, N(CH ₃) ₃), 3,83 (széles szingulett, 2H, SCH ₂), 4,53 (q, J = 7Hz, 2H, OC ₂ H ₅), 4,50–5,10 (AB _q , J = 14Hz, 2H, CH ₂ N ⁺), 5,50 és 5,96 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).
16	–C ₂ H ₅	$\oplus$ –N(CH ₃) ₃	1,23–1,8 (multiplett, 12H, OC ₂ H ₅ és N(C ₂ H ₅) ₃), 3,2–4,0 (multiplett, 8H, SCH ₂ és N(C ₂ H ₅) ₃), 4,56 (q, J = 7Hz, OC ₂ H ₅), 4,50–5,02 (AB _q , J = 14Hz, 2H, CH ₂ N ⁺), 5,30 és 5,96 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).

A példa sorszáma	R ²	-N ⁺ R ³ R ⁴ R ⁵	¹ H-NMR (CF ₃ CO ₂ D): δ ppm
17	-CH ₂ CF ₃	$\oplus$ -N(CH ₃) ₃	3,40 (szingulett, 9H, N(CH ₃) ₃), 3,80 (széles szingulett, 2H, SCH ₂), 4,30–5,0 (multiplett, 4H, CH ₂ N [⊕] és CH ₂ CF ₃), 5,50 és 5,90 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).
18	-CH ₂ CF ₃	$\oplus$ -N(C ₂ H ₅) ₃	1,53 (széles tripllett, J = 6Hz, 9H, N(C ₂ H ₅) ₃), 3,20–3,90 (multiplett, 8H, N(C ₂ H ₅) ₃ és SCH ₂), 4,40–5,10 (multiplett, 4H, CH ₂ N [⊕] és CH ₂ CF ₃), 5,50 és 5,73 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).
19	-CHF ₂	$\oplus$ -N(C ₂ H ₅) ₃	1,53 (széles tripllett, J = 6Hz, 9H, N(C ₂ H ₅) ₃), 3,15–3,95 (multiplett, 8H, SCH ₂ és N(C ₂ H ₅) ₃), 4,5–4,9 (multiplett, 2H, CH ₂ N [⊕]), 5,46 és 5,9 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 6,73 (tripllett, J = 72Hz, 1H, CHF ₂), 7,5 (szingulett, 1H, tiazol).
20	-CH ₃	(t) képletű csoport	1,40 (tripllett, J = 7Hz, 3H, OC ₂ H ₅), 1,70–2,70 (multiplett, 4H, piperidin-H), 3,0–4,10 (multiplett, 9H, SCH ₂ , NCH ₃ , piperidin-H), 4,26 (szingulett, 3H, OCH ₃), 4,30–5,10 (multiplett, 3H, CH ₂ N [⊕] és CH-COO(C ₂ H ₅)), 5,46 és 5,96 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).
21	-C ₂ H ₅	(u) képletű csoport	1,33–1,66 (multiplett, 6H, OC ₂ H ₅ és CH-CH ₃), 2,0–2,90 (multiplett, 4H, pirrolidin-H), 3,0–3,45 (multiplett, 6H, NCH ₃ és 3 pirrolidin-H), 3,80 (széles szingulett, 2H, SCH ₂), 4,20–4,95 (multiplett, 4H, CH ₂ N [⊕] és OC ₂ H ₅), 5,50 és 5,93 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).
22	-C ₂ H ₅	(t) képletű csoport	1,26–1,60 (multiplett, 6H, COOC ₂ H ₅ és OC ₂ H ₅), 1,90–2,50 (multiplett, 4H, piperidin-H), 3,0–5,0 (multiplett, 13H, SCH ₂ , CH ₂ N [⊕] , NCH ₃ , OC ₂ H ₅ és 4 piperidin-H), 5,46 és 6,0 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).
23	-CHF ₂	$\oplus$ -N(CH ₃) ₃	3,40 (szingulett, 9H, N(CH ₃) ₃), 3,83 (széles szingulett, 2H, SCH ₂), 4,5–5,0 (multiplett, 2H, CH ₂ N [⊕]), 5,45 és 5,85 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 6,73 (tripllett, J = 72Hz, CHF ₂), 7,5 (szingulett, 1H, tiazol).
24	-C ₂ H ₅	-N(C ₂ H ₅) ₂ CH ₃	1,33–1,63 (multiplett, 9H, OC ₂ H ₅ és N(C ₂ H ₅) ₂), 2,90–3,95 (multiplett, 8H, SCH ₂ , N(C ₂ H ₅) ₂ CH ₃), 4,10–5,10 (multiplett, 4H, CH ₂ N [⊕] és OC ₂ H ₅), 5,50 és 5,91 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,4 (szingulett, 1H, tiazol).
25	-C ₂ H ₅	(v) képletű csoport	1,46 (tripllett, J = 7Hz, OC ₂ H ₅), 1,60–2,40 (multiplett, 6H, piperidin-H), 3,30 (szingulett, 3H, NCH ₃), 3,30–3,95 (multiplett, 6H, SCH ₂ és 4 piperidin-H), 4,15–5,0 (multiplett, 4H, CH ₂ N [⊕] és OC ₂ H ₅), 5,50 és 5,93 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).
26	-CH ₃	(w) képletű csoport	1,85–2,50 (multiplett, 7H, kinuklidin-H), 3,10–4,0 (multiplett, 8H, SCH ₂ és kinuklidin-H), 4,26 (szingulett, 3H, OCH ₃), 4,56 (széles szingulett, 2H, CH ₂ N [⊕]), 5,43 és 5,86 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).
27	-CH ₃	(u) képletű csoport	1,63 (duplett, J = 7Hz, CH-CH ₃), 2,0–2,90 (multiplett, 4H, -CCl pirrolidin-H), 3,0–4,10 (multiplett, 8H, SCH ₂ , NCH ₃ és 3 pirrolidin-H), 4,26 (szingulett, 3H, OCH ₃), 4,10–4,83 (AB _q , J = 17Hz, 2H, CH ₂ N [⊕]), 5,46 és 5,9 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,41 (szingulett, 1H, tiazol).
28	-CH ₃	$\oplus$ -N(C ₂ H ₅) ₂ CH ₃	1,50 (tripllett, J = 7Hz, 6H, N(C ₂ H ₅) ₂), 3,20 (szingulett, 3H, NCH ₃), 3,30–4,0 (multiplett, 6H, SCH ₂ és N(C ₂ H ₅) ₂), 4,26 (szingulett, 3H, OCH ₃), 4,43–5,0 (AB _q , J = 14Hz, 2H, CH ₂ N [⊕]), 5,46 és 5,90 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).
29	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	$\oplus$ -N(C ₂ H ₅) ₃	1,01 (tripllett, J = 7Hz, 3H, OProp.), 1,20–2,10 (multiplett, 11H, N(C ₂ H ₅) ₃ és OProp.), 3,10–4,0 (multiplett, 8H, SCH ₂ és N(C ₂ H ₅) ₃), 4,15–4,80 (multiplett, 4H, CH ₂ N [⊕] és OCH ₃), 5,50 és 5,96 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).
30	-CH ₃	(x) képletű csoport	3,10–3,40 (multiplett, 6H, N(CH ₃) ₂), 3,80 (széles szingulett, 2H, SCH ₂), 4,23 (szingulett, 3H, OCH ₃), 4,35–5,0 (multiplett, 4H, CH ₂ N [⊕] és benzil-H), 5,50 és 5,90 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,20–7,70 (multiplett, 6H, tiazol-H és aromás H).

(2. táblázat folytatása)

A példa sorszáma	R ²	-N ⁺ R ³ R ⁴ R ⁵	¹ H-NMR (CF ₃ CO ₂ D): δ ppm
31	-CH ₃	(v) képletű csoport	1,60–2,40 (multiplett, 6H, piperidin-H), 3,23 (szingulett, 3H, NCH ₃), 3,35–3,90 (multiplett, 6H, SCH ₂ és piperidin-H), 4,23 (szingulett, 3H, OCH ₃), 4,46–5,10 (AB _q , J = 14Hz, 2H, CH ₂ N [⊕]), 5,50 és 5,90 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,40 (szingulett, 1H, tiazol).
32	-C ₂ H ₅	(y) képletű csoport	1,46 (triplett, J = 7Hz, 3H, OC ₂ H ₅), 3,10–3,40 (multiplett, 6H, N(CH ₃) ₂), 3,80 (széles szingulett, 2H, SCH ₂), 4,25–5,10 (multiplett, 6H, CH ₂ N [⊕] , OC ₂ H ₅ és benzil-H), 5,50 és 5,93 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,35–7,65 (multiplett, 6H, tiazol-H és aromás-H).
33	-C ₂ H ₅	(w) képletű csoport	1,46 (triplett, J = 7Hz, 3H, OC ₂ H ₅), 1,80–2,50 (multiplett, 7H, kinuklidin-H), 3,30–4,0 (multiplett, 8H, SCH ₂ és kinuklidin), 4,0–4,90 (multiplett, 4H, CH ₂ N [⊕] és OC ₂ H ₅), 5,43 és 5,90 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,40 (szingulett, 1H, tiazol).

A 6. példában leírt eljáráshoz hasonló módon állítottuk elő az alábbi (I) általános képletű vegyületeket, ahol R², Z és -N⁺R³R⁴R⁵ jelentése az alábbi 3.

táblázatban megadott. E vegyületek szilárd, amorf termékek.

25

3. táblázat

A példa sorszáma	R ²	Z	-N ⁺ R ³ R ⁴ R ⁵	¹ H-NMR (CF ₃ CO ₂ D): δ ppm
34	-CH ₃	-CCl	$\oplus$ -N(CH ₃) ₃	3,36 (szingulett, 9H, N(CH ₃) ₃), 3,83 (széles szingulett, 2H, SCH ₂), 4,23 (szingulett, 3H, OCH ₃), 4,46–5,0 (AB _q , J = 14Hz, 2H, CH ₂ N [⊕]), 5,46 és 5,96 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H).
35	-CH ₃	-CBr	$\oplus$ -N(CH ₃) ₃	3,40 (szingulett, 9H, N(CH ₃) ₃), 3,83 (széles szingulett, 2H, SCH ₂), 4,30 (szingulett, 3H, OCH ₃), 4,50–5,06 (AB _q , J = 14Hz, 2H, CH ₂ N [⊕]), 5,46 és 6,0 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H).
36	-CH ₃	-CBr	$\oplus$ -N(C ₂ H ₅) ₃	1,50 (széles tripllett, J = 6Hz, 9H, N(C ₂ H ₅) ₃), 3,10–3,95 (multiplett, 8H, SCH ₂ és N(C ₂ H ₅) ₃), 4,23 (szingulett, 3H, OCH ₃), 4,36–5,0 (AB _q , J = 14Hz, 2H, CH ₂ N [⊕]), 5,46 és 5,96 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H).
37	-CH ₃	-CCl	$\oplus$ -N(C ₂ H ₅) ₃	1,50 (széles tripllett, J = 6Hz, 9H, N(C ₂ H ₅) ₃), 3,15–3,95 (multiplett, 8H, SCH ₂ és N(C ₂ H ₅) ₃), 4,23 (szingulett, 3H, OCH ₃), 4,40–5,0 (AB _q , J = 7Hz, 2H, CH ₂ N [⊕]), 5,43 és 5,93 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H).

38. példa

7-[2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-szin-(karboxi-metil-oxi-imino)-acetamido]-3-(trimetil-ammónio)-metil-cef-3-em-4-karboxilát előállítás (példa a b) eljárás alkalmazására)

„A” oldat

680 mg (2 mmól) 7-amino-3-(jód-metil)-cef-3-em-4-karbonsav 30 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 354 mg (6 mmól) trimetil-amin 10 ml dimetil-formamiddal készült oldatát adjuk, és az így kapott elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük.

„B” oldat

963 mg (3 mmól) 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-szin-(terc-butoxi-karbonil-metil-oxi-imino)-ecetsav, 618 mg (3 mmól) N,N'-diciklohexil-karbodiimid és 405 mg (3 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol-hidrát 30 ml dimetil-formamiddal készült oldatát 2 órán át szobahő-

45

mérsékleten keverjük, és utána a kivált csapadékot kiszűrjük.

50

A „B” oldatot 0 °C hőmérsékleten az „A” oldathoz csepegtetjük, és az így kapott elegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. Ekkor az oldatot 250 ml dietil-éterbe öntjük, a kivált csapadékot leszívjuk, és dietil-éterrel mossuk. Az így kapott barna, szilárd anyagot 10 ml trifluor-ecetsavban oldjuk, egy órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 20 ml toluolt adunk hozzá, és szárazra pároljuk. A maradékot kis térfogatú, 3:1 arányú acetón-víz elegyhez oldjuk, és szilikagélén kromatografáljuk acetón és víz 3:1 arányú elegyével. A terméket tartalmazó frakciókat liofilizálva a cím szerinti vegyületet színtelen, amorf, szilárd anyag alakjában kapjuk, a hozam 120 mg.

55

60

¹H-NMR (CF₃CO₂D): δ = 3,33 (szingulett, 9H, N(CH₃)₃), 3,80 (széles szingulett, 2H, SCH₂), 4,50–4,86 (AB_q, J = 14Hz, 2H, CH₂N[⊕]), 5,10 (szingulett, 2H, CH₂CO₂),

65

5,46 és 5,96 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,43 ppm (szingulett, 1H, tiazol).

A 38. példában leírt eljáráshoz hasonló módon állítottuk elő az alábbi (I) általános képletű vegyülete-

ket, ahol Z jelentése =CH- csoport, és R² és -N⁺R³R⁴R⁵ jelentése az alábbi 4. táblázatban megadott.

5

4. táblázat

A példa sorszáma	R ²	-N ⁺ R ³ R ⁴ R ⁵	¹ H-NMR(CF ₃ CO ₂ D): δ ppm
39	-CH ₂ COOH	(v) képletű csoport	1,80–2,40 (multiplett, 6H, piperidin-H), 3,23 (szingulett, 3H, NCH ₃), 3,40–3,80 (multiplett, 6H, SCH ₂ és 4 piperidin-H), 4,46–5,0 (AB _q , J = 14Hz, 2H, CH ₂ N [®]), 5,50 és 5,90 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,4 (szingulett, 1H, tiazol), 5,06 (szingulett, 2H, CH ₂ COO).
40	-CH ₂ COOH	$\oplus$ -N(C ₂ H ₅) ₂ CH ₃	1,20–1,90 (multiplett, 6H, N(C ₂ H ₅) ₂), 3,0–4,0 (multiplett, 9H, SCH ₂ , N(C ₂ H ₅) ₃ és N(C ₂ H ₅) ₂), 4,43–5,0 (AB _q , J = 14Hz, 2H, CH ₂ N [®]), 5,10 (szingulett, 2H, CH ₂ COO), 5,50 és 5,93 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).
41	-C(CH ₃) ₂ COOH	(v) képletű csoport	1,50–2,35 (multiplett, 12H, -OC(CH ₃) ₂ és 6 piperidin-H), 3,10–3,95 (multiplett, 9H, NCH ₃ , SCH ₂ és 4 piperidin-H), 4,43–5,05 (AB _q , J = 7Hz, 2H, CH ₂ N [®]), 5,46 és 5,96 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,40 (szingulett, 1H, tiazol).
42	-CH ₂ COOH	$\oplus$ -N(C ₂ H ₅) ₃	1,50 (széles triplétt, J = 7Hz, 9H, N(C ₂ H ₅) ₃), 3,10–3,95 (multiplett, 8H, SCH ₂ és N(C ₂ H ₅) ₃), 4,40–5,06 (AB _q , J = 14Hz, 2H, CH ₂ N [®]), 5,10 (szingulett, 2H, OCH ₂), 5,5 és 5,96 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H), 7,46 (szingulett, 1H, tiazol).

Az 1. példában leírt a) eljáráshoz hasonló módon, vagy a 6. példában leírt b) eljáráshoz hasonló módon állítottuk elő az alábbi (I) általános képletű vegyülete-

ket, ahol Z jelentése =CH- csoport, és R² és -N⁺R³R⁴R⁵ jelentése az alábbi 5. táblázatban megadott.

5. táblázat

A példa sorszáma	R ²	-N ⁺ R ³ R ⁴ R ⁵	¹ H-NMR (CF ₃ CO ₂ D): δ ppm
43	-CH ₂ CONH ₂	$\oplus$ -N(CH ₃) ₃	3,36 (szingulett, 9H, 3xCH ₃); 3,81 (széles szingulett, 2H, SCH ₂); 4,5–5,1 (AB _q , J = 14Hz, CH ₂ N [®]); 5,09 (széles szingulett, 2H, OCH ₂); 5,49 és 5,94 (egy-egy d, J = 5Hz, 2 laktám-H); 7,44 (szingulett, 1H, tiazol).
44	-CH ₂ CONH ₂	(z) képletű csoport	2,1–2,9 (multiplett, 4H, pirrolidin-H); 3,23 (szingulett, 3H, CH ₃), 3,4–4,1 (multiplett, 6H, SCH ₂ és pirrolidin-H), 4,5–5,0 (multiplett, 2H, CH ₂ N [®]); 5,11 (széles szingulett, 2H, OCH ₂); 5,48 és 5,97 (egy-egy d, J = 5Hz, 2 laktám-H); 7,47 (szingulett, 1H, tiazol).
45	-CH ₂ CONH ₂	(v) képletű csoport	1,7–2,5 (multiplett, 6H, piperidin-H); 3,23 (szingulett, 3H, CH ₃); 3,4–4,0 (multiplett, 6H, SCH ₂ és piperidin-H); 4,4–5,0 (multiplett, 2H, CH ₂ N [®]); 5,0 (széles szingulett, 2H, OCH ₂); 5,49 és 5,95 (egy-egy d, J = 5Hz, 2 laktám-H); 7,46 (szingulett, 1H, tiazol).
46	-CH ₂ CONH ₂	(m) képletű csoport	2,1–2,8 (multiplett, 4H, pirrolidin-H); 2,7–4,6 (multiplett, 10H, SCH ₂ , CH ₂ CH ₂ OH, 4 pirrolidin-H); 4,6–5,1 (multiplett, 2H, CH ₂ N [®]); 5,05 (széles szingulett, 2H, OCH ₂); 5,46 és 5,93 (egy-egy d, J = 5Hz, 2 laktám-H); 7,44 (szingulett, 1H, tiazol).
47	-CH ₂ CONH ₂	$\oplus$ -N(CH ₂) ₂ C ₂ H ₅	1,57 (triplétt, J = 6Hz, 3H, NC ₂ H ₅); 3,27 (széles szingulett, 6H, 2xCH ₃); 3,4–3,9 (4H, q NC ₂ H ₅ és széles szingulett SCH ₂ 3,82-nál), 4,4–5,1 (AB _q , J = 14Hz, 2H, CH ₂ N [®]); 5,10 (széles szingulett, 2H, OCH ₂); 5,48 és 5,94 (egy-egy d, J = 5Hz, 2 laktám-H); 7,44 (szingulett, 1H, tiazol).
48	-CH ₂ -C≡CH	$\oplus$ -N(CH ₃) ₃	2,6 triplétt; J = 1,8 Hz, 1H, propargil-CH); 3,36 (széles szingulett, 9H, N(CH ₃) ₃); 3,81 (széles szingulett, 2H, SCH ₂); 4,55–5,2 (4H, AB CH ₂ N [®] J = 13 Hz-cel és d propargil-CH, 4,98-nál; 5,49 és 5,9 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H); 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).

A példa sorszáma	R ²	-N ⁺ R ³ R ⁴ R ⁵	¹ H-NMR (CF ₃ CO ₂ D): δ ppm
49	-CH ₂ -C≡CH	$\oplus$ -N(C ₂ H ₅) ₃	1,28-1,75 (multiplett, 9H, N(C ₂ H ₅) ₃), 2,6 (triplett, J = 18Hz, 1H, propargil-CH), 3,05-4,0 (multiplett, 8H, SCH ₂ és N(C ₂ H ₅) ₃); 4,4-5,15 (4H, AB CH ₂ [⊕] NJ = 14Hz-cel és d propargil-CH ₂ 4,99-nél); 5,48 és 5,9 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H); 7,44 (szingulett, 1H, tiazol).
50	-CH ₂ -C≡CH	(z) képletű csoport	2,1-2,85 (multiplett, 5H, 4 pirrolidin-H és propargil-CH); 3,23 (S, 3H, NCH ₃); 3,4-4,15 (multiplett, 6H, SCH ₂ és 4 pirrolidin-H); 4,5-5,05 (multiplett, 4H, CH ₂ N [⊕] és propargil-CH ₂); 5,46 és 5,9 (mindig d, J = 5Hz, 2 laktám-H); 7,43 (szingulett, 1H, tiazol).
51	-CH ₂ -CH=CH ₂	$\oplus$ -N(CH ₃)	3,38 (széles szingulett, 9H, N(CH ₃) ₃); 3,8 (széles szingulett, 2H, SCH ₂); 4,4-6,05 (multiplett, 9H, CH ₂ N [⊕] , 5 allil-H és 2 laktám-H 5,45-nél és 5,92); 7,44 (szingulett, 1H, tiazol).
52	-CH ₂ CH=CH ₂	$\oplus$ -N(C ₂ H ₅) ₃	1,54 (széles tripllett, J = 6Hz, 9H, N(C ₂ H ₅) ₃), 3,15-3,95 (multiplett, 8H, SCH ₂ és N(C ₂ H ₅) ₃); 4,45-6,1 (multiplett, 9H, CH ₂ N [⊕] , 5 allil-H és 2 laktám-H 5,48-nál és 5,92-nál), 7,44 (szingulett, 1H, tiazol).
53	-CH ₂ -CH=CH ₂	(z) képletű csoport	2,1-2,85 (multiplett, 4 pirrolidin-H); 3,26 (széles szingulett, 3H, NCH ₃); 3,4-4,1 (multiplett, 6H, SCH ₂ és 4 pirrolidin-H); 4,5-6,08 (multiplett, 9H, CH ₂ N [⊕] , 5 allil-H és 2 laktám-H 5,46-nál és 5,92-nál), 7,44 (szingulett, 1H, tiazol).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű cef-3-em-4-karbonsav-származékok és azok fiziológiai szempontból alkalmas sóinak az előállítására – ahol az (I) képletben

R² adott esetben fluoratommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot, 2-4 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoportot, az alkilrészben 1-4 szénatomot tartalmazó, adott esetben amidált karboxilalkilcsoportot jelent,

Z jelentése =CH-, =N-, =C- vagy =C--
- Br Cl

és
R³, R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot, 2-4 szénatomos alkinilcsoportot vagy benzilcsoportot jelent, vagy

R³, R⁴ és R⁵ közül az egyik a fent megadott jelentések valamelyikével rendelkezik, míg a másik kettő a szomszédos nitrogénatommal együtt 5 vagy 6 tagú gyűrűt képez, amely további heteroatomként egy oxigénatomot vagy egy további nitrogénatomot tartalmazhat, vagy halogénatommal, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxikarbonilcsoporttal vagy hidroxilcsoporttal szubsztituálva lehet vagy egy kettőskötést tartalmazhat, vagy etilencsoporttal lehet áthidalva

és R²O-csoport szin-állású, azzal a megkötéssel, hogy ha Z jelentése =CH- csoport, akkor

α R³, R⁴ és R⁵ nem képezhet a szomszédos nitrogén-

atommal trialkilammóniumcsoportot és R² jelentése karboxilalkilcsoporttól eltérő,

vagy

35 β R³, R⁴ és R⁵ nem képezhet a szomszédos nitrogénatommal (z) képletű csoportot és R² jelentése karboxilalkilcsoporttól, alkilcsoporttól, allil-, 2-butenil- és 3-butenil-csoporttól eltérő,

40 azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet vagy annak sóját – a (II) általános képletben R² és Z jelentése a fenti, míg R⁶ az (I) általános képletben az -N⁺R³R⁴R⁵ csoportnak megfelelő bázisra kicserélhető valamilyen csoport – ezzel a bázissal reagáltatjuk és

45 α az adott esetben jelen lévő védőcsoportot lehasítjuk, és

β kívánt esetben az így kapott terméket fiziológiai szempontból alkalmas savaddíciós sóvá alakítjuk,

50 vagy

b) egy (III) általános képletű vegyületet – a (III) általános képletben R⁶ jelentése a fenti, míg R⁷ jelentése hidrogénatom vagy valamilyen amino-védőcsoport – az -N⁺R³R⁴R⁵ csoportnak megfelelő bázissal reagáltatjuk, és az így kapott (IV) általános képletű vegyületből – a (IV) általános képletben R³, R⁴, R⁵ és R⁷ jelentése a fenti –

60 α az adott esetben jelen lévő védőcsoportot lehasítjuk és

β azt a (IV) általános képletű vegyületet, amelyben R⁷ jelentése hidrogénatom, e formában vagy valamilyen reakcióképes származékának alakjában egy (V) általános képletű 2-szin-oxiimino-acetsavval – az (V) általános képletben

R^2 és Z jelentése a fenti – vagy e sav karbonil-csoporton aktivált valamilyen származékával reagáltatjuk,

és az adott esetben jelen lévő védőcsoportot lehasítjuk és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű terméket fiziológiailag alkalmas sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az R^6 szubsztituens nukleofil kicserélését az $-N^+R^3, R^4, R^5$ csoportnak megfelelő bázis és alkilrészenként 1-4 szénatomot tartalmazó trialkil-jód-szilán jelenlétében végezzük.

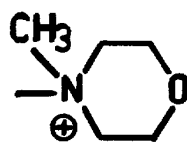
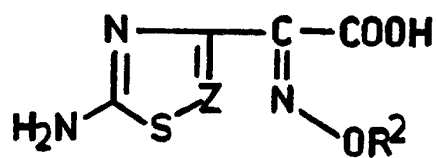
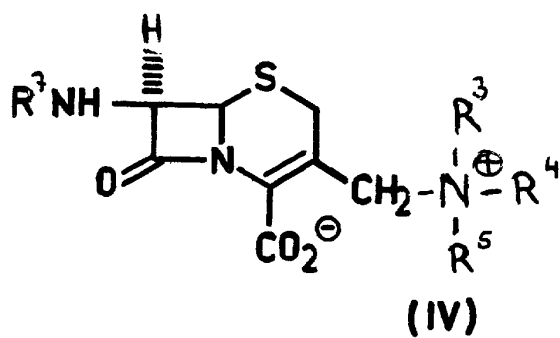
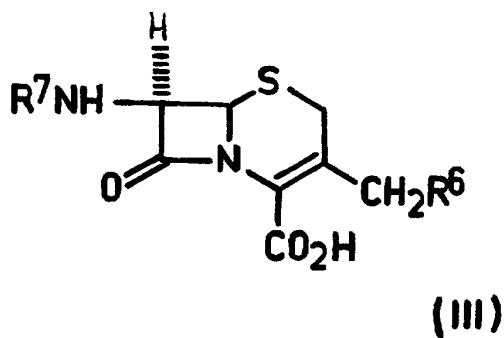
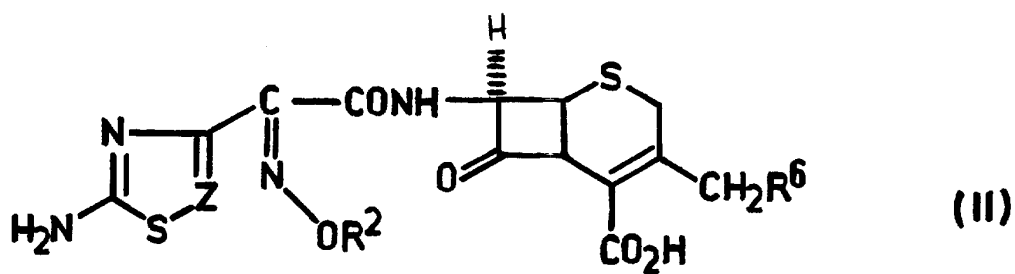
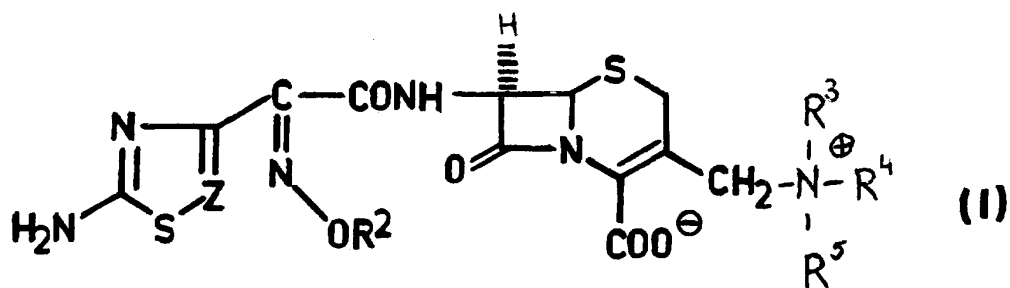
3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,

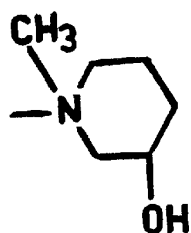
hogy alkilrészenként 1-4 szénatomot tartalmazó trialkil-jód-szilánként trimetil- vagy trietil-jód-szilánt alkalmazunk.

5 4. Eljárás mikrobaellenes hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított, (I) általános képletű cef-3-em-4-karbonsav-származékot, vagy annak fiziológiai szempontból alkalmas savadéciós sóját – ahol az (I) általános képletben R^2, R^3, R^4, R^5 és Z jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott – a szokásos hordozó- és segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

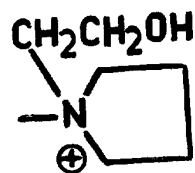
3 lap képlet

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
Készült a Borsodi Nyomdában
Felelős vezető: Horváth Ferenc

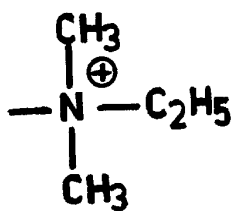




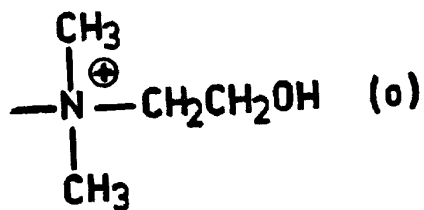
(l)



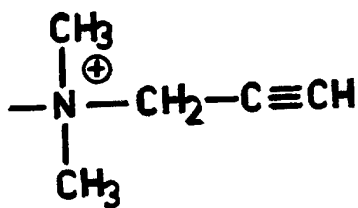
(m)



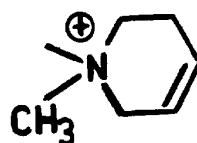
(n)



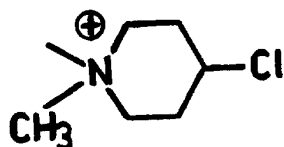
(o)



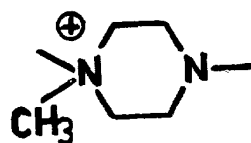
(p)



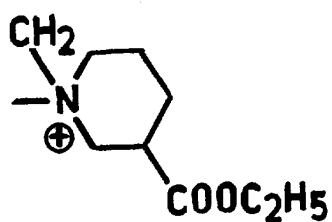
(q)



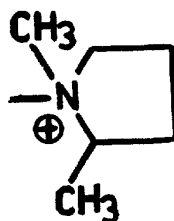
(r)



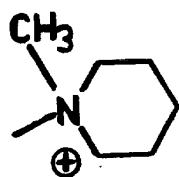
(s)



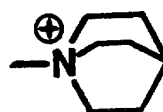
(t)



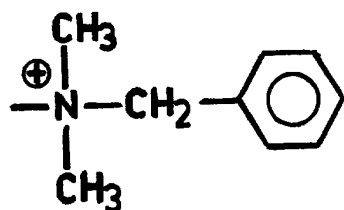
(u)



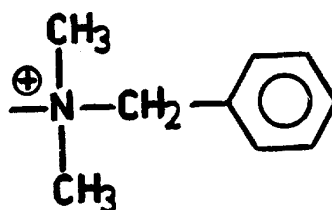
(v)



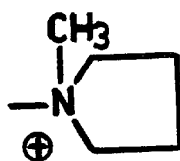
(w)



(x)



(y)



(z)