

SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(22) A bejelentés napja: 86. 04. 28 (21) 1760/86
A bejelentés elsőbbsége:
(33) US
(32) 85.04.30.
(31) (729 009)

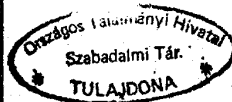
(41) (42) Közzététel napja: 87. 01. 28.
(45) A leírás megjelent: 89. 12. 12.

(11)

196 208B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄

C 07 D 487/04
A 61 K 31/415
A 01 N 43/90



Feltaláló(k): (72)

JUNGHEIM Louis Nickolaus, SIGMUND Sandra Kay, Indianapo-
lis, Indiana, US

Szabadalmaz: (73)

Eli Lilly and Company, Indianapolis, In-
diana, US

(54) ELJÁRÁS BICIKLUSOS PIRAZOLIDINON-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű biciklusos pirazolidinon-származékok vagy a karbonsav-származékok gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására. Az (I) általános képletben

R_3 és R_4 egymással megegyezően hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy fenilcsoport, vagy egyikük hidrogénatom és a másik trifluor-metil-szenil-csoport, és

R_1 és R_2 3–6 szénatomos alkeniloxi-karbonil-csoport vagy karboxics csoport, vagy egyikük 3–6 szénatomos alkeniloxi-karbonil-csoport vagy karboxi-csoport és a másik hidrogénatom, vagy 2–5 szénatomos karbolkokszi csoport, vagy

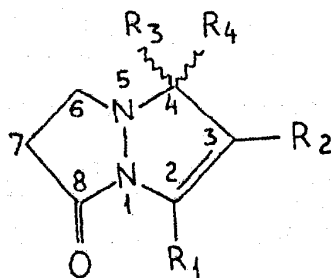
R_1 benziloxi-karbonil-csoport és

R_2 trifluor-metil-csoport, vagy

R_1 fenilcsoport és

R_2 3–6 szénatomos alkeniloxi-karbonil- vagy karboxics csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek mikrobaellenes készítmények hatóanyagaiként használhatók.



(1)

A találmány szerinti eljárással előállítható új biciklusos pirazolidinon-származékok herbicid és antibiotikus tulajdonságokkal rendelkeznek.

Az új biciklusos pirazolidinon-származékok az (I) általános képletnek felelnek meg.

Az (I) általános képletű vegyületek gyűrűváza egy 1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-gyűrű, amelyet a leírásban gyakran „telítetlen biciklusos pirazolidinon”-nak vagy egyszerűbben „biciklusos pirazolidinon”-nak nevezünk. A gyűrűrendszer számítását az (I) általános képletben feltüntettük.

Az (I) általános képletben azok a hullámos vonalak, amelyek az R_3 és R_4 helyettesítőket kötik a gyűrűrendszer 4-es helyzetéhez, azt mutatják, hogy a 4-es helyzetenél lévő szénatom egymástól függetlenül R és S konfigurációban lehet. Ezenkívül a képlet olyan — találmány szerinti eljárással előállítható — vegyület elegyeket is magában foglal, amelyek különböző százalékokban tartalmazzák a lehetséges enantiomer és diasztereomer elegyeket.

Az (I) általános képletben

R_3 és R_4 egymással megegyezően hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkil-, (1—4 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy fenilcsoport, vagy egyikük hidrogénatom és a másik trifluor-metil-fenil-csoport,

R_1 és R_2 3—6 szénatomos alkeniloxi-karbonil-csoport vagy karboxycsoport, vagy egyikük 3—6 szénatomos alkeniloxi-karbonil-csoport vagy karboxycsoport, és a másik hidrogénatom vagy 2—5 szénatomos karboxy-csoport,

vagy

R_1 benziloxi-karbonil-csoport és

R_2 trifluor-metil-csoport, vagy

R_1 fenilcsoport és

R_2 3—6 szénatomos alkeniloxi-karbonil- vagy karboxy-csoport.

Az eljárás kiterjed az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóinak az előállítására is.

Az (I) általános képletnek megfelelő védett karboxycsoporttal rendelkező vegyületek közbelső termékek olyan (I) általános képletű vegyületek előállításához, amelyekben ezek a csoportok nem védett formában vannak jelen. A nem védett formában lévő (I) általános képletű vegyületek hasznos mikrobiellenes és/vagy herbicid tulajdonságokkal rendelkeznek. Az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó készítmények alkalmasak az emberekre és az állatokra káros mikroorganizmusok fejlődésének a gátlására és/vagy a káros növényzet irtására vagy növekedésének a visszaszorítására.

Az (I) általános képletű vegyületek mikrobiellenes hatása lehetővé teszi ezek alkalmazását baktériumfertőzésben szenvedők kezelésére. A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek gyógyszerkészítmények formájában jól felhasználhatók gram-pozitív és gram-negatív baktériumok által fertőzött betegek kezelésére.

Az (I) általános képletben megadott „1—4 szén-

atomos alkilcsoport” megjelölés metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoportra vonatkozik. Az előnyös 1—4 szénatomos alkilcsoport a metilcsoport.

A leírásban használt „1—4 szénatomos alkoxi-csoport” metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izo-propoxi-, n-butoxi-, terc-butoxi-csoportot és hasonló csoportokat jelöl.

A „halogén” és „halogénatom” megjelölés fluor-, klór-, bróm vagy jódatomra vonatkozik.

A „szerves vagy szervetlen kation” megjelölés ellen-ionokra vonatkozik a karboxilát-anion vagy a karboxilát-sói számára. Az ellen-ionok az alkálifémek és alkáliföldfémek, így a lítium, nátrium, kálium, bárium és kalcium ionjai, az ammóniumion, valamint a szerves kationok, így a dibenzilammónium-, a benzilammónium-, a 2-hidroxi-etilammónium-, a bisz(2-hidroxi-etil)-ammónium-, a fenil-etil-benzilammónium-, a dibenzil-etilén-díammónium- és hasonló kationok lehetnek. További ide sorolható kationok a prokain, kinin és az N-metil-glukozamin protonozott alakja és a bázikus aminosavak, így a glicin, ornitin, hisztidin, fenil-glicin, lizin és az arginin protonozott formái. Ezen túlmenően valamely karbonsav és egy amin reakciójából képződő vegyület bármely ikerion (zwitterion)-formája is beletartozik ebbe a körbe. Egy előnyös kation a karboxilát-anion számára a nátrium-kation.

A „gyógyszerészetileg elfogadható só” megjelölés olyan sókat jelent, amelyek tartalmazzák a fent említett szerves és szervetlen kationokat. Ezenkívül a megjelölés kiterjed olyan sókra is, amelyeket szokásosan, szabványos sav-bázis reakciók útján, kapunk, így ha bázikus csoportok és szerves vagy szervetlen savak reagálnak egymással. Ilyen savak a hidrogénklór, kénsav, foszforsav, ecetsav, szukcinsav, citromsav, tejsav, maleinsav, fumar-sav, palmitinsav, kolasav, pimelinsav, nyálkasav, D-glutaminsav, D-kamforsav, glutársav, futálsav, borkósav, laurinsav, sztearinsav, szalicilsav, metánszulfonsav, benzolszulfonsav, szorbinsav, pikrinsav, benzoecsav, fahéjsav és hasonló savak.

Az (I) általános képletű vegyületek szolvátok és hidrátok alakjában is létezhetnek. Így ezek a vegyületek kristályosodhatnak hidráttal vagy egy vagy több molekula anyalúgként használt oldószerrel. Az ilyen vegyületek szolvátjainak és hidrátjainak az előállítása szintén a találmány körébe tartozik.

Ezenkívül az (I) általános képletű vegyületek sóinak is lehetnek hidrátjai, szolvátjai.

Az (I) általános képletű vegyületek, illetve sóik előnyös csoportját alkotják azok a származékok, amelyekben R_1 és R_2 bármelyike

—COOR,

általános képletű csoport, amelyekben R , nátrium- vagy hidrogénatom vagy allilcsoport.

A fenti n. gyon előnyös vegyületek e csoportjának a képviselői például a következő vegyületek:

2,3-di (alliloxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0]-okta-2-én,
8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0]-okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó,
2,3-di (alliloxi-karbonil)-4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0]-okta-2-én,
4,4-difenil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0]-okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó,
2,3-di (alliloxi-karbonil)-4,4-difenil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0]-okta-2-én,

4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó,
 2,3-di(allyloxi-karbonil)-4,4-di(etil-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-2-én,
 4,4-di(etoxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó-monohidrát,
 2,3-di(allyloxi-karbonil)-4(R,S)-[2-(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-2-én,
 4(R,S)-[2-(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó,
 2,3-di(allyloxi-karbonil)-4(R,S)-[3-(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-2-én és
 4(R,S)-[3-(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó.

Más nagyon előnyös képviselők azok a származékok, amelyekben R_1 hidrogénatom és R_2 egy



10

általános képletű csoport, amelyben R_q jelentése hidrogénatom, nátrium-kation vagy allylcsoport. E nagyon előnyös csoport képviselői például a következők:

3-(allyloxi-karbonil)-4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-2-én,
 4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-2-én-3-karbonsav-Na só.

További nagyon előnyös vegyületek azok a származékok, amelyekben R_1 jelentése egy



20

tom, nátrium-kation vagy allylcsoport, R_2 egy



általános képletű csoport, amelyben R_q hidrogén-

csoport, míg R_3 és R_4 megegyezik egymással és jelentésük hidrogénatom. Ennek a csoportnak a képviselői például a következő vegyületek:

2-(allyloxi-karbonil)-3-(metoxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-2-én és a
 3-(metoxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-2-én-2-karbonsav-nátriumsó.

Előnyös vegyület továbbá a

2-(benziloxi-karbonil)-3-(trifluor-metil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-2-én.

A gyógyszerészeti készítmények előállításuk ismertetésére az alábbiakban kerül sor.

Az (I) általános képletű biciklusos pirazolidinon-származékok előállítását két eljárásváltozat szerint végezzük, egyiknél maga az eljárásváltozat, másikkal a kiindulási anyag előállítása 1,3-dipoláros cikloaddíciós reakció útján történik. A b) változat szerint valamely helyettesített acetilén reagáltatunk egy dipollal („ilid”) és így 2,3-telítetlen biciklusos pirazolidinon-gyűrűrendszert kapunk. Az a) eljárás változat kiindulási anyagának előállítása során valamely helyettesített etilént a egy iliddel reagáltatunk és 2,3-telített pirazolidinon-gyűrűrendszerhez jutunk. A 2,3-telített rendszert ezután valamely nem-nukleofil bázissal reagáltatjuk és így a 2,3-telített rendszert kapjuk.

A b) eljárás szerinti cikloaddíciós reakciót az 1) reakcióvázlat szemlélteti (például valamely ilidet egy helyettesített acetilénnel reagáltatunk).

Az 1) reakcióvázlaton — a rövidség kedvéért — az (I) általános képletet a lehetséges két 2,3-regioizomer reakcióterméknek csak az egyikét tünteti fel. Az 1) reakcióvázlat szerinti módszerrel az ellentétes 2,3-regioizomert és a két regioizomert egyet is előállíthatjuk.

Az 1) reakcióvázlaton feltüntetett vegyületek R_1 , R_2 , R_3 és R_4 helyettesítői az (I) általános képletnél megadottakkal egyeznek. A reakció kivitelezésénél előnyösen akkor járunk el, ha az R_3 és R_4 savas csoportok bármelyikét megvédjük. Ilyen savas csoportot például a karboxil-csoport. Előnyös, ha a karboxil-csoport, védjük.

A reakciót protonmentes oldószerekben hajtjuk végre. Ilyen oldószerek például a klórozott szénhidrogének, az aromás szénhidrogének és az alkil- vagy aromás ciano-oldószerek. Az előnyös oldó-

szerek a fenti reakcióhoz a diklór-metán, az acetónitril és az 1,2-diklór-etán.

A reakció kivitelezésénél alkalmazott hőmérséklet nem kritikus, de előnyös, ha a reakciót szobahőmérséklettel az oldószer visszafolytatási hőmérsékletéig terjedő hőmérséklettartományban hajtjuk végre. Abban az esetben, ha R_3 és R_4 hidrogénatom, akkor az előnyös hőmérséklet az oldószer visszafolytatási hőmérséklete. Az R_3 és R_4 szubsztituensek bármely más kombinációja esetén az előnyös hőmérséklet a szobahőmérséklet körül van.

A reakció szokásosan körülbelül 1 óra és 168 óra közötti időtartam alatt játszódik le. A legkedvezőbb reakcióidőt úgy állapítjuk meg, hogy hagyományos módszerekkel, így kromatográfiásan követjük a reakció előrehaladását (vékonyréteg-kromatográfiás, nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás vagy oszlop-kromatográfiás módszerrel) vagy spektroszkópiás módszerekkel (így infravörös spektroszkópiás, mágneses magrezonanciás és tömegspektrometriás módszerrel vagy a két módszer kombinációjával).

A reakcióban résztvevő anyagokat szokásosan sztöchiometrikus mennyiségben — 1:1 ilid/acetilén arányban — alkalmazzuk. Természetesen bármelyik reagenst feleslegben is használhatjuk. Az előnyös az, ha az acetilén-reagens kis feleslegben van jelen, az előnyös acetilén/ilid-arány 2:1. A reagenseket bármilyen sorrendben adagolhatjuk.

A cikloaddíciós reakcióban a regiofajlagosság előre nem határozható meg. Az ilid és az acetilén sztereokémiai és elektronikus tulajdonságainak és a különböző reakciókörülményeknek a befolyása nem mutatható ki világosan a reakció regiofajlagosságára. A reakcióban rendszerint a 2,3-regio-

izomer termékek elegyeinek széles változata keletkezik.

A második eljárásváltozat a biciklusos pirazolidinon-származékok szintézisének két egymást követő lépéséből a második lépés. Az első lépésben valamely 1,3-dipolt (ilid) reagáltatunk egy 2-(alkil- vagy aril-szulfonil)-1-(helyettesített vagy helyettesítetlen)-karboxi-etilén-résszel. A második lépésben az (alkil- vagy aril)-szulfonsav elemeit eltávolítjuk a 2,3-dihidro- („telített rendszer”)-biciklusos-pirazolidinon-gyűrűrendszerből egy nem-nukleofil bázissal és így a megfelelő 2,3-telített rendszeret kapjuk. A cikloaddíciós reakció második módszerét a 2) reakcióvázlat mutatja be.

A 2) reakcióvázlaton megadott vegyületekben R_3 és R_4 jelentése az 1) reakcióvázlaton megadottakkal egyezik. R_1 és R_2 jelentése ugyancsak egyezik az 1) reakcióvázlatnál megadottakkal. Az „-SO₂Y” csoport alkil- vagy aril-szulfonil-csoportot képvisel. A 2. lépés szerinti reakció kivitelezésénél előnyösen megvédjük az R_3 , R_4 savas csoportokat.

A 2) reakcióvázlat 1. lépésénél a cikloaddíciós reakció regiofajlagossága olyan, hogy a 3-(alkil- vagy aril-szulfonil)-regioizomer keletkezik döntően termékként. Így a második cikloaddíciós reakció módra használható, hogy olyan vegyületeket állítsunk elő, amelyek helyettesített metilcsoporttal rendelkeznek R_2 -nél.

Az oldószer, hőmérséklet, reakcióidő és az adagolás rendje a 2) reakcióvázlat szerinti cikloaddíciós reakcióra hasonlóak az 1) reakcióvázlaton bemutatott cikloaddíciós reakció analógjaihoz. A reakció szokásos sztöchiometriája olyan, hogy 1:1 arányban alkalmazzuk az ilidet és az etilén-reagenst. Ebben az esetben is mód van azonban bármelyik reagensnek feleslegben való használatára.

A 2. lépés eltávolító reakciójánál a 2) reakcióvázlat esetén az előnyös oldószer a diklór-metán. Az eltávolítást -78°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezzük. Valamely nem-nukleofil bázist, így 1,8-diazabicyklo [5.4.0] undec-7-én-t („DBU”) vagy 1,5-diazabicyklo [4.3.0] non-5-én-t („DBN”) használunk az (alkil- vagy aril)-szulfonsav eltávolítására. A nem-nukleofil bázisból rendszerint feleslegét használunk a „telített rendszer”-hez viszonyítva.

A reakciók és a 2,3-dihidro-biciklo-pirazolidinon-vegyületek, amelyek a 2) reakcióvázlaton szerepelnek, a 728 716. számú USA-beli találmányi bejelentésben is le vannak írva.

A biciklusos pirazolidinon-vegyületek mikrobás hatása továbbnövelhető a molekulán lévő karboxicsoportot védő csoportok eltávolítása útján. Ilyen eltávolítási módszerek jó ismertek a cefalosporin-, penicillin- és a peptidkémiaiban.

Az 1) és 2) reakcióvázlatokon bemutatott cikloaddíciós reakciókhoz felhasználásra kerülő pirazolidinium-ilid kiindulási anyagok a 3) reakcióvázlattal ábrázolt reakciósor szerint állíthatók elő.

A 3) reakcióvázlaton szereplő vegyületek képleteiben R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletnél megadottakkal egyezik.

A 3) reakcióvázlaton az 1. reakció által képviselt ilid-kiindulási anyagok szintézisének az első lépése

abban áll, hogy a benzofenon- N^2 -(β -klór-propionil)-hidrazont („hidrazon”) ciklizáljuk 3-oxo-1-(difenil-metilén)-1,2-pirazolidinon-iliddé („difenil-ilid”). A ciklizálást nátrium-hidrid felhasználásával tetrahidrofuranban végezzük. A reakcióoldatot szobahőmérsékleten keverjük 18 óra hosszat, majd visszafolyatás közben 2 órán át. A hidrazon szintézisét és az 1) reakciólépésre vonatkozó körülményeket E.C. Taylor és társai ismertették a J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 7743–7752. irodalmi helyen.

A 3) reakcióvázlaton bemutatott 2) reakció lépés a difenil hidrolízisére vonatkozik, amely 3-oxo-1,2-diazolidin-p-toluol-szulfonátsót („diazolidin”) eredményez. A difenil-ilidet egy egyenértéknyi p-toluol-szulfonsav-monohidráttal hidrolizáljuk, diklórmetánban és a hidrolízis általában 2 óra alatt végbemegy, ha az elegyet szobahőmérsékleten keverjük. A reakciókörülményeket a 2) reakciólépésre E.C. Taylor és társai írták le a fenti irodalmi helyen.

A pirazolidinium-ilid kiindulási anyag szintézisének utolsó lépését a 3) reakciólépés szemlélteti a 3) reakcióvázlaton. Ennél a reakciónál ketont vagy aldehidet kondenzálunk valamely diazolidinnel és így pirazolidinium-ilidet kapunk. A diazolidint és a ketont vagy aldehidet megfelelő mennyiségben vagy az aldehidet, illetve a ketont feleslegben reagáltatjuk egymással, metanolban, etanolban vagy dimetil-formamidban. Egy vagy két perccel a két reagensnek az oldószerben való kombinálása után szilárd nátrium-hidrogénkarbonátot adunk feleslegben az elegyhez és a keletkező oldatot 1 vagy 2 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Egy más változatban a keton ketálját kondenzáljuk a diazolidinnel, valamely sav jelenlétében. Így például a diazolidin-regenst acetondimetil-acetáttal reagáltatjuk metanolban és utána az oldatot d-10 kámforszulfonsavval kezeljük. Az elegyet 1,5 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük és így dimetil-ilidet kapunk (R_3 és R_4 egyaránt metilcsoport). Abban az esetben, ha R_3 és R_4 egyenástól különbözik, akkor — ahogy a szakterületen ismert — végtermékként E és Z izomerek elegye keletkezik. E reakció során keletkező pirazolidinium-ilidtermékek gyakran további tisztítás nélkül felhasználhatók.

Az 1) és 2) reakcióvázlaton bemutatott eljárásváltozatoknál alkalmazásra kerülő acetilén- és etilén-kiindulási anyagok a szakterületen ismert módszerekkel állíthatók elő. Egyes acetilén- és etilén-kiindulási anyagok szintézisét a példákkal kapcsolatban ismertettjük.

A 3) reakcióvázlaton bemutatott módszereket az 1–7. előállításmódoknál írjuk le.

Az (I) általános képletű vegyületek gátolják egyes patogén organizmusok fejlődését, ahogy ezt szabványos agarlemez-es diffúziós vizsgálatok mutatják. Az I. ábrázlat olyan kísérletek eredményeit mutatja be, amelyek a későbbiekben felsorolásra kerülő vegyületekkel végeztünk. A mikrobiellenes hatást úgy állapítottuk meg, hogy mértük a vizsgált zóna méretét (átmérőjét mm-ben), amelybe a mikroorganizmus fejlődését gátolta a vizsgált vegyület.

I. Táblázat
Baktériumzóna és gombafejlődés-gátlás¹
Agarlemezes diffúziós vizsgálat

Organizmus	Vizsgált vegyület ²									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Staphylococcus aureus X1	15	— ⁴	16	—	10	tr	12	tr	—	—
Bacillus subtilis X12	14	—	13	tr	10	tr	15	tr	—	tr
Bacillus subtilis X12M ³	23	10	18	11	22	14	19	15	—	12
Sarcina lutea X186	19	tr ⁵	25	11	22	10	12	11	—	tr
Bacillus stearothermophilus C451	20	—	27	tr	28	tr	14	14	—	tr
Mycobacterium avium X85	15	—	30	10	25	—	—	15	—	tr
Escherichia coli X161	—	—	tr	—	—	—	tr	—	—	—
Escherichia coli X161M ³	15	—	12	—	13	—	—	tr	—	—
Pseudomonas solanacearum X185	—	—	11	—	tr	—	—	—	—	—
Escherichia coli X580	21	—	30	tr	23	—	18	13	—	tr
Saccharomyces pastorianus X52	—	—	tr	—	—	—	tr	—	—	—
Neurospora crassa 846	14	—	10	—	—	—	13	—	—	—
Trichophyton mentagrophytes A23	11	—	—	—	—	—	23	—	—	—
Candida albicans A26	tr	—	—	—	—	—	tr	—	—	—

A vizsgált mikroorganizmus neve után álló számok és betűk a törzsekre utalnak.

1) A vizsgálandó vegyületeket feloldottuk vízben s 10 mg/ml töménységű szuszpenziót készítettünk. A szuszpenzióba 7 mm átmérőjű korongokat

merítettünk és utána agar-felületre helyeztük azokat; a tenyésztet 24–48 óra hosszat inkubáltuk 25–35°C-on.

2) Az 1–10. számú vizsgált vegyületek a következők voltak:

- 1 = 4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó,
2 = 4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-3-karbonsav-nátriumsó,
3 = 2-fenil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-3-karbonsav-nátriumsó,
4 = 2-fenil-4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-3-karbonsav-nátriumsó,
5 = 2-(metoxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-3-karbonsav-nátriumsó és a megfelelő 2,3-regioizomer
6 = 8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó,
7 = 2-(benziloxi-karbonil)-3-(trifluor-metil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én
8 = 4-(meta-trifluorometil-fenil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó,
9 = 4-(orto-trifluorometil-fenil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó,
10 = 4,4-difenil-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó.

3) Fejlődés minimális tápagon

4) A „—” jel azt mutatja, hogy nem volt észlelhető zóna

5) A „tr” jel azt mutatja, hogy csak nyomokban volt észlelhető zóna

Az (I) általános képletű mikrobaellenes vegyületek egyaránt alkalmazhatók gram-pozitív, gram-negatív és savnak ellenálló baktériumok által okozott fertőzések kezelésére melegvérűeknél.

A mikrobaellenes hatóanyagot készítmények alakjában orálisan, parenterálisan (például intravénán, intramuszkulárisan vagy szubkután) adjuk be vagy topikális kenőcsökként vagy oldatokként alkalmazzuk melegvérűeknél baktériumos fertőzések kezelésére.

Az (I) általános képletű vegyületeket gyógyszerkészítmények alakjában alkalmazzuk általában. Ezek a mikrobaellenes gyógyszerkészítmények jól használhatók gram-pozitív és gram-negatív baktériumok által okozott fertőzések kezelésére. A gyógyszerkészítmények valamely alkalmas vivőanyagot és mikrobaellenes (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaznak.

Orális beadásra alkalmas készítmények (például tabletták és kapszulák) esetén az „alkalmas vivőanyag” megjelölés a szokásos töltőanyagokra vonatkozik. Ilyen anyagok például a kötőanyagok, a

szirup, arabgumi, zselatin, szorbit, tragant, polivinil-pirrolidon (Povidone), metil-cellulóz, etil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, szukróz és a keményítő. További töltő- és vivőanyagok például a kukoricakeményítő, zselatin, laktóz szukróz, mikrokristályos cellulóz, kaolin, mannit, dikalcium-foszfát, nátrium-klorid és az alginsav. A készítmények tartalmaznak még szétesést elősegítő anyagokat, így kroszkarmelloz-nátriumot, mikrokristályos cellulózt, kukoricakeményítőt, nátrium-keményítőt, glikolátot, alginsavat és változtatható nedvesítő szereket, így nátrium-lauril-szulfátot; valamint csúszató anyagokat, így magnézium-sztearátot vagy más fémsztearátokat, sztearinsavat, szilícium-fluoridot, talkumot, viaszokat és koloid szilíciumdioxidot. Illatosító anyagokat, így borsmentát, gaulteria-olajat, cseresznyeillatot adó anyagot és hasonlókat szintén tartalmazhatnak a készítmények. Szükséges lehet színezőanyagok adagolása a gyógyszerkészítményekhez azért, hogy az adagolási formákat esztétikussá tegyük, továbbá, hogy elősegítsük a készítmények megkülönböztethetőségét. A tablettákat ismert módon bevonattal láthatjuk el.

A táblázat szerinti eljárással előállítható vegyületek alkalmazhatók orális beadásra szánt fo-

lyékony készítmények hatóanyagaiként is, amelyek a) vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók vagy szirupok vagy b) száraz porok lehetnek. Ez utóbbiakat vízzel vagy más alkalmas vívőanyaggal elkészítve adhatjuk be a betegnek. Abban az esetben, ha ilyen orális beadásra szánt folyékony készítményeket állítunk elő, akkor az „alkalmas vívőanyag” megjelölés hagyományos adalékanyagokra, így szuszpendáló szerekre, például szorbitra, szirupra, metil-cellulózra, hidroxietil-cellulózra, karboxi-metil-cellulózra, alumínium-sztearát-gélre vagy hidrohalogénezett étolajra, például mandulaolajra, frakcionált kókuszdióolajra, olajészterekre, propilén-glikolra vagy etil-alkoholra; és tartósító anyagokra, így metil- vagy propil-p-hidroxibenzoátokra vagy szorbinsavra vonatkozik.

A gyógyszerkészítmény használható intravénásan is. A mikrobaellenes vegyület valamely vízoldható alakját erre a célra feloldjuk szokásosan alkalmazott intravénás folyadékokban és infúzió útján adagoljuk. Abban az esetben, ha a készítményt intravénásan használjuk, akkor az „alkalmas vívőanyag” megfelelő folyadékokra, így fiziológias sóoldatokra, Ringer-féle oldatra vagy 5%-os dextróz-oldatra vonatkozik.

Intramuszkuláris készítmények készítésére a mikrobaellenes vegyület megfelelő sóformájának (például hidrokloridsójának vagy nátriumsójának) a steril formáját valamely „alkalmas vívőanyag”-gal együtt formázzuk. Ilyen steril formák az olyan sók, amelyeket valamely gyógyszerészeti hígítószemben (például injekció készítésére alkalmas vízben, fiziológias sóoldatban, 5%-os glukózoldatban) oldunk vagy vizes vagy gyógyszerészetiileg elfogadható olajos alapanyagban (például hosszú szénláncú zsírsavészterben, így etil-oleátnban) szuszpendálunk.

Topikális készítmények előállításához „alkalmas vívőanyagok” a hidrofíli vagy hidrofób alapanyagok, ilyenek a kenőcsök, a krémek vagy az oblitók.

Az állatgyógyászati készítményeket, amelyek az (I) általános képletű vegyületeket tartalmaznak hatóanyagként, a háziállatok takarmányába vagy az ivóvizébe keverhetjük és így adjuk be azokat az állatoknak. Más változatban a hatóanyagokat intravénás készítményekként adjuk be az állatoknak „alkalmas vívőanyagokkal”, így hosszú hatásidejű vagy gyorsan felszabaduló készítmények állíthatók elő.

Az (I) általános képletű mikrobaellenes vegyületeket használhatjuk felületi fertőtlenítőszerként hatóanyagaiként is. Olyan oldatok, amelyek csekély mennyiségben, így 0,1 súlyszázalékban, tartalmaznak a mikrobaellenes vegyületet, hatásosak fertőtlenítési célokra. Az ilyen oldatok tartalmazhatnak még detergenset vagy más tisztító anyagokat is. Ezek az oldatok használhatók bizonyos tárgyak, így üvegáruk, fogászati és sebészeti műszerek, valamint felületek, így falak, padlózat és aszfaltok tisztítására, ahol sterilis körülmények fenntartására van szükség, például kórházakban, ételkészítő helyiségekben és hasonló helyeken.

Az (I) általános képletnek megfelelő mikrobaellenes vegyületek formázhatók egységadózisokként is, mégpedig steril fiolákban, steril műanyagtas-

kokban, amelyek nyílással ellátott válaszfalat tartalmaznak, vagy steril, hermetikusan zárt ampullákként. A mikrobaellenes vegyületek vagy a megfelelő gyógyszerészetiileg elfogadható sóik lehetnek száraz prokéként, illetve kristályos vagy liofilizált alakban is. A mikrobaellenes hatóanyag mennyisége az egységadózisokban körülbelül 250 mg-tól körülbelül 10 g-ig terjedhet.

Az (I) általános képletnek megfelelő mikrobaellenes hatóanyag „gyógyászatiilag hatásos mennyisége” körülbelül 3,5 mg-tól körülbelül 50 mg-ig terjed testsúly-kilogrammonként. Ez a mennyiség felnőtt humánbeteg számára összesen általában körülbelül — 1 — 27 g naponta.

A találmány kiterjed gram-pozitív és gram-negatív organizmusok által okozott fertőző betegségekben szenvedők gyógyítására vagy a betegség visszaszorítására is. A módszer abban áll, hogy az ilyen betegségekben szenvedőknek az (I) általános képletnek megfelelő mikrobaellenes vegyületek hatásos mennyiségét adjuk be. A napi adag felnőtt humánbeteg számára ennél a módszernél 1—12 g körül van.

Az antibiotikumot naponta egy adagban vagy több adagra osztva adhatjuk be a betegnek. A kezelési idő hosszabb időre, például néhány napra vagy két — három hétre is kiterjedhet. Az adagonként beadott mennyiség vagy a teljes hatóanyagmennyiség számos tényezőtől függ. Ilyen tényezők a fertőzés természete és komolysága, a beteg kora és általános egészségi állapota, a beteg töröképessége a mikroorganizmussal szemben és érzékenysége az antibiotikumra.

Az (I) általános képletű vegyületek jó herbicid hatást is mutatnak különböző gyomnövények ellen. Ezek a hatóanyagok főként kikelés előtti alkalmazásban kerülnek felhasználásra herbicid készítmények alakjában. A herbicid készítményeket vetés előtt visszük be a talajba tárcsázással vagy boronálással. Más változatban a találmány szerinti készítményeket a talaj felületére vihetjük rá a haszonnövénymagok elvetése után, de a gyomnövénymagok kikelése előtt. Ez utóbbi esetben a készítményeket öntözéssel mossuk be a talajba vagy az eső hatására jutnak a talajba a herbicid készítmények.

A herbicid készítmények az (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét, azaz a gyomnövények fejlődését akadályozó mennyiséget és valamely mezőgazdaságban elfogadható vívőanyagot tartalmaznak. Ilyen készítmények a permetezhető szerek (például a nedvesíthető porok, az emulgeálható koncentrátumok vagy a szárazon ömleszthető formák), továbbá a szórható porkészítmények vagy a szilárd granulátumok. A mezőgazdaságilag elfogadható vívőanyagok e készítmények előállításához jól ismertek a szakterületen. Az (I) általános képletű vegyületek fejlődést akadályozó mennyisége általában 0,56 kg-tól 16,8 kg-ig terjed hektáronként. Az előnyös mennyiség körülbelül 0,28—8,96 kg/ha.

Az (I) általános képletű vegyületek herbicid hatását a következő meglegházi összehasonlító kísérletekkel állapítottuk meg. A herbicid hatást különböző alkalmazási mennyiségeknél ismételt meglegházi kísérletekben vizsgáltuk különböző növényfajták esetén. Néhány gyomnövényt és egy

haszonnövényt használtunk a vizsgált vegyületek herbicid hatásának és szelektivitásának meghatározásához. A hatóanyagokat a vizsgálathoz úgy formáztuk, hogy a vegyületet feoldottuk oldószerben, így Toximul R-t és Toximul S-t (anionos és nemionos felületkaktív anyagok keveréke) tartalmazó 1:1 t/t arányú aceton/etanol-elegyben. Az oldószer/hatóanyag-oldatot ionmentesített vízzel hígítottuk és kikelés előtt rápermeteztük a bevetett talajra. A kikelés előtti kezelést egy nappal az elvetés után végeztük.

A kezelés után a talajt és a magokat tartalmazó edényeket melegházba vittük és szükség szerint öntöztük. Az értékelést 10–13 nappal végeztük a kezelés után a kezeletlen kontrollnövényekhez viszonyítva. A herbicid hatás mértékét, amelyet a herbicid hatóanyag a kezelt növényekre gyakorolt, 1–5 skála szerint jelöltük. Ennél a skálánál „1” azt jelenti, hogy nem történt károsodást, „2” gyenge károsodást, „3” mérsékelt károsodást, „4” komoly károsodást és „5” teljes növénypusztulást

jelent vagy azt jelenti, hogy a magok nem keltek ki. A növényeknél észlelt károsodások típusát a következőkben kód-betűkkel jelöljük:

- 5 A = levélhullás
B = perzselődés
C = klorózis
D = pusztulás
E = epinasztia
F = formaváltozás
10 G = sötétzöldre válás
I = fokozott növény-növekedés
L = helyi nekrozis
N = csírázás nem történt
P = vörös pigmentesedés
15 R = csékelymértékű csírázás
S = törpenövés
U = nem osztályozott károsodás

20 A kikelés előtti herbicid hatás eredményeit 8,96 kg/ha hatóanyagfelhasználás esetén a II. táblázatban foglaljuk össze.

II. Táblázat
Kikelés előtti herbicid hatás

Vegyület ¹	Kísérleti növények									
	Vasvirág	Vadzeb	Paradi-csom	Kakas-lábfű	Mustár	Ujjas-muhar	Disznó-paréj	Selyem-perje	Ecset-pázsit	Kerti folyondár
A	1	1	4BS	2BS	4BS	1	4RS	5D	4BS	4BS
B	3BS	4BS	4BS	2BS	4BS	2B	5D	5D	5D	4BS

¹ Vizsgált vegyületeket A és B betűkkel jelöltük. Ezek a következők:

A = 4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó

B = 4-[2-(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó

A következő példák a találmány további bemutatására szolgálnak, de a találmány köre nem korlátozódik csupán a példákban bemutatott megoldásokra.

Az előállításmódokban és a példákban szereplő mágneses magrezonancia-, tömegspektrum-, infravörös-spektrum-, ultraibolyaspektrum-, elemalízis és nagyteljesítményű folyadék-kromatográfiás, eredmények megadásánál a rövidítések sorra: N. M. R., N. s., i. r., u. v., anal. és HPCL. Ezek közül az i. r. spektrumoknál az adszorpciós maximumok közül csak azokat adjuk meg, amelyek fontosak.

A THF és DMF rövidítések tetrahidrofuranra és dimetilformamidra vonatkoznak.

Az N. M. R. spektrumokkal kapcsolatban a következő rövidítéseket használjuk: „s” singlet, „d” doublet, „br. s” széles singlet, „br. d” széles doublet, „t” triplet, „q”, quarte, „m” multiplet és „dm” multiplet-duoblet. „J” a kapcsolási állandót jelzi Hertz-ben. „DMSO-d₆” olyan dimetil-szulfidot jelöl, ahol valamennyi protont deutérium helyettesíti.

Az N. M. R. spektrumokat Varian Associates EM-390 90 MHz vagy T-60 MHz készüléken, Jeol FX-90 Q90 MHz készüléken vagy egy Brüker Corp. 270 MHz készüléken kaptuk. A kémiai eltolódásokat δ értékekben fejezzük ki (ppm, etrametil-szilán). A deszorpciós tömegspektrumokat egy Variant-MAT 731 spektrométeren mértük. A tömegspektrumok mérésére egy CEC 21—

110 készüléket használtunk. Az infravörös spektrumokat egy Perkin-Elmer 281 készüléken kaptuk. Az ultraibolya spektrumok mérésére egy Cary 118 készüléket használtuk, míg a vékonyrétegekromatográfiás méréseket E. Merck szilikagél lapokon viteleztük ki.

1. előállításmód 3-oxo-1,2-diazolidin-p-toluol-szulfátsó

5 g (körülbelül 19 mmól) 3-oxo-1-(difetil-metilén)-1,2-pirazolidinium-ilidet feloldunk 100 ml metilén-kloridban. A keletkező oldathoz hozzáadunk 19 mmól p-toluon-szulfonsav-monohidrárt és az egészet 2 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. A képződött csapadékot szűrőssel összegyűjtjük és vákuumban szárítjuk 3 Å méretű molekulaszitán és így közelítően 1,9 g 3-oxo-1,2-diazolidin-p-toluol-szulfonátsót kapunk.

N. M. R. (90 MHz, DMSO-d₆): δ 8,8 (br. s, 3), 7,4 (d, 2, J = 8), 7,0 (d, 2, J = 8), 3,64 (t, 2, J = 8), 2,5 (t, 2, J = 8), 2,20 (s, 3); i. r. (KBr): 1750 cm⁻¹; M. s.: M⁺ = 258.

2. előállításmód 3-oxo-1-metilén-1,2-pirazolidinium-ilid-dimer

25,8 g (0,1 mmól) 3-oxo-1,2-diazolidint feloldunk 200 ml metanolban. Ezután 10,2 g (0,125

mmól 37%-os) vizes formaldehidet, majd 1 perccel később 20 g szilárd nátrium-hidrogénkarbonátot adunk az oldathoz. A keletkező elegyet szobahőmérsékleten keverjük 45 percig, utána szűrjük és az anyalúgokat vákuumban betöményítjük. Az oldószert azeotrópos desztillációval izopropanol (3×500 ml) használata mellett eltávolítjuk, majd a maradékot vákuumban szárítjuk. A keletkező koncentrátumot 600 ml metilén-kloridban 2 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük, szűrjük és vákuumban betöményítjük. Ily módon 6,4 g anyagot kapunk színtelen szilárd anyag alakjában, amely a 3-oxo-1-metilén-1,2-pirazolidinium-ilid-dimer.

Kitermelés 5%.

N.M.R. (90 MHz, CDCl_3): δ 4,7 (s, 4), 3,46, (t, 4, $J = 7$), 2,56 (t, 4, $J = 7$); i.r. (CHCl_3): 1700 cm^{-1} ; M.s.: $M^+ = 196$.

3. előállításmód

3-oxo-1-(dimetil-metilén)-1,2-pirazolidinium-ilid

1,29 g (5 mmól) 3-oxo-1,2-diazolidin-p-toluol-szulfonát-sót szuszpendálunk 10 ml etanolban. A szuszpenzióhoz hozzáadunk 0,5 ml acetont és a keletkező oldatot 1 percig keverjük. Ezután 1 g szilárd nátrium-hidrogénkarbonátot adunk az elegyhez és a keletkező oldatot szobahőmérsékleten keverjük 45 percig. Az oldatot szűrjük és a szűrőpogácsát dietiléterrel mossuk, majd a szűrletet vákuumban betöményítjük. Ily módon 570 mg szilárd terméket kapunk, amely 3-oxo-1-(dimetil-metilén)-1,2-pirazolidinium-ilid.

N.M.R. (60 MHz, CDCl_3): δ 4,1 (t, 2, $J = 8$), 2,6 (t, 2, $J = 8$), 2,24 és 2,15 (2x a, 6); M.s.: $M^+ 126$; Op. 115–125 °C

4. előállításmód

3-oxo-1-(difetil-metilén)-1,2-pirazolidinium-ilid

10,04 g (35 mmól) benzofenon- N^2 -(β -klór-propionil)-hidrazont feloldunk 110 ml THF-ben. Az oldathoz hozzáadunk 1,52 g (35 mmól, 55%-os olaj) nátrium-hidridet adagokban. A keletkező elegyet 18 óra hosszat szobahőmérsékleten, utána visszafolyatás közben 2 óra hosszat, keverjük, lehűtjük és vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban betöményítjük. Az oldószert azeotróposan ledesztilláljuk toluollal vákuumban és így 5 g sárga színű szilárd anyagot kapunk, amely a 3-oxo-1-(difetil-metilén)-1,2-pirazolidinium-ilid.

N.M.R. (60 MHz, CDCl_3): δ 8,1–7,1 (m, 10), 4,13, (t, 2, $J = 8$), 3,64 (t, 2, $J = 8$).

5. előállításmód

3-oxo-[bisz-(etoxi-karbonil)-metilén]-1,2-pirazolidinium-ilid

10 g (38,75 mmól) 3-oxo-1,2-diazolidin-p-toluol-szulfonát-sót feloldunk 100 ml DMF-ben. Ezután

5,9 (38,75 mmól) dietiloxtomalonátot adunk az oldathoz molekulaszita jelenlétében (3 Å, 39g). A keletkező oldatot 2 óra hosszat keverjük, utána 7,75 g szilárd nátrium-hidrogénkarbonátot adunk hozzá és a keletkező oldatot 2,5 óra hosszat keverjük. Ezután 80 ml vizet és 80 ml metilén-kloridot adunk a reakcióoldathoz, a molekulaszitát szűrővel elkülönítjük és metilén-kloriddal mossuk. A molekulaszita mosására használt metilén-kloridot egyesítjük a reakcióoldattal, a rétegeket szétválasztjuk és a vizes réteget 1000 ml metilén-kloriddal mossuk. A szerves réteget magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a metilén-kloridot vákuumban eltávolítjuk. A DMF-et rövid úton ledesztilláljuk és a terméket vákuumban szárítjuk. Ily módon 3,6 g 3-oxo-1-[bisz (etoxi-karbonil)-metilén]-1,2-pirazolidinium-ilidet kapunk. Kitermelés 38,3%.

N.M.R. (90 MHz, CDCl_3): δ 4,92 (t, 2, $J = 8$), 4,42 és 4,36 (2x q, 4, $J = 7$), 2,84 (t, 2, $J = 8$), 1,28 és 1,36 (2x t, 6, $J = 9,7$); i.r. (CHCl_3): 1739, 1710 cm^{-1} ; M.s.: $M^+ = 242$; Analízis a $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_2$ képletre számítva: Számított: C 49,58; H 5,83; N 11,56% Talált: C 49,31; H 5,62; N 11,34% Op. 85–89 °C.

6. előállításmód

3-oxo-1-[2-(trifluor-metil)-fenil-metilén]-1,2-pirazolidinium-ilid

2,58 g (10 mmól) 3-oxo-1,2-diazolidin-p-toluol-szulfonát-sót feloldunk 15 ml abszolút etanolban és hozzáadunk 1,74 g (10 mmól) 2-(trifluor-metil)-benzaldehydet. A keletkező elegyet 1 percig keverjük és utána hozzáadunk 2 g szilárd nátrium-hidrogénkarbonátot. A kapott elegyet szobahőmérsékleten keverjük 45 percig, utána szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot 200 ml metilén-kloridban felvesszük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban betöményítjük. Ily módon 2,22 g 3-oxo-1-[2-(trifluor-metil)-fenil-metilén]-1,2-pirazolidinium-ilidet kapunk 91%-os kitermeléssel.

N.M.R. (CDCl_3 , 90 MHz): δ 9,35 (br, 1, $J = 7$), 7,3 (m, 4), 4,60 (t, 2, $J = 8$), 2,2 (t, 2, $J = 8$); M.s.: $M^+ = 242$; i.r. (CHCl_3): 1687 cm^{-1} .

7. előállításmód

3-oxo-1-[3-(trifluor-metil)-fenil-metilén]-1,2-pirazolidinium-ilid

2,58 g (10 mmól) 3-oxo-1,2-diazolidin-p-toluol-szulfonát-sót feloldunk 20 ml DMF-ben és az oldathoz hozzáadunk 1,74 g (10 mmól) 3-(trifluor-metil)-benzaldehydet. A keletkező oldatot 1 percig keverjük, utána hozzáadunk 2 g szilárd nátrium-hidrogénkarbonátot és az elegyet további 30 percig keverjük szobahőmérsékleten. A keletkező reakcióoldatot 150 ml vízzel hígítjuk és az oldatot metilén-kloriddal extraháljuk, majd a szerves kivonatokat vákuumban betöményítjük, a maradékot 200 ml toluolban oldjuk és utána az oldatot váku-

umban bepároljuk. Ily módon szintelen szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot dietil-éterrel trituraljuk, szűrőssel elkülönítjük és éjszakán át vákuumban szárítjuk. Ily módon 2,08 g 3-oxo-1-[3-(trifluor-metil)-fenil-metilén]-1,2-pirazolidinium-ilidet kapunk.

N.M.R. (CDCl_3 , 90 MHz: β 8,66 (d, 1, $J = 7$), 8,32 (br, s, 1), 7,6 (m, 2), 7,16 (s, 1), 4,6 (t, 2, $J = 7$), 2,8 (t, 2, $J = 7$).

M.s.: $M^+ = 242$;

i.r. (CHCl_3): 1864, 1594 cm^{-1} ;

U.V. (95%-os etanol) $\lambda_{\text{max}} = 342$ ($\epsilon = 27\,800$), 329 ($\epsilon = 28\,400$).

Analízis a $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$ képletre:

Számított: C 54,55; H 3,75; N 11,57; F 23,53%

Talált: C 54,77; H 3,49; N 11,72; F 23,38%
Op. 166–168 °C.

8. előállítás mód

(2R, 3S)- és (2S, 3R)-2-(alliloxi-karbonil)-3-(p-toluol-szulfonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én

1,5 g (12,9 mmól) 3-oxo-1-metilén-1,2-pirazolidinium-ilid-dimert, 3,35 g (12,6 mmól) (p-toluol-szulfonil)-akrilsav-allitésztert és 1,2-diklór-etánt (35 ml) elegyítettünk és az elegyet visszafolyatás közben melegítjük argongázban 8 óra hosszat. Ezután a reakcióoldatot csökkentett nyomáson betöményítjük és szilikagél oszlopon kromatografáljuk. Az eluálást 0–50% etilacetátot tartalmazó hexánnal végezzük az etil-acetát mennyiségének fokozatos növelése közben. A kromatografálás eredményeként a 2-(alliloxi-karbonil)-3-(p-toluol-szulfonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én 2R, 3S és 2S, 3R-sztereoizomerjeinek az elegyet kapjuk.

N.M.R. (90 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 2), 7,28 (d, 2), 5,90–5,40 (m, 1), 5,30–5,0 (m, 2), 4,88 (d, 1), 4,6–4,3 (m, 1), 4,46 (d, m, 2), 3,8–2,5 (m, 6), 2,48 (s, 3).

1. példa

2,3-di (alliloxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én

196 mg (1 mmól) 3-oxo-1-metilén-1,2-pirazolidinium-ilid-dimert, 388 mg (2 mmól) butil-1,4-dikarbonsav-diallil (észtert) és 5 ml acetonitril elegyítettünk és az elegyet 3 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük. Ezután a reakcióoldatot szobahőmérsékletre hűtjük és a képződött kismennyiségű csapadékot szűrőssel elkülönítjük. A szűrletet vákuumban betöményítjük és így 590 mg sárgaszínű olajat kapunk. A sárgaszínű olajat vékonyrétegkromatográfiás lapokon kromatografáljuk és az eluálást 1:1 arányú hexán/etil-acetát-eleggyel végezzük. Ily módon 270 mg 2,3-di-(alliloxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-ént kapunk 46%-os kitermeléssel.

N.M.R. (90 MHz, CDCl_3): δ 6,1–5,7 (m, 2), 5,6–5,1 (m, 4), 4,84 (dm, 2, $J = 6$), 4,64 (dm, 2,

$J = 6$), 4,15 (s, 2), 3,20 (t, 2, $J = 7$), 2,95 (t, 2, $J = 7$);

M.s.: $M^+ = 292$; u.v. (metanol): $\lambda_{\text{max}} = 340$ ($\epsilon = 3900$); i.r. (CHCl_3): 1749, 1731, 1705 cm^{-1} .

2. példa

8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó

18 mg (0,07 mmól) trifenil-foszfint és 81 mg (0,07 mmól) tetrakis [trifenil-foszfint]-palládium (0)-t szuszpendálunk 5 ml acetanban. A szuszpenzióhoz ezután hozzáadjuk 745 mg (4,5 mmól) nátrium-2-etil-hexanoát 5 ml acetonnal készített oldatát. Az elegyet körülbelül 1 percig keverjük, majd 690 mg (2,36 mmól) 2,3-di-(alliloxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én 10 ml acetonnal készített oldatát adjuk hozzá és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 2 óra hosszat. A keletkező csapadékot szűrőssel összegyűjtjük nitrogénpárna alatt és vákuumban szárítjuk. Ily módon 580 mg 8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsót kapunk.

N.M.R. (90 MHz, D_2O): δ 3,82 (s, 2, C-4 proton); 3,30 (t, 2, $J = 7$), 2,80 (t, 2, $J = 5$); u.v. (metanol): $\lambda_{\text{max}} = 335$ ($\epsilon = 3600$); i.r. (KBr): 1671, 1646, 1635, 1624, 1594, 1580 cm^{-1} .

3. példa

2,3-di (alliloxi-karbonil)-4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én

800 mg (4,1 mmól) butil-1,4-dikarbonsav-diallilésztert, 5 ml metilén-kloridot és 520 mg (4,1 mmól) 3-oxo-1-(dimetil-metilén)-1,2-pirazolidinium-ilid elegyítettünk és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 3 napig. A reakcióoldatot ezután vákuumban betöményítjük és sárgaszínű olajat kapunk. Az olajat kromatografáljuk preparatív skálán (2 mm vastag) vékonyrétegkromatográfiás lapokon. Az eluálást 1:1 arányú hexán/etil-acetát-eleggyel végezzük. Három eluálás 600 mg 2,3-di (alliloxi-karbonil)-4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-ént eredményez. Kitermelés 45%.

N.M.R. (90 MHz, CDCl_3): δ 6,1–5,6 (m, 2), 5,4–5,1 (m, 4), 4,70 (dm, 2, $J = 6$), 4,62 (dm, 2, $J = 6$), 3,20 (t, 2, $J = 7$), 2,76 (t, 2, $J = 7$), 1,4 (s, 6);

M.s.: $M^+ = 320$; u.v. (metanol): $\lambda_{\text{max}} = 355$ ($\epsilon = 8400$), 220 ($\epsilon = 9000$);

i.r. (CHCl_3): 1751, 1702 cm^{-1} .

Analízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ képletre:

számított: C 59,99; H 6,29; N 8,74%

talált: C 59,96; H 6,24; N 8,62%

4. példa

4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó

39 mg (0,15 mmól) trifenil-foszfint feloldunk 5

ml acetonnal és 173 mg (0,15 mmól) tetrakis[trifenil-foszfín]-palládium (O)-t adunk az oldathoz. Ezt követően 1,66 g (10 mmól) nátrium-2-etilhexanoát 10 ml acetonnal készített oldatát, majd 1,6 g (5 mmól) 2,3-di (alliloxi-karbonil)-4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én 10 ml acetonnal készített oldatát adjuk az oldathoz és az egészet szobahőmérsékleten keverjük 2 óra hosszát. A keletkező csapadékot szűrővel összegyűjtjük és először vákuumban szobahőmérsékleten, majd 40 °C-on vákuumban 3 óra hosszát szárítjuk. A csapadékot 100 ml desztillált vízben oldjuk, majd metilén-kloriddal és éterrel mossuk, utána pedig liofilizáljuk. Ily módon 1,25 g 4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriúmsót kapunk.

N.M.R. (90 MHz, D₂O): δ 3,50 (t, 2, J = 7), 3,10 (t, 2, J = 7), 1,56 (s, 6);
u.v. (víz): $\lambda_{\max}$ = 310 (ϵ = 4100);
i.r. (KBr): 1684, 1629, 1610, 1576 cm⁻¹.

5. példa

2,3-di (alliloxi-karbonil)-4,4-difenil-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én

776 mg (4 mmól) butin-1,4-dikarbonsav diallilszter, 1,0 g (4 mmól) 3-oxo-1-(difenil-metilén)-1,2-pirazolidinium-ildet és 5 ml metilén-kloridot elegyítünk és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 4 napon át, majd vákuumban betöményítjük. A koncentrátumot 3×5 ml abszolút etanollal trituráljuk 0 °C-on és vákuumban szárítjuk. Ily módon 1,33 g 2,3-di (alliloxi-karbonil)-4,4-difenil-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-ént kapunk 75%-os kitermeléssel.

N.M.R. (90 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (m, 10, aromás protonok), 6,2–4,9 (m, 6, az allil-csoport telítetlen C atomjának protonjai), 4,84 (m, 2, az allil-csoport C–1 protonjai az R₁ csoportokban), 4,45 (m, 2, az allil-csoport C–1 protonjai az R₂ csoportban), 2,66 (m, 4, C–6 és C–7 protonok).

M.s.: M⁺ = 444;

u.v. (metanol): $\lambda_{\max}$ = 350 (ϵ = 5450), 237 (ϵ = 10000). i.r. (CHCl₃): 1749, 1710 cm⁻¹.

Analízis a C₂₆H₂₄N₂O₃ képletre:

számított: C 70,26 H 5,44; N 6,30%

talált: C 70,50; H 5,49; N 6,40%

6. példa

4,4-difenil-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriúmsó

58 mg (0,05 mmól) tetrakis[trifenil-foszfín] palládium (O)-t 5 ml acetonnal szuszpendálunk és előbb 13 mg (0,05 mmól) trifenil-foszfint, utána pedig 730 mg (4,4 mmól) nátrium-2-etilhexanoátot adunk a szuszpenzióhoz. Ezt követően 888 mg (2 mmól) 2,3-di (alliloxi-karbonil)-4,4-difenil-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én 10 ml acetonnal készített oldatát adjuk a szuszpenzióhoz. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszát keverjük és a kivált csapadékot szűrővel összegyűjtjük, éjszakán át vákuumban szárítjuk, utána acetonnal

trituráljuk és ismét vákuumban szárítjuk. Ily módon 4,4-difenil-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriúmsót kapunk.

5 N.M.R. (90 MHz, D₂O): δ 7,40 (s, 10, aromás protonok), 3,0–2,6 (m, 4, C–6 és C–7 protonok).

u.v. (víz): $\lambda_{\max}$ = 315 (ϵ = 5500);

i.r. (KBr): 1680, 1605, 1577 cm⁻¹.

7. példa

2,3-di (alliloxi-karbonil)-4,4-di (etoxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én

388 mg (2 mmól) bután-1,4-dikarbonsav-diallilszter és 484 mg (2 mmól) 3-oxo-1-[di (etoxi-karbonil)-metilén]-1,2-pirazolidinium-ildet feloldunk 5 ml metilén-kloridban, s az oldatot 48 óra hosszát keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet vákuumban betöményítjük és így sárga színű olajat kapunk, amelyet preparatív skálán vékonyréteg-kromatográfiás lapokon kromatografálunk. Az eluálást 1:1 arányú hexán/etilacetát-eleggyel végezzük. A kromatografálás eredményeként 610 mg 2,3-di (alliloxi-karbonil)-4,4-di (etoxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-ént kapunk 70%-os kitermeléssel.

30 N.M.R. (90 MHz, CDCl₃): δ 6,1–5,6 (m, 2), 5,5–5,1 (m, 4), 4,76 (dm, 2, J = 6), 4,60 (dm, 2, J = 6), 4,24 (q, 4, J = 8), 3,52 (t, 2, J = 7), 2,88 (t, 2, J = 7), 1,25 (t, 6, J = 8).

35 M.s.: M⁺ = 363 (M–CO₂Et); u.v. (metanol): $\lambda_{\max}$ = 350 (ϵ = 6900), 260 (váll, ϵ = 3000), 2,5 (ϵ = 8400);

i.r. (CHCl₃): 1742, 1716 cm⁻¹.

Analízis a C₂₀H₂₄N₂O₅ képletre:

40 számított: C 55,04; H 5,54; N 6,42%

talált: C 54,88; H 5,35; N 6,27%

8. példa

4,4-di (etoxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriúmsó-monohidrát

50 52 mg (0,2 mmól) trifenil-foszfint feloldunk 5 ml acetonnal és az oldathoz hozzáadunk 234 mg (0,2 mmól) tetrakis[trifenil-foszfín] palládium (O)-t. Körülbelül 5 perc múlva 2,24 g (13,52 mmól) nátrium-2-etilhexanoátot adunk az elegyhez további 10 ml acetonnal együtt. Az összes komponensnek az oldatbavitele után 2,95 g (6,76 mmól) 2,3-di (alliloxi-karbonil)-4,4-di (etoxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én 15 ml acetonnal készített oldatát adjuk az oldathoz és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 2 óra hosszát. A képző lött csapadékot szűrővel összegyűjtjük és vákuumban szárítjuk. Ily módon 2,7 g 4,4-di (etoxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriúmsó-monohidrátot kapunk.

65 N.M.R. (90 MHz, D₂O): δ 4,30 (q, 4, J = 7), 3,50 (t, 2, J = 8), 3,0 (t, 2, J = 8), 1,30 (t, 6, J = 7);

u.v. (víz): $\lambda_{\max} = 310$ ($\epsilon = 6600$), 255 (váll, $\epsilon = 4000$);
i.r. (KBr): 1745, 1706, 1681, 1640, 1624, 1590 cm^{-1} .

9. példa

2-fenil-3-(alliloxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én

Nitrogéngáz-légkörben 1,90 g (10,2 mmól) 3-fenil-prop-2-in-karbonsav-allilésztert, 12 ml acetonnitrilt és 1,00 g (5,1 mmól) 3-oxo-1-metilén-1,2-pirazolidinium-ildimert elegyítünk és az elegyet 6 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük. Az oldatot szűrjük, a szűrletet vákuumban betömítjük és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Az eluálást 0–70% etil-acetátot tartalmazó hexánnal végezzük az etil-acetátmennyiség fokozatos növekedése mellett. A kromatografálás eredményeként 0,365 g 2-fenil-3-(alliloxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-ént kapunk.

N.M.R. (90 MHz, CDCl_3): δ 7,60–7,25 (m, 5, aromás protonok), 5,96–5,55 (m, 1, az allilcsoport metin-protonja), 5,16 (m, 1, az allilcsoport egyik sp^2 metilén-protonja), 5,00 (m, 1, az allilcsoport másik sp^2 metilén-protonja), 4,53 (dt, 2, az allilcsoport sp^3 metilén-protonjai), 3,34 (t, 2, C–7 protonok), 2,85 (t, 2, C–6 protonok);
i.r. (CHCl_3): 1726, 1691, 1358, 1336, 1290, 1241, 1229, 1215, 1194 és 1112 cm^{-1} ;
u.v. (metanol): $\lambda_{\max} = 349$ ($\epsilon = 13000$), 243 ($\epsilon = 9800$, váll);
M.s.: $\text{M}^+ = 284$ (0,68), $(\text{M}-1)^+ = 283$ (0,69).
Analízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$ képletre:
számított: C 67,59; H 5,67; N 9,85%
talált: C 67,86; H 5,69; N 9,59%

10. példa

2-fenil-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én-3-karbonsav-nátriumsó

Nitrogéngáz-légkörben feloldunk 0,007 g (0,031 mmól) palládium (II)-acetátot 5 ml száraz acetonban. Ezután 0,066 g (0,25 mmól) trifenil-foszfint adunk az oldathoz és az oldatot addig keverjük, ameddig csapadék nem képződik. Ezután 0,174 g (1,05 mmól) nátrium-2-etil-hexanoátot adunk a szuszpenzióhoz és az elegyet addig keverjük, ameddig oldattá nem alakul. Ezt követően 0,300 g (1,05 mmól) 2-fenil-3-(alliloxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én 8 ml acetonnal készített oldatát adjuk az oldathoz és a reakcióelegyet 3 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Az oldatot ezután 10 ml dietil-éterrel centrifugáljuk. Centrifugálás után a felül úszó oldószert dekantáljuk és a visszamaradó csapadékot vákuumban szárítjuk. Ily módon 2-fenil-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én-3-karbonsav-nátrium-sót kapunk.

N.M.R. (90 MHz, D_2O): δ 7,36 (s, 5, aromás protonok), 4,03 (s, 2, C–4 protonok), 3,42 (t, 2, C–7 protonok), 2,90 (t, 2, C–6 protonok).

11. példa

2-fenil-3-(alliloxi-karbonil)-4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én

- 5 Nitrogéngáz-légkörben 2,52 g (20,0 mmól) 3-oxo-1-(dimetil-metilén)-1,2-pirazolidinium-ildet, 3,72 g (20,0 mmól) 3-fenil-prop-2-in-karbonsav-allilésztert és 25 ml száraz metilén-kloridot elegyítünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük egy héten át, utána szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A koncentrátumhoz 25 ml acetonnitrilt adunk és az elegyet nitrogéngáz-légkörben éjszakán át visszafolyatás közben melegítjük, majd szilikagélen kromatografáljuk. Az eluálást 0–50% etil-acetátot tartalmazó hexánnal végezzük az etilacetát fokozatos növekedése közben. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és így 0,38 g 2-fenil-3-(alliloxi-karbonil)-4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-ént kapunk 6,1%-os kitermeléssel.

- N.M.R. (90 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (m, 5, aromás protonok), 5,88–5,44 (m, 1, az allilcsoport metin-protonja), 5,12–4,80 (m, 2, az allilcsoport sp^2 metilén-protonjai), 4,44 (dt, 2, az allilcsoport sp^3 metilén-protonjai), 3,26 (t, 2, C–7 protonok), 2,96 (t, 2, C–6 protonok), 1,45 (s, 6, a 4,4-dimetil-csoport protonjai).
i.r. (CHCl_3): 1720, 1689, 1403, 1382, 1362, 1342, 1233, 1215, 1204, 1165 cm^{-1} .
u.v. (metanol): $\lambda_{\max} = 347$ ($\epsilon = 7600$), 238 ($\epsilon = 7200$).
M.s.: $\text{M}^+ = 312$.
Analízis a $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$ képletre:
számított: C 69,21; H 6,45; N 8,97%
talált: C 69,10; H 6,28; N 8,74%

12. példa

2-fenil-4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én-3-karbonsav-nátriumsó

- 0,0043 g (0,019 mmól) palládium (II)-acetátot nitrogéngáz-légkörben etilacetáttal elegyítünk. Ezután 0,042 g (0,160 mmól) trifenil-foszfint és 1 ml etil-acetátot adunk az elegyhez keverés közben. Az elegyet további 10 percig keverjük, eközben csapadék képződik. Az elegyhez 0,106 g (0,64 mmól) nátrium-2-eti-hexanoátot adunk, majd oldódás után 0,200 g (0,64 mmól) 2-fenil-3-(alliloxi-karbonil)-4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én 5 ml etil-acetáttal készített oldatát adjuk az oldathoz és az egészet szobahőmérsékleten keverjük nitrogéngáz-légkörben 2 óra hosszat. A keletkező csapadékot szűrőn összegyűjtjük leszívással és vákuumban szárítjuk. Ily módon 0,130 g halványbarna szilárd anyagot kapunk, amely a 2-fenil-4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyklo [3.3.0] okta-2-én-3-karbonsav-nátriumsó
Kitermelés 70%.

- N.M.R. (90 MHz, D_2O): δ 7,34 (s, 5, aromás protonok), 3,37 (t, 2, C–7 protonok), 2,96 (t, 2, C–6 protonok), 1,40 (s, 6, a 4,4-dimetil-csoport protonjai).
i.r. (KBr): 1673, 1577, 1558, 1377, 1362 cm^{-1} .
u.v. (metanol): $\lambda_{\max} = 244$ ($\epsilon = 8400$), 310 ($\epsilon = 6500$).

13. példa

3-(alliloxi-karbonil)-4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én

3,98 (30 mmól) 3-oxo-1-(dimetil-metilén)-1,2-pirazolidinium-ilidet, 3,3 g (30 mmól) prop-2-nsav-allilésztert és 30 ml metilén-kloridot nitrogéngáz-légkörben elegyítünk és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 4 napig. A reakcióelegyet ezután betöményítjük vákuumban és a kapott olajat preparatív skálán HPLC-vel kromatografáljuk szilikagélén. Az eluálást 1:1 arányú hexán/etil-acetát-eleggyel végezzük. Ily módon 4,77 g terméket kapunk, amely a 3-(alliloxi-karbonil)-4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én. Kitermelés 67%.

N.M.R. (90 MHz, CDCl_3): δ 7,3 (s, 1, C-2 proton), 6,16–5,6 (m, 1, az allilcsoport metin-protonja), 5,4–5,1 (m, 2, az allilcsoport sp^2 metilén-protonjai), 4,62 (dm, 2, $J = 5$), az allilcsoport sp^3 metilén-protonjai), 2,84 (t, 2, $J = 7$, C-6 protonok), 1,44 (s, 6 a 4,4-dimetil-csoport protonjai). i.r. (CHCl_3): 1693, 1593 cm^{-1} . u.v. (metanol): $\lambda_{\text{max}} = 348$ ($\epsilon = 9900$); $M^+ = 236$.

14. példa

4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-3-karbonsav-nátriumsó

Nitrogéngáz-légkörben 0,034 g (0,15 mmól) paládium (II)-acetátot 25 ml száraz acetonnal kombinálunk és 0,197 g (0,75 mmól) trifenil-foszfint adunk hozzá. A reakcióelegyet nitrogéngáz-légkörben addig keverjük, ameddig csapadék nem képződik. Ezután 0,831 g (5,0 mmól) nátrium-2-etil-hexanoátot adunk a reakcióelegyhez és az egészet addig keverjük, ameddig oldat nem keletkezik. Ezt követően 1,18 g (5,0 mmól) 3-(alliloxi-karbonil)-4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én 15 ml acetonnal készített oldatát adjuk az oldathoz és a reakcióelegyet 2 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. A képződött szilárd anyagot leszívással szűrőn összegyűjtjük, acetonnal öblítjük és vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk éjszakán át. Ily módon 0,98 g 4,4-dimetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-3-karbonsav-nátriumsót kapunk 90%-os kitermeléssel.

N.M.R. (90 MHz, D_2O): δ 6,95 (s, 1, C-2 proton), 3,30 (t, 2, C-7 protonok), 2,85 (t, 2, C-6 protonok), 1,32 (s, 6, a 4,4-dimetil-csoport metilén-protonjai); i.r. (KBr): 1672, 1609, 1555 és 1361 cm^{-1} ; u.v. (metanol): $\lambda_{\text{max}} = 319$ ($\epsilon = 8200$), 209 ($\epsilon = 8200$).

15. példa

2-(alliloxi-karbonil)-3-(metoxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én és a megfelelő 2,3-regioizomer

365 mg (1,86 mmól) 3-oxo-metilén-1,2-pirazolidinium-ilid-dimert és 625 mg (3,72 mmól) butin-

1,4-dikarbonsav-allil-metil-észtert 10 ml acetonitrillegel elegyítünk. Az elegyet keverjük és nitrogéngáz-légkörben visszafolyatás közben melegítjük 1,5 óra hosszat, majd lehűlni hagyjuk szobahőmérsékletre és utána betöményítjük vákuumban. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk, az eluálást 0–50% etil-acetátot tartalmazó hexánnal végezzük, miközben az etil-acetát mennyiségét fokozatosan növeljük. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és így 0,21 g 2-(alliloxi-karbonil)-3-(metoxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-ént és ennek megfelelő 2,3-regioizomert kapunk 30%-os kitermeléssel.

N.M.R. (90 MHz, CDCl_3): δ 6,17–5,63 (m, 2), 5,48–5,12 (m, 4), 4,83+4,62 (2x d, 2), 4,10 (s, 4), 3,90+3,72 (2x s, 3), 3,35 (t, 4), 2,82 (t, 4); M.s.: $M^+ = 266$; u.v. (metanol): $\lambda_{\text{max}} = 212$ ($\epsilon = 7000$, váll), 344 ($\epsilon = 5100$).

16. példa

2-(metoxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-3-karbonsav-nátriumsó és a megfelelő 2,3-regioizomer

Nitrogéngáz-légkörben 0,008 g (0,35 mmól) paládium (II)-acetátot és 3 ml etil-acetátot elegyítünk egymással. A keletkező szuszpenzióhoz hozzáadunk 0,071 g (0,27 mmól) trifenil-foszfint és körülbelül 2 ml etil-acetátot. Csapadék képződése után 0,188 g (1,13 mmól) nátrium-2-etil-hexanoátot szórunk az oldatba további (közelítőleg 3 ml) etil-acetáttal együtt. Az elegyet nitrogéngáz-légkörben keverjük szobahőmérsékleten további 10 percig és utána hozzáadjuk 0,300 g (1,13 mmól) 2-(metoxi-karbonil)-3-(alliloxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én és a megfelelő 2,3-regioizomer elegyét 4 ml etil-acetátban oldva, majd hozzáadunk még közelítően 3 ml etil-acetátot. Az oldatot 2,5 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, szűrjük és a kiszűrt csapadékot vákuumban szárítjuk 30°C-on. Ily módon 0,256 g halványsárga színű szilárd anyagot kapunk, amely a 2-(metoxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-3-karbonsav-nátriumsó a megfelelő 2,3-regioizomer.

N.M.R. (270 MHz, D_2O): δ 4,84 (s, 6), 4,52–4,32 (m, 1), 4,23–3,65 (m, 7), 3,65–3,35 (m, 2), 3,05–2,85 (m, 1), 2,85–2,70 (m, 1); i.r. (KBr): 1723, 1718, 1691, 1600, 1406, 1369, 1346, 1323, 1279 cm^{-1} . u.v. (metanol): $\lambda_{\text{max}} = 220$ ($\epsilon = 6600$, váll), 325 ($\epsilon = 3700$).

17. példa

2,3-di (allilo-i-karbonil)-4-(R, S)-(2-trifluormetil-fenil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én

1,603 g (8,26 mmól) butin-1,4-dikarbonsav-dialilésztert, 2,0 g (8,26 mmól) 3-oxo-1-[2-trifluorometil]-fenil-metilén]-1,2-pirazolidinium-ilidet és 10 ml metilén-kloridot elegyítünk és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 36 óra hosszat. Ezután a

reakcióoldatot vákuumban betöményítjük és így 3,6 g sárgaszínű, gumyszerű anyagot kapunk. A kapott anyagot preparatív skálás HPLC-vel szilikagélén kromatografáljuk és az eluálást 0–25% etil-acetátot tartalmazó hexánnal végezzük, miközben az etil-acetát mennyiségét fokozatosan növeljük. Ily módon 3,18 g 2,3-di (alliloxi-karbonil)-4-(R, S)-[2-(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-ént kapunk 88%-os kitermeléssel.

N.M.R. (90 MHz, CDCl_3): δ 7,5 (m, 4), 6,2–5,8 (m, 2), 5,75 (br, s, 1), 5,6–5,0 (m, 4), 4,88 (dm, 2, $J = 6$), 4,45 (dm, 2, $J = 6$), 3,5–2,7 (m, 4); M.s.: $M^+ = 436$; i.r. (CHCl_3): 1750, 1730, 1709 cm^{-1} ; u.v. (95%-os etanol): $\delta_{\text{max}} = 343$ ($\epsilon = 6520$).

18. példa

4-(R, S)-[2-(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó

231 mg (0,2 mmól) tetrakis [trifenil-foszfín]-palládium (O)-t feliszapolunk 10 ml etil-acetátban. Ezután 53 mg (0,2 mmól) trifenil-foszfint, 2,12 g (12,8 mmól) nátrium-2-etil-hexanoátot és 2,8 g (6,4 mmól) 35 ml etil-acetátban oldott 2,3-di (alliloxi-karbonil)-4-[2-(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-ént adunk egymás után a szuszpenzióhoz és a keletkező oldatot 4 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. A képződő csapadékot szűrőn összegyűjtjük, éjszakán át vákuumban szárítjuk és 200 ml vízben felvesszük, utána pedig etil-acetáttal, metilén-kloriddal és dietil-éterrel mossuk. A vizes fázist liofilizáljuk és így 2,1 nyers, cím szerinti vegyületet kapunk 82%-os kitermeléssel. A nyers-terméket néhányszor etil-acetáttal trituráljuk és vákuumban szárítjuk, így 4-(R, S)-[2-(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsót kapunk.

N.M.R. (D_2O , 90 MHz): δ 7,8–7,3 (m, 4), 5,56 (s, 1), 3,26 (t, 2, $J = 8$), 2,72 (t, 2, $J = 8$); i.r. (KBr): 1663, 1621, 1592 cm^{-1} ; u.v. (95%-os etanol): $\lambda_{\text{max}} = 340$ ($\epsilon = 2300$); Analízis a $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}_2$ képletre: számított: C 45,02; H 2,27; N 7,00; F 14,24% talált: C 44,97; H 2,37; N 6,85; F 14,45%

19. példa

2,3-di (alliloxi-karbonil)-4-(R, S)-[3-(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én

1,95 g 3-oxo-1-[3-(trifluor-metil)-fenil-metilén]-1,2-pirazolidinium-ilidet, 1,56 (8 mmól) butin-1,4-dikarbonsav-dialilésztert és 20 ml 1,2-diklór-etánt elegyítünk és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük éjszakán át. A reakcióelegyet ezután vákuumban betöményítjük és kromatografáljuk HPLC-vel szilikagélén. A kromatografálás eredményeként 2,62 g 2,3-di (alliloxi-karbonil)-4-(R, S)-[3-

(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-ént kapunk.

N.M.R. (CDCl_3 , 90 MHz): δ 7,9–7,3 (m, 4), 6,2–5,9 (m, 7), 5,8 (d, 2, $J = 6$), 5,5 (d, 2, $J = 6$), 4,2 (t, 2, $J = 6$), 2,96 (t, 2, $J = 6$); i.r. (CHCl_3): 1725 cm^{-1} ; M.s.: $M^+ = 435$.

20. példa

4-(R, S)-[3-(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsó

183 mg (0,158 mmól) tetrakis [trifenil-foszfín]-palládium (O)-t feliszapolunk 10 ml etil-acetátban. Ezután 41 mg (0,158 mmól) trifenil-foszfint, 1,75 g (10,55 mmól) nátrium-2-etil-hexanoátot és 10 ml etil-acetátot adunk a szuszpenzióhoz. Ezt követően 2,30 g (5,27 mmól) 2,3-di (alliloxi-karbonil)-4-(R, S)-[3-(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én 20 ml etil-acetáttal készített oldatát adjuk az elegyhez és a reakcióoldatot 4 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. A képződött csapadékot szűrővel elkülönítjük és vákuumban szárítjuk, így körülbelül 1,2 g szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot vízben felvesszük, majd etil-acetáttal és dietil-éterrel mossuk. A vizes fázist aktívszénnel keverjük, celiten átszűrjük és a szűrletet liofilizáljuk. Ily módon 1,2 g 4-(R, S)-[3-(trifluor-metil)-fenil]-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én-2,3-dikarbonsav-dinátriumsót kapunk.

N.M.R. (D_2O , 90 MHz): δ 7,6 (m, 4), 4,1 (t, 2, $J = 7$), 3,54 (s, 1), 2,5 (t, 2, $J = 7$); i.r. (KBr) 1568 cm^{-1} .

21. példa

2-(benziloxi-karbonil)-3-trifluormetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én

300 mg (1,5 mmól) 3-oxo-1-(metilén)-1,2-pirazolidinium-ilid-dimert hozzáadunk 456 mg (2 mmól) 4,4,4-trifluor-2-butinsav-benzilészter 5 ml acetonnitrillel készített oldatához, amelyet visszafolyatás közben melegítettünk. A reakcióoldatot 3 óra hosszat melegítjük visszafolyatás közben, utána lehűlni hagyjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot vékonyréteg-kromatográfián kezeljük, az eluálást 2:1 arányú hexán/etil-acetát-eleggyel végezzük. Ily módon 40 mg 2-(benziloxi-karbonil)-3-trifluormetil-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-ént kapunk.

N.M.R. (CDCl_3 , 90 MHz): δ 7,36 (s, 5), 5,32 (s, 2), 4,06 (q, 2, $J = 2$), 3,34 (t, 2), 2,82 (t, 2, $J = 8$).

22. példa

2-(elliloxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én

3,4 g (16,3 mmól) 2-(alliloxi-karbonil)-3-(p-to-luil-szulfonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0]-ok-

tán-2R, 3S és -2S, 3R-sztereoizomer-clegyet feloldunk 50 ml száraz metilén-kloridban és az oldatot -78°C -ra hűtjük. Ezután 1,5 ml (10 mmól) 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ént („DBU”) feloldunk 50 ml metilén-kloridban és az oldatot hozzáadjuk a bicyklos pirazolidinon lehűtött oldatához. A keletkező oldatot -78°C -on keverjük 15 percig és utána lassú ütemben szobahőmérsékletre melegítjük. Az oldatot 1 normál vizes hidrogénklorid-oldattal, telített, vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal és telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyersterméket kovasavgélén (230–400 mesh) kromatogarfáljuk és az eluálást 50–0% hexánt tartalmazó etil-acetáttal végezzük a hexán fokozatos csökkentése mellett. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és így 830 mg sárgaszínű olajat kapunk, amely a 2-(alliloxi-karbonil)-8-oxo-1,5-diazabicyclo [3.3.0] okta-2-én a (8. előállításmód és a 22. példa összevont kitermelése 32%).

N.M.R (90 MHz, CDCl_3). δ 6,16 (t, 1), 6,1–5,68 (m, 1), 5,48–5,1 (m, 2), 4,72 (d, m, 2), 3,90 (d, 2), 3,32 (t, 2), 2,84 (t, 2).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű bicyklos pirazolidinon-származékok vagy a karbonsav-származékok gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, e képletben

R_3 és R_4 egymással megegyezően hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy fenilcsoport, vagy egyikük hidrogénatom és a másik trifluor-metil-fenil-csoport, és

R_1 és R_2 3–6 szénatomos alkeniloxi-karbonil-csoport vagy karboxics csoport, vagy egyikük 3–6 szénatomos alkenoxi-karbonil-csoport vagy kar-

boxi-csoport és a másik hidrogénatom vagy 2–5 szénatomos karbalkoxi-csoport, vagy

R_1 benzoiloxi-karbonil-csoport és

R_2 trifluor-metil-csoport, vagy

5 R_1 fenilcsoport és

R_2 3–6 szénatomos alkeniloxi-karbonil- vagy karboxi-csoport, *azzal jellemezve*, hogy

10 a) valamely (II) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy metilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, egy nem-nukleofil bázissal reagáltatunk; vagy

15 b) valamely (A) általános képletű ilidet egy (B) általános képletű acetilénnel reagáltatunk, e képletekben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fentiekkel egyezik, majd kivált esetben egy keletkezett védett karboxi-csoportot tartalmazó vegyületben a $-\text{COOH}$ csoportot szabaddá tesszük és kivált esetben a savat gyógyszerészetileg elfogadható sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 vagy R_2 egyaránt $-\text{COOR}_7$ általános képletű csoport, ahol R_7 nátrium- vagy hidrogénatom vagy allilcsoport, és R_3 és R_4 az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyben R_3 és R_4 egymással megegyező, és jelentésük $-\text{COOR}_{10}$ általános képletű csoport, amelyben R_{10} etilcsoport, és R_1 és R_2 az 1. illetve 2. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki.

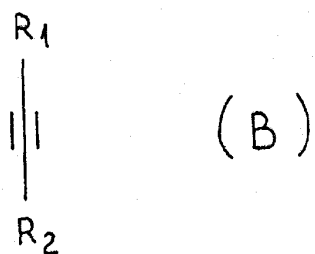
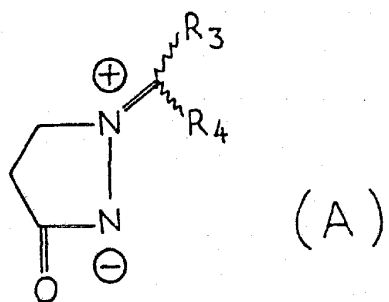
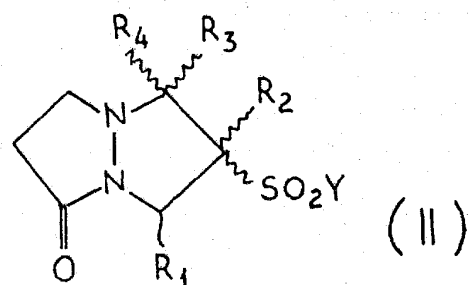
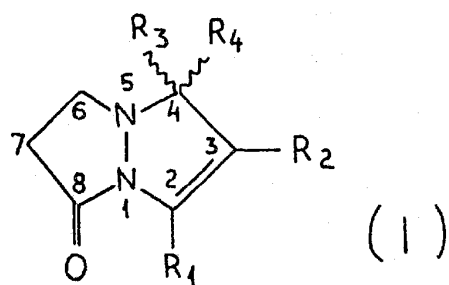
4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_3 és R_4 egymással megegyező és jelentésük fenilcsoport, és R_1 és R_2 az 1. illetve 2. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki.

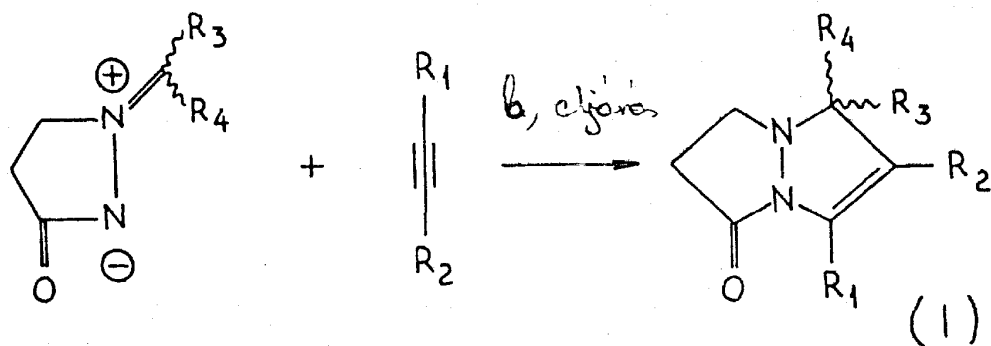
3 db ábra

Nemzetközi osztályozás: C 07 D 487/04

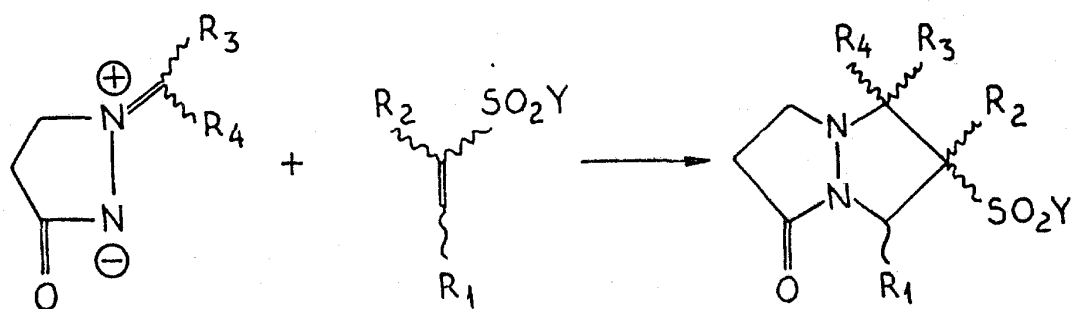
A 61 K 31/415

A 01 N 43/90

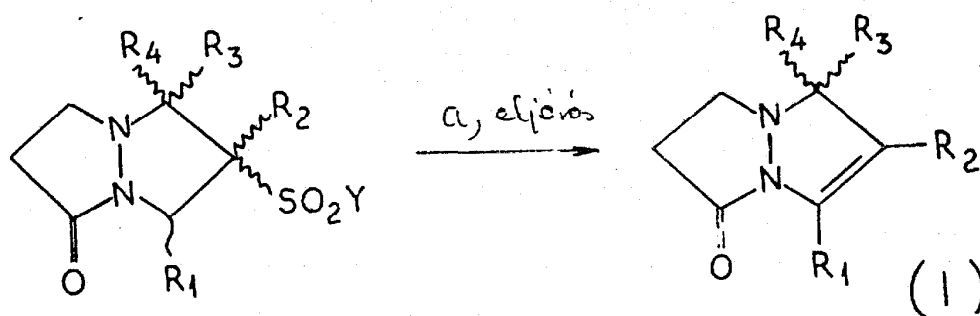


1) reakcióvázlat2) reakcióvázlat

1. lépés



2. lépés



3) reakcióvázlat

