

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

(13)

191 620B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:
C 07 D 501/18

(21) (4255/83)

(22) A bejelentés napja: 83. 12. 14.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) EP

(32) 82. 12. 17.

(31) (82 402328.7)

(41) (42) Közzététel napja: 84. 08. 28.

(45) A leírás megjelent: 88. 11. 30.

Feltaláló(k): (72)

Jung Frederic Henri, vegyész, Rilly la Montagne, Olivier Annie Antoinette, vegyész, Reims, FR, Loftus Frank, vegyész, Macclesfield, Cheshire, GB

Szabadalmas: (73)

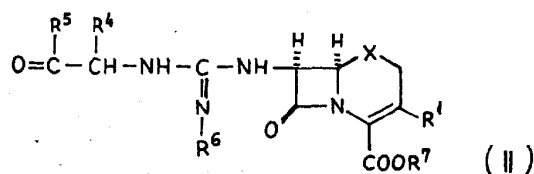
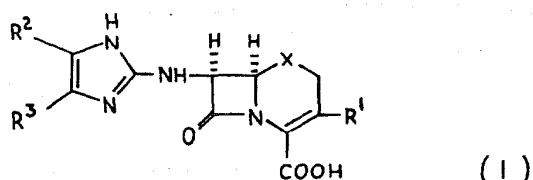
ICI Pharma, Enghien-les-Bains, FR,
Imperial Chemical Industries Plc.,
London, GB

(54)

ELJÁRÁS CEFEM VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű cef-3-em-4-karbonsav-származékok és gyógyászatilag alkalmazható, savakkal vagy bázisokkal képezett addíciós sóinak előállítására oly módon, hogy a (II) általános képletű vegyületeket vagy ezek védett karbonilcsoportot tartalmazó származékait vagy sav-addíciós sóit gyűrűzárásnak vetik alá, majd adott esetben az R⁷ helyén védőcsoportot hordozó termék védőcsoportját hidrogénatomra cserélik és kívánt esetben a szabad bázisokat, illetve savakat sóikká alakítják vagy sókból felszabadítják a bázist vagy savat.



A találmány tárgya új eljárás antibakteriális hatással rendelkező cefem-vegyületek előállítására.

A 31 708 és 55 562 sz. közzétett európai szabadalmi bejelentés olyan cef-3-em 4-karbonsav-származékokat ismertet, amelyekben a cefem-váz 7-es helyzetéhez adott esetben szubsztituált imidazol-2-il-amino-csoport kapcsolódik. Az idézett közlemények szerint az imidazol-gyűrűt előnyösen úgy kapcsolják a cefem-vegyülethez, hogy a megfelelő 7-amino-cef-3-em-4-karbonsavat adott esetben szubsztituált 2-fluor-imidazollal reagáltatják. A 2-fluor-imidazolok előállítása azonban nehézkes és hosszadalmas. A 72 608 sz. közzétett európai szabadalmi bejelentés szerint a 7-amino-cef-3-em-4-karbonsavakat 2,2-dialkoxi-ciánamidokkal reagáltatják. A találmány szerint a 7-(imidazol-2-il)-amino-cef-3-em-4-karbonsav-származékokat egyszerű eljárással, könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból állítjuk elő. A találmány szerint eljárva a kívánt végtermékeket az ismert módszerekkel elérhetőnél nagyobb hozammal kapjuk, és a végtermékeket igen tiszta állapotban állíthatjuk elő.

A találmány tárgya tehát új eljárás az (I) általános képletű cef-3-em-4-karbonsav-származékok – a képletben

X kénatomot vagy > SO csoportot jelent;
R¹ jelentése hidrogénatom, klóratom, metilcsoport, acetoxi-metil-csoport, metoxi-metil-csoport, hidroxil-metil-csoport, azido-metil-csoport, amino-metil-csoport, benzil-oxi-metil-csoport, acetyl-amino-metil-csoport, karbamil-oxi-metil-csoport, 2-/1-metil-tetrazol-5-il-tio/-transz-vinil-csoport, 1-metil-1H-tetrazol-5-il-tio-metil-csoport, 1-karboxi-metil-1H-tetrazol-5-il-tio-metil-csoport, 1-/2-dimetil-amino-etil-1H-tetrazol-5-il-tio-metil-csoport, 1-szulfó-metil-1H-tetrazol-5-il-tio-metil-csoport, 1-izopropil-1H-tetrazol-5-il-tio-metil-csoport, 1-/2,2,2-trifluor-etil-1H-tetrazol-5-il-tio-metil-csoport, 1-/2-metil-tio-etil-1H-tetrazol-5-il-tio-metil-csoport, 1,3,4-tiadiazol-2-il-tio-metil-csoport, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tio-metil-csoport, 1,2,3-tiadiazol-5-il-tio-metil-csoport, 1H-1,2,3-triazol-4-tio-metil-csoport, 5-/trifluor-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio-metil-csoport, 2-tiazolin-2-il-tio-metil-csoport, 2-karboxi-fenil-tio-metil-csoport, (6-/karboxi-metil/-7-hidroxi-pirrol[1,2-b]piridazin-2-il)-tio-metil-csoport, 2-/metil-tio-1,3,4-tiadiazol-5-il-tio-metil-csoport, 2-/merkapto-1,3,4-tiadiazol-5-il-tio-metil-csoport, 2-/acetyl-amino-1,3,4-tiadiazol-5-il-tio-metil-csoport, 5-metil-1,2,4-tiazol-2-il-tio-metil-csoport, 2-/szulfó-metil/1,3,4-oxadiazol-5-il-metil-csoport, 4-metil-5-/3-karboxi-propil/-tiazol-2-il-tio-metil-csoport, 2H-2-metil-1,2,3-triazol-4-il-tio-metil-csoport, 1H-1,2,4-triazol-2-il-tio-metil-csoport, 4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il-tio-metil-csoport, 2,5-dihidro-6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il-tio-metil-csoport, 1-oxido-pirid-2-il-tio-metil-csoport, imidazo[4,5-b]pirid-2-il-tio-metil-csoport vagy imidazo[4,5-d]pirimidin-2-il-tio-metil-csoport;

R² hidrogénatomot jelent és
R³ hidrogénatomot jelent –

és gyógyászati alakalmazható, savakkal vagy bázisokkal képzett addíciós sóinak előállítására. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy a (II) általános képletű vegyületeket – a képletben X és R¹ jelentése a fenti, R⁴ és R⁵ jelentése megegyezik R² és R³ fent közölt jelentésével, R⁶ nitrogénatomhoz kapcsolódó védőcsoportot jelent és R⁷ hidrogénatomot vagy a cefem-vegyületek 4-helyzetű karboxilcsoportjára felvihető bármilyen ismert védőcsoportot jelent – vagy ezek védett karbonilcsoportot tartalmazó származékait vagy savaddíciós sóit gyűrűzárásnak vetjük alá, majd adott esetben az R⁷ helyén védőcsoportot hordozó termék R⁷ védőcsoportját ismert módon hidrogénatomra cseréljük, és kívánt esetben a szabad bázisokat, illetve savakat sóikká alakítjuk, vagy kívánt esetben a sókból felszabadítjuk a megfelelő bázisokat vagy savakat.

A leírásban feltüntetett képletekben a cefem-váz abszolút konfigurációja a (III) általános képletben bemutatottnak felel meg. Az áttekinthetőség érdekében az imidazolgyűrűben az egyes kettőskötéseket rögzített helyzetben tüntettük fel, megjegyezzük azonban, hogy ezek a vegyületek esetenként tautomerek formájában is létezhetnek. Oltalmi igényünk az ilyen tautomerek előállítására is kiterjed. A cefem-váz ezzel szemben a kettőskötést a 3-as helyzetben rögzítve tartalmazza. Az (I) általános képletű szabad bázisok rendszerint ikerionos szerkezetű vegyületek formájában képződnek.

A találmányunk szerinti eljárás általánosan felhasználható az (I) általános képletnek megfelelő vegyületek előállítására.

A találmányunk szerinti előállított (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói például sósavval, hidrogénbromiddal, foszforsavval, kénsavval, citromsavval vagy maleinsavval képezett sók lehetnek. A bázisokkal képezett sók közül példaként az alkálifém-sókat (így a nátrium- és kálium-sókat), az alkáliföldfém-sókat (így a kalcium- és magnézium-sókat), továbbá a primer, szekunder vagy terciér szerves aminokkal (például trietil-aminnal, prokainnal, dibenzil-aminnal, N,N'-dibenzil-etilén-diaminnal és a cefem-vegyületek sóvá alakításához felhasznált egyéb aminokkal) alkotott sókat említjük meg.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X kénatomot, R² és R³ hidrogénatomot, R¹ pedig 1H-1,2,3-triazol-4-il-tio-metil- vagy acetoxi-metil-csoportot jelent.

A (II) általános képletű vegyületekben R⁶ például –SiR³⁰R³¹R³² vagy –CH₂OSiR³⁰R³¹R³² általános képletű csoportot jelenthet; az utóbbi képletekben R³⁰, R³¹ és R³² egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoport (így metil- vagy terc-butil-csoport), fenilcsoport, fenil-(1–6 szénatomos)-alkilcsoport (így benzilcsoport) lehet. R⁶ továbbá trifenil-metil-csoportot vagy –CH₂OR³³, –COOR³⁴ vagy –CH₂OCOOR³⁵ általános képletű csoportot jelenthet – az utóbbi képletekben R³³ 1–6 szénatomos alkil- (például metil-) vagy 3–10 szénatomos alkoxi-alkil- (így 2-metoxi-etil-) csoportot jelent, R³⁴ 1–6 szénatomos alkilcsoportot vagy –SiR³⁰R³¹R³² álta-

lános képletű csoportot jelent (az utóbbi képletben R^{30} , R^{31} és R^{32} jelentése a fenti), R^{35} pedig 1–6 szénatomos alkil- (így metil- vagy terc-butil-) vagy fenil-(1–6 szénatomos)-alkil- (így benzil-) csoportot képvisel. R^6 továbbá tetrahydro-piran-2-il-, tetrahydro-piran-2-il-oxi-metil-, toluol-p-szulfonil-metil- vagy adott esetben szubsztituált benzil- (például 2,4-dimetoxi-benzil- vagy 4-nitro-benzil-) csoportot is jelenthet.

R^7 hidrogénatomtól eltérő csoportként például terc-butil-, difenil-metil- vagy p-metoxi-benzil-csoportot (ezek a csoportok savas, például hangyasavas vagy trifluor-ecetsavas kezeléssel hasíthatók le), benzil-csoportot, szubsztituált benzilcsoportot, így p-nitro-benzil-csoportot (ezek a csoportok hidrogenolízissel hasíthatók le) vagy 2,2,2-triklór-etil-csoportot jelenthet (az utóbbi csoport ecetsavas közegben cinkkel végzett kezeléssel hasítható le). R^7 továbbá az előbbieknél labilisabb védőcsoportot is jelenthet, amelyek már a találmány szerinti reakció során lehasadnak. Ebben az esetben a védőcsoport utólagos eltávolítására nincs szükség.

A labilis védőcsoportok például triszubsztituált szililcsoportok lehetnek, ahol a szilícium-atomhoz 1–6 szénatomos alkilcsoport (így metil- vagy terc-butil-csoport), fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport kapcsolódhat. A labilis védőcsoportok továbbá a cefem-vegyületek 4-karboxil-csoportjának biológiai prekursorát képező ismert csoportok lehetnek. Az utóbbiak közül példaként a (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXI), (XXII), (XXIII) és (XXIV) általános képletű csoportokat említjük meg – a képletekben R^{36} hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomos alkilcsoportot, R^{37} 1–6 szénatomos alkilcsoportot, R^{38} hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot jelent, t értéke 0 vagy 1, R^{39} 1–6 szénatomos alkil-, fenil- vagy fenil(1–6 szénatomos)-alkil-csoportot jelent, R^{40} hidrogénatomot vagy 1–3 szubsztituens, és pedig halogénatomot vagy nitro-, ciano-, 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos alkiltio-, 1–6 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–6 szénatomos alkán-szulfonil-, 2–6 szénatomos alkoxi-karbonil-, 2–6 szénatomos alkoxi-tio-karbonil-, 2–6 szénatomos alkanol-amino-, fenil-, fenoxi-, fenil-tio-, fenil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, fenoxi-karbonil-, fenil-tio-karbonil- vagy fenoxi-tio-karbonil-csoportot képvisel, R^{41} hidrogénatomot vagy az R^{39} csoport meghatározásánál felsorolt csoportokat jelenti, és R^{42} hidrogénatomot vagy 1–3 szubsztituens, és pedig halogénatomot, 1–6 szénatomos alkilcsoportot vagy 1–6 szénatomos alkoxics csoportot képvisel.

R^6 és R^7 előnyösen egyaránt trialkil-szilil-csoportot, célszerűen trimetil-szilil-csoportot jelent.

A (II) általános képletű vegyületek védett karbonilcsoportot tartalmazó származékai közül példaként a (XXV) általános képletű vegyületeket említjük meg – a képletben X, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése a fenti, R^{43} és R^{44} egymástól függetlenül hidroxilcsoportot, cianocsoportot vagy $-NR^{45}R^{46}$ vagy $-OSiR^{47}R^{48}R^{49}$ általános képletű csoportot jelent (az utóbbi képletekben R^{45} és R^{46} 1–6 szénatomos alkil- /például metil- / vagy fenilcsoportot

jelent, vagy gyűrűvé kapcsolódnak össze, míg R^{47} , R^{48} és R^{49} egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkil- /így metil- vagy terc-butil- /, fenil- /1–6 szénatomos- /alkil- /így benzil- / vagy fenilcsoportot képvisel), vagy R^{43} és R^{44} együtt $R^{50}-ON=$ vagy $R^{41}R^{52}NM=$ általános képletű csoportot alkot (az utóbbi képletekben R^{50} hidroxilcsoportot vagy 1–6 szénatomos alkilcsoportot, így metilcsoportot jelent, míg R^{41} és R^{52} 1–6 szénatomos alkil- /így metil- / vagy fenilcsoportot képvisel), vagy R^{43} hidrogénatomot és ugyanakkor R^{44} nitrocsoportot jelent, vagy R^{43} és R^{44} $A-R^{53}$, illetve $B-R^{54}$ általános képletű csoportot jelent (az utóbbi képletekben A és B oxigénatomot, kénatomot, szulfonilcsoportot vagy $-NH-$ csoportot jelent, míg R^{53} és R^{54} együtt adott esetben egy vagy két 1–6 szénatomos alkil- /például metil- / szubsztituens hordozó etilén- vagy propilén-csoportot alkot, vagy ha A és B oxigénatomot, kénatomot vagy szulfonilcsoportot jelent, R^{53} és R^{54} egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkil- /így metil-, etil- vagy izopropil- /, 1–6 szénatomos alkanol-, fenil- vagy fenil- /1–6 szénatomos- /alkil- /így benzil- / csoportot képvisel). A karbonilcsoport védőcsoportjai továbbá a „Protecting Groups in Organic Chemistry (szerk.: T. W. Greene, kiadó: John Wiley and Sons, New York, 1981) című szakkönyv 114–151. oldalán felsorolt csoportok lehetnek. R^{43} és R^{44} előnyösen egyaránt etoxics csoportot jelent.

A találmány szerinti eljárást előnyösen oldószeres vagy hígítószeres közegben, így acetonitrilben, metilén-kloridban, metilén-klorid és acetonitril elegyében, acetonban vagy hangyasavban, savas katalizátor jelenlétében hajtjuk végre. A savas katalizátor vizes sav, például vizes sósavoldat vagy vizes hidrogén-fluorid lehet, azonban nemviszes savas katalizátorokat, például bór-trifluoridot is felhasználhatunk. Az utóbbi katalizátort rendszerint komplexe, például dietil-éterrel vagy ecetsavval képezett komplexe formájában használjuk fel. Egyes esetekben a gyűrűzárás előtt a kiindulási anyag R^7 védőcsoportját hidrogénatomra kell cserélnünk, illetve az esetlegesen jelenlevő karbonil-védőcsoportot el kell távolítanunk. A védőcsoportok lehasítására alkalmas módszerek az adott védőcsoportok jellegétől függően változnak; ezek a módszerek szakember számára közismertek. A gyűrűzárást rendszerint -20°C és 60°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezzük.

Az R^1 , R^2 , R^3 és R^6 szubsztituens jellegétől függően a (II) általános képletű vegyület (I) általános képletű vegyületté alakulása során esetenként egyes közbenső termékeket azonosíthatunk, sőt el is különböztethetünk. Ezek a közbenső termékek a (XXVI), (XXVII) és (XXVIII) általános képletű vegyületek, továbbá – amennyiben $A-R^{53}$ vagy $B-R^{54}$ általános képletű karbonil-védőcsoportot hordozó (II) általános képletű vegyületekből indultunk ki, ahol az R^{53} és R^{54} csoport nem kapcsolódik össze – a megfelelő, a hidroxilcsoport helyén $-A-R^{53}$ vagy $-B-R^{54}$ csoportot hordozó származékok. A (XXVI) általános képletű közbenső termékek rendszerint viszonylag labilisak, és könnyen átalakulnak (I) általános képletű vegyületekké. A (XXVII) és (XXVIII) általános

képletű közbenső termékek általában stabilabbak a (XXVI) általános képletű vegyületeknél, és esetenként (I) általános képletű vegyületté alakításuk további műveletet igényel. Így például a (XXVIII) általános képletű vegyületek (I) általános képletű vegyületekké alakításához oldószerben, például dimetil-formamidban végzett melegítésre vagy trifluor-ecetsav-anhidrides kezelésre lehet szükség, míg a (XXVII) általános képletű vegyület egyes esetekben szintén csak trifluor-ecetsav-anhidrides kezelés hatására alakul át a kívánt végtermékké. Az R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) és (XXV) általános képletű vegyületek átmeneti közbenső termékeként szintén megjelenhetnek.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagoként felhasznált (II) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy az ismert (XXIX) általános képletű vegyületeket szerves oldószerben, például metilén-kloridban vagy acetonnitrilben, sav, például p-toluol-szulfonsav, metán-szulfonsav, trifluor-metán-szulfonsav, kénsav vagy sósav jelenlétében (XXX) általános képletű vegyületekkel vagy az R^7 csoporttal szomszédos karbonilcsoportot védett formában tartalmazó származékaikkal reagáltatjuk. A (XXX) általános képletű karbodiimideket például úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő tiokarbamidokat (ismert módon előállítható vegyületek) higany(II)-oxidval oxidáljuk (ilyen eljárást ismert a 7. és 8. példa), vagy – R^6 helyén szililcsoportot tartalmazó származékok előállítása esetén – a megfelelő, ismert módon előállított ciánamidokat szilil-kloridokkal reagáltatjuk. Az utóbbi módszert az 1. és 2. példában ismertetjük.

Amennyiben az R^7 helyén trialkil-szilil-csoportot tartalmazó (XXIX) általános képletű vegyületeket a megfelelő szabad sav szililezésével állítjuk elő, egyes esetekben a 7-es helyzetű aminocsoport is szilileződhet. A (II) általános képletű vegyületek előállításához ezeket a bisz-szilil-származékokat is felhasználhatjuk. Az utóbbi esetben a (II) általános képletű vegyületek 7-trialkil-szilil-származékaihoz jutunk, amelyeket a találmány szerinti eljárással ciklizálhatunk.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük. Az NMR-spektrumok jellemző vonalait delta egységekben, tetra-metil-szilán belső standardhoz viszonyítva adtuk meg.

1. példa

157 mg 90 %-os tisztaságú 7-amino-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-tio-metil-cef-3-em-4-karbonsav 5 ml diklór-metánnal készített szuszpenziójához 244 μ l (2 ekvivalens) N-trimetil-szilil-1-trimetil-szilil-oxi-vinil-amint adunk, és az elegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A trimetil-szilil-észter átlátszó oldalt kapjuk. Az oldathoz 130 mg 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-trimetil-szilil-karbodiimidet, majd 45 μ l trifluor-metán-szulfonsav és 1 ml diklór-metán elegyét adjuk. A reakcióelegyet 5 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékként kapott 7-(2 - /2,2 - dietoxi - etil/ - 3 - trimetil - szilil) - guanidino-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-tio-metil-cef-3-em-4-kar-

bonsav-trimetil-szilil-észtert 10 ml acetonnitrilben oldjuk, és az oldathoz 120 μ l 12 n vizes sósavoldatot és 400 μ l vizet adunk. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten tartjuk; ekkor az elegy 7-(4-hidroxi-imidazolin-2-il)-amino- és 7-(imidazol-2-il)-amino-cefem-vegyületet egyaránt tartalmaz. A reakcióelegy pH-ját 2 n vizes nátrium-hidroxid oldattal 4-re állítjuk, és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószert lepároljuk. 358 mg barna, porszerű anyagot kapunk, ami 16 % kívánt 7-(imidazol-2-il)-amino - 3 - (1H - 1,2,3 - triazol - 4 - il) - tio - metil-cef-3-em-4-karbonsavat tartalmaz (a 7-amino-származékra vontakoztatott hozam 33 %). A nyers terméket Dowex q gyantaoszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 0,5 térfogat %-os vizes ecetsav oldatot használunk.

A termék NMR-spektrumának jellemző vonalai (DMSO- d_6): 3,4 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 6,9 (s, 2H), 7,9 (s, 1H), 9,3 (d, 1H) ppm.

A kiindulási anyagként felhasznált 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-trimetil-szilil-karbodiimidet a következőképpen állíthatjuk elő:

5,32 g 2,2 dietoxi-etil-amin 20 ml éterrel készített oldatában keverés és jégűtés közben, 35 perc alatt 2,12 g cián-bromid 20 ml éterrel készített oldatát csepegtetjük. A reagens beadagolása közben fehér csapadék képződik. A kapott szubszenziót további 1 órán át 0 °C-on keverjük, majd szűrjük, és a szűrletből csökkentett nyomáson lepároljuk az oldószert. Szintelen, olajos folyadék formájában 3,47 g 2,2-dietoxi-etil-ciánamidot kapunk.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 1,24 (t, 6H), 3,1 (d, 2H), 3,65 (m, 4H), 4,0 (széles s, 1H), 4,57 (t, 1H) ppm.

5,5 g 2,2-dietoxi-etil-ciánamid 100 ml vízmentes tetrahidro-furánnal készített, 0 °C-os oldatához 6,29 ml trietil-amint és 5,73 ml trimetil-szilil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a kívánt trietil-amin-hidrokloridot nitrogén atmoszférában kiszűrjük, és a szűrletet betöményítjük. A maradékot szén-tetrakloridban felveszük, az oldószert lepároljuk, és a maradékot 80 °C/0,2 Hgmm nyomáson desztilláljuk. 6,5 g 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-(trimetil-szilil)-karbodiimidet kapunk.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 0,219 (s, 9H), 1,244 (t, 6H), 3,256 (d, 2H), 3,486–3,798 (m, 4H), 4,55 (t, 1H) ppm.

2. példa

3,3 g 3-(acetoxi-metil)-7-amino-cef-3-4-karbonsav-terc-butyl-észter, 2,0 g 1–92,2-dietoxi-etil)-3-(terc-butyl-dimetil-szilil)-karbodiimid és 50 ml diklór-metán elegyéhez szobahőmérsékleten, 2 perc alatt 0,89 ml trifluor-metán-szulfonsavat adunk. Az oldószert lepároljuk, a maradékként kapott 3-(acetoxi-metil) - 7 - (2 - /2,2 - dietoxi - etil/ - 3 - /terc - butil - dimetil - szilil/) - guanidino - cef - 3 - em - 4 - karbonsav-terc-butyl-észtert 50 ml acetonnitrilben oldjuk, és az oldathoz 0,8 ml 50 súly/térf. %-os vizes hidrogén-fluorid oldatot adunk. Az elegyet 15 percig szobahő-

mérsékleten tartjuk, majd 1,0 ml 12 n vizes sósavoldatot adunk hozzá, és 1,5 órán át szobahőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet bepároljuk, és a maradékot étterrel eldörzsöljük. Porszerű terméként 3-(acetoxi-metil)-7-(imidazol-2-il)-amino-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butyl-észter kapunk sókeverék formájában. A porszerű maradékot 5 ml trifluor-ecetsavban oldjuk, és az oldatot 15 percig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószert lepároljuk, a maradékot étterrel eldörzsöljük, majd a kapott anyagot (hozam: a 7-amino-vegyületre vonatkoztatva 41 %) acetátformájú Dowex 1 gyantán kromatografáljuk. Eluálószerként 0,1 térfogat %-os vizes ecetsav oldatot használunk. A 3-(acetoxi-metil)-7-(imidazol-2-il)-amino-cef-3-em-4-karbonsavat a 7-amino-vegyületre vonatkoztatva 34 %-os hozammal kapjuk.

NMR-spektrum vonalai (DMS- d_6): 2,1 (s, 3H), 3,45 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,1 (s, 2H), 9,4 (d, 1H) ppm.

A kiindulási anyagként felhasznált 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-(terc-butyl-dimetil-szilil)-karbodiimidet az 1. példa utolsó részében ismertetett eljárással állíthatjuk elő, azzal a különbséggel, hogy trimetil-szilil-klorid helyett terc-butyl-dimetil-szilil-kloridot használunk fel. A terméket nem desztilláljuk.

NMR-spektrum vonalai (CCl₄): 0,25 (s, 6H), 1,05 (s, 9H), 1,3 (t, 6H), 3,25 (d, 2H), 3,4–3,9 (m, 4H), 4,55 (t, 1H) ppm.

3. példa

136 mg 3-(acetoxi-metil)-7-amino-cef-3-em-4-karbonsav 10 ml diklór-metánnal készített szuszpenzió-jához 122 μ l N-trimetil-szilil-1-(trimetil-szilil-oxi)-vinil-amint adunk, és az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A trimetil-szilil-észter oldatát kapjuk. Az oldathoz 150 mg 1-(2,2-dietoxi-3-til)-3-(terc-butyl-dimetil-szilil)-karbodiimidet, majd 45 μ l trifluor-metán-szulfonsav 1 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát adjuk, az elegyet 5 percig keverjük, végül az oldószert lepároljuk. A maradék-ként kapott 3-(acetoxi-metil)-7-(2,2-dietoxi-etil)-3-/terc-butyl-dimetil-szilil/-guanidino-cef-3-em-4-karbonsav-trimetil-szilil-észter 5 ml acetonitrilben oldjuk, és az oldathoz 40 μ l 50 súly/térfogat %-os vizes hidrogén-fluorid oldatot és 40 μ l 12 n vizes sósavoldatot adunk. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd az oldat pH-ját vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal 4-re állítjuk, és további 18 órán át állni hagyjuk. Az oldószert lepároljuk, és a kapott terméket (a 7-amino-vegyületre vonatkoztatott hozam: 53 %) tisztítjuk. 3-(Acetoxi-metil)-7-(imidazol-2-il)-amino-cef-3-em-4-karbonsavat kapunk, amelynek NMR-spektruma megegyezik a 2. példa szerint előállított vegyületével.

4. példa

Az 1. példában közöltek szerint járunk el, azonban 3-(acetoxi-metil)-7-amino-cef-3-em-4-karbonsavból indulunk ki. 3-(Acetoxi-metil)-7-imidazol-2-il)-amino-

cef-3-em-4-karbonsavat kapunk a 7-amino-vegyületre vonatkoztatva 50 %-os hozammal. Ez a termék azonos a 2. példa szerint előállított vegyülettel.

5. példa

164 mg 3-(acetoxi-metil)-7-amino-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butyl-észter vízmentes diklór-metánnal készített oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben 0,5 ml 1 mólos diklór-metános p-toluol-szulfonsavoldatot (az oldat vízmentes p-toluol-szulfonsavat tartalmaz), majd 125 μ l 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-(trimetil-szilil-karbodiimidet adunk. Az elegyet 10 percig keverjük, majd az oldószert lepároljuk. A maradék-ként kapott 3-(acetoxi-metil)-7-(2,2-dietoxi-etil)-3-/trimetil-szilil/-guanidino-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butyl-észter acetonitrilben oldjuk, és az oldathoz 42 μ l 12 n vizes sósavoldatot adunk. Az elegyet 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert lepároljuk. A maradék-ként kapott 3-(acetoxi-metil)-7-(imidazol-2-il)-amino-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butyl-észterhez trifluor-ecetsavat adunk, és az elegyet 15 percig keverjük. Az oldószert lepároljuk, a maradékot minimális mennyiségű diklór-metánban oldjuk, és a terméket étterrel kicsapjuk az oldatból. A csapadékot diklór-metán és metanol elegyében oldjuk, és az oldószert lepároljuk. 262 mg 42 %-os tisztaságú 3-(acetoxi-metil)-7-(imidazol-2-il)-amino-cef-3-em-4-karbonsavat kapunk. A termék azonos a 2. példa szerint előállított vegyülettel. A terméket a 7-amino-származékokra vonatkoztatva 65 %-os hozammal kapjuk.

6. példa

Az 5. példában közöltek szerint járunk el, azonban 3-(acetoxi-metil)-7-amino-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butyl-észter helyett a megfelelő difenil-metil-észterből indulunk ki. A terméket a 7-amino-vegyületre vonatkoztatva 62 %-os hozammal kapjuk.

7. példa

306 mg 7-amino-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butyl-észter-hidroklorid, 200 mg 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-(metoxi-metil)-karbodiimid és 15 ml acetonitril elegyét a hidroklorid só feloldódásáig (30 percig) keverjük. Az így kapott, 7-(2,2-dietoxi-etil)-3-/metoxi-metil/-guanidino-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butyl-észter tartalmazó oldathoz 1,5 ml 2 n vizes sósavoldatot adunk, és az elegyet 18 órán át állni hagyjuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként 96:4:2 térfogatarányú diklór-metán:metanol:ecetsav elegyet használunk. 7-(5-Hidroxi-1-metoxi-metil-imidazolin-2-il)-amino-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butyl-észter kapunk diasztereoizomerek elegye formájában. 20 mg így kapott terméket 1,0 ml dimetil-formamidban oldunk, és az oldatot 15 percig 90 °C-on tartjuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot pre-

paratív vékonyréteggromatográfiás úton tisztítjuk. Adsorbensként szilikagél, eluálószerként 85:15:5 térfogatarányú diklór-metán:metanol:ecetsav elegyet használunk fel. 2 mg 3-metil-7-(imidazol-2-il)-amino-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butil-észtert és 3 mg 3-metil-7-(1-metoxi-metil-imidazol-2-il)-amino-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butil-észtert kapunk. A kapott termékeket trifluor-ecetsavval kezelve a megfelelő szabad savakká alakítjuk.

A 3-metil-7-(imidazol-2-il)-amino-cef-3-em-4-karbonsav NMR-spektrumának vonalai (DMS- d_6): 2,075 (s, 3H), 3,48 (dd, 2H), 5,13 (d, 1H), 5,5 (q, 1H), 7,07 (s, 2H), 9,45 (d, 1H) ppm.

A kiindulási anyagként felhasznált 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-metoxi-metil-karbodiimidet a következőképpen állíthatjuk elő:

23,4 g nátrium-izo-tio-cianát 100 ml acetonnal készített oldatába 16 ml klór-metil-metil-étert csepegtetünk. 15 perc elteltével a kapott szuszpenziót szűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot éterben felvesszük. Az oldatot szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. 11 g metoxi-metil-izo-tio-cianátot kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

8 g, a fentiek szerint kapott izo-tio-cianát 100 ml diklór-metánnal készített oldatába keverés közben, szobahőmérsékleten 11,6 ml 2,2-dietoxi-etil-amin 100 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük. 1 óra elteltével az oldószert lepároljuk, és a maradékot 200 g szilikagélén kromatografáljuk. Eluálószerként 95:5 térfogatarányú diklór-metán:metanol elegyet használunk. Olajos anyag formájában 16 g 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-(metoxi-metil)-tio-karbamidot kapunk; a termék állás közben kristályosodik.

16 g, a fentiek szerint kapott tio-karbamid, 58 g higany (II)-oxid, 20 mg kén és 200 ml aceton elegyét 1,5 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk. A szuszpenziót magnézium-szulfáton keresztül szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot rövid kolonnán, 170 °C-on, 0,2 Hgmm nyomáson desztilláljuk. 8,5 g 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-(metoxi-metil)-karbodiimidet kapunk.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 1,2 (t, 6H), 3,2–3,8 (m, 8H), 3,4 (s, 3H), 4,55 (t, H), 4,65 (s, 2H) ppm.

8. példa

810 mg 7-amino-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butil-észter és 726 mg 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-(tetrahidropiran-2-il)-karbodiimid 8 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatába szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában, 30 perc alatt 1,5 ml 2 n éteres hidrogén-klorid oldat és 4 ml diklór-metán elegyét csepegtetjük. Az elegyet további 30 percig állni hagyjuk, majd az oldószert lepároljuk. 1,7 g így kapott 7-(2 - /2,2 - dietoxi - etil) - 3 - /tetrahidro - piran - 2 - il)-guanidino-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butil-észtert 8 ml acetonitrilben oldunk az oldathoz 1 ml 3 n vizes sósavoldatot adunk, az elegyet 2 órán át 50 °C-on tartjuk, majd 30 °C-on bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként 89:10:1 térfogatarányú diklór-metán:metanol:ecet-

sav elegyet használunk. A terméket diklór-metános oldatából éterrel csapjuk ki. 900 mg 3-metil-7-(5-hidroxi - 1 - /tetrahidro - piran - 2 - il) - imidazolin - 2 - il)-amino-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butil-észtert kapunk diasztereoizomerek elegye formájában. A kapott terméket trifluor-ecetsav-anhidridben oldjuk, az oldatot 6 órán át szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában állni hagyjuk, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot szilikagélén végzett kromatografálással tisztítjuk. A kapott 3-metil-7-(imidazol-2-il)-amino-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butil-észterből trifluor-ecetsavas kezeléssel szabadítjuk fel a savat. 3-Metil - 7 - (imidazol - 2 - il) - amino - cef - 3 - em - 4-karbonsavat kapunk; a termék azonos a 7. példa szerint előállított vegyülettel.

A kiindulási anyagként felhasznált 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-karbodiimidet a következőképpen állíthatjuk elő:

17,64 g dihidro-pirán 50 ml benzollal készített oldatába hűtés közben 0,21 mól izo-tio-ciánsav 100 ml benzollal készített oldatát csepegtetjük. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd szűrjük, és a szűrletből lepároljuk az oldószert. Sárga, olajos anyagként 30 g tetrahidro-piran-2-izo-tio-cianátot kapunk.

4,4 g így kapott olajos anyagot 40 ml éterben oldunk, és az oldatot keverés és hűtés közben, nitrogén atmoszférában 4,4 ml amino-acetaldehid-dietyl-acetál 40 ml éterrel készített oldatához adjuk. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A maradékot petroléterrel (fp.: 40–60 °C) eldörzsöljük. 7,5 g 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-tio-karbamidot kapunk; op.: 61–62 °C.

4,6 g így kapott tiokarbamid 100 ml benzollal készített oldatához keverés közben 14,43 g higany-(II)-oxidot és 100 mg kén adunk. Az elegyet 15 órán át melegítjük, majd lehűtjük, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. 1-(2,2-Dietoxi-etil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-karbodiimidet kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

9. példa

5,44 g 7-amino-3-(acetoxi-metil)-cef-3-em-4-karbonsav és 25 ml acetonitril elegyéhez szobahőmérsékleten (22–24 °C-on), argon atmoszférában, keverés közben 2 perc alatt 4,93 ml N-trimetil-szilil-1-(trimetil-szilil-oxi)-vinil-amint adunk, majd az elegyet 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott átlátszó, narancsvörös oldathoz jégűtés közben, 2 perc alatt 4,6 g 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-(trimetil-szilil)-karbodiimidet, majd 13 perc alatt 1,06 ml tömény kénsavat adunk. A reagensek beadagolása közben az elegy hőmérsékletét 7 °C alatti értéken tartjuk. Az oldatot 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd újabb 0,46 g 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-(trimetil-szilil)-karbodiimidet és 95 µl tömény kénsavat adunk hozzá 3 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten. Az elegyet ismét 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd újabb 0,46 g 1-(2,2-dietoxi-etil)-3-(trimetil-szilil)-karbodiimidet és 95 µl tömény

kénsavat adunk hozzá. A képződött aranyászárda oldatot 1 órán át 0 °C-on, majd 2 napig argon atmoszférában -20 °C-on tartjuk. Ezután a kapott, 3-(acetoxi - metil) - 7 - (2 - /2,2 - dietoxi - etil/ - 3 - /trimetil - szilil/) - guanidino - cef - 3 - em - 4 - karbonsav-trimetil-szilil-észter tartalmazó oldathoz keverés és jégűtés közben, 6 perc alatt 7,3 ml 40 súly %-os bórtitruorid-ecetsav komplexet adunk. A reagens beadagolása közben az elegy hőmérsékletét 5 °C-nál alacsonyabb értéken tartjuk. Az elegyet 7,5 órán át 0-1 °C-on tartjuk, majd 18 órán át argon atmoszférában -20 °C-on tároljuk. Az oldatot 100 ml jégűtés vízzel hígítjuk (az elegy hőmérsékletét 5 °C-nál alacsonyabb értéken tartjuk), majd 60 ml és kétszer 40 ml hideg diklor-metánnal extraháljuk. A vizes fázist 100 ml jégűtés vízzel hígítjuk, és a vizes oldat pH-ját 10 ml 9 n vizes nátrium-hidroxid oldattal 4-re állítjuk. A kapott oldatot ionmentes vízzel átítatott 160 ml Diaion HP-20 gyantaoszlop tetejére visszük fel. A gyantaoszlopot 160 ml vízzel mossuk, majd a terméket 20:80 térfogatarányú acetonitril:víz eleggyel eluáljuk. A termékben dús eluátumfrakciót (kb. 110 ml) 1 órán át szobahőmérsékleten tartjuk; az oldatból finom, színtelen tűkristályok válnak ki. Az elegyet 2 napig 0 °C-on tartjuk, majd a kivált szilárd anyagot leszűrjük, kétszer 5 ml hideg acetonitril-lel mossuk, és vákuumban szárítjuk. 3,94 g 3-(acetoxi-metil)-7-(imidazol-2-il)-amino-cef-3-em-4-karbonsavat kapunk; a termék nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálat alapján 88,5 %-os tisztaságú, és 9,7 % vizet tartalmaz.

10. példa

A 4., 5. vagy 6. példában ismertetett eljárással állítjuk elő az I. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket (a képletben R² és R³ hidrogén-atomot jelent) a megfelelő 3-(szubsztituált)-7-amino-cef-3-em-4-karbonsav-trimetil-szilil-, terc-butil- vagy -difenil-metil-észterekből kiindulva.

I. táblázat

R ¹	X	Megjegyzés
(XXXI) képletű csoport	S	1.
(XXXII) képletű csoport	S	2.
(XXXIII) képletű csoport	S	3.
(XXXIV) képletű csoport	S	4.
(XXXV) képletű csoport	S	5.
(XXXVI) képletű csoport	S	6.
(XXXVII) képletű csoport	S	7.
(XXXVIII) képletű csoport	S	8.
(XXXIX) képletű csoport	S	9.
(XL) képletű csoport	S	10.
(XLI) képletű csoport	S	11.
(XLII) képletű csoport	S	12.
(XLIII) képletű csoport	S	13.
(XLIV) képletű csoport	S	14.
-CH ₂ OCH ₃	S	15.

I. táblázat folytatása

R ¹	X	Megjegyzés
5	-CH ₂ OCOC ₆ H ₅	S 16.
	-H	S 17.
	(XLV) képletű csoport	S 18.
10	(XLVI) képletű csoport	S 19.
	-CH ₂ N ₃	S 20.
	-CH ₂ NH ₂	S 21.
	-CH ₂ NHCOCH ₃	S 22.
	-Cl	S 23.
15	(XLVII) képletű csoport	S 24.
	(XLVIII) képletű csoport	S 25.
	(XLIX) képletű csoport	S 26.
	(L) képletű csoport	S 27.
	(LI) képletű csoport	S 28.
20	(LII) képletű csoport	S 29.
	-CH ₂ OH	S 30.
	-CH ₂ OCONH ₂	S 31.
	(LIII) képletű csoport	S 32.
	(LIV) képletű csoport	S 33.
25	(LV) képletű csoport	S 34.
	(LVI) képletű csoport	S 35.
	(LVII) képletű csoport	S 36.
	-CH ₂ OCOCH ₃	S-O 37.
	-Cl	S-O 38.
30	-CH ₂ OCOCH ₃	S-O 39.

Megjegyzések az I. táblázathoz:

- 35 1. NMR-spektrum vonalai (D₂O): 3,1 (s, 6H), 3,6-4,0 (m, 4H), 4,2 (m, 2H), 4,9 (m, 2H), 5,3-5,5 (2d, 2H), 6,9 (s, 2H) ppm.
2. Op.: 12-125 °C. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆): 3,7 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 7,0 (s, 2H), 9,4 (d, 1H) ppm.
- 40 3. Op.: 140-145 °C. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₃): 2,6 (s, 3H), 3,4 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 6,9 (s, 2H), 9,2 (s, 1H) ppm.
- 45 4. Op.: 175-180 °C. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 3,5 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 7,0 (s, 2H), 7,2-8,0 (m, 3H) ppm.
- 50 5. NMR-spektrum vonalai (CD₃OD+D₂O): 3,65 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,5 (dd, 1H), 7,0 (s, 2H) ppm.
- 55 6. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 3,52 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,6 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,83 (s, 2H), 9,49 (s, 1H) ppm.
7. A dihidrát NMR-spektrumának vonalai (C₂O+CF₃COOD): 3,3 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,93 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,25 (d, 1H) ppm.
- 60 8. A p-toluol-szulfonát NMR-spektrumának vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 2,32 (s, 3H), 3,64 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,46 (d, 1H),
- 65

5,05 (s, 2H), 5,17 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,54 (d, 2H) ppm.

9. Op.: 244 °C. NMR-spektrum vonalai (D₂O+CF₃COOD): 3,303 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 6,32 (s, 2H) ppm.

10. A termék hidratja 219–220 °C-on olvad bomlás közben. A hidrat NMR-spektrumának vonalai (D₂O+CF₃COOD): 1,5 (d, 6H), 3,6 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,2 (s, 2H), 4,6–5,1 (m, 1H), 5,48 (d, 1H), 6,82 (s, 2H) ppm.

11. NMR-spektrum vonalai (D₂O+CF₃COOC): 3,35 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,0 (q, 2H), 5,26 (d, 1H), 6,65 (s, 2H) ppm.

12. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 2,05 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 4,36 (széles s, 2H), 4,51 (t, 2H), 5,09 (d, 1H), 5,52 (d, 12H), 6,82 (s, 2H) ppm.

13. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 3,47 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 5,13 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,81 (s, 2H), 8,88 (s, 1H) ppm.

14. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆): 3,3 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,7 (m, 1H), 6,9 (s, 2H) ppm.

15. A trifluor-acetát-só NMR-spektrumának vonalai (DMSO-d₆): 3,2 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 4,2 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,9 (d, 2H) ppm.

16. A trifluor-acetát-só NMR-spektrumának vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 3,6 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,4–8,1 (m, 5H) ppm.

17. A trifluor-acetát-só NMR-spektrumának vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 3,65 (s, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 7,0 (s, 2H) ppm.

18. A trifluor-acetát-só NMR-spektrumának vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 2,8 (s, 3H), 3,7 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 7,0 (s, 2H) ppm.

19. A trifluor-acetát-só NMR-spektrumának vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 3,5 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 6,8 (s, 2H) ppm.

20. A 20 % delta-2 izomert tartalmazó trifluor-acetát-só NMR-spektrumának vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 3,55 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 7,0 (s, 2H) ppm.

21. A 30 % delta-2 izomert tartalmazó bisz(trifluor-acetát)-só NMR-spektrumának vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 3,2–3,8 (m, 4H), 5,05 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,9 (s, 2H) ppm.

22. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 1,0 (s, 3H), 3,3 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 8,2 (s, 3H) ppm.

23. A hidroklorid-só NMR-spektrumának vonalai (CF₃COOD): 3,6 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 5,4 (s, 1H), 5,6 (s, 1H), 6,85 (s, 2H) ppm.

24. A hidroklorid-só NMR-spektrumának vonalai

(DMSO-d₆): 3,8 (s, 2H), 4,35 (q, 2H), 5,15 (q, 2H), 7,08 (s, 2H), 9,11 (s, 1H) ppm.

25. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CF₃COOD): 3,2 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,7 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 7,05 (s, 2H) ppm.

26. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CF₃COOD): 2,65 (s, 3H), 3,45–4,0 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 6,9 (s, 2H) ppm.

27. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆): 3,6 (s, 2H), 3,8–4,1 (m, 2H), 5,05 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,8–8,1 (m, 3H) ppm.

28. NMR-spektrum vonalai (D₂O+CF₃COOD): 3,95 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 5,0 (széles, 2H), 5,52 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,2 (s, 2H), 9,0–9,3 (m, 2H) ppm.

29. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CH₃COOH): 3,35–3,85 (m, 2H), 3,65–4,15 (m, 2H), 4,0 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,35 (széles, 1H), 7,0 (s, 2H) ppm.

30. NMR-spektrum vonalai (D₂O+piridin): 3,34 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,65 (d, 2H) ppm.

31. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 3,56 (q, 2H), 4,8 (q, 2H), 5,18 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,96 (s, 1H) ppm.

32. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 3,46 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,17 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,84 (s, 2H), 8,69 (s, 1H) ppm.

33. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 1,71 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,7 (t, 3H), 3,44 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 6,8 (s, 2H) ppm.

34. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 3,46 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 8,228 (dd, 1H), 7,05–7,69 (3H) ppm.

35. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 2,13 (s, 3H), 3,41 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 6,17 (s, 2H) ppm.

36. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 3,62 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,75 (s, 2H) ppm.

37. β-Konfigurációjú S–O csoportot tartalmaz. A trifluor-acetát-só NMR-spektrumának vonalai (CD₃COOD): 2,0 (s, 3H), 3,44 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 6,87 (s, 2H) ppm.

38. Az 1-helyzetben α- és β-izomerek elegye. NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆+CF₃COOD): 4,0 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,95 és 5,1 (d, 1H), 5,7 és 5,8 (d, 1H), 7,05 (s, 2H) ppm.

39. α-Konfigurációjú S–O csoportot tartalmaz. A p-toluol-szulfonát-só NMR-spektrumának vonalai (DMSO-d₆+CD₃COOD): 2,05 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,65 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,505 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,3 (q, 4H) ppm.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű cef-3-em-4-karbonsav-származékok – a képletben

X kénatomot vagy $>SO$ csoportot jelent;
 R^1 jelentése hidrogénatom, klóratom, metilcsoport, acetoxi-metil-csoport, metoxi-metil-csoport, hidroximetil-csoport, azido-metil-csoport, amino-metil-csoport, benzil-oxi-metil-csoport, acetyl-amino-metil-csoport, karbamil-oxi-metil-csoport, 2-(1-metil-tetrazol-5-il-tio)-transz-vinil-csoport, 1-metil-1H-tetrazol-5-il-tio-metil-csoport, 1-karboxi-metil-1H-tetrazol-5-il-tio-metil-csoport, 1-(2-dimetil-amino)-etil-1H-tetrazol-5-il-tio-metil-csoport, 1-szulfó-metil-1H-tetrazol-5-il-tio-metil-csoport, 1-izopropil-1H-tetrazol-5-il-tio-metil-csoport, 1-(2,2-trifluor-etil)-1H-tetrazol-5-il-tio-metil-csoport, 1-(2-metil-tio-etil)-1H-tetrazol-5-il-tio-metil-csoport, 1,3,4-tiadiazol-2-il-tio-metil-csoport, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tio-metil-csoport, 1,2,3-tiadiazol-5-il-tio-metil-csoport, 1H-1,2,3-triazol-4-il-tio-metil-csoport, 5-(trifluor-metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio-metil-csoport, 2-tiazol-2-il-tio-metil-csoport, 2-karboxi-fenil-tio-metil-csoport, (6-/karboxi-metil/-7-hidroxi-pirrol[1,2-b]piridazin-2-il)-tio-metil-csoport, 2-(metil-tio)-1,3,4-tiadiazol-5-il-tio-metil-csoport, 2-merkaptó-1,3,4-tiadiazol-5-il-tio-metil-csoport, 2-(acetyl-amino)-1,3,4-tiadiazol-5-il-tio-metil-csoport, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tio-metil-csoport, 2-(szulfó-metil)-1,3,4-oxidiazol-5-il-tio-metil-csoport, 4-metil-5-(3-karboxi-propil)-tiazol-2-il-tio-metil-csoport, 2H-2-metil-1,2,3-triazol-4-il-tio-metil-csoport, 1H-1,2,4-triazol-2-il-tio-metil-csoport, 4,5-dihidro-6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il-tio-metil-csoport, 2,5-dihidro-6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il-tio-metil-csoport, 1-oxido-pirid-2-il-tio-metil-csoport, imidazo[4,5-b]pirid-2-il-tio-metil-csoport vagy imidazo[4,5-d]pirimidin-2-il-tio-metil-csoport;

R^2 hidrogénatomot jelent és

R^3 hidrogénatomot jelent –

és gyógyászati lag alkalmazható, savakkal vagy bázisokkal képezett additív sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben X és R^1 jelentése a fenti, R^4 és R^5 az R^2 és R^3 jelentésénél felsorolt csoportokat jelenti, R^6 nitrogénatomhoz kapcsolódó védőcsoportot jelent, és R^7 hidrogénatomot vagy a cefem-vegyületek karboxilcsoportjára felvihető bármilyen ismert védőcsoportot jelent – vagy védett karbonilcsoportot tartalmazó származékát vagy savadditív sóját szerves oldószerben, katalizátor – előnyösen savas katalizátor – jelenlétében gyűrűzársnak vetünk alá, majd adott esetben az R^7 helyén védőcsoportot hordozó termék védőcsoportját ismert módon hidrogénatomra cseréljük, illetve kívánt esetben a szabad bázisokat vagy savakat sóikká alakítjuk, vagy kívánt esetben a sókból felszabadítjuk a megfelelő bázisokat vagy savakat.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás R^1 helyén 1H-

1,2,3-triazol-4-il-tio-metil- vagy acetoxi-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben R^1 jelentése a jelen igénypont tárgyi körében megadott és R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű vegyületekből indulunk ki, amelyek képletében

R^6 jelentése $-SiR^{30}R^{31}R^{32}$ vagy $-CH_2OSiR^{30}R^{32}$ általános képletű csoport (az utóbbi képletekben R^{30} , R^{31} és R^{32} egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoportot (így metil- vagy terc-butil-csoportot), fenilcsoportot, fenil-1–6 szénatomos/alkilcsoportot (így benzilcsoportot) jelent, $-CH_2OR^{33}$, $-COOR^{34}$ vagy $-CH_2OCOOR^{35}$ általános képletű csoport (az utóbbi képletekben R^{33} 1–6 szénatomos alkil- (például metil-) vagy 3–10 szénatomos alkoxi-alkil- (így 2-metoxi-etil-) csoportot jelent, R^{34} 1–6 szénatomos alkilcsoportot vagy $-SiR^{30}R^{31}R^{32}$ általános képletű csoportot jelent, és ebben a képletben R^{30} , R^{31} és R^{32} jelentése a fenti, R^{35} pedig 1–6 szénatomos alkil- (így metil- vagy terc-butil-) vagy fenil-/1–6 szénatomos alkil- (így benzil-) csoportot képvisel, vagy trifenil-metil-, tetrahidro-piran-2-il-, tetrahidro-piran-2-il-oxi-metil-, toluol-p-szulfonil-metil- vagy adott esetben szubsztituált benzil- (például 2,4-dimetoxi-benzil- vagy 4-nitro-benzil-) csoport, és

R^7 jelentése hidrogénatom, terc-butil-, difenil-metil-, p-metoxi-benzil-, benzil-, p-nitro-benzil- vagy 2,2,2-triklór-etil-csoport, vagy triszubsztituált szilil-csoport, ahol a szilíciumatomhoz 1–6 szénatomos alkilcsoport (így metil vagy terc-butil-csoport), fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport kapcsolódhat, vagy

(XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXI), (XXII), (XXIII) vagy (XXIV) általános képletű csoport, és az utóbbi képletekben

R^{36} hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomos alkilcsoportot,

R^{37} 1–6 szénatomos alkilcsoportot,

R^{38} hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomos alkil-, fenil-(1–6 szénatomos alkil-) vagy 2–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot jelent, t értéke 0 vagy 1,

R^{39} 1–6 szénatomos alkil-, fenil- vagy fenil-(1–6 szénatomos)-alkil-csoportot jelent,

R^{40} hidrogénatomot vagy 1–3 szubsztituenst, és pedig halogénatomot vagy nitro-, ciano-, 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos alkil-tio-, 1–6 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–6 szénatomos alkán-szulfonil-, 2–6 szénatomos alkoxi-karbonil-, 2–6 szénato-

mos alkoxi-tio-karbonil-, 2–6 szénatomos alkanol-amino-, fenil-, fenoxi-, fenil-tio-, fenil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, fenoxi-karbonil-, fenil-tio-karbonil- vagy fenoxi-tio-karbonil-csoportot képvisel,

R^{41} hidrogénatomot vagy az R^{39} csoport meghatározásánál felsorolt csoportokat jelenti, és

R^{42} hidrogénatomot vagy 1–3 szubsztituenst, és pedig halogénatomot, 1–6 szénatomos alkil-csoportot vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoportot képvisel, és

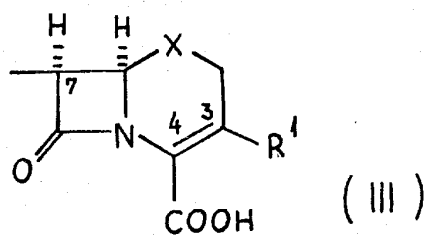
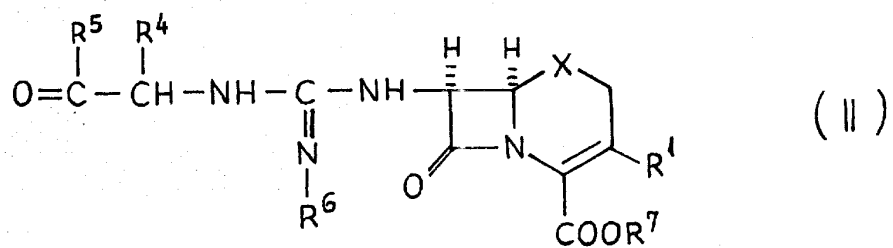
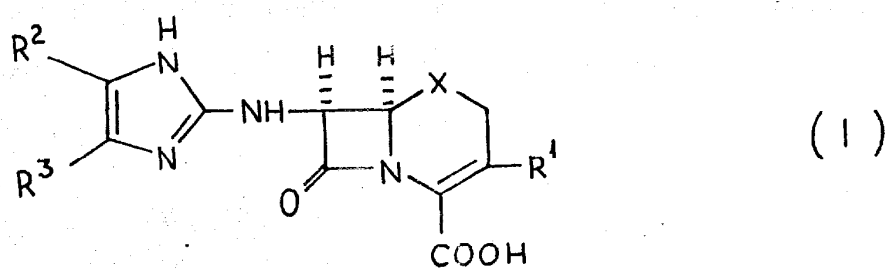
R^1 , R^4 és R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott.

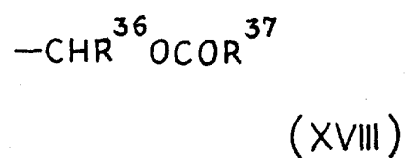
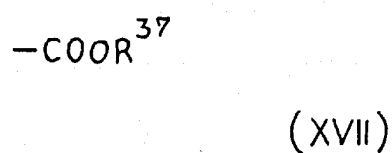
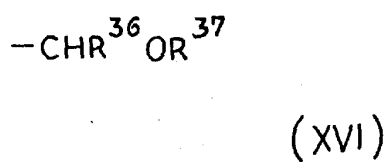
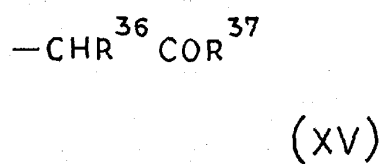
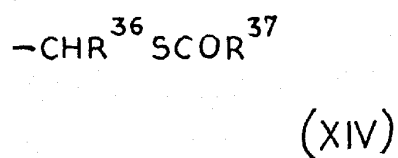
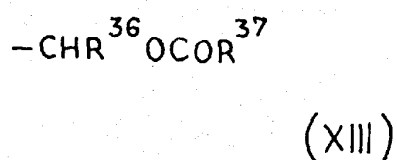
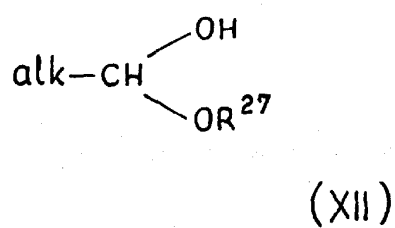
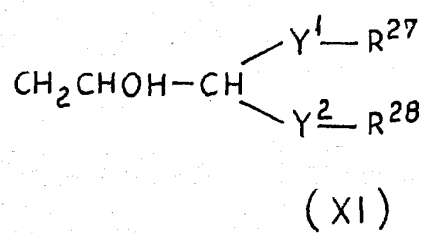
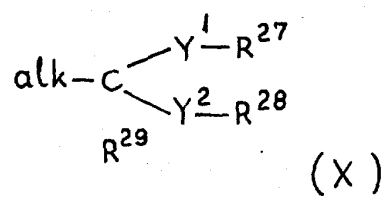
4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyületeket védett karbonilcsoportot tartalmazó, (XXV) általános képletű származékaik formájában használjuk fel – a képletben X, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése az 1. igénypontban megadott, R^{43} és R^{44} egymástól függetlenül hidroxilcsoportot, cianocsoportot vagy $-NR^{45}R^{46}$ vagy $-OSiR^{47}R^{48}R^{49}$ általános képletű csoportot jelent (az utóbbi képletekben R^{45} és R^{46} 1–6 szénatomos alkil- /például metil- / vagy fenilcsoportot jelent, vagy gyűrűvé kapcsolódnak össze, míg R^{47} , R^{48} és R^{49} egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkil- /így metil- vagy terc-butil-, fenil-/1–6 szénatomos/

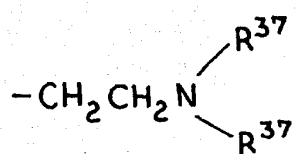
alkil- /így benzil- / vagy fenilcsoportot képvisel), vagy R^{43} és R^{44} együtt $R^{50}-ON=$ vagy $R^{51}R^{52}NN=$ általános képletű csoportot alkot (az utóbbi képletekben R^{50} hidroxilcsoportot vagy 1–6 szénatomos alkil-csoportot, így metilcsoportot jelent, míg R^{51} és R^{52} 1–6 szénatomos alkil- /így metil- / vagy fenilcsoportot képvisel), vagy R^{43} hidrogénatomot és ugyanakkor R^{44} nitrocsoportot jelent, vagy R^{43} és R^{44} A- R^{53} , illetve B- R^{54} általános képletű csoportot jelent (az utóbbi képletekben A és B oxigénatomot, kénatomot, szulfonilcsoportot vagy $-NH-$ csoportot jelent, míg R^{53} és R^{54} együtt adott esetben egy vagy két 1–6 szénatomos alkil- /például metil- / szubsztituenst hordozó etilén- vagy propilén-csoportot alkot, vagy ha A és B oxigénatomot, kénatomot vagy szulfonilcsoportot jelent, R^{53} és R^{54} egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkil- /így metil-, etil- vagy izopropil-, 1–6 szénatomos alkanol-, fenil- vagy fenil-/1–6 szénatomos/alkil- /így benzil- / csoportot képvisel).

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (XXV) általános képletű vegyületekből indulunk ki, amelyek képletében R^6 és R^7 egyaránt trimetil-szilil-csoportot, R^{43} és R^{44} pedig egyaránt etoxicsoportot jelent, míg X, R^1 , R^4 és R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott.

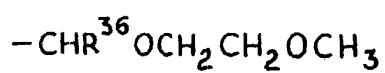
7 db rajz



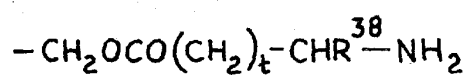




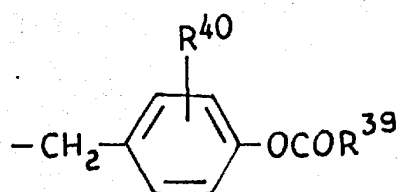
(XIX)



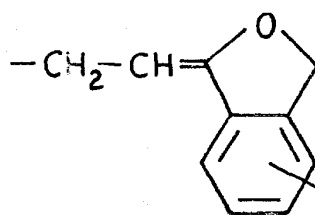
(XX)



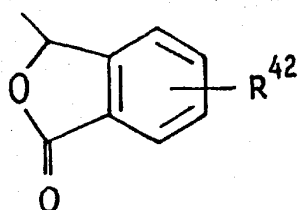
(XXI)



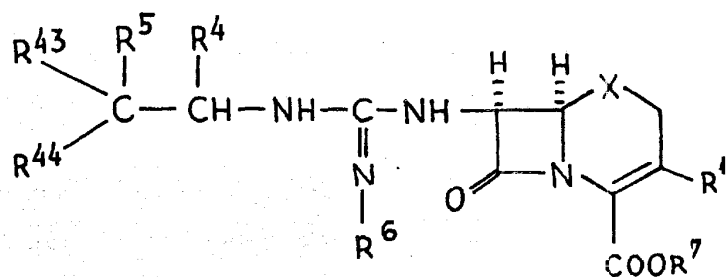
(XXII)



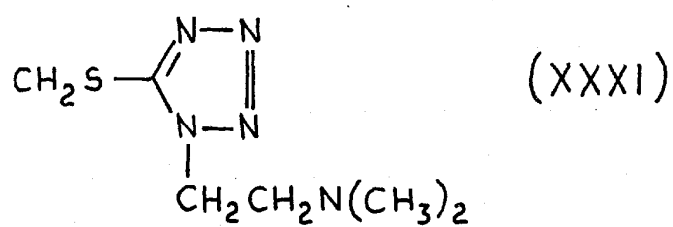
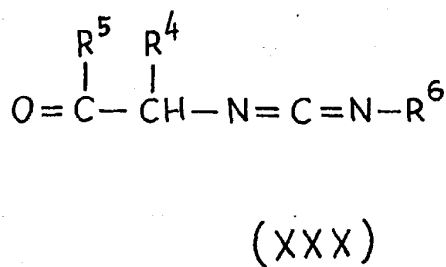
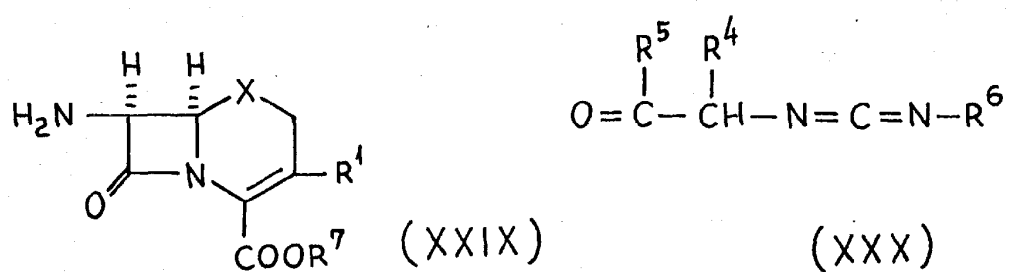
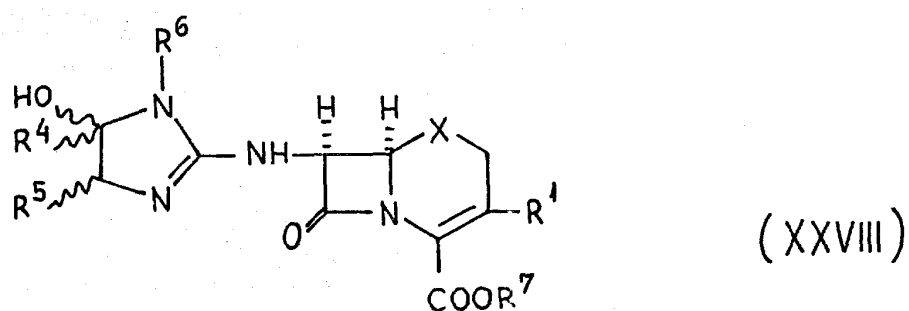
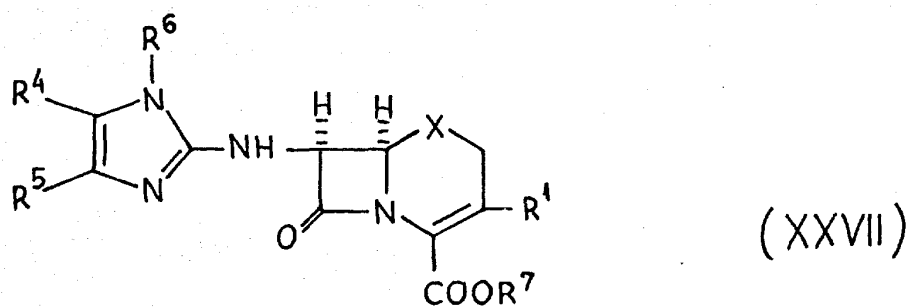
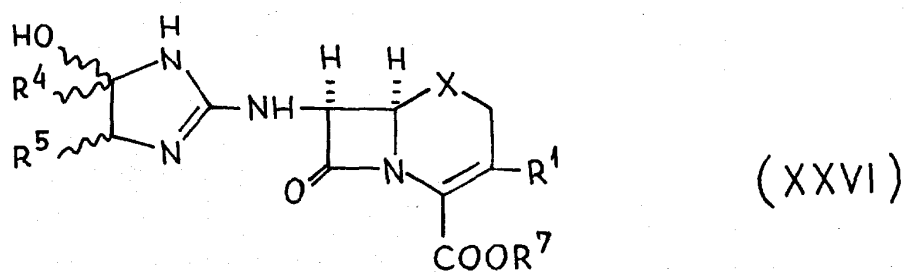
(XXIII)

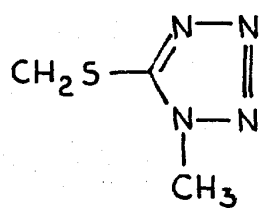


(XXIV)

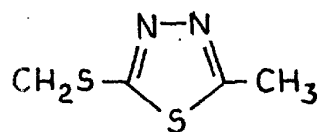


(XXV)

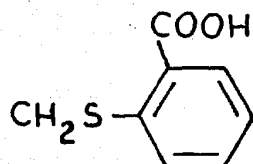




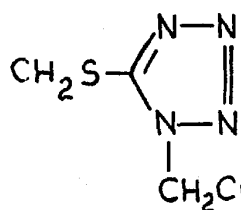
(XXXII)



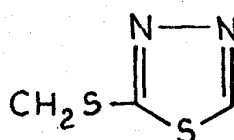
(XXXIII)



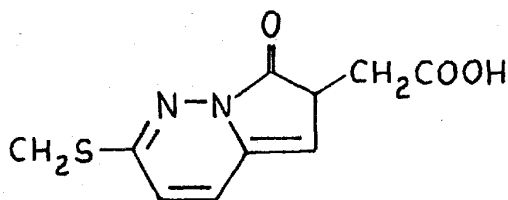
(XXXIV)



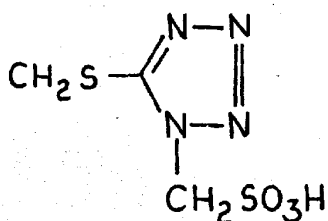
(XXXV)



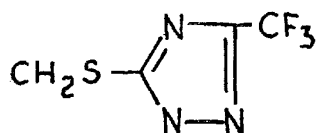
(XXXVI)



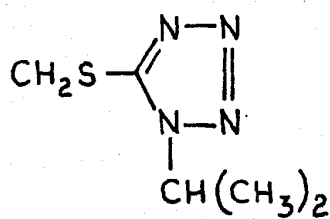
(XXXVII)



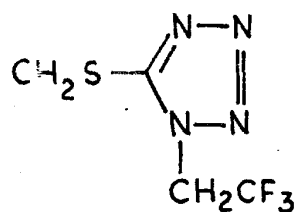
(XXXVIII)



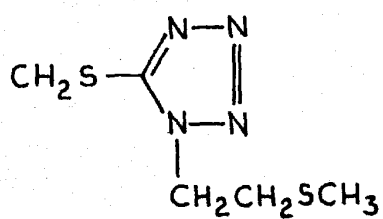
(XXXIX)



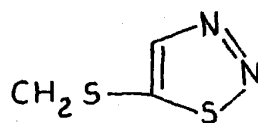
(XL)



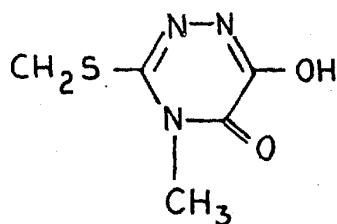
(XLI)



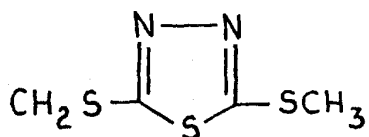
(XLII)



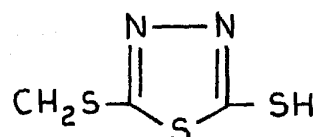
(XLIII)



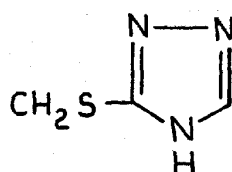
(XLIV)



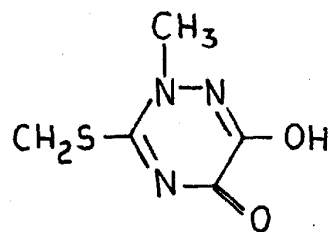
(XLV)



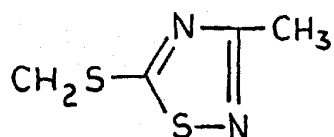
(XLVI)



(XLVII)



(XLVIII)



(XLIX)

