

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

207 521 B

(21) A bejelentés száma: 2083/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 04. 25.

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 501/46

(40) A közzététel napja: 1989. 11. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 04. 28. SZKV 93/04

(72) Feltalálók:

Baker, Stephen Richard, Cicero, New York (US)
Farina, Vittorio, Syracuse, New York (US)
Sapino, Chester, Syracuse, New York (US)

(73) Szabadalmas:

Bristol-Myers Squibb Co., New York,
New York (US)

(74) Képviselő:

ADVOPATENT Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) Eljárás 3-helyzetben helyettesített 3-cefem származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás telítetlen kötést tartalmazó csoporttal a 3-helyzetben helyettesített 3-cefem származékok előállítására oly módon, hogy

- valamely 3-trifluor-metánszulfonil-oxi-3-cefem kiindulási vegyületet vagy annak észterét egy poláris aprotikus oldószerben oldják,
- az adott kiindulási vegyületet a légköri oxigén kizárásával valamely R¹-trialkil-sztannáttal hozzák

érintkezésbe 1–10 mól% palládium vagy palládium(II)-vegyület és 3–30 mól% tri-(2-furil)-foszfin jelenlétében, 25–65 °C hőmérsékleten, 1–75 óra hosszúságig, és

- a reakciótermékként képződött cefem-származékokat elkülönítik.

A fenti eljárással lényegileg sztereospecifikusan állítható elő a cefem-származék kívánt izomerje.

A jelen találmány új eljárás a 3-helyzetben helyettesített 3-cefem-származékok előállítására, amelynek során először egy 3-trifluor-oxi-3-cefem köztterméket állítunk elő, majd ezt palládium vagy valamely palládium(II)-vegyület, továbbá valamely foszfin és fém-halogenid jelenlétében a 3-helyzetbe bevinni kívánt szubsztituenst tartalmazó trialkil-sztannánnal reagáltatjuk. A reakció sztereospecifikusan a cefem-származék kívánt izomerjét adja.

A 4591641 és 4520022 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásunkban Hoshi és munkatársai vinilcsoporttal helyettesített cefalosporin-származékokat írnak le, amelyek 3-as helyzetben [(Z)-1-propenil]- és 7-es helyzetben fenil-glicil-amido-csoportot tartalmaznak az A általános képletnek megfelelően, amelyben a 3-propenil-csoport (Z)-konfigurációjú. Ezeket a szabadalmi leírásban szereplő vegyületeket úgy állították elő, hogy a cefalosporin váz 3-as helyzetében a helyettesített vinilcsoportot egy 3-halogén-metil-cefalosporin vagy egy alkil-halogenid (például metil-halogenid) triaril-foszfinnal való reakciójával kapott foszforanil közbenső termék szintézisével, majd a közbenső terméket egy alkil-hidrogén-karbonil reagenssel vagy egy 3-formil-, azaz 3-hidrogén-karbonil-cefalosporinnal reagáltatva alakították ki. A fenti vegyületeket a 3769277, 3994884 és a 4107431 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon állították elő.

Long és munkatársai a 3769277 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (B) általános képletű Δ^3 -4-karboxi-cefalosporinokat ismertetnek, amelyekhez 3-formil- (azaz 3-hidrogén-karbonil)-cefalosporinok és $R^3P=CR^3R^4$ általános képletű foszforánok reakciójával jutottak.

Weir a 3994884 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban 3-helyzetben vinilcsoportot tartalmazó Δ^3 -4-karboxi-cefalosporinok előállítási eljárásáról számol be, amelynek során a megfelelő 3-halogén-metil-cefalosporin vegyületet egy foszfinnal reagáltatott, és a kapott foszfónium közbenső terméket a megfelelő foszforanilidén közbenső terméké alakította, majd ezt a közbenső terméket formaldehiddel kapcsolta.

Clark és munkatársai a 4107431 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (GB 1342241) Δ^3 -vinil- vagy helyettesített vinil-4-karboxi-cefalosporinok előállítását ismertetik; 3-foszforanilidén-cefalosporint R^3COR^4 általános képletű karbonil vegyülettel vagy 3-formil-cefalosporint $R_3P=CR^3R^4$ általános képletű foszforánnal reagáltattak.

O'Callaghan és munkatársai béta-laktamáz aktivitás kimutatására használható kromogén reagensként 3-aril-vinil-cefalosporinokat írnak le a 3830700 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. A szabadalmaztatott eljárásban alkalmazható vegyületeket úgy állították elő, hogy egy 3-foszforanilidén-cefalosporint hidrogén-karbonil-aril-vegyülettel (aril-aldehiddel) vagy egy 3-hidrogén-karbonil-cefalosporint ($R_3P=CHAr$ általános képletű foszforánnal) vittek reakcióba.

Beeby (C) általános képletű 3-(heterociklil-tio)-propenil-cefalosporinok szintézisét ismerteti a

3983113, 4049806 és a 4139618 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Úgy járt el, hogy a kiindulási 3-formil-cefalosporint alkalmas vinis Grignard-reagenssel reagáltatva a megfelelő 3-(1-hidroxiprop-2-enil)-cefalosporint kapta az alfa- és béta-hidroxi-izomerek keverékében formájában, majd ezt az intermediert merkaptocsoporttal helyettesített heterogyűrűs vegyülettel kezelte kis mennyiségű erős sav jelenlétében. Beeby a 4112087 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szintén (C) általános képletű vegyületeket ismert az a eltéréssel, hogy ezeket egy -OR csoport -SR¹ csoporttal való helyettesítésével állítja elő.

Webber 3-(helyettesített)vinil-cefalosporinokat (4065620 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) úgy állít elő, hogy egy 3-formil-cefalosporint a hagyományos Wittig-reakció körülményei között $R_1R_2R_3P=CH-Y$ általános képletű foszforánnal reagáltat.

Takaya és munkatársai a 30630 számon nyilvánosságra hozott szabadalmi bejelentésben 7-acil-amino-3-vinil-cefalosporánsav-származékokat írnak le, amelyeket 3-formil-cefalosporin és egy alkalmas foszforán reakciójával kaptak.

Miyadera és munkatársai a 4147863 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a cefem-váz 3-as helyzetében (1-alkil-1H-tetrazol-5-il)-vinilcsoportot tartalmazó cefalosporin származékokat ismertetnek. A szabadalmi leírásban megtalálható az adott 3-helyzetben vinilcsoportot tartalmazó közbenső termék egy ismert 3-formil-cefalosporinból Wittig-reagenssel (foszforánnal) való előállítása is.

Beattie és munkatársai olyan cefalosporin vegyületeket írnak le a 4255423 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, amelyek a cefalosporin-váz 3-as helyzetében helyettesített vagy helyettesítetlen vinilcsoportot tartalmaznak, és ezekhez a vegyületekhez foszforanilidén vegyület és egy karbonilcsoportot tartalmazó vegyület reakciójával jutnak. Közelebbről, a (D) általános képletű foszforanilidén vegyületet R_2-CO-R_3 általános képletű karbonil vegyülettel lehet reagáltatni, és így a 3-as helyzetben $-CH=CR_2R_3$ csoportot tartalmazó cefemet lehet kapni.

A szakterületen, amelyhez a találmány szerinti eljárás és az eljárással előállítható vegyületek tartoznak, ismert, hogy a cisz(Z)-sztereoisomer konfigurációjú vegyületek előnyösebbek, mint a transz(E)-sztereoisomer konfigurációjúak, mivel az előzőek nagyobb antibakteriális hatással rendelkeznek (ld. a 4520022 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 16. oszlopának 23-29. sorát).

A 3-(1-propenil)-3-cefem vegyületek eddig ismert és az irodalomban közölt előállítási eljárásai a cisz(Z)- és transz(E)-izomerek elegyét eredményezik, amelyek szükségessé teszik aztán az előnyös, nagyobb antibakteriális hatású cisz(Z)-izomer költséges elválasztását, és így a kívánt cisz(Z)-izomer összehozama a kiindulási anyagra számítva aránylag alacsony.

Scott, Crisp és Stille [J. Amer. Chem. Soc., 106, 4630(1984)] arról számolt be, hogy a szerves ónvegyü-

letek elektrofilekkel való palládium katalizált kapcsolása cink-klorid hozzáadásával elősegíthető.

Scott és Stille [J. Amer. Chem. Soc., 108, 3033(1986)] azt írja le, hogy néhány vinil-triflát és szerves ónvegyület, például a vinil-tributil-sztannán palládium katalizált kapcsolási reakciója úgy megy végbe, hogy a keletkezett termékben a vinilcsoport ahhoz a szénatomhoz kapcsolódik, amelyről a triflát-csoport eltávolozott.

Tekintettel arra, hogy kívánatosnak mutatkozott az előnyösebb *cisz*(Z)-sztereoizomer konfigurációjú 3-vinil-cefem-származékok előállítására szolgáló eljárások további javítása, úgy gondoltuk, hogy a cefemváz 3-helyzetében lévő Z-propenil oldallánc kialakítását sztereospecifikus szintézissel oldjuk meg, mégpedig oly módon, hogy egy alkalmasan helyettesített cefemet palládium jelenlétében *cisz*(Z)-propenil-tributil-sztannánnal kapcsolunk.

A könnyen hozzáférhető 3-hidroxi-cefemek és származékaik, többek között a trifluor-metil-szulfonát-(triflát-) és metánszulfonát-, klór- és difenil-szulfonát-származékok és a fenti szerves fémvegyületek kapcsolását megvizsgáltuk. Azt találtuk, hogy az említett kapcsolási reakciók nem jártak kielégítő eredménnyel, ha a Scott és Stille (ld. fentebb) által leírt körülmények között végeztük azokat. A difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-triflil-oxi-3-cefem-4-karboxilát és sztannánok reakciója az irodalomban szereplő körülmények között szintén nem vezetett megfelelő eredményhez. Pd(P₃)₄-LiCl tetrahidrofuranban való alkalmazásakor a fenti cefemvegyület 3-klór-származéka képződött, amely gyorsan Δ²-cefemmé izomerizálódott, és csak nyomokban keletkezett a kívánt cefem. Ha a lítium-kloridot cink-kloriddal helyettesítjük, akkor nem keletkezik Δ²-cefem melléktermék, azonban a kívánt termékkel való átalakulás olyan lassú, hogy a tetrahidrofuranban való forralás közben a kiindulási triflát nagy része elbomlik. Következésképpen a kívánt difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(Z-1-propenil)-3-cefem-4-karboxilát nagyon rossz hozammal képződik.

Azt találtuk, hogy 3-triflil-oxi-cefemek és bizonyos telítetlen alifás sztannánok (telítetlen alifás-trialkil-sztannánok) között a kapcsolási reakció a cefemváz 3-helyzetében szén-szén kötés létesítése közben az 1-alkenil- és 1-polialkenil-származékok esetében kielégítő hozammal és lényegében teljes (azaz 99%-nál nagyobb) sztereospecifitással megy végbe. Ilyen eredményt akkor kapunk, ha a kapcsolási reakciót szobahőmérsékleten, egy aránylag poláros aprotikus oldószerben, Pd⁰ vagy Pd^{II} vegyület, bizonyos fém-halogenidek és egy foszfin jelenlétében végezzük.

A találmány tárgya tehát eljárás (I) általános képletű, telítetlen kötést tartalmazó szubsztituenssel a 3-helyzetben helyettesített 3-cefem-származékok – ebben a képletben

R¹ jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített 1-alkenil-csoport, konjugált vagy konjugálatlan 1-polialkenil-csoport, 1-alkinil-, fenil-, 2-, 3- vagy 4-piridil- vagy -piridil-metil-, 2-imidazolil- vagy 2-imidazolil-metil-, 2-tiazolil- vagy 2-tiazolil-metil-, 2-

vagy 3-furil- vagy -furil-metil-, 2-pirril- vagy 2-pirril-metil-, 2-tienil- vagy 2-tienil-metil-csoport, mellett az említett aromás vagy heteroaromás csoportok adott esetben 1–3 halogénatommal, hidroxil-, alkoxi-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, nitro-, karboxil-, alkoxi-karbonil- vagy cianocsoporttal lehetnek helyettesítve;

Q jelentése hidrogénatom, terc-butoxi-karbonil- vagy szilil-védőcsoport, vagy pedig valamely ismert 7-(acil-amino)-cefalosporin antibiotikum acilcsoportja, amelyben az aril-, illetőleg heteroarilcsoport adott esetben hidroxil-, amino-, 1–3 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal van helyettesítve –,

valamint savaddíciós vagy bázisokkal képezett sóik előállítására, mégpedig oly módon, hogy

– valamely 3-trifluor-metánszulfonil-oxi-3-cefem kiindulási vegyületet vagy annak észterét egy poláris aprotikus oldószerben oldjuk,

– az adott kiindulási vegyületet a légköri oxigén kizárásával valamely R¹-trialkil-sztannáttal hozzuk érintkezésbe 1–10 mól% palládium vagy palládium(II)-vegyület és 3–30 mól% tri-(2-furil)-foszfin jelenlétében, 25–65 °C hőmérsékleten, 1–75 óra hosszat, és

– a reakciótermékként képződött cefem-származékot elkülönítjük és kívánt esetben egy fenti módon kapott (I) általános képletű cefem-származékot ismert módon savaddíciós vagy bázissal képezett sóvá alakítunk.

A kiindulási 3-trifluor-metánszulfonil-oxi-3-cefem vegyületek (amelyekre 3-triflil-oxi-3-cefem néven is utalunk, és amelyekben a „triflil” vagy „triflát” elnevezés a trifluor-metánszulfonil-csoportot jelenti) az ismert 3-hidroxi-cefemekből könnyen előállíthatók. A kiindulási 3-triflil-oxi-3-cefemek a 3-cefem-vázon különböző helyettesítőket hordozhatnak, amelyek az e témakörben jártas szakemberek számára ismertek. A 4-helyzetű karboxilcsoport észter vagy só formában is jelen lehet. A 3-cefem-váz 7-es helyzetben helyettesítetlen vagy helyettesített aminocsoportot hordozhat, és az aminocsoport bármely ismert vagy az irodalomban közölt csoporttal helyettesített lehet. Példaként, a korlátozás szándéka nélkül említjük, hogy a 4-helyzetű karboxilcsoport difenil-metil-észter formájában lehet jelen, a 7-es helyzetet pedig fenil-acetamido- vagy terc-butil-oxi-karbonil-amino-csoport foglalhatja el.

A találmány szerinti eljárásban használt oldószernek aránylag polárosnak kell lennie. Így az oldószer lehet például 1-metil-2-pirrolidinon, tetrahidrofuran (THF), nitril, így acetonitril, dimetil-szulfoxid (DMSO), dimetil-formamid (DMF), éterek, így glim és dioxán, hexametil-foszforosavamid (HMPA), aceton, nitro-metán és nitro-benzol. Oldószerként előnyösen 1-metil-2-pirrolidinont, tetrahidrofuránt, acetonitrilt, dimetil-szulfoxidot vagy dimetil-formamidot használunk. Még előnyösebben N-metil-pirrolidinont, tetrahidrofuránt vagy acetonitrilt alkalmazunk. Legelőnyösebben 1-metil-2-pirrolidinon oldószerben dolgozunk.

A cefem-vázon a hidrokartil-trialkil-sztannánból származó 3-hidrokartil- helyettesítő nevében szereplő „hidrokartil” kifejezés helyettesítetlen vagy helyettesített alkenilcsoportot, konjugált vagy nemkonjugált po-

lialkenilcsoportot, alkinilcsoportot vagy aril-trialkil-sztannánokat, például 1-alkenil-, 1-dienil-, 1-alkinil- és aril-tributil-sztannánokat jelent. Bár az 1-alkenil-, 1-dienil-, 1-alkinil- és arilcsoport bármely ilyen csoport lehet, ezek előnyösen 2-4 szénatomos 1-alkenil- és 1-alkinil-csoportok, többek között például $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-$, $\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-$ és $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)-$ csoportok lehetnek, amelyek az $-\text{Sn}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$ (vagy $-\text{SnBu}_3$) csoporthoz kapcsolódnak. A heterociklusos aril- és heterociklusos aril-alkil-csoportok mint hidrokabilcsoportok esetében a „hidrokabil” kifejezés 2-, 3- vagy 4-piridil- vagy -piridil-metil-csoportra, 2-tetraimidazolil vagy imidazolil-metil-, 2-tiazolil- vagy -tiazolil-metil-, 2- vagy 3-furil- vagy -furil-metil-, 2-pirril- vagy -pirril-metil-, 2-tienil- vagy -tienil-metil-csoportra és sóira utal. A találmány szerinti eljárás előnyösebben 1-alkenil- és 1-alkinil-cefem-származékok előállítására alkalmazható. Legelőnyösebben a találmány szerinti eljárással különösen 3-(Z-1-propenil)-, azaz a 3-(Z- $\text{CH}=\text{CHCH}_3$)-3-cefem, a 3-(propen-2-il)-3-cefem- és a 3-(1-propinil)-3-cefem-származékok állíthatók elő.

A foszfin reagenst például a következő foszfin vegyületek közül választhatjuk: trifenil-foszfin, tri(3-fluor-fenil)-foszfin, tri(3-klór-fenil)-foszfin, tri(3-metoxi-fenil)-foszfin, difenil-metil-foszfin, dimetil-fenil-foszfin, tributil-foszfin, tri(2-tienil)-foszfin, vagy tri(2-furil)-foszfin. A fenti foszfin vegyületeket foszfit vegyületekkel, például trimetil-, trietil-, trifenil- és tri(izopropil)-foszfittal is helyettesíthetjük. Sőt, kelátképző foszfinokat, így például bisz(difenil-foszfino)-etánt és bisz(difenil-foszfino)-propánt is használhatunk az említett foszfinok helyett. Előnyösen tri(2-furil)-foszfint alkalmazunk.

Noha bármely Pd vegyület használható a találmány szerinti eljárásban, előnyösen egy Pd^0 vegyületet, például bisz(dibenzilidén-acetonil)-palládiumot (Pd/dba_2) vagy egy Pd^{II} vegyületet, például $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t vagy PdCl_2 -t választunk. Az elsőként említett Pd reagens (Pd/dba_2) különösen előnyös a találmány szerinti eljárásban.

A Pd vegyülettel együtt használt fém-halogenidet a cink-klorid, cink-bromid, lítium-klorid, lítium-bromid, lítium-jodid, magnézium-klorid, magnézium-bromid, higany(II)-klorid és alumínium- és kadmium-halogenidek (kloridok és bromidok) közül választjuk. Előnyösen cink-kloridot vagy cink-bromidot, legelőnyösebben cink-kloridot alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárást például az (A) reakcióvázlat szemlélteti. A reakciót a következő általános előállítási eljárásnak megfelelően végezzük:

107 mg (0,169 mmól) (III) általános képletű triflátot 3 ml száraz 1-metil-2-pirrolidinonban a megfelelő sztannánnal (0,20 mmól 1 ml 1-metil-2-pirrolidinonban) reagáltatunk. Az elegyhez 52 mg (0,38 mmól) cink-kloridot, 2,45 mg (0,0042 mmól) $\text{Pd}(\text{dba})_2$ -t és 2,0 mg (0,0085 mmól) tri(2-furil)-foszfint adunk. A sötét oldatot argon alatt 25–50 °C-on kb. 25 órán át keverjük. A terméket szilícium-dioxidon gyors kromatografálással különítjük el, és elemi analízissel, valamint ^1H -NMR- és tömegspektroszkópiás módszerrel jellemezzük.

A végterméket a kapcsolási reakció során kapott elegyből a cefalosporin és penicillin kémiában szokásos módszerekkel, így például az általános előállítási eljárásban ismertetett módon különíthetjük el.




A következő táblázatban néhány hidrokabil-tributil-sztannánt, a (III) általános képletű triflással végzett reakciójának termékét, a reakció idejét és a találmány szerinti eljárással kapott termék hozamát látjuk.


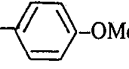


Az 5. példa, amely egy 3-dezmetil-3-cefem előállítását szemlélteti, nem tartozik a találmány körébe, csak a találmány szerinti eljárás használhatóságának bemutatására szolgál.

Mint az a példákban is látható, a kapott eredmények szempontjából a reakcióidő és hőmérséklet a találmány szerinti eljárás b) lépésében nem kritikus, és 20 és 65 °C, valamint 1 és 75 óra között változhat, előnyösen kb. 25 és 50 °C-on és kb. 1 és 72 óra közötti időtartamig végezzük a reakciót a szóban forgó reaktánsok és katalizátor rendszer megválasztásától és reakciókészségétől függően.

1. táblázat

(III) általános képletű vegyületek palládium katalizált kapcsolása sztannánokkal Q helyén fenil-acetil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekké

Példa száma	Sztannán	Termék R ¹	Hőmérséklet, idő	Hozam (%) (elkülönített)
6.	 SnBu ₃	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	25 °C 1 óra	79
1.	 SnBu ₃ ^(a)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}=\text{CH} \end{array}$	25 °C 16 óra	65
3.	 SnBu ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}=\text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	25 °C 72 óra	66
2.	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}-\text{SnBu}_3$	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$	50 °C 1 óra	50

Példa száma	Sztannán	Termék R ¹	Hőmérséklet, idő	Hozam (%) (elkülönített)
4.	MeO-  SnBu ₃		50 °C 6 óra	57
7.			25 °C 16 óra	52
5.	HSnBu ₃ ^(b)	H	65 °C 1 óra	68

a) 98% Z-sztannánból 97% Z termék keletkezett.

b) oldószerként tetrahydrofuránt használtunk, a reakciót 5 ekvivalens ónhidriddel végeztük.

A következő 1–4. és 6–14. példák csak a találmány szerinti eljárás kivitelezését szemléltetik, a találmány körét semmiképpen nem korlátozzák. Az A) és B) példa a kiindulási anyagok előállítását mutatja be. A leírásban minden rész és százalék tömegrész és tömegszázalék és a hőmérsékletet, ha másként nem jelöljük, Celsius-fokokban adtuk meg.

A) példa

Difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-hidroxi-3-cefem-4-karboxilát

3,38 g (0,006 mól) difenil-metil-7-amino-3-hidroxi-3-cefem-4-karboxilát-p-toluolszulfonát¹ és 1,87 g (0,018 mól) nátrium-hidrogén-szulfít 120 ml tetrahydrofuránnal és 30 ml vízzel készült oldatához cseppenként 1,41 g (0,009 mól) fenil-acetil-klorid 10 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát adjuk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután a tetrahydrofuránt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a vizes koncentrátumot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot két alkalommal 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és két alkalommal telített nátrium-klorid-oldattal mosuk. Végül a szerves oldószer csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így szilárd hab marad vissza. A maradékot 100 g kovasavgélen kromatografáljuk, és 1,85 g (61,8%) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-hidroxi-3-cefem-4-karboxilátot kapunk. Az NMR-spektrum összhangban volt a kívánt szerkezettel.

¹ E. Scartazzini és H. Bickel, Helv. Chim. Acta, 1974, 57, 1919.

B) példa

Difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-3-cefem-4-karboxilát

1,57 g (0,00313 mól) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-hidroxi-3-cefem-4-karboxilát 63 ml metilén-kloriddal készült oldatához 0,546 ml (0,00313 mól) N,N-diizopropil-etil-amint adunk és az elegyet –20 °C-on 10 percig nitrogén alatt keverjük. Ezután 0,633 ml (0,00376 mól) trifluor-metán-szulfonsavanhidridet adunk az elegyhez és a keverést –20 °C-on 20 percig folytatjuk. A reakcióelegyet metilén-kloriddal 400 ml-re hígítjuk. A szerves fázishoz 100 ml 0,25 n sósavat adunk. A fázisokat elválasztjuk, és a metilén-kloridos oldatot egymás után vízzel, híg nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 0,25 n sósavval és vízzel mosuk. A

15 szerves réteget magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószert kiszűrjük és az oldószer csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így 1,37 g (69,2%) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-3-cefem-4-karboxilátot kapunk. Az NMR-spektrum összhangban volt a kívánt szerkezettel.

Elemi analízis a C₂₉H₂₃N₂O₇S₂F₃ összegképlet alapján:

számított: C: 55,06%, H: 3,66%, N: 4,43%, S: 10,14%;
talált: C: 55,28%, H: 3,66%, N: 3,94%, S: 10,68%.

25

1. példa

Difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(Z-1-propenil)-3-cefem-4-karboxilát

0,226 g (0,00358 mól) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-3-cefem-4-karboxilát, 0,130 g (0,00039 mól) Z-1-propenil-tri(n-butil)-sztannán, 0,0033 g (0,000014 mól) tri(2-furil)-foszfin és 0,0041 g (0,000007 mól) palládium(0) bisz(dibenzilidén-aceton) 4 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát 30 percig gázmentesítjük. Ezután 0,097 g (0,00072 mól) cink-klorid 1 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá egy részletben. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetáttal hígítjuk és híg ammónium-klorid-oldattal mosuk. A szerves oldószer csökkentett nyomáson eltávolítjuk és acetonitrillel helyettesítjük. Az acetonitriles oldatot három alkalommal n-pentánnal mosuk, és az oldószer csökkentett nyomáson ismét eltávolítjuk. A maradékot 45 kovasavgélen kromatografáljuk, így 0,123 g (65%) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(Z-1-propenil)-3-cefem-4-karboxilátot kapunk. Az NMR-spektrum megfelel a kívánt szerkezetnek.

2. példa

Difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(1-propinil)-3-cefem-4-karboxilát

1,03 g (0,00162 mól) difenil-metil-7-(fenil-acetil)-3-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-3-cefem-4-karboxilát, 0,533 g (0,00162 mól) 1-propinil-(tri/n-butil)-sztannán, 0,665 g (0,00488 mól) cink-klorid, 0,030 g (0,00013 mól) tri(2-furil)-foszfin és 0,00727 g (0,000032 mól) palládium(II)-acetát 30 ml száraz N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát 2 órán át 65°-on, majd 19 órán át szobahőfokon tartjuk nitrogén atmosz-

férában. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves oldatot öt alkalommal vízzel mossuk. Az etil-acetátot csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot acetonitrilben oldjuk. A szerves fázist két alkalommal n-pentánnal mossuk, és aztán az acetonitrilt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot fordított fázisú kromatográfiás eljárással tisztítjuk, így 0,281 g (30%) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(1-propinil)-3-cefem-4-karboxilátot kapunk. Az NMR-spektrum megfelel a kívánt szerkezetnek.

Elemi analízis a $C_{31}H_{26}N_2O_4S$ összegképlet alapján: számított: C: 71,24%, H: 5,02%, N: 5,36%, S: 6,14%; talált: C: 71,23%, H: 5,02%, N: 5,30%, S: 6,11%.

3. példa

Difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(2-metil-1-propenil)-3-cefem-4-karboxilát

0,105 g (0,000166 mól) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-3-cefem-4-karboxilát, 0,070 g (0,0002 mól) (2-metil-1-propenil)-tri(n-butyl)-sztannán, 0,052 g (0,00038 mól) cink-klorid és 0,0039 g (0,000016 mól) tri(2-furil)-foszfin 4 ml száraz 1-metil-2-pirrolidinonnal készült elegyét argon atmoszférában 30 másodpercig gáztalanítjuk. Ezután 0,0049 g (0,000008 mól) palládium(0)bisz(dibenzilidén-aceton)-t adunk hozzá egy részletben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 19 órán át keverjük, majd etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves fázist híg ammónium-klorid-oldattal mossuk. Az etil-acetátot csökkentett nyomáson eltávolítjuk és acetonitrillel helyettesítjük. A szerves oldatot n-pentánnal mossuk, majd az acetonitrilt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk, így 0,0603 g (66%) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(2-metil-1-propenil)-3-cefem-4-karboxilátot kapunk. Az NMR-spektrum megfelel a kívánt szerkezetnek.

Elemi analízis a $C_{32}H_{30}N_2O_4S$ összegképletre: számított: C: 71,35%, H: 5,61%, N: 5,20%, S: 5,95%; talált: C: 70,97%, H: 5,67%, N: 5,07%, S: 5,42%.

4. példa

Difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(p-metoxi-fenil)-3-cefem-4-karboxilát

0,1029 g (0,000163 mól) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-3-cefem-4-karboxilát, 0,0775 g (0,000195 mól) (p-metoxi-fenil)-tri(n-butyl)-sztannán, 0,044 g (0,00032 mól) cink-klorid és 0,00378 g (0,000016 mól) tri(2-furil)-foszfin 4 ml száraz 1-metil-2-pirrolidinon elegyét argon atmoszférában 30 másodpercig gáztalanítjuk. Ezután 0,0047 g (0,000008 mól) palládium(0)bisz(dibenzilidén-aceton)-t adunk hozzá egy részletben. A reakcióelegyet 50°-on 5,5 órán át és szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves oldatot híg ammónium-klorid-oldattal mossuk. Az etil-acetátot csökkentett nyomáson eltávolítjuk és acetonitrillel helyettesítjük. A szerves fázist n-pentánnal mossuk, és az acetonitrilt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk, így 0,0548 g (57%) difenil-metil-

7-(fenil-acetamido)-3-(p-metoxi-fenil)-3-cefem-4-karboxilátot kapunk. Az NMR-spektrum megfelel a kívánt szerkezetnek.

Elemi analízis a $C_{35}H_{30}N_2O_5S$ összegképletre: számított: C: 71,16%, H: 5,12%, N: 4,74%; talált: C: 70,95%, H: 5,18%, N: 4,70%.

5. (összehasonlító) példa

Difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-dezmetil-3-cefem-4-karboxilát

0,100 g (0,000158 mól) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-3-cefem-4-karboxilát, 0,065 g (0,00047 mól) cink-klorid, 0,00293 g (0,000012 mól) tri(2-furil)-foszfin és 0,0007 g (0,000003 mól) palládium(II)-acetát 3 ml száraz tetrahydrofuránnal készült elegyéhez argon atmoszférában részletekben 0,216 g (0,00074 mól) tri(n-butyl)-ón-hidridet adunk. A reakcióelegyet 65°-on két órán át keverjük, majd metilén-kloriddal hígítjuk, és a szerves oldatot n-pentánnal mossuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk, így 0,053 g (68,5%) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-dezmetil-3-cefem-4-karboxilátot kapunk. Az NMR-spektrum megfelel a kívánt szerkezetnek.

Elemi analízis a $C_{28}H_{24}N_2O_4S$ összegképlet alapján: számított: C: 69,40%, H: 4,99%, N: 5,78%, S: 6,62%; talált: C: 68,04%, H: 4,96%, N: 5,52%, S: 6,60%.

6. példa

Difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-etenil-3-cefem-4-karboxilát

0,4645 g (0,00073 mól) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-3-cefem-4-karboxilát, 0,279 g (0,00088 mól) etenil-tri(n-butyl)-sztannán, 0,200 g (0,00146 mól) cink-klorid, 0,0068 g (0,000029 mól) tri(2-furil)-foszfin és 6 ml száraz 1-metil-2-pirrolidinon elegyét argon atmoszférában 30 másodpercig gáztalanítjuk. Ezután 0,0084 g (0,000014 mól) palládium(0)-bisz(dibenzilidén-aceton)-t adunk hozzá egy részletben. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves oldatot híg ammónium-klorid-oldattal mossuk. Az etil-acetátot csökkentett nyomáson lepároljuk és acetonitrillel helyettesítjük. A szerves fázist n-pentánnal mossuk, majd az acetonitrilt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot etanol és metilén-klorid elegyből kristályosítjuk, így 0,320 g (85%) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-etenil-3-cefem-4-karboxilátot kapunk. Az NMR-spektrum megfelel a kívánt szerkezetnek.

Elemi analízis a $C_{30}H_{26}N_2O_4S$ összegképlet alapján: számított: C: 70,56%, H: 5,13%, N: 5,49%, S: 6,28%; talált: C: 70,22%, H: 5,13%, N: 5,21%, S: 6,41%.

7. példa

Difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(1-etoxi-1-etenil)-3-cefem-4-karboxilát

0,200 g (0,00031 mól) difenil-metil-7-(fenil-acet-

amido)-3-trifluor-metil-szulfonil-oxi-3-cefem-4-karboxilát, 0,115 g (0,000318 mól) (1-etoxi-vinil)-tri(n-butil)-sztannán, 0,090 g (0,00066 mól) cink-klorid és 0,00293 g (0,000012 mól) tri(2-furil)-foszfin 6 ml száraz 1-metil-2-pirrolidinonnal készült elegyét argon atmoszférában 30 másodpercig gáztalanítjuk. Ezután 0,0036 g (0,000006 mól) palládium(0)bisz(dibenzilidén-aceton)-t adunk hozzá egy részletben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 19 órán át, majd etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves oldatot híg ammónium-klorid-oldattal mossuk. Az etil-acetátot csökkentett nyomáson eltávolítjuk és acetonitrillel helyettesítjük. A szerves oldatot n-pentánnal mossuk, és az acetonitrilt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot kovavégelen kromatografáljuk, így 0,092 g (52%) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(1-etoxi-1-etenil)-3-cefem-4-karboxilátot kapunk. Az NMR-spektrum megfelel a kívánt szerkezetnek.

Elemi analízis a $C_{32}H_{30}N_2O_5S$ összegképlet alapján:
számított: C: 69,29%, H: 5,45%, N: 5,05%, S: 5,78%;
talált: C: 69,24%, H: 5,54%, N: 4,89%, S: 5,60%.

8. példa

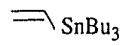
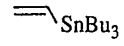
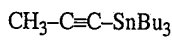
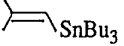
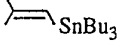
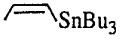
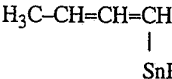
Difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(N¹-metil-2-imidazolil)-3-cefem-4-karboxilát
0,4645 g (0,00073 mól) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-3-cefem-4-karboxilát, 0,272 g (0,00073 mól) N¹-metil-2-imidazolil-tri(n-butil)-sztannán, 0,020 g (0,00146 mól) cink-klorid és 0,0068 g (0,00029 mól) tri(2-furil)-foszfin 5 ml vízmentes 1-metil-2-pirrolidinonnal készített elegyét argon-atmoszférában gáztalanítjuk és 0,084 g (0,000014 mól) palládium(0)bisz/dibenzilidén-acetont adunk hozzá. A reakcióelegyet éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 30 ml etil-acetátot és híg am-

mónium-klorid-oldatot adunk hozzá. Az elkülönített szerves oldószeres fázist vizes ammónium-klorid-oldattal háromszor mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékhoz 30 ml acetont adunk, a kapott oldatot pentánnal háromszor mossuk, majd bepároljuk. A maradékot kovavégelen történő kromatografálással tisztítjuk; etil-acetáttal és hexánnal eluálunk. Ily módon 0,0767 g (19%) difenil-metil-7-(fenil-acetamido)-3-(N¹-metil-2-imidazolil)-3-cefem-4-karboxilátot kapunk. A termék NMR-spektruma megfelel a kívánt szerkezetnek.

Lényegében a találmány fenti leírásában és a példákban ismertetett módszereket követve, de a 7-[2-(4-hidroxifenil)-2-amino-acetamido]- és 7-[(Z)-2-(amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-hidroxi-3-cefem-4-karbonsav triflát-származékát és észtereit, valamint a következő táblázatban látható hidrokartil-tributil-sztannánokat használva további cefemszármazékokat állítunk elő a találmány szerinti eljárással. A kiindulási triflátok, amelyekre a következő táblázatokban utalunk, az (V) és (VIa, b) képletű vegyületek, amelyek minden savas csoportja a szakterületen szokásos módon védett. A kapcsolási reakciót követően, a cefemváz 3-as helyzetében a kívánt hidrokartilcsoportot tartalmazó vegyület előállítására a védőcsoportokat ismert módon eltávolíthatjuk. Alkalmos karboxil-védőcsoportok például az aralkilcsoportok, így a benzil-, metoxi-benzil- és difenil-metil-(benzhidril)-csoport; alkilcsoport, így a terc-butil-csoport és a halogén-alkil-csoportok, például a 2,2,2-triklór-etil-csoport és hasonló. Alkalmos amino- és hidroxi-védőcsoport többek között a tritilcsoport és az acilcsoportok, például a klór-acetil-csoport, formilcsoport, terc-butoxi-karbonil- és benzil-oxi-karbonil-csoport stb. Nyilvánvaló, hogy a táblázatban Q az (V) és (VIa, b) képletű vegyületek cefemvázhoz kapcsolódó acil-amino-csoportjának az acilrészét és R a sztannánból származó telítetlen alifás csoportot jelenti.

2. táblázat

További példák (III) általános képletű triflátok palládium katalizált kapcsolására sztannánokkal (I) általános képletű vegyületek előállítására

Példaszám	Sztannán	Tf	Termék
8.		VIa	Q = 7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxilimino-acetil]- R ¹ = -CH=CH ₂ op.: 170° (boml.)
9.		VIa	Q = 7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxilimino-acetil]- R ¹ = -CH=CH ₂ op.: 130° (boml.)
10.		VIb	Q = 7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxilimino-acetil]- R ¹ = -C≡C-CH ₃ -C≡C-CH ₃ op.: 115°
11.		VIa	Q = 7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxilimino-acetil]- R ¹ = -CH=C(CH ₃) ₂ op.: 160° (fokozatosan bomlik)
12.		VIb	Q = 7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxilimino-acetil]- R ¹ = -CH=C(CH ₃) ₂ op.: 110-113°
13.		V	Q = 7-[D-2-amino-2-(4-hidroxi-fenil)-acetil]- R ¹ = -CH=CHCH ₃ op.: 213-218° (boml.)
14.		V	Q = 7-[D-2-amino-2-(4-hidroxi-fenil)-acetil]- R ¹ = -CH=C-CHCH ₃

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós és bázissal képezett sóit is elkészíthetjük, amelyekben az anion vagy kation nem növeli jelentősen a só toxicitását, és amely sók a standard és szokásos gyógyászatilag elfogadható hordozókkal és más, orális vagy parenterális adagolásra alkalmas készítmények előállításához használt adjuvánsokkal és segédanyagokkal kompatibilisek. A savaddíciós sókat szokásos módon, az (I) általános képletű vegyületek és ásványi savak, például sósav, hidrogén-bromid, foszforsav és kénsav, és szerves karbonsavak és szulfonsavak, például ecetsav, citromsav, maleinsav, borostyánkősav, benzoésav, borkősav, aszkorbinsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, p-toluolszulfonsav és hasonló reakciójával állítjuk elő.

A gyógyászatilag elfogadható bázisos sókat hagyományos módon, az (I) általános képletű vegyületeket alkálifém (nátrium, kálium) és alkáliföldfém (bárium, cink, magnézium) bázisok, előnyösek alkálifém bázisok, így például nátrium-hidroxid, kálium-karbonát és nátrium-hidrogén-karbonát híg oldataival reagáltatva képezzük. Gyógyászatilag elfogadható bázisos sókat aminokkal, például trietil-aminnal, dibenzil-aminnal, N,N'-dibenzil-etilén-diaminnal, prokainnal és ezekkel egyenértékű aminokkal is előállíthatunk.

A gyógyászatilag elfogadható észterek azokat az észtereket foglalják magukba, amelyek önmagukban hatásosak, vagy amelyek előhatóanyagként szerepelnek, és a testbe kerülve a hatásos antibiotikumá hidrolizálnak. Az utóbbi típushoz tartozó megfelelő észterek a fenacil-, acetoxi-metil-, pivaloil-oxi-metil-, acetoxi-benzil-, 3-ftalidil-, 5-indanil-, metoxi-metil-, benzoil-oxi-metil-, glicil-oxi-metil- és más, a cefalosporin és penicillin kémiában ismert észterek.

A találmány szerinti eljárással készült vegyületekből úgy állíthatunk elő gyógyászati készítményt, hogy a vegyületeket szilárd vagy folyékony, gyógyászatilag elfogadható hordozóval és kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható adjuvánsokkal és segédanyagokkal standard és szokásos módon kombináljuk. A szilárd készítmények közé tartoznak a porok, tabletták, diszpergálható granulák, kapszulák, ostyák és szuppozitóriumok. A szilárd hordozó lehet legalább egy anyag, amely ugyanakkor a hígítószer, ízesítőszer, oldószer, síkosító anyag és kapszulázószer szerepét is betölti. Közömbös szilárd hordozók például a magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, cellulóz-származékok, alacsony olvadáspontú viaszok, kakaóvaj és hasonlók. A folyékony készítmények például az oldatok, szuszpenziók és emulziók. A találmány szerinti vegyületekből készíthetünk például vizes oldatot, víz és propilén-glikol és

víz és polietilén-glikol rendszert is használhatunk oldószerként, és az oldatok kívánt esetben megfelelő színezőanyagokat, zamatanyagokat, stabilizátorokat és sűrítő anyagokat tartalmaznak.

5 A gyógyászati készítményeket előnyösen egységdózis formában állítjuk elő, amelyek a hatóanyag, azaz a találmány szerinti (I) általános képletű vegyület megfelelő mennyiségét tartalmazzák.

10 A gyógyászati készítményekben és azok egységdózisaiiban a hatóanyag, azaz a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek mennyisége tág határok között változhat, vagy beállítható az adott alkalmazástól, az alkalmazott vegyület hatásosságától és a kívánt koncentrációtól függően. Általában a hatóanyag mennyisége a készítményre számítva 0,5% és 15 90% között változik.

A gyógyászatban a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok által okozott fertőzések kezelésére vagy megszüntetésére melegvérű állatok esetében a vegyületeket olyan dózisban adjuk és olyan koncentrációt tartunk fenn, azaz a kezelt állatba olyan mennyiséget juttatunk vagy abban olyan vérszintet tartunk, amely 20 antibakteriálisan hatásos. Általában az ilyen hatásos mennyiség kb. 100 mg és kb. 5000 mg/nap között 25 változik. Nyilvánvalóan a dózis nagysága a beteg szükségleteitől, a kezelt bakteriális fertőzés súlyosságától és az alkalmazott vegyülettől függ. Az is természetes, hogy a kezdeti dózist a fenti felső határ fölé vihetjük a kívánt vérszint gyors elérése érdekében, vagy a kezdeti dózis lehet kisebb, mint az optimum és 30 a napi dózist fokozatosan emeljük a kezelés folyamán az adott helyzetnek megfelelően.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket előnyösen parenterálisan, azaz például injekcióval, így intravénás injekcióval 35 vagy más parenterális adagolási eljárással juttatjuk a szervezetbe. A parenterális gyógyászati készítmények általában az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható mennyiségét (savaddíciós vagy 40 bázissal képezett) oldható sójának gyógyászatilag elfogadható folyékony hordozóban, például injekciós vízben és pufferben oldva, izotóniás és kb. 3,5–7 közötti pH-jú oldat formájában tartalmazzák. Alkalmas pufferező szerek például a trinátrium-ortofoszfát, nátrium-hidrogén-karbonát, nátrium-citrát, N-metil-45 glükamin, L(+)-lizin és L(+)-arginin. Az (I) általános képletű vegyületeket a hordozóban olyan mennyiségben oldjuk, hogy egy gyógyászatilag elfogadható injekcióval koncentrációt kapjunk, amely kb. 1 mg/ml 50 és kb. 400 mg/ml között változik. A kapott folyékony gyógyászati készítményt úgy adagoljuk, hogy a fentebb említett, kb. 100 mg és kb. 5000 mg/nap között változó, antibakteriálisan hatásos dózist kapjunk.

55 A 3. táblázat néhány, találmány szerinti eljárással előállított vegyület hatását mutatja be.

3. táblázat
Antibakteriális hatás

Mikroorganizmus	MTC (mg/ml)					
	2.	3.	1.	14.	cefaklór	cefalexin
	példa szerinti vegyület					
Streptococcus pneumoniae	8	0,03	0,03	2	0,13	0,5
Streptococcus pyogenes	4	0,03	0,016	2	0,13	0,25
Streptococcus faecalis	16	4	8	>63	32	63
Streptococcus aureus	4	0,06	0,13	8	0,25	0,5
Streptococcus aureus 50% szérum	>16	0,06	0,5	32	1	1
Staphylococcus aureus/Pen. res.	8	0,5	1	>63	1	8
Staphylococcus aureus/Meth. res.	>16	>125	>125	>63	>125	>125
Escherichia coli	16	2	1	>63	1	4
Escherichia coli	16	32	4	>63	2	4
Klebsiella pneumoniae	16	4	0,5	>63	0,5	4
Klebsiella pneumoniae	>16	>125	63	>63	63	63
Enterobacter cloacae	>16	63	>125	>63	>125	>125
Proteus mirabilis	16	4	1	63	2	4

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű cefem-származékok – ebben a képletben

R¹ jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített 1-alkenil-csoport, konjugált vagy nem konjugált 1-poli-alkenil-csoport, 1-alkinil-, fenil-, 2-, 3- vagy 4-piridil- vagy -piridil-metil-, 2-imidazolil- vagy 2-imidazolil-metil-, 2-tiazolil- vagy 2-tiazolil-metil-, 2- vagy 3-furil- vagy -furil-metil-, 2-pirril- vagy 2-pirril-metil-, 2-tienil- vagy 2-tienil-metil-csoport, mellet az említett aromás vagy heteroaromás csoportok adott esetben 1–3 halogénatommal, hidroxil-, alkoxi-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, nitro-, karboxil-, alkoxi-karbonil- vagy cianocsoporttal lehetnek helyettesítve;

Q jelentése hidrogénatom, terc-butoxi-karbonil- vagy szilil-védőcsoport, vagy pedig valamely ismert 7-(acil-amino)-cefalosporin antibiotikum acilcsoportja, amelyben az aril-, illetőleg heteroarilcsoport adott esetben hidroxil-, amino-, 1–3 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal van helyettesítve – valamint savaddíciós vagy bázisokkal képezett sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy – valamely 3-trifluor-metánszulfonil-oxi-3-cefem kiindulási vegyületet vagy annak észterét egy poláris aprotikus oldószerben oldjuk, – az adott kiindulási vegyületet a légköri oxigén kizárásával valamely R¹-trialkil-sztannánnal hozzuk érintkezésbe 1–10 mól% palládium vagy palládium(II)-vegyület és 3–30 mól% tri-(2-furil)-foszfin jelenlétében,

30 25–65 °C hőmérsékleten, 1–75 óra hosszat, és – a reakciótermékként képződött cefem-származékokat elkülönítjük és kívánt esetben egy fenti módon kapott (I) általános képletű cefem-származékok ismert módon savaddíciós vagy bázissal képezett sóvá alakítunk.

35 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy foszfin reagensként trifenil-foszfin, tri(3-fluorfenil)-foszfin, tri(4-klór-fenil)-foszfin, tri(3-metoxifenil)-foszfin, difenil-metil-foszfin, dimetil-fenil-foszfin, tributil-foszfin, tri(2-tienil)-foszfin vagy tri(2-furil)-foszfin használunk.

40 3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy foszfin reagensként tri(2-furil)-foszfin használunk.

45 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy telítetlen, alifás sztannán vegyületként H₂C=CH–SnBu₃, CH₃CH=CH–SnBu₃, (CH₃)₂C=CH–SnBu₃, CH₃–C≡C–SnBu₃, CH₃O–C₆H₄–SnBu₃ vagy H₂C=C(OC₂H₅)–SnBu₃ képletű sztannánt használunk.

50 5. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy telítetlen alifás sztannán vegyületként H₂C=CH–SnBu₃, CH₃CH=CH–SnBu₃, (CH₃)₂C=CH–SnBu₃, CH₃–C≡C–SnBu₃, CH₃O–C₆H₄–SnBu₃ vagy H₂C=C(OC₂H₅)–SnBu₃ képletű sztannánt használunk.

55 6. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy telítetlen alifás sztannán vegyületként H₂C=CH–SnBu₃, (CH₃)₂C=CH–SnBu₃, CH₃–C≡C–SnBu₃, CH₃O–C₆H₄–SnBu₃, CH₃CH=CH–SnBu₃ vagy H₂C=C(OC₂H₅)–SnBu₃ képletű sztannánt használunk.

60 7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy palládiumvegyületként Pd⁰ vagy Pd^{II}-vegyületet használunk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy palládium-vegyületként Pd(dba)₂-t, Pd(OAc)₂-t vagy PdCl₂-t használunk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy palládium-vegyületként Pd(dba)₂-t használunk.

10. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy palládium-vegyületként Pd(dba)₂-t használunk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű cefem-származékok és savaddíciós vagy bázisokkal képezett sóik és észtereik előállítására, amelyek képletében

R¹ jelentése 2–7 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben 1–3 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített alkenil- vagy adott esetben 1–3 szénatomos alkil- vagy alkoxi-csoporttal helyettesített fenil- vagy imidazolil-csoport,

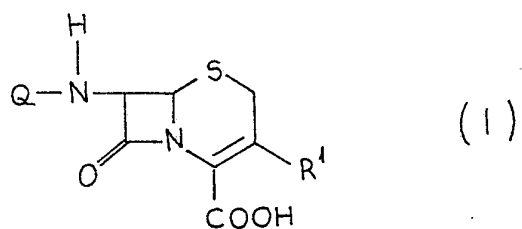
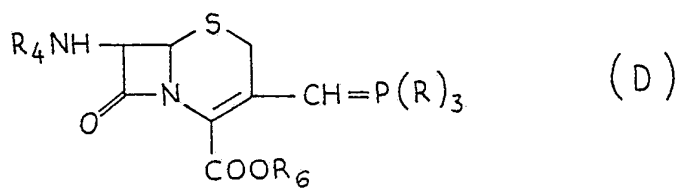
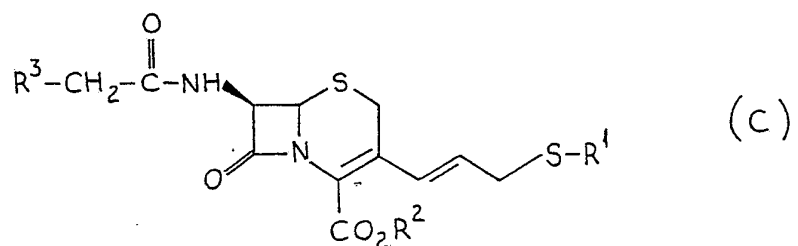
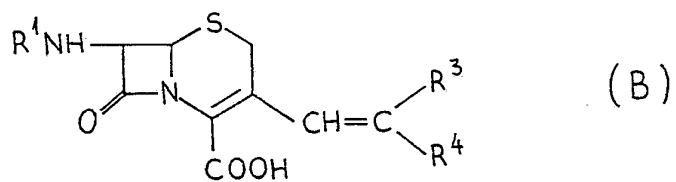
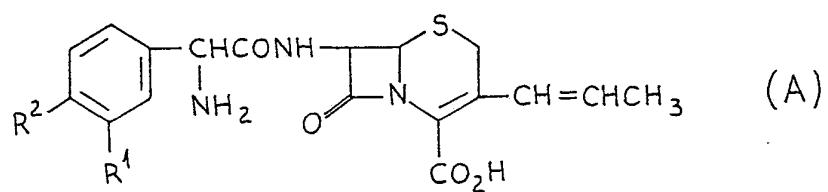
Q jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

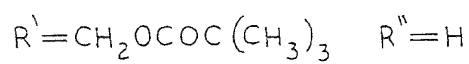
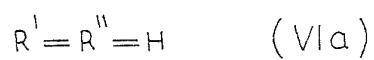
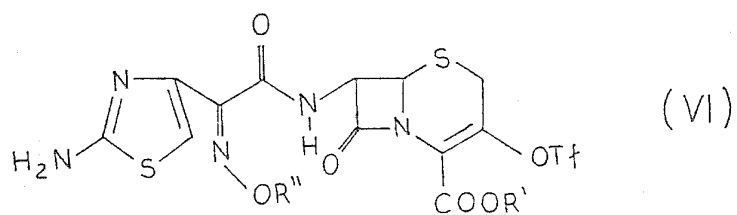
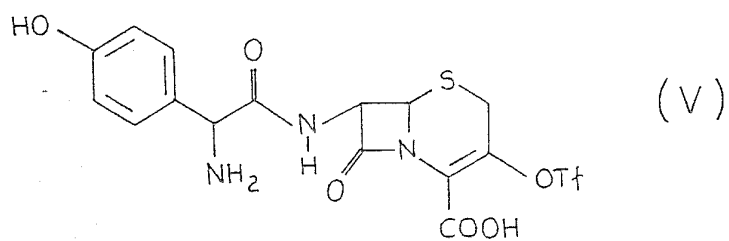
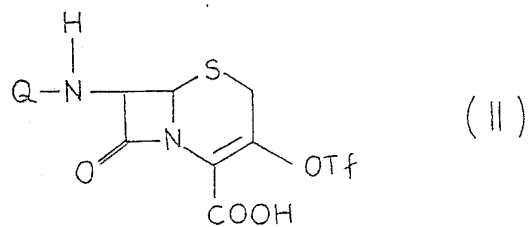
12. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű cefem-származékok előállítására, amelyek képletében

R¹ jelentése (CH₃)₂C=CH-, CH₃-C≡C- vagy CH₂=C(OC₂H₅)₂-csoport,

Q jelentése fenil-acetil-, 2-amino-tiazolil-2-hidroxi-imino-acetil- vagy 2-amino-2-(hidroxi-fenil)-acetil-csoport,

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.





(A) reakcióvázlalt

