

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

182738

Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZÖ₃

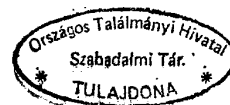
C 07 D 501/59

Bejelentés napja: (22) 1978. III. 22. (21) RO-973

Elsőbbsége: (33) FR (32) 2977. III. 25. (31) 77-08989

Közzététel napja: (42) 1983. V. 30.

Megjelent: 1987. V. 25.



(72) Heymes René, kutatómérnök, Romainville
Pierdet André, mérnök, Noisy-le-Sec, FR

(73)
Roussel Uclaf, Párizs, FR

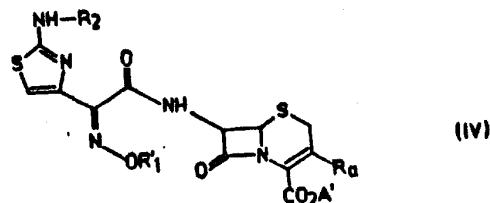
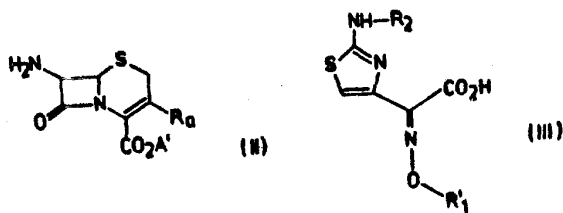
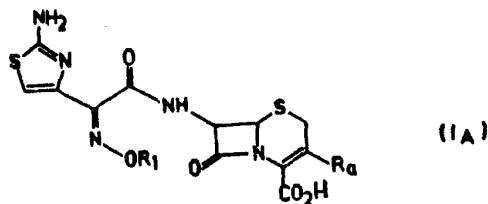
(54)

Eljárás 7-amino-tiazolil-acetamido-e-helyettesített-cef-3-em-4-karbonsavak új axim-származékainak előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a 7-amino-tiazolil-acetamido-3-helyettesített-cef-3-em-4-karbonsavak I. általános képletű új oxim-származékainak előállítására.

A képletben R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, R_a klóratomot, metoxycsoportot, 1-4 szénatomos vagy egy R₄-CO-NH- általános képletű csoportot jelent, ahol R₄ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport. Az -OR₁ csoport szín konfigurációban helyezkedik el. E vegyületek jó antibiotikus, első sorban antibakteriális hatásuknál fogva gyógyászati készítmények hatóanyagaiként hasznosíthatók. E vegyületeket a találmány szerint oly módon állítjuk elő, hogy egy II általános képletű vegyületet, ahol R_a jelentése a fenti és A' hidroénatomot vagy egy savas hidrolízissel vagy hidrogenolízissel könnyen eltávolítható észterképző csoportot jelent, egy szín konfigurációjú III általános képletű vegyülettel vagy annak egy funkciós származékával reagáltatunk, ahol R₂ jelentése egy savas hidrolízissel vagy hidrogenolízissel könnyen eltávolítható csoport és R'₁ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és a kapott szín konfigurációjú IV általános képletű vegyületet, ahol R_a, R'₁ és A' [jelentése a fenti, R₁, R₂ és A'] jelentésétől függően egy savas hidrolizálószerrel és/vagy hidrogenolizálószerrel és/vagy tiokarbamidral reagáltatjuk, majd a kapott I. általános képletű szín konfigurációjú vegyületet, ahol R_a és R₁ jelentése a fenti, kívánt esetben a 4-helyzetű karboxilcsoporton gyógyászati-lag elfogadható bázissal sóvá alakítjuk. Az előállított vegyületek hatásos antibiotikumok.



A találmány tárgya eljárás a 7-amino-tiazolil-acetamido-3-helyettesített-cef-3-em-4-karbonsavak I_A általános képletű új oxim-származékainak, valamint a 4-helyzetű karboxil-csoporton képzett, gyógyászatiilag elfogadható sóinak előállítására. A képletben R₁ 1-4 szénatomos alkilcsoportot, R₂ klóratomot, metoxicsoportot, 1-4 szénatomos alkiltiocsoportot vagy R₄-CO-NH- általános képletű csoportot jelent, amelyben R₄ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport. Az I_A általános képletű vegyületekben az -OR₁ csoport szin helyzetben van.

A találmány tárgyát képezi különösen az I általános képletű szin konfigurációjú vegyületek előállítási eljárása. Ez utóbbiak képletében R klóratomot vagy metoxi-csoportot, R₁ 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi az I' általános képletű szin konfigurációjú vegyületek előállítási eljárása. E képletben R₁ 1-4 szénatomos alkilcsoportot, R₂ 1-4 szénatomos alkiltiocsoportot vagy egy R₄-CO-NH- általános képletű csoportot jelent, mely utóbbiban R₄ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Az R₁ szubsztituens jelentései közül megemlítjük a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil- és terc-butil-csoportot.

Az R₂ szubsztituens jelentései közül megemlítjük a metiltio-, etiltio-, propiltio-, izopropiltio-, butiltio-, izobutiltio-, terc-butiltio-, acetamido-, propionilamino-, butiril-amino- és izobutirilaminocsoportot.

Az R₄ szubsztituens jelentései közül megemlítjük a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil- és terc-butilcsoportot.

A 4-helyzetű karbonsav sói közül megemlítjük az alkálifémekkel képzett sókat, különösen a nátriumsót.

Az I_A általános képletű vegyületek közül különösen említésre méltók azok az I' általános képletű vegyületek, amelyek képletében R₁ 1-4 szénatomos alkilcsoportot, R₂ metiltiocsoportot vagy acetamidocsoportot jelent.

Az I_A általános képletű vegyületek közül különösképpen az alábbiakat kell megemlítenünk:

- 7- $\frac{2}{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-acetamido7-3-metoxi-cef-3-em-4-karbonsav szin izomer és e vegyület alkálifémekkel képzett sói,
- 7- $\frac{2}{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-acetamido7-3-klór-cef-3-em-4-karbonsav szin izomer és e vegyület alkálifémekkel képzett sói,
- 7- $\frac{2}{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-/metoxiimino/-acetamido7-3-acetamido-cef-3-em-4-karbonsav szin izomer és e vegyület alkálifémekkel képzett sói.

Az I_A általános képletű vegyületek két tautomer alakban fordulhatnak elő. Ezek egyike az I_A általános képletben van bemutatva, míg a másikat az I₂ általános képlet szemlélteti. Ez utóbbi képletben R₂, R₁ jelentése természetesen azonos az előbb megadottakkal.

Az irodalomból számos 3-helyettesített-cef-3-em-4-karbonsav-származék ismeretes. A J. Am. Chem. Soc. 96, 4986-7/1974/ cikkben a szerzők olyan 7-acetamido-cef-3-em-4-karbonsavakat ismertetnek, amelyek a 3-as helyzetben klórt vagy metoxicsoportot tartalmaznak. Ezek a vegyületek azonban a 7-es

helyzetben az igényelt vegyületektől nagyon eltérő oldalláncot tartalmaznak.

Megemlíthetők még a 2 137 899 számú és a 2 123 544 számú francia szabadalmi leírások, melyekben olyan 7-acet-amido-cef-3-em-4-karbonsavakat írnak le, melyek szintén 7-es helyzetben eltérő oldalláncot tartalmaznak.

Az I_A általános képletű új oxim-származékokat a találmány szerint oly módon állítjuk elő, hogy egy II általános képletű vegyületet, ahol R_a jelentése a fenti és A' jelentése hidrogénatom vagy egy savas hidrolizissal vagy hidrogenolizissal könnyen eltávolítható észterképző csoport, egy III általános képletű savval /annak szín izomerjével/ vagy egy ilyen sav funkciós származékával, ahol R₂ jelentése savas hidrolizissal vagy hidrogenolizissal könnyen eltávolítható csoport, előnyösen tritil-csoport, R'₁ jelentése egy 1-4 szénatomos telített alkil-csoport, reagáltatunk, és a kapott IV általános képletű vegyületet /e vegyület szín izomerét/, ahol R_a, R'₁, R₂ és A' jelentése a fenti, R'₁, R₂ és A' jelentésétől függően egy savas hidrolizálószerrel, egy hidrogenolizálószerrel és/vagy tiokarbamidral reagáltatjuk, majd a kapott I_A általános képletű vegyületet, ahol R_a és R₁ jelentése a fenti, a 4-helyzetű karboxil-csoporton ahol A jelentése hidrogénatom, kívánt esetben önmagában ismert módon gyógyszerileg elfogadható bázissal sóvá alakítjuk.

A találmány szerinti eljárásban különösen olyan II általános képletű vegyületet használunk kiindulási anyagként, ahol R_a jelentése klóratom vagy metoxicsoport.

Az R'₁ és R₂ szubsztituens jelentésében említett, savas hidrolizissal vagy hidrogenolizissal könnyen eltávolítható csoport lehet például terc-butoxikarbonil-, tritil-, benzil-, benzhidril-, triklóretil-, karbobenziloxi-, formil-, triklóretoxikarbonil- vagy 2-tetrahidropiranyilcsoport.

Az A' jelentésében említett, savas hidrolizissal vagy hidrogenolizissal könnyen eltávolítható észterképző csoport például difenilmetil-, benzhidril-, terc-butyl-, benzil-, p-metoxibenzil-, vagy triklóretilcsoport lehet.

A II általános képletű kiindulási vegyületet előnyösen a III általános képletű sav funkciós származékával, így például anhidridjével vagy savkloridjával reagáltatjuk. Az anhidridet kialakíthatjuk magában a reakcióelegyben is oly módon, hogy a savat klórhangyasav-izobutilészterrel vagy diciklohexil-karbodiimiddal reagáltatjuk. Más halogenideket vagy anhidrideket is képezhetünk a reakcióelegyben más klórhangyasav-alkilészterekkel, dialkil-karbodiimidekkel, illetve más dicikloalkil-karbodiimidekkel. Használhatunk azonban reagensként más savszármazékokat is, így például savazidot, a savamidot, vagy egy reakcióképes észtert, például a hidroxiszukcinimiddal, p-nitrofenollal vagy 2,4-dinitrofenollal képzett észtert. Abban az esetben, ha a II általános képletű vegyületet a III általános képletű sav halogenidjével vagy klórhangyasav-izobutilészterrel előállított anhidridjével reagáltatjuk, akkor a reakciót előnyösen egy bázikus vegyület jelenlétében hajtjuk végre.

Bázikus vegyületként használhatunk például egy alkálifém-karbonátot vagy egy tercier szerves bázist, így N-metil-morfolint vagy piridint, vagy egy trialkilamint, így trietilamint vagy tri-n-butilamint.

A IV általános képletű vegyületek I_a általános képletű vegyületekké való átalakításának célja, hogy az R₂ szubsztituenszt hidrogénatommal cseréljük fel. Ha R'₁ jelentése egy savas hidrolizissal vagy hidrogenolizissal könnyen eltávolítható csoport vagy klóracetilcsoport és/vagy ha A' jelentése egy hidrolizissal vagy hidrogenolizissal könnyen eltávolítható csoport, akkor a IV általános képletű vegyületeknek I_a általános képletű vegyületekké való átalakítása során az R'₁ és A' szubsztituenseket is hidrogénatomra cseréljük.

Az említett átalakítást úgy hajtjuk végre, hogy abban az esetben, ha R'₁ és R₂ savas hidrolizissal könnyen eltávolítható csoportot jelent, A'² hidrogénatomot vagy egy savas hidrolizissal könnyen eltávolítható csoportot jelent, a IV általános képletű vegyületet egy vagy több savas hidrolizálószerrel reagáltatjuk.

Abban az esetben, ha R'₁ és R₂ hidrogenolizissal könnyen eltávolítható csoportot jelent¹ és A'² hidrogénatomot vagy hidrogenolizissal könnyen eltávolítható csoportot jelent, a IV általános képletű vegyületet egy vagy több hidrogenolizálószerrel reagáltatjuk.

A IV általános képletű vegyületet egy vagy több savas hidrolizálószerrel és egy vagy több hidrogenolizálószerrel reagáltatjuk, ha az R'₁, R₂ és A' szubsztituensek legalább egyike egy savas hidrolizissal könnyen eltávolítható csoport, és e szubsztituensek közül ismét legalább egy egy hidrogenolizissal könnyen eltávolítható csoport.

Abban az esetben, ha R₂ jelentése klóracetilcsoport, és R'₁ jelentése klóracetilcsoport vagy egy 1-4 szénatomos telített vagy telítetlen alkilcsoport, a IV általános képletű vegyületet tiokarbamidral reagáltatjuk, majd abban az esetben, ha A' hidrogénatomtól eltérő jelentésű, a kapott vegyületet egy savas hidrolizálószerrel vagy egy hidrogenolizálószerrel reagáltatjuk.

A IV általános képletű vegyület átalakítására savas hidrolizálószerként például hangyasavat, trifluorecetsavat vagy ecetsavat használunk. Ezeket a savakat vízmentes alakban vagy vizes oldat alakjában használjuk. Használhatunk e célra cink-ecetsav keveréket is.

Ha R'₁ és R₂ terc-butoxikarbonil- vagy tritil-csoportot jelent, illetve ha A' benzhidril-, terc-butil-, vagy p-metoxibenzilcsoportot jelent, ezeket a csoportokat előnyösen az alábbi savas hidrolizálószerekkel távolítjuk el: vízmentes trifluorecetsav vagy vizes hangyasav vagy vizes ecetsav.

Ha R'₁, R₂ és A' jelentése triklóretilcsoport, akkor savas hidrolizálószerként előnyösen cink-ecetsav rendszert használunk.

Ha R'₁ és R₂ benzhidril- vagy karbobenziloxi-csoportot jelent, illetve ha R'₁, R₂ és A' benzilcsoportot jelent, akkor hidrogenolizálószerként előnyösen hidrogént használunk egy katalizátor jelenlétében.

Az R₂ szubsztituensként klóracetilcsoportot és R'₁ szubsztituensként klóracetilcsoportot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó IV általános képletű vegyületet előnyösen semleges vagy savas közegben reagáltatjuk tiokarbamidral. Ezt az eljárásmodot Masaki /JACS, 90, 4508 /1968/ ismertette a szakirodalomban.

Az I_a általános képletű vegyületeket szokásos ismert módszerekkel alakíthatjuk sóvá. A sóképzés céljából reagáltathatjuk

e savakat például egy szervetlen bázissal, így nátrium- vagy káliumhidroxiddal vagy nátriumhidrogénkarbonáttal vagy egy helyettesített vagy helyettesítetlen alifás karbonsav, például dietilecetsav-, dimetilecetsav, etilhexánsav vagy különösen ecetsav sójával.

E savakat előnyösen nátriumsóvá alakítjuk.

A sóképzéshez kiindulási anyagként a szabad savak helyett használhatjuk a szabad savak szolvátjait is.

A sóképzést előnyösen egy oldószerben, így vízben, etiléterben, metanolban, etanolban vagy acetonban vagy ilyen oldószerek keverékében hajtjuk végre.

Az így kapott sók a reakciókörülményektől függően amorf vagy kristályos vegyületek.

A kristályos sókat oly módon készítjük, hogy a szabad savakat előnyösen valamely előbb említett alifás karbonsavas sóval, előnyösen nátriumacetáttal reagáltatjuk.

A nátriumsót előnyösen egy adott esetben kis mennyiségű vizet is tartalmazó szerves oldószerben, például metanolban állítjuk elő.

Az I_A általános képletű vegyületek igen jó antibiotikus hatással rendelkeznek. Hatásosak Gram pozitív baktériumok, így staphylococcusok és streptococcusok ellen, de Gram negatív baktériumok ellen is, különösen kólibaktériumok, továbbá a Klebsiella, Salmonella és Proteus csoportba tartozó baktériumok ellen. Különös előnye az I_A általános képletű vegyületeknek, hogy hatásosak a penicillin-rezisztens staphylococcusok ellen is.

E sajátosságuknál fogva az I_A általános képletű vegyületek gyógyászati készítmények hatóanyagaiként hasznosíthatók. Az e vegyületekkel előállított gyógyszerek, elsősorban antibiotikus hatású készítmények bármely, a hatóanyagra érzékeny mikroorganizmus által előidézett betegség kezelésére alkalmasak. Különösen jól használhatók staphylococcus-fertőzések, így például staphylococcus okozta vérmérgezés, az arcon vagy bőrön jelentkező staphylococcus-fertőzés, gennyes bőrgyulladás, fertőzött vagy elgennyesedett sebek, rosszindulatú kelések, kötőszövetgyulladás, orrbéna, akut primer vagy influenzát követő staphylococcus fertőzések, továbbá bronchopneumonia és pulmonáris elgennyesedés kezelésére.

Az említett gyógyászati készítményekkel kezelhetjük továbbá a kólibacilus-fertőzéseket, továbbá a Proteus, Klebsiella és a Salmonella csoportba tartozó mikroorganizmusok által előidézett fertőzéseket, továbbá Gram-negatív baktériumok által okozott más betegségeket.

Az ilyen készítményekben hatóanyagként különösen előnyösnek bizonyultak az alábbi I_A általános képletű vegyületek:

- 7-(2/2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxiimino-acetamido-7-3-metoxi-cef-3-em-4-karbonsav, szin izomer
 - 7-(2/2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxiimino-acetamido-7-3-klór-cef-3-em-4-karbonsav, szin izomer,
 - 7-(2/2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxiimino-acetamido-7-3-acetamido-cef-3-em-4-karbonsav, szin izomer,
- valamint e vegyületek alkálifémekkel, alkáli földfémekkel, magnéziummal, ammóniával és szerves amino-bázisokkal képzett gyógyászati szempontból elfogadható sói.

A gyógyászati szempontból elfogadható fent meghatározott I_A általános képletű vegyületek felhasználásával olyan gyógyá-

szati készítményeket állíthatunk elő, amelyek hatóanyagként legalább egy I_A általános képletű vegyületet tartalmaznak.

Az ilyen készítményeket bukkálisan, rektálisan, paren-
terálisan, intramuszkulárisan vagy lokálisan alkalmazhatjuk,
utóbbi esetben topikálisan a bőrön vagy a nyálkahártyákon.

Az említett gyógyszereket elkészíthetjük a humán gyógyá-
szatban szokásosan használt bármilyen készítmény alakjában. Így
készíthetünk például bevonat nélküli vagy cukorbevonatos tab-
lettát, zselatin kapszulát, granulát, kupot, injektálható ké-
szítményeket, kenőcsöket, krémeket és géleket. Ezeket a gyógy-
szerkészítésben szokásos módon készítjük el. A hatóanyagot vagy
hatóanyagokat a szokásos vivőanyagokkal és segédanyagokkal, így
talkummal, arabmézgával, laktózzal, keményítővel, magnézium-
sztearáttal, kakaóvajjal, vizes vagy nem vizes vivőanyagokkal,
állati vagy növényi eredetű zsiradékokkal, paraffin-származé-
kokkal, glikolokkal, továbbá különféle nedvesítőszerekkel, disz-
pergálószerekkel, emulgeálószerekkel és/vagy tartósító szerek-
kel keverjük össze.

A hatóanyag dózisa a betegség súlyosságától, a páciens
alkati sajátosságaitól és a beadás módjától függően változik. A
2., 4., és 6. példában bemutatott hatóanyag napi dózisa orális
beadás esetén felnőtt embernek 0,250 g és 4 g között változik,
míg ugyanennek intramuszkuláris vagy intravénás uton való bea-
dása esetén a napi dózis háromszor 0,500-l g.

A találmány révén lehetővé válik a IV általános képletű
szin konfigurációjú új vegyületek előállítás. A képletben R₂,
R'₁, R_a és A' jelentése a fenti.

A kiindulási anyagként használt III általános képletű
vegyületeket a 850 662 számú belga szabadalmi leírás ismerteti.

Az olyan II általános képletű kiindulási vegyületeket,
ahol R₂ alkiltiocsoportot jelent, a 2 282 895 számú francia sza-
badalmi leírásban ismertetett módon állítjuk elő.

Az olyan II általános képletű kiindulási vegyületeket,
ahol R_a jelentése R₄-CO-NH-csoport, a 2 553 912 számú NSZK sza-
badalmi leírásban ismertetett módon állítjuk elő.

Ez utóbbi vegyületeket, ahol R_a jelentése R₄-CO-NH cso-
port előállíthatjuk oly módon is, hogy egy B általános képletű
vegyületet, ahol R_b valamely amin-védőcsoportot jelent, és R'_b
jelentése hidrogénatom vagy egy könnyen eltávolítható észter-
képző csoport, acilezünk, majd eltávolítjuk az amino-csoportot
és a karboxil-csoportokon levő védőcsoportokat. Ez utóbbi eljá-
rást bemutatjuk példáinkban is. A B általános képletű vegyüle-
teket a 2 301 260 számú francia szabadalmi leírás ismerteti.

A találmányt az alábbi példákkal világítjuk meg közelebb-
ről az ottalmi kör korlátozása nélkül.

1. példa

7- $\overline{2}$ -2-tritilamino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-acetami-
do-7-3-metoxi-cef-3-em-4-karbonsav-difenilmetilészter, szin izo-
mer

A 850 662 számú belga szabadalmi leírásban ismertetett
2-2-tritilamino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-ecetsav-nátriumsó
szin izomerének 1,02 g-ját összekeverjük 10 ml metilén-klorid-
dal és 5 ml 2 n sósavval. A reakcióelegyet 5 percig keverjük,
dekantáljuk, vízzel mossuk, megszáritjuk, szűrjük, majd vákuum-
ban bepároljuk 0,980 g szabad savat kapunk.

Az előbbi 0,980 g szabad savat 20 ml vízmentes metilénkloridban oldjuk. Az oldathoz szobahőmérsékleten hozzáadunk 0,232 g diciklohexil-karbodiimidet. A reakcióelegyet egy órán át keverjük, azután vákuumszűrőn kiszűrjük a kivált 0,175 g diciklohexil-karbamidot. A szűrletet -10°C -ra hűtjük le és ugyan-ezen a hőmérsékleten hozzáadjuk 0,396 g 7-amino-3-metoxi-cef-3-em-4-karbonsav-difenilmetilészter 5 ml metilénkloriddal készített oldatát. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletig hagyjuk felmelegedni, majd dekantáljuk, n sósavval és vízzel mossuk, megszáritjuk, szűrjük és vákuumban szárazra bepároljuk. 1,2 g gyanta-szerű terméket kapunk. Ezt szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 6:4 arányú benzol-etilacetát elegyet használunk. 0,220 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek R_f értéke 0,3.

UV spektruma /etanol + 0,1 n vizes sósav/

maximum: 275 nm $E_1^1 = 233$ = 19130

infelxió 290 nm $E_1^1 = 202$

NMR spektruma / CDCl_3 , 60 MHz/ p.p.m. = 3,69 /-O-CH₃/, 4,06

/-N-OCH₃/, 6,8 /a tiazol-gyűrű protonja/, 6,9

/1 képletű csoport/

2. példa

7-2-2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-acetamido/-3-metoxi-cef-3-em-4-karbonsav, szín izomer

Az 1. példa szerint előállított 7-2-2-tritilamino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-acetamido/-3-metoxi-cef-3-em-4-karbonsav-difenilmetilészter 0,415 g-ját nitrogénatmoszférában 0°C hőmérsékleten összekeverjük 2 ml anizollal, majd 20 ml trifluorocetsavval. A reakcióelegyet 15 percig keverjük 0°C -on, azután 50 ml vízbe öntjük. Metilénkloriddal mossuk, azután a vízes fázist szárazra bepároljuk. A kapott maradékot néhány ml etilacetáttal többször felvesszük, azután vákuumban szárazra bepároljuk. A kivánt termék trifluoracetátjának 0,267 g-ját kapjuk. Ezt a trifluoracetátot 10 térfogatrész acetonban oldjuk, amely 20 % vizet tartalmaz. Az oldathoz 0,04 ml piridint adunk. Az oldatot szárazra bepároljuk, a maradékhoz 1 ml acetont adunk, és a terméket etiléterrel kicsapjuk. A szilárd anyagot vákuumszűrőn szűrjük és etilacetáttal, majd éterrel mossuk. 0,126 g első terméket, majd 0,025 g második terméket kapunk. E két terméket egyesítjük, hozzáadunk 1,5 ml etilacetátot, és 30 percig keverjük. Ezután vákuumszűrőn szűrjük, éterrel mossuk és egy éjszakán át szárítjuk vákuumban. 0,123 g tisztított terméket kapunk, amely 170°C -on olvad.

NMR spektruma /DMSO, 60 MHz/ p.p.m.: 3,85 /N-OMe/, 3,76 /OMe/, 6,86 /tiazol-proton/, 7,16 /NH₂/.

3. példa

7-2-2-tritilamino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-acetamido/-3-klór-cef-3-em-4-karbonsav, szín izomer

1,548 g 2-2-tritilamino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-cetsav-nátriumsó szín izomert 50 ml metilénkloridban szuszpen-

dálunk. Hozzáadunk 0 ml 2 n sósavat, majd keverjük, dekantáljuk, vízzel mossuk, és szárazra bepároljuk. A kívánt sav 1,477 g-ját kapjuk.

Ezt a savat argon atmoszférában 25 ml vízmentes metilénkloridban oldjuk. Egyszerre hozzáadunk 0,376 g diciklohexil-karbodiimidet, és 20 °C-on, argon atmoszférában 1 órán át keverjük, majd ugyancsak argon atmoszférában kiszűrjük a diciklohexil-karbamidot. A metilénkloridos oldatot, az anhidrid oldatát -10 °C-ra hűtjük le.

0,390 g 7-amino-3-klór-cef-3-em-4-karbonsavat 5 ml metilénkloridban szuszpendálunk. Hozzáadunk 0,46 ml trietil-amint. Ezután újabb 10 ml metilénkloridot adunk hozzá, majd az oldatot lehűtjük és -10 °C-on hozzáadjuk az anhidrid előbbi oldatához. A reakcióelegyet keverjük és 5 ml vízmentes dimetilszulfoxidot adunk hozzá, amikor is tiszta oldatot kapunk. A keverést 10 percig folytatjuk -10 °C-on, azután a reakció-elegyet 20 °C-ra hagyjuk felmelegedni. 20 °C-on két órán át keverjük, majd a szerves oldatot kétszer 20 ml 2 n sósavval, majd desztillált vízzel háromszor mossuk. A metilénkloridos fázist 30 °C alatti hőmérsékleten szárazra bepároljuk. 1,715 g nyers terméket kapunk. Vékonyrétegkromatogrammon 100:10 arányu acetón-víz eleggyel futtatva R_f értéke 0,4. Ezt a terméket szilikagélről 10 % vizet tartalmazó acetonnal eluálva kétszer tisztítjuk. Ekkor 0,485 g kívánt tisztított terméket kapunk.

UV spektruma /etanol/

/etanol + 0,1 n sósav/

inflexió 235 nm $E_1^1 = 341$

maximum 273 nm $E_1^1 = 277$

$\epsilon = 17800$

$\epsilon = 18300$

inflexió 259 nm $E_1^1 = 270$

inflexió 290 nm $E_1^1 = 213$

inflexió 264 nm $E_1^1 = 257$

inflexió 300 nm $E_1^1 = 144$

inflexió 300 nm $E_1^1 = 85$

$\epsilon = 5600$

4. példa

7-2-2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-acetamido/-
-3-klór-cef-3-em-4-karbonsav, szín izomer

A 3. példa szerint előállított sav 0,385 g-ját 55 °C-on elpépesítjük 4 ml vizes hangyasavval, amely 50 %-vizet tartalmaz. 10 perces pépesítés után a képződött trifenil-karbinol részben oldódik, részben kiválik. A keverést 20 percig folytatjuk 55 °C-on, majd 4 ml desztillált víz hozzáadása után a szilárd anyagot vákuumszűrőn kiszűrjük és vízzel háromszor mossuk. Így 0,135 g trifenil-karbinolt különítünk el.

A tiszta szűrletet vákuumban szárazra bepároljuk, oly módon, hogy etilacetát fokozatos hozzáadásával azeotropot képezünk. Az így kapott por alakú terméket 25 ml etiléterrel elpépesítjük, vákuumszűrőn kiszűrjük, éterrel mossuk és 20 °C-on megszárítjuk. 0,265 g terméket kapunk, amelynek R_f értéke 100:10 arányu acetón-ecetsav eleggyel készített kromatogrammon 0,55. A kapott V képletű vegyület NMR spektruma /DMSO, 60 MHz/

/a/: két dublett 3,42 és 3,9 p.p.m-nél $J = 18 \text{ Hz}$

/b/: szinglett 3,84 p.p.m-nél

/c/: dublett 5,12 p.p.m-nél

/d/: két dublett 5,58 és 5,72 p.p.m-nél $J = 4,5$ és $5,5$ Hz
 /e/: szinglett 6,72 p.p.m-nél
 /f/: szinglett 7,8 p.p.m-nél
 /g/: dublett 9,6 p.p.m-nél $J = 7,5$ Hz

5. példa

7- $\overline{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-/metoxiimino/-acetamido7-
 -3-metiltio-cef-3-em-4-karbonsav, szín izomer

A lépés: 7- $\overline{2}$ -2-tritilamino-tiazol-4-il/-2'-metoxiimino-acetamido7-3-metiltio-cef-3-em-4-karbonsav, szín izomer
 790 mg 2- $\overline{72}$ -tritilamino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino7-ecetsav-nátriumsó szín izomert összekeverünk 8 ml metilénkloriddal és 4 ml 2 n sósavval. A reakcióelegyet 5 percig keverjük, azután dekantáljuk, vízzel mossuk, megszáritjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson szárazra bepároljuk. 755 mg savat kapunk, amelyet 3 ml metilénkloridban oldunk. Az oldathoz szobahőmérsékleten hozzáadunk 185 mg diciklohexil-karbodimidet. Egy órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd a kicsapódott 140 mg diciklohexil-karbamidot vákuumszűrőn kiszűrjük. A szűrletet -10°C -ra hűtjük le és -10°C -on hozzáadjuk 300 mg 7-amino-3-metiltio-cef-3-em-4-karbonsav trifluoracetát 3 ml vízmentes metilénkloriddal készített és 0,6 ml trietilaminnal kiegészített oldatát. A reakcióelegyet egy órán át tartjuk -10°C -on; azután egy óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. Ezután 2 n sósavval, majd vízzel mossuk, megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. 1,02 g cím szerinti nyers terméket kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk. Eluálószerként 70:20:10 arányu etilacetát-etanol-víz elegyet használunk. 100 mg tiszta terméket kapunk először, majd a további tiszta termékkel egyessíve összesen 160 mg-ot, melynek R_f értéke 0,35 vékonyrétegekromagoramon 70:20:10 arányu etilacetát-etanol-víz eleggyel futtatva.

B lépés: 7- $\overline{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-acetamido7-3-metiltio-cef-3-em-4-karbonsav, szín izomer

Az A lépésben kapott termék 260 mg-ját összekeverjük 4 ml 50 %-os vizes hangyasavval. 35 percig keverjük $55-60^{\circ}\text{C}$ -on. A kapott csapadékot vákuumszűrőn kiszűrjük, vizes hangyasavval mossuk és megszáritjuk. 60 mg trifenil-karbinolt kapunk. A szűrletet csökkentett nyomáson szárazra bepároljuk. A maradékot kis mennyiségű etanollal többször felvesszük. Újból desztilláljuk, majd kis mennyiségű étert adunk hozzá. A kapott csapadékot vákuumszűrőn kiszűrjük, éterrel mossuk és megszáritjuk. 122 mg cím szerinti terméket kapunk.

NMR spektruma //CD₃/2SO/

/a vegyületet a VI képleten mutatjuk be/

/a/: dublett 2 p.p.m-nél $J = 11$ Hz
 /b/: szinglett 3,83 p.p.m-nél
 /c/: szinglett 6,75 p.p.m-nél
 /d/: szinglett 7,16 p.p.m-nél
 /e/: 5-5,6 p.p.m

6. példa

7- $\overline{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-acetamido7-3-

-acetamido-cef-3-em-4-karbonsav, szín izomer

A lépés: 7- $\frac{2}{2}$ -2-tritilamino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-acetamido-7-3-acetamido-cef-3-em-4-karbonsav, szín izomer
2,336 g 2- $\frac{7}{2}$ -2-tritilamino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-7-ecetsav, szín izomert összekeverünk 45 ml vízmentes metilénkloriddal. Egyszerre hozzáadunk 0,65 g diciklohexil-karbodiimidet és 1 órán át keverjük 20 °C-on. Gyorsan leszűrjük közömbös atmoszférában, ily módon eltávolítjuk a képződött diciklohexil-karbamidot. Az anhidridet tartalmazó szűrletet -15 °C-ra hűtjük le.

0,92 g 7-amino-3-acetamido-cef-3-em-4-karbonsavat trifluoracetát alakjában 10 ml metilénkloridban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 0,8 ml trietilamint adunk. A szilárd anyag részleges oldódása után a szuszpenziót 0 °C-ra hűtjük le és hozzáadjuk a fentiek szerint elkészített anhidrid-oldathoz. 5 perc múlva 0,2 ml trietilamint adunk a reakcióelegyhez. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, azután 2 ml dimetil-formamidot adunk hozzá. Ekkor a szilárd rész teljesen feloldódik. A kapott oldatot másfél órán át keverjük 20 °C-on, azután hig sósavval és vízzel mossuk. Az oldatot csökkentett nyomáson szárazra bepároljuk. Ekkor 3,187 g cím szerinti nyers terméket kapunk. Ezt szilikagélen kromatografálva tisztítjuk kétszer egymás után. Eluálószerként 10 % vizet tartalmazó acetont használunk. 0,789 g tiszta terméket kapunk.

NMR spektruma /CDCl₃/

tiazol-proton: 6,2 p.p.m.

a tritil-csoport protonja: 7,26 p.p.m.

B lépés: 7- $\frac{2}{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-acetamido-7-3-acetamido-cef-3-em-4-karbonsav, szín izomer

Az A lépésben kapott termék 0,68 g-ját argon atmoszférában feloldjuk 8 ml 50 %-os vizes hangyasavban. Az oldatot mintegy 55 °C-on melegítjük és a kapott terméket elpépesítjük. A kapott tetrifenil-karbinol fehér csapadék alakjában válik ki. A rendszert 20 percig keverjük, azután 8 ml desztillált vizet adunk hozzá és vákuumszűrőn kiszűrjük a 0,26 g sulyu trifenil-karbinolt. A hangyasavas oldatot szárazra bepároljuk. A hangyasavat azeotroposan távolítjuk el oly módon, hogy etanolt és etilacetátot adunk a keverékhez. 0,44 g cím szerinti nyers terméket kapunk. Ezt 5 ml etiléterrel elpépesítjük 20 °C-on. Vákuumszűrőn való szűrés és éteres mosás után 0,425 g terméket kapunk.

Elemi összetétele: C₁₅H₁₆N₆O₆S₂, HCO₂H

számított: C 39,50 %, H 3,72 %, N 17,27 %

talált: C 39,48 %, H 3,71 %, N 16,90 %

NMR spektruma [7CD₃/₂ SO₇

/A vegyületet a VII képlettel szemléltetjük/

/a/ szinglett: 2 p.p.m.

/b/ szinglett: 3,83 p.p.m.

/c/ szinglett: 6,82 p.p.m.

/d/ dublett: 5,45 - 5,55 p.p.m.

/e/ dublett: 5,04 - 5,1 p.p.m.

A 7-amino-3-acetamido-cef-3-em-4-karbonsav-trifluor-acetátot az alábbiak szerint állítjuk elő:

A/ Difenilmetil-7-/trifenil-metilamino/-3-amino-cef-3-em-4-karboxilát

7,3 g 7-/trifenil-metilamino/-3-hidroxi-cef-3-em-4-karbonsav-difenilmetilésztert közömbös atmoszférában hozzáadunk 180 abszolút etanolhoz. Ezután hozzáadunk 3,1 g tiszta ammóniumkloridot és 7,1 g ml piridint. A reakcióelegyet 20 órán át keverjük 50 °C-on. Ezután lehütjük, 500 ml desztillált vízbe öntjük és metilénkloriddal extraháljuk. Az extraktumot mossuk és szárazra bepároljuk. 7,1 g terméket kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk. Eluálószerként 8:2 arányú benzol-etilacetát elegyet használunk. A 0,35 R_f értékű frakcióból 3,1 g tisztított terméket kapunk, amely 255 °C-on olvad.

B/ 7-/trifenil-metilamino/-3-acetamido-cef-3-em-4-karbonsav-difenilmetilészter

Az A/ bekezdés szerint előállított észter 3,1 g-ját hozzáadjuk 100 ml vízmentes benzolhoz. Ezután hozzáadunk 1,41 ml acetilkloridot és 2,13 ml diizopropil-etil-amint. A reakcióelegyet 17 órán át keverjük 50 °C-on, azután lehütjük. Nátriumhidrogénkarbonát vizes oldatával, azután vízzel mossuk a reakcióelegyet. A szerves fázist bepároljuk, amikor is 3,6 g nyers terméket kapunk. Ez cef-3-em és cef-2-em izomerek keverékét tartalmazza.

E termékek kipreparálása végett a kapott nyers terméket szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként 9:1 arányú benzol-etilacetát elegyet használunk. 2,259 g kívánt cef-3-em vegyületet kapunk. R_f értéke 0,4. Olvadáspontja 180 °C.

C/ 7-amino-3-acetamido-cef-3-em-4-karbonsav

A B/ bekezdés szerinti termék 2,21 g-ját közömbös atmoszférában feloldjuk 17,5 ml metilénkloridban és 2,5 ml anizolban. Az oldatot mintegy 0 °C-ra hűtjük le és hozzáadunk 17,5 ml tiszta trifluorecetsavat. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, azután hozzáadunk 50 ml desztillált vizet. Etilacetáttal extraháljuk, az extraktumot szárazra bepároljuk. 0,953 g kívánt terméket kapunk trifluoracetát alakjában. R_f értéke 9:1 arányú acetonecetsav eleggyel készített kromatogrammon 0,35. Olvadáspontja 260 °C.

7. példa

Injekciót készítünk az alábbi összetétellel:

7-/2-/2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiiminó-		
-acetamido-7-3-klór-cef-3-em-4-karbonsav,		
szin izomér		500 mg
steril vizes vivőanyag	q.s.ad	5 ml

8. példa

Injekciót készítünk az alábbi összetétellel:

7-/2-/2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiiminó-		
-acetamido-7-3-metoxi-cef-3-em-4-karbonsav,		
szin izomér		500 mg
steril vizes vivőanyag	q.s.ad	5 ml

9. példa

Zselatin kapszulát készítünk az alábbi összetétellel:

7- $\overline{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-
-acetamido7-3-klór-cef-3-em-4-karbonsav,
szin izomér 250 mg
1 zselatin kapszulához szükséges vivőanyag q.s.ad 400 mg

10. példa

Zselatin kapszulát készítünk az alábbi összetétellel:

7- $\overline{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-
-acetamido7-3-metoxi-cef-3-em-4-karbonsav,
szin izomér 250 mg
1 zselatin kapszulához szükséges vivőanyag q.s.ad 400 mg

11. példa

Injekciót készítünk az alábbi összetétellel:

7- $\overline{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-
-acetamido7-3-metiltio-cef-3-em-4-karbonsav,
szin izomér 500 mg
steril vizes vivőanyag q.s.ad 5 ml

12. példa

Injekciót készítünk az alábbi összetétellel:

7- $\overline{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-
-acetamido7-3-acetamido-cef-3-em-4-karbonsav,
szin izomér 500 mg
steril vizes vivőanyag q.s.ad 5 ml

13. példa

Zselatinkapszulát készítünk az alábbi összetétellel:

7- $\overline{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-
-acetamido7-3-metiltio-cef-3-em-4-karbonsav,
szin izomér 250 mg
1 zselatin kapszulához szükséges vivő-
anyag q.s.ad 400 mg

14. példa

Zselatin kapszulát készítünk az alábbi összetétellel:

7- $\overline{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-
-acetamido7-3-acetamido-cef-3-em-4-karbonsav,
szin izomér 250 mg
1 zselatin kapszulához szükséges vivő-
anyag q.s.ad 400 mg

15. példa

A 7- $\overline{2}$ -2-amino-4-tiazolil/-2-metoxiimino-acetamido7-
-3-metoxi-cef-3-em-4-karbonsav szin izomerének nátriumsója
3 mg 7- $\overline{2}$ -2-amino-4-tiazolil/-2-metoxiimino-acetamido7-
-3-metoxi-cef-3-em-4-karbonsav szin izomert összekeverünk 0,07
ml 0,1 n vizes NaOH oldattal. A szilárd anyagot keverés közben
feloldjuk, majd az oldatot vákumban, 30 C° alatti hőmérsékleten
szárazra bepároljuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk drapp
színű szilárd anyag alakjában.

16. példa

A 7- $\overline{2}$ -2-amino-4-tiazolil/-2-metoxiimino-acetamido7-3-

-klór-cef-3-em-4-karbonsav szin izomerének nátriumsója.

4 mg 7-²/2-amino-4-tiazolil/-2-metoxiimino-acetamido7-
-3-klór-cef-3-em-4-karbonsav szin izomert hozzáadunk 0,085 ml
0,1 n vizes NaOH oldathoz. A szilárd anyagot keverés közben
feloldjuk, az oldatot vákumban 30 °C alatti hőmérsékleten szá-
razra bepároljuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk fehér szilárd anyag alakjában.

Elemi összetétele: számított Na 5,24 %
talált Na 5,2 %

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai vizsgálata

In vitro aktivitás vizsgálata folyadékfertőtlenítési módszerrel

Egy kémcsősorozatba azonos mennyiségű steril tápközeget oltunk be. A vizsgálandó vegyület egyre növekvő mennyiségét helyezzük el az egyes kémcsövekben, azután mindegyik kémcsövet inokuláljuk egy baktérium-törzsszel.

A csöveket 37 °C-os inkubátorban tartjuk 24 vagy 48 óráig, azután átvilágítással határozzuk meg a minimális gátlási koncentrációt /MIC/. A MIC értéket mikrogramm/ml-ben adjuk meg. Eredményeinket az alábbi táblázatokban közöljük.

Mikroorganizmus törzsek	2. példa szerinti termék MIC / µg/ml/		4. példa szerinti termék MIC / µg/ml/	
	24 H	48 H	24 H	48 H
Staphylococcus aureus ATCC 6 538 penicillin- re érzékeny	40	> 40	10	40
Staphylococcus aureus UC 1 128 penicillin- -rezisztens	> 40	> 40	40	40
Staphylococcus aureus exp. n° 54 146	40	> 40	20	20
Streptococcus pyogenes A 561	0,1	0,1	0,05	0,05
Streptococcus faecalis 5 432	20	> 40	2	> 40
Streptococcus faecalis 99 F 74	> 40	> 40	> 40	> 40
Bacillus subtilis ATCC 6 633	20	40	2	10
Escherichia Coli ATCC 9637 tetraciklinre érzékeny	2	2	0,5	0,5
Escherichia Coli ATCC 11 303 tetraciklin- -rezisztens	0,2	0,2	0,1	0,1
Escherichia Coli Exp. TO 26 B ₆	1	1	0,5	0,5
Escherichia Coli gentamicin-rezisztens	2	2	1	1
Tobramycin R 55 123 D	0,2	0,2	0,02	0,02
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	1	1	0,2	0,2
Klebsiella pneumoniae 2 536 gentamicin- -rezisztens	0,5	1	0,05	0,05
Proteus mirabilis /indol-/ A 235	3	3	0,5	1
Salmonella typhimurium 420	> 40	> 40	40	40
Enterobacter cloacae 681	5	40	> 40	> 40
Providencia Du 48	10	10	5	10
Serratia 2 532 gentamicin-rezisztens				

6. példa szerinti termék

Mikroorganizmus törzsek	MIC / $\mu\text{g/ml}$ /	
	24 H	48 H
Staphylococcus aureus ATCC 6 538 penicill- linre érzékeny	10	10
Staphylococcus aureus UC 1 128 penicillin- rezisztens	10	10
Staphylococcus aureus exp. n° 54 146	10	10
Streptococcus pyogenes A 561	0,05	0,1
Streptococcus faecalis 5 432	5	40
Bacillus subtilis ATCC 6 633	10	40
Escherichia Coli ATCC 9 637 tetraciklinre érzékeny	20	20
Escherichia Coli ATCC 11 303 tetraciklin- rezisztens	3	10
Escherichia Coli Exp. TO ₂₆ B ₆	20	20
Escherichia Coli gentamicin-rezisztens		
Tobramycin R 55 123 D	10	10
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	2	2
Klebsiella pneumoniae 2 536 gentamicin-re- zisztens	20	20
Proteus mirabilis /indol-/ a A 235	0,5	1
Salmonella typhimurium 420	20	20
Providencia Du 48	10	10
Serratia 2 532 gentamicin-rezisztens	40	40

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás a 7-amino-tiazolil-acetamido-3-helyettesítet-
tett-cef-3-em-4-karbonsavak I_A általános képletű oxim-származé-
kainak valamint a 4-helyzetű karboxil-csoporton képzett gyó-
gyászatiilag elfogadható sóinak előállítására, ahol

R₁ 1-4 szénatomos alkilcsoportot,

R₂ klóratomot, metoxycsoportot, 1-4 szénatomos alkil-
tiocsoportot vagy egy R₄-CO-NH-általános képletű csoportot je-
lent, ahol R₄ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és az -
-OR₁ csoport szin helyzetben van, azzal jellemezve, hogy egy
II általános képletű vegyületet, ahol R_a jelentése a fenti és
A' hidrogénatomot vagy egy savas hidrolízissel vagy hidrogeno-
lizissel könnyen eltávolítható kilépő észterképző csoportot,
előnyösen difenil-metil-csoportot jelent, egy szin konfigurá-
ciójú III általános képletű vegyülettel vagy annak egy funkci-
ós származékával reagáltatunk, ahol R₂ jelentése egy savas hid-
rolízissel vagy hidrogenolízissel könnyen eltávolítható kilépő
csoport, előnyösen tritil-csoport, és R'₁ jelentése 1-4 szén-
atomos alkilcsoport, és a kapott szin konfigurációjú IV álta-
lános képletű vegyületet, ahol R_a, R'₁, R₂ és A' jelentése a
fenti, R'₁, R₂ és A' jelentésétől függően egy savas hidrolizá-
lószerrel és/vagy hidrogenolizálószerrel és/vagy tiokarbamid-
dal reagáltatjuk, majd a kapott I_A általános képletű szin kon-
figurációjú vegyületet, ahol R_a és R₁ jelentése a fenti, a 4-
-helyzetű karboxilcsoporton kívánt esetben gyógyászatiilag el-
fogadható sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan II általános képletű vegyületet használunk, ahol R_1 klóratomot, vagy metoxicsoportot jelent, és A' jelentése az 1. igénypont szerinti, és a kapott I_A általános képletű vegyületet alkálissóvá alakítjuk, ahol R_a jelentése a fenti, és R_1 jelentése az 1. igénypont szerinti.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja olyan I_A általános képletű vegyület előállítására, ahol R_1 1-4 szénatomos alkilcsoport, és R_a jelentése metiltio- vagy acetamido-csoport, azzal jellemezve, hogy olyan II illetve III általános képletű vegyületeket használunk, ahol R_a jelentése metiltio- vagy acetamido-csoport; és A' jelentése az 1. igénypont szerinti, illetve R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és R_2 jelentése az 1. igénypont szerinti.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja 7- $\overline{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxi-imino-acetamido7-3-metoxi-cef-3-em-4-karbonsav szín izomer vagy 7- $\overline{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-acetamido7-3-klór-cef-3-em-4-karbonsav előállítására, azzal jellemezve, hogy olyan II illetve III általános képletű vegyületekből indulunk ki, melyekben R_a jelentése metoxicsoport, illetve klóratom, és A' jelentése az 1. igénypont szerinti, illetve R_1 jelentése metilcsoport, és R_2 jelentése az 1. igénypont szerinti.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja 7- $\overline{2}$ -2-amino-tiazol-4-il/-2-metoxiimino-acetamido7-3-acetamido-cef-3-em-4-karbonsav szín izomer előállítására, azzal jellemezve, hogy olyan II illetve III általános képletű vegyületekből indulunk ki, melyekben R_a jelentése acetamido-csoport, és A' jelentése az 1. igénypont szerinti, illetve R_1 jelentése metilcsoport, és R_2 jelentése az 1. igénypont szerinti.

6. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy legalább egy, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított I_A általános képletű vegyületet, ahol R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és R_a klóratomot, metoxicsoportot, 1-4 szénatomos alkiltiocsoportot vagy egy R_4 -CO-NH-csoportot jelent, ahol R_4 1-4 szénatomos alkilcsoport, a gyógyszerkészítésben szokásos töltőanyagokkal, hígítószerekkel és adott esetben egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyszerre alakítunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy, a 2. igénypontban meghatározott I_A általános képletű vegyületet használunk, ahol R_a és R_1 jelentése a 2. igénypont szerinti.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy, a 3. igénypontban meghatározott I_A általános képletű vegyületet használunk, ahol R_a és R_1 jelentése a 3. igénypont szerinti.

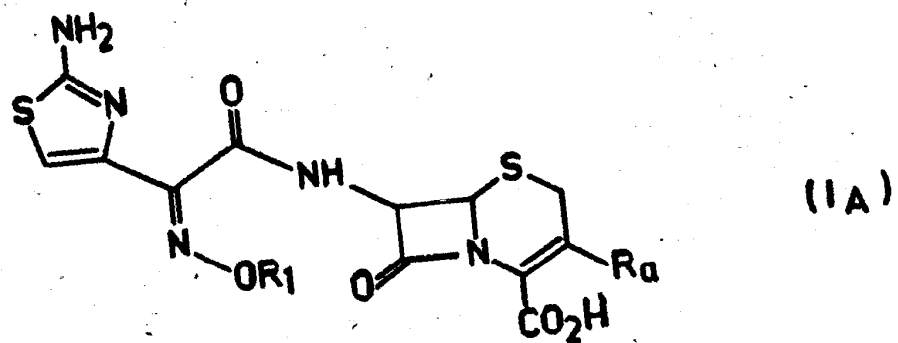
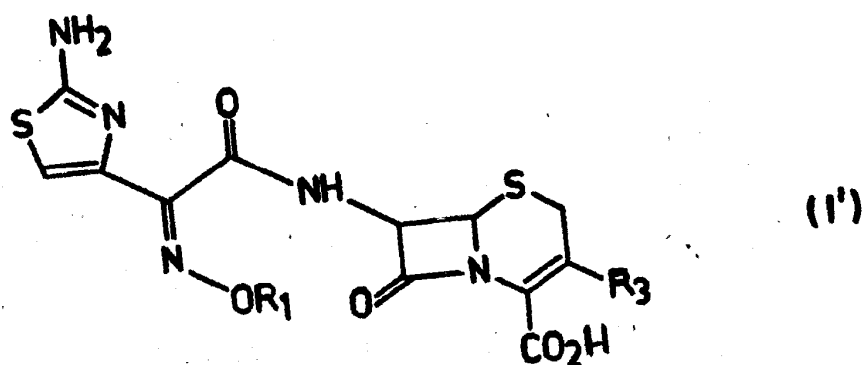
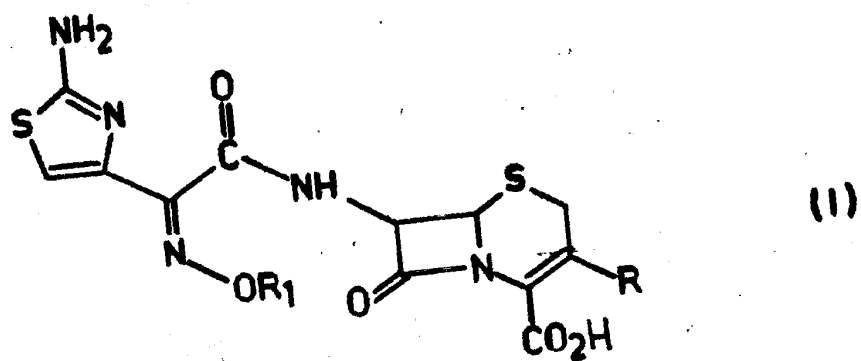
9. A 6. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy, a 4. igénypontban meghatározott I_A általános képletű vegyületet használunk, ahol R_a és R_1 jelentése a 4. igénypont szerinti.

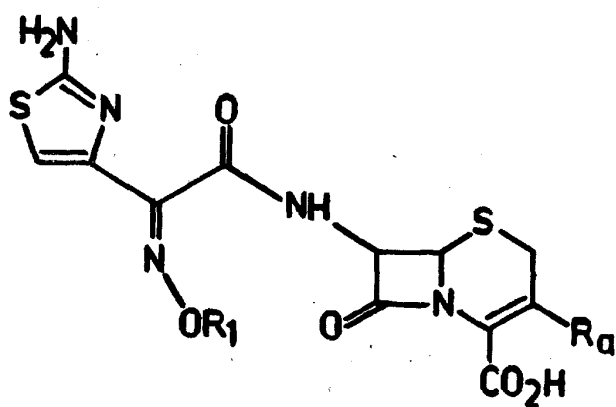
10. A 6. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azaz jellemezve, hogy hatóanyagként egy, az 5. igénypontban meghatározott I_A általános képletű vegyületet használunk, ahol R_a és R_1 jelentése az 5. igénypont szerinti.

4 db rajz

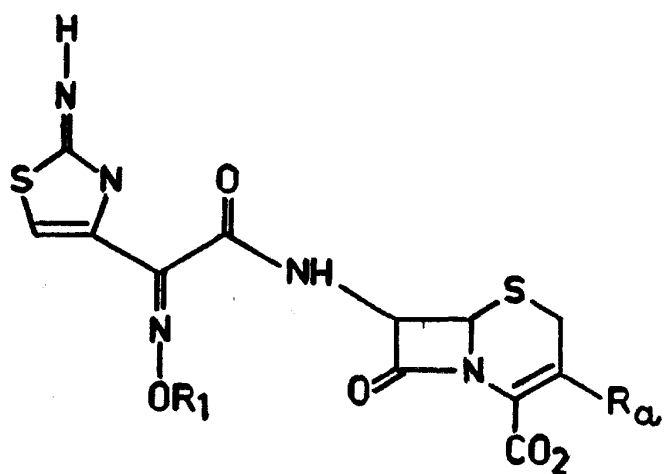
F.k.: Himer Zoltán
Országos Találmányi Hivatal

KÓDEX

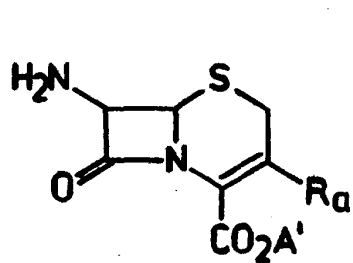




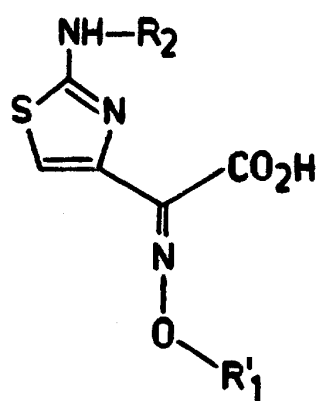
(I_a)



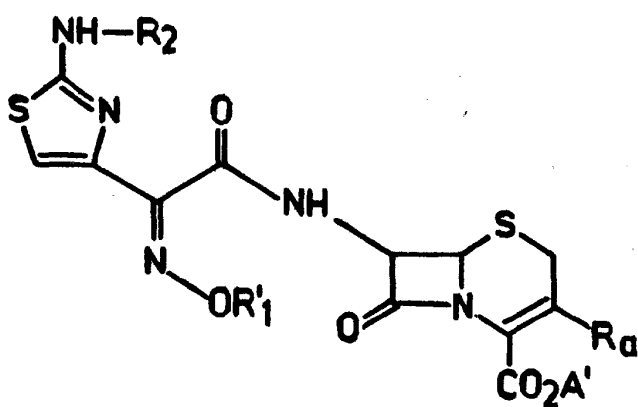
(I2)



(II)



(III)



(IV)

