

82/92

- 1 -

3602

60276

**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**

55.532/SZE

Kivonat

*Eljárás*

*B* Baktériumellenes szerek

*előállítására*

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992.01.10.

Elsőbbsége: 1991.01.18. / 07/642,959 / AMERIKAI EGYESÜLT  
ÁLLAMOK

A találmány szerinti eljárással /I/ általános képletű vegyületek és sóik állíthatók elő; e képletben R jelentése hidrogénatom, adott esetben halogénatommal helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy alkinil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, A és A' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy alkoxi-, nitro- amino- vagy fenilcsoport vagy egy 5- vagy 6-tagú, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport vagy együtt az /1/ képletcsoport egy tagja, ahol X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkoxi-karbonil-, amino-, nitro- vagy

karboxilcsoport és  
Y jelentése nitrogén- vagy szénatom.

E vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik  
Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok (különösen a meti-  
cillin-rezisztens Staphylococcus törzsek) által kiváltott  
megbetegedések esetében alkalmazhatók, gyógyszerkészítmények  
hatóanyagaiként.

*Albini Amantaria*

I

30162

82/92

0000

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY ✓

7

60 276

0202.02.01.  
Közzététel  
1992.01.10.  
1992.01.10.  
1992.01.10.

55.532/SZE

NS205 CO7D501/AG  
AG1K 31/545

Eljárás baktériumellenes szerek előállítására

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló: TERNANSKY Robert John, INDIANAPOLIS, INDIANA

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

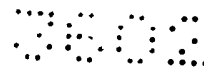
A bejelentés napja: 1992.01.10.

Elsőbbsége: 1991.01.18. / 07/642,959 / AMERIKAI EGYESÜLT  
ÁLLAMOK

A találmány cefalosporin antibiotikumokra, az antibiotikumokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre és fertőző betegségek emberben és állatban való kezelésére vonatkozik.

A biciklusos gyűrűrendszerrel rendelkező 1-karba-/1-detia/-cefem antibiotikumokat az /A/ képlet ábrázolja, amelynek számozási rendszere azonos a hivatalos cefem nomenklatura rendszerben általánosan alkalmazott jelöléssel.

A leírásban az 1-karba/1-detia/-cefemekre egyszerűség kedvéért mint 1-karba-3-cefem-4-karbonsavakra vagy ezek



számozott származékaira fogunk hivatkozni.

Az antibakteriális terápia területén soha nem fog kimerülni az új kemoterápiás szerek kidolgozására vonatkozó igény. Gyakran találkozunk ugyanis mutáns törzsekkel, amelyek rezisztensek az ismert baktériumellenes szerek hatásával szemben. Konkréten: számos Staph. aureus és Staph. epi / meticillin rezisztens Staph. (MRS) / törzs válik növekvő mértékben rezisztenssé a rendelkezésre álló baktériumellenes szerekkel szemben /l. pl.: I. Phillips, B. Cookson, J. Appl. Bacteriology 67, 6, 1989 /. Ennek az igénynek a kielégítése érdekében jelentős kutatási tevékenység irányul továbbra is az ilyen új szerek kidolgozására.

A találmány olyan baktériumellenes szerekre vonatkozik, amelyek gram-pozitív és gram-negatív baktériumok széles körével szemben alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek különösen hasznosak az említett meticillin-rezisztens Staph. törzsekkel szemben.

A találmány különböző 3-tiazolo-tio-cefalosporin-származékokra vonatkozik, amelyek baktériumellenes szerként alkalmazhatók. A találmány közelebbről  $7\beta$ -/2-amino-tiazol-4-il/-oximino-/ vagy alkoximino- /-acetyl-amino-3-(adott esetben helyettesített)-tiazolo-tio-3-cefem-4-karbonsavakra vonatkozik, amelyek baktériumellenes szerként használhatók.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezik a megfelelő gyógyszerkészítmények és kezelési eljárás baktériumok által okozott fertőzések emberben vagy állatban való kezelésére.

A találmány az /I/ általános képletű vegyületekre és

gyógyászati szempontból elfogadható sóikra vonatkozik; e képletben

R jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 1-6 szénatomos halo-alkil-csoport,

A és A' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, nitro-, amino-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoport, egy 5- vagy 6-tagú, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport vagy fenil-csoport vagy

A és A' együtt az /1/ képletcsoport valamelyik tagját jelent, ahol

X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-, amino-, nitro- vagy karboxi-csoport és

Y jelentése nitrogén- vagy szénatom.

A "gyógyászati szempontból elfogadható só" kifejezés azokat a sókat jelöli, amelyek a karboxilát anionnal képezhetők és magában foglalja a szerves és szervetlen kationokkal mint ellenionokkal alkotott sókat; ilyenek az alkálifémek és alkáli földfémek kationjai / pl. lítium-, nátrium-, kálium-, bárium- és kalcium-ion /, az ammónium-ion és a szerves kationok / pl. a dibenzil-ammónium-, benzil-ammónium-, fenil-etil-benzil-ammónium-, dibenzil-etilén-diammónium-, 2-hidroxi-etil-ammónium-, bisz(2-hidroxi-etil)-ammónium-, stb. kation /.

További, az előbbi kifejezés körébe tartozó kationok pl. a prokain, kinin és az N-metil-glukózamin protonált alakjai, és a bázisos aminosavak, pl. a glicin, ornitin, hisztidin,

fenil-glicin, lizin és arginin protonált alakjai. Ez a kifejezés vonatkoztható ezenkívül az /I/ általános képletű vegyületek belső só alakjaira is, amelyet egy karbonsav és egy aminocsoport képez.

A karboxilát-anion szempontjából a kitüntetett kation a nátriumion. A kifejezés vonatkozik azokra a sókra is, amelyek a szokásos sav-bázis reakciókkal bázisos csoportokkal /így aminocsoportokkal / és szerves vagy szervetlen savakkal képezhetők. Az ilyen savak közé tartoznak pl. a következők: sósav, kénsav, foszforsav, ecetsav, borostyánkősav, citromsav, tejsav, maleinsav, fumársav, palmitinsav, kólsav, pamoinsav, nyálkasav, D-glutaminsav, d-kámforsav, glutársav, ftálsav, borkősav, laurinsav, sztearinsav, szalicilsav, metánszulfonsav, benzolszulfonsav, szorbinsav, pikrinsav, benzoésav, fahéjsav és hasonló savak.

Az előbbi /I/ általános képletben az "1-6 szénatomos alkil"-kifejezés olyan csoportokra vonatkozik, mint a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, szek.butyl-, terc.butyl-, amil-, terc.amil-, hexil- stb. csoport. A kitüntetett "1-6 szénatomos alkil"- csoport a metilcsoport.

A "2-6 szénatomos alkenil" kifejezés egyenes vagy elágazó rövidszénláncú alkenilcsoportot jelent, amelyen pl. a vinil-, allil-, 1-propenil-, izopropenil-, 1-butenil-, 2-butenil-, 3-butenil-, metallil- vagy 1,1-dimetil-allil-csoport.

A "2-6 szénatomos alkinil" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú rövidszénláncú alkinil-csoportokra vonatkozik; példa erre az etinil-, 1-propinil- vagy propargil-csoport.

A "3-10 szénatomos cikloalkil"-csoportra példa a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, norbornil- vagy adamantil-csoport.

Az "1-6 szénatomos halo-alkil" kifejezés olyan előbbi 1-6 szénatomos alkil-csoportot jelent, amely egy halogénatom helyettesítőt tartalmaz. A "halo"- vagy "halogén" jelölés klór-, bróm-, jód- vagy fluoratomot jelent. Előnyben részesítjük a fluor-/1-6 szénatomos/-alkil-csoportokat. Egy további kitüntetett "1-6 szénatomos halo-alkil"-csoport a fluor-etil-csoport.

Az "1-6 szénatomos alkoxi"-kifejezés a következő csoportokra vonatkozik: metoxi-, etoxi-, 3-propoxi-, butil-oxi-csoport stb.

A "halogén" megjelölés fluor-, bróm-, klór- vagy jódatomra vonatkozik.

Az "1-6 szénatomos alkoxi-karbonil"-kifejezés pl. a következő csoportokat jelenti: metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, 3-propoxi-karbonil-, 3-etoxi-karbonil-, 4-terc.but-oxi-karbonil-, 3-metoxi-karbonil-, 6-metoxi-karbonil-csoport és hasonlóak.

Az "5- vagy 6-tagú, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport" kifejezés a piridinből vagy tiofénből lezármaztatható csoportokra vonatkozik, amelyek egynél több nitrogén- vagy kénatomot, illetőleg ezek kombinációit tartalmazhatják. További példák találhatóak Fletcher, Dermer & Otis könyvében / Nomenclature of Organic Compounds, p. 49-64, 1974 /, amelyet e hivatkozással a leírás részévé teszünk.

Az /I/ általános képletű vegyületek az 1. reakcióvázlat szerint állíthatók elő.

Az /A/ kiindulási anyagot, amelyben R jelentése metilcsoport, azaz a 2-tritil-amino- $\alpha$ -/metoxi-imino/-4-tiazol-ecetsavat a megfelelő szabad aminból állíthatjuk elő / beszerezhető az Aldrich Chemical Co., Inc.-től: Milwaukee, Wisconsin, Amerikai Egyesült Államok /. Ennek során a  $\beta$ -laktám területen jól ismert metodikákat alkalmazhatjuk. A /B/ kiindulási anyag, a 7-amino-3-trifluor-metánszulfonil-oxi-3-cefem-4-karbonsav-benzhidrilészter ismert módon állítható elő, pl. a megfelelő 3-enol-3-cefamból és trifluor-metánszulfonil-oxi-ecetsavanhidridből / Syn.Comm. 20(14), 2185-2189, 1990 /.

Az 1. reakcióvázlat szerint az /A/ vegyület savkloridja ismert módon állítható elő, pl. oly módon, hogy azt pl. foszforil-kloriddal reagáltatjuk, majd a terméket a szabad aminnal, /B/-vel reagáltatjuk a /C/ 7-acil-3-triflát keletkezése közben. Ezután a tiazolo-tio-csoportot vezethetjük be oly módon, hogy a /C/ triflátot egy /a/ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, egy bázis, pl. NaH jelenlétében. Az /I/ végterméket ezután az amino- és a karboxi-védőcsoportok eltávolításával állíthatjuk elő. Az említett reakcióvázlat szerint a tritil- és a benzhidril-csoportok eltávolítására  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{SiH}$ -t alkalmazunk. A  $\beta$ -laktám kémia területén jártas szakember számára azonban nyilvánvaló, hogy más védőcsoportok is hatékonyan alkalmazhatók. Továbbá eljárhatunk úgy is, hogy a tiazolo-tio-csoportot a /B/ cefem-mag 3. helyzetébe a 7-acil-helyettesítő kialakítása előtt

vezetjük be; így hasznos köztitermékekhez juthatunk, amint azt a /II/ általános képletű vegyületekkel kapcsolatban a továbbiakban kifejtjük.

Egy másik megoldás értelmében a vegyületeket a 2. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

A 2. reakcióvázlat szerint az /A/ ecetsavat DMF-ben oldjuk, majd N-metil-morfolinnal és oxalil-kloriddal kezeljük.  $\gamma$ -amino-3-klór-cefémet DMF-ben oldunk, bisz/dimetil-szilil/-karbamiddal /BSU/ és piridinnel kezelünk, majd a keveréket hozzáadjuk az ecetsavhoz; így /C/-t kapjuk. A /C/ vegyületet difenil-diazo-metánnal kezeljük és egy bázis - így NaH - jelenlétében bevezetjük a tiazolo-tio-csoportot. Így a /D/ vegyületet kapjuk. A benzhidril- és a tritil-csoport eltávolítását az 1. reakcióvázlat szerint végezhetjük.

Az /a/ általános képletű vegyületek, amelyekben A és A' együtt az /1'/ képletcsoport valamelyik tagja és Y jelentése nitrogénatom, a 3. reakcióvázlat szerint állíthatók elő.

A 3. reakcióvázlat szerint a 3-amino-piridint di-terc.-butil-dikarbonáttal acilezzük a terc.butoxi-karbonil-/terc. BOC/-védőcsoport bevezetésére. / Magától értetődik, hogy ismert módon, más amino-piridin izomerek alkalmazásával két másik piridino-tiazolo-tio-merkaptán állítható elő /. A terc.BOC-csoporttal védett 3-amino-piridint ezután n-butillitiummal kezeljük tetrahidrofuránban, majd elemi kénnel /S<sub>8</sub>/, és ezt követően telített ammónium-klorid oldattal. A kapott 3-terc.butoxi-karbonil-amino-4-tia-piridint ecetsav és sósav elegyével kezeljük 3-amino-4-merkaptó-piridin-hidroklorid előállítására. A keresett 5-piridino-tiazolo-tio-

-merkaptánt ezután úgy állíthatjuk elő, hogy ezt a vegyületet bázisos körülmények között széndiszulfiddal kezeljük.

Ha A és A' együtt /1'' csoportot képez, a keresett, /a'/ képletű tiol a 4. reakcióvázlat szerint állítható elő.

E séma szerint a 2-klór-3-nitro-piridint kálium-izotiocianáttal kezeljük 2-izocianáto-3-nitro-piridin előállítására, amelyet a továbbiakban hidrolizálunk, a 2--merkaptó-3-nitro-piridin előállítására. A 3-nitro-köztiterméket ezután  $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$ -lel végzett kezeléssel redukáljuk, így 2-merkaptó-3-amino-piridint kapunk. A keresett piridino--tiazolo-tio-merkaptánt ezután  $\text{CS}_2$ -vel való, bázissal katalizált kondenzációval állítjuk elő /KOH/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CS}_2/\text{H}_2\text{O}/$ .

A következő 1. Táblázatban példákat tüntetünk fel azokra a vegyületekre, amelyek az /I/ általános képlet körébe tartoznak.

#### 1. Táblázat

R	A	A'
	/ egymástól függetlenül /	
metil	H	H
etil	H	H
propil	H	H
butil	H	H
pentil	H	H
hexil	H	H
izopropil	H	H
izobutil	H	H
terc.butil	H	H

izopentil	H	H
izohexil	H	H
fluor-metil	H	H
1-fluor-et-2-il	H	H
1-fluor-prop-3-il	H	H
1-fluor-but-4-il	H	H
1-fluor-hex-5-il	H	H
klór-metil	H	H
1-klór-et-2-il	H	H
1-klór-prop-3-il	H	H
1-klór-but-4-il	H	H
bróm-etil	H	H
1-bróm-et-2-il	H	H
1-bróm-prop-3-il	H	H
1-bróm-but-4-il	H	H
vinil	H	H
1-propen-2-il	H	H
1-buten-4-il	H	H
1-penten-5-il	H	H
1-hexen-6-il	H	H
ciklopropil	H	H
ciklobutil	H	H
ciklopentil	H	H
ciklohexil	H	H
metil	-NO <sub>2</sub>	H
etil	-NO <sub>2</sub>	H
propil	-NO <sub>2</sub>	H
butil	-NO <sub>2</sub>	H

pentil	-NO <sub>2</sub>	H
hexil	-NO <sub>2</sub>	H
izopropil	-NO <sub>2</sub>	H
izobutil	-NO <sub>2</sub>	H
terc.butil	-NO <sub>2</sub>	H
izopentil	-NO <sub>2</sub>	H
izohexil	-NO <sub>2</sub>	H
fluor-metil	-NO <sub>2</sub>	H
1-fluor-et-2-il	-NO <sub>2</sub>	H
1-fluor-prop-3-il	-NO <sub>2</sub>	H
1-fluor-but-4-il	-NO <sub>2</sub>	H
1-fluor-hex-5-il	-NO <sub>2</sub>	H
klór-metil	-NO <sub>2</sub>	H
1-klór-et-2-il	-NO <sub>2</sub>	H
1-klór-prop-3-il	-NO <sub>2</sub>	H
1-klór-but-4-il	-NO <sub>2</sub>	H
bróm-metil	-NO <sub>2</sub>	H
1-bróm-et-2-il	-NO <sub>2</sub>	H
1-bróm-prop-3-il	-NO <sub>2</sub>	H
1-bróm-but-4-il	-NO <sub>2</sub>	H
vinil	-NO <sub>2</sub>	H
1-propen-2-il	-NO <sub>2</sub>	H
1-buten-4-il	-NO <sub>2</sub>	H
1-penten-5-il	-NO <sub>2</sub>	H
1-hexen-6-il	-NO <sub>2</sub>	H
ciklopropil	-NO <sub>2</sub>	H
ciklobutil	-NO <sub>2</sub>	H
ciklopentil	-NO <sub>2</sub>	H

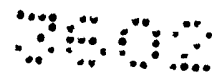
ciklohexil	-NO <sub>2</sub>	H
metil	-NH <sub>2</sub>	H
etil	-NH <sub>2</sub>	H
propil	-NH <sub>2</sub>	H
butil	-NH <sub>2</sub>	H
pentil	-NH <sub>2</sub>	H
hexil	-NH <sub>2</sub>	H
izopropil	-NH <sub>2</sub>	H
izobutil	-NH <sub>2</sub>	H
terc.butil	-NH <sub>2</sub>	H
izopentil	-NH <sub>2</sub>	H
izoheksil	-NH <sub>2</sub>	H
fluor-metil	-NH <sub>2</sub>	H
1-fluor-et-2-il	-NH <sub>2</sub>	H
1-fluor-prop-3-il	-NH <sub>2</sub>	H
1-fluor-but-4-il	-NH <sub>2</sub>	H
1-fluor-hex-5-il	-NH <sub>2</sub>	H
klór-metil	-NH <sub>2</sub>	H
1-klór-et-2-il	-NH <sub>2</sub>	H
1-klór-prop-3-il	-NH <sub>2</sub>	H
1-klór-but-4-il	-NH <sub>2</sub>	H
bróm-metil	-NH <sub>2</sub>	H
1-bróm-et-2-il	-NH <sub>2</sub>	H
1-bróm-prop-3-il	-NH <sub>2</sub>	H
1-bróm-but-4-il	-NH <sub>2</sub>	H
vinil	-NH <sub>2</sub>	H
1-propen-2-il	-NH <sub>2</sub>	H
1-buten-4-il	-NH <sub>2</sub>	H

1-penten-5-il	-NH <sub>2</sub>	H
1-hexen-6-il	-NH <sub>2</sub>	H
ciklopropil	-NH <sub>2</sub>	H
ciklobutil	-NH <sub>2</sub>	H
ciklopentil	-NH <sub>2</sub>	H
ciklohexil	-NH <sub>2</sub>	H
metil	-CH <sub>3</sub>	H
etil	-CH <sub>3</sub>	H
propil	-CH <sub>3</sub>	H
butil	-CH <sub>3</sub>	H
pentil	-CH <sub>3</sub>	H
hexil	-CH <sub>3</sub>	H
izopropil	-CH <sub>3</sub>	H
izobutil	-CH <sub>3</sub>	H
terc.butil	-CH <sub>3</sub>	H
izopentil	-CH <sub>3</sub>	H
izohexil	-CH <sub>3</sub>	H
fluor-metil	-CH <sub>3</sub>	H
1-fluor-et-2-il	-CH <sub>3</sub>	H
1-fluor-prop-3-il	-CH <sub>3</sub>	H
1-fluor-but-4-il	-CH <sub>3</sub>	H
1-fluor-hex-5-il	-CH <sub>3</sub>	H
klór-metil	-CH <sub>3</sub>	H
1-klór-et-2-il	-CH <sub>3</sub>	H
1-klór-prop-3-il	-CH <sub>3</sub>	H
1-klór-but-4-il	-CH <sub>3</sub>	H
bróm-metil	-CH <sub>3</sub>	H
1-bróm-et-2-il	-CH <sub>3</sub>	H

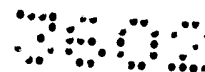
1-bróm-prop-3-il	-CH <sub>3</sub>	H
1-bróm-but-4-il	-CH <sub>3</sub>	H
vinil	-CH <sub>3</sub>	H
1-propen-2-il	-CH <sub>3</sub>	H
1-buten-4-il	-CH <sub>3</sub>	H
1-penten-5-il	-CH <sub>3</sub>	H
1-hexen-6-il	-CH <sub>3</sub>	H
ciklopropil	-CH <sub>3</sub>	H
ciklobutil	-CH <sub>3</sub>	H
ciklopentil	-CH <sub>3</sub>	H
ciklohexil	-CH <sub>3</sub>	H
metil	együtt /'"/ csoport	
etil	"-	
propil	"-	
butil	"-	
pentil	"-	
hexil	"-	
izopropil	"-	
izobutil	"-	
terc.butil	"-	
izopentil	"-	
izohexil	"-	
fluor-metil	"-	
1-fluor-et-2-il	"-	
1-fluor-prop-3-il	"-	
1-fluor-but-4-il	"-	
1-fluor-hex-5-il	"-	
klór-metil	"-	

1-klór-et-2-il	-"-
1-klór-prop-3-il	-"-
1-klór-but-4-il	-"-
bróm-metil	-"-
1-bróm-et-2-il	-"-
1-bróm-prop-3-il	-"-
1-bróm-but-4-il	-"-
vinil	-"-
1-propen-2-il	-"-
1-buten-4-il	-"-
1-penten-5-il	-"-
1-hexen-6-il	-"-
ciklopropil	-"-
ciklobutil	-"-
ciklopentil	-"-
ciklohexil	-"-
metil	együtt /1'''/ csoport
etil	-"-
propil	-"-
butil	-"-
pentil	-"-
hexil	-"-
izopropil	-"-
izobutil	-"-
terc.butil	-"-
izopentil	-"-
izohexil	-"-
fluor-metil	-"-

1-fluor-et-2-il	---
1-fluor-prop-3-il	---
1-fluor-but-4-il	---
1-fluor-hex-5-il	---
klór-metil	---
1-klór-et-2-il	---
1-klór-prop-3-il	---
1-klór-but-4-il	---
bróm-metil	---
1-bróm-et-2-il	---
1-bróm-prop-3-il	---
1-bróm-but-4-il	---
vinil	---
1-propen-2-il	---
1-buten-4-il	---
1-penten-5-il	---
1-hexen-6-il	---
ciklopropil	---
ciklobutil	---
ciklopentil	---
ciklohexil	---
metil	együtt /1''''/ csoport
etil	---
propil	---
butil	---
pentil	---
hexil	---
izopropil	---



izobutil	-"-
terc.butil	-"-
izopentil	-"-
izohexil	-"-
fluor-metil	-"-
1-fluor-et-2-il	-"-
1-fluor-prop-3-il	-"-
1-fluor-but-4-il	-"-
1-fluor-hex-5-il	-"-
klór-metil	-"-
1-klór-et-2-il	-"-
1-klór-prop-3-il	-"-
1-klór-but-4-il	-"-
bróm-metil	-"-
1-bróm-et-2-il	-"-
1-bróm-prop-3-il	-"-
1-bróm-but-4-il	-"-
vinil	-"-
1-propen-2-il	-"-
1-buten-4-il	-"-
1-penten-5-il	-"-
1-hexen-6-il	-"-
ciklopropil	-"-
ciklobutil	-"-
ciklopentil	-"-
ciklohexil	-"-
metil	együtt /1''''''/ csoport
etil	-"-



propil	-"-
butil	-"-
pentil	-"-
hexil	-"-
izopropil	-"-
izobutil	-"-
terc.butil	-"-
izopentil	-"-
izohexil	-"-
fluor-metil	-"-
1-fluor-et-2-il	-"-
1-fluor-prop-3-il	-"-
1-fluor-but-4-il	-"-
1-fluor-hex-5-il	-"-
klór-metil	-"-
1-klór-et-2-il	-"-
1-klór-prop-3-il	-"-
1-klór-but-4-il	-"-
bróm-metil	-"-
1-bróm-et-2-il	-"-
1-bróm-prop-3-il	-"-
1-bróm-but-4-il	-"-
vinil	-"-
1-propen-2-il	-"-
1-buten-4-il	-"-
1-penten-5-il	-"-
1-hexen-6-il	-"-
ciklopropil	-"-

ciklobutil	-"-
ciklopentil	-"-
ciklohexil	-"-
metil	

Az /I/ általános képletben R jelentése előnyösen 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halo-alkil-csoport. Kitüntetett 1-6 szénatomos alkil-csoport a metilcsoport. Kitüntetett 1-6 szénatomos halo-alkil-csoport egy fluor-/1-6 szénatomos/-alkil-csoport. További kitüntetett fluor-/1-6 szénatomos/-alkil-csoport a 2-fluor-et-1-il-csoport.

Az /I/ általános képletben A és A' jelentése együtt előnyösen az /1/ képletcsoport valamelyik tagja.

Kitüntetett esetben továbbá Y jelentése nitrogénatom és A és A' együtt /1''''/ képletű csoportot képez. Ennek felel meg az /I'/ általános képletű vegyület és ennek gyógyászati szempontból elfogadható sói. Az előbbi képlettel leírható két további kitüntetett vegyületben R jelentése metil- vagy 2-fluor-et-1-il-csoport.

A találmány tárgya továbbá eljárás fertőző betegségek kezelésére emberben vagy állatban, és a kezelési módszer keretében alkalmazható gyógyszerkészítmények. A találmány szerinti kezelési eljárás abból áll, hogy embernek vagy állatnak antibiotikusan hatásos, nemtoxikus mennyiségben egy /I/ általános képletű vegyületet vagy ennek egy gyógyászati szempontból elfogadható sóját adagoljuk be.

Az antibiotikusan hatásos mennyiség kb. 25 mg és kb. 2 gramm közötti. A vegyületet - sőt vagy észtert - egyszeri dózisban vagy a nap folyamán elosztva több dózisban adagol-

hatjuk be. A kezelést 7-10 napon át vagy hosszabb időtartamon át folytathatjuk a fertőzés tartósságától függően. A konkrét dózis és az adagolási mód olyan tényezőktől függhet, mint a beteg tömege és kora, az adott kórokozó organizmus, a fertőzés súlyossága, a beteg általános egészségi állapota és az egyéni antibiotikum-tolerancia.

A cefalosporin-származékok parenterálisan, szubkután vagy rektálisan vihetők be a szervezetbe. Mint más  $\beta$ -laktám antibiotikumok esetében is, a találmány szerinti eljárás preventíven is alkalmazható a fertőzés megelőzésére a fertőzésnek való kitétel után, vagy a lehetséges kitétel előtt, pl. sebészeti beavatkozásokat megelőzően. Az antibiotikum a szokásos módon adagolható be, pl. fecskendővel vagy intravénás infúzióval.

A gyógyászati szempontból elfogadható sók, mint az előbbieken megjegyeztük, az antibiotikum hasznos alakjait képezhetik az antibiotikumokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállításánál.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények egy /I/ általános képletű vegyületet vagy ennek egy gyógyászati szempontból elfogadható nemtoxikus sóját antibiotikusan hatékony, nemtoxikus mennyiségben tartalmazzák egy gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal együtt.

A baktériumellenes szer parenterális, injekció segítségével való bevitelre alkalmas alakjait injekciós vízzel, Ringer-oldattal, fiziológiás sóoldattal vagy glukóz-oldattal állítjuk elő. Az antibiotikum intravénás folyadék alakjában, infúziós módszerrel is beadható.

Parenterális alkalmazáshoz az /I/ általános képletű baktériumellenes anyag vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója előnyösen száraz kristályos por alakban vagy liofilizált por alakban állítható elő és ampullákba tölthető. Ezek az ampullák kb. 100 mg - kb. 2 gramm antibiotikumot tartalmazhatnak.

A találmány vonatkozik továbbá a /II/ általános képletű új köztitermékekre, amelyekben

R<sup>0</sup> jelentése amino- vagy védett amino-csoport,

R' jelentése hidrogénatom vagy karboxi-védőcsoport és

A és A' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6

szénatomos alkil-, fenil-, nitro-, amino-csoport, egy 5-

vagy 6-tagú, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó hetero-

ciklusos csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoport,

vagy

A és A' együtt az /1/ képletcsoport egyik tagja, ahol

X jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6

szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-,

amino-, nitro- vagy karboxi-csoport és

Y jelentése nitrogén- vagy szénatom.

A /II/ általános képletben a "karboxi-védőcsoport" kifejezés a karboxics csoport egy olyan észter-származékára utal, amelyet általánosan alkalmaznak a karbonsav-csoport blokkolására vagy megvédésére, miközben a vegyület más funkció csoportjai reakciókba lépnek. Példák az ilyen karbonsav-védőcsoportokra pl. a következők:

- 4-nitro-benzil-, 4-metoxi-benzil-, 3,4-di-metoxi-benzil-,  
2,4-dimetoxi-benzil-, 2,4,6-trimetoxi-benzil-, 2,4,6-trime-

til-benzil-, pentametil-benzil-, 3,4-metilén-dioxi-benzil-,  
- benzhidril-, 4,4'-dimetoxi-benzhidril-, 2,2',4,4'-  
tetrametoxi-benzhidril-,  
- terc.butil-, terc.amil-,  
- tritil-, 4-metoxi-tritil-, 4,4'-dimetoxi-tritil-,  
4,4',4''-trimetoxi-tritil-,  
- 2-fenil-prop-2-il-, trimetil-szilil-, terc.butil-dimetil-  
-szilil-, fenacil-, 2,2,2-triklór-etil-,  $\beta$ -/trimetil-szilil/-  
-etil-,  $\beta$ -/di-(n-butil)-metil-szilil/-etil-, p-toluol-szulfo-  
nil-etil-, 4-nitro-benzil-szulfonil-etil-,  
- allil-, cinnamil-, 1-/trimetil-szilil-metil/-prop-1-en-3-  
-il- stb. csoport.

Az alkalmazott karboxi-védőcsoport minősége nem kritikus, ha a származékká átalakított karbonsav stabil a molekula más helyein végbemenő következő reakció/k/ körülményei között és megfelelő időpontban eltávolítható a molekula fennmaradó részének károsodása nélkül. Különösen fontos, hogy a molekulát ne tegyük ki erős nukleofil bázisok vagy redukáló körülmények hatásának, erősen aktivált fémkatalizátorok, pl. Raney-nikkel alkalmazásával. / Ezeket az extrém eltávolítási körülményeket a leírásban tárgyalt aminosvédőcsoportok eltávolítása alkalmával is kerülni kell /.

Kitüntetett karbonsav-védőcsoport az allil-, benzhidril- és a p-nitro-benzil-csoport. A karboxicsoport megvédésére felhasználhatók a cefalosporin-, a penicillin- és a peptid-kémia területén alkalmazott hasonló védőcsoportok is. További példákat találhatunk az ilyen csoportokra a következő irodalmi helyeken:

- E. Haslam: Protective Groups in Organic Chemistry. J.G.W. McOmie, Ed. Plenum Press, New York, N.Y., 1973, 5. Fejezet és  
- T.W. Greene: Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, 5. Fejezet.

A "védett aminocsoport" kifejezés, amint ezt a /II/ általános képlettel kapcsolatban alkalmazzuk, olyan aminocsoportra vonatkozik, amelyen helyettesítőként jelen van egy csoport, amelyet általánosan alkalmaznak az amino-funkció blokkolására vagy megvédésére, miközben a molekula más funkciós csoportjai reakcióba lépnek. Példák az ilyen amino-védőcsoportokra a következők:

- formil-, tritil-, terc.butoxi-karbonil-, ftalimido-, fenoxi-acetil-, triklór-acetil-, klór-acetil-, bróm-acetil-, jód-acetil-csoport,  
-uretán típusú blokkoló csoportok, amilyen a benzil-oxi-karbonil-, 4-fenil-benzil-oxi-karbonil-, 2-metil-benzil-oxi-karbonil-, 4-metoxi-benzil-oxi-karbonil-, 3-klór-benzil-oxi-karbonil-, 2-klór-benzil-oxi-karbonil-, 2,4-diklór-benzil-oxi-karbonil-, 4-bróm-benzil-oxi-karbonil-, 3-bróm-benzil-oxi-karbonil-, 4-nitro-benzil-oxi-karbonil-, 4-ciano-benzil-oxi-karbonil-, 2-/4-xenil/-izopropoxi-karbonil-, 1,1-difenil-et-1-il-oxi-karbonil-, 1,1-difenil-prop-1-il-oxi-karbonil-, 2-fenil-prop-2-il-oxi-karbonil-, 2-/p-toluil/-prop-2-il-oxi-karbonil-, ciklopentanil-oxi-karbonil-, 1-metil-ciklopentanil-oxi-karbonil-, ciklohexanil-oxi-karbonil-, 1-metil-ciklohexanil-oxi-karbonil-, 2-metil-ciklohexanil-oxi-karbonil-, 2-/4-toluil-szulfonil/-etoxi-karbonil-, 2-/metil-szulfonil/-etoxi-karbonil-, 2-/trifenil-foszfino/-

-etoxi-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbonil- /Fmoc/, 2-  
-/trimetil-szilil/-etoxi-karbonil-, allil-oxi-karbonil-,  
1-/trimetil-szilil-metil/-prop-1-enil-oxi-karbonil-, 5-benz-  
izoxalil-metoxi-karbonil-, 4-acetoxi-benziloxi-karbonil-,  
2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, 2-etinil-2-propoxi-karbonil-,  
ciklopropil-metoxi-karbonil-, 4-/decil-oxi/-benzil-oxi-kar-  
bonil-, izobornil-oxi-karbonil-, 1-piperidil-oxi-karbonil-  
stb.csoport,

- a benzoil-metil-szulfonil-, 2-nitro-fenil-szulfenil-, di-  
fenil-foszfín-oxid csoport

és hasonló amino-védőcsoportok.

Az alkalmazott amino-védőcsoport minősége mindaddig nem kritikus, amíg a származékká alakított aminocsoport stabil a következő reakció/k/ során, amely/ek/ a molekula más helyein végbemehet/nek/ és megfelelő időpontban eltávolítható a molekula fennmaradó részének károsodása nélkül. Kitüntetett amino-védőcsoport az allil-oxi-karbonil-, fenoxi-acetil-, a terc.butoxi-karbonil- és a tritilcsoport. Az előbbi kifejezések magukban foglalhatnak a cefalosporin, penicillin és peptid kémiai területen alkalmazott hasonló amino-védőcsoportokat is. Az előbbi kifejezés körébe tartozó további példákat írunk le a következő helyeken:

- J.W. Barton: Protective Groups in Organic Chemistry,  
J.G.W. McOmie, Ed. Plenum Press, New York, N.Y., 1973,  
2.Fejezet és

- T.W. Greene: Protective Groups in Organic Synthesis,  
J.Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, 7.Fejezet.

A /II/ képlet esetében kitüntetett az a megoldás, amikor A

és A' együtt az /I/ képletcsoport egyik tagja. Különösen kitüntetett az az eset, amikor A és A' /I''''/ csoportot képez és így a /II'/ általános képletű vegyület része.

A /II/ általános képletű vegyületek hasznos köztitermékek az /I/ általános képletű baktériumellenes szerek előállításában. A /II/ általános képletű vegyületek az előbbi 1. reakcióvázlat szerinti módszerrel állíthatók elő, a 3-triflát csoport keresett, /a/ általános képletű tiollal való helyettesítésével, egy 7-védett amino-cefem-mag alkalmazásával.

Az /I/ általános képletű végtermékek ezután úgy állíthatók elő a /II/ általános képletű köztitermékekből, hogy a 7-amino-csoportot mentesítjük a védőcsoporttól, majd acilezzük a kívánt acilcsoportot tartalmazó vegyülettel és ezt követően eltávolítjuk az amino/karboxi-védőcsoportokat.

A következő Kísérleti Rész további példákat mutat be a találmány különböző megvalósítási módjaira, de nem tekinthető korlátozásként a találmány oltalmi köre vonatkozásában.

#### Kísérleti Rész

-----

##### 1. Preparátum

-----

7 $\beta$ -Amino-3-klór-3-cefem-4-karbonsav

-----

A cím szerinti vegyületet Chauvette módszerével / 4 064 343 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás / állíthatjuk elő, amelyet e hivatkozás révén a leírás részévé

teszünk.

## 2. Preparátum

-----

### 3-/terc. Butil-oxi-karbonil/-amino-piridin

-----

76,13 g / 0,81 mól / 3-amino-piridint 500 ml vízben oldunk, 150 ml terc.butanol és 34 g / 0,85 mól / NaOH hozzáadásával, majd az oldatot jégfürdőben lehűtjük és hozzáadunk 200 g / 0,92 mól / di-terc.butil-dikarbonátot. Kb. 2,5 nap múlva további 100 g di-terc.butil-dikarbonátot adagolunk. A reakcióelegyet ezután etil-acetát/víz elegybe öntjük. A szerves fázist elkülönítjük és a visszamaradó vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, vákuumban betöményítjük és gyorskromatográfiával tisztítjuk.

97 g / 80% / cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  / 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  /: 8,43 7 d,  $J=1,5\text{Hz}$ , 1H /, 8,26 / d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H /, 7,97 / széles d,  $J=6\text{Hz}$ , 1H /, 7,24 - 7,20 / m, 1H /, 6,81 / széles s, 1H /, 1,51 / s, 9H /

IR / KBr,  $\text{cm}^{-1}$  /: 3167, 2986, 1716, 1598, 1545, 147, 1566, 1288, 1233, 1154, 1017

MS: FDMS m/e 195 /M+ /

UV /etanol/:  $\lambda = 281 \text{ nm}$  /  $\epsilon = 3350$  /

$\lambda = 235 \text{ nm}$  /  $\epsilon = 15200$  /

## 3. Preparátum

-----

### 3-/terc. Butil-oxi-karbonil/-amino-4-merkaptó-piridin

-----  
10 g / 51,5 mmól / 3-/terc.butyl-oxi-karbonil/-amino-  
-piridint 110 ml tetrahydrofuranban oldunk és az oldatot  
-78°C-ra hűtjük le, nitrogén atmoszférában. Két részletben  
hozzáadunk 80 ml / 128 mmól / 1,6M hexános n-butyl-litium  
oldatot. A reakcióelegyet ezután aceton/jég fürdőbe helyez-  
zük a kapott szilárd anyag feloldására. Kb. 2 óra múlva a  
reakcióelegyet -78°C-ra hűtjük és hozzáadunk 2 g /7,8 mmól/  
elemi ként. Kb. 0,5 óra múlva a reakcióelegyet hagyjuk szo-  
bahőmérsékletre felmelegedni és a reakciót telített ammóni-  
um-klorid oldat hozzáadásával állítjuk le. Feldolgozással és  
gyorskromatográfiával / 50% hexán/etil-acetát / 5,24 g  
/ 45% / cím szerinti vegyületet kapunk.

O.p. = 170-171°C / bomlik /

<sup>1</sup>H-NMR / 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ /: 12,88 / széles s, 1H /, 8,95  
/ s, 1H /, 8,45 / széles s, 1H /, 7,62/ széles d,  
J=3Hz, 1H /, 7,44 / d, J=3Hz, 1H /, 1,49 / s, 9H/  
IR / KBr, cm<sup>-1</sup> /: 3239, 2978, 2885, 2741, 1721, 1608, 1530,  
1492, 1436, 1384, 1213, 1161, 1085

MS: FDMS m/e 227 /M+/  
-----

UV /etanol/: lambda = 345 nm / ε = 19600 /

lambda = 259 nm / ε = 10200 /

lambda = 224 nm / ε = 17200 /

4. Preparátum  
-----

3-Amino-4-merkaptó-piridin-hidroklorid  
-----

13,78 g / 0,06 mól / 3-/terc.butyl-oxi-karbonil/-amino-4-

-merkapto-piridint 250 ml ecetsavban oldunk, majd hozzáadjuk egy jéghideg, kb. 3N ecetsavas HCl oldathoz : ezt úgy állítjuk elő, hogy 100 ml jégeceten HCl gázt buborékoltatunk át. Kb. 4 óra múlva a kapott szilárd anyagot szűrjük, dietil-éterrel mossuk és vákuumban szárítjuk. 10,4 g / kb. 100% / cím szerinti vegyületet kapunk.

O.p.: 200°C fölött

$^1\text{H-NMR}$  / 300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  /: 8,17 / s, 1H /, 7,99 / d,  $J=$   
=3Hz, 1H /, 7,81 / d,  $J=$ 3Hz, 1H /, 5,60-4,00  
/ széles, 4H /

IR / KBr,  $\text{cm}^{-1}$  /: 3184, 3054, 2848, 1639, 1586, 1482, 1442,  
1134, 1123

MS: FDMSD m/e 126 /M-36/

UV /etanol/:  $\lambda = 355 \text{ nm}$  /  $\epsilon = 13900$  /

$\lambda = 264 \text{ nm}$  /  $\epsilon = 6830$  /

$\lambda = 223 \text{ nm}$  /  $\epsilon = 13100$  /

## 5. Preparátum

-----

### 2-Merkapto-5-piridinotiazol

-----

13 g / 0,198 mól / kálium-hidroxidot 32 ml víz és 154 ml metanol elegyében oldunk. Ehhez az oldathoz 3,8 ml / 0,063 mól /  $\text{CS}_2$ -t, majd 10,4 g / 0,06 mól / 3-amino-4-merkapto-piridin-hidrokloridot adunk. Egy éjjelen át visszafolyató hűtő alatt való kevertetés után a reakcióelegyet szintelenítés céljából szénnel kezeljük és Hyflo Super Cel<sup>R</sup> segítségével szűrjük. A szűrletet ecetsavval megsavanyítjuk; így szilárd anyag képződik. A kapott anyagot vákuumban

50°C-on kb. 3 órán át 50°C-on, majd kb. 2,5 napon át szoba-hőmérsékleten szárítjuk. 8,19 g / 81% / cím szerinti terméket kapunk.

O.p.: 310°C fölött, bomlik

$^1\text{H-NMR}$  / 300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  /: 14,03 / széles s, 1H /, 8,46 / s, 1H /, 8,33 / d, J=6Hz, 1H /, 7,75 / d, J=6Hz, 1H /

IR / KBr,  $\text{cm}^{-1}$  /: 3440 / széles /, 2650 / széles /, 2510 / széles /, 1528, 1457, 1305, 1294, 1265, 1256, 1039, 1024, 815

MS: EI MS m/e 168 / $\text{M}^+$ /

6. Preparátum

-----

2-Izotiocianáto-3-nitro-piridin

-----

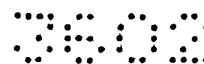
10 g 2-klór-3-nitro-piridint, 8 g kálium-izotiocianátot és 75 ml ecetsavat összekeverünk és 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk. A reakcióelegyet lehűtjük és 400 ml jeges vízbe öntjük. A kapott szilárd anyagot vízzel mossuk, etil-acetátban újra feloldjuk és négyszer mossuk vízzel. Az etil-acetátos oldatot aktivszénnel kezeljük, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. 3,72 g cím szerinti vegyületet kapunk; o.p. 115-118°C.

$^1\text{H NMR}$  / 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  /: 8,62 / m, 1H /, 8,22 / d, J=6Hz, 1H /, 7,46 / m, 1H /

7. Preparátum

-----

2-Merkapto-3-nitro-piridin



-----

50 ml etanolt 612 mg nátriummal reagáltatunk csökkentett hőmérsékleten / jégfürdő / lényegében vízmentes körülmények között. A reakcióelegyhez ezután 3,6 g /0,02 mól / 6. Preparátumot adunk, részletekben. A reakcióelegyet 2 órán át kevertetjük, 250 ml vízzel higitjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot szűrjük és elvetjük. Az oldat pH-ját ezután ecetsavval 4,5-re állítjuk be; ekkor sárgás-vöröses kristályok képződnek. A cím szerinti vegyületet szűrjük és vákuumban szárítószer alkalmazásával szárítjuk.

1,1 g terméket kapunk; o.p. 185-187<sup>o</sup>C / bomlik /

<sup>1</sup>H-NMR / 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ /: 8,09 / d, J=7Hz, 1H /, 7,89

/ d, J=7Hz, 1H /, 6,84 / dd, J=6Hz, 3Hz, 1H /

IR / KBr, cm<sup>-1</sup> /: 3119, 2872, 1611, 1577, 1527, 1349, 1330,

1240, 1141

MS: EI MS m/e 126 /M+/  
-----

#### 8. Preparátum

-----

#### 2-Merkapto-3-amino-piridin

-----

100 ml cc. /vizes/ HCl-t jégfürdőben lehütünk és hozzáadunk 100 g / 0,53 mól / SnCl<sub>2</sub>-t. A reakcióelegyhez ezután részletekben 14 g / 0,11 mól / 7. Preparátumot adagolunk és 3 órán át kevertetjük.

A reakcióelegyet ezt követően szilárd anyaggá pároljuk be, amelyet 1 liter vízben oldunk. Az oldatba 30 percen át H<sub>2</sub>S-gázt vezetünk, miközben gőzfürdőn melegítjük. A kapott szilárd anyagot szűrjük, forró vízzel mossuk és elvetjük. Az

egyesített vizes mosófolyadékokat bepároljuk; ekkor szilárd anyag válik ki. Ezt forró tömény ammónium-hidroxiddal kétszer digeráljuk. A kapott szilárd anyagot szűrjük és elvetjük, az ammónium-hidroxidos oldatot pedig bepároljuk. Nedves szilárd anyagot kapunk, amelyet vízben szuszpendálunk. A kapott sárgászöld, cím szerinti vegyületet szűrjük, vízzel mossuk és vákuumban 40°C-on szárítószer alkalmazásával szárítjuk.

Kitermelés: 4,20 g / 305 /

O.p.: 127-128°C

<sup>1</sup>H-NMR / 30 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>, δ /: 6,91 / m, 1H /, 6,65 / J=5Hz, 1H /, 6,46 / m, 1H /, 5,03 / s, 2H /

#### 9. Preparátum

-----

2-Merkapto-7-piridinotiazol

-----

2,8 g / 85%-os / KOH-t 16 ml víz és 50 ml metanol elegyében oldunk. Hozzáadunk 2,6 g széndiszulfidot és az elegyet 30 ml metanollal mossuk. 4 g / 23,8 mmól / 2-merkapto-3-amino-piridin hozzáadása után a reakcióelegyet egy éjjelen át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet aktivszénnel kezeljük és Super Cel<sup>R</sup> segítségével szűrjük, majd a Super Cel<sup>R</sup> szűrő lepenyt kismennyiségű metanollal mossuk. Az oldat pH-ját ezután ecetsavval 5,5-re állítjuk e. A cím szerinti vegyület sárgásszinű szilárd anyagként csapódik ki ebből az oldatból. A terméket szárítószer fölött 60°C-on szárítjuk. Kitermelés 3,29 g.

O.p.: 285-287°C / bomlik /



$^1\text{H-NMR}$  / 300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  /: 8,38 /dd,  $J=3\text{Hz}$ , 1,5Hz, 1H/  
7,61 / dd,  $J=4\text{Hz}$ , 1,5Hz, 1H /, 7,43 / dd,  $J=5\text{Hz}$ ,  
3Hz, 1H /, 3,33 / széles s, 1H /

IR / KBr,  $\text{cm}^{-1}$  /: 3040, 2700, 2540, 1597, 1523, 1399, 1311,  
1302, 1274, 1132, 876

MS: EI MS m/e 169 /m+1/

#### 10. Preparátum

-----  
2-/(Trifenil-metil)-amino-tiazol-4-il/-2-bróm-et-1-il-  
oximino-ecetsav-etilészter  
-----

9,88 g / 0,02 mól / /2-(trifenil-metil)-amino-tiazol-4-  
il/-oximino-ecetsav-etilésztert 20 ml N,N'-dimetil-  
formamidban oldunk és az oldathoz 8,28 g / 0,06 mól / pori-  
tott kálium-karbonátot adunk. félórás kevertetés után 17,3  
ml 1,2-dibróm-etánt adagolunk és a reakcióelegyet egy éjje-  
len át kevertetjük argon atmoszférában.

Ezután a reakcióelegyet 100 ml metilén-klorid és 200 ml  
viz elegyébe öntjük. A vizes réteget ismét extraháljuk  
metilén-kloriddal. Az egyesített metilén-kloridos fázist  
vizzel és sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát  
fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Így egy  
olajat kapunk. Folyadékkromatográfiával / 25% hexánt  
tartalmazó metilén-klorid / 7,16 g / 63,4% / cím szerinti  
vegyületet állítunk elő.

O.p.: 55°C

$^1\text{H-NMR}$  / 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  /: 7,32 / s, 15H /, 6,52 /s, 1H/  
4,55-4,46 / m, 2H /, 4,38 / q,  $J=4\text{Hz}$ , 2H /, 3,63-

-3,53 / m, 2H /, 1,37 / t, J=4Hz, 3H /

Elemáanalizis:

számított: C 59,58 H 4,64 N 7,44

talált : C 59,36 H 4,61 N 7,18

11. Preparátum

-----

/2-(Trifenil-metil)-amino-tiazol-4-il/-2-fluor-et-1-il-  
-oximino-ecetsav-etilészter

-----

A cím szerinti vegyületet a 10. Preparátumhoz hasonlóan állítjuk elő, alkilezőszerként 1-bróm-2-fluor-etán alkalmazásával.

Kitermelés: 3,3 g

<sup>1</sup>H-NMR / 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ /: 8,77 / s, 1H /, 7,39-7,12 / m, 15H /, 6,92 / s, 1H /, 4,60 / t, J=3Hz, 1H /, 4,44 / t, J=3Hz, 1H /, 4,26 / t, J=3Hz, 1H /, 4,16 / t, J=3Hz, 1H /, 3,90 / q, J=4Hz, 2H /, 1,06 / t, J=4Hz, 3H /

12. Preparátum

-----

/2-(Trifenil-metil)-amino-tiazol-4-il/-2-fluor-et-1-il-  
-oximino-ecetsav

-----

2,5 g / 5 mmól / 11. preparátumot 20 ml etanol és 5 ml / 10 mmól / 2N NaOH oldat elegyében oldunk. 2 órán át 50°C-on való kevertetés után a sav nátriumsója kikristályosodik. Ezt a szilárd anyagot vizes kloroformban szuszpendáljuk és a szuszpenziót 1N HCl-lel megsavanyítjuk. A vizes réteget

ismét extraháljuk kloroformmal és az egyesített kloroformos fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. A kloroformos fázist vákuumban bepároljuk; így 1,52 g / 63,9% / cim szerinti vegyületet kapunk hab alakjában.

O.p.: 125,33°C / bomlik /

<sup>1</sup>H-NMR / 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ /: 9,70 / széles s, 1H /, 7,30-  
-7,22 / m, 15H /, 6,52 / s, 1H /, 4,65 /t, J=3Hz,  
1H /, 4,49 / t, J=3Hz, 1H /, 4,37 /t, J=3Hz, 1H /,  
4,27 / t, J=3Hz, 1H /

IR / CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup> /: 3000, 1735, 1592, 1529, 1449, 1186,  
1070, 1035

1. példa

-----  
7β-/(2-Amino-tiazol-4-il)-(Z)-metoxi-imino-acetil/-amino-3-  
-/2-(5-piridinotiazolo-tio)/-3-cefem-4--karbonsav

-----  
A. 7β-/(2-(trifenil-metil)-amino-tiazol-4-il)-(Z)-met-  
oxi-imino-acetil/-amino-3-klór-3-cefem-4-karbonsav

-----  
39,8 g / 0,17 mól / 7β-amino-3-klór-3-cefem-4-karbonsavat  
800 ml N,N'-dimetil-formamidban szuszpendálunk és hozzáadunk  
100 g / 0,49 mól / bisz/dimetil-szilil/-karbamidot, majd a  
reakcióelegyet kb. 1 órán át kb. 50-65°C-on tartjuk.

Egy másik reakcióedényben 100 g / 0,21 mól / 2-/(trife-  
nil-metil)-amino-tiazol-4-il)-(Z)-metoxi-imino-ecetsavat  
800 ml N,N'-dimetil-formamidban oldunk és az oldatot jeges  
aceton fürdőben lehűtjük. A reakcióelegyhez ezután 23 ml

/ 0,21 mól / N-metil-morfolint és utána 25 g / 0,20 mól / oxalil-kloridot adunk.

Az első reakcióedényben levő elegyhez 32 ml / 0,40 mól / piridint adunk és az elegyet 50 perc alatt egy kanül segítségével a második reakcióedénybe visszük át.

A reakcióelegyet ezután kb. 2,5 liter jeges vízbe öntjük és a kapott szilárd anyagot levegőn szárítjuk. 116 g cim szerinti vegyületet kapunk / 3:1  $\delta^3$ : $\delta^2$  keverék /.

$^1\text{H-NMR}$  / 300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  /: 9,61 / d, J=9Hz, 1H /, 8,83 / s, 1H x 1/4 /, 8,80 / s, 1H x 3/4 /, 7,46-7,10 / széles m, 15H /, 6,83 / s, 1H /, 6,68 / s, 1H x 1/4 /, 5,72-5,66 / m, 1H x 3/4 /, 5,60-5,54 / m, 1H x 1/4 /, 5,23-5,17 / m, 1H x 1/4 /, 5,20 / d, J=5Hz, 1H x 3/4 /, 4,83 / s, 1H x 1/4 /, 3,80 / s, 3H /, 3,79 / ABq, J=20Hz, 2H x 3/4 /

B. 7 $\beta$ -/2-(Trifenil-metil)-amino-tiazol-4-il/- (Z) -/metoxi-imino-acetil/-amino-3-klór-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észter

-----

Az A. pont szerint előállított terméket 500 ml acetonitrilben oldjuk és hozzáadunk 10 g /XS/ difenil-diazometánt, majd az elegyet szobahőmérsékleten kb. 2,5 napon át kevertetjük. A reakciót ecetsav hozzáadásával leállítjuk és az elegyet vákuumban betöményítjük, toluol és ecetsav azeotróp feleslege jelenlétében. Gyorskromatográfiás tisztítás után / 25 és 50% etil-acetátot tartalmazó hexánnal / 15,46 g 2:1 / $\delta^2$ : $\delta^3$ / keveréket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  / 300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  /: 9,60 / d, 6Hz, 1H /, 8,80 / s, 1H /, 7,46-7,02 / széles m, 25H /, 6,92 / s, 1H x 1/3 /, 6,88 / s, 1H x 2/3 /, 6,84 / s, 1H x-2/3 /, 6,78 / s, 1H x 2/3 /, 6,67 /s, 1H x 1/3/, 5,76-5,70 / m, 1H x 1/3 /, 5,51-5,45 / m, 1H x-2/3 /, 5,28-5,22 / m, 1H x 1/3 /, 5,26 / s, 1H x-2/3 /, 5,12 / d, J=4Hz, 1H x 2/3 /, 3,79 / ABq, J=19Hz, 2H x 1/3 /, 3,77 / s, 3H /

C. 7 $\beta$ -/2-(Trifenil-metil)-amino-tiazol-4-il/-(Z)-metoxi-imino/-acetyl-amino-3-/2-(5-piridinotiazolo-tio)/-3-cefem-4-karbonsav-benzhidril-észter

-----

92 mg / 2,3 mmól / NaH-t / 60%-os szuszpenzió / hexán-eleggyel mosunk, 50 ml tetrahydrofuranban szuszpendálunk és hozzáadunk 390,9 mg /2,3 mmól / 2-merkaptó-5-piridinotiazolt és a kapott elegyet felmelegítjük. Ezt az oldatot kanul segítségével hozzáadjuk egy oldathoz, amely 50 ml tetrahydrofuranban 5,7 g / 2,3 mmól /, a B. pont szerint előállított vegyületet tartalmaz. A reakcióelegyhez 15 ml 1N HCl-t adunk és az elegyet vizes etil-acetát oldatba öntjük. A szerves fázist sóoldattal mossuk. Vizmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  fölött való szárítás után az oldatot szűrjük és vákuumban betöményítjük. Oszlopkromatográfiával való tisztítással /75-90% etil-acetátot tartalmazó hexán mint eluálószer alkalmazásával / 0,31 g / 34% / tiszta delta<sup>3</sup> izomert kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  / 300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  /: 9,70 / d, J=9Hz, 1H /, 9,10 / s, 1H /, 8,79 / s, 1H /, 8,47 / d, J=7Hz, 1H /, 8,08 / d, J=7Hz, 1H /, 7,38-7,03 /széles m, 25H/,

6,91 / s, 1H /, 6,68 / s, 1H /, 5,90-5,82 /m, 1H/,  
5,37 / d, J=8Hz, 1H /, 3,83 / ABq, J=20Hz, 2H /,  
3,78 / s, 3H /

IR / KBr,  $\text{cm}^{-1}$  /: 3402 / széles /, 3030, 2938, 1786, 1738,  
1695, 1522, 1496, 1371, 1278, 1223, 1044, 700

MS: FABMS m/e 958 /m<sup>+</sup>/

$[\alpha]_D = -133,33^\circ$  / 589 nm, 5 mg/DMSO /

Elemanalizis:

számított: C 63,93 H 4,10 N 10,23

talált : C 64,19 H 4,06 N 10,43

D. Védőcsoport-eltávolítás a cím szerinti vegyület elő-  
állítására

-----

0,42 g / 438 mmól /, az előbbi C. pont szerint előállít-  
ott terméket 10 ml metilén-klorid 5 és 7 ml trietil-szilán  
elegyében szuszpendálunk, hozzáadunk 5 ml trifluor-ecetsavat  
és a szuszpenziót szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakci-  
óelegyet ezután vákuumban betöményítjük a trifluor-ecetsav-  
hoz képest azeotróp feleslegben vett toluol alkalmazásával.  
A kapott maradékot fordított fázisú kromatográfiával / 10 -  
-20% acetonitril/viz / tisztítjuk.

<sup>1</sup>H-NMR / 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  /: 9,75 / d, J=9Hz, 1H /, 9,18  
/ s, 1H /, 8,49 / d, J=6Hz, 1H /, 8,19 /d, J=6Hz,  
1H /, 7,21 / széles s, 2H /, 6,71 / s, 1H /, 5,94  
/ dd, J=10Hz, 5Hz, 1H /, 5,35 / d, J=6Hz, 1H /,  
3,88 / ABq, J=15Hz, 2H /, 3,85 / s, 3H /

IR / KBr,  $\text{cm}^{-1}$  /: 3395, 1782, 1621, 1532, 1391, 1037

MS: FAB MS m/e 550 /m<sup>+</sup>/  
UV /EtOH/ lambda = 286 nm / ε = 22700 /  
lambda = 231 nm / ε = 34200 /  
/α/D = -123,26° / 589 nm, 5 mg/DMSO /

2.-5. példa

-----

A következő 2.-5. példa szerinti termékeket lényegében az 1. példában leírt módon állítjuk elő, különböző /a/ általános képletű merkaptánok alkalmazásával.

2. példa

-----

7β-/(2-amino-tiazol-4-il)-(Z)-(2-fluor-et-1-il)-oximino-acetil/-amino-3-/2-(5-piridinotiazolo)-tio-3-cefem-4-karbonsav

-----  
<sup>1</sup>H-NMR / 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ /: 9,70 / d, J=10z, 1H /, 9,03 / s, 1H /, 8,39 / d, 1H, J=5Hz /, 8,03 / d, J=5Hz, 1H /, 7,20 / s, 2H /, 6,72 / s, 1H /, 5,73 / m, 1H /, 5,19 / d, J=7Hz, 1H /, 4,67 / t, J=5Hz, 1H /, 4,55 / t, J=5Hz, 1H /, 4,32 / t, J=5Hz, 1H /, 4,22 / t, J=5Hz, 1H /, 3,63 ABq, 2H, J=18Hz /

IR / KBr, cm<sup>-1</sup> /: 3420, 1774, 1668, 1663, 1617, 1534, 1388

MS: /FAB/ m/e = 604 /m+1/

UV: EtOH lambda = 288 nm / ε = 21700 /  
lambda = 232 nm / ε = 31400 /

/α/D = -89,22° / DMSO /

3. példa

-----  
7β-(2-Amino-tiazol-4-il)-(Z)-(2-fluor-et-1-il)-oximino-ace-  
til/-amino-3-/2-(7-piridinotiazolo)-tio/-3-cefem-4-karbonsav  
-----

Összkitermelés: 13% / 22,8 mg /

MS: /FAB/ m/e 604 /m+1/

<sup>1</sup>H-NMR / 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ /: 9.68 / d, J=10Hz, 1H /,  
8,25 / d, 1H, J=5Hz /, 8,14 / d, 1H, J=10Hz /,  
7,45 / m, 1H /, 6,72 / s, 1H /, 5,70 / m, 1H /,  
5,20 / d, J=5Hz, 1H /, 4,70 / t, J=5Hz, 1H /,  
4,53 / t, J=5Hz, 1H /, 4,30 / t, J=5Hz, 1H /, 4,20  
/ t, 1H, J=5Hz /, 3,63 / ABq, 2H, J=15Hz /

4. példa

-----  
7β-(2-Amino-tiazol-4-il)-(Z)-(2-fluor-et-1-il)-oximino-ace-  
til/--amino-3-/tiazol-2--il/-tio-3-cefem-4-karbonsav  
-----

Kitermelés: 63 mg / 71% /

MS: /FAB/ m/e 553 /m-1/

UV /etanol/ lambda = 284 nm / ε=14900 /

lambda = 213 nm / ε=18100 /

IR / KBr, cm<sup>-1</sup> /: 3400, 1768, 1653, 1614, 1535, 1389,  
1350, 1035

<sup>1</sup>H-NM / 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ /: 9,67 / d, J=10Hz, 1H /, 7,76  
/ s, 2H /, 7,20 / s, 2H /, 6,72 / s, 1H /, 5,80-5,70  
/ m, 1H /, 5,20 / d, J=5Hz, 1H /, 4,66 / t, J=5Hz,  
1H /, 4,28 / t, J=5Hz, 1H /, 4,19 / t, J=5Hz, 1H /,



3,50 / ABq, 2H, J=15Hz /

5. példa

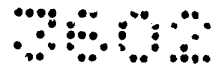
-----

7β-(2-Amino-tiazol-4-il)-(Z)-(2-fluor-et-1-il)-oximino-ace-  
til/--amino-3-(benzotiazol-2-il)-tio/-3-cefem-4-karbonsav-  
-nátriumsó

-----

MS: /FAB/ m/e 603 /m+1/

<sup>1</sup>H-NMR / 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ /: 9,67 / d, 1H, 10Hz /, 7,92  
/ d, 1H, J=10Hz /, 7,78 / d, 1H, J=10Hz /, 7,43-  
-7,26 / m, 2H /, 7,20 / s, 2H /, 6,73 / s, 1H /,  
5,66 / m, 1H /, 5,15 / d, 1H, J=5Hz /, 4,70 / t,  
J=5Hz, 1H /, 4,53 / t, J=5Hz, 1H /, 4,30 / t,  
J=5Hz, 1H /, 4,20 / t, J=5Hz, 1H /, 3,64 / ABq,  
2H, J=15Hz / /



### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás /I/ általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására - e képletben R jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 1-6 szénatomos halo-alkil-csoport,

A és A' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, nitro-, amino-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoport, egy 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, amely nitrogén- vagy kénatomot tartalmaz, vagy fenil-csoport, vagy

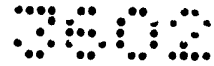
A és A' együtt az /I/ képletcsoport egyik tagja, ahol X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-, amino-, nitro- vagy karboxi-csoport és

Y jelentése nitrogén- vagy szénatom -,

azzal jellemezve, hogy egy /I/ általános képletű vegyület védett 4-karboxi-alakjából vagy egy /I/ általános képletű vegyület amino-tiazolil-alakja védett amino-csoportjáról a védőcsoportot eltávolítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R helyén 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halo-alkil-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületből indulunk ki.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R helyén metil- vagy fluor-/1-6 szénatomos/-alkil-cso-



portot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületből indulunk ki.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R helyén 2-fluor-etil-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületből indulunk ki.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy A és A' helyén az /1/ képletcsoport valamelyik tagját tartalmazó /I/ általános képletű vegyületből indulunk ki.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az /1/ képletcsoportban Y helyén nitrogénatomot tartalmazó A és A' csoportot hordozó /I/ általános képletű vegyületből indulunk ki.

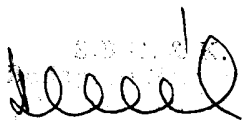
7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy A és A' helyén /1''''''/ csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületből indulunk ki.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R helyén metil- vagy 2-fluor-etil-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületből indulunk ki.

9. Gyógyszerkészítmény, amely egy, az 1.-8. igénypont szerinti /I/ általános képletű vegyületet és egy vagy több, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagot, segédanyagot vagy hígítót tartalmaz.

A meghatalmazott:

+ 6 lépés rajz  
1992. 06. 23.  
Albini Annamaria

  
Albini Annamaria  
1992. 06. 23.

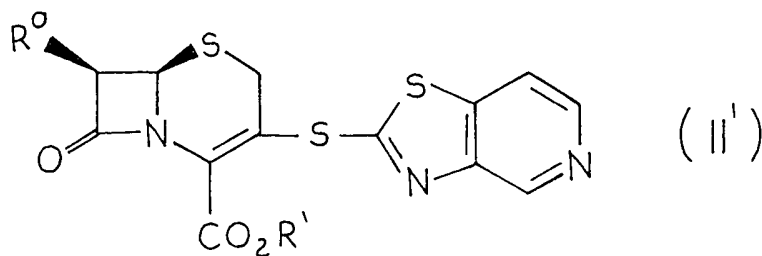
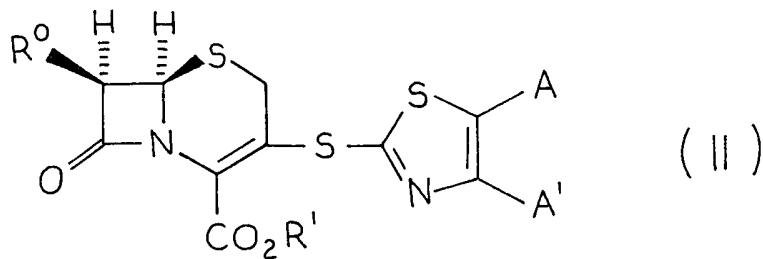
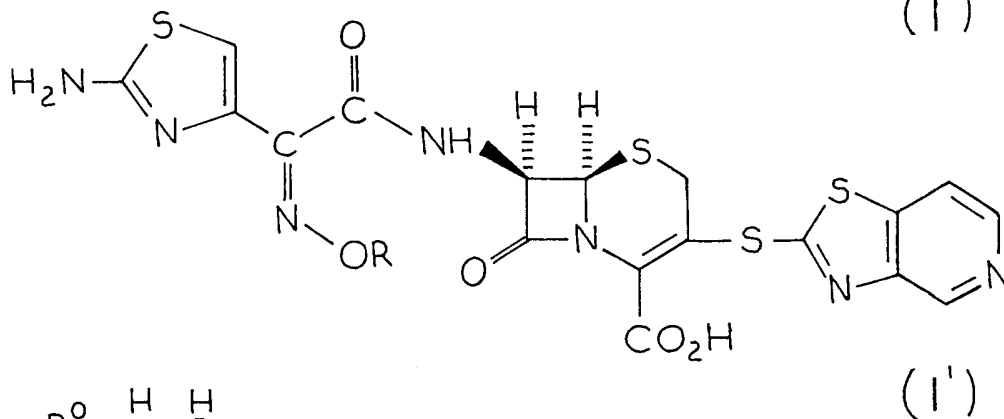
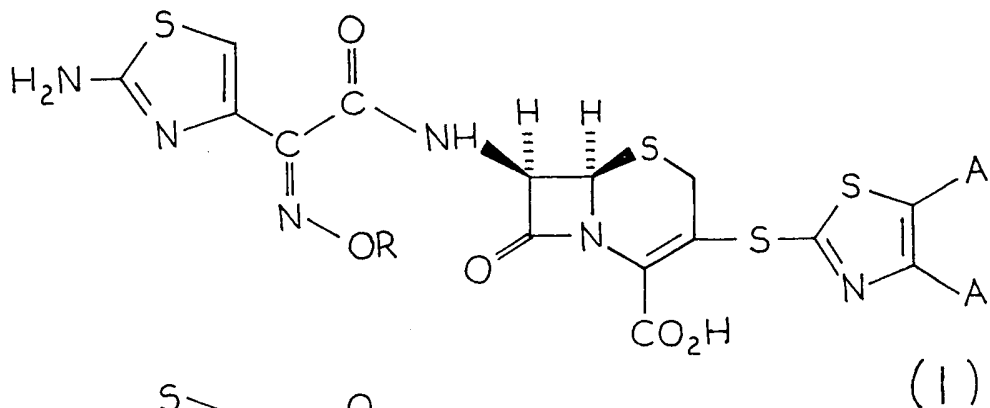
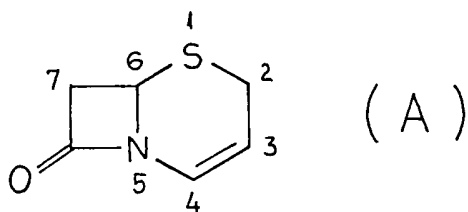
82/92

0000

404321

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 60276

6/1



beed

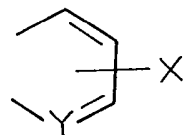
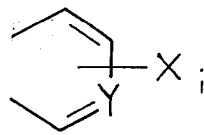
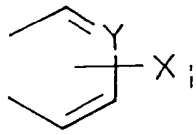
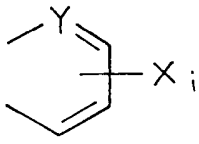
82/92

3602

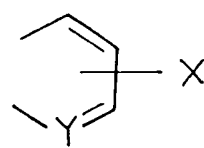
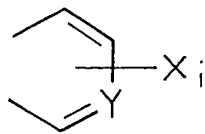
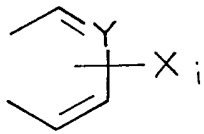
60276

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

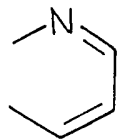
6/2



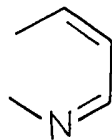
(1)



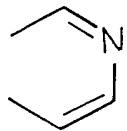
(1')



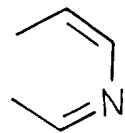
(1'')



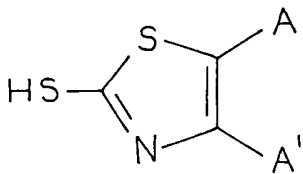
(1''')



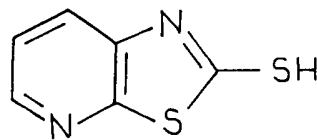
(1''')



(1''')



(a)



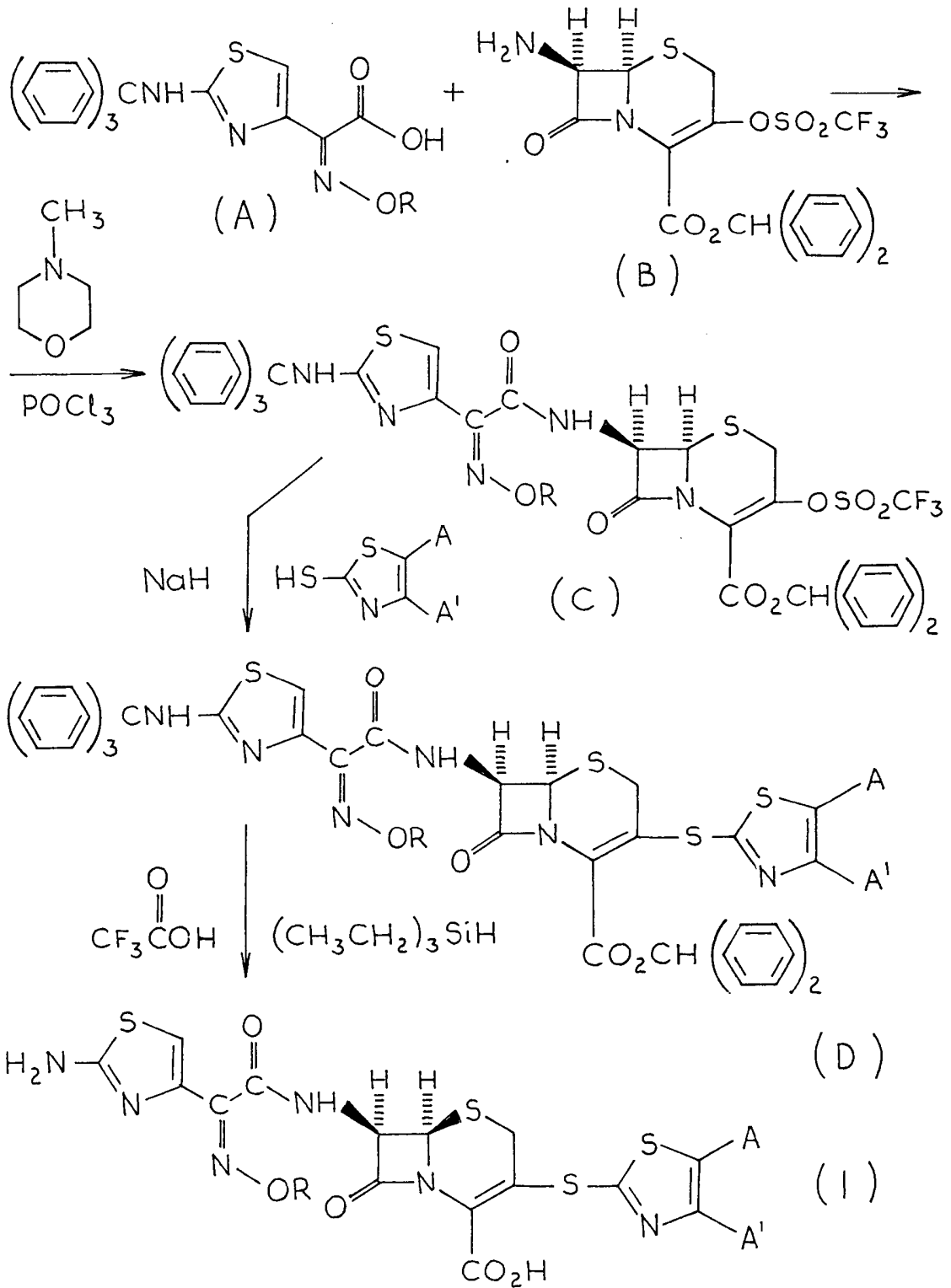
(a')

SMOLA K.  
Budapest, ...  
*bees*

# KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

6/3

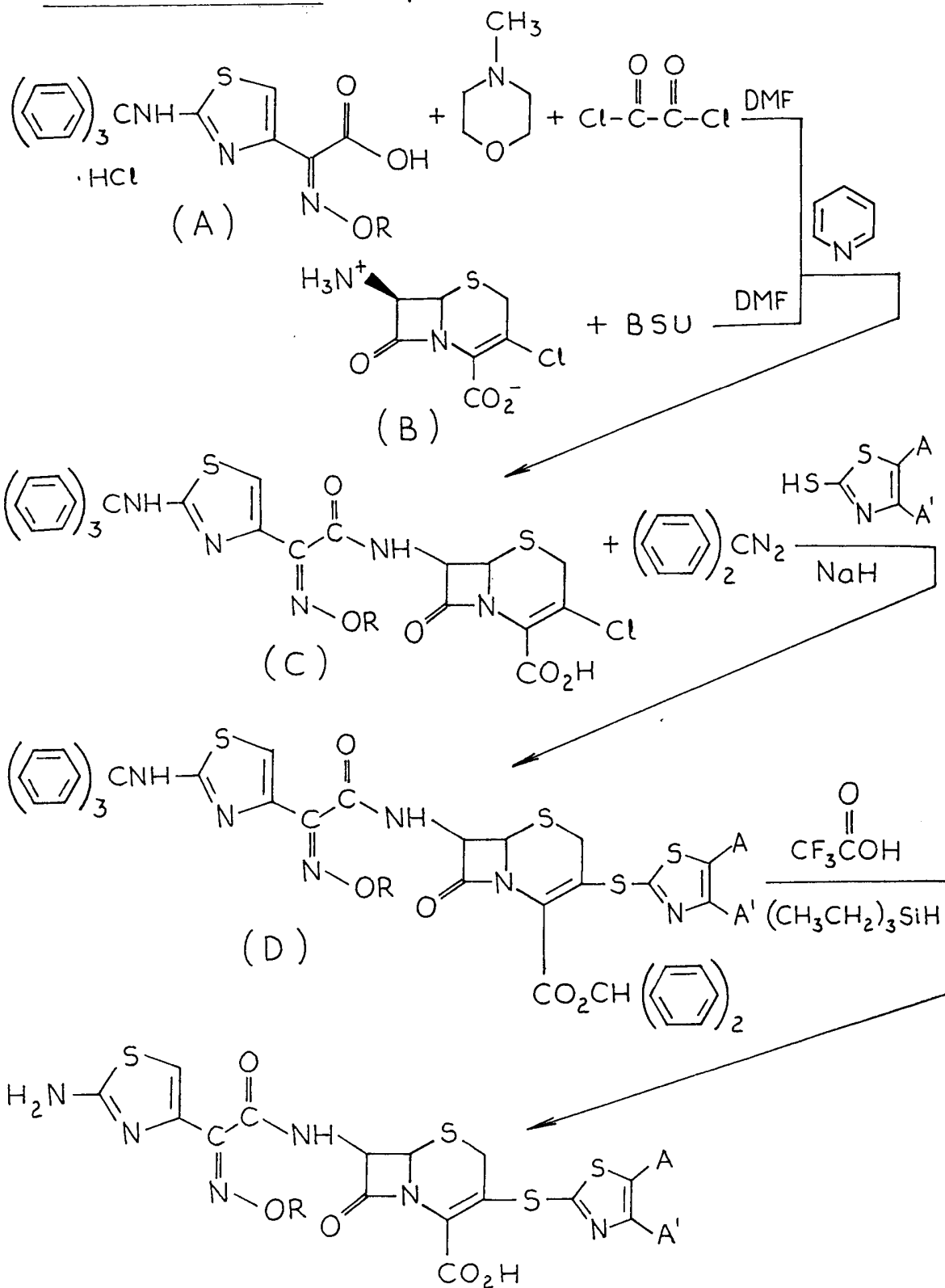
## 1. reakcióvázlat



# KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

## 2. reakcióvázlat

6/4



82/92

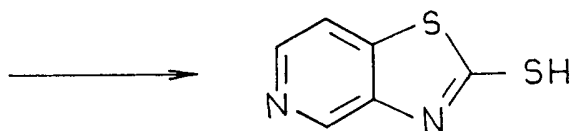
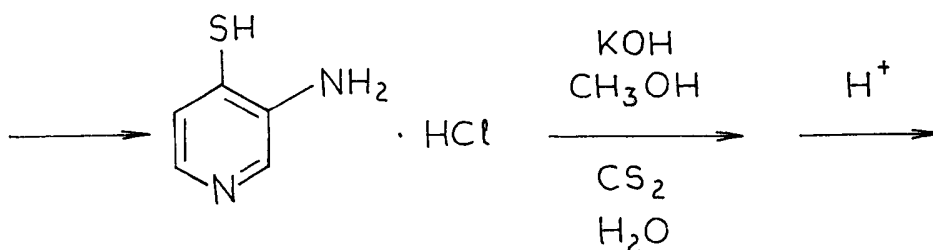
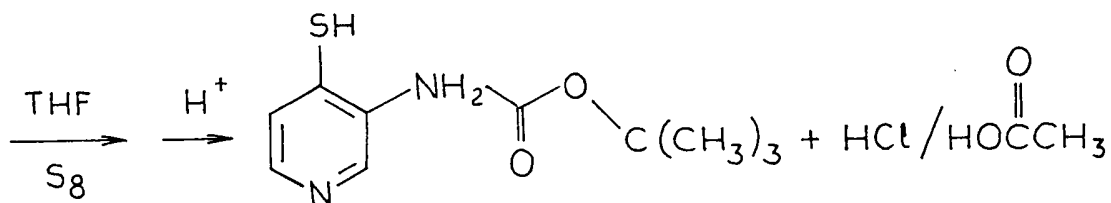
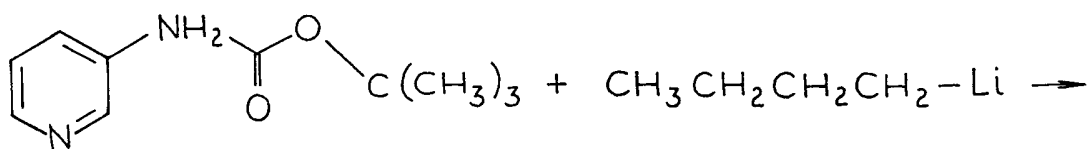
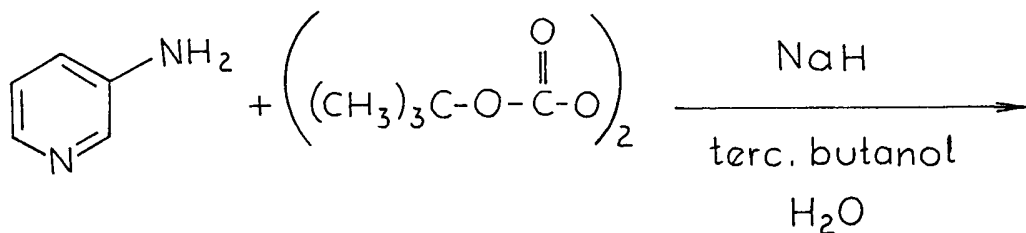
KÖZZÉTÉTELI  
FÉLDÁNY



58530/12

6/5

3. reakcióvázlat



82/92

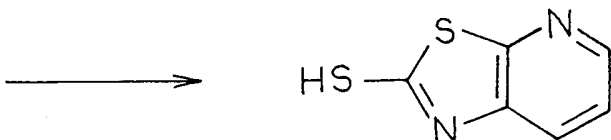
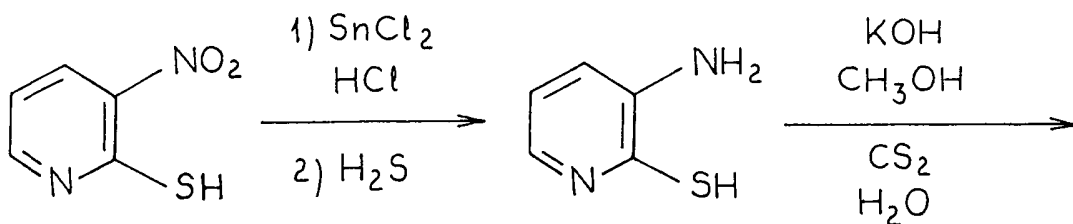
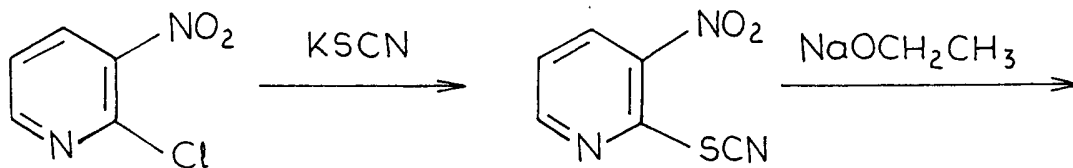
KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY ✓



86530 26

6/6

4. reakcióvázlat



Handwritten signature and stamp