

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
199146 B

(22) A bejelentés napja: 86.11.20. (21) 4811/86
(33) DE:
(32) 85.11.21.
(31) P 35 41 095.7

(51) Int.Cl.₅
C 07 D 501/46;
A 61 K 31/545.

(41) (42) A közzététel napja: 1987.12.28.
(45) Megjelent: 1990.03.26.



(72) Feltalálók:
dr. BOBERG Michael, dr. ANGERBAUER Rolf,
dr. METZGER Karl-Georg, Wuppertal,
dr. ZEILER Hans-Joachim, Velbert, DE

(73) Szabadalmaz:
Bayer AG., Leverkusen, DE

(54) ELJÁRÁS ÚJ CEFEM-KARBONSAV-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYENEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű cefem-karbonsav-származékok — a képletben

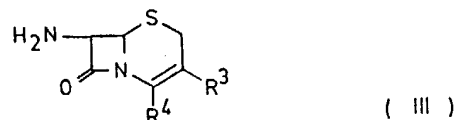
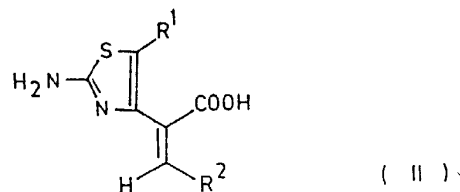
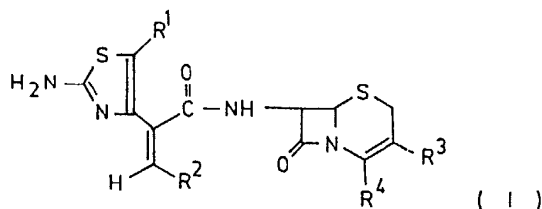
R¹ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom,

R² jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom vagy piridínium-metil-, acetoxi-metil-, 4-amino-karbonil-1-metil-piperazinium-metil-, metil-pirrolidinium-metil-csoport,

R⁴ jelentése -COOH vagy benzhidril-csoport.

A találmány oltalmi körébe tartozik az (I) általános képletű cefalosporin-származékokat hatóanyagként tartalmazó antibakteriális gyógyszerkészítmények előállítási eljárása is.



A találmány tárgya eljárás új cefalosporin-származékok és hatóanyagként ilyen vegyületeket tartalmazó antibakteriális gyógyszerkészítmények előállítására.

A 49 448 számú európai szabadalmi bejelentésben olyan cefalosporin-származékokat ismertetnek, amelyek acil oldalláncukban aminó-tiazolil-csoporttal szubsztituáltak.

A találmány szerinti eljárással (I) általános képletű vegyületeket és sóikat állítjuk elő, amely képletben

R^1 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom,

R^2 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy piridínium-metil-, acetoxi-metil-, 4-amino-karbonil-1-metil-piperazinium-metil-, metil-pirrolidinium-metil-csoport,

és R^4 jelentése -COOH csoport, vagy benzhidril-észter-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk szabad sav, továbbá belső só vagy nem toxikus, gyógyászati lag elfogadható só formájában, így például nátrium-, kálium-, magnézium-, alumínium- vagy ammóniumsó, valamint nem toxikus, szubsztituált ammóniumsó, így például rövidszénláncú di- vagy trialkil-amin, prokain, dibenzil-amin, N,N'-dibenzil-alkilén-diamin, N-benzil-béta-fenil-etil-amin-, N-metil-, N-etil-morfolin-, 1-efén-amin-, dehidroabietil-amin-, N,N'-bisz (dehidroabietil-etilén)-diamin, N-rövidszénláncú alkil-piperidin vagy más amin-vegyülettel képzett só formájában, amely a penicillin- vagy cefalosporin-kémiában sóképzésre ismert.

A találmány értelmében az alkilcsoport megjelölés egyenes vagy elágazóláncú, 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

Különösen előnyösek azok a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^1 jelentése metilcsoport-, vagy fluor- vagy klóratom,

R^2 jelentése metil-, vagy etilcsoport,

R^3 és R^4 jelentése a fenti.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy (II) általános képletű vegyület — a képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti —, amelyben az aminocsoport adott esetben védve lehet, a karboxil-csoport aktiválása után, amelyet előnyösen, klór-hangyasav-etil-észterrel vagy anhidriddé, vagy metán-szulfonsav-klórral savhalogeniddé, vagy N-hidroxi-benzotriazol és diklohexil-karbodiimiddal aktív észterre való alakítással végzünk, (III) általános képletű vegyülettel — a képletben R^3 és R^4 jelentése a fenti — reagáltatunk, majd adott esetben a védőcsoportot lehasítjuk és a kapott vegyületet kívánt esetben sóvá alakítjuk vagy a sóból a szabad savat felszabadítjuk.

A (II) általános képletű karbonsavak és a (III) általános képletű béta-laktám-vegyü-

letek kapcsolását bármely, a cefalosporin- illetve penicillin-kémiából ismert eljárás szerint végezhetjük. Előnyös az az eljárás, amelynél a (II) általános képletű karbonsavat az amincsoportok védeke nélkül aktiválunk és valamely aminnal oldatba-vitt (III) általános képletű béta-laktám-vegyülettel reagáltatunk. Különösen előnyös, ha az aktiválást (IV) általános képletű szulfonsav-származék segítségével alakítjuk az (V) általános képletű aminná. Ezt a reakciót az A. reakcióvázlat szemlélteti. A reakcióvázlaton szereplő képletekben T jelentése R^{15} -SO₂O csoport vagy halogénatom, és R^{15} jelentése 1—10 szénatomos, adott esetben fluor-, vagy klór-atommal, ciano-, fenil-, alkoxi-karbonil-, alkoxi- vagy 1—4 szénatomos alkilcsoporttal, vagy adott esetben fluor-, klór- vagy brómatommal, ciano-, 1—4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkil-karbonil-csoporttal, továbbá nitro-, trifluor-metil- vagy fenil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport.

Ha R^{15} jelentése szubsztituált csoport, akkor a szubsztituensek száma előnyösen 1—3.

R^{15} különösen előnyös jelentése metil- vagy p-toil-csoport.

Az (V) általános képletű vegyes anhidridet úgy állítjuk elő, hogy (II) általános képletű karbonsavat és 1—1,4 ekvivalens mennyiségű amint valamely oldószerben oldunk és 1—1,2 ekvivalens, (IV) általános képletű szulfonsav-származékkal reagáltatjuk. Oldószerként bármilyen ismert oldószert alkalmazhatunk, amely a reakciókörülmények között stabil, így például dietil-étert, tetrahidrofurant, acetonitrilt, acetont, metilén-kloridot, kloroformot vagy dimetil-formamidot.

Aminvegyületként előnyösen terciar-aminokat, így például trietil-amint, tripropil-amint vagy tributil-amint alkalmazunk, de szterikusan gátolt szekunder aminok, így például diizopropil-amin, valamint ezen amidok keveréke is felhasználható.

A reakciót —80°C és szobahőmérséklet közötti értéken végezzük, az alacsonyabb hőmérsékletek alkalmazása előnyösebb, mert a keletkezőkötéseknél bekövetkező esetleges izomerizáció elkerülhető. Előnyösen úgy járunk el, ha az aktiválást szulfonilkloriddal dimetil-formamidban végezzük —40 — —60°C hőmérséklet között 0,2—24, előnyösen 0,5—5 órán át.

A (III) általános képletű vegyületek oldásához előnyösen az (V) általános képletű vegyületek előállításánál felsorolt oldószereket valamint vizet használunk, bázisként az ott említett aminokat is alkalmazhatjuk.

Igen előnyös az is, ha a (II) általános képletű karbonsavak aktiválását aktív észterre való alakítással végezzük, amelyhez például N-hidroxi-szukcinimidet és diklohexil-karbodiimidet vagy 1-hidroxi-benzotriazol és diklohexil-karbodiimidet alkalmazunk. Oldószerként ennél a reakciónál is az előzőek-

ben az (V) általános képletű anhidridek előállításánál felsorolt oldószereket alkalmazzuk.

A reakcióhőmérséklet -30 és $+100^{\circ}\text{C}$ közötti érték. 1-hidroxi-benzotriazol és diciklohexil-karbodiimid reakcióját előnyösen dimetil-formamidban végezzük szobahőmérsékleten 2–6 óráig, majd a kiváló diciklohexil-karbamidot leszívjuk és a (III) általános képletű vegyület aminosójának oldatával 2–24 óráig reagáltatjuk. A (III) általános képletű vegyület oldásához szintén az előzőekben, az (V) általános képletű vegyület előállításánál felsorolt oldószereket alkalmazzuk, valamint vizet, továbbá bázisként a szintén ott említett aminokat használjuk.

A (III) általános képletű vegyületek — a képletben R^3 és R^4 jelentése a fenti

ismertek vagy ismert eljárások szerint előállíthatók (3 925 372 és 3 994 884 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírás, 225 06 194 és 30 13 545 számú NSZK-beli nyilvánossághozozatali irat, 144 032 számú európai nyilvánossághozozatali irat és 65 748 számú európai szabadalmi leírás; továbbá C.W. Ryan és munkatársai, J. Med. Chem. 12, 310).

A találmány szerinti eljárásnál kiindulási anyagként felhasználásra kerülő (II) általános képletű vegyületek újak.

A (II) általános képletű vegyületeket — a képletben

R^1 és R^2 jelentése a fenti — úgy állítjuk elő, hogy (XII) általános képletű vegyületet — a képletben

Hal R^{17} jelentése klór- vagy brómatom, jelentése egyenes vagy elágazóláncú, adott esetben szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil-, etil-, terc-butil-csoport vagy trimetil-szilil-etil-csoport, és

R^1 jelentése a fenti —

első lépésben (XIII) általános képletű aldehiddel — a képletben R^2 jelentése a fenti — reagáltatunk adott esetben inert, szerves oldószer, így például alkoholok, például metanol, etanol vagy propanol jelenlétében, adott esetben még piperidin és jégcet jelenlétében, amikor is (XIV) általános képletű ilidén-vegyületet nyerünk — a képletben R^1 , R^2 és R^{17} jelentése a fenti —, majd egy további lépésben a (XIV) általános képletű vegyületet acetil-tio-karbamidral reagáltatjuk víz és/vagy inert szerves oldószer, így például alkohol, például metanol, etanol, propanol vagy formamid, így például dimetil-formamid, különösen előnyösen víz és dimetil-formamid elegyének jelenlétében, amikor is (XV) általános képletű acetil-amino-tiazolént — a képletben R^1 , R^2 és R^{17} jelentése a fenti — nyerünk, majd a kapott (XV) általános képletnek megfelelő észtert vizes bázis, így például kálium-hidroxid, nátrium-hidroxid segítségével, adott esetben alkohol, így például metanol vagy etanol jelenlétében (II) általános képletű savvá hidrolizálunk. Ezt a reakciót a 3 037 997

számú NSZK-beli nyilvánossághozozatali iratban leírtakhoz hasonlóan végezzük.

Olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^1 jelentése halogénatom, és R^2 jelentése a fenti — úgy állítunk elő, hogy (XV) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 jelentése hidrogénatom — halogénező szerrel, így például brómmal, klórral, N-bróm-szukcinimiddal, N-klór-szukcinimiddal, szulfonil-kloriddal vagy szulfuril-bromiddal, előnyösen szulfuril-bromiddal vagy szulfuril-kloriddal reagáltatunk adott esetben inert, szerves oldószer, így például halogénezett szénhidrogének, például metilén-klorid, kloroform, szén-tetraklorid, 1,2-diklór-etán, 1,1,2-triklór-etán, diklór-etilén vagy szénhidrogének, így például benzol, toluol vagy xilol, különösen halogénezett szénhidrogén jelenlétében halogénezünk, majd adott esetben az E/Z-keveréket ismert eljárások szerint, így például kromatográfiával vagy átkristályosítással szétválasztjuk és adott esetben a klór- vagy brómatomot fluoratomra cseréljük.

A fenti eljárást lényegében a 2 758 000, 2 758 001 számú NSZK-beli nyilvánossághozozatali iratok, valamint a 34 760 és 55 465 számú európai nyilvánossághozozatali iratban leírtak szerint végezzük.

A kiindulási anyagként alkalmazott (XII) általános képletű vegyületek ismertek, vagy ismert eljárások szerint előállíthatók (E. Moissetig, Organic Reactions, III. kötet, 218 (1954)).

A (XIV) általános képletű kiindulási vegyületek ismertek, vagy ismert eljárások szerint előállíthatók.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek jellemzője, hogy igen csekély toxicitás mellett Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok igen széles skálája ellen hatásosak, különösen hatásosak az Enterobacteriaceae fajok ellen, mindenek előtt azok ellen, amelyek különböző ismert antibiotikumok, így például a penicillinek, Cephalosporinok, aminoglikozidok, szulfonamidok és tetraciklinokkal szemben már rezisztensek.

Ezek az igen értékes tulajdonságok lehetővé teszik, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket a gyógyászatban, valamint különböző szerves és szerves anyagok, így például polimerek, kenőanyagok, színezékek, szálak, bőrök, papír és fa, valamint különböző élelmiszerek konzerválására alkalmazzuk antibakteriális szerként.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek a mikroorganizmusok igen széles skálája ellen hatásosak. Segítségükkel Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumok, valamint baktériumszerű mikroorganizmusok elpusztíthatók, valamint az ezen mikroorganizmusok által előidézett betegségek megelőzhetők, kezelhetők és/vagy gyógyíthatók.

Különösen hatásosak a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek baktériumok és baktériumszerű mikroorganizmusok ellen.

Ily módon ezek különösen előnyösen alkalmazhatók az ember- és állatgyógyászatban egyaránt, az ilyen baktériumok által előidézett lokális és szisztémás fertőzések megelőzésére és kemoterápiás kezelésére.

Különösen előnyösen alkalmazhatók lokális és/vagy szisztémás megbetegedések kezelésére és/vagy meggátolására, amelyeket a következőkben felsorolt kórokozók idéztek elő:

Gram-pozitív coccusok, például *Staphylococcus* (*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*) és *Streptococcus* (*Strept. agalactiae*, *Strept. faecalis*, *Strept. pneumoniae*, *Strept. pyogenes*); Gram-negatív coccusok (*Neisseria gonorrhoeae*), valamint Gram-negatív bacillák, például *Enterobacteriaceae*, például *Escherichia coli*, *Hämophilus influenzae*, *Citrobacter* (*Citrob. freundii*, *Citrob. divernis*), *Salmonella* és *Shigella*; továbbá *Klebsiella* fajok, (*Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytoca*), *Enterobacter* (*Ent. aerogenes*, *Ent. agglomerans*), *Hafnia*, *Serratia* (*Serr. marcescens*), *Proteus* (*Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*), *Providencia*, *Yersinia*, valamint *Acinetobacter* nemzetség, továbbá *Pseudomonas* nemzetség (*Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia*) valamint anaerób baktériumok, így például *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* és *Clostridium* nemzetségek; továbbá *Mykoplasma* (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*) és *Mykobakteriaceae* például *Mycobacterium tuberculosis*.

A fenti példaképpen felsorolt kórokozók a következő megbetegedéseket idézhetik elő: otitis, pharyngitis, pneumonia, peritonitis, pyelonephritis, cystitis, endocarditis, szisztémás fertőzések, bronchitis (akut és krónikus), szeptikus fertőzések, a felső légúti megbetegedések, diffúz panbronchiolitis, tüdőtágulat, dizentéria, enteritis, májtályog, urethritis, prostatitis, epididymitis, gyomor-bélrendszeri fertőzések, csont- és ízületi fertőzések, cisztás fibrózis, bőrfertőzések, posztoperatív sebfertőzések, tályogok, phlegmone, sebfertőzések, elfertőződött égések, égési sebek, száji-fertőzések, fogműtétek utáni fertőzések, osteomyelitis, szeptikus arthritis, cholecystitis, peritonitis appendicitis-szel, cholangitis, intraabdominális tályogok, pankreatismus, sinusitis, mastoiditis mastitis, tonsillitis, tifusz, meningitis, idegrendszeri fertőzések, salpingitis, endometritis, genitális fertőzések, pelveoperitonitis, valamint szemfertőzések.

Állatoknál még a következő fertőzések esetében is alkalmazhatjuk: sertéseknél: coli-diarrhoe, entero-toxaemia, szepszis, dizentéria, szalmonella-fertőzés, metritis-mastitis-agalactia-szindróma, mastitis;

kérődzőknél (szarvasmarha, birka, kecske): diarrhoe, szepszis bronchopneumonia, szalmonella-fertőzés, *Pasteurella*-fertőzés, mykoplasmozis, genitális fertőzések; lovaknál: bronchopeunomia, csikóbénulás, puerperális és poszt-puerperális fertőzések, szalmonella-fertőzések;

kutyáknál és macskáknál: bronchopneumonia, diarrhoe, dermatitis, otitis, húgyúti fertőzések, prostatitis;

szárnyasoknál (tyúk, csibe, fűj, galamb, díszmadarak, stb.): mycoplasmozis *E. coli*-fertőzések, krónikus légúti megbetegedések, szalmonella-fertőzések, *Pasteurella*-fertőzés, papagálykór.

Ugyancsak alkalmazhatók a találmány szerinti készítmények a haszon- és díszhalak tartásánál és nevelésénél előforduló kórokozók ellen, így például a következők esetében:

Pasteurella, *Brucella*, *Campylobacter*, *Listeria*, *Erysipelothrix*, *Corynebaktériumok*, *Borrelia*, *Treponema*, *Nocardia*, *Rickettsiák* és *Yersinia*.

A találmány oltalmi körébe tartozik, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállításának eljárása is. E gyógyszerkészítmények a hatóanyagon kívül nem toxikus, inert, gyógyszerészetileg alkalmas hordozóanyagokat és egy vagy több további segédanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket az egységdózisoknál kisebb adagolási egységekben is előállíthatjuk. Ezek olyan készítményeket, így például tablettákat, drázsét, kapszulát, pirulát, kúpot vagy ampullát jelentenek, amelynek hatóanyagtartalma az egységdózis hatóanyagtartalmának tört része, vagy annak többszöröse. Ennek megfelelően ezek a készítmények például 1, 2, 3 vagy 4-szeres mennyiségben vagy 1/2, 1/3 vagy 1/4 mennyiségben tartalmazzák az egységdózisnak megfelelő hatóanyagot. Az egységdózis előnyösen olyan mennyiségű hatóanyagot tartalmaz, amely egy adagolásnál beadható és általában a napi adag teljes mennyiségének, annak felének harmadának vagy negyedének felel meg.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előállításánál nem toxikus, inert, gyógyszerészetileg alkalmas hordozóanyagként, az ismert ilyen célra általánosságban alkalmazott szilárd, félszilárd, vagy folyékony hordozóanyagokat, töltőanyagokat vagy segédanyagokat alkalmazzuk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények különösen előnyös formái a tabletták, drázsék, kapszulák, pirulák, granulátumok, kúpok, oldatok, szuszpenziók, emulziók, paszták, kenőcsök, zselék, krémek, lemosók, púderekek és sprayk.

A tabletták, drázsék, kapszula, pirula és granulátum készítmények a hatóanyagon és a szokásosan alkalmazott hordozóanyagokon kívül még a következő anyagokat tartalmazhatják: (a) töltő- és szaporítóanyagok, így például keményítő, tejcukor, nádcukor, glükóz, mannit vagy kvasav; (b) kötőanyagok, így például karboxi-metil-cellulóz, alginát, zselatin, poli(vinil-pirrolidon); (c) nedvesen tartó szerek, így például glicerint; (d) szét-

esést elősegítő szerek, így például agar-agar, kalcium-karbonát vagy nátrium-karbonát; (e) olvadásközvetítő szerek, így például paraffin; (f) felszívódást elősegítő szerek, így például kvaterner ammóniumvegyületek; (g) nedvesítőszerek, így például cetil-alkohol, glicerín-monosztearát; (h) abszorpciót elősegítő szerek, így például kaolin vagy bentonit és (i) csúszatóanyagok, így például talkum, kalcium- vagy magnézium-sztearát, valamint szilárd polietilén-glikolok, vagy az (a) — (i) pontokban felsorolt anyagok keveréke.

A fentiek szerinti tablettá, drázsé, kapszula, pirula, vagy granulátum készítmények még ismert opakizáló szereket is tartalmazhatnak, valamint különböző bevonatokkal vagy hüvelyekkel is el lehetnek látva, amely utóbbiak lehetővé teszik, hogy a hatóanyag csak a bélrendszerben vagy előnyösen a bélrendszernek egy meghatározott helyén, adott esetben bizonyos mértékig gátolva szabaduljon fel. Erre a célra különböző beágyazó maszkákat, így például különböző műanyagokat vagy viaszokat alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokból adott esetben egy vagy több fentiekben megnevezett hordozóanyag segítségével mikrokapszula-formájú készítményeket is előállíthatunk.

A kúp készítmények a hatóanyagon kívül még vízdíszítható vagy vízdíszíthatatlan hordozóanyagokat, így például polietilén-glikolt, zsírokat, így például kakaóvaját vagy magasabb szénatomszámú észtereket (így például 14 szénatomos alkohol 16 szénatomos zsírsavval képzett észterét) vagy ezek keverékét tartalmazza.

A kenőcs, paszta, krém vagy zselé készítmények a hatóanyagokon kívül hordozóanyagként például állati vagy növényi zsírokat, viaszokat, paraffint, keményítőt, tragantot, cellulóz-származékokat, polietilén-glikolt, szilikont, bentonitot, kvasavát, talkumot vagy cink-oxidot vagy ezek keverékét tartalmazza.

A púder és spray-készítmények a hatóanyagokon kívül hordozóanyagként például tejsukrot, talkumot, kvasavát, alumínium-hidroxidot, kalcium-szilikátot vagy poliamid-csoport, vagy ezek keverékét tartalmazza. A spray-készítmények még a fentiekben kívül vívőgázt, így például klór-fluor-szénhidrogéneket is tartalmazhatnak.

Az oldat és emulzió készítmények a hatóanyagokon kívül hordozóanyagként oldószer, oldásközvetítő anyagot és emulgeátorokat, így például vizet, etil-alkoholt, izopropil-alkoholt, etil-karbonátot, etil-acetátot, benzil-alkoholt, benzil-benzoátot, propilén-glikolt, 1,3-butilén-glikolt, dimetil-formamidot, olajokat, így például gyapotmag olajat, földimogyoró olajat, kukoricacsíra olajat, olíva olajat, ricinus olajat vagy szezám olajat, továbbá glicerint, glicerín-formált, tetrahidrofurfuril-alkoholt, polietilén-glikolt vagy szorbitán zsírsav-észterét vagy ezen anyagok keverékét tartalmazza.

Parenterális adagolásra alkalmas oldatokat vagy emulziókat steril és vér-izotóniás formában is előállíthatunk.

A szuszpenzió készítmények a hatóanyagokon kívül hordozóanyagként folyékony hígítószer, így például vizet, etil-alkoholt, propilén-glikolt, szuszpendáló szereket, így például etoxilezett izosztearil-alkoholt, poli(etilén-oxi)szorbit- vagy szorbitán-észter, mikrokristályos cellulózt, alumínium-metahidroxidot, bentonitot, agar-agart vagy tragantot vagy ezen anyagok keverékét tartalmazza.

A találmány szerinti készítmények további anyagként még tartalmazhatnak színező-, konzerváló-, valamint iz és szagjavító anyagokat, így például borsmenta olajat, eukalipthusz olajat és édesítőszeret, így például szacharint.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményekben a hatóanyag mennyisége 0,1—99,5, előnyösen 0,5—95 tömeg%.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények a találmány szerinti hatóanyagokon kívül további, gyógyászati hatású anyagokat is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti eljárással a gyógyszerkészítmények előállítását ismert módszerek szerint végezzük, így például a hatóanyagok és a szükséges hordozóanyagok elkeverésével.

A találmány szerinti hatóanyagokat egyaránt alkalmazhatjuk a humán- és állatgyógyászatban és adagolásuk történhet orálisan, rektálisan, parenterálisan (intravénásan, intramuszkulárisan, szubkután), intraciszternálisan, intravaginálisan, intraperitoneálisan, lokálisan (púdereket, kenőcsöket, cseppeket). Előnyös készítmények az injekciók, oldatok és szuszpenziók, valamint zselék, különböző hígítható készítmények, emulziók, kenőcsök és cseppek. Lokális kezelésre általában oftalmológikus valamint dermatológikus készítményeket, ezüst- és egyéb sókat, fülcseppeket, szemkenőcsöket, púdereket vagy különböző oldatokat alkalmazhatunk. Az állatgyógyászatban a hatóanyagot, alkalmas készítmény formájában a táplálékkal vagy az ivóvízzel is adagolhatjuk. Alkalmazhatunk továbbá zseléket, porokat, púdereket, tablettákat, retardált tablettákat, premixeket, koncentrátumokat, granulátumokat, pirulákat, bólusokat, kapszulákat, aeroszolokat, sprayket, valamint inhalátumokat. A találmány szerinti vegyületeket továbbá még egyéb hordozóanyagokkal, például műanyagokkal, kolagénnel, vagy csontcementtel is összedolgozhatjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket a szokásos koncentrátumok és készítmények formájában a táplálékhoz vagy az ivóvízhez keverve is adagolhatjuk. Így módon a Gram-negatív vagy Gram-pozitív baktériumok által okozott fertőzéseket gátolhatjuk, javíthatjuk és/vagy gyógyíthatjuk, továbbá segítségükkel növekedés szabályozás és táplálék hasznosítás-javítás is elérhető.

A humán- és állatgyógyászatban egyaránt a találmány szerinti vegyületeket általában 0,5–500, előnyösen 5–100 mg/testsúlykg napi adagban adagoljuk, adott esetben több kisebb adagra osztva. Ezek a kisebb adagok a hatóanyagot általában 1–80, előnyösen 3–30 mg/testsúlykg mennyiségben tartalmazzák. Adott esetben azonban szükséges lehet, hogy a fentiekben megadott mennyiségektől, a testsúly, a kezelendő személy, a betegség súlyossága, a készítmény és az adagolás módja, valamint az adagolási intervallum függvényében eltérjünk. Esetenként elegendő lehet a fentiekben megadott mennyiségeknél kisebb vagy nagyobb mennyiségek alkalmazása is. A szükséges mennyiségek megállapítása minden esetben a kezelendő orvos szaktudására van bízva.

A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokat a hatásspektrum szélesítése érdekében vagy a hatás mértékének növelése érdekében, különösen béta-laktamáz-képző baktériumok esetében más ismert antimikrobás hatóanyagokkal és laktamáz-inhibitorokkal, így például penicillinekkal és klavulánsavakkal kombinálhatjuk. Ilyen célra alkalmazható például az oxacillin vagy a dicikloxacillin.

A találmány szerinti hatóanyagokat kombinálhatjuk továbbá a hatásspektrum szélesítése vagy a hatás mértékének fokozása érdekében aminosav-aminokombinációkkal, így például gentamicinnel, sisomicinnel, kanamicinnel, amikacinnal vagy tobramicinnel is.

Vegyületelőállítási példák

1. Példa

4-Bróm-3-oxo-valériánsav-etil-észter

(1) képletű vegyület

250 g 3-oxo-valériánsav-etil-észtert és 0,5 g p-toluolszulfonsavat 55 ml metil-kloridban oldunk, szobahőmérsékleten, keverés közben hozzásepegtetünk 277 g brómot, a kapott reakcióelegyet 30°C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd jeges vizet adunk hozzá és a szerves réteget elválasztjuk. A vizes fázist még egyszer metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. A kapott nyers terméket a továbbiakban közvetlenül feldolgozzuk.

Kitermelés: 350 g (90%).

2. Példa

2-Etilidén-4-bróm-3-oxo-valériánsav-etil-észter

(2) képletű vegyület

100 g (0,45 mól) 4-bróm-3-oxo-valériánsav-etil-észtert 100 ml vízmentes metilén-kloridban oldunk, nitrogénatmoszférában –20°C hőmérsékletre lehűtjük és hozzáadunk 50 g (1,12 mól) acetaldehidet, majd 10 ml metilén-kloridban oldott 1 g piperidint csepegtetünk hozzá –20°C hőmérsékleten. A kapott reakciókeveréket ezután 30 percig még ezen a hőmérsékleten keverjük majd –5°C hőmér-

sékleten 2,5 órán át, és ezután hozzáadunk 100 ml jéghideg 2 n sósavat. A szerves réteget elválasztjuk, a vizes oldatot még egyszer metilén-klorid-oldattal mossuk és az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és betöményítjük. A kapott nyers termék, gázkromatográfiás analízis szerint 2,5 : 1 arányú izomeregy, tisztasága 88% és a továbbiakban közvetlenül feldolgozható.

10 Kitermelés: 95 g (85%).

3. Példa

Z-2-(2-Acetamido-5-metil-tiazol-4-il)-but-2-énsav-etil-észter

(3) képletű vegyület

15 24,9 g (0,1 mól) 2-etilidén-4-bróm-3-oxo-valériánsav-etil-észtert és 8,2 g (0,07 mól) acetil-tiokarbamidot 50 ml víz és 90 ml dimetil-formamid elegyében oldunk, 85°C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 1 órán át jégfürdőn tartjuk, végül a kiváló csapadékot leszívjuk. A csapadékot 4 : 1 arányú víz : DMF eleggyel, majd 9 : 1 arányú víz : DMF eleggyel, végül tiszta vízzel mossuk és szárítjuk.

25 Kitermelés: 10,7 g (39,3%), o.p. 166°C.

A kapott termék nagynyomású réteggromatográfiával (HPLC, RP8, μ , 250/4 oszlop, futtatószer pH=7 puffer/acetonitril 40/60, 2 ml/perc) meghatározva 94%-ban tartalmaz izomert, amely az elvégzett NMR-mérések alapján, ismert termékekkel összehasonlítva, valamint az ebből előállított végtermék antibakteriális hatását vizsgálva, Z-konfigurációjú.

35 NMR-spektrum (DMSO- d_6): delta (ppm)=6,23 (1/q, J=8 Hz), 4,20 (2/q, J=7 Hz), 2,24 (3/s), 2,12 (3/s), 1,97 (3/d, J=8 Hz), 1,23 (3/t, J=7 Hz).

4. Példa

Z-2-(2-Amino-5-metil-tiazol-4-il)-but-2-énsav

(4) képletű vegyület

45 29 g ((0,5 mól) kálium-hidroxidot 198 ml vízben oldunk, 85°C hőmérsékletre melegítjük és keverés közben egy adagban hozzáadunk 27 g (0,1 mól) előző példa szerint előállított terméket, majd a kapott reakcióelegyet 2 órán át 80°C-on keverjük, jégfürdőben lehűtjük és jégűtés mellett koncentrált sósavval a pH értékét 3-ra beállítjuk. A vizes oldatot a nyúlós visszamaradó anyagtól elválasztjuk, ötödére betöményítjük és ismételt dekantáljuk. Az egyesített visszamaradó anyagokat acetontól átkristályosítjuk.

55 Kitermelés: 7,8 g (39,1%).

HPLC (NH₂, 5 μ , 250/4 oszlop, futtatószer metanol/víz/jégecet 100/10/6, 1,5 ml/perc): 1,39 perc, tisztaság 96%.

60 NMR (DMSO- d_6): delta (ppm)=6,80 (2) széles, 6,19 (1) q, J=8 Hz, 2,12 (3) s, 1,92 (3) d, J=8 Hz.

5. Példa

E/Z-2-(2-Acetamido-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-énsav-etil-észter

65

(5) képletű vegyület

50,8 g (0,2 mól) Z-2-(2-acetamido-tiazol-4-il)-but-2-énsav-etil-észtert -40°C hőmérsékleten 1,2 l kloroform és 140 ml jégcet elegyében szuszpendáljuk, keverés közben hozzáadagolunk 31 g (0,44 mól) klórt szén-tetrakloridban oldva, majd a reakcióelegy hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni, amikor is betöményítjük. A kapott terméket éter/ligroin elegyből átkristályosítva 50 g cím szerinti vegyületet kapunk (72%), o.p. $140-142^{\circ}\text{C}$. A kapott termék 2-(2-acetamido-5-klór-tiazol-4-il)-2,3-diklór-butánsav-etil-észter 1 : 1 arányú diasztereomer keveréke.

A izomer:

NMR (CDCl_3): delta (ppm)=7,56 (1) széles, 5,22 (1) q, J=8 Hz, 4,33 (2) q, J=7 Hz, 2,29 (3) s, 1,78 (3) d, J=8 Hz, 1,30 (3) t, J=7 Hz.

B izomer:

7,64 (1) széles, 5,10 (1) q, J=8 Hz, 4,32 (2) q, J=7 Hz, 2,31 (3) s, 1,70 (3) d, J=8 Hz, 1,31 (3) t, J=7 Hz.

Ms: 358 (M^+), 316 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2 = \text{C} = \text{O}$)

Elemenálízis:

számított: C=36,7 H=3,6 N=7,8 S=8,9

Cl=29,6

mért: C=36,8 H=3,7 N=8,2 S=8,8

Cl=28,5.

A fentiek szerint nyert termék 5 g-ját (13,9 mól) 20 ml forró metanolban oldjuk, majd hozzáadunk először egy spatula-hegynyi cink-kloridot, majd 30 perc leforgása alatt kis adagokban 1 g (15,3 mól) cinkport. A kapott reakciókeveréket ezután 1 órán át keverjük, majd lehűtjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot jeges víz/etil-acetát elegyében felvesszük és az oldat pH-ját 6 n sósavval beállítjuk. Ezután a vizes fázist elválasztjuk, a szerves fázist 1 n sósavval, majd vízzel, majd háromszor telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd ismételtén vízzel extraháljuk, szárítjuk és betöményítjük. A kapott terméket kromatografálva (szilikagél, toluol/acetan 3/1) 600 mg tiszta Z-izomert (o.p. $186-187^{\circ}\text{C}$, éter) és 500 mg E/Z-keveréket nyerünk. Az összes kitermelés értéke 24,9%.

Z izomer:

NMR-spektrum (CDCl_3): delta (ppm)=10,27 (1) széles, 6,58 (1) q, J=8 Hz, 4,23 (2) q, J=7 Hz, 2,13 (3) s, 2,06 (3) d, J=8 Hz, 1,22 (3) t, J=7 Hz.

E-izomer:

10,50 (1) széles, 7,26 (1) q, J=8 Hz, 4,18 (2) q, J=7 Hz, 2,11 (3) s, 1,72 (3) d, J=8 Hz, 1,20 (3) t, J=7 Hz.

6. Példa

Z-2-(5-Klór-2-bisz(terc-butoxi)-karbonil-amino-tiazol-4-il)-but-2-énsav-etil-észter (6) képletű vegyület

25,5 g (0,09 mól) Z-2-(2-acetamido-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-énsav-etil-észtert 110 ml piridinben oldunk és keverés közben szobahőmérsékleten hozzácepegtetünk 64,2 g (0,29 mól) di-terc-butil-dikarbonátot, majd a kapott reakciókeveréket szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, ezután 50°C hőmérsékleten 1 órán át melegítjük és az átalakulás mértékét vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük. Amennyiben szükséges, még egyszer 10,7 g (0,05 mól) di-terc-butil-dikarbonátot adagolunk hozzá, és a kapott oldatot még egy éjszakán át keverjük. Ezután a piridint eltávolítjuk, a visszamaradó olajos anyagot etil-acetátban oldjuk és az oldatot háromszor 6 n sósavval hígán folyó olajos anyagot nyerünk, amely az NMR vizsgálat szerint 80% kívánt termékből és 20% di-terc-butil-dikarbonátból áll. A kapott anyagot a továbbiakban közvetlenül felhasználhatjuk.

Kitermelés: 34 g.

NMR (CDCl_3): delta (ppm)=6,62 (1) q, J=8 Hz, 4,25 (1) q, J=7 Hz, 2,02 (3) d, J=8 Hz, 1,53 (18) s, 1,27 (3) t, J=7 Hz.

7. Példa

E/Z-2-(5-Klór-2-terc-butoxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-but-2-énsav (7) képletű vegyület

25 g (0,056 mól) Z-2-(5-klór-2-di-terc-butil-oxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-but-2-énsav-etil-észtert 200 ml etanolban oldunk, szobahőmérsékleten hozzáadunk 200 ml vízben oldott 22,8 g (0,56 mól) nátrium-hidroxidot, a kapott reakciókeveréket szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, majd az etanolt eltávolítjuk és a vizes oldatot háromszor etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázisokhoz ezután etil-acetátot adunk, a pH értékét 6 n sósavval 1-es értékre beállítjuk és a továbbiakban összesen háromszor még etil-acetáttal extraháljuk. Az utolsó etil-acetátos fázis beszáritása és betöményítése után kapott nyers terméket szén-tetrakloridból átkristályosítva 3,8 g E-izomert nyerünk. A visszamaradó anyagot betöményítjük, amely HPLC (NH_2 , 5μ , 125/4 oszlop, futtatószer metanol/víz/jégcet 100/10/3, 2 ml/perc) vizsgálat szerint 41% E-izomert (R_f érték 2,4 perc) és 22% Z-izomert (R_f érték 6 perc) tartalmaz. Ezt a keveréket metanolban oldjuk és Lewatit MP 62 töltetű oszlopon növekvő mennyiségű savval (1. metanol, 2,05% jégcet, 3.1% jégcet, 4. 5% konc. sósav, 5. 10% konc. sósav) elválasztjuk. Először a E-izomert eluáljuk az összes szennyezőanyagokkal együtt, majd a végén kapjuk a tiszta Z-izomert.

E-izomer:

Kitermelés: 3,8 g=26,6%, o.p. $>190^{\circ}\text{C}$ (CCl_4)
NMR (CDCl_3): delta (ppm)=8,72 (1) széles, 7,26 (1) q, J=8 Hz, 1,73 (3) d, J=8 Hz, 1,50 (9) s.

Z-izomer:

Kitermelés: 0,9 g=6,3%, o.p. $>190^{\circ}\text{C}$ (CCl_4)

NMR (CDCl₃): delta (ppm)=10,9 (1) széles, 6,63 (1) q, J=8 Hz, 2,16 (3) d, J=8 Hz, 1,56 (9) s.

8. Példa

Z-2-(2-Amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-én-sav

(8) képletű vegyület

0,7 g Z-2-(5-klór-2-terc-butoxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-but-2-énsavat 0°C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában 5 ml trifluor-ecetsavban oldunk, majd a kapott reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, hidegen bepároljuk és a visszamaradó anyagot etil-acetátban felvesszük. Ehhez az anyaghoz keverés közben telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, ezzel a pH értékét 3,5-re beállítjuk, az adagolás során a kapott termék először oldatba megy, majd ismételtén kiválik. Ezt az anyagot ezután leszívjuk, etil-acetáttal mossuk, szárítjuk. Kitermelés: 0,3 g (62,5%), o.p.: ~130°C.

NMR (DMSO-d₆): delta (ppm)=12,73 (1) széles, 7,18 (2) s, 6,40 (1) q, J=8 Hz, 1,92 (3) d, J=8 Hz.

9. Példa

4-Klór-2-etilidén-3-oxo-vajsav-terc-butyl-észter

(9) képletű vegyület

212 g (1,1 mól) 4-klór-3-oxo-vajsav-terc-butyl-észter és 97 g (2,2 mól) acetaldehid keverékéhez -20°C hőmérsékleten, nitrogénatmoszférában 1,5 ml piperidint csepegtetünk, a kapott reakciókeveréket 6 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük, majd a 2. példában leírtak szerint feldolgozzuk.

Kitermelés: 210 g, összetétel gázkromatográfiás analízis alapján: 6% kiindulási anyag, 52+37% izomer keverék. A kapott termék a továbbiakban közvetlenül feldolgozható.

A-izomer:

NMR (CDCl₃): delta (ppm)=7,11 (1) q, J=8 Hz, 4,33 (2) s, 1,91 (3) d, J=8 Hz, 1,49 (9) s.

B-izomer:

7,08 (1) q, J=8 Hz, 4,40 (2) s, 2,08 (3) d, J=8 Hz, 1,54 (9) s.

10. Példa

Z-2-(2-Acetamido-tiazol-4-il)-but-2-énsav-terc-butyl-észter

(10) képletű vegyület

2,2 mól mennyiségű 4-klór-2-etilidén-3-oxo-vajsav-terc-butyl-észtert 100 ml DMF-ben oldunk és hozzáadunk 85°C hőmérsékletre melegített 360 ml víz és 720 ml DMF elegyében oldott 236 g (2 mól) acetyl-tio-karbamidot, majd a kapott reakciókeveréket 2 órán át 85°C hőmérsékleten keverjük, betöményítjük, a visszamaradó anyagot etil-acetátban felvesszük és háromszor vízzel extraháljuk. Szárítás és besűrítés után a melléktermékeket éterrel kicsapjuk.

8

A tisztított anyalúgot betöményítjük, a visszamaradó anyagból a kívánt termék egy részét ligroin/éter eleggyel kikristályosítjuk (24,8 g), az anyalúgot pedig kromatografáljuk (szilikagél, futtatószer, 1. toluol, 2. toluol/acetón 9/1). A kívánt terméket tartalmazó frakciókból a terméket ligroin/éter eleggyel kristályosítjuk ki.

Kitermelés: 109 g (17,5%), o.p. 143–145°C.

10 NMR (DMSO-d₆): delta (ppm)=12,2 (1) széles, 6,90 (1) s, 6,70 (1) q, J=8 Hz, 2,20 (3) s, 1,87 (3) d, J=8 Hz, 1,54 (9) s

11. Példa

Z-2-(2-Acetamido-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-énsav-terc-butyl-észter

(11) képletű vegyület

15 78 g (0,28 mól) Z-2-(2-acetamido-tiazol-4-il)-but-2-énsav-terc-butyl-észtert 2 l széntetraklorid és 15 ml etil-acetát elegyében 0°C hőmérsékleten szuszpendálunk, majd keverés közben, 5 óra leforgása alatt 600 ml széntetrakloridban oldott 43 g (0,32 mól) szulforil-kloridot csepegtetünk hozzá. A kapott oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel extraháljuk, szárítjuk és 200 ml térfogatra betöményítjük. A kiváló csapadékot leszívjuk, éterrel mossuk (53,4 g), az anyalúgot teljesen betöményítjük és a visszamaradó anyagot éter/ligroin elegyből átkristályosítjuk. Ily módon egy második termékfrakciót nyerünk, mennyisége 6 g. Az összkitermelés: 59,4 g (67,8%).

25 NMR (CDCl₃): delta (ppm)=10,21 (1) széles, 6,53 (1) q, J=8 Hz, 2,18 (3) s, 2,07 (3) d, J=8 Hz, 1,49 (9) s.

12. Példa

Z-2-(5-Klór-2-terc-butoxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-but-2-énsav-terc-butyl-észter és

40

13. Példa

Z-2-(5-Klór-2-bisz-terc-butoxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-but-2-énsav-terc-butyl-észter

45

(12), (13) képletű vegyület

59 g (0,19 mól) Z-2-(2-acetamido-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-énsav-terc-butyl-észtert és 122 g (0,56 mól) di-tercier-butyl-dikarbonátot 500 ml piridinben oldunk, majd 3 napon át szobahőmérsékleten keverjük és betöményítjük. A visszamaradó anyagot etil-acetátban felvesszük, háromszor 20%-os sósavval, és egyszer telített konyhasó-oldattal extraháljuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, betöményítjük és kromatografáljuk (3 kg szilikagél, futtatószer: 1. toluol, 2. toluol/etil-acetát 9/1). A kromatografálásnál először a 13. példa szerinti vegyületet, majd a 12. példa szerinti vegyületet eluáljuk. 13. példa: Kitermelés 25 g olaj (28,2%), még ((H₃C)₃C-OCO)₂O maradékot tartalmaz.

55 NMR (CDCl₃): delta (ppm)=6,60 (1) q, J=8 Hz, 2,57 (3) d, J=8 Hz, 1,55 (18) s, 1,54 (9) s.

60

65

12. példa: Kitermelés 40 g kemény hab (57,3%).

NMR (CDCl_3): delta (ppm)=9,08 (1) bs, 6,54 (1) q, J=8 Hz, 2,07 (3) d, J=8 Hz, 1,52 (18) s.

14. Példa

Z-2-(2-Amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-én-sav

(14) képletű vegyület

40 g Z-2-(5-klór-2-terc-butoxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-but-2-énsavat 0°C hőmérsékleten 200 ml trifluor-ecetsavban oldunk, majd 2 órai szobahőmérsékleten való keverés után hidegen betöményítjük, a visszamaradó anyagot vízből átkristályosítjuk, leszívjuk és szárítjuk.

Kitermelés: 30 g trifluor-ecetsavas só (87,6%).

NMR (DMSO-d_6): delta (ppm)=6,52 (1) q, J=8 Hz, 2,00 (3) d, J=8 Hz.

A fentiek szerint előállított a 8. példában leírtak szerint alakítjuk szabad bázissá, amelynek analitikai adatai a 8. példában megadott adatokkal egyeznek.

Kitermelés: 18,8 g (80,5%).

15. Példa

Z-7-(2-(2-Amino-5-metil-tiazol-4-il)-but-2-enoil)-amino-3-piridinium-metil-cefem-4-karboxilát

(15) képletű vegyület

1,2 g Z-2-(2-amino-5-metil-tiazol-4-il)-but-2-énsavat (6 mmól) és 1,8 ml trietil-amint (12,8 mmól) 7,2 ml DMF-ben oldunk nitrogénatmoszférában -50°C hőmérsékleten, hozzáadunk 0,5 ml (6,3 mmól) metánszulfonsav-kloridot és a kapott reakcióelegyet 2 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Még ezen a hőmérsékleten hozzáadunk 2,3 ml vízben oldott 1,7 g (4,9 mmól) 7-amino-3-piridinium-metil-3-cefem-4-karboxilát-hidroklorid-hidrátot és 2,3 ml (16 mmól) trietil-amint, majd a hűtőfürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet 10 percig keverjük. Ezután az oldatot 70 ml acetona öntjük, a kiváló anyagot leszívjuk és szárítjuk. Kromatográfálás után (LOBAR C RP 8, futtatószer víz/acetonnitril 8/2) 0,3 g tiszta terméket nyerünk (10,5%).

NMR (DMSO-d_6): delta (ppm)=9,49 (2) d, J=6 Hz, 9,10 (1) d, J=7 Hz, 8,62 (1) bt, J=7 Hz, 8,20 (2) bt, J=7 Hz, 6,75 (2) bs, 6,12 (1) q, J=8 Hz, 5,72 (1) dd, J=7 Hz, J=5 Hz, 5,68 (1) d, J=13 Hz, 5,13 (1) d, J=13 Hz, 5,10 (1) d, J=5 Hz, 3,54 (1) d, J=18 Hz, 3,06 (1) d, J=18 Hz, 2,08 (3) s, 1,80 (3) d, J=8 Hz.

16. Példa

Nátrium-Z-7-(2-(2-amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-enoil)-amino-3-acetoxi-metil-3-cefem-4-karboxilát

(16) képletű vegyület

1,4 g Z-2-(2-amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-énsavat a 15. példában leírtak szerint aktiválunk, majd 1,9 g trietil-amin hozzáadása

mellett 2,09 g 7-ACS vegyülettel reagáltatjuk. A kapott nyers terméket Diaion HP 20 töltetű oszlopon tisztítjuk, kitermelés 1 g (32%).

5 NMR (DMSO-d_6): delta (ppm)=9,19 (1) d, J=8 Hz, 7,29 (2) bs, 6,43 (1) q, J=8 Hz, 5,64 (1) dd, J=8 Hz, J=5 Hz, 5,07 (1) d, J=5 Hz, 5,03 (1) d, J=13 Hz, 4,79 (1) d, J=13 Hz, 3,51 (1) d, J=18 Hz, 3,24 (1) d, J=18 Hz, 2,03 (3) s, 1,89 (1) d, J=8 Hz.

17. Példa

Z-7-(2-(2-Amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-en il)-amino-3-piridinium-metil-3-cefem-4-karboxilát

(17) képletű vegyület

55,6 g (25,6 mmól) Z-2-(2-amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-énsavat a 15. példában leírtak szerint aktiválunk, majd 6,6 ml (47,4 mmól) trietil-amin és 20 ml víz elegyében oldott 6,8 g (19,7 mmól) 7-amino-3-piridinium-metil-3-cefem-4-karboxilát-hidroklorid-hidráttal reagáltatjuk. A nyers terméket acetonnal kicsapjuk és Diaion HP 20 tölteten tisztítjuk, mennyisége 6,5 g (51,6%).

20 NMR (DMSO-d_6): delta (ppm)=9,55 (2) d, J=6 Hz, 9,19 (1) d, J=7 Hz, 8,64 (1) bt, J=7 Hz, 8,20 (2) bt, J=6 Hz, 7,23 (2) bs, 6,36 (1) q, J=8 Hz, 5,71 (1) d, J=13 Hz, 5,69 (1) dd, J=7 Hz, J=5 Hz, 5,14 (1) d, J=13 Hz, 5,10 (1) d, J=5 Hz, 3,55 (1) d, J=18 Hz, 3,05 (1) d, J=18 Hz, 1,80 (3) d, J=8 Hz.

35 Elemanalízis (x 1,5 H_2O vegyületre):

számított: C=46,3 H=4,1 N=13,5 S=12,3 Cl=6,8

mért: C=46,3 H=4,0 N=13,4 S=11,6 Cl=7,1

18. Példa

Z-7-(2-(2-Amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-enoil)-amino-3-(4-amino-karbonil-1-metil-piperazinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát

45 (18) képletű vegyület

a.) 7-Amino-3-(4-amino-karbonil-1-metil-piperazinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát.

50 Nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten 9,36 g (24 mmól) 3-acetoxi-metil-7béta-fenil-acetamido-3-cefem-4-karbonsavat 100 ml vízmentes metilén-kloridban szuszpendálunk, hozzáadunk 15,2 ml (72 mmól) N-metil-N-trimetil-szilil-trifluor-acetamidot (MSTFA), a kapott oldatot 0°C hőmérsékletre hűtjük és hozzáadunk 14 ml (96 mmól) trimetil-szilil-jodidot és a reakciókeveréket 1 órán át 0°C hőmérsékleten keverjük. Ezután 150 ml DMF-ben oldott 34 g 7-amino-karbonil-4-metil-piperazint adagolunk hozzá, az oldatot 30 percig keverjük, majd 4,8 ml vizet és további 5 perc után 400 ml étert adunk hozzá. Az éteres fázist az olajos anyagtól elválasztjuk (mennyisége 5 g), 100 ml vízben oldjuk és az oldat pH-ját etanolban oldott 4 n trietil-amminal 7,8-es értékre beállítjuk. Ezután az oldathoz 6 g penicillin-G-acilázt adagolunk és a pH értéket

trietil-amin adagolásával konstans értéken tartjuk. Az enzimatis hasítási reakció befejezése után az acilázt leszűrjük, a szűrletet konc. sósavval pH=2-es értékre beállítjuk, a kapott csapadékot szilikagélén keresztül szűrjük és a szűrletet 2 l acetonhoz öntjük. A kívánt termék hidroklorid formájában válik ki, amelyet leszívunk és szárítunk. Kitermelés 3,1 g.

NMR (D_2O) delta (ppm): 5,39 (1) d, J=5 Hz, 5,16 (1) d, J=5 Hz, 4,80 (1) d, J=13 Hz, 4,14 (1) d, J=13 Hz, 3,85—4,02 (3) m, 3,35—3,72 (7) m, 3,22 (3) s.

b.) Z-7-(2-(2-Amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-enoil)-amino-3-(4-amino-karbonil-1-metil-piperazinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát.

0,56 g (2,56 mmól) Z-2-(2-amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-énsavat 0,8 g 7-amino-3-(4-amino-karbonil-1-metil-piperazinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát-hidrokloriddal a 17. példában leírtak szerint reagáltatunk. Kitermelés (Diaion HP 20 tölteten való kromatografálás után): 0,5 g.

NMR ($DMSO-d_6$): delta (ppm)=9,24 (1) d, J=8 Hz, 7,25 (2) bs, 6,40 (1) q, J=8 Hz, 6,32 (2) bs, 5,66 (1) dd, J=8 Hz, J=5 Hz, 5,16 (1) d, J=5 Hz, 5,12 (1) bd, J=13 Hz, 4,01 (1) bd, J=13 Hz, 3,80 (3) m, 3,18—3,65 (7) m, 3,02 (3) s, 1,86 (3) d, J=8 Hz.

19. Példa

Z-7-(2-(2-Amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-enoil)-amino-3-(1-metil-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxilát.

(19) képletű vegyület

0,5 g (2,29 mmól) Z-2-(2-amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-énsavat a 15. példában leírtak szerint aktiválunk, majd 1,5 ml vízben 0,6 ml trietil-amin jelenlétében 0,65 g (1,85 mmól) 7-amino-3-(1-metil-pirrolidinium)-metil-3-cefem-4-karboxiláttal reagáltatjuk. A terméket acetonnal csapjuk ki, mennyisége 0,68 g (73,9%).

NMR ($DMSO-d_6$): delta (ppm)=9,25 (1) d, J=7 Hz, 7,20 (2) bs, 6,37 (1) q, J=8 Hz, 5,79 (1) dd, J=7 Hz, J=5 Hz, 6,23 (1) d, J=5 Hz, 4,74 (1) d, J=13 Hz, 4,15 (1) d, J=13 Hz, 3,92 (1) d, J=18 Hz, 3,35—3,67 (5) m, 2,91 (3) s, 2,05 (4) m, 1,83 (3) d, J=8 Hz.

20. Példa

Z-7-(2-(2-Amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-enoil)-amino-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észter

(20) képletű vegyület

480 mg Z-2-(2-amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-énsavat a 15. példában leírtak szerint aktiválunk, majd a $-50^\circ C$ hőmérsékletű oldathoz 5 ml vízmentes metilén-kloridban és 360 μl diizopropil-aminban oldott 732 mg 7-béta-amino-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észtert adagolunk, majd a hűtőfürdőt eltávolítjuk

10

és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután az egész elegyet vízbe öntjük, többször metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és kromatografáljuk (szilikagél, toluol/aceton 8/2).

Kitermelés: 330 mg (27%).

10 NMR ($DMSO-d_6$): delta (ppm)=9,32 (1) d, J=9 Hz, 7,20—7,60 (10) m, 6,94 (1) s, 6,78 (1) dd, J=3 Hz, J=5 Hz, 6,42 (1) q, J=8 Hz, 5,92 (1) dd, J=9 Hz, J=5 Hz, 5,18 (1) d, J=5 Hz, 3,68 (2) m, 1,87 (3) d, J=8 Hz.

21. Példa

Nátrium-Z-7-(2-(2-amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-enoil)-amino-3-cefem-4-karboxilát

(21) képletű vegyület

210 mg Z-7-(2-(2-amino-5-klór-tiazol-4-il)-but-2-enoil)-amino-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észtert 3 ml vízmentes metilén-kloridban oldunk, hozzáadunk 1,3 ml anizolt és 1,3 ml trifluor-ecetsavat és a kapott reakcióelegyet 25 percig $0^\circ C$ -on keverjük. Ezután vákuumban betöményítjük, az olajos maradékot n-hexánnal elkeverjük, leszívjuk és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban oldjuk. Az oldatot Diaion HP 20 töltetű oszlopon tisztítjuk.

Kitermelés: 94 mg (60%).

35 NMR ($DMSO-d_6$): delta (ppm)=9,11 (1) d, J=9 Hz, 7,20 (2) bs, 6,38 (1) q, J=8 Hz, 5,98 (1) m, 5,64 (1) dd, J=5 Hz, J=9 Hz, 4,97 (1) d, J=5 Hz, 3,51 (1) dd, J=2 Hz, J=18 Hz, 3,30 (1) m, 1,85 (3) d, J=8 Hz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű cefalosporin-származékok — a képletben

45 R^1 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom,

R^2 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport,

50 R^3 jelentése hidrogénatom vagy piridinium-metil-, acetoxi-metil-, 4-amino-karbonil-1-metil-piperazinium-metil-, metil-pirrolidinium-metil-csoport,

R^4 jelentése -COOH vagy benzhidril-csoport —

valamint sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti, és az aminocsoport adott esetben védve lehet — a karboxil-csoport aktiválása után, amelyet vegyes anhidriddé, vagy savhalogeniddé vagy aktív észterre való alakítással végzünk, valamely (III) általános képletű vegyülettel — a képletben R^3 és R^4 jelentése a fenti — reagáltatunk, majd a védőcsoportot lehasítjuk és a kapott vegyületet kívánt esetben sóvá alakítjuk, vagy a sóból a szabad savat felszabadítjuk.

65

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben az aminos-csoport nincs védve és a (III) általános képletű vegyületet aminsója formájában alkalmazzuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyületet (IV) általános képletű vegyülettel (V) általános képletű anhidriddé alakított formában alkalmazzuk — a képletekben T jelentése $R^{15}\text{-SO}_2\text{O}$ képletű csoport vagy halogénatom és

R^{15} jelentése 1—10 szénatomos, adott esetben fluor- vagy klóratommal ciano-fenil vagy alkilcsoportján 1—4 szénatomos alkil-oxi-karbonil-, alkoxi-, vagy alkilcsoporttal szubsztituált, továbbá fenilcsoport, amely adott esetben fluor-, klór- vagy brómatommal, ciano- vagy 1—4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkil-karbonil-csoporttal, továbbá nitro-, trifluor-metil- vagy fenilcsoporttal szubsztituált.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyület aktiválásához olyan (IV) általános

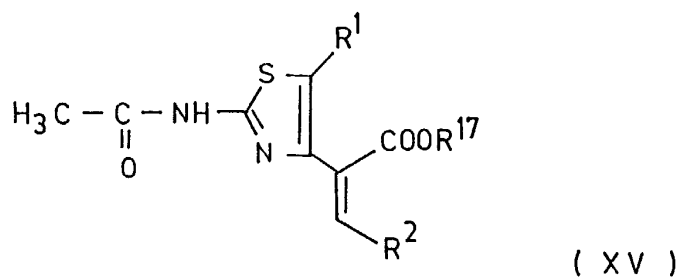
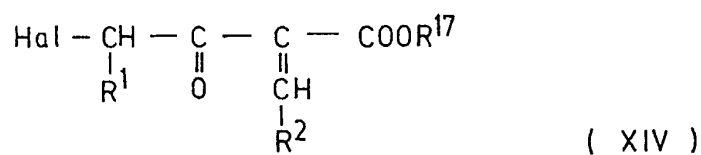
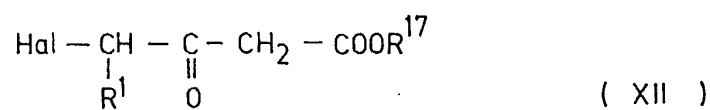
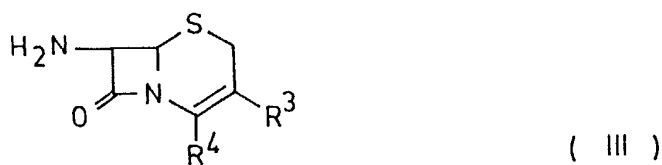
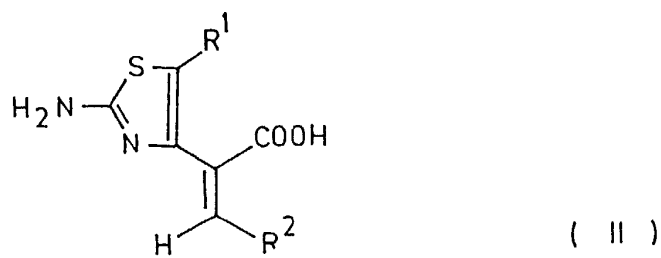
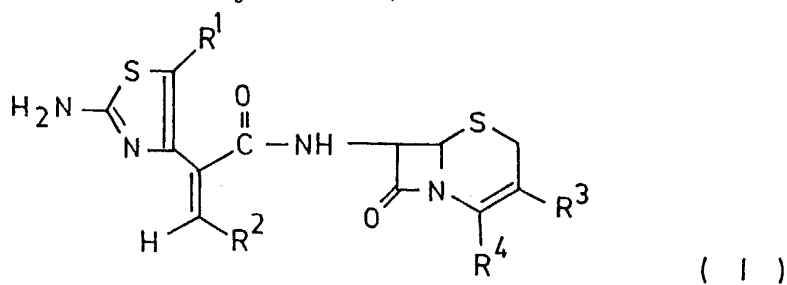
képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben R^{15} jelentése metil- vagy p-tolil-csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyületet N-hidroxi-szukcinimiddal és diciklohexil-karbodiimiddal vagy 1-hidroxi-benztriazollal és diciklohexil-karbodiimiddal aktiváljuk.

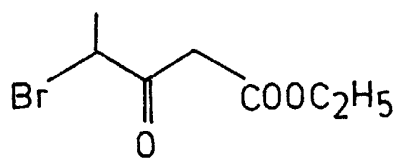
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű kiindulási vegyületet diciklohexil-karbodiimiddal és 1-hidroxi-benztriazollal dimetil-formamidban szobahőmérsékleten 2—6 órán át aktiváljuk, majd a kiváló diciklohexil-karbamidot leszívjuk és a (III) általános képletű vegyülettel aminsójának formájában 2—24 órán át reagáltatjuk.

7. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igénypont szerinti — vagy annak sóját gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyaggal és/vagy segédanyaggal összekeverjük és adagolásra alkalmas gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

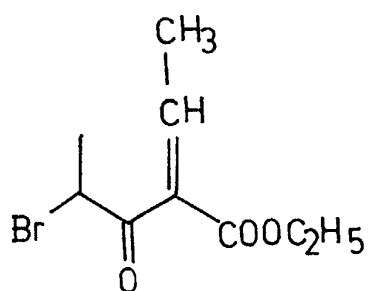
6 lap rajz képletekkel

Int.Cl₅ C 07 D 501/46; A 61 K 31/545

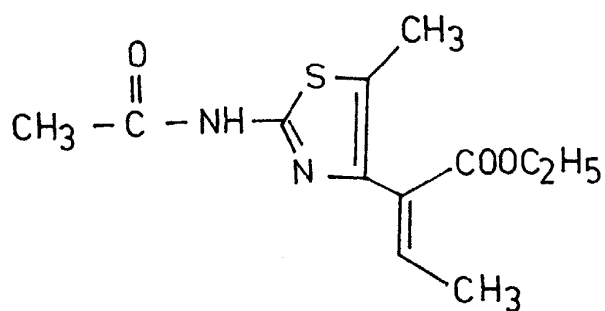
Int.Cl₅ C 07 D 501/46; A 61 K 31/545



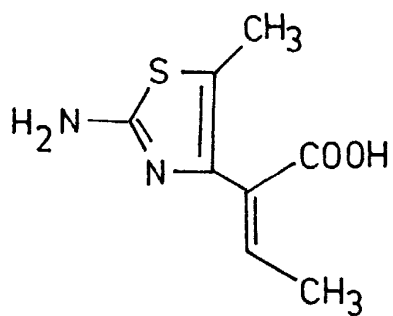
(1)



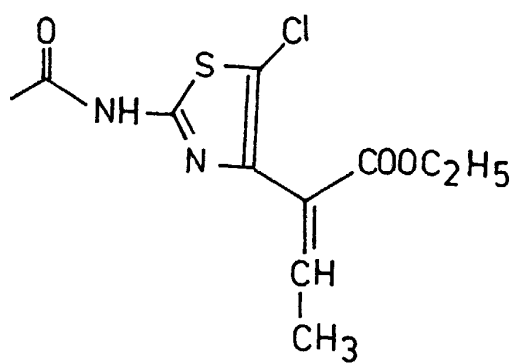
(2)



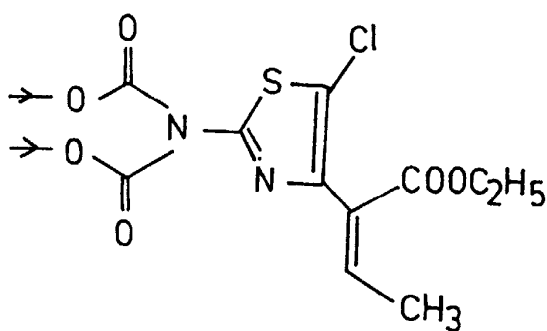
(3)



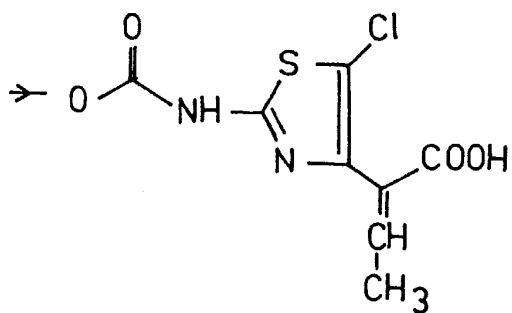
(4)

Int.Cl₅ C 07 D 501/46, A 61 K 31/545

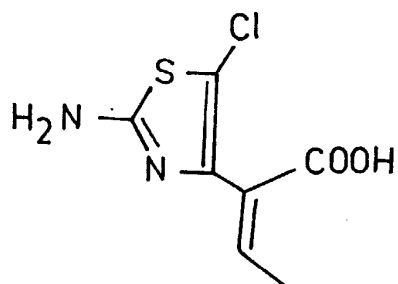
(5)



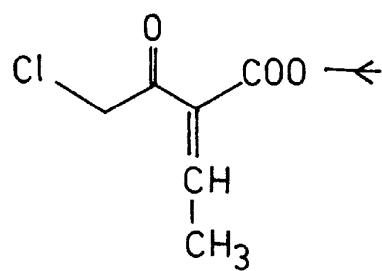
(6)



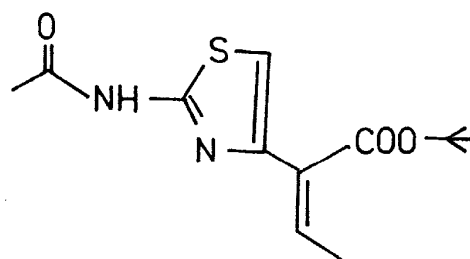
(7)



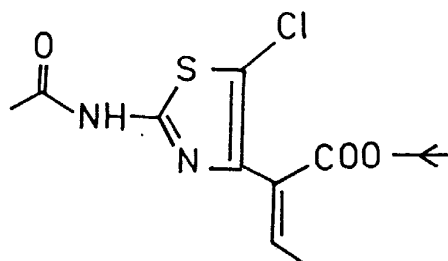
(8)

Int.Cl₅ C 07 D 501/46; A 61 K 31/545

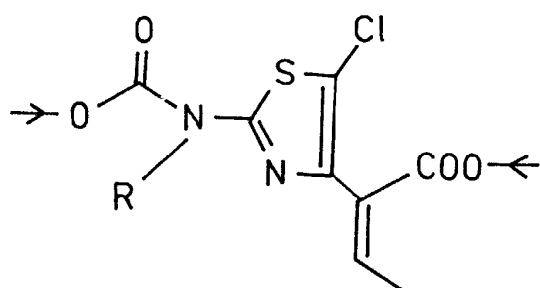
(9)



(10)

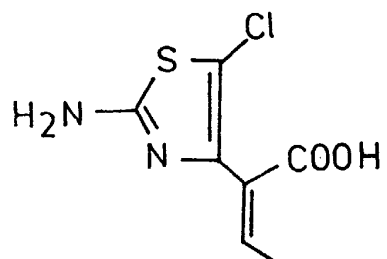


(11)

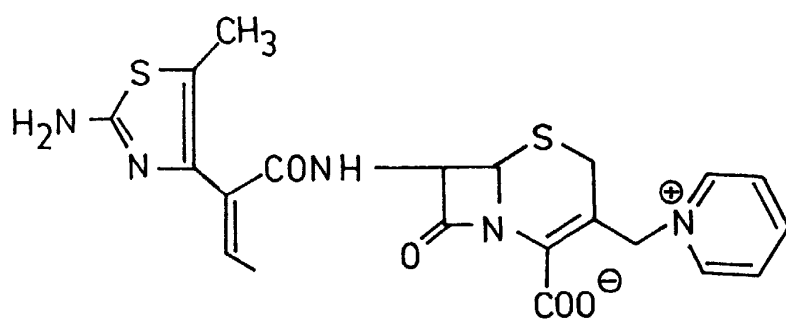


Pelda	R
12	H
13	(H ₃ C) ₃ COCO

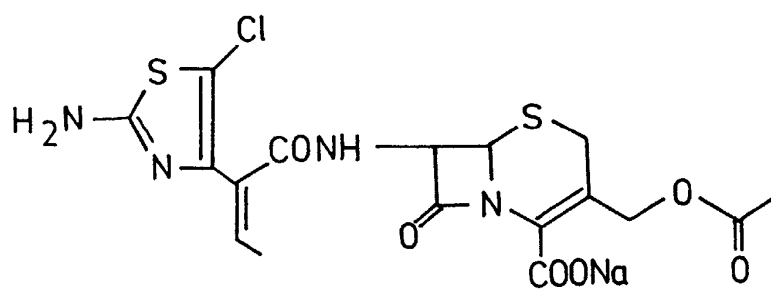
(12 - 13)

Int.Cl₅ C 07 D 501/46; A 61 K 31/545

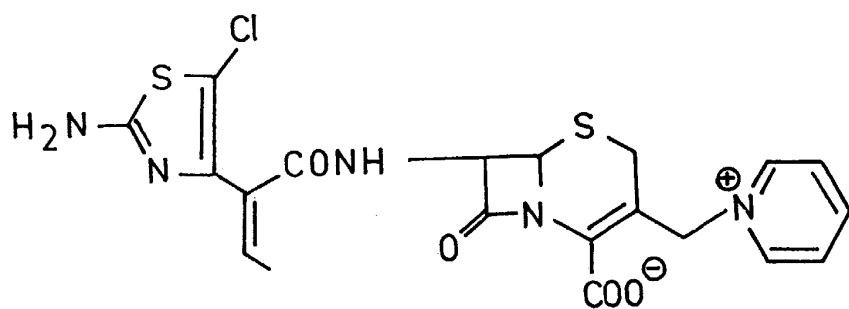
(14)



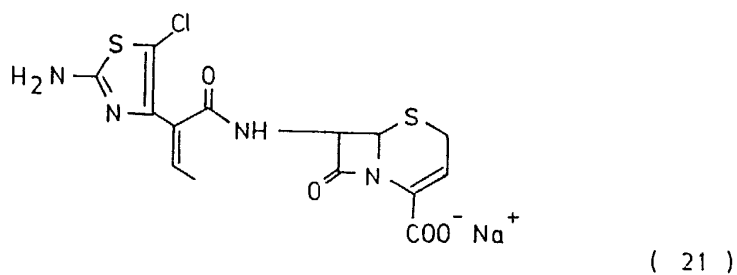
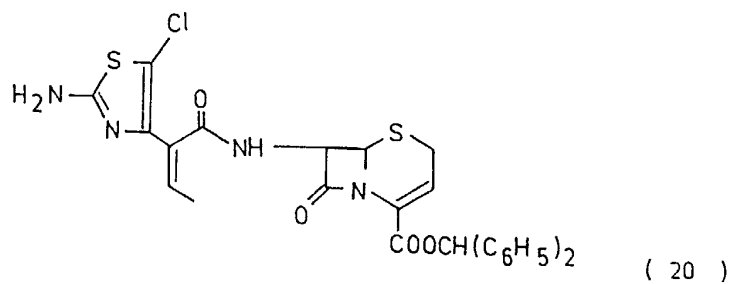
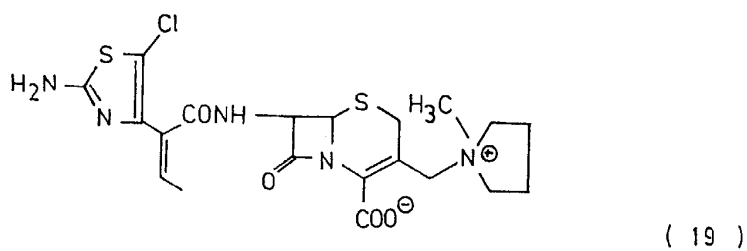
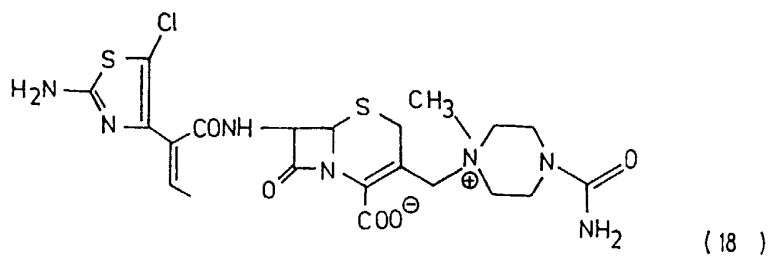
(15)



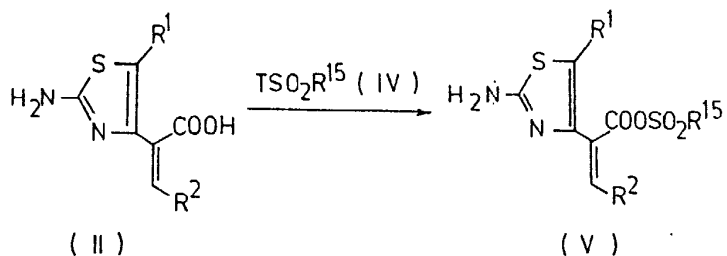
(16)



(17)



A, reakcióvázlát



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 724. Nyomdaipari vállalat, Ungvár