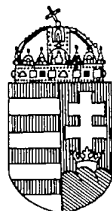


(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**208 541 B**

(21) A bejelentés száma: 3619/88  
(22) A bejelentés napja: 1988. 07. 08.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
87 201 316 1987. 07. 10. EP

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

**C 07 D 501/46**

(40) A közzététel napja: 1989. 04. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1993. 11. 29. SZKV 93/11

(72) Feltalálók:

Witkamp, Hendrik Adrianus, Pijnacker (NL)  
Verweij, Jan, Leiden (NL)  
de Koning, Jan Jakobus, Rijswijk (NL)  
Grootveld, Herman Hendrik, Benthuisen (NL)  
Leenderts, Everardus Johannes Antonius Maria,  
Rhoon (NL)

(73) Szabadalmaz:

Gist-Brocades N.V., Delft (NL)

(74) Képviseelő:

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

### **(54) Eljárás cefém-vegyületek és új cefalosporin-származékok előállítására**

#### **(57) KIVONAT**

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű, 3-helyzetben szubsztituált metilcsoportot viselő részben új cef-3-ém-4-karbonsav-származékok előállítására. A képletben

A amino- vagy alkilidén/cikloalkilidén-amino-csoport, adott esetben hidrogén-halogeniddel képzett savaddíciós só formájában;

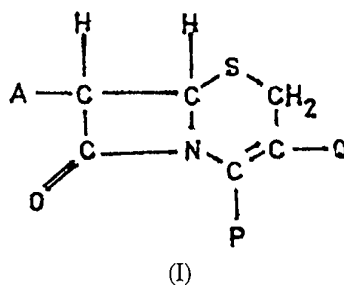
P karboxi- vagy karboxilátocsoport;

Q  $R_1CH_2$ -,  $X-CH_2$ -,  $R_2^+CH_2$ - vagy  $X^-\times R_2CH_2^+$ -csoport, ahol

$R_1$  alkanoil-oxi- vagy alkanoil-tio-csoport, vagy olyan  $R_3S$ - általános képletű csoport, amelyben  $R_3$  adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport;

X halogénatom, elsősorban bróm- vagy klóratom, adott esetben egymástól függetlenül,

$R_2$  pozitív töltésű kvaterner nitrogénatomot tartalmazó és azon keresztül kapcsolódó trialkil-ammonio- vagy heterociklusos csoport.



(I)

A találmány tárgya új, úgynevezett „one-pot” (egyetlen lombikban kivitelezhető) eljárás bizonyos cefalosporinok, közelebbről meghatározva (I) általános képletű, 3-helyzetben szubsztituált metilcsoportot viselő cef-3-em-4-karbonsav-származékok előállítására. A képletben

A jelentése aminocsoport vagy annak HX általános képletű hidrogén-halogeniddel képzett savaddíciósója, valamint (a) általános képletű csoport;

P jelentése karboxics csoport, illetve karboxilátcsoport, ha  $Q R_2^{\oplus}CH_2-$  általános képletű csoportot jelent;

Q jelentése  $-CH_2R_1$ ,  $-CH_2X$ ,  $-CH_2^{\oplus}R_2$  vagy  $-CH_2^{\oplus}R_2 \times X^{\ominus}$  általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha A hidrogén-halogeniddel sőt alkotó amino-csoportot jelent, akkor Q jelentése  $-CH_2X$  vagy  $-CH_2^{\oplus}R_2 \times X^{\ominus}$  általános képletű csoport, és ha A jelentése (a) általános képletű csoport, akkor Q jelentése  $-CH_2X$  általános képletű csoport;

$R_1$  jelentése 1–4 szénatomos alkanoil-oxi- vagy alkanoil-tio-csoport, vagy olyan  $R_3-S-$  általános képletű csoport, amelyben

$R_3$  jelentése 3–4 nitrogénatomot vagy 2 nitrogénatomot és egy kénatomot tartalmazó 5 tagú vagy 3 nitrogénatomot tartalmazó 6 tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben 1–4 szénatomos dialkil-amino-, karboxi- vagy szulfocsoporttal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, hidroxivagy oxocsoporttal van szubsztituálva;

$R_2$  jelentése pozitív töltésű nitrogénatomot tartalmazó  $\oplus$  olyan  $-NR_8R_9R_{10}$  általános képletű csoport, amelyben

$R_8$ ,  $R_9$  és  $R_{10}$  lehetnek azonosak vagy különbözőek, és egymástól függetlenül legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoportokat jelenthetnek, vagy kettő közülük legfeljebb 8 szénatomos alkilénláncot alkotva gyűrűt képez a nitrogénatommal, a harmadik pedig legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

$R_8$ ,  $R_9$  és  $R_{10}$  a nitrogénatommal együtt egy 5 tagú telített, adott esetben a nitrogénatomon egy 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó gyűrűt, egy 6 tagú telített, áthidalt gyűrűt vagy egy 6 tagú aromás, adott esetben egy kondenzált szénhidrogéngyűrűt tartalmazó csoportot képeznek;

$R_4$  és  $R_5$  jelentése egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy

$R_4$  és  $R_5$  legfeljebb 8 szénatomot tartalmazó cikloalkilidén-csoportot képeznek azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak; és

X jelentése halogénatom, azzal a fenntartással, hogy a képletekben adott esetben előfordul több halogénatom lehet azonos vagy különböző, és ha A aminocsoportot jelent, akkor bróm- és/vagy klóratomokat jelenthetnek.

A 0 137 534 számú európai szabadalmi bejelentés egy több reakciólépésből álló „one-pot” eljárást ismertet 3-helyzetben szubsztituált metilcsoportot viselő 7 $\beta$ -amino- és 7 $\beta$ -(acil-amino)-cef-3-em-4-karbonsav-származékok

előállítására, amelynek során dezacetoxi-cefalosporin-1 $\beta$ -oxidot brómoznak, és a kapott 3-(bróm-metil)-származékot úgy reagáltatják tovább, hogy a brómatomot más szubsztituensre cserélik, a szulfoxid oxigénatomját, majd ezt követően a 7 $\beta$ -acil-csoportot elvátolítják a molekulából, aminek eredményeként egy 7 $\beta$ -helyzetben szabad aminocsoportot viselő cefalosporin-származékot kapnak. Ennél az eljárásnál a különböző értékes köztitermékeket eredményező reakciólépés, azaz az új szubsztituens bevitelle a molekulába már a szintézisút felénél megtörténik, aminek egyenes következménye, hogy az utána következő lépéseket minden egyes köztitermékre külön-külön optimalizálni kell.

Meglepő módon azt találtuk, hogy nukleofil szubsztituensek minden nehézség nélkül a szintézis utolsó fázisában is bevihetők a molekulába anélkül, hogy bármiféle mellékreakció, például a kettős kötés helyzetéből adódó izomerizáció játszódna le. Ez a felismerés azért is váratlan volt, mert általában a cefemszármazékok dezoxidált formában nagyon renyhén reagálnak, és ezért a reakció közben a cefemvázban izomerizáció mehet végbe.

A találmány tárgya tehát új eljárás az (I) általános képletű, 3-helyzetben szubsztituált metilcsoportot viselő cef-3-em-4-karbonsav-származékok – a képletben a szimbólumok jelentése a fenti – előállítására a (II) általános képletű 3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1-oxid-származékokból – a képletben

B jelentése  $R_6-CO-NH-$  vagy (a) általános képletű csoport, aminocsoport, illetve annak HX általános képletű hidrogén-halogeniddel képzett savaddíciósója;

T jelentése metilcsoport vagy  $-CH_2X$  általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha B jelentése  $R_6-CO-NH-$  általános képletű csoport, akkor T metilcsoportot jelent, ha B jelentése (a) általános képletű csoport, akkor T olyan  $-CH_2X$  általános képletű csoportot jelent, amelyben X halogénatom, és ha B jelentése aminocsoport vagy annak HX általános képletű hidrogén-halogeniddel képzett sója, akkor T olyan  $-CH_2X$  általános képletű csoportot jelent, amelyben X bróm- vagy klóratom;

$R_4$  és  $R_5$  az (I) általános képletnél megadott jelentésűek; és

$R_6$  jelentése  $R_7CH_2-$  általános képletű csoport, amelynek bevitelle a molekulába fermentációs úton történhet, és ahol  $R_7$  jelentése fenil- vagy fenoxi-csoport –

amelynek során az alábbi reakciólépéseket egymást követően, előnyösen ugyanabban a reakcióedényben, a köztitermékek elkülönítése nélkül hajtjuk végre;

– ha A jelentése aminocsoport, Q jelentése  $R_1-CH_2-$ ,  $R_2^{\oplus}CH_2-$  vagy  $X^{\ominus}R_2^{\oplus}CH_2-$  általános képletű csoport, és P, valamint  $R_{1-3}$  jelentése a fenti, továbbá

B jelentése  $R_6-CO-NH-$  általános képletű csoport és T, valamint  $R_6$  és  $R_7$  jelentése a fenti, akkor

a) a karboxilcsoportot – adott esetben „in situ” – szililezzük;

b) a (II) általános képletnek megfelelően szubsztituált származék 3-helyzetű metilcsoportját valamilyen

- N-bróm-amiddel vagy N-bróm-imiddel a reakciót fénnel kiváltva brómozzuk, aminek eredményeképpen a megfelelő 3-(bróm-metil)-származékot kapjuk;
- c) ha szükséges, a dihidrotiazin-gyűrű kénatommal szomszédos metilcsoportjára a b) reakciólépésben beépült brómatomot, a vegyületet trialkil- vagy triaril-foszfitall reagáltatva, hidrogénatomra cseréljük;
- d) valamilyen telítetlen vegyület, amelynek képletében legalább egy olyan szén-szén kettős kötés található, ahol a szénatomok legfeljebb 1-1 hidrogénatomot viselnek, és adott esetben valamilyen hozzáadott, vagy már a reakcióelegyben található katalizátor, illetve adalék jelenlétében foszfor(V)-kloriddal reagáltatva a vegyületet, a szulfoxidokat dezoxidáljuk;
- e) a 7β-(acil-amino)-csoportot ismert módon imidoil-kloriddá alakítjuk, amely abból áll, hogy a reakcióelegyhez egymást követően N,N-dimetil-anilint, vagy más alkalmas tercier amint és foszfor(V)-kloridot adunk;
- f) az imidoil-kloridot valamilyen alkohollal, például izobutil-alkohollal vagy 1,3-propándiollal reagáltatva a megfelelő imidáttá és/vagy 7-amino-cefemszármazékká alakítjuk;
- f') adott esetben nátrium-jodidot adunk a reakcióelegyhez;
- f'') a terméket adott esetben valamilyen keton hozzáadásával 7β-alkilidén- vagy cikloalkilidén-imino/ammónium-származékká alakítjuk;
- g) a reakciósor b) lépésében kiépített 3-helyzetű bróm-metil-csoport brómatomját  $R_1$  vagy  $R_2$  szubsztituensre cseréljük és, ha szükséges, az ammóniocsoport hidrolízise végett vizet adunk a reakcióelegyhez;
- ha A jelentése egy (a) általános képletű csoport, P, Q,  $R_{1-5}$  és X az előzőekben meghatározott jelentésűek, továbbá B egy  $R_6$ -CO-NH- általános képletű csoportot jelent, és T, valamint  $R_6$  és  $R_7$  jelentése a fenti, akkor az a)–f) reakciólépések végrehajtása után a terméket egy  $R_4R_5$ CO általános képletű ketonnal reagáltatjuk;
- ha A jelentése aminocsoport vagy annak HX általános képletű hidrogén-halogeniddal képzett savaddíciós sója, Q jelentése  $X-CH_2-$  általános képletű csoport, valamint P és X a fentiekben meghatározott jelentésű, továbbá B egy  $R_6$ -CO-NH- általános képletű csoportot jelent, és T, valamint  $R_6$  és  $R_7$  jelentése a fenti, akkor a fentiek szerint az a)–f) reakciólépéseket végrehajtjuk és azután, ha szükséges, vizet adunk a reakcióelegyhez az ammóniocsoport hidrolízise végett;
- ha A jelentése egy (a) általános képletű csoport, Q jelentése bróm-metil-csoport, és a P, X,  $R_4$  és  $R_5$  szimbólumok az előzőekben meghatározott jelentésűek, továbbá B egy  $R_6$ -CO-NH- általános képletű csoportot jelent és T, valamint  $R_6$  és  $R_7$  jelentése a fenti, akkor az a)–f) reakciólépések végrehajtását követően terméket valamilyen sósavtól különböző sav jelenlétében egy  $R_4R_5$ CO általános képletű ketonnal hozzuk reakcióba;
- ha A jelentése egy (a) általános képletű csoport, Q

jelentése klór-metil-csoport, és a P, X,  $R_4$  és  $R_5$  szimbólumok az előzőekben meghatározott jelentésűek, továbbá

B egy  $R_6$ -CO-NH- általános képletű csoportot jelent, és T, valamint  $R_6$  és  $R_7$  jelentése a fenti, akkor az a)–f) reakciólépéseknek a leírtak szerinti végrehajtását követően a reakcióterméket sósav jelenlétében, vagy valamilyen klórozó ágens és nitrogénatomot tartalmazó bázis együttes jelenlétében, egy  $R_4R_5$ CO általános képletű ketonnal reagáltatjuk;

– ha A jelentése aminocsoport, vagy annak HX általános képletű hidrogén-halogeniddal képzett savaddíciós sója, Q jelentése  $R_1CH_2-$ ,  $R_2^+CH_2-$  vagy  $X^+R_2^+CH_2-$  általános képletű csoport és X a fentiekben meghatározott jelentésű, továbbá B egy (a) általános képletű csoportot jelent, és T, valamint  $R_4$  és  $R_5$  a fentebb megadottal azonos jelentésűek, akkor a halogén-metil-csoport halogénatomját  $R_1$  vagy  $R_2$  szubsztituensre cseréljük és, ha szükséges, az ammóniocsoport hidrolízise végett vizet adunk a reakcióelegyhez;

– ha A jelentése egy (a) általános képletű csoport, Q jelentése  $X-CH_2-$  általános képletű halogén-metil-csoport, és a P, X,  $R_4$  és  $R_5$  szimbólumok a fentebb megadott jelentésűek, továbbá B jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben az  $R_4$  és  $R_5$  szubsztituensek jelentése eltér az A-val jelzett (a) általános képletű csoportban lévő  $R_4$  és  $R_5$  szubsztituensektől, vagy aminocsoport egy HX általános képletű hidrogén-halogeniddal képzett savaddíciós só formájában, és T, X,  $R_4$  és  $R_5$  az előzőekben meghatározott jelentésűek, akkor egy olyan  $R_4R_5$ CO általános képletű ketont adunk az elegyhez, amelyből az A szimbóllummal jelölt csoport származtatható;

– ha A jelentése aminocsoport vagy annak HX általános képletű hidrogén-halogeniddal képzett savaddíciós sója, Q jelentése  $X-CH_2-$  általános képletű halogén-metil-csoport, és a P, valamint X szimbólumok jelentése a fentebb meghatározottal azonos, továbbá B egy (a) általános képletű csoportot jelent, és T, X,  $R_4$  és  $R_5$  az előzőekben meghatározott jelentésűek, akkor az ammóniumcsoport hidrolízise végett vizet adunk a reakcióelegyhez.

Példaképpen, az alábbiakban az egyes szimbólumok konkrét jelentése által meghatározunk néhány (I) általános képletű vegyületet, amelyeket a találmány szerinti eljárással előállítottunk és izoláltunk, illetve (II) általános képletű vegyületeket, amelyekből azokat előállítottuk: Q jelentése  $R_1CH_2-$ , ahol

$R_1$  jelentése:

[1-(szulfo-metil)-tetrazol-5-il]-tio-,  
(1-metil-tetrazol-5-il)-tio-,  
(1,2,3-triazol-5-il)-tio-,  
[1-(karboxi-metil)-tetrazol-5-il]-tio-,  
[1-[2-(dimetil-amino)-etil]-tetrazol-5-il]-tio-  
vagy  
(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-csoport, és

A, P, valamint X az előzőekben meghatározott jelentésű, továbbá B egy  $R_6$ -CO-NH- általános képletű csoportot jelent, és T, valamint  $R_6$  és  $R_7$  jelentése a fentebb megadott;

A jelentése izopropilidén-amino-csoport sósavas só formájában,  
 Q jelentése  $X-CH_2-$  általános képletű csoport, ahol X klór- vagy brómatomot jelent, és  
 P az előzőekben meghatározott jelentésű, továbbá B egy  $R_6-CO-NH-$  általános képletű csoportot jelent, és T, valamint  $R_6$  és  $R_7$  jelentése a korábban megadott;  
 A jelentése aminocsoport, adott esetben sósavas só formájában,  
 Q jelentése  $X-CH_2-$  általános képletű halogén-metil-csoport, ahol X klór- vagy brómatomot, illetve a kettő keverékét jelentheti, és  
 P az előzőekben meghatározott jelentésű, továbbá B egy  $R_6-CO-NH-$  általános képletű csoportot jelent, és T, valamint  $R_6$  és  $R_7$  jelentése a korábban megadott;  
 Q jelentése  $R_1CH_2-$ ,  $R_2^+CH_2-$  vagy  $X^+CH_2-$  vagy  $X^+R_2^+CH_2-$  általános képletű csoport, ahol  
 $R_1$  jelentése:  
 (1,2,3-triazol-5-il)-tio-,  
 (1-metil-tetrazol-5-il)-tio-,  
 (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-,  
 (6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il)-tio-vagy  
 (1,3,4-tiadiazol-5-il)-tio-csoport, és  
 $R_2$  jelentése  
 1-piridinio-,  
 1-kinuklidinio-,  
 1-metil-1-pirrolidino- vagy  
 1-ciklopenta[b]piridinio-csoport,  
 A, P és X a bevezetőben meghatározott jelentésűek, továbbá B jelentése aminocsoport, illetve annak HX általános képletű hidrogén-halogeniddal képzett savaddíciós sója, vagy (a) általános képletű csoport, ahol  $R_4$  és  $R_5$  a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, izopropilidén-, ciklopentilidén- vagy ciklohexilidén-csoportot jelentenek, és T, valamint X jelentése a korábban megadott;  
 A egy (a) általános képletű csoportot jelent, ahol  $R_4$  és  $R_5$  jelentése a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, izopropilidén-, izobutilidén-, ciklopentilidén-, ciklohexilidén- vagy cikloheptilidén-csoport,  
 P és X a fentiekben meghatározott jelentésű, továbbá B jelentése olyan (a) általános képletű csoport – ahol  $R_4$  és  $R_5$  a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, izopropilidén- vagy ciklopentilidén-csoportot jelentenek, de az A-val jelzett (a) általános képletű csoportban lévő  $R_4$  és  $R_5$  szubsztituensektől eltérő jelentésűek, vagy  
 B jelentése aminocsoport, illetve annak HX általános képletű hidrogén-halogeniddal képzett savaddíciós sója, és  
 T és X a korábban megadott jelentésűek;  
 A jelentése izopropilidén-amino-csoport hidrogén-bromiddal képzett savaddíciós só formájában,  
 Q és P a korábban meghatározott jelentésűek, továbbá B aminocsoportot jelent, és T meghatározása a korábbival azonos;

A jelentése aminocsoport, Q és P a korábban megadott jelentésűek,  
 továbbá B jelentése izopropilén-amino-csoport sósavas só formájában, és T az előzőekben meghatározott jelentésű.  
 A találmány egyben eljárás (IC) általános képletű – a képletben X jelentése halogénatom,  $R_4$  és  $R_5$  az előzőekben megadott jelentésű – valamint (ID) általános képletű – a képletben X jelentése bróm- vagy klóratom, és m értéke 0 vagy 1 – új, halogénatommal szubsztituált cefalosporinok, valamint sóik és észterei előállítására.  
 Ezek a vegyületek értékes új köztitermékek, elsősorban azok, ahol az (IC) általános képletben  $R_4$  és  $R_5$  jelentése a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, izopropilidén-, izobutilidén-, ciklopentilidén-, ciklohexilidén- vagy cikloheptilidén-csoport, és X jelentése bróm- vagy klóratom; továbbá az (ID) általános képletű vegyületek közül azok, amelyek képletében  
 HX jelentése hidrogén-klorid és  $X-CH_2-$  jelentése bróm-metil-csoport.  
 A találmány jobb megértése végett, annak különböző vonatkozásait az [A] reakcióvázlaton mutatjuk be, ahol az alkalmazott és eddig még nem szerepelt jelek közül m értéke 0 vagy 1, és n értéke 0, 1 vagy 2 lehet.  
 Mindazokat a kémiai átalakításokat, amelyekben az új köztitermékek részesei, inert szerves oldószerekben,  $-60$  és  $+150$  °C, előnyösen  $-40$  és  $+100$  °C közötti hőmérsékleten végezzük.  
 A „halogénatom vagy azok keverékei”, illetve a „klór- vagy brómatom, vagy azok keverékei” meghatározásokat úgy kell értelmezni, hogy az (I) és (II) általános képletű vegyületek az X szimbólummal jelölt atom tekintetében előfordulhatnak tiszta állapotban, azaz X egy adott helyen csak egy bizonyos halogénatomot jelent, vagy keverékként, azaz különböző halogénatommal, illetve klór- vagy brómatommal szubsztituált, vagy ilyen atomot tartalmazó csoportot viselő vegyületek keverékeként.  
 A találmány szerinti eljárás egyik lényeges eleme, hogy egy (II) általános képletű  $7\beta$ -(acil-amino)-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1 $\beta$ -oxidból 3-helyzetben helyettesített metilcsoportot viselő  $7\beta$ -amino-cef-3-em-4-karbonsav-származékokat állíthatunk elő.  
 Az  $R_2$  jelentésének megfelelő pozitív töltésű kvaterner nitrogénatom lehet például olyan, amelyhez  $R_8$ ,  $R_9$  és  $R_{10}$  szimbólummal jelölt csoportok kapcsolódnak, és ahol  $R_8$ ,  $R_9$  és  $R_{10}$  jelentése azonos vagy különböző, legfeljebb 8 szénatomos vagy annál rövidebb láncú alkilcsoport lehet, továbbá kettő közülük összekapcsolódva legfeljebb 8 szénatomos gyűrűt képezhet és a harmadik alkilcsoportot jelent, például  $R_8$  és  $R_9$  a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, együtt pirrolidingyűrűt képez, míg  $R_{10}$  jelentése metilcsoport; vagy  $R_8$ ,  $R_9$  és  $R_{10}$  a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, együttesen egy heterociklust, például 1-piridinio- vagy 1-kinuklidinio-csoportot képez, amely adott esetben helyettesített is lehet.  
 Az a lehetőség, hogy egy új szubsztituens bevitelével a molekulába egy reakciósor végén történhet, nyilván-

valóan fokozza a gyártó üzem kihasználhatóságát, és csökkenti az ott előállított termékek önköltségét. Ezért a találmány szerinti eljárásnak kifejezett előnye, hogy a szubsztituens bevitele egy késői fázisban történik, és így az eljárás egyöntetűsége annak csaknem teljes folyamatában fennmarad.

Egy további számottevő előnye a találmány szerinti eljárásnak, hogy semmiféle speciális követelményt nem támaszt a tekintetben, hogy a tiolvegületet milyen formában kell a cefalosporinszármazékhoz adni. Szemben az előzőekben már említett 0 137 534 számú európai szabadalmi bejelentésben vagy a 0 045 760 számú európai szabadalmi leírásban közölt eljárással, meglepő módon, semmiféle különbséget nem okoz, ha a tiolvegületet magát, az abból nyert tiolatot – akár kristályvízzel, akár anélkül – vagy a megfelelő szililszármazékot visszük reakcióba. Az esetleg jelen levő víz következtében nem lép fel mellékreakció.

A hozamok általában megegyeznek a 0 137 534 számú európai szabadalmi bejelentésben közölt eljárás kivitelezése során tapasztaltakkal. Némely esetben előnyös lehet, ha az imidátképzést követően valamilyen ketont adunk a reakcióelegyhez, aminek eredményeként a megfelelő ammóniumvegületet kapjuk.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek egy kitüntetett csoportját képezik azok, amelyek (IA) általános képletűek, és  $R_1$  jelentése a korábban megadottal azonos. További, megkülönböztetett figyelmet érdemlő csoportot képeznek a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül azok amelyek (IB), (IB') vagy (IB'') általános képletekkel – a képletekben  $R_2$  az előzőekben meghatározott jelentésű, X jelentése bróm- vagy klóratom, vagy azok keveréke – jellemezhetőek.

Jelen találmánynak ugyancsak lényeges elemét képezik az új köztitermékek, azaz az (IC) általános képletű  $7\beta$ -(alkilidén/cikloalkilidén-ammónio)-3-(halogén-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-származékok – a képletben X jelentése halogénatom,  $R_4$  és  $R_5$  az előzőekben meghatározott jelentésűek – az (ID) általános képletű  $7\beta$ -amino/ammónio-3-(bróm-metil)-cef-3-em-4-karbonsav- és  $7\beta$ -amino/ammónio-3-(klór-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-származékok – a képletben X jelentése bróm- vagy klóratom, m értéke 0 vagy 1 –, valamint sóik előállítása, továbbá ezeknek a vegyületeknek tiszta állapotban történő kinyerése a reakcióelegyből. Számos új cefalosporinszármazékot, amelyek a fentiekben ismertetett eljárás termékei, sikerült izolálnunk. Ez a megállapítás elsősorban a  $7\beta$ -(alkilidén/cikloalkilidén-ammónio)-3-(bróm-metil)-cef-3-em-4-karbonsav- és  $7\beta$ -(alkilidén/cikloalkilidén-ammónio)-3-(klór-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-származékokból álló keverékre vonatkozik. Ezeket a kristályos anyagokat egyszerűen szűréssel különíthetjük el, ha a reakcióelegyhez megfelelő ketont adunk. Az is lehetséges, hogy a reakciót úgy vezetjük, hogy akár a 3-(bróm-metil)-, akár a 3-(klór-metil)-származék keletkezzék. A 3-(bróm-metil)-vegületet úgy állíthatjuk elő, hogy a keton hozzáadását megelőzően, vagy azzal egyidejűleg valamilyen sósavtól különböző savat adunk a reakcióelegyhez. A 3-(klór-

metil)-vegület előállításakor úgy járunk el, hogy például elegendő mennyiségű sósavat adagolunk a rendszerhez. Mind ez ideig az irodalomban csak aldiminvegyületeket írtak le a hasonló, 7-helyzetben szubsztituált cefalosporánsav-származékok köréből [például: W. A. Spitzer, T. Goodson, R. J. Smithy és I. G. Wright: J. C. Soc. Chem. Comm., 1338 (1972)].

A találmány szerinti eljárást a halogénszubsztituen-  
sek szemszögéből vizsgálva megállapíthatjuk, hogy a  $7\beta$ -(alkilidén/cikloalkilidén-ammónio)-3-(halogén-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-származékok előállítása során a klór-, illetve brómvegület aránya befolyásolható. Erősen savas közegben általában több 3-(bróm-metil)-vegület keletkezik, míg kevésbé savas közeg a klór-metil-származék keletkezésének kedvez. Ha például tetraetil-ammónium-bromidot adunk a reakcióelegyhez, annak ellenére, hogy a rendszerben megnő a bromidion mennyisége, több klór-metil-vegület keletkezik, mint tetraetil-ammónium-bromid nélkül. Ha N,N-dimetil-anilin jelenlétében valamilyen klórozó ágenszt, például foszfor(V)-kloridot vagy hasonlót adunk a reakcióelegyhez, a kinyerhető klórmetil-származék mennyisége növekszik. Általánosságban azt mondhatjuk, hogyha valamilyen savat adunk a rendszerhez, akkor a bróm-metil-vegület kitermelése javul, kivéve azt az esetet, amikor a feleslegben adott sav sósav, ekkor ugyanis a klór-metil-származék keletkezik nagyobb arányban. Számos antibiotikum gyártásának értékes köztitermékei ezek a  $7$ -(alkilidén/cikloalkilidén-ammónio)-3-(bróm-metil)-származékok, amelyeknek kiindulási anyagait gazdaságosan előállíthatjuk penicillinekből.

Ezen túlmenően, a találmány szerinti eljárással a  $7\beta$ -ammónio-3-(bróm-metil)-cef-3-em-4-karbonsav- és  $7\beta$ -ammónio-3-(klór-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-származékok, valamint a megfelelő aminovegyületek keverékei is – jelen leírásban bróm/klór-metil-származékokként szerepelnek – kinyerhetjük. Az ilyen típusú vegyületek esetén intermolekuláris szubsztitúció volna várható, azonban ilyet nem tapasztaltunk. A 461 095 számú spanyolországi szabadalmi leírásban (ekvivalensének nem akadtunk nyomára) mind a 3-(bróm-metil)-, mind a 3-(klór-metil)-vegületet említik a példákban, mint a 3-helyzetben helyettesített metilcsoportot viselő  $7\beta$ -amino-cef-3-em-4-karbonsav-származékok kiindulási anyagait, ahol a  $7\beta$ -amino-csoportot átmene-  
tileg valamilyen aldehiddel védték meg. Ezeknek az ismeretlen, és általában nagyon reakcióképes kiindulási vegyületeknek a forrását a hivatkozott szabadalmi leírásban azonban semmilyen módon nem közlik, ezért feljogosítva érezzük magunkat arra, hogy ezt az egyetlen hivatkozást, amely ezekkel a vegyületekkel kapcsolatban történt, figyelmen kívül hagyjuk.

A találmány értelmében ezekből az új köztitermékekből közvetlenül állíthatunk elő 3-helyzetben helyettesített metilcsoportot viselő (I) általános képletű  $7\beta$ -amino-cef-3-em-4-karbonsav-származékokat – a képletben  $R_1$  jelentése az előzőekben megadott – oly módon, hogy a halogénatomot a kívánt szubsztituensre cseréljük, és ha szükséges, az ammóniocsoportot hid-

rolizáljuk. Így például csaknem kvantitatív termeléssel állíthatunk elő ezen az úton 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidból 7β-ammónio-4-karboxi-3-[(1-piridino)-metil]-cef-3-em-dikloridot. Nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti eljárás révén olyan fontos kiindulási anyagok váltak hozzáférhetővé, amelyekből egyetlen lépésben juthatunk a 3-helyzetben helyettesített metilcsoportot viselő 7β-amino-cef-3-em-4-karbonsav-származékokhoz. A 7β-(alkilidén/cikloalkilidén-ammónio)-3-(halogén-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-származékokból kiinduló eljárás előnye még a 0 137 534 számú európai szabadalmi bejelentésben leírthoz képest, hogy a végtermék gyakorlatilag egyáltalán nem tartalmaz dezacetoxi-cefalosporin-származékot. Azonkívül az új közttermékeket, azaz a 7β-(alkilidén/cikloalkilidén-ammónio)-3-(halogén-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-származékokat, közel kvantitatív termeléssel egymásba is átalakíthatjuk valamilyen alkalmas ketonnal reagáltatva, illetve az ammóniocsoport hidrolízisével.

Ha a találmány szerinti eljárást a közttermékek izolálása nélkül visszük el addig, hogy a 3-(bróm-metil)-, illetve a 3-(klór-metil)-vegyület elegyéből – ezt jelen leírásban 3-(bróm/klór-metil)-vegyületként is említettük – 7β-(alkilidén/cikloalkilidén-ammónio)-származékot készítünk, akkor ezt az elegyet használhatjuk arra, hogy a kívánt, 3-helyzetben helyettesített metilcsoportot viselő származékot előállítsuk, de megtehetjük azt is, hogy így nyerjük ki a reakcióelegyből a 7β-amino/ammónio-3-(bróm/klór-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-származékokat. Az is lehetséges, hogy tisztá 3-(halogén-metil)-vegyületet állítsunk elő, például valamely tisztá 7β-amino/ammónio-3-(bróm-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-származékot a megfelelő tisztá 7β-(alkilidén/cikloalkilidén-ammónio)-3-(bróm-metil)-származékból.

Mind a 7β-(alkilidén/cikloalkilidén-ammónio)-, mind a 7β-amino/ammónio-, 3-helyzetben helyettesített metilcsoportot viselő származékok esetében lehetőség van arra, hogy a sóképző aniont egy másikra cseréljük.

Találmányunkat, amely azonban nem korlátozódik csupán az abban leírtakra, az itt következő példákkal világítjuk meg. Ezt megelőzően közöljük azt az eljárást, amellyel a trimetil-szilil-csoporttal védett kiindulási anyagokat állíthatjuk elő.

7β-[(Fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidból (trimetil-szilil)-[3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxidot és csekély mennyiségű (trimetil-szilil)-[2-bróm-3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxidot tartalmazó törzsoldat előállítása:

A 0 137 534 számú európai szabadalmi bejelentésben leírtaknak megfelelően az alábbi módon járunk el:

113,0 g (316 mmól, tekintetbe véve a 97,5 tömeg% tényleges anyagtartalmat) 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxid, 11,0 g (110 mmól) szukeinimid és 0,3 g (1,64 mmól) szacharin 2200 ml metilén-dikloriddal készült szuszpenzióját nitrogéngáz atmoszférában forrásig melegítjük, és a víz

nyomainak eltávolítása végett 200 ml metilén-dikloridot ledesztillálunk.

Ezután 40 ml (188 mmól) hexametil-diszazánt adunk a szuszpenzióhoz, és keverés közben, visszacsepögő hűtő alatt forralva a reakcióelegyet, óránkénti 8 literes sebességgel nitrogéngázt vezetünk a felszínére, a fejlődő ammónia eltávolítása végett. Mintegy 3 óra múlva az oldat kitisztul, és az elvezetett gázok már nem tartalmaznak titrálható mennyiségű ammóniát.

Ekkor az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, 5 g (51 mmól) szulfaminsavat adunk hozzá, és keverés közben tovább hűtjük  $-4^{\circ}\text{C}$ -ig. Az elegyet ezután szivattyúval elkezdjük cirkuláltatni, és átvezetjük egy kettős falú csövön, amelynek a belsejében 140 W teljesítményű 350 nm-nél sugárzó fénycső világít. A hőmérsékletet  $-4\pm 2^{\circ}\text{C}$ -on tartva, nitrogéngáz alatt beadagolunk 40 g (225 mmól) N-bróm-szukcinimidet. 5 perc múlva újabb 40 g (225 mmól) N-bróm-szukcinimidet adunk az elegyhez, és 65 percen át folytatjuk a besugárzást. Az így kapott oldat tömege 2870 g, és nagynyomású folyadékkromatográfiás (HPLD) eljárással meghatározva 0,070 mmól/g (trimetil-szilil)-[3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxidot tartalmaz, amely 63,5%-os kitermelésnek felel meg. Ezenkívül az oldat viszonylag kisebb mennyiségű (trimetil-szilil)-[2-bróm-3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxidot is tartalmaz. A következő példákban leírt eljárás során ezt a mellékterméket valamilyen triszubsztituált foszfittal „in situ” redukáljuk, és ezt követően HPLC-vel ismét tartalmi meghatározást végzünk.

Ha a monobróm- és dibrómvegyület elegyét tartalmazó oldattal közvetlenül az előállítás után végezzük a szelektív dehalogénezést, akkor az így kapott monobrómszármazék mennyiségével számított kitermelés hozzávetőlegesen 70% körül van. A példákban azonban rendszerint törzsoldatot használunk, amelynek a teljes monobrómvegyület-tartalma általában olyan, hogy a 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidra vonatkoztatva mintegy 60%-os kitermelésnek felel meg. A két adat közötti különbséget a néhány napon át  $-25^{\circ}\text{C}$ -on végzett tárolás következményének tudhatjuk be.

#### 1. példa

7β-Amino-3-[1-(szulfo-metil)-tetrazol-5-il-tio-metil-cef-3-em-4-karbonsav mononátriumsójának előállítása 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidból

a) A 0 137 534 számú európai szabadalmi bejelentésben leírtaknak megfelelően, 2920 g, 173,2 mmól (trimetil-szilil)-[3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxidot és 40 mmól (trimetil-szilil)-[2-bróm-3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxidot tartalmazó metilén-dikloridos oldatot készítünk úgy, hogy 113 g (316 mmól) 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidot a szokásos módon, katalizátor jelenlétében hexametil-diszilazán-

nal szililezünk, majd a kapott terméket izolálás nélkül N-bróm-szukcinimiddal, fénnel besugározva brómozzuk.

A további műveleteket is a víz teljes kizárásával végezve, az oldathoz 15 perc alatt,  $-18 \pm 3^\circ\text{C}$ -on 31,4 ml (116 mmól) tributil-foszfítot adunk, majd lehűtjük  $-58^\circ\text{C}$ -ra. Ezután egymás után beadagoljuk 31,6 ml (242 mmól) cisz-ciklootént, 4,35 ml (34,3 mmól) N,N-dimetil-anilint, 6,5 ml (84,3 mmól) N,N-dimetil-formamidot és 63,1 g (303 mmól) foszfor(V)-kloridot, aminek következtében a hőmérséklet  $-47^\circ\text{C}$ -ra emelkedik. 30 percen át ezen a hőmérsékleten kevertetjük az elegyet, majd 65,1 ml (513,5 mmól) N,N-dimetil-anilint és 63,1 g (303 mmól) foszfor(V)-kloridot adunk hozzá, és újabb 70 percen át hagyjuk keveredni  $-48^\circ\text{C}$  hőmérsékleten. Ezt követően  $-60^\circ\text{C}$ -on 210 ml (226 mmól) izobutil-alkoholt adva a reakcióelegyhez, és további két órán át  $-45^\circ\text{C}$ -on kevertetve, az így kapott oldat 7 $\beta$ -ammónio-3-(bróm-metil)-4-karboxi-cef-3-em-klorid és a megfelelő 3-(bróm-metil)- és/vagy 3-(klór-metil)-imidátok keverékét tartalmazza.

b) A fent leírtak szerint kapott oldathoz intenzív keverés közben, 3 perc alatt beadagoljuk 95 g (358 mmól; 90,5%-os) dinátrium-[(5-szulfido-tetrazol-1-il)-metánszulfonát] 400 ml vízzel készült oldatát, aminek következtében a hőmérséklet  $-13^\circ\text{C}$ -ra emelkedik. Az így kapott oldatot további 22 percen át  $-15$  és  $-8^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten keverjük, majd  $0^\circ\text{C}$ -on 65 ml 25%-os vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá, hogy a pH-t körülbelül  $-0,85$ -ről körülbelül  $-0,15$ -re emeljük. 25 percig ezen a hőmérsékleten hagyjuk állni, azután a két fázist elválasztjuk, és a szerves fázist 120 ml vízzel extraháljuk. A vizes oldatokat a kevés csapadéktól megszűrjük és egyesítjük, mossuk 200 ml metilén-dikloriddal, és egymás után sorban hozzáadunk 5 g (26 mmól) nátrium-diszulfítot, 950 ml metanolt és 208,5 ml 25%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot, aminek eredményeképpen az oldat pH-ja 4,05 értékre áll be. 16 óra hosszat  $3^\circ\text{C}$ -on állni hagyjuk az oldatot, a kivált kristályokat szűrjük és mossuk 75 ml metanol-víz 3 : 2 eleggyel majd acetonnal, és végül  $45^\circ\text{C}$ -on vákuumban megszáritjuk. Az apró, nehéz, krémszínű kristályok formájában kapott 7 $\beta$ -amino-3-[1-(szulfo-metil)-tetrazol-5-il-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav mononátrium-sójának tömege 75,98 g, és HPLC-vel meghatározott anyagtartalma 82%, amelynek alapján a tényleges, 7 $\beta$ -[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1 $\beta$ -oxidra számított kitermelés 46%-ának felel meg.

A kapott nyerterméket az alábbi módon tisztítjuk: Egy 1,5 l-es főzőpohárban 335 ml vizet adunk az anyaghoz, majd oldódás után 46,7 ml 4 N nátrium-hidroxid-oldattal az oldat pH-ját 8-ra állítjuk. Keverés közben az oldathoz adunk 4 g nátrium-diszulfítot, 30 g aktív szenet és 650 ml metanolt, a pH-t 2,8 ml 4 N sósavval ismét pontosan 8-ra állítjuk, és végül az oldatot Seitz-szűrőn átszűrjük. A szűrőt mossuk 135 ml víz és 80 ml metanol elegyével, az egyesített szűrletet még 325 ml metanollal meghígítjuk, majd

keverés közben, lassú ütemben hozzácsurgatunk 41,5 ml 4 N sósavat, aminek eredményeként az oldat pH-ja 4-re csökken. Az elegyet  $3^\circ\text{C}$ -on 16 óra hosszáig állni hagyjuk, a kivált kristályokat szűrjük és mossuk 75 ml 60%-os metanol-aceton eleggyel, végül vákuumban megszáritjuk. Ilyen módon 64,49 g, HPLC-vel végzett meghatározás alapján 87,5%-os tisztaságú terméket kapunk. A reakciólépések össze-sített, az anyagtartalomra vonatkoztatott kitermelése hozzávetőlegesen 41,5%.

Az infravörös szinkép jellemző sávjai (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1800, 1615, 1530, 1405, 1340, 1220, 1040, 995 és 590.

Protonmágneses rezonanciaspektrum ( $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$ , 8 ppm, 60 MHz, belső vonatkoztatási standard: nátrium-[3-(trimetil-szilil)-1-propánszulfonát]): 3,21, 3,51, 3,64 és 3,93 (AB-q,  $J = 18$  Hz, 2H); 3,95, 4,18, 4,32 és 4,54 (AB-q,  $J = 13,5$  Hz, 2H); 4,71 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 4,99 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 5,51 (s, 2H).

## 2. példa

7 $\beta$ -Amino-3-[1,2,3-triazol-5-il-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav előállítás 7 $\beta$ -[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1 $\beta$ -oxidból

a) Az 1. példa a) pontjában leírt eljárást követve, 415,4 g metilén-dikloridos oldathoz, amely 44,73 mmól 7 $\beta$ -[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1 $\beta$ -oxidból előállított (trimetil-szilil)-[3-(bróm-metil)-7 $\beta$ -[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1 $\beta$ -oxidot és (trimetil-szilil)-[2-bróm-3-(bróm-metil)-7 $\beta$ -[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karb-oxilát]-1 $\beta$ -oxidot tartalmaz,  $-15^\circ\text{C}$ -on, 15 perc alatt beadagolunk 4,44 ml (16,4 mmól) tributil-foszfítot. Az így kapott oldat HPLC-analízis szerint 29,43 mmól (trimetil-szilil)-[3-(bróm-metil)-7 $\beta$ -[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1 $\beta$ -oxidot tartalmaz. A reakcióelegyben ezután a szulf-oxidokat redukáljuk oly módon, hogy  $-45^\circ\text{C}$ -on 5,85 ml (44,9 mmól) cisz-ciklootént, 0,62 ml (8 mmól) N,N-dimetil-formamidot és 9,4 g (45,2 mmól) foszfor(V)-kloridot adunk hozzá, és 30 percen át reagálni hagyjuk. Ezt követően 9,82 ml (77,5 mmól) N,N-dimetil-anilint és 8,4 g (40,2 mmól) foszfor(V)-kloridot adagolunk az elegyhez,  $-45^\circ\text{C}$ -on reagáltatjuk 40 percen át, majd végül 30 ml (323 mmól) izobutil-alkoholt adunk hozzá, és további 60 percen át,  $-40$  és  $-35^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten keverjük az elegyet.

b) A fenti eljárással kapott 7 $\beta$ -ammónio-3-(bróm-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-klorid-oldathoz gyors ütemben beadagoljuk 11,0 g (46,8 mmól) dinátrium-(1,2,3-triazol-5-il-tiolát)-víz (5/1) 60 ml vízzel készült oldatát, aminek eredményeként egy  $-10^\circ\text{C}$  hőmérsékletű oldatot kapunk. 60 percen át ezen a hőmérsékleten keverjük az elegyet, majd a vizes fázist elválasztjuk a szerves fázistól, és ez utóbbit 20 ml vízzel extraháljuk. Az egyesített vizes oldatokat előbb mossuk 50 ml metilén-dikloriddal majd 0,5 g nátrium-diszulfittal és 125 ml metanolt adunk hozzá, és  $10^\circ\text{C}$  hőmérsékleten a mintegy 0,25 pH-jú oldathoz lassú ütemben 16,7 ml 25%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adva, a pH-t

4,0-re állítjuk, aminek következtében amorf csapadék keletkezik. A csapadékot kiszűrjük, mossuk 25 ml 60%-os metanollal és acetonnal, majd 45 °C hőmérsékleten vákuumban megszáritjuk.

Az így kapott krémszínű 7β-amino-3-[(1,2,3-triazol-5-il-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav tömege 8,04 g, amelyet HPLC-vel meghatározva 89 tömegszázalékos tisztaságúnak találtunk, és amelynek alapján a 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidra vonatkoztatott kitermelés 51%.

Infravörös színekép (KBr-pasztila, cm<sup>-1</sup>): 1810, 1620, 1540, 1410, 1345, 1290, 1230, 1150, 1115, 1060, 1000, 800 és 790.

PMR-spektrum (DCOOD, δ ppm, 360 MHz, vonatkoztatási standard: TMS): 3,84 és 3,92 (AB-q, J = 18 Hz, 2H); 4,28 (s, 2H); 5,47 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,50 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,36 (s, 1H).

### 3. példa

7β-Amino-3-[1-(karboxi-metil)-tetrazol-5-il-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav előállítása 3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidból.

a) 1. példa a) pontjában leírt módon eljárva 43,2 mmól 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidot szililezünk, brómozunk és szelektíven dehalogénezünk, aminek eredményeképpen 325 ml, HPLC meghatározás alapján 26,6 mmól (trimetil-szilil)-[3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxidot tartalmazó, metilén-dikloridos oldatot kapunk. Az oldatba -45 °C hőmérsékleten beadagolunk 5,2 ml (40 mmól) cisz-ciklooktént, 0,71 ml N,N-dimetil-anilint, 1,35 ml N,N-dimetil-formamidot és 9,9 g (47,5 mmól) foszfor(V)-kloridot, majd a hőmérsékletet tartva, 30 percen át keveredni hagyjuk az elegyet. Ezután hozzáadunk 10,6 ml (83,6 mmól) N,N-dimetil-anilint és 9,9 g foszfor(V)-kloridot, és ugyanazon a hőmérsékleten folytatjuk a keverést újabb 30 percen át, majd 31,5 ml izobutil-alkoholt adunk hozzá, és további 60 percig -35 °C-on keverjük az elegyet.

b) Az előzőekben leírt módon kapott nyers 7β-amónio-3-(bróm-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-klorid-oldathoz 10,6 g (52 mmól) dinátrium-[(5-szulfido-tetrazol-1-il)-acetát]-ot adunk. Eközben az intenzíven kevert oldat hőmérséklete 0 °C-ra emelkedik, amely hőmérsékleten 60 percen át keveredni hagyjuk. Ezután 50 ml hideg vizet adunk az elegyhez, még 15 percig keverjük 0 °C-on, majd a szerves fázist elválasztjuk a vizes résztől, extraháljuk kétszer 40 ml hideg vízzel és előntjük. A vizes oldatokat egyesítjük és mossuk metilén-dikloriddal, majd 300 ml hideg metanollal meghígítjuk, és 4 N nátrium-hidroxid-oldattal, amelyet apránként, lassan adunk hozzá, az oldat pH-ját 3,6-ra állítjuk. Egy éjszaka állás után a kivált csapadékot szűrjük, mossuk hideg metanol-víz 1 : 1 eleggyel és acetonnal, majd vákuumban foszfor(V)-oxid felett szárítjuk. Az így kapott 7,5 g nyerstermék, eltekintve a szennyezésektől, 75% dikarbonsav és 25% mononátriumsó összetételben tartalmazza a kívánt vegyületet.

Az összetételt egy kis minta nátrium-hidroxiddal végzett titrálásával állapítjuk meg. Tartalmi meghatározást protonmágneses rezonanciaspektroszkópia segítségével végzünk, amelynek során ismert mennyiségű belső standardot adunk az anyaghoz. Ilyen módon meghatározva, a nyerstermék 16,53 mmól 7β-amino-3-[1-(karboxi-metil)-tetrazol-5-il-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsavnak, amely részben nátriumsó formájában van, felel meg, és 87 tömeg% tisztaságú. A fenti adatokból a kiindulási 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidra számított kitermelés, a teljes reakciósorra 38,6%.

c) A címben megnevezett vegyületet 95,6 tömeg% anyagtartalommal, amelyet protonmágneses rezonanciaspektroszkópia segítségével határozunk meg, nátrium-sótól mentes formában, mintegy 34%-os összesített termeléssel kapjuk az alábbi módon:

A lehető legkisebb mennyiségű vízben oldjuk az anyagot, miközben 4 N sósavval a pH-t 1,4 értékre állítjuk, majd háromszoros mennyiségű metanollal meghígítva, az oldatot szűrjük, és 4 N nátrium-hidroxid oldattal visszaállítjuk a pH-ját 2,6-ra. A kivált csapadékot szűrjük, kevés hideg metanol-víz 1 : 1 eleggyel mossuk és vákuumban szárítjuk, amíg a tömeg már nem változik.

Infravörös színekép (KBr-pasztila, cm<sup>-1</sup>): 1820, 1635, 1550, 1370, 1130, 1080.

PMR-spektrum (DCOOD, δ ppm, 250 MHz, vonatkoztatási standard: TMS): 3,83, 3,90, 3,97 (AB-q, J = 14 Hz, 2H); 4,50, 4,55, 4,64, 4,69 (AB-q, J = 14 Hz, 2H); 5,43, 5,45, 5,47, 5,49 (AB-q, J = mintegy 5 Hz, 2H); 5,50 (s, 2H).

### 4. példa

7β-Amino-3-[1-[2-(dimetil-amino)-etil]-tetrazol-5-il-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav előállítása 3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxid nyerstermék oldatából

a) Az 1. példa a) pontjában leírt módon kivitelezve az eljárást, 33,1 mmól 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidot szililezünk, brómozunk és ezt követően szelektíven debrómozuk, aminek eredményeképpen, a HPLC módszerrel végzett meghatározás szerint, 19,9 mmól (trimetil-szilil)-[3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxid-tartalmú, 260 ml metilén-dikloridos oldatot kapunk. A hőmérsékletet -55 °C-on tartva beadagolunk 3,80 ml (29,2 mmól) cisz-ciklooktént és 7,66 g (36,8 mmól) foszfor(V)-kloridot, majd az elegyet -45 °C-on, 30 percen át keveredni hagyjuk. Ezután -45 °C-on 7,62 ml N,N-dimetil-anilint és 7,66 g (36,8 mmól) foszfor(V)-kloridot adunk az elegyhez, majd 30 perc keverés után, -35 °C-on hozzáadunk 27 ml izobutil-alkoholt, és ezen a hőmérsékleten további 60 percig keverjük.

b) A fenti oldathoz intenzív keverés közben 6,37 g (36,8 mmól) elporított 1-[2-(dimetil-amino)-etil]-tetrazol-5-il-tiolat adunk, majd 60 percen át -10 °C-on, és 30 percet 0 °C-on kevertetjük. Hozzáadunk 1000 ml hideg vizet és még 10 percet keverjük, majd szétvá-

lasztjuk a két fázist. A szerves fázist kétszer 50 ml hideg vízzel extraháljuk, és a vizes oldatokat egyesítve metilén-dikloriddal mossuk, aktív szénnel derítjük és szűrjük. A szűrlet pH-ját trietil-aminnal 3,2-re állítjuk, majd vákuumban, 1-butanolt adva az oldathoz, azeotróp desztillálással a térfogatát mintegy 100 ml-re csökkentjük. Ezután a maradékhoz etanolt adunk lassú ütemben, miáltal az anyagot teljesen kicsapjuk az oldatból. 0 °C-on 45 percen keresztül keveredni hagyjuk az elegyet, szűrjük, és a kiszűrt terméket 70%-os etanollal, 96%-os etanollal és végül acetonnal mossuk. Vákuumban megszárítva 5,4 g 7β-amino-3-1-[2-(dimetil-amino)-etil]-tetrazol-5-il-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-hidrokloridot kapunk, amelynek tartalmi meghatározását mért mennyiségű mintából, referens anyaggal, kvantitatív protonmágneses rezonanciaspektroszkópia segítségével végezzük. A terméket ilyen módon 88 tömeg% tisztaságúnak találtuk, és így a kiindulási 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidra számítva a kitermelés 35,2%.

PMR-spektrum (D<sub>2</sub>O, δ ppm, 60 MHz, vonatkoztatási standard: nátrium-[3-(trimetil-szilil)-1-propánszulfonát]): 3,07 (s, 6H); 3,77, 3,86, 3,96 (t, J = 6 Hz, 2H); 3,83 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 4,92, 5,02, 5,12, 5,21 (t, J = 6 Hz, 2H); 5,12, 5,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 5,27, 5,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

Infravörös szinkép (KBr-pasztila, cm<sup>-1</sup>): 3360, 1802, 1618, 1530, 1410, 1345, 1285.

#### 5. példa

7β-Amino-3-[(1-metil-tetrazol-5-il)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav előállítása 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidból

A szokásos módon a 0 137 534 számú európai szabalmi bejelentésben leírtak szerint, 100 g (280 mmól, 97,5%-os tisztaságú) 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidot 2000 ml metilén-dikloridban hexametil-diszilazánnal szililezünk, majd ezt követően brómozunk N-bróm-szukcinimiddel, aminek eredményeképpen a kapott reakcióelegy tömege 2855 g, és amely (trimetil-szilil)-[3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxid, valamint (trimetil-szilil)-[2-bróm-2-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxid keverékét tartalmazza. A nedvesség teljes kizárása mellett a törzsoldatból 248,8 g-nyi mennyiséget -60 °C-ra hűtünk, és 2,5 ml (9,2 mmól) tributil-foszfítot hozzáadva 45 percig hagyjuk reagálni. HPLC-vel meghatározva, a reakcióelegy 14,89 mmól (trimetil-szilil)-[3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxidot tartalmaz, amely 61%-os hozamnak felel meg. Ezt követően beadagolunk 2,7 ml (20,7 mmól) ciklootént, 0,3 ml (2,7 mmól) N,N-dimetil-anilint és 0,5 ml (6,8 mmól) N,N-dimetil-formamidot, majd 5 perc múlva 5 g (24,2 mmól) foszfor(V)-kloridot. Az elegyet -50 °C-on 200 percen át keveredni hagyjuk, majd hozzáadunk 4,5 g (30 mmól) nátrium-jodidot 100 ml metanolban oldva, és hőmérsékletet -10 °C-ig

felengedve 105 percen át folytatjuk a kevertetést. Ezután beadagolunk 4,36 g (37,5 mmól) 1-metil-tetrazol-5-il-tiol, 50 percnyi keverés után a reakcióelegyet éjszakán át állni hagyjuk, majd további 180 percet keverjük, és azután cseppenként 130 ml víz, 20 ml butil-acetát és 8,3 g nátrium-diszulfid hűtött elegyéhez adjuk, amelynek a pH-ját 4 N kálium-hidroxid-oldattal állandóan 8 értékre állítjuk az adagolás közben. A rétegeket szétválasztjuk és a szerves fázist 3,5 ml vízzel extraháljuk, majd az egyesített vizes oldatokat mossuk 25 ml butil-acetáttal. Ezután addig adunk hozzá 4 N sósavat, amíg 3,5 pH-jú oldatot kapunk, majd 2 °C hőmérsékleten 16 óra hosszat állni hagyjuk. A kivált csapadékot szűrjük, egymás után mossuk 3 : 7 arányú 2-propanol-víz eleggyel, 1 : 1 arányú aceton-víz eleggyel és végül acetonnal, majd vákuumban megszárítjuk, aminek eredményeképpen 3,27 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk. HPLC-vel végzett tartalmi meghatározás szerint az anyag 83 tömeg% tisztaságú, és az anyalúg további 6% terméket tartalmaz. Az izolált anyag mennyiségéből a kiindulási vegyületre, azaz a 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidra számított összesített kitermelés 33%.

#### 6. példa

7β-Amino-3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav előállítása 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidból

341,6 g, az 5. példában leírtak szerint készült, (trimetil-szilil)-[3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxid és (trimetil-szilil)-[2-bróm-3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxid keverékét tartalmazó törzsoldathoz 3,4 ml (12,4 mmól) tributil-foszfítot adunk, és -60 °C-on 45 percig reagálni hagyjuk. Ezt követően a szulfoxidokat redukáljuk, és evégett 3,7 ml (28,1 mmól) ciklootént, 0,5 ml (3,7 mmól) N,N-dimetil-anilint, 0,7 ml (9,2 mmól) N,N-dimetil-formamidot és 6,8 g (32,6 mmól) foszfor(V)-kloridot adunk a reakcióelegyhez, majd -60 °C-on 40 percen át keveredni hagyjuk. A következőkben -50 °C-on 7 ml (54,9 mmól) N,N-dimetil-formamidot és 6,8 g (32,6 mmól) foszfor(V)-kloridot adunk az elegyhez, és folytatjuk a keverést további 200 percen át, majd beadagoljuk 6,1 g (40,6 mmól) nátrium-jodid 100 ml metanolban készült oldatát. A hőmérsékletet -10 °C-ra engedjük melegedni, és tovább kevertetjük az elegyet még 105 percig. Ezután adunk hozzá 6,7 g (50,8 mmól) 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiol, az így kapott elegyet -10 °C-on 1 óra hosszáig keverjük és éjszakán át 0 °C-on állni hagyjuk. Másnap 50 ml víz hozzáadása és 15 percnyi keverés után a rétegeket szétválasztjuk és a szerves fázist még 50 ml vízzel extraháljuk. 50 ml izobutil-alkohollal az egyesített vizes fázist összerázzuk, ammónium-hidroxiddal a pH-t 7,9-re állítjuk, majd a két fázis elválasztását követően az oldószeres részt ismételt extraháljuk vízzel, és az egyesített vizes oldatokat 4 N kénsavval pH 3,5

értékig savanyítjuk. Az oldatot 20 óra hosszat hűtőszekrényben hagyjuk állni, majd a kivált terméket szűrjük, vízzel és acetonnal mossuk, vákuumban megszáritjuk, aminek eredményeképpen 5,85 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk. HPLC-analízis alapján a termék 86,6%-os tisztaságú, és a teljes reakciósorozatra vonatkoztatott kitermelés 44%.

#### 7. példa

*7β-Amino-3-[(1,2,3-triazol-5-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav előállítása 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidból acetont jelenlétében*

a) Az 1. példa a) pontjában leírtak értelmében 526,5 g –52 °C-ra lehűtött metilén-dikloridos oldathoz, amely (trimetil-szilil)-[3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxid és (trimetil-szilil)-[2-bróm-3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxid keverékét tartalmazza, 5,25 ml (19,4 mmól) tributil-foszfítot adunk, és 50±2 °C hőmérsékleten 48 percen át keveredni hagyjuk. Ezután in situ elvégezzük a szufoxidok redukcióját úgy, hogy 5,7 ml (43,7 mmól) cisz-ciklooktént, 0,75 ml (5,9 mmól) N,N-dimetil-anilint, 1,1 ml (14,3 mmól) N,N-dimetil-formamidot és 10,6 g (50,9 mmól) foszfor(V)-kloridot adva az elegyhez, 30 percen át, mintegy –45 °C-on reagálni hagyjuk. Miután a reakcióidő letelt, beadagolunk 10,9 ml (86 mmól) N,N-dimetil-anilint és 10,6 g (50,9 mmól) foszfor(V)-kloridot, majd –50 °C-on 4 óra és 5 perc újabb reakcióidő elmúltával 40 ml (432 mmól) izobutil-alkoholt és 225 ml (3,06 mmól) acetont. Az így kapott oldatot –40 °C-on egy óra hosszáig keverjük és éjszakán át –28 °C-on hűtőszekrényben tartjuk. Másnap a reakcióelegyet további két óra hosszat keverjük, majd mintát veszünk, amelyből megállapítjuk, hogy a reakció végbement, az elegy 3-(bróm/klór-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridot tartalmaz.

b) A fent leírtak szerint kapott oldathoz gyors ütemben 13,0 g (55,3 mmól) dinátrium-(1,2,3-triazol-5-il-tiolát)-víz (2/1) 70 ml vízzel készült oldatát adjuk, aminek következtében egy –5 °C-os elegy keletkezik. Mivel a vizes és oldószeres fázis nem válik szét, az elegyet rotációs vákuumbepárlóban, alacsony, 0 °C-ot meg nem haladó hőmérsékleten 230 ml-re besűkítjük. Ez a művelet mintegy másfél órát vesz igénybe, majd azután a sűrítmenyhez 100 ml kloroformot és 25 ml vizet adva a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist mossuk 10 ml kloroformmal, hozzáadunk 0,6 g nátrium-diszulfítot és 150 ml metanolt, majd hűtés közben, mintegy 15 °C hőmérsékleten, kis részletekben 15%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adva az elegyhez, annak pH-ját 0,3-ról 1,7-re állítjuk. Ezután szobahőmérsékleten, másfél óra alatt 2,4-re növeljük az oldat pH-ját, aminek következtében kristályosodás indul meg. Végül 10 perc alatt 3,93-ra növeljük a pH-t, amelyhez összesen 38 ml 25%-os (7,95 N) nátrium-hidroxid-oldatot használunk. Az elegyet ezután éjszakán át hűtőszekrényben hagyjuk állni, másnap a kristályokat kiszűrjük és mossuk

25 ml 60%-os metanollal és acetonnal, majd vákuumban 40 °C-on megszáritjuk. Az így kapott krém-színű 7β-amino-3-[(1,2,3-triazol-5-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav tömege 9,0625 g. HPLC-vel végzett tartalmi meghatározás szerint a 85,5 tömegszázalékos tisztaságú, és így a kiindulási vegyületre, azaz a 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidra számolva, a tényleges, összesített kitermelés 48%-nak adódik. Az anyag szerkezetét spektroszkópos módszerekkel igazoltuk.

#### 8. példa

*3-(Bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromid előállítása 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxid-oldatból*

a) Az 1. példa a) pontjában leírt eljárást követve, 390,65 g metilén-dikloridos oldatot, amely (trimetil-szilil)-[3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxid és (trimetil-szilil)-[2-bróm-3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxid keverékét tartalmazza, –65 °C-ra hűtünk és 3,85 ml (14,2 mmól) tributil-foszfítot hozzáadva, –60±2 °C-on, 70 percen át reagálni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyben in situ redukáljuk a szulf-oxidokat úgy, hogy 4,2 ml (32,2 mmól) cisz-ciklooktént, 0,5 ml (3,9 mmól) N,N-dimetil-anilint, 0,8 ml (10,4 mmól) N,N-dimetil-formamidot és 7,65 g (36,7 mmól) foszfor(V)-kloridot adunk hozzá és 65 percen át –66 °C-on keverjük. A következő lépés reakcióideje 2 óra 15 perc –66 °C-on, 4,8 ml (37,9 mmól) N,N-dimetil-anilin és 7,65 g (36,7 mmól) foszfor(V)-klorid beadagolását követően. Végül 28 ml (30,3 mmól) izobutil-alkoholt adunk az elegyhez, és –65 °C-on további másfél órán át keverjük, majd hozzácsurgatunk 345 ml (4,7 mmól) acetont, továbbá 19 ml (166 mmól) 47%-os hidrogén-bromidot. A kivált kristályokat kiszűrjük, metilén-dikloriddal és acetonnal mossuk, majd 40 °C-on vákuumban megszáritjuk. Az így kapott fehér vagy halványrózsaszínű 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromid tömege 8,1387 g.

Infravörös színkép (KBr-pasztila, cm<sup>-1</sup>): 3420, 1790, 1692, 1650, 1610, 1512, 1397, 1215, 1180, 1091, 1059, 992, 820, 720, 697, 620.

PMR-spektrum (360 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, ppm, vonatkoztatási standard: maleinsav, δ = 6,35 ppm): 2,54 (s, 3H); 2,63 (s, 3H); 3,53, 3,58, (AB-q vagy d, J = 17,3 Hz, 2H); 4,29, 4,33 (AB-q vagy d, J = 10,7 Hz, 2H); 5,33 (d, J = 5 Hz, 1H); 5,83 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

#### 9. példa

*7β-[(Fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidból 7β-ammónio-3-(bróm-metil)-4-karboxi-cef-3-em-klorid előállítása és izolálása*

Az 1. példa a) pontjában leírtak szerint 28,91 mmól 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidot metilén-dikloridban szililezve és brómozva, a kapott 267,7 g tömegű reakcióelegy (trimetil-

szilil)-[3-(bróm-metil)-7β-(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxidot, és kisebb mennyiségben annak 2-bróm-származékát tartalmazza. Az oldatot a szokott módon 3,2 ml tributil-foszfittal kezelve, 17,63 mmól (trimetil-szilil)-[3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxidot tartalmazó oldatot kapunk, amelyet lehűtünk -45 °C-ra, és hozzáadunk 3,88 ml (30 mmól) cisz-ciklooctént, 0,42 ml (3,3 mmól) N,N-dimetil-anilint, 0,38 ml (5 mmól) N,N-dimetil-formamidot és 6 g (28,8 mmól) foszfor(V)-kloridot, majd -45 °C-on 30 percen át keveredni hagyjuk az elegyet. Ezt követően, a hőmérsékletet változtatlanul hagyva, beadagolunk 6 ml (47,6 mmól) N,N-dimetil-anilint és 6 g (28,8 mmól) foszfor(V)-kloridot. További 30 percnyi keveredés után 22 ml (238 mmól) izobutil-alkoholt adunk lassú ütemben az elegyhez, és folytatjuk a keverést -35 °C-on 60 percen át.

A kapott vörösbarna oldathoz 2,6 ml (31,9 mmól) piridint és 4,1 ml (31,9 mmól) (trimetil-szilil)-kloridot adunk, majd 30 percen át -10 °C-on keveredni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet 2 óra hosszat -25 °C hőmérsékletű helyen tároljuk, miközben csapadék keletkezik, amelyet szűrőre viszünk és mossuk metilén-dikloriddal. Az így kapott terméket a lehető legkisebb mennyiségű 0 °C-os metanolban feloldjuk, kis részletekben 10 ml hideg 1 N sósavat és 200 ml izopropil-alkoholt adunk hozzá, majd vákuumban az oldatot kis térfogatra bepároljuk. A majdnem fehér kristályos terméket szűrővel összegyűjtjük, és először hideg izopropil-alkohollal, majd hexánnal mossuk, végül vákuumban megszárítjuk, aminek eredményeként 2,64 g terméket kapunk. Ebből az anyagból egy kis mintát bemérünk, feloldjuk deuterohangyasavban, maleinsavat mérünk hozzá, és PMR-spektrometriásan tartalmi meghatározást végzünk, ami szerint a kapott termék mintegy 85%-os tisztaságú 7β-amino-3-(bróm-metil)-cef-3-em-4-karbonsav hidrokloridsó formájában. A fentiek alapján a tényleges összesített kitermelés hozzávetőlegesen 24%.

PMR-spektrum (DCO<sub>2</sub>D, 8 ppm, 300 MHz, vonatkoztatási standard TMS): 3,79, 3,85, 3,91 (AB-q, J = 18 Hz, 2H); 4,68, 4,72, 4,75, 4,79, (AB-q, J = 12 Hz, 2H); hozzávetőlegesen 5,50 (diffúz q, 2H).

Infravörös színkép (KBr-pasztila, cm<sup>-1</sup>): 1865, 1630, 1550, 1420, 1360, 1135, 1065, 1018.

A 7β-amino-3-(bróm-metil)-cef-3-em-4-karbonsav ikerionos formában is előállítható, azonban sokkal kevésbé tiszta állapotban. Ebben az esetben úgy járunk el, hogy a tisztítatlan 3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidot (trimetil-szilil)-kloriddal N,N-dimetil-anilin jelenlétében szililezzük, azután foszfor(V)-klorid és N,N-dimetil-anilin hozzáadásával, esetleg az N,N-dimetil-anilint részben cisz-cikloocténnel helyettesítve, redukáljuk a szulfoxidot és a vegyületet imidoil-kloriddá alakítjuk, ezt követően izobutil-alkoholt, majd később kevés vizet adunk a reakcióelegyhez, és végül nátrium-hidrogén-karbonáttal az oldat pH-ját 3,5-re állítva kicsapjuk a terméket.

Infravörös színkép (KBr-pasztila, cm<sup>-1</sup>): 1860, 1620, 1540, 1410, 1350, 1125, 1060, 1015.

#### 10. példa

3-(Bróm-metil)-7β-(izopropilén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid előállítás 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxid oldatából különböző reakciókörülmények között

a) Az 1. példa a) pontjában leírtak szerint 287 mmól 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidot 2 l metilén-dikloridban reagáltatva, egy törzsoldatot állítunk elő, amely (trimetil-szilil)-[3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxidot és kisebb mennyiségben (trimetil-szilil)-[2-bróm-3-(bróm-metil)-7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karboxilát]-1β-oxidot tartalmaz. Az oldatot 4 egyenlő tömegű részre osztjuk, és az egyik negyedrésshez -25 és -30 °C közötti hőmérsékleten, 20 perc alatt 5,0 ml tributil-foszfittal adagolunk, hogy a dibrómvegyületet monobrómszármazékká redukáljuk.

Az így kapott oldatot -60 °C-ra hűtjük, hozzáadunk 1 ml N,N-dimetil-anilint, 1,5 ml N,N-dimetil-formamidot, 7,5 ml cisz-ciklooctént és 15 g foszfor(V)-kloridot, majd az elegyet -55 és -60 °C közötti hőmérsékleten 30 percig keveredni hagyjuk.

A reakcióelegyhez ezután 15 ml N,N-dimetil-anilint és 15 g foszfor(V)-kloridot adunk, majd folytatjuk a kevertetést -50 és -55 °C közötti hőmérsékleten, 120 percen át. Ezt követően 52,5 ml izobutil-alkoholt adagolunk be, és még 30 percet keverjük az elegyet -25 és -30 °C között.

b) A 7β-ammónio-3-(bróm-metil)-4-karboxi-cef-3-em-klorid-oldatot 7 azonos tömegű részre osztjuk. Minden egyes részhez 90 ml acetont, valamint az A táblázatban feltüntetett adalékot adjuk, az elegyet hagyjuk 20-25 °C-ig melegedni, majd visszahűtjük 5 °C-ra, és éjszakán át hűtőszekrényben tároljuk. A kivált csapadékot ezután szűrőre vesszük, mossuk metilén-dikloriddal, majd acetonnal, és végül 20-25 °C-on, vákuumban, tömegállandóságig szárítjuk. Az eredményeket az A táblázatban közöljük. Az izolált anyagok tisztaságát az elvégzett tartalmi meghatározás során 70%-osnak találtuk. A táblázatban megadjuk a bróm-metil- (Br) és a klór-metil-származék (Cl) egymáshoz viszonyított arányát, az izolált anyag mennyiségét, valamint a bróm-metil-vegyületre vonatkozólag a kitermelést.

A táblázat

| Adalék                                           | Br : Cl<br>arány | Izolált<br>mennyiség<br>(g) | Kitermelés<br>a Br-szár-<br>mazéokra vo-<br>natkoztatva<br>(%) |
|--------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 1. -                                             | 70 : 30          | 1,91                        | 24,7                                                           |
| 2. 1 ml H <sub>2</sub> O                         | 84 : 16          | 2,03                        | 31,5                                                           |
| 3. 5 ml tömény<br>H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 94 : 6           | 1,61                        | 27,9                                                           |

| Adalék                                           | Br : Cl<br>arány | Izolált<br>mennyiség<br>(g) | Kitermelés<br>a Br-szár-<br>mazékra vo-<br>natkoztatva<br>(%) |
|--------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 4. 5 ml 85%-os<br>H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> | 85 : 15          | 1,85                        | 29,1                                                          |
| 5. 5 ml 47%-os HBr                               | 94 : 6           | 1,96                        | 34,0                                                          |
| 6. 10 ml 47%-os HBr                              | 94 : 6           | 2,03                        | 35,3                                                          |
| 7. 15 ml 47%-os HBr                              | 93 : 7           | 1,85                        | 31,8                                                          |

### 11. példa

3-(Bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid előállítása 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxid oldatából különböző reakcióköörülmények között

A 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid előállítása során pontosan a 10. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy az adalékokat 15 perccel az acetone hozzáadását megelőzően adjuk a reakcióelegyhez. Az eredményeket a B táblázatban mutatjuk be.

B táblázat

| Adalék                                           | Br : Cl<br>arány | Izolált<br>mennyiség<br>(g) | Kitermelés<br>a Br-szár-<br>mazékra vo-<br>natkoztatva<br>(%) |
|--------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 1. –                                             | 49 : 51          | 2,33                        | 21,1                                                          |
| 2. 1 ml H <sub>2</sub> O                         | 70 : 24          | 2,24                        | 31,5                                                          |
| 3. 5 ml tömény<br>H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 91 : 9           | 2,19                        | 36,8                                                          |
| 4. 5 ml tömény<br>H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> | 80 : 20          | 2,22                        | 32,8                                                          |
| 5. 5 ml 47%-os HBr                               | 90 : 10          | 2,27                        | 37,7                                                          |
| 6. 10 ml 47%-os HBr                              | 89 : 11          | 2,23                        | 36,7                                                          |
| 7. 15 ml 47%-os HBr                              | 88 : 12          | 2,08                        | 33,8                                                          |

### 12. példa

7β-(Izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-3-(klór-metil)-cef-3-em-klorid előállítása 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxid oldatából különböző reakcióköörülmények között

Pontosan a 10. példában leírtak szerint eljárva 7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-3-(klór-metil)-cef-3-em-kloridot állítunk elő. Az eredményeket a C táblázatban mutatjuk be.

C táblázat

| Adalék         | Cl : Br<br>arány | Izolált<br>mennyiség<br>(g) | Kitermelés<br>a klórszár-<br>mazékra vo-<br>natkoztatva<br>(%) |
|----------------|------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 1. –           | 42 : 58          | 2,01                        | 17,7                                                           |
| 2. 2,5 ml DMA* | 56 : 44          | 1,96                        | 23,0                                                           |

5

| Adalék                                    | Cl : Br<br>arány | Izolált<br>mennyiség<br>(g) | Kitermelés<br>a klórszár-<br>mazékra vo-<br>natkoztatva<br>(%) |
|-------------------------------------------|------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 3. 2,5 ml DMA*+<br>2,5 g PCl <sub>5</sub> | 58 : 42          | 2,02                        | 27,6                                                           |
| 4. 2,5 ml PCl <sub>5</sub>                | 43 : 57          | 1,96                        | 17,7                                                           |
| 5. 15 ml HCl                              | 94 : 6           | 1,40                        | 27,6                                                           |

10

DMA\* = N,N-dimetil-anilin

### 13. példa

7β-Amino-3-[(1-metil-tetrazol-5-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav előállítása 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidból

232 mg (2,0 mmól) 1-metil-tetrazol-5-il-tiol 10 ml 2-propanol és víz 1 : 1 arányú elegyével készült oldatához, keverés közben, 25 °C hőmérsékleten, részletekben, mintegy 30 perc alatt beadagolunk 800 mg (1,53 mmól; 79%-os tisztaságú) 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidot. Az oldat pH-ját 3,3 ml 1 N nátrium-hidroxid-oldattal 2,6-ra állítjuk, és utána az elegyet 45 percen át keverjük. Ezt követően a terméket centrifugálással választjuk el, mossuk acetone-víz 1 : 1 eleggyel, majd acetonnal, és 45 °C-on vákuumban megszáritjuk. Ilyen módon 543 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk, amelynek tisztaságát HPLC alapján 82%-osnak találtuk. A kitermelés 88%.

Infravörös színekép (KBr-pasztila, cm<sup>-1</sup>): 1800, 1615, 1535, 1410, 1350, 1290, 1275, 1255, 1170, 1120, 1060, 1010, 800, 790.

PMR-spektrum (DCO<sub>2</sub>D, δ ppm, 360 MHz, TMS vonatkoztatási standard): 3,92 (s, 2H); 4,18 (s, 3H); 4,54 (s, 2H); 5,46 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,48 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

### 14. példa

7β-Amino-3-[(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav előállítása 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidból

236 mg (2,0 mmól) 1,3,4-tiadiazol-2-il-tiol 10 ml 2-propanol-víz 1 : 1 eleggyel készült oldatához intenzív keverés közben, szobahőmérsékleten, kis részletekben, mintegy két óra alatt beadagolunk 800 mg (1,53 mmól; 79%-os tisztaságú) 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidot.

Az adagolás közben az oldat pH-ját 1 N nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 2,5 értéken tartjuk, majd az adagolás befejeztével ezen a pH-értéken még 30 percen át keverjük. A terméket centrifugálással különítjük el, majd mossuk víz-acetone 1 : 1 eleggyel és acetonnal, végül 45 °C-on vákuumban megszáritjuk, aminek eredményeképpen 586 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

Infravörös színekép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1805, 1620, 1545, 1415, 1370, 1350, 1065, 805.

PMR-spektrum ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ,  $\delta$  ppm, 360 MHz, TMS vonatkoztatási standard): 3,60 (s, 2H); 4,43 és 4,58 (AB-q,  $J = 14,0$  Hz, 2H); 5,13 (s, 2H); 9,92 (s, 1H).

#### 15. példa

7 $\beta$ -Amino-3-[(1,2,3-triazol-5-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav előállítása 3-(bróm-metil)-7 $\beta$ -(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidból

246 mg (2,0 mmól) nátrium-(1,2,3-triazol-5-il-tiolát) 3 ml vízzel készült oldatához 7 ml acetont adunk. 0,5 ml 1 N sósavval az oldat pH-ját 1,7-re állítjuk, majd 800 mg (1,53 mmól; 79%-os tisztaságú) 3-(bróm-metil)-7 $\beta$ -(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidot adagolunk hozzá kis részletekben, mintegy 85 perc alatt, miközben a reakcióelegy pH-ját 1 N nátrium-hidroxid-oldattal pH 1,8 értéken tartjuk. Az adagolás befejeztével az elegyet még 25 percen át keverjük, a pH-ját 2,2-re állítjuk és a terméket centrifugáljuk, majd 7,5 ml víz-aceton 1 : 1 eleggyel, valamint acetonnal mossuk. Vákuumban 45 °C-on megszáritva 378 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk, amely HPLC alapján 78%-os tisztaságúnak bizonyult. Kitermelés: 61,5%. Az anyag szerkezetét spektroszkopos módszerrel igazoltuk.

#### 16. példa

7 $\beta$ -Amino-3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav előállítása 3-(bróm-metil)-7 $\beta$ -(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidból

15 ml víz-aceton 1 : 1 elegyben feloldunk 265 mg (2,0 mmól) 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiol, és az oldathoz szobahőmérsékleten hozzáadunk 800 mg (1,53 mmól; 79%-os tisztaságú) 3-(bróm-metil)-7 $\beta$ -(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidot. A reakcióelegyet ultrahang-generátorral keverjük 5 percen át, majd egy óra múlva újabb 5 percig. Ezután meghígítjuk néhány milliliter acetonnal, és a terméket centrifugáljuk, mossuk acetonnal majd dietil-éterrel, és végül vákuumban megszáritjuk. Ilyen módon 500 mg 84%-os tisztaságú, a címben megnevezett vegyületet kapunk. Az összesített kitermelés 80%-nak felel meg. Infravörös színekép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1805, 1620, 1545, 1515, 1410, 1380, 1150, 1060, 800, 790. PMR-spektrum ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ , 360 MHz, TMS vonatkoztatási standard,  $\delta$  ppm): 2,83 (s, 3H); 3,54 és 3,62 (AB-q,  $J = 16,2$  Hz, 2H); 4,37 és 4,55 (AB-q,  $J = 13,8$  Hz, 2H); 5,11 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 5,14 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H).

#### 17. példa

7 $\beta$ -Amino-3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav előállítása 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidból

454 mg 7 $\beta$ -amino-3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsavat kapunk, ha 800 mg

(1,69 mmól), 66% 3-(bróm-metil)-7 $\beta$ -ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidot és 20% megfelelő klór-metil-származékot tartalmazó elegyet 265 mg 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiollal, a 16. példában leírtak szerint reagáltatunk. A kapott termék 83%-os tisztaságú, és a kitermelés 65%.

#### 18. példa

7 $\beta$ -Amino-3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav előállítása 7 $\beta$ -amino-3-(bróm-metil)-cef-3-em-4-karbonsavból

60 mg (0,45 mmól) 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiol 2 ml vízzel készült szuszpenziójához 1 N nátrium-hidroxid oldatot adunk, hozzávetőlegesen 3,4 ml-t, amíg egy éles, 7,5 pH-jú oldatot nem kapunk, majd kis részletekben beadagolunk 100 mg (0,34 mmól) 7 $\beta$ -amino-3-(bróm-metil)-cef-3-em-4-karbonsavat. Az adagolás közben még mintegy 2,8 ml 0,1 N nátrium-hidroxid-oldatot kell a reakcióelegyhez adni, hogy a pH 7,5 körüli érték legyen. Ezután 3,6 ml 0,1 N sósavval a pH-t 4-re állítjuk, és a kicsapódott anyagot szűrjük, majd vízzel és acetonnal mossuk. Vákuumban megszáritva 61 mg 7 $\beta$ -amino-3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsavat kapunk, amely 62,5%-os tisztaságú. A kitermelés 32,5%.

Infravörös színekép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410 körül, 1800, 1620, 1540 körül, 1412, 1350, 1060.

#### 19. példa

7 $\beta$ -Amino-3-[(6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav előállítása 3-(bróm-metil)-7 $\beta$ -(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidból

318 mg (2,0 mmól) 6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il-tiol 10 ml víz-aceton 1 : 1 eleggyel készült oldatához keverés közben, szobahőmérsékleten, kis részletekben, mintegy 80 perc alatt beadagolunk 800 mg (1,53 mmól; 79%-os tisztaságú) 3-(bróm-metil)-7 $\beta$ -(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidot, miközben az elegy pH-ját mintegy 3,2 ml 1 N nátrium-hidroxid-oldat szükség szerinti hozzáadásával 1,95-ös értéken tartjuk. További 15 perc keverés után a kivált kristályokat centrifugálással elkülönítjük, mossuk előbb víz-aceton eleggyel, majd acetonnal, és vákuumban megszáritjuk. Ilyen módon 100%-os kitermeléssel 626 mg, a címben megnevezett anyagot kapunk, amely mintegy 92%-os tisztaságú.

Infravörös színekép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1795, 1640, 1615, 1585, 1410, 1345, 1290, 1220, 1100, 800, 785.

PMR-spektrum ( $\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3$ , 360 MHz, TMS vonatkoztatási standard,  $\delta$  ppm): 3,69 (s, 3H); 3,49 és 3,71 (AB-q,  $J = 18$  Hz, 2H); 4,09 és 4,40 (AB-q,  $J = 13,3$  Hz, 2H); 4,80 (d,  $J = 5$  Hz, 1H); 5,10 (d,  $J = 5$  Hz, 1H).

#### 20. példa

7 $\beta$ -Amino-3-[(6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsav előállítása 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklohexilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridból

A 16. példában leírt eljárást követve, 1,3 g (2,76 mmól) keveréket, amely 3-(bróm-metil)-7β-(ciklohexilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridból és a megfelelő klór-metil-származékból áll, és amelynek összetétele 69% bróm- és 8,4% klórvegyület, 6% 7β-ammónio-3-(bróm-metil)-3-cefém-származék és a többi egyéb aze-tidinon-származék) 16 ml víz-aceton 1:1 elegyben, 40 °C-on, 6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il-tiolal reagáltatunk, aminek eredményeképpen 703 mg 7β-amino-3-[(6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il)-tio-metil]-cef-3-em-4-karbonsavat kapunk. A végtermék 92,5%-os tisztaságú, a kitermelés 64%.

#### 21. példa

7β-Ammónio-4-karboxi-3-[(1-piridinio)-metil]-cef-3-em-diklorid előállítása 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidból

4,63 g (9,5 mmól; 85%-os tisztaságú) 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromid, 50 ml acetonitril, 50 ml aceton és 10 ml (40 mmól) N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamid elegyét nitrogéngáz atmoszférában, szobahőmérsékleten 15 percen át, majd 0 °C-on további 30 perct keveredni hagyjuk. Ezután hozzáadunk 10 ml (124 mmól) piridint, 0 °C-on 3 óra hosszat keverjük az elegyet, aminek eredményeképpen egy éles, narancsszínű oldatot kapunk. Az oldatot ráöntjük 5 ml víz, 10 ml izopropil-alkohol és 5 ml toluolt keverékére, majd az oldószereket ledesztilláljuk. A visszamaradó szilárd anyagot feloldjuk 35 ml 0 °C-ra hűtött 1 N sósavban, lassú ütemben 195 ml izopropil-alkoholt csurgatunk hozzá, majd éjszakán át 0 °C-on keverjük. Másnap a kivált terméket centrifugáljuk, mossuk izopropil-alkohollal és dietil-éterrel, végül vákuumban megszárítjuk. Ilyen módon a címben megnevezett vegyület 3,55 g-nyi mennyiségét kapjuk, amely 92%-os tisztaságú.

Infravörös színkép (KBr-pasztila, cm<sup>-1</sup>): 1795, 1610, 1487, 1395, 1335, 1280, 1240, 1150, 1050, 800, 770, 680.

PMR-spektrum (360 MHz, D<sub>2</sub>O δ ppm): 3,40 és 3,77 (2×d, J = 18 Hz, 2H); 5,26 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 5,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 5,45 és 5,64 (2×d, J = 14,4 Hz, 2H); 8,16 (t, J = 6 Hz körül, 2H); 8,64 (t, J = 6 Hz körül, 1H); 9,00 (d, J = 6 Hz körül, 2H).

#### 22. példa

7β-Ammónio-4-karboxi-3-[(1-piridinio)-metil]-cef-3-em-diklorid előállítása 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidból

463 mg (0,95 mmól; 85%-os tisztaságú) 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromid, 5 ml aceton, 5 ml acetonitril és 1,1 ml (4 mmól) N,O-bisz(trimetil-szilil)-trifluor-acetamid elegyét nitrogéngáz atmoszférában, 0 °C-on, 30 percen át keverjük. Ezután 1 ml piridint adunk az elegyhez, és folytatjuk a keverést további három és fél órán át, aminek eredményeképpen a kiindulási vegyület teljes egészében átalakul a címben megnevezett terméké, amint azt a HPLC-analízis mutatja.

A reakcióelegyhez 2 ml vizet, 2 ml izopropil-alkoholt és 2 ml toluolt adunk, vákuumban szárítjuk, majd a maradékot feloldjuk 3,5 ml 1 N sósavban. A sósavas oldathoz lassú ütemben 20 ml izopropil-alkoholt csurgatunk, az így kapott elegyet fél óra hosszat keveredni hagyjuk és végül centrifugáljuk. A csapadékot mossuk izopropil-alkohollal és dietil-éterrel, majd vákuumban megszárítjuk, aminek eredményeképpen 364 mg 93%-os tisztaságú, a címben megnevezett vegyületet kapunk. A kitermelés 98%.

#### 23. példa

7β-Ammónio-4-karboxi-3-[(1-metil-pirrolidinio)-metil]-cef-3-em-diklorid előállítása 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidból

463 mg (0,95 mmól; 85%-os tisztaságú) 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidot szililezünk oly módon, hogy 5 ml aceton és 5 ml acetonitril elegyében, nitrogéngáz alatt, szobahőmérsékleten, 15 percen át 2 ml (8 mmól) N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetammiddal reagáltatunk. Ezután az elegyet lehűtjük 0 °C-ra, 30 percen át keverjük, majd cseppenként, mintegy 60 perc alatt beadagoljuk 0,24 ml (2,3 mmól) N-metil-pirrolidin, 20 ml aceton és 20 ml acetonitril elegyét. A reakcióelegyet tovább kevertetjük 0 °C-on, majd miután a reakció lejártszódot, 1,5 ml 1 N sósavat, 5 ml izopropil-alkoholt és 5 ml toluolt adunk hozzá és vákuumban bepároljuk. A maradékot 2,5 ml 1 N sósavban oldjuk, hozzáadunk 30 ml izopropil-alkoholt, és annyi oldószert desztillálunk le róla, hogy a térfogata 20 ml legyen. Ezután 0 °C-on állni hagyjuk az elegyet, és a kivált kristályokat centrifugálással elkülönítjük, mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, amelynek tömege 313 mg, és amely 72%-os tisztaságú. A kitermelés 64%.

Infravörös színkép (KBr-pasztila, cm<sup>-1</sup>): 1790, 1640, 1620, 1600, 1400, 1345, 1290, 1145, 1065, 925, 800.

PMR-spektrum (360 MHz, D<sub>2</sub>O, δ ppm): 2,25 (m, 4H); 3,01 (s, 3H); 3,57 (m, 4H); 3,62 és 3,98 (2×d, J = 18 Hz, 2H); 4,11 4,75 (2×d, J = 13,2 Hz, 2H); 5,23 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,44 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

#### 24. példa

7β-Ammónio-3-[(1-ciklopenta[b]piridinio)-metil]-4-karboxilato-cef-3-em-bromid előállítása 3-(bróm-metil)-7β-(ciklohexilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidból

510 mg (0,95 mmól, 85%-os tisztaságú) 3-(bróm-metil)-7β-(ciklohexilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromid, 5 ml metilén-diklorid és 2 ml (8 mmól) N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamid elegyét 15 percen át szobahőmérsékleten, majd 30 perct 0 °C-on kevertetjük. Ezután 10 perc alatt, állandó keverés közben, 0 °C hőmérsékleten 0,28 ml (2,3 mmól) ciklopenta[b]piridin 5 ml metilén-dikloriddal készült oldatát adjuk hozzá, és folytatjuk a keverést további három óra hosszat, azonban a reakcióelegyet az utolsó fél órában 20 °C-ra

hagyjuk melegedni. Ezután az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot feloldjuk 1 ml víz, 0,3 ml metanol és 0,5 ml 4 N hidrogén-bromid-oldat elegyében, majd lassú ütemben 12 ml izopropil-alkoholt csurgatunk az oldathoz. Éjszakán át állni hagyva az elegyet és másnap a csapadékot centrifugálással elválasztva, acetonnal mosva és szárítva, 370 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

Infravörös színekép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1805, 1785, 1645, 1620, 1595, 1472, 1417, 1350, 1295, 1285, 1146, 1058, 820, 800.

PMR-spektrum (360 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 2,18 (m, 2H); 3,11 (t,  $J = 7,5$  Hz körül, 2H); 3,21 (t,  $J = 7,5$  Hz körül, 2H); 3,47 és 3,65 (2 $\times$ d,  $J = 18$  Hz, 2H); 5,23 (s, 2H); 5,58 és 5,65 (2 $\times$ d,  $J = 13,2$  Hz, 2H); 7,92 (t, 1H); 8,43 (d,  $J = 9$  Hz körül, 1H).

#### 25. példa

*7 $\beta$ -Ammónio-4-karboxiláto-3-[(kinuklidinio)-metil]-cef-3-em-bromid előállítás 3-(bróm-metil)-7 $\beta$ -(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidból*

525 mg (0,95 mmól; 85%-os tisztaságú) 3-(bróm-metil)-7 $\beta$ -(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromid, 2 ml (8 mmól) N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamid és 10 ml 1,1,2-triklór-trifluor-etán elegyét nitrogéngáz alatt, 0 °C-on, 45 percen át kevertetjük. Ugyanezen a hőmérsékleten, állandó keverés közben, 2 óra alatt beadagoljuk 266 mg (2,4 mmól) kinuklidin 10 ml 1,1,2-triklór-trifluor-etánnal készült oldatát, majd még egy óra hosszat hagyjuk az elegyet keveredni. Ezután 5 ml izopropil-alkoholt, 1 ml metanolt és 4 ml 1 N sósavat adunk az elegyhez, majd ezt követően, erélyes keverés közben kevés vizet csepegtetünk hozzá, amíg tiszta oldatot nem kapunk. A rétegeket szétválasztjuk és a szerves fázist extraháljuk 2 ml vízzel, majd az egyesített vizes fázist vákuumban, hozzávetőlegesen 2 ml térfogatra bepároljuk. A maradékhoz lassan 12 ml izopropil-alkoholt adunk, a kivált kristályokat szűrjük, mossuk és szárítjuk, aminek eredményeképpen 384 mg, 89%-os tisztaságú, a címben megnevezett terméket kapunk. A kitermelés 87%.

Infravörös színekép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3120, 2940, 2885, 2130, 1790, 1620, 1600, 1492, 1466, 1415, 1400, 1390, 1380, 1345, 1290, 1195, 1142, 1075, 935, 792, 452.

PMR-spektrum (360 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm, maleinsav vonatkoztatási standard): 1,7 (m, 6H); 1,9 (m, 1H); 3,2–3,4 (m, 6H); 3,49 és 3,61 (2 $\times$ d,  $J = 17$  Hz körül, 2H); 3,95 és 4,40 (2 $\times$ d,  $J = 14$  Hz körül, 2H); 4,98 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 5,23 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H).

#### 26. példa

*3-(Bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(izobutilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid előállítás 7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav 1 $\beta$ -oxidból*

373 g, az 1. példa a) pontjában leírt módon kapott, brómozott cefem-szilil-észtert tartalmazó oldathoz –37 °C-on 3,75 ml (13,9 mmól) tributil-foszfítot, majd

egy óra múlva, a reakcióelegyben levő szulfoxidok redukciója végett, 4,1 ml (31,4 mmól) cikloooktént, 0,5 ml (3,9 mmól) N,N-dimetil-anilint, 0,8 ml (10,4 mmól) N,N-dimetil-formamidot és 7,5 g (36,0 mmól) foszfor(V)-kloridot adunk –50 °C-on, és további 50 percen át kevertetjük az elegyet. Ezt követően még 7,7 ml (60,7 mmól) N,N-dimetil-anilint és 7,5 g (36,0 mmól) foszfor(V)-kloridot adagolunk be, és folytatjuk a kevertetést –50 °C-on további 195 percen át. A reakcióidő lejártával 30 ml (0,32 mól) izobutil-alkohol és 125 ml (1,39 mól) etil-metil-ke-ton elegyét adjuk a reakcióelegyhez, és hűtés nélkül még 30 percig keveredni, majd 72 óra hosszat 0 °C-on állni hagyjuk. A keletkezett csapadékot kiszűrjük, és vákuumban megszáritjuk, amelynek eredményeként 7,48 g, a címben nevezett vegyületek keverékét kapjuk. A bróm- és klórvegyület aránya 2 : 1. A 7 $\beta$ -[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1 $\beta$ -oxidra számított összesített termelés 33%.

A brómszármazék PMR-spektruma (360 MHz,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ,  $\delta$  ppm): 1,22 (t, 3H); 2,53 (s, 3H); 2,89 (m, 2H); 4,28 és 4,34 (2 $\times$ d,  $J = 10,8$  Hz, 2H); 5,34 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 5,81 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H).

A klórszármazék PMR-spektruma (a felvételi körülmények a fentivel azonosak): 1,22 (t, 3H); 2,53 (s, 3H); 2,89 (m, 2H); 4,42 (s, 2H); 5,34 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 5,83 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H).

#### 27. példa

*3-(Bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid előállítás 7-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1 $\beta$ -oxidból*

706 g, az 1. példa a) pontjában ismertetett eljárással kapott oldathoz, amely brómozott cefem-szilil-észtert tartalmaz, 7,1 ml (26,2 mmól) tributil-foszfítot, majd ezt követően 7,7 ml (59,1 mmól) cikloooktént, 1 ml (7,9 mmól) N,N-dimetil-anilint, 1,5 ml (19,5 mmól) N,N-dimetil-formamidot és 14,3 g (68,7 mmól) foszfor(V)-kloridot adunk, és a szokásos módon reagáltatjuk. Ezután –50 °C-on beadagolunk 14,65 ml (115,5 mmól) N,N-dimetil-formamidot és 14,3 g (68,7 mmól) foszfor(V)-kloridot, majd ezen a hőmérsékleten 210 percen át kevertetjük az elegyet. A reakció végeztével az elegyet –70 °C-ra hűtjük, 55 ml (592 mmól) izobutil-alkohol és 25 ml (282 mmól) ciklopentanol elegyét adjuk hozzá, majd –40 °C-on 30 percen át kevertetjük, és utána –25 °C-on 30 óra hosszat állni hagyjuk. Ezután adunk az elegyhez még 100 ml (1,13 mmól) ciklopentanont és hagyjuk 28 °C-ig melegedni, majd ismét lehűtve és 2 °C-on tartva 4 óra hosszáig, csapadék válik ki, amelyet szűrünk, mosunk ciklopentanonnal és dietil-éterrel, végül vákuumban megszáritunk. Ilyen módon a címben megadott keveréket kapjuk, amelynek tömege 14,4 g. A kiindulási vegyületre, azaz a 7 $\beta$ -[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1 $\beta$ -oxidra vonatkoztatott termelés 45%. A bróm- és klórszármazék aránya 3 : 1.

A bróm-metil-vegyület PMR-spektruma (360 MHz,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ,  $\delta$  ppm): 1,96 (m, 4H); 2,95 (m, 4H); 4,30 (s, 2H); 5,30 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 5,70 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H).

A klór-metil-vegyület PMR-spektruma (a felvételi körülmények a fentivel azonosak). 1,96 (m, 4H); 2,95 (m, 4H); 4,39 (s, 2H); 5,30 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,72 (d, J = 4,5 Hz, 2H).

#### 28. példa

*3-(Bróm/klór-metil)-7β-(ciklohexilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid előállítás 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidból*

455 g törzsoldathoz, amelyet az 1. példa a) pontjában ismertetett eljárással állítunk elő, és amely bromozott cefem-szilil-észter-szulfoxidot tartalmaz, -50 °C-on 4,4 ml (16,3 mmól) tributil-foszfítot adunk és 45 percen át kevertetjük. Ezután előbb 4,75 ml (36,4 mmól) ciklooktént, 0,65 ml (5,1 mmól) N,N-dimetil-anilint, 0,9 ml (11,7 mmól) N,N-dimetil-formamidot és 8,8 g (42,3 mmól) foszfor(V)-kloridot, majd -50 °C-on további 45 perc kevertetés után 9,1 ml (71,8 mmól) N,N dimetil-anilint és 8,85 g (42,5 mmól) foszfor(V)-kloridot adunk az elegyhez. Újabb két órnyi -45 °C-on folytatott kevertetés után 34 ml izobutil-alkohol és 20 ml (193 mmól) ciklohexanon elegyét adagoljuk a reakcióelegyhez, miközben gondosan ügyelünk arra, hogy a hőmérséklete -50 °C alatt maradjon. 90 percig -50 °C-on hagyjuk keveredni az elegyet, majd éjszakán át 2 °C hőmérsékleten tartjuk, és a kivált csapadékot szűrjük, acetonitrillel, majd dietil-éterrel mossuk, végül vákuumban megszáritjuk. A címbe megnevezett termékben, amelynek tömege 11 g, a bróm- és klórszármazék aránya 7 : 1. Az összesített termelés 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidra vonatkoztatva 48%.

A bróm-metil-vegyület PMR-spektruma (360 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, δ ppm): 1,64 (m, 2H); 1,93 (m, 4H); 4,27 és 4,34 (2×d, J = 10,5 Hz, 2H); 5,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

A klór-metil-vegyület PMR-spektruma (a felvételi körülmények azonosak a fentivel): 1,64 (m, 2H); 1,93 (m, 4H); 2,79 (m, 4H); 4,39 és 4,45 (2×d, J = 12,6 Hz, 2H); 5,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,91 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

#### 29. példa

*3-(Bróm/klór-metil)-7β-(ciklohexilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromid előállítás 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidból*

339 g törzsoldathoz, amelyet az 1. példa a) pontjában leírt eljárással állítunk elő, és amely bromozott cefem-szilil-észter-szulfoxidot tartalmaz, -50 °C-on 4,0 ml (14,8 mmól) tributil-foszfítot adunk, és 50 percig reagálni hagyjuk. Ezután előbb 4,3 ml (33,0 mmól) ciklooktént, 0,5 ml (3,9 mmól) N,N-dimetil-anilint, 0,8 ml (10,4 mmól) N,N-dimetil-formamidot és 7,9 g (37,9 mmól) foszfor(V)-kloridot adunk az elegyhez, mintegy -47 °C-on további 40 percen át kevertetjük, majd beadagolunk 4,9 ml (38,7 mmól) N,N-dimetil-anilint és 7,9 g (37,9 mmól) foszfor(V)-kloridot. Újabb 1 óra és 35 perc -50 °C-on folytatott kevertetés után

60 ml (650 mmól) izobutil-alkoholt adunk az elegyhez, ezután a hőmérsékletét egy percre -35 °C-ig hagyjuk melegezni, majd azonnal visszahűtve -50 °C-ra, 20 ml 47%-os hidrogén-bromid-oldatot és 50 ml ciklohexanont adunk hozzá. További 2 óra hosszáig -50 °C-on kevertetjük a reakcióelegyet, majd 6 napon át 2 °C-on állni hagyjuk. Ezalatt egy kiválás keletkezik, amelyet szűrünk, ciklohexanonnal, majd acetonnal mosunk és végül vákuumban megszáritunk, aminek eredményeképpen 9,9 g, a címbe megadott vegyületekből álló keveréket kapunk, ahol a bróm- és klórszármazék aránya 9 : 1. A 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxid kiindulási vegyületre vonatkoztatott összesített kitermelés 46%.

15 Infravörös színekép (KBr-pasztila, cm<sup>-1</sup>): 1798, 1702, 1658, 1621, 1515, 1406, 1350, 1211, 1194, 1093, 1060, 996, 987, 702, 620.

PMR-spektrum (360 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, δ ppm, maleinsav vonatkoztatási standard, δ = 6,35): 1,5-2,1 (m, 6H); 2,6-2,9 (m, 4H); 3,56 (s, 2H); 4,27 4,33 (AB-q vagy d, J = 10,5 Hz, 2H); 5,32 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,86 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

#### 30. példa

*3-(Bróm/klór-metil)-7β-(ciklohexilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidból történő előállítása során, kvaterner ammóniumvegyület jelenlétének befolyása a bróm- és klórszármazékok arányára*

434,4 g törzsoldathoz, amelyet az előzőekben ismertetett eljárással állítunk elő, és amely bromozott cefem-szilil-észter-szulfoxidot tartalmaz, -55 °C-on 4,2 ml (15,5 mmól) tributil-foszfítot adunk, és 1 óra hosszat hagyjuk reagálni. A szulfoxid redukciója végett ezután a szokásos módon 4,55 ml (34,9 mmól) ciklooktént, 0,6 ml (4,7 mmól) N,N-dimetil-anilint, 0,9 ml (11,7 mmól) N,N-dimetil-formamidot és 8,4 g (40,3 mmól) foszfor(V)-kloridot adunk az elegyhez, majd lehűtjük -66 °C-ra, és állandó keverés közben hozzáadjuk 20 g (95,2 mmól) tetraetil-ammónium-bromid, 32 ml izobutil-alkohol, 25 ml metilén-diklorid és 20 ml (193 mmól) ciklohexanon elegyét. Mintegy 70 perc alatt a reakcióelegy hőmérsékletét 0 °C-ig hagyjuk emelkedni, majd éjszakára 2 °C-ra állítjuk be. Másnap a kivált csapadékot szűrjük, mossuk metilén-dikloriddal és szárítjuk, aminek eredményeképpen 9,76 g, a címbe megnevezett vegyületekből álló keveréket kapunk. A brómszármazéknak a klórvegyülethez viszonyított aránya 2 : 3. A kiindulási vegyületre, azaz a 7β-[(fenil-acetil)-amino]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-1β-oxidra vonatkoztatott összesített kitermelés 48%.

#### 31. példa

*7β-Amino-3-(bróm-metil)-cef-3-em-4-karbonsav előállítás 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidból*

Egy centrifugacsőbe bemérünk 1000 mg (1,91 mmól; 79%-os tisztaságú, 90% brómvegyületet tartalmaz) 3-(bróm-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidot és feloldjuk 15 ml 2-met-

oxi-etanolban. Hozzáadunk 1,0 ml 2 N hidrogén-bromid-oldatot, majd az elegyet ultrahang-generátorral mintegy 10–15 percig keverjük, mialatt az oldat kitisztul. Ekkor állandó keverés közben 0,60 ml (4,73 mmól) N,N-dimetil-anilin és 15 ml acetonitril elegyét csepegtetjük a reakcióelegybe, majd a kivált csapadékot centrifugálással elválasztjuk, mossuk 25 ml 80%-os acetonitrillel, tiszta acetonitrillel és dietil-éterrel. A terméket előbb nitrogéngáz áramban, majd vákuumban megszáritva, 82,7%-os tisztaságú 7β-amino-3-(bróm-metil)-cef-3-em-4-karbonsavat kapunk, amelynek tömege 647,6 mg. A kitermelés 95,5%.

Infravörös színkép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3445, 3180, 1800, 1616, 1535 körül, 1410, 1350, 1290, 1210, 1150, 1114, 1059, 1001, 800, 791, 519, 432.

### 32. példa

7β-Amino-3-(klór-metil)-cef-3-em-4-karbonsav előállítása 7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-3-(klór-metil)-cef-3-em-kloridból

Egy centrifugacsőbe bemérünk 400 mg (1,15 mmól; 93,9%-os tisztaságú) 7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-3-(klór-metil)-cef-3-em-kloridot, feloldjuk 10 ml 2-metoxi-etanolban, hozzáadunk 1,5 ml 2 N sósavat, majd mintegy 25 percen át ultrahang-generátorral keverjük az elegyet, aminek eredményeképpen éles oldatot kapunk. Ezután fél óra alatt cseppenként beadagoljuk 0,45 ml (3,55 mmól) N,N-dimetil-anilin 15 ml acetonitrillel készült oldatát. A kivált csapadékot centrifugáljuk, mossuk 25 ml 80%-os acetonitrillel, tiszta acetonitrillel és dietil-éterrel. A terméket előbb áramló nitrogéngáz alatt, majd vákuumban szárítva, 95,3%-os tisztaságú 7β-amino-3-(klór-metil)-cef-3-em-4-karbonsavat kapunk, amelynek tömege 207,7 mg. A kitermelés 68,9%.

Infravörös színkép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440 körül, 3180, 1804, 1622, 1540 körül, 1412, 1351, 1293, 1257, 1123, 1061, 1010, 889, 802, 792, 521, 430.

PMR-spektrum (360 MHz,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ,  $\delta$  ppm, TMS vonatkoztatási standard): 3,52, 4,40, 4,43 (2×d, J = 11,9 Hz, 2H); 5,13, 5,15 (2×d, J = 4,5 Hz, 2H).

### 33. példa

7β-Ammónio-3-(bróm/klór-metil)-cef-3-em-4-karboxilát előállítása 3-(bróm/klór-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridból

5 g (9,49 mmól) 3-(bróm/klór-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridot, amely elegyben a bróm- és klórszármazék aránya 45 : 26, feloldunk 75 ml 2-metoxi-etanol és 25 ml vízmentes acetonelegyében, az oldatot aktív szénnel derítjük, szűrjük és a szűrőt 25 ml acetonnal mossuk. A szűrlethez lassú ütemben 11,8 mmól N,N-dimetil-anilin 30 ml acetonnal készült oldatát csepegtetjük, majd 10 perc keverés után a kivált csapadékot szűrjük, mossuk acetonnal és dietil-éterrel, végül vákuumban szárítjuk. Ilyen módon 2,16 g 7β-ammónio-3-(bróm/klór-metil)-cef-3-em-4-karboxilátot kapunk, amely 57,0% 3-(klór-metil)- és 20,7% 3-(bróm-me-

til)-származékot tartalmaz a spektrometriás vizsgálat szerint. A kitermelés 70%.

Infravörös színkép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3420 körül, 1800, 1621, 1545 körül, 1410, 1348, 1056, 1006, 799, 790.

### 34. példa

3-(Bróm/klór-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromid előállítása 7β-ammónio-3-(bróm/klór-metil)-cef-3-em-4-karboxilátból

6,585 g a bróm-metil-, illetve klór-metil-származékot 31 : 69 arányban tartalmazó 7β-ammónio-3-(bróm/klór-metil)-cef-3-em-4-karboxilátot feloldunk 50 ml tömény hidrogén-bromid és 20 ml víz elegyében. 5 perc keverés után az oldathoz lassú ütemben, mintegy félóra alatt 100 ml acetont, majd újabb 1 óra keverés után további 650 ml acetont adunk. A reakcióelegyet 4 napon át hűtőszekrényben állni hagyjuk, majd a kivált csapadékot szűrjük, mossuk acetonnal és dietil-éterrel, végül vákuumban megszáritjuk. Az így kapott 8,032 g 3-(bróm/klór-metil)-7β-(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromid a spektrometriás vizsgálatok alapján 36% 3-(bróm-metil)- és 64% 3-(klór-metil)-származékot tartalmaz.

### 35. példa

7β-(Ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-3-(klór-metil)-cef-3-em-klorid előállítása 7β-ammónio-3-(bróm/klór-metil)-cef-3-em-4-karboxilátból

Egy centrifugacsőben kis mennyiségű 7β-ammónio-3-(bróm/klór-metil)-cef-3-em-4-karboxilátot feloldunk egy kevés tömény sósavban, feleslegben ciklopentanont adunk az oldathoz, majd néhány napon át hűtőszekrényben állni hagyjuk. A terméket ciklopentanonnal és dietil-éterrel mossuk, szűrjük és vákuumban megszáritjuk, aminek eredményeképpen 7β-(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-3-(klór-metil)-cef-3-em-kloridot kapunk. A termék szerkezetét NMR-spektrummal igazoltuk.

Infravörös színkép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410 körül, 1795, 1706 1681, 1633, 1506, 1405, 1353, 1098, 1061, 791, 691.

### 36. példa

3-(Bróm/klór-metil)-7β-(ciklohexilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid előállítása 7β-ammónio-3-(bróm/klór-metil)-cef-3-em-4-karboxilátból

200 mg, a 32. példában leírtak szerint előállított 7β-ammónio-3-(bróm/klór-metil)-cef-3-em-4-karboxilátot feloldunk 1 ml tömény sósavban, és hozzáadunk 0,5 ml ciklohexanont. Rövid idő múlva az oldatból kristályok válnak le, 20 perc keverés után megint 1 ml ciklohexanont adunk az elegyhez és további 20 percen át kevertetjük, majd végül lassú ütemben becsepegtetünk 4 ml ciklohexanont. Ezután még 10 percet keverjük az elegyet, majd a terméket kiszűrjük és mossuk ciklohexanonnal, valamint dietil-éterrel. Vákuumban megszáritva 235,2 mg 3-(bróm/klór-metil)-7β-(ciklohexilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridot kapunk, amely az NMR-spektrometriás vizsgálat szerint 80% 3-(klór-metil)- és 20% 3-(bróm-metil)-származékot tartalmaz.

Infravörös színekép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410 körül, 1800, 1706, 1664, 1630, 1526, 1410, 1351, 1187, 1098, 1061, 706, 692.

37. példa

3-(Bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(cikloheptilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid előállítás 7 $\beta$ -ammónio-3-(bróm/klór-metil)-cef-3-em-4-karboxiláttól

Egy centrifugacsőben kis mennyiségű, a 33. példában leírtak szerint előállított 7 $\beta$ -ammónio-3-(bróm/klór-metil)-cef-3-em-4-karboxilátot feloldunk egy kevés tömény sósavban, és feleslegben cikloheptanont adunk hozzá. Hozzávetőlegesen 1 óra múlva az oldatban finom kiválás jelenik meg. Az oldatot megmelegítjük, majd ismét visszahűtjük, aminek eredményeképpen a csapadék kissé tömörödik. A csapadékot centrifugáljuk és mossuk cikloheptanonnal, majd kétszer dietil-éterrel. Vákuumban megszárítva a kristályokat 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(cikloheptilén)-4-karboxi-cef-3-em-kloridot kapunk, amely az NMR-spektrometriás vizsgálatok szerint 93% 3-(klór-metil)- és 7% 3-(bróm-metil)-származékot tartalmaz.

Infravörös színekép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410 körül, 1798, 1710, 1643, 1522, 1405, 1358, 1098, 1061, 685.

38. példa

3-(Bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(izobutilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid előállítás 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridból

Egy centrifugacsőben kis mennyiségű 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(izopropilén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridot feloldunk egy kevés tömény sósavban, és feleslegben etil-metil-ketont adunk hozzá. Nem keletkezik csapadék. Néhány napon át hűtőszekrényben állni hagyjuk az oldatot, aminek következtében most már fehér csapadék válik le, majd szűrjük, etil-metil-ketonnal és dietil-éterrel mossuk, végül megszárítjuk a kristályokat. A kapott kristályos termék 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(izobutilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid.

Infravörös színekép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410 körül, 1801, 1708, 1656, 1629, 1516, 1405, 1348, 1232, 1183, 1095, 1062, 1000, 708, 689.

39. példa

3-(Bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid előállítás 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridból

Egy centrifugacsőben kis mennyiségű 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(izopropilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridot feloldunk kevés tömény sósavban, majd az oldathoz ciklopentanont adunk. 3 órányi állás után a keletkezett csapadékot szűrjük, mossuk egy kevés ciklopentanonnal, majd dietil-éterrel. Az így kapott kristályos termék 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid.

Infravörös színekép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 körül, 1795, 1701, 1680, 1630, 1501, 1403, 150, 1094, 1059, 715, 688.

40. példa

3-(Bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid előállítás 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(izopropilén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridból

Egy centrifugacsőben kis mennyiségű 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(izopropilén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridot feloldunk kevés trifluor-ecetsav és tömény sósav 1 : 1 arányú elegyében, majd mintegy negyedrésznyi térfogatú ciklohexanont adunk hozzá. Keverés közben lassan kristályok válnak ki az oldatból, amelyeket 1 órányi állás után kiszűrünk és dietil-éterrel mosunk, majd vákuumban megszárítunk. A kapott termék 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklohexilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-klorid.

Infravörös színekép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410 körül, 1798, 1710, 1656, 1620, 1512, 1398 körül, 1342 körül, 1220, 1180, 1090, 1058, 693, 620 körül.

41. példa

3-(Bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromid előállítás 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridból

7,5 g 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridot feloldunk 20 ml acetonnitrilben, hozzáadunk 20 ml 47%-os hidrogén-bromidot és 55 °C-ig melegítve, néhány percig ezen a hőmérsékleten tartjuk az elegyet. Miután egy tiszta éles oldatot kaptunk, lehűtjük 0 °C-ra, és 10 ml ciklohexanont adunk hozzá. Az oldat vörösbarnára színeződik, és néhány perc múlva kristályok válnak ki. Éjszakán át hűtőszekrényben állni hagyjuk az elegyet, majd a kristályokat kiszűrjük, acetonnitrillel mossuk és vákuumban szárítjuk.

A krémszínű kristályok tömege 6,68 g, amely az NMR-spektrometriás adatok szerint 67,6%-os tisztaságú 3-(bróm-metil)-7 $\beta$ -(ciklohexilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromid, emellett tartalmaz még 11,6% 3-(klór-metil)-származékot és némi kiindulási anyagot is.

40 Infravörös színekép (KBr-pasztila,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410 körül, 1799, 1710, 1655, 1620, 1512, 1398 körül, 1340 körül, 1220, 1180, 1089, 1057, 696, 615.

A bróm-metil-vegyület PMR-spektruma (360 MHz,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ,  $\delta$  ppm, maleinsav vonatkoztatási standard, 25 °C): 1,64 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 2,79 (m, 4H); 4,27, 4,34 (AB-q, J = 10,5 Hz, 2H); 5,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

A klór-metil-vegyület PMR-spektruma (a felvétel körülményei a fentivel azonosak): 1,64 (m, 2H); 1,93 (m, 4H); 2,79 (m, 4H); 4,39, 4,45 (AB-q, J = 12,6 Hz, 2H); 5,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,91 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

42. példa

3-(Bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromid előállítás 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridból

75 mg 3-bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridot feloldunk 0,2 ml acetonnitrilben, és hozzáadunk 0,2 ml 47%-os hidrogén-

bromidot. Az elegyet rövid időre megmelegítjük, amíg egy tiszta oldatot nem kapunk, majd 0,1 ml cikloheptanont adunk a sárga oldathoz. Lassan, de mégis valamivel gyorsabban a 34. példában leírtaknál, kristályok válnak le. Az oldatot kissé megmelegítjük, miáltal a kristályosodás némiképp meggyorsul. Az elegyet néhány napon át hűtőszekrényben állni hagyjuk, azután szűrjük, és a szűrőn maradt anyagot acetonitrillel, majd dietil-éterrel mossuk. A fehér kristályokat megszáritva 61,0 mg, az NMR-spektrometriás adatok szerint 74,6% 3-(bróm-metil)-7 $\beta$ -(cikloheptilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromidot tartalmazó terméket kapunk, amely emellett 11,7% 3-(klór-metil)-származékot és némi kiindulási vegyületet is tartalmaz.

Infravörös színekép (KBr-pasztila, cm<sup>-1</sup>): 3405 körül, 1795, 1710, 1638, 1628 körül, 1508, 1395 körül, 1340, 1217, 1088, 1056.

A bróm-metil-vegyület PMR-spektruma (360 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D,  $\delta$  ppm, maleinsav belső vonatkoztatási standard 25 °C): 1,56 (m, 1H); 1,81 (m, 4H); 3,02 (m, 4H); 4,27, 4,34 (AB-q, J = 10,7 Hz, 2H); 5,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,80 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

A klór-metil-vegyület PMR-spektruma (a felvétel körülményei a fentivel azonosak): 1,56 (m, 4H); 1,81 (m, 4H); 3,02 (m, 4H); 4,39, 4,44 (AB-q, J = 12,6 Hz, 2H); 5,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,83 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

#### 43. példa

3-(Bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-bromid előállítása 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridból

75 mg 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-em-kloridot feloldunk 0,2 ml acetonitrilben, és hozzáadunk 0,2 ml 47%-os hidrogénbromidot. Rövid időre megmelegítjük az elegyet és intenzíven keverjük, hogy minden anyag feloldódjék. Ezután a sárga oldatot ultrahang-generátorral kevertetjük, aminek következtében kissé megzavarosodik, majd amikor a kristályosodás lassan megindul, még 0,2 ml acetonitrilt és 0,2 ml ciklopentanont adunk hozzá. Az elegyet néhány napra hűtőszekrénybe tesszük, majd szűrjük, és a kristályokat előbb acetonitrillel, azt követően dietil-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Az így kapott 38,9 g 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-bromid 83,3%-os tisztaságú.

Infravörös színeképe (KBr-pasztila, cm<sup>-1</sup>): 3400 körül, 1791, 1705, 1673, 1622, 1491, 1392, 1342, 1217, 1089, 1056, 709, 620 körül.

PMR-spektrum (360 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D,  $\delta$  ppm, maleinsav belső vonatkoztatási standard, 25 °C): 1,96 (m, 4H); 2,95 (m, 4H); 4,30 (s, 2H); 5,30 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

#### 44. példa

7 $\beta$ -Amino-cefalosporánsav [3-(acetoxi-metil)-7 $\beta$ -amino-cef-3-ém-4-karbonsav] előállítása 7 $\beta$ -amino-3-(bróm-metil)-cef-3-ém-4-karbonsavból.

Reakcióedényként egy üvegszemcsét tartalmazó,

dugóval lezárt 5 ml-es injekciós fiolát használva 2 ml ecetsav, 0,2 ml víz, 250 mg kálium-acetát és 100 mg (119  $\mu$ mól) (protonmágneses rezonanciaspektrum alapján 35%-os) 7 $\beta$ -amino-3-(bróm-metil)-cef-3-ém-4-karbonsav elegyét szobahőmérsékleten 100 Hz-es vibromexer segítségével 2,5 óra hosszat keverjük. A reakció során oldat keletkezik, ehhez 5 ml 8 pH-jú 1 mólos foszfátpuffert adunk, majd az elegy pH-ját 4 n nátrium-hidroxid-oldattal 7-re állítjuk. Ezután feltöltjük 50 ml-re. A kapott oldat 7 $\beta$ -amino-cefalosporánsav-tartalma nagynyomású folyadékkromatográfiával meghatározva 140 mg/liter. A kitermelés 21,5%.

#### 45. példa

7 $\beta$ -Amino-cefalosporánsav előállítása 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-ém-kloridból.

Az előbbieken már leírtakhoz hasonló módon, víz hozzáadása nélkül 100 mg (211  $\mu$ mól) 3-(bróm/klór-metil)-7 $\beta$ -(ciklopentilidén-ammónio)-4-karboxi-cef-3-ém-kloridot (amely a protonmágneses rezonanciaspektrum alapján 62% bróm- és 19% klór-vegyület keveréke) átalakítunk 7 $\beta$ -amino-cefalosporánsavvá. A nagynyomású folyadékkromatográfiás meghatározás 81 mg/liter tartalmat mutat. A kitermelés: 7,0%.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű, 3-helyzetben helyettesített metilcsoportot tartalmazó cef-3-ém-4-karbonsav-származékok – a képletben

A jelentése aminocsoport vagy annak HX általános képletű hidrogén-halogeniddel képzett savaddíciós sója vagy (a) általános képletű csoport;

P jelentése karboxics csoport, illetve karboxilátocsoport, ha Q jelentése R<sub>2</sub><sup>+</sup>CH<sub>2</sub>– általános képletű csoport;

Q jelentése –CH<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, –CH<sub>2</sub>X, –CH<sub>2</sub>R<sub>2</sub><sup>+</sup>×X<sup>–</sup> általános képletű csoport,

azzal a megkötéssel, hogyha A hidrogén-halogeniddel sőt alkotó aminocsoportot jelent, akkor Q jelentése –CH<sub>2</sub>X vagy –CH<sub>2</sub>R<sub>2</sub><sup>+</sup>×X<sup>–</sup> általános képletű csoport, és ha A jelentése (a) általános képletű csoport, akkor Q jelentése –CH<sub>2</sub>X általános képletű csoport;

R<sub>1</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkanoil-oxi- vagy alkanoil-tio-csoport vagy olyan R<sub>3</sub>–S– általános képletű csoport, amelyben

R<sub>3</sub> jelentése 3 vagy 4 nitrogénatomot vagy 2 nitrogénatomot és egy kénatomot tartalmazó 5 tagú vagy 3 nitrogénatomot tartalmazó 6 tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben 1–4 szénatomos dialkil-amino-, karboxi- vagy szulfocsoporttal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, hidroxil- vagy oxocsoporttal van szubsztituálva;

R<sub>2</sub> jelentése pozitív töltésű nitrogénatomot tartalmazó

- és azon át kapcsolódó olyan  
 $\oplus$   
 $-N R_8 R_9 R_{10}$  általános képletű csoport, amelyben  
 $R_8, R_9$  és  $R_{10}$  lehetnek azonosak vagy különbözők,  
 és egymástól függetlenül legfeljebb 8 szénato-  
 mos alkilcsoportokat jelentenek, vagy  
 $R_8, R_9$  és  $R_{10}$  közül kettő legfeljebb 8 szénatomos  
 alkilénláncot alkotva gyűrűt képez a nitro-  
 génatomon, a harmadik pedig legfeljebb 8 szén-  
 atomos alkilcsoportot jelent, vagy  
 $R_8, R_9$  és  $R_{10}$  a nitrogénatommal együtt egy 5 tagú  
 telített, adott esetben a nitrogénatomon egy 1–4  
 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó gyűrűt, egy  
 6 tagú telített, áthidalt gyűrűt vagy egy 6 tagú  
 aromás, adott esetben egy kondenzált szénhid-  
 rogéngyűrűt tartalmazó csoportot képeznek;  
 $R_4$  és  $R_5$  jelentése egymástól függetlenül 1–4 szénato-  
 mos alkilcsoport, vagy  
 $R_4$  és  $R_5$  legfeljebb 8 szénatomot tartalmazó cikloalki-  
 lidén-csoportot képeznek azzal a szénatommal  
 együtt, amelyhez kapcsolódnak; és  
 X jelentése halogénatom, azzal a fenntartással, hogy  
 egy olyan tiszta (I) általános képletű vegyület,  
 amelyben szubsztituensként  $-NH_2 \times HX$  és  $-CH_2X$   
 vagy  $-CH_2R_2^{\oplus} \times X^{\ominus}$ , illetve (a) és  $-CH_2X$  általános  
 képletű csoportok vannak, különböző halogén-  
 atomokat tartalmazhat a fenti szubsztituensekben,  
 és (I) általános képletű vegyületek keveréke is kü-  
 lönböző halogénatomokat tartalmazhat a  $-CH_2X$   
 általános képletű csoportban, és ha A aminocsoport-  
 ot jelent, akkor X bróm- és/vagy klóratomokat  
 jelenthet –  
 és bázisokkal képzett sóik vagy savaddíciós sóik előállí-  
 tására (II) általános képletű vegyületekből – a képletben  
 B jelentése  $R_6-CO-NH-$  vagy (a) általános képletű cso-  
 port, aminocsoport, illetve annak  $HX$  általános képle-  
 tű hidrogén-halogeniddel képzett savaddíciós sója;  
 T jelentése metilcsoport, vagy  $-CH_2X$  általános ké-  
 letű csoport, azzal a megkötéssel, hogyha B jelenté-  
 se  $R_6-CO-NH-$  általános képletű csoport, akkor T  
 metilcsoportot jelent, ha B jelentése (a) általános  
 képletű csoport, akkor T olyan  $-CH_2X$  általános  
 képletű csoportot jelent, amelyben X halogénatom  
 a tárgyi körben megadott értelmezéssel, és ha B  
 jelentése aminocsoport vagy annak  $HX$  általános  
 képletű hidrogén-halogeniddel képzett sója, akkor  
 T olyan  $-CH_2X$  általános képletű csoportot jelent,  
 amelyben X brómatom vagy klóratom;  
 $R_4$  és  $R_5$  jelentése az (I) általános képletnél megadot-  
 takkal azonos;  
 $R_6$  jelentése  $R_7CH_2-$  általános képletű csoport, amely-  
 nek a molekulába való bevitele fermentációs úton  
 történhet, és ahol  $R_7$  jelentése fenilcsoport vagy  
 fenoxycsoport; és  
 X jelentése az (I) általános képletnél megadottakkal  
 azonos  
 – kiindulva, azzal jellemezve, hogy a következő  
 reakciókat egymást követően előnyösen ugyanabban a  
 reakcióedényben a köztitermékek izolálása nélkül haj-  
 tjuk végre:
- a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállításá-  
 esetén, amelyek képletében  
 A jelentése aminocsoport,  
 Q jelentése  $-CH_2R_1$ ,  $-CH_2-R_2^{\oplus}$  vagy  $-CH_2-R_2^{\oplus} \times X^{\ominus}$   
 általános képletű csoport; és  
 P,  $R_1$ ,  $R_2$  és X jelentése a tárgyi körben megadottakkal  
 azonos,  
 egy olyan (II) általános képletű vegyületet, amelynek  
 képletében  
 10 B jelentése  $R_6-CO-NH-$  általános képletű csoport,  
 T jelentése metilcsoport, és  
 $R_6$  jelentése az előbb megadottakkal azonos,  
 i) a karboxycsoporton hexametil-diszilazánnal szili-  
 lezünk,  
 15 ii) utána a 3-helyzetű metilcsoportot fénnnyel kivál-  
 tott reakcióban egy N-bróm-amiddal vagy N-bróm-  
 imiddal 3-(bróm-metil)-csoporttá brómozzuk,  
 iii) szükség esetén a metilén-csoporttal szomszédos  
 kénatomra belépett brómot egy trialkil- vagy triaril-  
 foszfit segítségével hidrogénre cseréljük,  
 20 iv) utána a szulfinilcsoport oxigénjét legalább egy  
 szén-szén kettős kötést – amelyhez legfeljebb két hid-  
 rogénatom kapcsolódik – tartalmazó olefin-vegyület és  
 adott esetben valamilyen hozzáadott vagy már a  
 reakcióelegyben levő katalizátor, előnyösen N,N-  
 dimetilformamid, vagy adalék jelenlétében foszfor-  
 pentaklorid segítségével eltávolítjuk.  
 25 v) imid-kloridot képzünk a  $7\beta$ -acil-amino szubsztí-  
 tuens fokozatosan adagolt tercier amin és foszfor-  
 pentaklorid segítségével végzett hasításával,  
 30 vi) az imid-kloridot alkohollal reagáltatva a megfe-  
 lelő imidsav-észterre (imino-éterre) vagy a 7-amino-  
 cefém-származékká alakítjuk,  
 vi') olyan (I) általános képletű vegyületek előállí-  
 tása esetén, amelyek képletében  $R_1$  jelentése  $R_3S-$  álta-  
 lános képletű csoport, nátrium-jodidot adunk a reakció-  
 elegyhez,  
 35 vi'') 7-amino-cefém-származék esetében adott eset-  
 ben a reakcióelegyhez adott  $R_4R_5CO$  általános képletű  
 ketonnal  $7\beta$ -(ciklo)alkilidén-imino/ammónio-szárna-  
 zéket képzünk, és  
 40 vii) a 3-(bróm-metil)-csoportban levő, az ii) reakció-  
 lépésben bevitt brómatom helyére egy  $R_1H$ , illetve  $R_2H$   
 általános képletű vegyülettel adott esetben savmegkötő-  
 szer jelenlétében végzett reakcióval bevisszük az  $R_1$  vagy  
 $R_2$  szubsztituens, és a reakcióelegyhez adott vízzel hid-  
 rolizáljuk az ammónio-csoportot;  
 45 b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállításá-  
 esetén, amelyek képletében  
 50 A jelentése (a) általános képletű csoport;  
 Q jelentése  $-CH_2X$  általános képletű csoport; és  
 P,  $R_4$ ,  $R_5$  és X jelentése a tárgyi körben megadott,  
 egy olyan (II) általános képletű vegyületet, amelynek  
 képletében  
 55 B jelentése  $R_6-CO-NH-$  általános képletű csoport,  
 T jelentése metilcsoport, és  
 $R_6$  jelentése az előbb megadottakkal azonos,  
 az előbb az a) eljárásnál az i)–vi) lépésekben leírtak  
 szerint reagáltatunk, és egy  $R_4R_5CO$  általános képletű  
 60 ketont adunk a reakcióelegyhez;

- c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyek képletében  
 A jelentése aminocsoport vagy annak HX általános képletű hidrogén-halogeniddel képzett sója;  
 Q jelentése  $-\text{CH}_2\text{X}$  általános képletű csoport  
 P és X jelentése az előbb megadottakkal azonos, egy olyan (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében  
 B jelentése  $\text{R}_6-\text{CO}-\text{NH}-$  általános képletű csoport,  
 T jelentése metilcsoport, és  
 R<sub>6</sub> jelentése az előbb megadottakkal azonos, az előbb az a) eljárásnál az i)–vi) lépésekben leírtak szerint reagáltatunk, és a reakcióelegyhez adott vízzel hidrolizáljuk az ammónio-csoportot;
- d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyek képletében  
 A jelentése (a) általános képletű csoport,  
 Q jelentése bróm-metilcsoport, és  
 P, X, R<sub>4</sub> és R<sub>5</sub> jelentése az előbb megadottakkal azonos,  
 egy olyan (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében  
 B jelentése  $\text{R}_6-\text{CO}-\text{NH}-$  általános képletű csoport, és  
 T és R<sub>6</sub> jelentése az előbb megadottakkal azonos, az előbb az a) eljárásnál az i)–vi) lépésekben leírtak szerint reagáltatunk, és egy R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>CO általános képletű ketont adunk a reakcióelegyhez hidrogén-kloridtól eltérő HX általános képletű hidrogén-halogenid jelenlétében;
- e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében  
 A jelentése (a) általános képletű csoport,  
 Q jelentése klór-metilcsoport, és  
 P, X, R<sub>4</sub> és R<sub>5</sub> jelentése az előbb megadottakkal azonos, egy olyan (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében  
 B jelentése  $\text{R}_6-\text{CO}-\text{NH}-$  általános képletű csoport, és  
 T és R<sub>6</sub> jelentése az előbb megadottakkal azonos, az előbb az a) eljárásnál az i)–vi) lépésekben leírtak szerint reagáltatunk, és egy R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>CO általános képletű ketont adunk a reakcióelegyhez hidrogén-klorid jelenlétében vagy egy kloridot szolgáltató reagens és valamilyen nitrogéntartalmú bázis jelenlétében;
- f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyek képletében  
 A jelentése aminocsoport vagy annak HX általános képletű hidrogén-halogeniddel képzett sója;  
 Q jelentése  $-\text{CH}_2\text{R}_1$ ,  $-\text{CH}_2-\text{R}_2^{\oplus}$  vagy  $-\text{CH}_2-\text{R}_2^{\oplus}\times\text{X}^{\ominus}$  általános képletű csoport, és  
 P, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> és X jelentése az előbb megadottakkal azonos,  
 egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében  
 A jelentése (a) általános képletű csoport,  
 B jelentése  $-\text{CH}_2\text{X}$  általános képletű csoport, és  
 P, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> és X jelentése az előbb megadottakkal azonos,  
 az előbb az a) eljárásnál a vii) lépésben az R<sub>1</sub> vagy R<sub>2</sub> szubsztituensnek a 3-halogén-metil-csoportban lévő halogénatom helyére való bevitelére leírtak szerint reagáltatunk, és kívánt esetben víz hozzáadásával hidrolizáljuk;
- g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyek képletében  
 5 A jelentése (a) általános képletű csoport,  
 Q jelentése  $-\text{CH}_2\text{X}$  általános képletű csoport, és  
 P, X, R<sub>4</sub> és R<sub>5</sub> jelentése az előbb megadottakkal azonos,  
 egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében  
 10 A jelentése az előállítandó (I) általános képletű vegyületben levő A szubsztituensben szereplő (a) általános képletű csoporttól eltérő (a) általános képletű csoport vagy egyik HX általános képletű hidrogén-halogeniddel sőt képző aminocsoport,  
 Q jelentése  $-\text{CH}_2-\text{X}$  általános képletű csoport,  
 P jelentése az előbb megadottakkal azonos,  
 R<sub>4</sub> és R<sub>5</sub> az előbb megadott jelentésnek megfelelő csoportba tartozó szubsztituensek, amelyek közül legalább egyik eltér az előállítandó (I) általános képletű vegyület A szubsztituensében levőktől, és  
 20 X jelentése az előbb megadottakkal azonos, hidrolizálunk, és utána az A szubsztituensben szereplő (a) általános képletű csoportnak megfelelő R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>CO általános képletű ketonnal reagáltatjuk;
- h) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyek képletében  
 A jelentése aminocsoport vagy annak HX általános képletű hidrogén-halogeniddel képzett sója;  
 Q jelentése  $-\text{CH}_2\text{X}$  általános képletű csoport, és  
 P és X jelentése az előbb megadottakkal azonos, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében  
 A jelentése (a) általános képletű csoport,  
 B jelentése  $-\text{CH}_2\text{X}$  általános képletű csoport, és  
 P, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> és X jelentése az előbb megadottakkal azonos,  
 víz hozzáadásával hidrolizálunk,  
 és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületeket savaddíciós sóikká vagy bázisokkal képzett sóikká alakítjuk.
2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében  
 Q jelentése olyan  $-\text{CH}_2\text{R}_1$  általános képletű csoport, amelyben  
 R<sub>1</sub> jelentése [1-(szulfo-metil)-tetrazol-5-il]-tio-, (1-metil-tetrazol-5-il)-tio-, (1,2,3-triazol-5-il)-tio-, [1-(karboxi-metil)-tetrazol-5-il]-tio-, {1-[2-(dimetil-amino)-etil]-tetrazol-5-il}-tio-, (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-csoport, és  
 50 A, P és X jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadottakkal azonos,  
 azzal jellemezve, hogy olyan (II) általános képletű kiindulási vegyületeket használunk, amelyek képletében  
 55 B jelentése  $\text{R}_6\text{CO}-\text{NH}-$  általános képletű csoport; és  
 T, R<sub>6</sub> és R<sub>7</sub> jelentése az 1. igénypontban megadottakkal azonos.
3. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében  
 60

- A jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben  $R_4$  és  $R_5$  metilcsoportot, HX hidrogén-kloridot jelent;
- Q jelentése olyan  $-CH_2X$  általános képletű csoport, amelyben  
X jelentése brómatom vagy klóratom; és
- P jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott, *azzal jellemezve*, hogy olyan (I) általános képletű kiindulási vegyületeket használunk, amelyek képletében
- B jelentése  $R_6CO-NH-$  általános képletű csoport;
- T,  $R_6$  és  $R_7$  jelentése az 1. igénypontban megadottakkal azonos.
4. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- A jelentése aminocsoport vagy annak hidrogén-kloriddal képzett sója;
- Q jelentése olyan  $-CH_2X$  általános képletű csoport, amelyben  
X jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott; és
- P jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű kiindulási vegyületeket használunk, amelyek képletében
- B jelentése  $R_6CO-NH-$  általános képletű csoport, és  $R_6$ ,  $R_7$  és T jelentése az 1. igénypontban megadottakkal azonos.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- Q jelentése  $-CH_2R_1$ ,  $-CH_2R_2^{\oplus}$  vagy  $-CH_2R_2^{\oplus}X^{\ominus}$  általános képletű csoport, amelyekben  
 $R_1$  jelentése (1,2,3-triazol-5-il)-tio-, (1-metil-tetrazol-5-il)-tio-, (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-, (6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazol-3-il)-tio-, (1,3,4-tiadiazol-5-il)-tio-csoport;
- $R_2$  jelentése (1-piridino)-, (1-kinuklidinio)-, (1-metil-1-pirrolidino)-, 1-ciklopenta[b]piridino-csoport; és
- A, P és X jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos,  
*azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű kiindulási vegyületeket használunk, amelyek képletében
- B jelentése aminocsoport vagy annak HX általános képletű hidrogén-halogeniddel képzett sója vagy olyan (a) általános képletű csoport, amelyben  
 $R_4$  és  $R_5$  izopropilidén-, ciklopentilidén- vagy ciklohexilidén-csoportot képeznek a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak; és
- T és X jelentése az 1. igénypontban megadottakkal azonos.
6. Az 1. igénypont szerinti g) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- A jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben  
 $R_4$  és  $R_5$  izopropilidén-, izobutilidén-, ciklopentilidén-, ciklohexilidén-, vagy cikloheptilidén-csoportot képeznek a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak; és
- P és X jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadottakkal azonos,
- azzal jellemezve*, hogy olyan (I) általános képletű kiindulási vegyületeket használunk, amelyek képletében
- A jelentése az előállítandó vegyületben levőtől eltérő olyan (a) általános képletű csoport, amelyben  $R_4$  és  $R_5$  izopropilidén- vagy ciklopentilidén-csoport lehet, vagy
- A jelentése aminocsoport vagy annak egy HX általános képletű hidrogén-halogeniddel képzett sója; és
- Q és X jelentése az 1. igénypontban megadottakkal azonos.
7. Az 1. igénypont szerinti g) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- A jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben  
 $R_4$  és  $R_5$  jelentése metilcsoport, és  
HX jelentése hidrogénbromid;
- Q és P jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadottakkal azonos,
- azzal jellemezve*, hogy olyan (I) általános képletű kiindulási vegyületeket használunk, amelyek képletében
- A jelentése aminocsoport, és  
Q jelentése az 1. igénypontban megadott.
8. Az 1. igénypont szerinti h) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- A jelentése aminocsoport;
- Q és P jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadottakkal azonos;
- azzal jellemezve*, hogy olyan (I) általános képletű kiindulási vegyületeket használunk, amelyek képletében
- A jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben  
 $R_4$  és  $R_5$  metilcsoportokat jelentenek, és  
HX jelentése hidrogén-klorid; és
- Q jelentése az 1. igénypontban megadott.
9. Az 1. igénypont szerinti b), g) vagy h) eljárás az (IC) általános képletű halogénnel szubsztituált cefalosporin-származékok előállítására, amelyek képletében
- X jelentése halogénatom, és  
 $R_4$  és  $R_5$  jelentése az 1. igényponban megadottakkal azonos,  
*azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.
10. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás az (ID) általános képletű halogénnel szubsztituált cefalosporin-származékok előállítására, amelyek képletében
- X jelentése brómatom vagy klóratom, és  
m jelentése 0 vagy 1,
- azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.
11. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (IC) általános képletű halogénnel szubsztituált cefalosporin-származékok előállítására, amelyek képletében
- $R_4$  és  $R_5$  jelentése izopropilidén-, izobutilidén-, ciklopentilidén-, ciklohexilidén- vagy cikloheptilidén-csoportot képeznek, és  
X jelentése brómatom vagy klóratom,  
*azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

12. A 4. igénypont szerinti eljárás olyan (ID) általános képletű halogénnel szubsztituált cefalosporin-származékok előállítására, amelyek képletében HX jelentése hidrogén-klorid, és

–CH<sub>2</sub>X jelentése bróm-metilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

