

P9502970

1.297/BE

A

73146

KIVONAT

Eljárás β -laktámok előállítására

RHONE-POULENC RORER S.A., ANTONY, FR

A bejelentés napja: 1994. 04. 14.

A nemzetközi bejelentés száma: PTC/FR94/00416

A nemzetközi közzététel száma: WO94/24103

A találmány tárgyát a taxoidok előállítására használható (Ia) általános képletű (3R,4S)-3-hidroxi-2-azetidinon-származékok — ahol Ar jelentése arilcsoport — előállítására szolgáló új eljárás képezi.

A találmány szerint az (Ia) általános képletű (3R,4S) konfigurációjú vegyületeket úgy állítják elő, hogy (IIa) általános képletű vegyületek királis induktor csoportját hidrolízissel vagy oxidációval hidrogénatomra cserélik, és a kapott (Va) általános képletű terméket elszappanosítják.

A találmány szerint a fenti reakciókat (IIa) és (IIb) általános képletű diasztereomer keverékkel is végrehajthatjuk, ekkor (Va) és (Vb) keveréket nyernek, amelyből elszappanosítás után (Ia) általános képletű vegyületeket szelektív kristályosítással vagy királis fázison végzett kromatográfiával különítik el; vagy a (IIa) és (IIb) keveréket először elszappanosítják, majd a kapott (VIa) és (VIb) keverékből acilezéssel a (IIa)-t kinyerik, amelyből a továbbiakban, a fentiek szerint eljárva, az (Va) terméken keresztül, elszappanosítás után kapják az (Ia) általános képletű vegyületeket.

Ru

P 95 02970



A

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323



61.297/BE

Eljárás β -laktámok előállítására

RHONE-POULENC RORER S. A., ANTONY, FR

Feltalálók:

BOURZAT Jean-Dominique, VINCENNES, FR

COMMERÇON Alain, VITRY-SUR-SEINE, FR

A bejelentés napja: 1994. 04. 14.

Elsőbbsége: 1993. 04. 16. (93/04495) FR

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FR94/00416

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/24103

A találmány tárgyát az (Ia) általános képletű β -laktámok — amelyek különösen taxoidok, például a Taxoter vagy a taxol, előállítására használható vegyületek — előállítására szolgáló új eljárás képezi.

Az (Ia) általános képletben Ar jelentése arilcsoport.

Ar jelentése részletesebben adott esetben egy vagy több halogénatommal (fluor-, klór-, bróm-, jódatommal), és/vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, aralkil-, alkoxi-, alkil-tio-, aril-oxi-, aril-tio-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, merkaptó-, formil-, acil-, acil-amino, aroil-amino, (alkoxi-karbonil)-amino-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, karboxi-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, dialkil-karbamoil-, ciano-, nitro- és trifluor-metil-csoporttal helyettesített fenil-, vagy α - vagy β -naftilcsoport; azzal a megkötéssel, hogy az alkilcsoportok és az egyéb csoportok alkilegységei 1-4 szénatomosak, az alkenil- és az alkinilcsoportok 2-8 szénatomos csoportok, és az arilcsoportok fenil-, vagy α - vagy β -naftilcsoportok; vagy Ar jelentése adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző halogénatommal (fluor-, klór-, bróm-, jódatommal) és/vagy 1-4 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 6-10 szénatomos aril-oxi-csoporttal, aminocsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-amino-, mindkét alkilegységben 1-4 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, 1-4 szénatomos acilcsoportot tartalmazó acil-amino-csoporttal, 1-4 szénatomos (alkoxi-karbonil)-amino-csoporttal, 1-4 szénatomos acilcsoporttal, 6-10 szénatomos arilcsoportot tartalmazó aril-karbonil-csoporttal, ciano-, karboxi-, karbamoilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó alkil-karbamoil-csoporttal, mindkét alkilegységben 1-4 szén-

atomos dialkil-karbamoil-, vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoportot tartalmazó alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített egy vagy több azonos vagy különböző heteroatomot — amely lehet nitrogén-, oxigén-, vagy kénatom — tartalmazó öttagú aromás heterociklusos csoport.

Ar jelentése részletesebben adott esetben egy vagy több, azonos vagy különböző halogénatommal, alkil-, alkoxi-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, acil-amino-, (alkoxi-karbonil)-amino és/vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített fenil-, 2- vagy 3-tienil-, 2- vagy 3-furilcsoport.

Ar jelentése még részletesebben fenilcsoport, amely adott esetben klór-, vagy fluoratommal, vagy alkilcsoporttal (metil), alkoxicsoporttal (metoxi), dialkil-amino-csoporttal (dimetil-amino), acil-amino-csoporttal (acetil-amino), vagy (alkoxi-karbonil)-amino-csoporttal (terc-butoxi-karbonil)-amino- vagy 2- vagy 3-tienil-, vagy 2- vagy 3-furilcsoporttal helyettesített.

Az EP 400971 szabadalmi irat ismerteti egy védett hidroxicsoportot tartalmazó (Ia) általános képletű β -laktám előállítását, például az 1-etoxi-etil védőcsoportot tartalmazó származék előállítható N-benzilidén-p-metoxi-anilin és egy aciloxi-ecetsav-klorid kondenzációjával, majd a p-metoxi-fenil-csoportot eltávolítjuk és az aciloxi-csoportot az 1-etoxi-etil hidrox-i-védőcsoporttal helyettesítjük. Ez az eljárás racém termék keletkezéséhez vezet, amelyet rezolválni kell ahhoz, hogy a gyógyászatilag hatásos taxoidok előállítására alkalmazható (3R,4S) izomert megkapjuk.

Nagy enantiomer tisztaságú 3-hidroxi-4-aril-2-azetidinonok nyerhetők Ojima és mtsai eljárása szerint [J. Org. Chem., 56,



1681-1683 (1991)], amely a kereskedelemben nem kapható királis szilil-oxi-acetátokat alkalmaz, amelyek előállítása enzimes úton történő rezolválást igényel.

Az EP 525589 szabadalmi iratban egy észterezett hidroxicsoporthoz tartalmazó (Ia) általános képletű β -laktám előállítását írták le. Az eljárás szerint az L-treonin aril-imin-származékát reagáltatják egy acetyl-halogeniddel, a kívánt diasztereomert elkülönítik, majd a segédanyagot, az L-treonin királis származékát, eltávolítják. Általában az imint in situ állítják elő védett hidroxicsoporthoz tartalmazó treonin és benzaldehyd reakciójával. A diasztereomerek elegyét, amelyben a (3R,4S) enantiomer 10:1 arányban található, hagyományos módszerekkel, például kristályosítással vagy kromatográfiával választják szét. A szétválasztás történhet akár az azetidinyűrű bezárása után, akár a védőcsoportok eltávolítása után. Ez az eljárás jelentős számú lépés kivitelezését igényli.

Jelen találmány tárgyát az képezi, hogy meglepő módon azt találtuk, hogy az (Ia) általános képletű vegyületek sztereoselektív módon előállíthatók kis számú közbenső lépést, és könnyen, valamint olcsón hozzáférhető kiindulási anyagokat alkalmazó eljárás segítségével.

A találmány szerint az (Ia) általános képletű laktámokat (IIa) és (IIb) általános képletű vegyületek diasztereomerjeinek keverékéből kiindulva állíthatjuk elő, amely keveréket egy (III) általános képletű sav-halogenid és egy (IV) általános képletű imin cikloaddíciójával nyerünk.

A (IIa), (IIb), (III) és (IV) általános képletekben
Ar jelentése azonos a fentiekben megadottakkal;
R₁ jelentése egy vagy több azonos vagy különböző szubsztituens



— amelyek közül az egyik orto vagy para helyzetű — és jelentése lehet 1-4 szénatomos alkoxi-, például metoxicsoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-, például metil-tio-csoport, vagy mindkét alkilegységében 1-4 szénatomos dialkil-amino-, például dimetil-amino-csoport;

R_2 jelentése adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

Hal jelentése halogénatom, például klór- vagy brómatom.

A találmány szerint az (Ia) általános képletű (3R,4S) konfigurációjú β -laktám a (IIa) általános képletű vegyületekből oly módon állítható elő, hogy a királis induktor csoportot egy hidrogénatomra lecseréljük, és ezáltal az (Va) általános képletű terméket —

a képletben

Ar és R_2 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal — nyerjük, amelyet a továbbiakban elszappanosítunk és ekkor (Ia) általános képletű terméket kapjuk.

A (II) általános képletű vegyület királis induktor csoportjának hidrogénatomra történő cseréjét általában cérium-ammónium-nitrát, vagy 2,3-diklór-5,6-diciano-p-benzokinon vagy higany-acetát, vagy bisz-(trifluor-acetoxi)-jód-benzol jelenlétében vizes vagy vizet tartalmazó szerves oldószeres közegben, 0 és 50°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 20°C-on végzett hidrolízissel vagy elektrokémiai oxidációval végezzük. Szerves oldószerként előnyösen egy nitrilt, például acetonitrilt, vagy egy észtert, például metil-acetátot vagy etil-acetátot alkalmazunk.

Az (Va) általános képletű észter elszappanosítását lúgos közegben végezzük. Előnyösen ammónia alifás alkoholos, például metanolos vagy etanolos, oldatát használjuk.

A találmány egyik előnyös kivitelezési módja szerint a királis induktor csoport cseréjét (IIa) és (IIb) általános képletű vegyületek keverékén végezzük el a fentiekben megadott módon, abból a célból, hogy (Va) és (Vb) általános képletű termékek — a képletben

Ar és R₂ jelentése azonos a fentiekben megadottakkal — keverékét nyerjük, amelyet elszappanosítunk a fentiekben megadott módon, és így (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek keverékét nyerjük, amelyből az (Ia) általános képletű terméket kristályosítással vagy királis fázison végzett kromatográfiával különítjük el.

Az (Ia) és (Ib) általános képletű termékek elválasztását megfelelő szerves oldószerből történő szelektív kristályosítással végezzük. Szerves oldószerként legelőnyösebben egy nitrilt, például acetonitrilt, vagy egy észtert, például etil-acetátot alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárás másik előnyös kivitelezési módja szerint először a (IIa) és (IIb) általános képletű termékek keverékének elszappanosítását hajtjuk végre, hogy (VIa) és (VIb) általános képletű vegyületek keverékét kapjuk, amely keverékből a (VIa) általános képletű összetevőt elkülönítjük, és észteresítjük (IIa) általános képletű vegyület előállítására céljából. A (IIa) általános képletű vegyület királis induktor csoportját a fentiekben megadott módon lecseréljük, így az (Va) általános képletű terméket nyerjük, amelyet a fentiekben

megadott módon (Ia) általános képletű vegyületté elszappanosítunk.

A (IIa) és (IIb) általános képletű vegyületek keverékének elszappanosítását lúgos közegben végezzük. Előnyösen ammónia alifás alkoholos, például metanolos vagy etanolos, oldatát használjuk.

A (VIa) és (VIb) általános képletű termékek elválasztását szokásos módszerek, például kristályosítás vagy kromatográfia, alkalmazásával végezzük. Előnyösen megfelelő szerves oldószerben, például egy nitrilben, mint acetonitrilben, vagy egy észterben, mint etil-acetátban, szelektív kristályosítást hajtunk végre.

(IIa) általános képletű termék előállítása céljából a (VIa) általános képletű vegyület észteresítését a szokásos módszerek szerint, egy (VII) általános képletű — a képletben R_2 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal — sav, vagy e sav egy származéka, például halogenidje, anhidridje vagy egyes anhidridje, és egy (VIa) általános képletű vegyület egymásra hatásával végezzük. Előnyösen savhalogenidet alkalmazunk egy lúg, például egy szervetlen bázis, így nátrium-hidrogén-karbonát, vagy egy szerves bázis, például egy tercier amin, így trietil-amin, vagy piridin jelenlétében.

A (IIa) és (IIb) általános képletű termékek keverékét úgy állítjuk elő, hogy egy (III) általános képletű vegyületet egy (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakciót általában -20 és 50°C között, előnyösen 0°C körül végezzük egy bázis, például tercier amin (trietil-amin, N-metil-morfolin, diizopropil-etil-amin) vagy piridin jelenlétében, szerves oldószerben, például alifás szénhidrogénben, amely adott eset-



ben halogénezett, mint a metilén-diklorid vagy kloroform, vagy például aromás szénhidrogénben, mint a benzol, toluol vagy xilol.

A (IV) általános képletű vegyület M.Furukawa és mtsai által leírt [Chem.Pharm. Bull., 25, 181-184 (1977)] módszer szerint állítható elő.

A találmány szerinti eljárással előállított (Ia) általános képletű vegyületek különösen hasznosak taxoidok, például a Taxoter, a taxol, vagy ezek analogjainak előállítására felhasználhatók, alkalmazásuk történhet például az EP 400971 szabadalmi iratban ismertetett körülmények között, vagy I. Ojima és mtsai [J.Org.Chem., 56, 1681-1683 (1991)] módszere szerint, savas közegben történő felnyitás után az EP 0336840 és EP 0336841 szabadalmi iratokban ismertetett körülmények szerint kivitelezve.

A találmányt az alábbi példák szemléltetik.

1. példa

1,9 g 3-acetoxi-4-fenil-2-azetidinon két epimerje, a (3R,4S) forma és a (3S,4R) forma, keverékének 20 ml metanollal készített oldatába keverés közben 20°C körüli hőmérsékleten száraz ammóniagázt vezetünk 1 órán keresztül. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson (2,7 KPa), 40°C-on szárazra pároljuk. A szilárd maradékot 10 ml etil-acetátból átkristályosítjuk, így 1,2 g fehér kristályt kapunk, amelynek optikai forgatása: $[\alpha]_D^{20} = + 117^\circ$ (c=0,52; metanol). Ezeket a kristályokat még háromszor átkristályosítjuk acetonitrilből, amíg az optikai forgatásuk már nem változik. Ezen a módon 0,40 g (3R,4S)-3-hidroxi-4-fenil-2-azetidinont kapunk fehér kristályos alak-

ban, amelynek olvadáspontja 191°C és amelynek fizikai jellemzői mindenben megegyeznek Iwao Ojima és mtsai által leírt [Tetrahedron, 1992, 48 (34), 6985-7012] vegyületével.

$[\alpha]_D^{20} = +182^{\circ}$ ($c=0,65$; metanol).

^1H NMR spektrum: (200 MHz; DMSO- d_6 ; ### ppm)

4,75 (d, $J=5\text{Hz}$, $1\text{H}:-\text{CHC}_6\text{H}_5$); 4,99 (t széles, $J=5\text{Hz}$, $1\text{H}:-\text{CHOH}$); 5,88 (d, $J=5\text{Hz}$, $1\text{H}:-\text{OH}$); 7,25-7,45 (mt 5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$); 8,52 (s széles, $1\text{H}:=\text{NH}$).

A 3-acetoxi-4-fenil-2-azetidinon két epimerje, a (3R, 4S) és a (3S,4R) forma, keverékét a következő módon állíthatjuk elő:

5,1 g 3-acetoxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-fenil-2-azetidinon két diasztereoizomerje, a (3R,4S) és a (3S,4R) forma, 75/25 molarányú keverékének 165 ml acetonitrillel készített oldatához keverés közben, 0°C körüli hőmérsékleten, 45 perc alatt 27,5 g cérium-ammónium-nitrát 250 ml desztillált vízzel készített oldatát csepegtetjük hozzá. A kapott oldatot 0°C -on 30 percig, majd 1 órát 20°C körüli hőmérsékleten kevertjük, és nátrium-hidrogén-karbonáttal telítjük. A reakcióelegyet háromszor 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat kétszer 25 ml desztillált vízzel mosuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 KPa), 40°C -on szárazra pároljuk. 5,1 g fehér kristályos anyagot kapunk, amelyet 190 g szilikagélen (0,063-0,2 mm) 4 cm átmérőjű oszlopon (eluens: metilén-diklorid) végzett kromatográfiával tisztítunk 20 ml-es frakciókat szedve. A kívánt anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük, csökkentett nyomáson (2,7 KPa) és 40°C -on szárazra pároljuk. Ezen a módon 2,8 g fehér kristályos anyagot kapunk, ame-

lyet 20 ml etil-acetátból átkristályosítunk, így 2,2 g 3-acetoxi-4-fenil-2-azetidion két epimerje, a (3R,4S) és a (3S,4R) forma, keverékét kapjuk fehér kristályos alakban, amelynek olvadáspontja 170°C, és a fizikai jellemzői a következők:

$[\alpha]_D^{20} = -8,2^\circ$ (c= 0,78; metanol)

^1H NMR spektrum: (300 MHz; CDCl_3 ; ### ppm)

1,68 (s, 3H: $-\text{OCOCH}_3$); 5,04 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H: $-\text{CHOCOCH}_3$); 5,88 (dd, $J=5$ és $2,5\text{ Hz}$, 1H: $-\text{CHC}_6\text{H}_5$); 6,63 (mf, 1H: $=\text{NH}$); 7,25 - 7,45 (mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$).

A (3R,4S) és a (3S,4R) formákat 75/25 molarányban tartalmazó 3-acetoxi-2-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-fenil-2-azetidion két diasztereoizomerének keverékét a következő módon állíthatjuk elő:

13,2 g N-benzilidén-(S)-[1-(4-metoxi-fenil)-etil-amin] 100 ml kloroformmal készített oldatához keverés közben, 20°C körüli hőmérsékleten 10,3 ml trietil-amint adunk, majd a reakcióelegyet -20°C körüli hőmérsékletre lehűtjük és ezen a hőmérsékleten tartva 75 perc alatt 4 ml 2-acetoxi-acetil-klorid 50 ml kloroformmal készített oldatát csepegtetjük hozzá. A kapott oldatot 16 óra hosszat 20°C körüli hőmérsékleten kevertetjük, majd 40 ml desztillált víz és 200 ml metilén-diklorid elegyét adjuk hozzá. A szerves fázist dekantálással elválasztjuk, 20 ml desztillált vízzel mossuk, majd egymás után 50 ml 1M-os vizes sósavoldattal, 20 ml desztillált vízzel, 30 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és kétszer 10 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszárazítjuk, leszűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 KPa), 40 °C-on szárazra pároljuk. Így 16 g barna olajat kapunk, amelyet 100 g szilikagélen (0,063-0,2 mm) 3 cm átmérőjű oszlopon (eluens:

metilén-diklorid) történő kromatográfiával tisztítunk 20 ml-es frakciókat szedve. Csak a kívánt anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 KPa), 40°C-on szárazra pároljuk. Ezen a módon 11,8 g fehér kristályos terméket kapunk, amelyet 15 ml diizopropil-éterből átkristályosítunk, így 4,4 g a 3-acetoxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-fenil-2-azetidinon két diasztereoizomerjét, a (3R,4S) és a (3S,4R) formákat, 75/25 molarányban tartalmazó keveréket kapunk fehér kristályok alakjában, amelynek olvadáspontja 70°C.

Az N-benzilidén-(S)-[1-(4-metoxi-fenil)-etil-amin] a következő módon állítható elő:

5,6 g benzaldehyd 25 ml metilén-dikloriddal készített oldatához keverés közben, 20°C körüli hőmérsékleten 8,5 g (S)-1-(4-metoxi-fenil)-etil-amint és 5 g 4 Å méretű molekulaszitát adunk. A reakcióelegyet 16 óra hosszat 20°C körüli hőmérsékleten kevertetjük, majd zsugorított üvegszűrőn celit alkalmazásával szűrjük. Az üvegszűrőt háromszor 20 ml metilén-dikloriddal mossuk, a szűrleteket egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 KPa) és 40°C körüli hőmérsékleten szárazra pároljuk. Ezen a módon 13,4 g N-benzilidén-(S)-[1-(4-metoxi-fenil)-etil-amin]-t nyerünk világos barna olaj alakjában.

$[\alpha]_D^{20} = +13,4^\circ$ ($c = 0,70$; metanol)

Az (S)-1-(4-metoxi-fenil)-etil-amint H.O. Bernhardt és mtsai [Helv. Chim. Acta., 1973, 56(4), 1266-1303] módszere szerint állíthatjuk elő.

2. példa

2,0 g (3R,4S)-3-acetoxi-4-(3-tienil)-2-azetidinon 100 ml metanollal készített oldatába keverés közben, 20°C körüli

hőmérsékleten vízmentes ammóniagázt vezetünk 1 óra hosszat. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson (2,7 KPa), 40°C hőmérsékleten szárazra pároljuk. Az így nyert 2,0 g fehér kristályos anyagot 8 ml etil-acetátból átkristályosítva 1,3 g (3R,4S)-3-hidroxi-4-(3-tienil)-2-azetidinont kapunk fehér kristályos formában, amely 130°C-on olvad és a fizikai jellemzői a következők:

$[\alpha]_D^{20} = +119^\circ$ ($c = 0,64$; metanol)

^1H NMR spektrum: (300 MHz; DMSO- d_6 ; δ ppm)

4,75 [d, $J = 4,5$ Hz, 1H: $-\text{CH}-(3\text{-tienil})$]; 4,92 (dd, $J = 7$ és 4,5 Hz, 1H: $-\text{CHOH}$); 5,92 (d, $J = 7$ Hz, 1H: $-\text{OH}$); 7,4 [dd, $J = 5$ és 1,5 Hz, 1H: $-\text{H}-4-(3\text{-tienil})$]; 7,35 [dd, $J = 3$ és 1,5 Hz, 1H: $-\text{H}-2-(3\text{-tienil})$]; 7,51 [dd, $J = 5$ és 3 Hz, 1H: $-\text{H}-5-(3\text{-tienil})$]; 8,50 (s, 1H: $=\text{NH}$).

A (3R,4S)-3-acetoxi-4-(3-tienil)-2-azetidinont a következőképpen állíthatjuk elő:

5,1 g (3R,4S)-3-acetoxi-1-[1-(S)(4-metoxi-fenil)]-etil-4-(3-tienil)-2-azetidinon 150 ml acetonitrillel készített oldatához keverés közben, 0°C körüli hőmérsékleten 45 perc alatt 27 g cérium-ammónium-nitrát 225 ml desztillált vízzel készített oldatát csepegtetjük hozzá. A kapott oldatot 0°C-on 30 percig, majd 1 óra hosszat 20°C körüli kevertetjük, és nátrium-hidrogén-karbonáttal telítjük. A reakcióelegyet háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat négyszer 15 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 KPa), 40°C-on szárazra pároljuk. Ezen a módon 5 g fehér kristályos anyagot nyerünk, amelyet 190 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó 3,5 cm átmérőjű oszlopon végzett kro-

matográfiával [eluens: metilén-diklorid/metanol (99,5/0,5 térfogat arányban)] tisztítunk 20 ml frakciókat gyűjtve. Csak a keresett terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 KPa), 40°C-on szárazra pároljuk. Így 2,1 g (3R,4S)-3-acetoxi-4-(3-tienil)-2-azetidinont kapunk fehér kristályos alakban, amely 168°C-on olvad és fizikai jellemzői a következők:

¹H NMR spektrum: (200 MHz; CDCl₃; δ ppm)

1,80 (s, 3H: -OCOCH₃); 5,12 (d, J=5Hz, 1H: -CH₂OCOCH₃); 5,85 [dd, J= 5 és 2,5 Hz, 1H:-CH-(3-tienil)]; 6,41 (mf, 1H:=NH); 7,04 [dd, J=5 és 1Hz, 1H:-H-4-(3-tienil)]; 7,27 [mt a maradék oldószer sávja által takartan; -H-2-(3-tienil)]; 7,35 [dd, J=5 és 3Hz, 1H: -H-5-(3-tienil)].

A (3R,4S)-3-acetoxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-(3-tienil)-2-azetidinot a következőképpen állíthatjuk elő:

5,1 g (3R,4S)-3-hidroxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-(3-tienil)-2-azetidinon 75 ml metilén-dikloriddal készült oldathoz 1,5 ml piridint adunk, majd keverés közben, 20°C körüli hőmérsékleten 15 perc alatt 1,36 ml acetil-klorid 10 ml metilén-dikloriddal készített oldatát csepegtetjük hozzá. A kapott oldatot 20°C körüli hőmérsékleten 2,5 óra hosszat kevertetjük, majd 0,75 ml piridint és 0,45 ml acetil-kloridot adunk hozzá, és a keverést folytatjuk 20°C körüli hőmérsékleten egy óra hosszat. A reakcióelegyhez 25 ml desztillált vizet adunk és 5 percig kevertetjük. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, majd 50 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat kétszer 20 ml desztillált vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, le-szűrjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 KPa), 40°C-on szárazra

pároljuk. Ily módon 5,9 g szilárd fehér anyagot kapunk, amelyet 110 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó 3 cm átmérőjű oszlopon végzett kromatográfiával [(eluens: metilén-diklorid/metanol (99/1 térfogat arányban)] tisztítunk, 20 ml-es frakciókat gyűjtve. Csak a keresett terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) és 40°C-on szárazra pároljuk.

Ezen a módon 5,6 g (3R,4S)-3-acetoxi-4-(3-tienil)-2-azetidinont kapunk fehér, kristályos alakban, amely 60°C-on olvad és fizikai állandói a következők:

¹H NMR spektrum: (200 MHz; CDCl₃; δ ppm)

1,32 (d, J=7 Hz, 3H: -CHCH₃); 1,71 (s, 3H: -OCOCH₃); 3,75 (s, 3H: -OCH₃); 4,62 és 5,51 [(2d, J=5 Hz, mindkettő 1H: -CHOCOCH₃ és -CH-(3-tienil)]; 4,87 (q, J=7 Hz, 1H: -CHCH₃); 6,73 [d, J=8,5 Hz, 2H: -C₆H₄OCH₃-(-H-3 és -H-5)]; 6,89 [dd, J=5 és 1,5 Hz, 1H: -H-4-(3-tienil)]; 7,02 [(mt, 3H: -C₆H₄OCH₃-(-H-2 és H-6) és H-2-(3-tienil)]; 7,16 [dd, J= 5 és 3 Hz, 1H: -H-5-(3-tienil)].

A (3R,4S)-3-hidroxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-(3-tienil)-2-azetidinont a következőképpen állíthatjuk elő:

10,5 g 3-acetoxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-(3-tienil)-2-azetidinon két diasztereoizomer, a (3R,4S) és a (3S,4R) formák, 75/25 mólarányú keverékének 150 ml metanollal készített oldatába keverés közben 20°C körüli hőmérsékleten száraz ammóniagázt vezetünk 2,5 óra hosszat. Ezután a reakcióelegyet csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra pároljuk. A szilárd maradékot először 25 ml etil-acetátból, majd másodszor 18 ml acetonitrilből átkristályosítjuk. Így 5,2 g (3R,4S)-3-hidroxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-(3-tie-

nil)-2-azetidinont kapunk fehér kristályos alakban, amelynek olvadáspontja 150°C és a fizikai állandói a következők:

¹H NMR spektrum: (200 MHz; CDCl₃; δ ppm)

1,38 (d, J=7,5 Hz, 3H: -CHCH₃); 3,60 (d, J=7,5 Hz, 1H: -OH); 3,81 (s, 3H: -OCH₃); 4,63 [d, J= 5Hz, 1H: -CH-(3-tienil)]; 4,89 (dd, J=7,5 és 5Hz, 1H: -CHOH); 4,97 (q, J=7,5 Hz, 1H: -CHCH₃); 6,85 [d, J=8Hz, 2H: -C₆H₄OCH₃-(H-3 és H-5)]; 7,11 [dd, J=5 és 1,5 Hz, 1H: H-4-(3-tienil)]; 7,15 [d, J= 8Hz, 2H: -C₆H₄OCH₃-(H-2 és H-6)]; 7,22 [dd, J=3 és 1,5 Hz, 1H: H-2-(3-tienil)]; 7,37 [dd, J=5 és 3Hz, 1H: H-5-(3-tienil)].

A 3-acetoxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-(3-tienil)-2-azetidinon két diasztereoizomerjének, a (3R,4S) és a (3S,4R) formáinak, 75/25 molarányú keverékét a következőképpen állíthatjuk elő:

9,2 g N-(3-tienil)-metilidén-(S)-[1-(4-metoxi)-fenil-etil-amin] 75 ml kloroformmal készített oldatához keverés közben, 20°C körüli hőmérsékleten 10,5 ml trietil-amint adunk, majd a reakcióelegyet -20°C körüli hőmérsékletre lehűtjük és ezen a hőmérsékleten tartva 75 perc alatt 4 ml 2-acetoxi-acetil-klorid 40 ml kloroformmal készített oldatát csepegtetjük hozzá. A kapott oldatot 16 óra hosszat 20°C körüli hőmérsékleten kevertetjük, majd 40 ml desztillált vizet és 200 ml metilén-dikloridot adunk hozzá.

A szerves fázist dekantálással elválasztjuk, 40 ml desztillált vízzel mossuk, majd a mosást egymás után 75 ml 1M vizes sósavoldattal, 25 ml desztillált vízzel, 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és kétszer 25 ml desztillált vízzel folytatjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, és csökkentett nyomáson

(2,7 kPa), 40°C-on szárazra pároljuk. Így 16,5 g barna olajat kapunk, amelyet 170 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó 3,5 cm oszlopon végzett kromatográfiával [eluens: metilén-diklorid/metanol (99,5/0,5 térfogat arányú)] tisztítunk 20 ml frakciókat szedve. Csak a keresett terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra pároljuk. Ezen a módon 10,6 g 3-acetoxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-(3-tienil)-2-azetidinon két diasztereoizomerjének, a (3R,4S) és a (3S,4R) formának, 75/25 molarányú keverékét kapjuk sűrű sárga olaj alakjában.

Az N-(3-tienil)-metilidén-(S)-[1-(4-metoxi)-fenil-etil-amin]-t a következőképpen állíthatjuk elő:

3,5 g 3-tiofén-karbaldehid 20 ml metilén-dikloriddal készített oldatához keverés közben, 20°C körüli hőmérsékleten 5,8 g (S)-1-(4-metoxi-fenil)-etil-amint és 4 g molekulaszitát (4 Å) adunk. A reakcióelegyet 16 óra hosszat 20°C körüli hőmérsékleten kevertetjük, majd celitet alkalmazva zsugorított üvegszűrőn leszűrjük. Az üvegszűrőt háromszor 15 ml metilén-dikloriddal mossuk, a mosó oldatot a szűrlettel egyesítjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) és 40°C körüli hőmérsékleten szárazra pároljuk. Így 9,25 g N-(3-tienil)-metilidén-(S)-[1-(4-metoxi-fenil)-etil-amin]-t kapunk okkersárga kristályos alakban, amelynek olvadáspontja 60°C.

3. példa

3,88 g (3R,4R)-3-acetoxi-4-(2-tienil)-2-azetidinon 60 ml metanollal készített oldatába keverés közben, 5°C körüli hőmérsékleten száraz ammóniagázt vezetünk be egy órán keresztül. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on

szárazra pároljuk. A kapott szilárd maradékot 180 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó 4 cm átmérőjű oszlopon végzett kromatográfiával [eluens: metilén-diklorid/kloroform (95/5 térfogat arányú)] tisztítjuk 10 ml-es frakciókat gyűjtve. Csak a keresett terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra pároljuk. Ezen a módon 2,24 g (3R,4R)-3-hidroxi-4-(2-tienil)-2-azetidinont kapunk fehér kristályos alakban, amelynek olvadáspontja 174°C és a fizikai jellemzői a következők:

$[\alpha]_D^{20} = +121^\circ$ (c=0,53; metanol)

^1H NMR spektrum: [200 MHz; DMSO- d_6 ; δ ppm)

4,96 [ab limit, 2H: $-\text{CH}-(2\text{-tienil})$ és $-\text{CHOH}$]; 6,05 (mf széles, 1H: $-\text{OH}$); 6,95-7,10 [mt, 2H: $-\text{H}-4$ és $\text{H}-3-(2\text{-tienil})$]; 7,47 [mt, 1H: $-\text{H}-5-(2\text{-tienil})$]; 8,64 (mf, 1H: $-\text{NH}-$).

A (3R,4R)-3-acetoxi-4-(2-tienil)-2-azetidinont a következőképpen állíthatjuk elő:

3,75 g (3R,4R)-3-acetoxi-1-[1-(S)-(3,4-dimetoxi-fenil)]-etil-4-(2-tienil)-2-azetidinon 110 ml acetonitrillel készített oldatához keverés közben, -5°C körüli hőmérsékleten, 75 perc alatt 21,84 g cérium-ammónium-nitrát 180 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal készített oldatát csepegtetjük hozzá. A csepegtetés befejezése után 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet háromszor 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, 150 ml desztillált vízzel mossuk, majd magnézim-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra pároljuk. Így 4,1 g habos krémszerű anyagot kapunk, amelyet 400 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó 3 cm átmérőjű oszlopon végzett kroma-

tográfiaival [eluens: metilén-diklorid/metanol (98/2 térfogat arányú)] tisztítunk, 15 ml-es frakciókat gyűjtve. Csak a keregett terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és csökkentett nyomáson, 40°C-on szárazra pároljuk. Így 1,40 g (3R,4R)-3-acetoxi-4-(2-tienil)-2-azetidinont kapunk fehér kristályos alakban, amelynek olvadáspontja 176°C és a fizikai jellemzői a következők:

$[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$ (c=0,49; metanol)

^1H NMR spektrum: [200 MHz; DMSO- d_6 ; δ ppm]

1,82 (s, 3H: -OCOCH $\underline{3}$); 5,28 (d, J=4,5 Hz, 1H: -CH $\underline{O}$ COCH $\underline{3}$); 5,83 [dd, J=4,5 és 2,5 Hz 1H: -CH $\underline{H}$ -(2-tienil)]; 6,95-7,10 [mt, 2H: - $\underline{H}$ -4 és - $\underline{H}$ -3-(2-tienil)]; 7,60 [d széles, J=4,5 Hz, 1H: - $\underline{H}$ -5-(2-tienil)]; 9,00 (mf, 1H: -NH-).

A (3R,4R)-3-acetoxi-1-[1-(S)-(3,4-dimetoxi-fenil)]-etil-4-(2-tienil)-2-azetidinont a következőképpen állíthatjuk elő:

45,95 g N-(2-tienil)-metilidén-(S)-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amin] 450 ml kloroformmal és 70 ml trietil-amminnal készített oldatához -30°C körüli hőmérsékleten 3 óra alatt, keverés közben 22,1 ml acetoxi-acetil-klorid 150 ml kloroformmal készített oldatát csepegtetjük hozzá. A csepegtetés befejezése után a reakcióelegyet 20°C körüli hőmérsékletre felmelegítjük, és ezen a hőmérsékleten 15 órán keresztül kevertetjük. Ezután 200 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. A szerves fázist dekantálással elválasztjuk, kétszer 200 ml desztillált vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra pároljuk. 76,7 g gesztenyebarna színű kristályos anyagot kapunk, amelyet 250 ml abszolút etanolból átkristályosítunk, így 25,5 g (3R,4R)-2-acetoxi-1-(3,4-

-dimetoxi-fenil)-4-(2-tienil)-2-azetidinont kapunk fehér kristályos alakban, amelynek olvadáspontja 100°C és fizikai jellemzői a következők:

$$[\alpha]_D^{20} = -8^\circ \quad (c=0,50; \text{metanol})$$

^1H NMR: (200 MHz; CDCl_3 ; δ ppm):

1,45 (d, $J=7,5$ Hz, 3H: $-\text{CHCH}_3$); 1,87 (s, 3H: $-\text{COCH}_3$); 3,82 és 3,89 (2s, $2 \times 3\text{H}$: mindkét $-\text{OCH}_3$); 4,91 és 5,69 [2d, $J=4,5$ Hz, $2 \times 1\text{H}$: $-\text{CHOCOCH}_3$ és $-\text{CH}-(2\text{-tienil})$]; 4,99 (q, $J=7,5$ Hz, 1H: $-\text{CHCH}_3$); 6,70-7,05 [mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ ($-\text{H}-2$, $\text{H}-5$, $\text{H}-6$), $\text{H}-4$ és $\text{H}-3-(2\text{-tienil})$]; 7,33 [dd, $J=4,5$ és 2Hz, 1H: $-\text{H}-5-(2\text{-tienil})$].

Az N-(2-tienil)-metilidén-(S)-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amin]-t a következőképpen állíthatjuk elő:

43,8 g (S)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amin 400 ml metilén-dikloriddal készített oldatához keverés közben, 20°C körüli hőmérsékleten 16,8 ml tiofén-2-karbaldehidet és 35 g molekulaszitát (4 Å) adunk. A reakcióelegyet 16 óra hosszat 20°C körüli hőmérsékleten kevertetjük, majd zsugorított üvegszűrőn celit alkalmazásával leszűrjük. A szűrőt háromszor 50 ml metilén-dikloriddal mossuk, a szűrletet és a mosó oldatot egyesítjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) és 40°C-on szárazra pároljuk. Ezen a módon 45,95 g N-(2-tienil)-metilidén-(S)-[1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amin]-t kapunk színtelen olaj formájában, amelynek fizikai jellemzői a következők:

$$[\alpha]_D^{20} = -20^\circ \quad (c=0,52; \text{metanol})$$

^1H NMR spektrum: (200 MHz, CDCl_3 ; δ ppm):

1,58 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H: $-\text{CHCH}_3$); 3,86 és 3,90 (2s, $2 \times 3\text{H}$: $-\text{OCH}_3$); 4,48 (q, $J=7\text{Hz}$, 1H: $-\text{CHCH}_3$); 6,84 [d, $J=8\text{Hz}$, 1H: $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ ($-\text{H}-5$)]; 6,88 [dd, $J=8$ és 1,5 Hz, 1H:

-C₆H₃(OCH₃)₂(-H-6)]; 6,98 [d, J=1,5 Hz, 1H: -C₆H₃(OCH₃)₂(-H-2)]; 7,06 [dd, J=4,5 és 3Hz, 1H: -H-4-(2-tienil)]; 7,29 [d széles, J=3Hz, 1H: -H-3-(2-tienil)]; 7,39 [d, széles, J= 4,5 Hz, 1H:-H-5-(2-tienil)]; 8,41 (s, 1H: -CH=N-).

Az (S-)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amint a V.M. Potatov és mtsai által leírt [Vestn. Mosk. Univ., Ser. 2: Khim. 1997, 18(4), 446 (CA: 88 62074c)] módszer szerint állíthatjuk elő.

4. példa

0,8 g (3R,4S)-3-acetoxi-4-(4-tiazolil)-2-azetidinonból kiindulva, a 2. példában megadott módon eljárva, 0,52 g (3R,4S)-3-hidroxi-4-(4-tiazolil)-2-azetidinont nyerünk vörössárga kristályos alakban, amelynek olvadáspontja 190°C és fizikai jellemzői a következők:

$[\alpha]_D^{20} = + 112^\circ$ (c=0,51; metanol)

¹H NMR spektrum: (200 MHz; DMSO-d₆; δ ppm):

4,91 [(d, J=5Hz, 1H: -CH-(4-tiazolil)]; 5,00 (dd, J=8 és 5Hz, 1H: -CHOH); 5,93 (d, J=8Hz, 1H: -OH); 7,50 [d, J=2Hz, 1H:-H-5-(4-tiazolil)]; 8,55 (s széles, 1H: -NH-); 9,10 [d, J=2Hz, 1H:-H-2-(4-tiazolil)].

Megfelelő kiindulási anyagokból, a 2.példában megadott módon eljárva, a következő közbenső termékeket állíthatjuk elő:

- (3R,4S)-3-acetoxi-4-(4-tiazolil)-2-azetidinon, fehér kristályos alakban, amelynek olvadáspontja 155°C és fizikai jellemzői a következők:

¹H NMR spektrum: (200 MHz; CDCl₃; δ ppm)

1,85 (s, 3H: -OCOCH₃); 5,35 (d, J=5Hz, 1H:-CHOCOCH₃); 6,03 [dd, J=5 és 2,5 Hz, 1H: -CH-(4-tiazolil)]; 6,45 (d, J=2,5 Hz,

1H: -NH-); 7,4 [d, J=2Hz, 1H: -H-5-(4-tiazolil)]; 8,86 [d, J=2Hz, 1H: -H-2-(4-tiazolil)];

– (3R,4S)-3-acetoxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-(4-tiazolil)-2-azetidion, fehér kristályos alakban, amelynek olvadáspontja 110°C és fizikai jellemzői a következők:

¹H NMR spektrum: (300 MHz; CDCl₃; δ ppm)

1,39 (d, J=7Hz, 3H: -CHCH₃); 1,80 (s, 3H: -OCOCH₃); 3,80 (s, 3H: -OCH₃); 4,97 (q, J=7Hz, 1H: -CHCH₃); 5,00 és 5,72 [2d, J=5Hz, 2x1H: -CHOCOCH₃ és -CH-(4-tiazolil)]; 6,84 [d, J=7,5 Hz, 2H: -C₆H₄OCH₃(-H-3 és -H-5)]; 7,13 [d, J=7,5 Hz, 2H: -C₆H₄OCH₃(-H-2 és -H-6)]; 7,19 [d, J=2Hz, 1H: -H-5-(4-tiazolil)]; 8,79 [d, J=2Hz, 1H: H-2-(4-tiazolil)];

– (3R,4S)-3-hidroxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-(4-tiazolil)-2-azetidion, fehér kristályos alakban, amelynek olvadáspontja 90°C és fizikai jellemzői a következők:

¹H NMR spektrum: (200 MHz; CDCl₃; δ ppm)

1,25 (d, J=7 Hz, 3H: -CHCH₃); 3,78 (s, 3H: -OCH₃); 4,53 (d, J=11 Hz, 1H: -OH); 4,65 [d, J=5 Hz, 1H: -CH-(4-tiazolil)]; 4,93 (q, J=7 Hz, 1H: -CHCH₃); 5,02 (dd, J=11 és 5 Hz, 1H: -CHOH); 6,85 [d, J=7,5 Hz, 2H: -C₆H₄OCH₃(-H-3 és -H-5)]; 7,13 [d, J=7,5 Hz, 2H: -C₆H₄OCH₃(-H-2 és -H-6)]; 7,19 [d, J=2 Hz, 1H: -H-5-(4-tiazolil)]; 8,85 [d, J=2 Hz, 1H: -H-2-(4-tiazolil)];

– 3-acetoxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-(4-tiazolil)-2-azetidion két diasztereoizomerjének, a (3R,4S) és a (3S,4R) formáknak, 75/25 molarányú keveréke, sűrű sárga olaj alakjában;

– N-(4-tiazolil)-metilidén-(S)-[1-(4-metoxi)-fenil-etil-amin], sűrű sárga olaj alakjában;

— a tiazol-4-karbaldehidet az A. Dondoni és mtsai által leírt [Synthesis, (1987), 998-1001] módon állíthatjuk elő.

5. példa

1,15 g (3R,4S)-3-acetoxi-4-(5-tiazolil)-2-azetidinonból kiindulva, a 2. példában megadott módon eljárva, 0,85 g (3R,4S)-3-hidroxi-4-(5-tiazolil)-2-azetidinont nyerünk vörössárga kristályos alakban, amelynek olvadáspontja 180°C és fizikai jellemzői a következők:

$[\alpha]_D^{20} = +74^\circ$ (c=0,45; metanol)

^1H NMR spektrum: (300 MHz; DMSO- d_6 ; δ ppm)

5,00 (dd, J=5 és 8Hz, 1H: CH_2OH): 5,06 [dd, J= 5Hz, 1H: $-\text{CH}-(5-\text{tiazolil})$]; 6,23 (d, J=8 Hz, 1H: $-\text{CH}-\text{OH}$); 7,80 [s széles, 1H: $-\text{H}-4-(5-\text{tiazolil})$]; 8,69 (mt, 1H: $-\text{NH}-$); 9,02 [s széles, 1H: $-\text{H}-2-(5-\text{tiazolil})$].

Megfelelő kiindulási anyagokból, a 2.példában megadott módon eljárva, a következő közbenső termékeket állíthatjuk elő:

— (3R,4R)-3-acetoxi-4-(5-tiazolil)-2-azetidinon, fehér kristályos alakban, amelynek olvadáspontja 140°C és fizikai jellemzői a következők:

^1H NMR spektrum: (300 MHz; CDCl_3 ; δ ppm)

1,89 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$); 5,36 (d, J=4,5 Hz, 1H: $-\text{CHOCOCH}_3$); 5,90 [(mt, 1H: $-\text{CH}-(5-\text{tiazolil})$]; 7,03 (mt, 1H: $-\text{NH}-$); 7,82 [s, 1H: $-\text{H}-4-(5-\text{tiazolil})$]; 8,83 [s, 1H: $\text{H}-2-(5-\text{tiazolil})$];

— (3R,4R)-3-acetoxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-(5-tiazolil)-2-azetidinon, fehér kristályos alakban, amelynek olvadáspontja 90°C és fizikai jellemzői a következők:

^1H NMR spektrum: (300 MHz; CDCl_3 ; δ ppm)

1,38 (d, $J=7$ Hz, 3H: $-\text{CHCH}_3$); 1,90 (s, 3H: $-\text{OCOCH}_3$); 3,81 (s, 3H: $-\text{OCH}_3$); 4,97 (q, $J=7$ Hz, 1H: $-\text{CHCH}_3$); 4,97 és 5,75 [2d, $J=5$ Hz, 2x1H: $-\text{CHOCOCH}_3$ és $-\text{CH}-(5\text{-tiazolil})$]; 6,85 [d, $J=7,5$ Hz, 2H: $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ($-\text{H}-3$ és $-\text{H}-5$)]; 7,11 [d, $J=7,5$ Hz, 2H: $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ($-\text{H}-2$ és $-\text{H}-6$)]; 7,71 [s, 1H: $-\text{H}-4-(5\text{-tiazolil})$]; 8,83 [s, 1H: $-\text{H}-2-(5\text{-tiazolil})$];

– (3R,4R)-3-hidroxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-(5-tiazolil)-2-azetidion, fehér kristályos alakban, amelynek olvadáspontja 160°C és fizikai jellemzői a következők:

^1H NMR spektrum: (300 MHz; CDCl_3 ; δ ppm)

1,39 (d, $J=7$ Hz, 3H: $-\text{CHCH}_3$); 3,82 (s, 3H: $-\text{OCH}_3$); 4,85 és 5,00 [2d, $J=5\text{Hz}$, 2x1H: $-\text{CH}-(5\text{-tiazolil})$ és $-\text{CHOH}$]; 4,95 (q, $J=7$ Hz, 1H: $-\text{CHCH}_3$); 5,18 (s széles, 1H: $-\text{OH}$); 6,86 [d, $J=7,5$ Hz, 2H: $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ($-\text{H}-3$ és $-\text{H}-5$)]; 7,15 [d, $J=7,5$ Hz, 2H: $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ($-\text{H}-2$ és $-\text{H}-6$)]; 7,68 [s, 1H: $-\text{H}-4-(5\text{-tiazolil})$]; 8,82 [s, 1H: $-\text{H}-2-(5\text{-tiazolil})$];

– 3-acetoxi-1-[1-(S)-(4-metoxi-fenil)]-etil-4-(5-tiazolil)-2-azetidion két diasztereoizomerjének, a (3R,4R) és a (3S,4S) formáknak, 75/25 molarányú keveréke, sűrű sárga olaj alakjában,

– N-(5-tiazolil)-metilidén-(S)-[1-(4-metoxi)-fenil-etil-amin], sűrű sárga olaj alakjában;

– a tiazol-5-karbaldehidet az A. Dondoni és mtsai által leírt [Synthesis, (1987), 998-1001] módon állíthatjuk elő.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás egy (Ia) általános képletű β -laktám —
a képletben

Ar jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal (fluor-, klór-, bróm-, jódatommal), és/vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, aralkil-, alkoxi-, alkil-tio-, ariloxi-, aril-tio-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, merkaptó-, formil-, acil-, acil-amino-, aroil-amino-, (alkoxi-karbonil)-amino-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, karboxi-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, dialkil-karbamoil-, ciano-, nitro- és trifluor-metil-csoporttal helyettesített fenil-, α - vagy β -naftilcsoport, amelyekben az alkilcsoportok és az egyéb csoportok alkilegységei 1-4 szénatomosak, az alkenil- és alkinilcsoportok 2-8 szénatomos csoportok és az arilcsoport fenil-, vagy α - vagy β -naftilcsoport lehet; vagy adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző halogénatommal (fluor-, klór-, bróm-, jódatommal) és/vagy 1-4 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 6-10 szénatomos ariloxi-csoporttal, amino-csoporttal, 1-4 szénatomos alkil-amino-, mindkét alkilegységben 1-4 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, 1-4 szénatomos acilcsoportot tartalmazó acil-amino-csoporttal, 1-4 szénatomos (alkoxi-karbonil)-amino-csoporttal, 1-4 szénatomos acilcsoporttal, 6-10 szénatomos arilcsoportot tartalmazó aril-karbonil-csoporttal, ciano-, karboxi-, karbamoilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó alkil-karbamoil-csoporttal, mindkét alkilegységben 1-4 szénatomos dialkil-karbamoil-, vagy 1-4 szénatomos alkoxi-

csoportot tartalmazó alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített egy vagy több azonos vagy különböző heteroatomot — amely lehet nitrogén-, oxigén- vagy kénatom — tartalmazó öttagú aromás heterociklusos csoport — előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IIa) általános képletű vegyület —

a képletben

R_1 lehet egy vagy több azonos, vagy különböző szubsztituens, amelyek közül egynek orto vagy para helyzetűnek kell lennie, és jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoprot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó alkil-tio-csoport, vagy mindkét alkilegységben 1-4 szénatomos dialkil-amino-csoport;

R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport —

királis induktor csoportját helyettesítjük abból a célból, hogy (Va) általános képletű terméket —

a képletben

Ar és R_2 jelentése azonos a fentiekben megadottakkal —

nyerjük, amelyet elszappanosítással (Ia) általános képletű vegyületté alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a királis induktor csoport helyettesítését cérium-ammónium-nitrát vagy 2,3-diklór-5,6-diciano-p-benzokinon vagy higany(II)-acetát vagy bisz-(trifluor-acetoxi)-jód-benzol jelenlétében, vízben vagy protikus szerves oldószerben 0°C és 50°C közötti hőmérsékleten végzett hidrolízissel vagy elektrokémiai oxidációval hajtjuk végre.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy oldószerként nitrileket vagy észtereket alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az elszappanosítást ammóniagáz segítségével alifás alkoholban végezzük.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a királis induktor csoport helyettesítését (IIa) és (IIb) általános képletű vegyületek —

a képletben

Ar, R₁, R₂ és R₃ jelentése azonos a fentiekben megadottakkal — keverékén hajtjuk végre abból a célból, hogy (Va) és (Vb) általános képletű termékek —

a képletben

Ar és R₂ jelentése azonos a fentiekben megadottakkal —

keverékéhez jussunk, amelyet elszappanosítással (Ia) és (Ib) általános képletű termékek —

a képletben

Ar jelentése azonos a fentiekben megadottakkal —

keverékévé alakítunk, amelyből az (Ia) általános képletű vegyületet szelektív kristályosítással vagy királis fázison végzett kromatográfiával különítjük el.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az elszappanosítást (IIa) és (IIb) általános képletű vegyületek —

a képletben

Ar, R₁, R₂ és R₃ jelentése azonos a fentiekben megadottakkal — keverékén hajtjuk végre, hogy (VIa) és (VI) általános képletű termékek —

a képletben

Ar, R₁ és R₃ jelentése azonos a fentiekben megadottakkal —
keverékéhez jussunk, amelynek (VIa) általános képletű
összetevőjét egy (VII) általános képletű savval —
a képletben

R₂ jelentése azonos a fentiekben megadottal —
észtereszítjük és elkülönítjük, hogy (IIa) általános képletű
termékhez —
a képletben

Ar, R₁, R₂ és R₃ jelentése azonos a fentiekben megadottakkal —
jussunk, amelyből a királis induktor csoport helyettesítésével
(Va) általános képletű terméket nyerjük, amelyet elszappano-
sítunk, hogy az (Ia) általános képletű vegyületet megkapjuk.

A meghatalmazott:

+ 2rajz
Raduócsin'

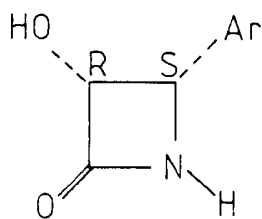
Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az 5.3.6. § (4) K. szerinti körben
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, János utca 113.
Telefon: 24 24-220, fax: 24 24-323

P9502970

297/BE
2/1

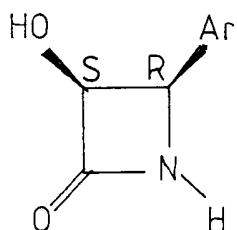
A

73146

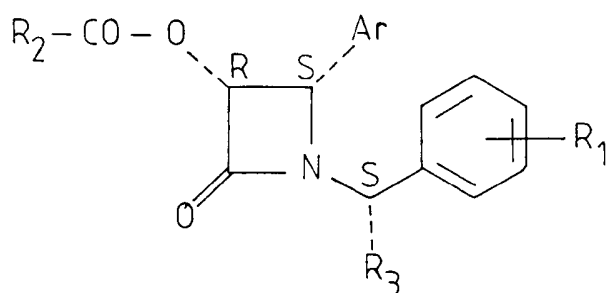


Chemical structure (Ia)

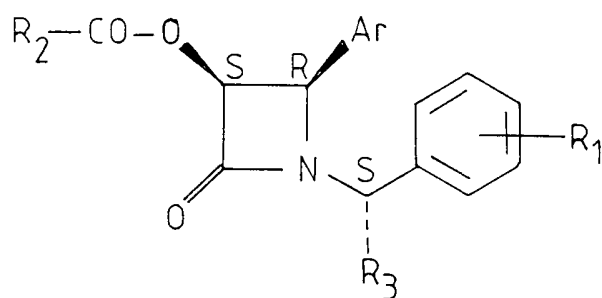
(Ia)



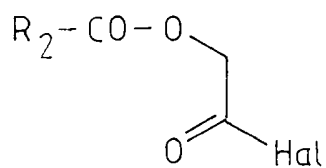
(Ib)



(IIa)

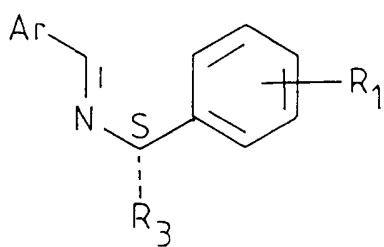


(IIb)

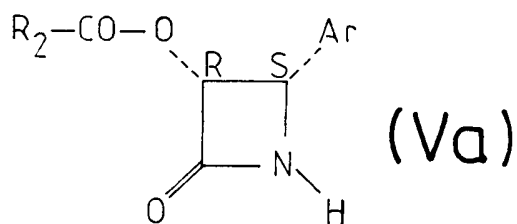


(III)

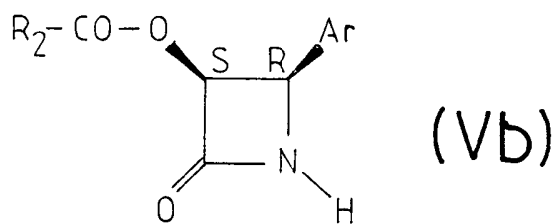
Bellamy László
Szeged, Hungary
H-1062 Budapest, Apáczai Csere Eszter utca 113.
Telefon: 34 04 00 13, Fax: 34 24 323



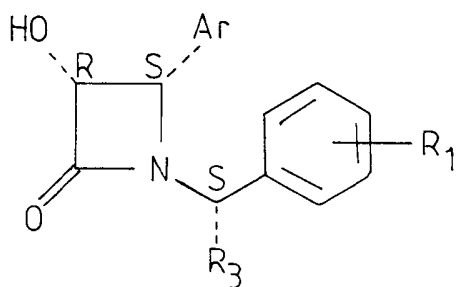
(IV)



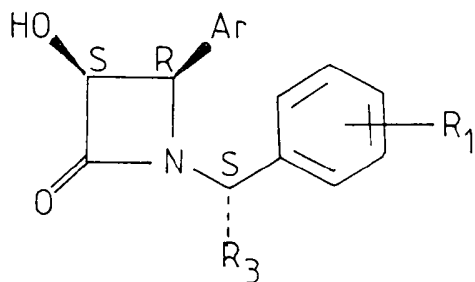
(Va)



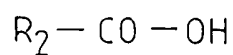
(Vb)



(VIa)



(VIb)



(VII)