

(19) HU  
MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)  
**194889 B**

(22) A bejelentés napja: 83.11.28. (21) 4073/83

(33) US:

(32) 82.11.29.

83.01.28.

83.01.17.

83.01.31.

(31) 445,295

461,845

458,511

462,723

(51) Int.Cl.<sub>4</sub>  
C 07 D 499/00  
A 61 K 31/43

(41) (42) A közzététel napja: 1984.12.28.

(45) Megjelent: 1989.05.29.

(72) Feltalálók:  
GIRIJAVALLABHAN Viyyoor Moopil, Parsip-  
pany, GANGULY Ashit Mumer, Upper Mont-  
clair, PINTO Patrick Anthony, Mine Hill,  
VERSACE Richard William, Ringwood,  
McCOMBIE Stuart Walter, West Orange,  
New Jersey, US

(73) Szabadalmas:  
Schering Corporation, Kenilworth, New Jer-  
sey, US

## (57) KIVONAT

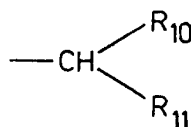
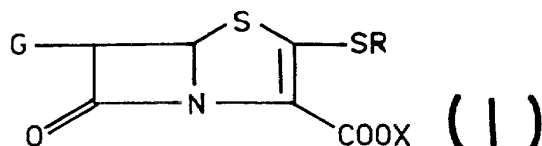
A találmány tárgya eljárás az I álta-  
lános képletű új vegyületek előállítására. A  
képletben

G kevés szénatomos hidroxi-alkilcsoport;  
X hidrogénatom vagy alkálifématom vagy  
allilcsoport;

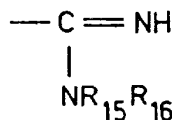
R (a) általános képletű csoport, amelyben  
R<sub>10</sub> hidrogénatom és R<sub>11</sub> 2-amino-4-tiazo-  
lil-, 1-metil-2-imidazolil-, amino-acetil-ami-  
no-metil- vagy N-metil-karbamoil-metil-  
csoport vagy (c) általános képletű cso-  
port, amelyben R<sub>15</sub> és R<sub>16</sub> kevés szénato-  
mos alkilcsoport, vagy

R 4-piperidil-, 2-hidroxi-propil-, acetyl-metil-  
vagy 2-hidroxi-2-(nátrium-karboxi)-etil-  
csoport.

A vegyületeknek baktériumellenes hatásuk  
van.



(a)



(c)

A jelen találmány tárgya eljárás új 6-(hidroxi-alkil)-2-(szubsztituált merkaptó)-peném-3-karbonsavak és sóik (továbbiakban peném-származékoknak nevezett vegyületek), és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A peném-származékok, a szintetikus  $\beta$ -laktámok családjához tartozó vegyületek erős antibakteriális hatással rendelkeznek (58317 és 13662 számú nyilvánossághozott európai szabalmi bejelentések).

A jelen találmány eljárás az I általános képletű új peném-származékok előállítására; a képletben

G kevés szénatomos hidroxi-alkilcsoport;  
X hidrogénatom vagy alkálifématom vagy allilcsoport;

R (a) általános képletű csoport, amelyben  $R_{10}$  hidrogénatom és  $R_{11}$  2-amino-4-tiazolil-, 1-metil-2-imidazolil-, amino-acetil-amino-metil- vagy N-metil-karbamoil-metil-csoport vagy (c) általános képletű csoport, amelyben  $R_{15}$  és  $R_{16}$  kevés szénatomos alkilcsoport, vagy

R 4-piperidil-, 2-hidroxi-propil-, acetyl-metil- vagy 2-hidroxi-2-(nátrium-karboxi)-etil-csoport.

A G csoport lehet például hidroxi-metil-, 1-hidroxi-etil- vagy 1-hidroxi-1-metil-etil-csoport. Előnyösen G jelentése 1-hidroxi-etilcsoport; és egyszerűség kedvéért a találmányt a következő leírásban olyan vegyületekkel szemléltetjük, amelyek képletében G jelentése 1-hidroxi-etilcsoport, beleértve természetesen, hogy más hidroxi-alkilcsoportok is használhatók az említett 1-hidroxi-etilcsoport helyett.

A találmány szerint az I általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a) egymással tautomer egyensúlyban lévő Va és Vb általános képletű vegyületeket — a képletben  $R_2$  védett karboxicsoport és G az előzőekben meghatározott — R-Z általános képletű vegyülettel — R a fenti jelentésű és Z lehasadó csoport — reagáltatunk, vagy b) egy VII általános képletű vegyületet —  $R'$  a kívánt R jelű csoporttól eltérő szerves csoport, előnyösen etilcsoport és G a fenti jelentésű — egy VIII általános képletű tiollal — R a fenti — vagy reakcióképes származékával reagáltatunk, vagy c) egy IX általános képletű vegyületet — R,  $R_2$  és G a fenti jelentésű — háromértékű szerves foszforvegyülettel reagáltatunk.

Az a)-c) eljárások megvalósítása során bármelyik funkciós csoportot szükséges esetben alkalmas védőcsoporttal megvédjük, majd a reakció befejezését követően a jelenlévő védőcsoport(oka)t eltávolítjuk.

Egyszerűség kedvéért az Va és Vb tautomer vegyületeket a továbbiakban egyszerűen V általános képletű vegyületként említjük.

Az I általános képletű vegyületek antibiotikumokként használhatók, mivel mind Gram-pozitív, mind Gram-negatív organizmusok, így *Staphylococcus aureus*, *Escheri-*

*chia coli* és *Pseudomonas aeruginosa* ellen hatásosak.

Az I általános képletű vegyületeket például standardizált mikrobiológiai meghatározási módszerekkel vizsgálva hatásosnak találtuk 0,1-2,0  $\mu\text{g/ml}$  koncentrációban Gram-pozitív szervezetek (például *Staphylococcus epidermis* és *Bacillus subtilis*) és Gram-negatív szervezetek (például *E.coli* és *Salmonella*) ellen. Hatást mutatnak továbbá olyan organizmusokkal szemben is, amelyek béta-laktamázokat, például penicillinázt és cefalosporinázt termelnek, jelezve az ellenálló-képességet ezen enzimekkel szemben.

A jelen találmány tárgya továbbá eljárás olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek antibakteriálisan hatásos mennyiségű valamilyen I általános képletű peném-származékot tartalmaznak valamilyen kompatibilis, gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóval vagy segédanyaggal együtt.

A jelen találmány szerinti új peném-származékok beadandó dózisa függ a kezelt állatfaj korától és súlyától, a beadás módjától és a megelőzendő vagy leküzdendő bakteriális fertőzés típusától és súlyosságától. A beadandó dózis 1-250 mg/kg tartományba esik, előnyösen 5-20 mg/kg tartományba megosztott dózisokban.

A jelen találmány szerinti új peném-származékok vagy szájon át vagy parenterálisan adhatók. A vegyületeket előnyösen szájon át adjuk be.

Szájon át való beadás céljából a jelen találmány szerinti antibakteriális vegyületeket tablettákként, kapszulákként, elixíreként vagy hasonlóként formázhatjuk. Beadhatók állati takarmánnyal keverve is. Alkalmazhatók helyileg is mind hidrofíll mind hidrofób kenőcsök formájában, vizes, nem vizes vagy emulziós típusú bedörzsölőszerek formájában, krémek formájában vagy mechanikus kezeléssel, például transzdermálisan.

Az I általános képletű vegyületek folyékony formában is használhatók oldatokként, szuszpenziókként és hasonlóként fülészeti és szemészeti célokra, és parenterálisan is beadhatók intramuszkuláris injekció útján.

Alkalmas karboxil-védőcsoportok azok, amelyek szokásos körülmények között eltávolíthatók anélkül, hogy a  $\beta$ -laktámon jelenlévő más funkciós csoportok reagálnának, például allil-, ciano-rövidszénláncú alkil-, (rövidszénláncú alkil-szilil)-rövidszénláncú alkil-, szulfonsav-észter-, p-nitro-benzil- és triklór-etil-csoport. Például az  $R_2$  csoportban előnyös védőcsoport az allilcsoport.

Az eltávolítható hidroxil-védőcsoport bármely erre a célra hagyományosan használt csoportot jelenthet, azzal az egyedüli megkötéssel, hogy kompatibilis legyen a peném-származékokon és  $\beta$ -laktám-intermediereken lévő hidroxil-szubsztituenssel, és elemi cink vagy erre a célra használt bármely olyan hagyományos ágens alkalmazásával eltávolítható legyen, amely nincs káros befolyással a pe-

ném- vagy  $\beta$ -laktám-intermedierek szerkezetére. Az előnyös hidroxil-védőcsoportok a (triklór-etoxi)-karbonil-, dimetil-tributil-szilil-, (trimetil-szililoxi)-karbonil- és trimetil-szilil-csoportok.

A jelen találmány szerinti eljárás használható bármely kívánt sztereokémiájú peném-származékok előállítására. A végső peném-vegyületek legelőnyösebb sztereokémiája az (5R,6S,8R), kevésbé előnyös az (5R,6R,8S). Kívánt sztereokémiájú peném-végtermékek megfelelő sztereokémiájú kiindulási anyag kiválasztásával kaphatók.

Egy V általános képletű tautomer vegyület I általános képletű vegyületté való átalakítását rendszerint valamilyen vízmentes inert szerves oldószerben, például tetrahidrofuranban, dietil-éterben vagy dioxánban végezzük körülbelül  $-10^{\circ}\text{C}$ -tól körülbelül  $45^{\circ}\text{C}$ -ig terjedő hőmérséklettartományban, például  $10^{\circ}\text{C}$ -tól  $45^{\circ}\text{C}$ -ig, előnyösen szobahőmérsékleten (körülbelül  $25^{\circ}\text{C}$ ).

Egy RZ általános képletű vegyület használatával történő átalakítást általában valamilyen bázis vagy savmegkötőszer jelenlétében hajtunk végre. Ilyen bázisok és savmegkötőszerek az ilyen reakciók területén ismertek, és például szervesetlen bázisok, így alkálifém-karbonátok vagy -hidrogén-karbonátok, vagy szerves bázisok, így trietil-amin, használhatóak.

Az alkilezési lépés például végezhető úgy az egyik megvalósítás szerint, hogy egy X általános képletű vegyületet — amely képletben

$R_{10}$  és  $R_{11}$  jelentése az előbb megadottakkal azonos — reagáltatunk az V általános képletű tautomer vegyülettel. Ezt a reakciót is rendszerint valamilyen alkalmas szerves oldószerben, például tetrahidrofuranban végezzük. Lényegében ekvimoláris mennyiségű valamilyen savmegkötőszer, például valamilyen szervesetlen karbonát elősegíti a reakciót. Tipikus reakcióhőmérséklet a körülbelül  $-5^{\circ}\text{C}$ -tól körülbelül  $30^{\circ}\text{C}$ -ig terjedő tartományba eső, és a reakció általában 1–24 órán belül megy teljesen végbe.

A védőcsoportnak az  $R_2$  védett karboxil-csoporttól való eltávolítását a védőcsoporttól függően kiválasztott szokásos módszerekkel hajtjuk végre. Az előnyös védőcsoport valamilyen allil-típusú csoport, előnyösen allil-csoport, és eltávolítása általában katalitikus körülmények között valamilyen bázis jelenlétében végezhető, előnyösen a 0013663 sz. nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben leírt eljárások alkalmazásával. Így az allil-típusú csoportokat előnyösen valamilyen alkalmas aprotikus oldószer, például tetrahidrofuran, dietil-éter vagy diklór-metán alkalmazásával valamilyen alkálifém-alkanoáttal, előnyösen kálium- vagy nátrium-2-etil-hexanoáttal (így közvetlenül a peném-származék alkálifémsóját, előnyösen a nátrium- vagy kálium-peném-sót kapjuk) vagy valamilyen karbonsavval, előnyösen 2-etil-

-hexánsavval (így a szabad peném-karbonsavat kapjuk) és valamilyen palládiumvegyület és trifenil-foszfín katalizátor keverékével távolítjuk el. Ez a lépés legelőnyösebben az allil-típusú védőcsoport eltávolításával és a peném-származék alkálifémsójának in situ képzésével megy végbe.

Ha a termék valamilyen ikerionos vegyület (zwitterion), akkor az allilcsoport eltávolítása csak katalizátort és valamilyen enyhe nukleofilt (például vizet vagy alkoholt) igényel.

Az V általános képletű vegyületek egy II általános képletű vegyület —  $R_1$  és  $R_2$  védett karboxicsoporthoz és Met tiofil fém-atom — és egy III általános képletű vegyület — Y kilépőcsoport — reagáltatásával, és a kapott IV általános képletű vegyületről az  $R_1$  védett karboxicsoporthoz eltávolításával vagy egy VI általános képletű vegyület —  $R_2$  és Y a fenti — intramolekuláris ciklizálásával állíthatók elő.

A II, illetve VI általános képletű vegyületek az [A] és [B] reakcióvázlatokon bemutatott módon állíthatók elő.

A szulfoxid-helyettesítésből álló b) eljárást általában valamilyen inert oldószerben hajtjuk végre, például diklór-metánban vagy tetrahidrofuranban. A reakcióhőmérséklet általában a  $0^{\circ}\text{C}$ -tól  $-70^{\circ}\text{C}$ -ig terjedő tartományba esik.

Ha magát a VIII általános képletű tiolt használjuk, akkor a reakciót általában valamilyen bázis, például valamilyen szerves bázis, így diizopropil-etil-amin vagy trietil-amin, vagy valamilyen szervesetlen bázis, például kálium-hidroxid vagy nátrium-metanolát jelenlétében hajtjuk végre.

Más módszer szerint valamilyen reaktív származékot, például valamilyen alkálifémsót, előnyösen nátrium- vagy káliumsót is használhatunk. A VII általános képletű szulfoxidok például valamilyen I általános képletű vegyület valamilyen enyhe oxidálószerrel, például m-klór-perbenzoesavval valamilyen inert oldószerben, például diklór-metánban  $-30^{\circ}\text{C}$  és  $20^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten, például  $0$ – $5^{\circ}\text{C}$ -on való reagáltatásával állíthatók elő.

Ilyen I általános képletű vegyület például itt közölt más módszerekkel vagy a 13662 sz. nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben közölt módszerekkel állítható elő.

A IX általános képletű vegyület ciklizálásából álló c) eljárás általában az 58317 sz. nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben leírt eljáráshoz hasonlóan hajtjuk végre.

Így általában valamilyen inert oldószerben, például valamilyen aromás szénhidrogénben, így toluolban, benzolban, alifás éterekben, például dietil-éterben és dipropil-éterben, gyűrűs éterekben, például dioxánban és tetrahidrofuranban és halogénezett szénhidrogénekben, például diklór-metánban és kloroformban végezzük.

A ciklizációs reakciót rendszerint 20°C-tól 80°C-ig terjedő hőfoktartományban, általában 40–60°C-on 6-tól 24 óráig terjedő ideig végezzük.

Alkalmas háromértékű szerves foszforvegyületek ciklikus és/vagy aciklikus trialkil-foszfátok vagy foszforamidok. Az előnyös háromértékű szerves foszforvegyület valamilyen trialkil-foszfát; legelőnyösebb a trietil-foszfát.

A IX általános képletű vegyületek egy XII általános képletű vegyület — amelynek képletében

R jelentése az előbb megadottakkal azonos — valamilyen XIV általános képletű sav — amely képletben

R<sub>2</sub> jelentése az előbb megadottakkal azonos — valamilyen reakcióképes származékával, például kloridjával való reagáltatásával állíthatók elő. Ezt a reakciót általában normális acilezési körülmények között hajtjuk végre, nevezetesen valamilyen inert oldószerben és valamilyen szerves bázis, előnyösen valamilyen tercier amin jelenlétében.

Az előbb leírt módszerekkel előállítható vegyületek jellemző képviselői a következők:

(5R,6S,8R)-2-[ (N,N-dimetil-karbamimidol)-metiltio]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav,

(5R,6S,9R)-2-(2,3-dihidroxi-propiltio)-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav,

(5R,6S,8R)-2-[ (2-amino-4-tiazolil)-metiltio]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav,

(5R,6S,8R)-2-[2-[ (amino-acetil)-amino]-etiltio]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav,

(5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-[ (1-metil-2-imidazolil)-metiltio]-peném-3-karbonsav,

(5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-[ (N-metil-karbamoil)-etiltio]-peném-3-karbonsav,

(5R,6S,8R)-2-[ (2-amino-4-tiazolil)-metiltio]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav

és ezek alkálifémsói (különösen nátrium- és káliumsói), a megfelelő (5R,6R,8S)-sztereoizomerek és az előbbieket tartalmazó diasztereoomer keverékek és enantiomer keverékek és ugyanezen vegyületek más sztereoizomerei és sztereoizomer keverékei.

A következő előállítási példákban, példákban és készítmény előállítási példákban részletesen leírjuk a jelen találmány szerinti eljárásváltozatokat, a kiindulási anyagok előállítására szolgáló módszereket és a jelen találmány szerinti eljárásokkal előállítható közbülső termékek felhasználását. Az előállítási példák, példák és készítmény előállítási példák leírása során „NMR” magmágneses rezonanciaspektrumot, „forgatás” a vegyületek alkalmas oldószerekben mért optikai forgatását, „MS” tömegspektrumot; „UV” ultraibolya spektrumot és „IR” infravörös spektrumot jelent. A kromatografálást szilikagélén végezzük, ha másképp nem jelezzük. A „szobahőmérséklet” kifejezés körülbelül 18°C-tól körülbelül 25°C-ig terjedő hőmérsékletet jelöl.

4

#### Kiindulási vegyületek előállítása:

##### „A” előállítási példa:

(3S,4R,5R)-2-Oxo-4-(trifenil-metiltio)-3-[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidín.

Egy 250 ml-es lombikba bemérünk 7,8 g (0,0223 mól) 4-acetoxi-2-oxo-3-[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidint, 220 ml acetonitrilt, 2,6 g (0,0252 mól) cézium-karbonátot és 5,2 g (0,0188 mól) trifenil-metánt. Az elegyhez 5 óra keverés után további 1 g (0,0036 mól) trifenil-metánt adunk, és még 1,5 óra hosszáig keverjük. Éjszaka át hűtőszekrényben hagyjuk állni, majd a szilárd anyagot kiszűrjük, és a szűrletből az oldószer csökkenített nyomáson eldesztilláljuk, így a nyersterméket kapjuk. Ezt a nyersterméket durva szilikagélén diklór-metánnal majd 10% és 20% etil-acetátot tartalmazó diklór-metános eleggyel eluálva kromatografáljuk, így 7,89 g (3S,4R,5R)-2-oxo-4-(trifenil-metiltio)-3-[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidint kapunk, amelynek magmágneses rezonanciaspektroszkópiás jellemzői a következők:

7,7–7,1, 16 H; 5,05, 1H, m; 4,85, 2H, q (J=18 Hz); 4,45, 1H, d (J=1,5 Hz); 3,3, 1H, dd (J=1,5; 9 Hz); 1,5, 3H, d (J=9 Hz).

##### „B” előállítási példa:

bisz[2-(Trimetil-szilil)-etil]-oxo-malonát.

a) 100 ml diklór-metánban feloldunk 22,5 g 2-(trimetil-szilil)-etanolt. Ehhez az elegyhez hozzáadunk 20,0 g trietil-amint. Lehűtjük körülbelül –20°C-ra, és lassan 1,5 óra alatt hozzáadjuk 15 g frissen desztillált malonil-diklorid 100 ml diklór-metánnal készített oldatát. Miután az adagolást befejezzük, a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és utána 2 x 500 ml vízzel, majd 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal addig mossuk, amíg a pH 9 fölé marad. Az oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószer bepárlással eltávolítva 30,22 g malonsav-trimetil-szilil-dietilésztert kapunk.

b) Az a) pontban leírtak szerint előállított diésztert feloldjuk 300 ml benzolban. Ehhez az oldathoz 140 mg benzoessavat, 17 ml benzaldehidet és annyi piperidint adunk, hogy a pH körülbelül 9 legyen. Az oldatot visszafolyató hűtő alatt Dean-Stark feltétellel 8 óra hosszáig forraljuk, és utána az oldószereket csökkentett nyomáson ledesztillálva termékként bisz[2-(trimetil-szilil)-etil]-benzilidén-malonátot kapunk.

c) A b) pontban leírtak szerint előállított bisz[2-(trimetil-szilil)-etil]-benzilidén-malonátot 500 ml diklór-metánban oldjuk, és körülbelül 0°C-ra lehűtjük. Az oldatba addig buborékolatunk ózont, amíg jól észlelhető kék-kékeszöld szín marad meg. Az ózonbevezetést abbahagyjuk, és az oldatot 5-10 percig állni hagyjuk. A reakcióedényen utána addig buborékolatunk át nitrogéngázt, amíg a fe-

lesleges ózont tökéletesen eltávolítottuk. Hozzáadunk 75 ml dimetil-szulfidot, és a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Az oldószert ledesztilláljuk, és a maradék olajat nyitott csészében hagyjuk állni, hogy a kevés felesleges benzaldehyd oxidálódjon. Éjszakán át való állás után a félig kristályos masszát diklór-metánban oldjuk, és először telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és utána vízzel mossuk. A mosott diklór-metános oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott olaj-kristálymassza keveréket petroléterből átkristályosítva bisz-[2-(trimetil-szilil)-etil]-oxo-malonátot kapunk.

#### „C” előállítási példa:

##### Allil-[2-(trimetil-szilil)-etil]-oxo-malonát.

Egy 500 ml-es lombikba bemérünk 25 g oxo-malonsav x 1,5 H<sub>2</sub>O-ot, 250 mg p-toluolszulfonsavat, 58 g allilalkoholt és 200 ml benzolt. Az elegyet Deah-Stark feltét alkalmazásával visszafolyatós hűtő alatt 6,5 óra hosszág forraljuk. A felesleges allilalkoholt és benzolt vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot vízzel mossuk, majd 266 Pa (2 mmHg) nyomáson desztilláljuk, és a diallil-oxo-malonátot sárga olajként 89-92°C forráspontú frakcióként gyűjtjük. Kitermelés: 25 g.

Az így előállított 25 g diallil-oxo-malonátot hozzáadjuk 14,9 g 2-(trimetil-szilil)-etanolhoz, majd hozzáadunk 0,5 ml 1,5-diaza-biciklo[4.3.0]non-5-ént (DBN). A kapott elegyet 24 óra múlva hideg 10%-os foszfor-savoldattal, majd utána vízzel mossuk. A kapott terméket szárítjuk, és 53 Pa (0,4 mmHg) nyomáson desztillálva 91-100°C forráspontú párlatként allil-[2-(trimetil-szilil)-etil]-oxo-malonátot kapunk. Kitermelés: 12 g.

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai: 0,05 (9H, s); 1,05 (2H, t, J=9 Hz); 4,35 (2H, t, 9 Hz); 4,70 (2H, d, J=6 Hz); 5,25 (2H, m); 5,80 (1H, m).

#### „D” előállítási példa:

##### 2-(Klór-metil)-1-metil-imidazol.

10 g 1-metil-imidazolt és 100 ml 37%-os vizes formaldehyd oldatot betöltünk egy 150 ml-es Parr-bombába, és olajfürdőben 125°C-ra melegítjük. A vizet eltávolítva, és a maradékot bepárolva egy gélit kapunk. A gélit metanollal extrahálva oldatba visszük. A metanolt ledesztilláljuk. Durvaszemcsés szilikagél oszlopon elválasztva termékként 2-(hidroximetil)-1-metil-imidazolt kapunk, amelyet szén-tetrakloridból kristályosítunk. Egy lombikban 50 ml kloroformban 4,4 g 2-(hidroximetil)-1-metil-imidazolt elegyítünk 5,7 ml tionil-kloriddal. Az elegyet 18 óra hosszág keverjük, majd az oldószert és a fölösleges tionil-kloridot vákuumban eltávolítjuk. Szárazra párlással kapjuk a terméket, a 2-(klór-metil)-1-metil-imidazolt.

#### „E” előállítási példa:

##### (5R,6S,8R,2'RS)-2-Etánszulfonil-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav-allil-észter.

31,5 g (5R,6S,8R,2'RS)-2-etiltio-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav-allil-észtert 200 ml etil-acetát és 100 ml diklór-metán elegyében 0-5°C-on keverünk. Körülbelül 0,5 óra alatt hozzáadjuk 22 g (80-85%-os) m-klór-perbenzoesav 120 ml etil-acetáttal készült oldatát. További 0,5 óra múlva keverés közben hozzáadjuk az oldatot 150 ml etil-acetát, 125 ml víz és 15 g nátrium-hidrogén-karbonát elegyéhez, és 15 percig élénken keverjük. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és szilikagélén gyorsan kromatografáljuk előbb hexán:etil-acetát (1:1) eleggyel, majd tiszta etil-acetáttal eluálva. A terméket tartalmazó frakciókat bepároljuk, és a maradékot nagyvákuumban szivatjuk, így a terméket híg sárga olajként kapjuk.

A protonmágneses rezonanciaspektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): δ=1,2-1,6 (m, 6H); 3,0-3,35 (m, 2H); 3,38 (br.s, 1H, D<sub>2</sub>O csere); 3,83 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,75 (br.d, J=6,5 Hz); 5,2-5,6 (m, 2H); 5,73 és 5,89 (mindkettő d, J=1,5 Hz, összesen 1H) és 5,8-6,2 (m, 1H).

A kapott vegyület az oxidált kénnel izomer diasztereoizomerek elegye. Az elegyet a további példákban két izomerként reagáltatva használjuk fel.

#### „F” előállítási példa:

##### 2-{N-[(Alliloxi-karbonil)-glicil]-amino}-etántiol.

2,4 ml pivaloil-klorid 10 ml diklór-metánnal készített elegyét adjuk keverés közben 3,18 g N-(alliloxi-karbonil)-glicin és 2,8 ml trietil-amin 50 ml vízmentes diklór-metánnal készített és 0-5°C-ra hűtött elegyéhez. Az elegyet 0-5°C-on 15 percig keverjük, és utána hozzáadjuk 2,4 g 2-amino-etántiol-hidroklorid és 2,8 ml trietil-amin 15 ml etanolal és 40 ml diklór-metánnal készített oldatát. Szobahőmérsékleten 1 óra hosszág keverjük, majd az elegyet vizes 2 n kénsav-oldattal és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk, és bepároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot dietil-éterrel eldörzsöljük, szűrjük, és megszáritva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A protonmágneses rezonanciaspektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,42 (t, J = 8 Hz, D<sub>2</sub>O<sub>csere</sub> 1H); 2,61 (m, 2H); 3,50 (q, J=7 Hz, 2H); 4,57 (m, 2H); 5,1-5,5 (m, 2H); 5,6-6,2 (m, 2H; 1H D<sub>2</sub>O<sub>csere</sub>) és 7,0 (br.s, 1H, D<sub>2</sub>O<sub>csere</sub>).

#### „G” előállítási példa:

A) (3S,4R,5R)-1-[(Alliloxi-karbonil)-hidroxil-2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-metil]-4-(trifenil-metiltio)-3-[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidin-2-on előállítása.

Egy száraz fiolába bemérünk 100 mg (3S, 4R,5R)-4-(trifenil-metiltio)-3-[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidin-2-ont (amelyet az „A.” előállítási példában leírtak

szerint állítunk elő) és 0,2 ml dimetil-formamidot. Hozzáadunk 45 mg allil-[2-(trimetil-szilil)-etil]-oxo-malonátot (amelyet a „C” előállítás példában leírtak szerint állítunk elő), 0,0014 ml piridint és 0,0014 ml trietil-amint. Szobahőmérsékleten 50 percig állni hagyjuk, utána az oldószert eldesztilláljuk, így a cím szerinti terméket kapjuk.

B) (3S,4R,5R)-1-[(Alliloxi-karbonil)-klór]-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-metil]-3-[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-4-(trifenil-metiltio)-azetidin-2-on előállítása.

4,26 mg (3S,4R,5R)-1-[(alliloxi-karbonil)-hidroxil]-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-metil]-3-[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-4-(trifenil-metiltio)-azetidin-2-on adunk 10 ml diklór-metán, 2 ml piridin és 1 mg kalcium-karbonát elegyéhez. A rendszert jeges fürdőbe rakva 0-5°C-ra hűtjük. Lehűlés után lassan hozzáadunk 1,5 ml tionil-kloridot. A reakció 25 perc múlva teljesen végbemegy. A reakcióelegyet nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, amíg a pH csaknem 8 lesz, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén diklór-metánnal eluálva kromatografáljuk, így 3,48 g cím szerinti vegyületet kapunk.

C) (3S,4R,5R)-1-[(Alliloxi-karbonil)-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-metil]-3-(1-hidroxietil)-4-(trifenil-metiltio)-azetidin-2-on előállítása.

3,48 g (3S,4R,5R)-1-[(alliloxi-karbonil)-klór]-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-metil]-4-(trifenil-metiltio)-3-[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidin-2-on oldunk 50 ml tetrahidrofuranban. Az oldathoz 15 ml vizet és 8 g cinkport adunk. A rendszert jeges fürdőbe tesszük, és 1 óra alatt apránként hozzáadunk 16 g ammónium-kloridot. A reakcióelegyet 0-5°C-on további 2 óra hosszáig keverjük, és utána 4 ml ecetsavat adunk hozzá, majd apránként még további 6 g cinkport. A reagáltatást további 1 óra hosszáig folytatjuk, majd megsűrjük, és az oldószert ledesztilláljuk.

A maradék nyersterméket diklór-metánban oldjuk, és a szerves oldatot vízzel mossuk. A nyersterméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk eluálószerként 1%-tól 25%-ig növekvő mennyiségű etil-acetátot tartalmazó diklór-metánt használva. Így 1,64 g cím szerinti vegyületet kapunk.

A magnágneses rezonanciaspektrum adatai: 0,05 (5,9 H); 1,05 (m, 2H); 1,15 (d, 3H, J=6); 2,2 (5, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,7 (m); 4,2 (m); 4,5 (m); 5,2 (m, 2H); 5,8 (m, 1H). D) (3S,4R,5R)-3-[(Alliloxi-karbonil)-(1-hidroxietil)-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-metil]-4-merkaptó-azetidin-2-on-ezüstsó előállítása.

Egy 50 ml-es lombikba nitrogéngáz-atmoszférában bemérünk 5 ml metanolt és 1 g (0,00158 mól) (3S,4R,5R)-1-[(alliloxi-karbonil)-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-metil]-3-(1-hidroxietil)-4-(trifenil-metiltio)-azetidin-2-on. Az oldatot körülbelül 0°C-ra hű-

jük, és utána hozzáadunk 0,14 ml piridint és 1,74 ml metanolt, amely 294 mg (0,00173 mól) ezüst-nitrátot tartalmaz oldva. A reakcióelegyet 0°C körül 1 óra hosszáig keverjük, majd hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre. Szobahőmérsékleten való 2 óra keverés után további 0,2 ml metanolt adunk hozzá, amely 34 mg (0,0002 mól) ezüst-nitrátot tartalmaz, és a reagáltatást további 1 óra hosszáig folytatjuk. Utána leállítjuk a reakciót, és a metanolt ledesztilláljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, és a szerves oldatot kétszer vízzel és utána nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves oldatot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és a diklór-metánt ledesztillálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

D') Az előbb a D) lépésben leírt eljárást követve, de az ezüst-nitrát helyett ekvivalens mennyiségű tallium-nitrátot vagy réz(II)-nitrátot használva (3S,4R,5R)-3-[(alliloxi-karbonil)-(1-hidroxietil)-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-metil]-4-merkaptó-azetidin-2-on-talliumsót, illetve (3S,4R,5R)-3-[(alliloxi-karbonil)-(1-hidroxietil)-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-metil]-4-merkaptó-azetidin-2-on-réz(II)-sót kapunk.

D'') Egy 50 ml-es lombikba nitrogéngáz-atmoszférában 3,98 g (0,00631 mól) XXIV képletű 1-[(alliloxi-karbonil)-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-metil]-3-(1-hidroxietil)-4-(trifenil-metiltio)-azetidin-2-on-talliumsót oldunk 10 ml metanolban, és lehűtjük 0°C-ra, majd hozzáadjuk 2,16 g (0,0631 mól) higany(II)-nitrát-monohidrát és 0,545 g (0,0069 mól) piridin metanollal készített oldatát. Az elegyet 3 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, majd a metanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, és a szerves oldatot vízzel kétszer és utána nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves oldatot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, sűrjük, és a diklór-metánt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Így a XXV képletű 1-[(alliloxi-karbonil)-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-metil]-3-(1-hidroxietil)-4-merkaptó-azetidin-2-on-higany(II)-sót kapjuk.

E) (3S,4R,5R)-3-[(Alliloxi-karbonil)-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-[1-(trimetil-szililoxi)-etil]-metil]-4-merkaptó-azetidin-2-on-ezüstsó előállítása.

A D) lépésben előállított teljes mennyiségű (3S,4R,5R)-3-[(alliloxi-karbonil)-(1-hidroxietil)-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-metil]-4-merkaptó-azetidin-2-on-ezüstsót feloldjuk 10 ml vízmentes diklór-metánban. Az elegyhez hozzáadunk 0,783 ml (0,00316 mól) bisz(trimetil-szilil)-azetamidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 15 percig keverjük, így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

E') Az előbb az E) pontban leírt eljárást követve, de az ezüstsó helyett a D') és D'') pontokban előállított tallium-réz(II)- és hi-

gany(II)-azetidinon-sókat használva (3S,4R,5R)-3-[(alliloxi-karbonil)-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-[1-(trimetil-szililoxi)-etil]-metil]-4-merkaptó-azetidin-2-on-talliumsót, (3S,4R,5R)-3-[(alliloxi-karbonil)-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-[1-(trimetil-szililoxi)-etil]-metil]-4-merkaptó-azetidin-2-on-réz(II)sót, illetve (3S,4R,5R)-3-[(alliloxi-karbonil)-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-[1-(trimetil-szililoxi)-etil]-metil]-4-merkaptó-azetidin-2-on-higany(II)sót kapunk.

F) (5R,6S,8R)-3-(Alliloxi-karbonil)-6-[1-(trimetil-szililoxi)-etil]-3-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-penám-2-tion előállítás.

Az E) lépés befejezése után ugyanahhoz az oldathoz 619 mg (0,00316 mól) 90%-os 1,1'-tiokarbonil-diimidazolot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 óra hosszágig keverjük, és utána megszűrjük az oldatot. A diklór-metánt desztillációval eltávolítjuk. A nyersterméket szilikagélén kromatografáljuk, az eluálószer 30% ciklohexánt tartalmazó diklór-metán, amelyet diklór-metánra cserélünk fel. Így 704 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

F') Az F) reakciólépést ismételve, de reakcióelegyként az E') reakciólépésben kapott oldatot használva szintén a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai:

$\delta = 6,2-5,6$  (m, 1H); 5,65 (d, J=1,5 Hz, 1H); 5,5-5,1 (m, 2H); 4,7 (d, J=5,5 Hz, 2H); 4,5-4,1 (m, 3H); 3,62 (d, J=1,5; 4 Hz, 1H); 1,28 (d, J=6 Hz, 3H); 1,2-0,85 (m, 2H); 0,2-0 (m, 18 H).

G) (5R,6S,8R)-3-(Alliloxi-karbonil)-6-(1-hidroxi-etil)-3-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-penám-2-tion előállítás.

Egy 25 ml-es lombikba bemérünk 100 mg (5R,6S,8R)-3-alliloxi-karbonil)-3-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil)-6-[1-(trimetil-szililoxi)-etil]-penám-2-tiont, 1 ml tetrahidrofuránt 0,05 ml vizet és 0,05 ml ecetsavat. Az elegyet szobahőmérsékleten 12 óra hosszágig keverjük. Az oldathoz etil-acetátot adunk, és a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel és utána nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószer ledesztillálása után a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai:

$\delta = 6,15-5,6$  (m, 1H); 5,69 (d, J=2 Hz, 1H); 5,55-5,12 (m, 2H); 4,8-4,6 (m, 2H); 4,5-4,0 (m, 3H); 3,67 (d, J=2, 7 Hz, 1H); 2,8-2,3 (m, 1H); 1,37 (d, J=6 Hz, 3H); 1,2-0,8 (m, 2H); 0,3-0 (m, 9H).

H) (5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-merkaptó-peném-3-karbonsav-allil-észter előállítás.

7,7 mg (5R,6S,8R)-3-(alliloxi-karbonil)-6-(1-hidroxi-etil)-3-[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-karbonil]-peném-2-tion 1 ml tetrahidrofuránal készült oldatához szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk 2 ekvivalens (tetrabutyl-

-ammónium)-fluoridot 40 ml tetrahidrofuránban oldva. A szilikagélén 10% etil-acetátot tartalmazó diklór-metánnal kifejlesztett vékonyréteg kromatogram a dekarboxilezett vegyület, az (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-merkaptó-3-karbonsav-allil-észter azonnali jelenlétét mutatja, amely egyensúlyban van az (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-penám-2-tion-3-karbonsav-allil-észterrel.

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai:

$\delta = 5,85$  (d, J=1 Hz, 1H); 5,8 (m, 1H); 5 (1H); 5,4-5,1 (m, 2H); 4,7 (2H); 4,25 (m, 1H); 3,65 (d, J=1, 1 Hz, 1H); 2,1 (1H); 1,35 (d, J=7 Hz, 3H).

„H” előállítási példa:

(5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-merkaptó-peném-3-karbonsav-allil-észter és (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-penám-2-tion-3-karbonsav-allil-észter előállítás.

A) (3S,4R,5R)-1-[(Alliloxi-karbonil)-metil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-(trifenil-metiltio)-azetidin-2-on előállítás.

3 g (3S,4R,5R)-3-(1-hidroxi-etil)-4-(trifenil-metiltio)-azetidin-2-ont adunk 10 ml acetónitril és 0,286 g cézium-karbohát elegyéhez. Az elegyhez 0,2 g allil- $\alpha$ -jód-acetátot adunk. A rendszert szobahőmérsékleten 16 óra hosszágig keverjük. Utána 50 ml dietil-éterrel hígítjuk, szűrjük, és az éteres réteget 1%-os vizes foszforsavoldattal, majd vízzel mossuk. Nátrium-szulfáton való szárítás után az oldószert eltávolítva habszerű szilárd anyagot kapunk.

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai:

$\delta = 8,4$  (1H, s); 7,65 (1H, d, J=1 Hz); 7,05 (1H, d, J=1 Hz); 5,95 (1H, d, J=2 Hz); 5,8 (1H, m); 5,45-5,1 (2H, m); 4,3 (1H, m); 4,1 (2H, Q, J=16 Hz); 3,5 (d, J=2,6); 1,35 (3H, d, J=6 Hz).

B) (3S,4R,5R)-1-[(Alliloxi-karbonil)-metil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-merkaptó-azetidin-2-on-ezüstsó előállítás.

Egy 50 ml-es lombikba nitrogénatmoszférában bemérünk 10 ml metanolt és 460 mg (3S,4R,5R)-1-(alliloxi-karbonil)-3-(1-hidroxi-etil)-4-(trifenil-metiltio)-azetidin-2-ont. Az elegyhez 160 mg ezüst-nitrátot és 0,15 ml piridint adunk. A rendszert 20°C-on 1 óra hosszágig keverjük. Utána leállítjuk a reakciót, és a metanolt ledesztillálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

B') Az előbb a B) lépésben közölt eljárást ismételve, de az ezüst-nitrát helyett ekvivalens mennyiségű tallium-nitrátot, réz(II)-nitrátot és higany(II)-nitrát-monohidráttal használva (3S,4R,5R)-1-[(alliloxi-karbonil)-metil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-merkaptó-azetidin-2-on-talliumsót, (3S,4R,5R)-1-[(alliloxi-karbonil)-metil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-merkaptó-azetidin-2-on-réz(II)-sót, illetve (3S,4R,5R)-1-[(alliloxi-karbonil)-metil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-merkaptó-azetidin-2-on-higany(II)-sót kapunk.

C) (3S,4R,5R)-1-[(Alliloxi-karbonil)-metil]-4-merkaptó-3-[1-(trimetil-szililoxi)-etil]-azetidin-2-on-ezüstsó előállítás.

Az előbb a B) lépésben előállított teljes mennyiségű (3S,4R,5R)-1-[(alliloxi-karbonil)-metil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-merkaptó-azetidin-2-on-ezüstsó teljes mennyiségét 25 ml diklór-metánhoz adjuk. Az elegyhez 1,1 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamidot adunk. A rendszert szobahőmérsékleten 15 percig keverjük, így a cím szerinti vegyülethez jutunk.

C') A C) lépés eljárását ismételve, de az ezüstsót a B') pontban előállított megfelelő tallium-, réz(II)- és higany(II)-sóval helyettesítve a megfelelő (3S,4R,5R)-1-[(alliloxi-karbonil)-metil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-merkaptó-3-[1-(trimetil-szililoxi)-etil]-azetidin-2-on-talliumsót, (3S,4R,5R)-1-[(alliloxi-karbonil)-metil]-4-merkaptó-3-[1-(trimetil-szililoxi)-etil]-azetidin-2-on-réz(II)-sót, illetve (3S,4R,5R)-1-[(alliloxi-karbonil)-metil]-4-merkaptó-3-[1-(trimetil-szililoxi)-etil]-azetidin-2-on-higany(II)-sót kapjuk.

D) (3S,4R,5R)-1-[(Alliloxi-karbonil)-metil]-4-(1'-imidazoliltio-karboniltio)-3-[1-(trimetil-szililoxi)-etil]-azetidin-2-on előállítása.

Az előbbi C) lépés befejezése után ugyanahhoz az oldathoz 350 mg N,N'-tiokarbonil-diimidazolt adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszáig keverjük. Az oldatot megsűrjük, és a csapadékot diklór-metánnal mossuk. A szűrleteket egyesítjük, és a diklór-metánt bepárlással eltávolítjuk. A maradékot szilikagélén 20% etil-acetátot tartalmazó diklór-metánnal eluálva kromatografáljuk, így 335 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

D') A D) lépés szerinti eljárást megismételve, de a C') lépésben előállított megfelelő tallium-, réz(II)-, illetve higany(II)-sókat használva mindenegyes esetben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

E) (5R,6S,8R)-2-Merkapto-6-[1-(trimetil-szililoxi)-etil]-peném-3-karbonsav-allil-észter és (5R,6S,8R)-6-[1-(trimetil-szililoxi)-etil]-penám-2-tion-3-karbonsav-allil-észter egyensúlyi elegyének előállítása.

Nitrogéngáz-atmoszférában 170 mg (3S,4R,5R)-1-[(alliloxi-karbonil)-metil]-4-(1'-imidazoliltio-karboniltio)-3-[1-(trimetil-szililoxi)-etil]-azetidin-2-ont adunk 40 ml vízmentes tetrahidrofuránhoz. Az elegyet  $-78^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, és utána cseppenként hozzáadunk 0,6 ml 1 mólos hexános lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid oldatot. Az elegyet  $-78^{\circ}\text{C}$ -on 5 percig keverjük. Utána hozzáadunk 0,2 ml ecetsavat, majd 200 ml-re hígítjuk diklór-metánnal. A szerves oldatot vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és ismét vízzel mossuk. A terméket kromatográfiásan tisztítjuk szilikagélén 5% etil-acetátot tartalmazó diklór-metánnal gyorsan eluálva, így 125 mg kívánt terméket és a szililezetlen terméket kapjuk.

F) (5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-merkaptó-peném-3-karbonsav-allil-észter és (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-penám-2-tion-3-karbonsav-allil-észter egyensúlyi elegyének előállítása.

Az E) pontban előállított egész elegyet egy 25 ml-es lombikban 5 ml tetrahidrofurán, 1 ml víz és 1 ml ecetsav elegyéhez adjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszáig keverjük. Utána etil-acetátot adunk az oldathoz, és a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel és nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert ledesztilláljuk, így a kívánt vegyületet kapjuk.

### 1. példa

(5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-[(1-metil-2-imidazolil)-metiltio]peném-3-karbonsav.

A (5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-[(1-metil-2-imidazolil)-metiltio]-peném-3-karbonsav-allil-észter.

Egy 250 ml-es lombikba nitrogéngáz alatt bemérünk 1,38 g „G” előállítási példa H. lépése szerint előállított tion-tiol egyensúlyi elegyet, 50 ml tetrahidrofuránt és 1,2 g 2-(klór-metil)-1-metil-imidazolt („D” előállítási példa). Lehűtjük  $0^{\circ}\text{C}$ -ra. Cseppenként hozzáadunk 3 perc alatt 1,15 g nátrium-hidrogén-karbonátot 10%-os vizes oldatként. Körülbelül 45 percig keverjük, majd 1 óra hosszáig  $0^{\circ}\text{C}$ -on hagyjuk állni. A tetrahidrofurán oldószert ledesztilláljuk, és a cím szerinti terméket szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálva nyerjük ki.

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta=6,95$  (1H, s); 6,86 (1H, s); 5,9 (1H, m); 5,73 (1H, d); 5,32 (2H, m); 4,7 (2H, m); 4,3 (2H, 3); 4,2 (1H, m); 3,7 (1H, dd,  $J=1,5$ ; 6 Hz); 3,68 (3H, s); 1,3 (3H, d,  $J=6$  Hz). E. 1,05 g A. lépésben előállított terméket oldunk 40 ml etil-acetátban. Szobahőmérsékleten körülbelül 200 mg tetrakis(trifenil-foszfín)-palládiummal, 200 mg trifenil-foszfínnal és 1,5 ml kapronsavval reagáltatjuk. A keletkezett cím szerinti vegyületet vízzel extraháljuk. A kitermelést növelhetjük, ha a reagálatlan kiindulási anyagot 15 ml diklór-metánban oldva 1 ml kapronsavval, 0,3 ml piridinnel, 150 mg trifenil-foszfínnal és körülbelül 100 mg tetrakis(trifenil-foszfín)-palládiummal 30 percig reagáltatjuk. A keletkező cím szerinti vegyületet vízzel extraháljuk, és egyesítjük az előbbi extraktummal.

A termék magmágneses rezonanciaspektroszkópiás adatai a következők ( $\text{D}_2\text{O}$ ):

$\delta=7,3$  (1H, s); 7,27 (1H, s); 5,6 (1H, d,  $J=1,6$  Hz); 4,4 (1H, m); 3,85 (1H, dd,  $J=1,5$ ; 6 Hz); 3,81 (3H, s); 1,24 (3H, d,  $J=6$  Hz).

### 2. példa

A. Az „E” előállítási példában leírt eljárás szerint (5R,6S,8R,2'RS)-2-etánszulfínil-

-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav-allil-észtert állítunk elő.

B. 0,50 g A. lépésben előállított termék és 0,40 g 1-metil-2-metiltio-imidazol diklór-metánnal készített oldatát 0-5°C-on keverjük, és 0,2 g diizopropil-amint adunk hozzá. Az oldatot 5 perc múlva 10%-os vizes borkősavoldattal mossuk, szárítjuk, és bepároljuk, majd a maradékot vékonyréteg-kromatográfián tisztítva (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-[(1-metil-2-imidazolil)-metiltio]-peném-3-karbonsav-allil-észtert kapunk.

C. A B. lépésben előállított terméket az 1. példa B. lépésében leírt eljárás szerint reagáltatva (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-[(1-metil-2-imidazolil)-metiltio]-peném-3-karbonsavat kapunk.

### 3. példa

(5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-[(1-metil-2-imidazolil)-metiltio]-peném-3-karbonsav.  
A. (3S,4R,5R)-4-[[[1-Metil-2-imidazolil)-metiltio]-karbotioiltio]-3-[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidin-3-on.

2,5 g 1-metil-2-metiltio-imidazol 50 ml etanol és 20 ml 1 n nátrium-hidroxid oldat elegyével készített oldatához keverés közben 10 perc alatt hozzácepegtetünk 4 ml szén-diszulfidot, majd az oldatot cseppenként hozzáadjuk 4,1 g (3S,4R,5R)-4-klór-4-[1-(1,2-dioxo-2-metoxi-etil)]-3-[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidin-2-on etanollal készült oldatához. A reakcióelegyet addig keverjük, amíg a vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat szerint kiindulási anyag már nincs jelen (körülbelül 4 óra), ezután etil-acetáttal hígítjuk, az oldatot telített nátrium-klorid oldattal mossuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a kapott maradékot 40 g szilikagélen 30% dietil-étert tartalmazó hexánnal eluálva kromatografáljuk. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat szerint hasonló eluátumokat egyesítjük, és bepároljuk. Maradékként a cím szerinti vegyületet kapjuk.

I.R. = 5,65  $\mu$ .

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai:

5,5 ppm (1H, d, J=2 cps),

3,4 ppm (1H, l, J=8 és 2 cps).

B. (5R,6S,8R)-2-[(1-Metil-2-imidazolil)-metiltio]-6-[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-peném-3-karbonsav-allil-észter.

0,73 g (3S,4R,5R)-4-[[[1-metil-2-imidazolil)-metiltio]-karbotioiltio]-3-[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidin-2-on 6 ml diklór-metánnal készített oldatához 10°C-on keverés közben 0,6 g kalcium-karbonátot majd 0,263 g (1,2 ekvivalens) allil-oxalil-kloridot adunk. Cseppenként hozzáadjuk 0,32 ml (1,2 ekvivalens) diizopropil-etil-amin 1 ml diklór-metánnal készített oldatát, közben a hőmérsékletet 10-15°C-on tartjuk. A reakcióelegyet 15°C-on addig keverjük, amíg a vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat már nem mutat kiindulási anyagot (15 perc), majd az ele-

gyet etanolmentes kloroformmal átöblítjük egy választótölcsérbe. Kétszer mossuk jeges vízzel, a fölösleges kalcium-karbonátot kiszűrjük, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és egy 100 ml-es háromnyakú lombikba töltjük az oldatot. Az oldat térfogatát kloroformmal körülbelül 50 ml-re töltjük fel, és visszafolyató hűtő alatt forralva 3 óra alatt hozzáadjuk 0,6 ml (2 ekvivalens) trietil-foszfát 20 ml kloroformmal készített oldatát. A reakcióelegyet további 18 óra hosszáig forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd bepároljuk, és 14 g szilikagélen 25% dietil-étert tartalmazó hexánnal eluálva kromatografáljuk. A hasonló eluátumok bepárlásával a cím szerinti vegyületet tartalmazó maradékot kapunk. Ezt dietil-éter/hexán elegyből átkristályosítva a cím szerinti vegyületet kapjuk kristályos formában.

C. (5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-[(1-metil-2-imidazolil)-metiltio]-2-peném-3-karbonsav-allil-észter.

Körülbelül 1,6 g a B. példa eljárása szerint előállított terméket oldunk 15 ml tetrahidrofuran, 1,5 ml víz és 1,5 ml ecetsav elegyében 0-5°C-on keverés közben. Hozzáadjuk 2,0 g cinkport, és addig keverjük, amíg a vékonyrétegkromatogram már csak nyomnyi kiindulási anyagot jelez. A reakcióelegyet megsűrjük, a szilárd anyagot etil-acetáttal mossuk, az etil-acetátos oldatokat egyesítjük, és 10%-os vizes borkősavoldattal, vízzel és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal alaposan mossuk. Az oldószeres fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot dietil-éter/hexán elegyből kristályosítjuk.

D. (5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-[(1-metil-2-imidazolil)-metiltio]-peném-3-karbonsav

A C. lépésben előállított terméket az 1. példa B. lépésében leírt eljárás szerint reagáltatva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

### 4. példa

(5R,6S,8R)-2-[2-(Glicil-amino)-etiltio]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav.

A. (5R,6S,8R)-2-[2-[[N-(alliloxi-karbonil)-glicil]-amino]-etiltio]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav-allil-észter.

0,50 g „E” előállítási példa szerinti termék és 0,58 g „F” előállítási példa szerinti termék diklór-metánnal készített oldatát 0-5°C-on keverjük, és 0,2 g diizopropil-etil-amint adunk hozzá. Az oldatot 5 perc múlva 10%-os vizes borkősavoldattal mossuk, szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot preparatív vékonyrétegkromatográfiás úton (eluálószer: etil-acetát; termék  $R_f=0,40$ ) tisztítjuk, így a cím szerinti vegyületet halvány-sárga habként kapjuk.

A protonmágneses rezonanciaspektrum adatai ( $CDCl_3$ ):

$\delta=1,35$  (d, J=7 Hz, 3H); 3,16 (m, 2H); 3,4-4,0 (m, 6H); 4,24 (m, 1H); 4,60 (d, J=7,5 Hz, 2H); 4,63 (m, 2H); 5,2-5,6 (m, 4H); 5,75 (d, J=1,5 Hz, 1H); 5,7-6,2 (m, 3H) és 7,20 (br,t, J=7 Hz).

B. 0,225 g „C” előállítási példa szerinti termék, 0,20 g 2-etil-hexánsav és 0,05 g tri-fenil-foszfín 20 ml kloroformmal nitrogéngáz alatt készült oldatát 30-35°C-on keverjük, és hozzáadunk 0,03 g tetrakis(trifenil-foszfín)-palládiumot. A csapadékot 1,5 óra múlva 15 ml dietil-éter hozzáadása után centrifugálással összegyűjtjük, 3x10 ml dietil-éter/kloroform 4:1 eleggyel mossuk, és nitrogéngáz alatt szárítjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk krémszínű porként.

IR (nujol): 3400, 1770, 1650 és 1590 cm<sup>-1</sup>.

#### 5. példa

A. 0,20 g XXVIII képletű (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-peném-2-tion-3-karbonsav-allil-észter és (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-merkapto-peném-3-karbonsav-3-allil-észter egyensúlyi elegy és 0,15 g diizopropil-etil-amin 4 ml acetitrilrel készített oldatához 0,23 g 2-[[N-(alliloxi-karbonil)-glicil]-amino]-1-jód-etánt adunk. Szobahőmérsékleten 1 óra hosszáig reagáltatjuk, majd vizes borkősav-oldattal hígítjuk, és a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk. Bepároljuk, és a maradékot diklór-metánból elkülönítve (5R,6S,8R)-2-[[N-(alliloxi-karbonil)-glicil]-amino]-etil]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav-allil-észtert kapunk halvány sárga habként.

B. Az A. lépésben előállított terméket pontosan a 4. példa B. lépésében leírt eljárás szerint reagáltatva XXIX képletű (5P,6S,8R)-2-[2-(glicil-amino)-etil]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsavat kapunk.

#### 6. példa

(5R,6S,8R)-2-[2-(Glicil-amino)-etil]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav.

A. (3S,4R,5R)-4-[[2-[[N-(alliloxi-karbonil)-glicil]-amino]-etil]-karbotioiltio]-3-[[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidin-2-on. 5,0 g 2-[[N-(alliloxi-karbonil)-glicil]-amino]-etan 50 ml etanol és 20 ml 1 n nátrium-hidroxid oldat elegyével készített oldatához cseppenként hozzáadunk 4 ml szén-diszulfidot. Az elegyet 10 percig keverjük, majd cseppenként hozzáadjuk 4,1 g (3S,4R,5R)-4-klór-1-(1,2-dioxo-2-metoxi-etil)-3-[[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidin-2-on etanolal készült oldatához. A reakcióelegyet addig keverjük, amíg a vékonyrétegekromatográfiás analízis azt jelzi, hogy nincs már jelen kiindulási anyag (körülbelül 4 óra), utána etil-acetáttal hígítjuk, az oldatot telített nátrium-klorid oldattal mossuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a kapott maradékot 40 g szilikagélén 30% dietil-étert tartalmazó hexánal eluálva kromatografáljuk. A vékonyrétegekromatográfiás meghatározás szerint hasonló eluátumokat egyesítjük, és bepároljuk. A maradék a cím szerinti vegyület.

B. (5R,6S,8R)-2-[2-[[N-(alliloxi-karbonil)-glicil]-amino]-etil]-6-[[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-peném-3-karbonsav-allil-észter.

10

0,85 g (3S,4R,5R)-4-[[2-[[N-(alliloxi-karbonil)-glicil]-amino]-etil]-karbotioiltio]-3-[[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidin-2-on 6 ml diklór-metánnal készített oldatát körülbelül 10°C-ra hűtjük, és keverés közben hozzáadunk 0,6 g kalcium-karbonátot, majd 5 perc alatt 0,263 g (1,2 ekvivalens) allil-oxalil-kloridot 1 ml diklór-metánban; közben a hőmérsékletet 10-15°C tartományban tartjuk. Miután a vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat azt jelzi, hogy kiindulási vegyület már nincs jelen, az elegyet etanolmentes kloroformmal átöblítjük egy választótölcsérbe. Kétszer mossuk jeges vízzel kiszűrjük a főleg kalcium-karbonátot, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és átöntjük egy 100 ml-es 3-nyakú lombikba. Az oldat térfogatát kloroformmal körülbelül 50 ml-re egészítjük ki, és visszafolyatós hűtő alatt forralva 3 óra alatt hozzáadjuk 0,6 ml (2 ekvivalens) trietil-foszfát 20 ml kloroformmal készített oldatát. Az elegyet további 18 óra hosszáig forraljuk visszafolyatós hűtő alatt bepároljuk, és 14 g szilikagélén 25% dietil-éter/hexán eleggyel eluálva kromatografáljuk. A hasonló eluátumokat egyesítjük, bepároljuk, így maradékként a cím szerinti vegyületet kapjuk. Ezt dietil-éter/hexán elegyből átkristályosítva tisztítjuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

C. (5R,6S,8R)-2-[2-[[N-(alliloxi-karbonil)-glicil]-amino]-etil]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav-allil-észter.

Körülbelül 1,8 g előbbi B. lépésben kapott terméket oldunk 15 ml tetrahydrofurán, 1,5 ml víz és 1,5 ml ecetsav elegyében 0-5°C-on keverés közben.

Az elegyhez 2,0 g cinkport adunk, és addig keverjük, amíg a vékonyrétegekromatográfiás analízis azt jelzi, hogy már csak nyomnyi kiindulási anyag van jelen. A reakcióelegyet megsűrjük, a szilárd anyagot etil-acetáttal mossuk, a szerves oldatokat egyesítjük, és alaposan mossuk 10%-os vizes borkősavoldattal, vízzel és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal. Az oldószeres fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot dietil-éter/hexán elegyből kiperárolva kapjuk a cím szerinti vegyületet.

D. 0,225 g C. lépésben kapott vegyületet a 4. példa B. lépésében leírt eljárás szerint reagáltatva a jelen példa cím szerinti vegyületet kapjuk krémszínű porként.

#### 7. példa

(5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-[2-(N-metil-karbamoil)-etil]-peném-3-karbonsav-nátriumsó.

A. (5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-[2-(N-metil-karbamoil)-etil]-peném-3-karbonsav-allil-észter.

2,55 g „E” előállítási példában előállított peném-allil-észter-szulfoxid 40 ml diklór-metánnal készített oldatát 1,92 g 3-merkapto-propionsav-N-metil-amiddal keverjük, és -10°C-ra hűtjük. Hozzáadunk 0,6 ml diizo-

65

propil-etil-amint, és  $-10^{\circ}\text{C}$ -on további 30 percig keverjük. Hozzáadunk 50 ml dietil-étert, és a csapadékot kiszűrjük, és dietil-éterrel mossuk. A kapott szilárd anyagot  $0^{\circ}\text{C}$ -on 20 ml diklór-metánnal 30 percig keverjük, szűrjük és megszáritva a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér porként. Olvadáspont:  $176-178^{\circ}\text{C}$ .

IR (nujol szuszpenzió): max. 3400, 3300, 1775, 1695, 1635, 1560 és  $1510\text{ cm}^{-1}$ .

B. (5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-[2-(N-metil-karbamoil-etiltio)]-peném-3-karbonsav-nátriumsó.

0,66 g A. pontban előállított vegyület 50 ml vízmentes tetrahidrofurán, 0,305 g nátrium-2-etil-hexanoát és 0,12 g trifenil-foszfín elegyével készített szuszpenzióját  $25^{\circ}\text{C}$ -on nitrogéngáz alatt keverjük, és 0,08 g tetrakis(trifenil-foszfín)-palládiumot adunk hozzá. 1,5 óra múlva hozzáadunk 50 ml hexánt, és a nyerterméket centrifugálással összegyűjtjük, 2x20 ml etil-acetáttal mossuk, és 50 ml vízzel és 50 ml etil-acetáttal rázzuk össze. A vizes fázisból nitrogéngázzal eltávolítjuk a szerves oldószereket, majd 5 g fordított fázisú C-18 szilikagélen vízzel mosva átszűrjük. A szűrletet 5 g Darco aktív-szénnel kezeljük, 30 perc keverés után szűrjük, vízzel mossuk, és liofilizáljuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk barnássárga porként.

A protonmágneses rezonanciaspektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ ) adatai:

$\delta=1,30$  (d,  $J=7\text{ Hz}$ ; 3H); 2,63 (m, 2H); 2,72 (s, 3H); 3,14 (m, 2H); 3,91 (dd,  $J=1,5$  és  $8\text{ Hz}$ , 1H); 4,25 (pentet,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H) és 5,69 (d,  $J=1,5\text{ Hz}$ , 1H).

#### 8. példa

(5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-[2-(N-metil-karbamoil)-etiltio]-peném-3-karbonsav-nátriumsó.

A. (3S,4R,5R)-4-[[2-(N-Metil-karbamoil)-etiltio]-karbotioiltio]-3-[[2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidin-2-on.

2,6 g 3-merkaptó-propionsav-N-metil-amid 50 ml etanol és 20 ml 1 n nátrium-hidroxid elegyével készített oldatához cseppenként 4 ml szén-diszulfidot adunk. Az elegyet 10 percig keverjük, majd cseppenként hozzáadjuk 4,1 g (3S,4R,5R)-4-klór-1-(1,2-dioxo-2-metoxi-etil)-3-[[2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidin-2-on etanollal készített oldatához. A reakcióelegyet addig keverjük, amíg a vékonyrétegkromatográfiás analízis azt jelzi, hogy nincs már kiindulási anyag jelen (körülbelül 4 óra), majd etil-acetáttal hígítjuk, az oldatot telített nátrium-klorid oldattal mossuk, az oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, és a kapott maradékot 40 g szilikagélen 30% dietil-étert tartalmazó hexánnal eluálva kromatografáljuk. A vékonyrétegkromatográfiás meghatározás alapján hasonló frakciókat egyesítjük, és bepárolva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

B. (5R,6S,8R)-2-[2-(N-Metil-karbamoil)-etiltio]-6-[[2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-peném-3-karbonsav-allil-észter.

1,1 g A. lépésben kapott azetidinon 6 ml diklór-metánnal készített és körülbelül  $10^{\circ}\text{C}$ -ra hűtött oldatához keverés közben 5 perc alatt 0,6 g kalcium-karbonátot adunk, majd 0,263 g (1,2 ekvivalens) allil-oxalil-kloridot 1 ml diklór-metánban, közben a hőmérsékletet  $10-15^{\circ}\text{C}$  tartományban tartjuk. Miután a vékonyrétegkromatográfiás analízis azt jelzi, hogy kiindulási anyag már nincs jelen, az elegyet etanolmentes kloroformmal egy választótölcsérbe mossuk át. Kétszer mossuk jeges vízzel, kiszűrjük a főlöleges kalcium-karbonátot, az oldatot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és egy 100 ml-es háromnyakú lombikba töltjük.

Az oldat térfogatát kloroformmal körülbelül 50 ml-re egészítjük ki, és visszafolyatósító hűtő alatt forralva 3 óra alatt hozzáadjuk 0,6 ml (2 ekvivalens) trietil-foszfát 20 ml kloroformmal készített oldatát. A reakcióelegyet további 18 óra hosszáig forraljuk visszafolyatósító hűtő alatt, bepároljuk, és 14 g szilikagélen 25% dietil-étert tartalmazó hexánnal eluálva kromatografáljuk, és a hasonló eluátumokat egyesítve bepároljuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk maradékként. Ezt diklór-metánból kristályosítva tisztítjuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

C. (5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-[2-(N-metil-karbamoil)-etiltio]-2-peném-3-karbonsav-allil-észter.

Körülbelül 1,6 g B. lépés szerinti eljárással előállított terméket oldunk 15 ml tetrahidrofurán, 1,5 ml víz és 1,5 ml ecetsav elegyében  $0-5^{\circ}\text{C}$ -on keverés közben. Hozzáadunk 2,0 g cinkport, és addig keverjük, amíg a vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat azt jelzi, hogy csak nyomnyi kiindulási anyag van jelen. A reakcióelegyet megsűrjük, a szilárd anyagot etil-acetáttal mossuk, a szerves oldatokat egyesítjük, és alaposan mossuk 10%-os vizes borkósavoldattal, vízzel és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal. Az oldószeres fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot dietil-éter/hexán elegyből kristályosítjuk.

D. (5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-[2-(N-metil-karbamoil)-etiltio]-peném-3-karbonsav-nátriumsó.

0,66 g C. pontban előállított vegyületet a 7. példa B. pontjában leírt eljárás szerint reagáltatva a cím szerinti vegyületet kapjuk barnássárga porként.

#### 9. példa

(5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-[2-(N-metil-karbamoil)-etiltio]-peném-3-karbonsav-allil-észter.

0,20 g XXX képletű (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-penám-2-tion-3-karbonsav-allil-észter és (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-merkaptó-peném-3-karbonsav-allil-észter egyensúlyi elegyének és 0,15 g diizopropil-etil-aminnak

4 ml vízmentes acetonitrillel készített oldatához 0,2 g 3-jód-propionsav-N-metil-amidot adunk. Az elegyet 1 óra hosszáig reagáltatjuk 25°C-on, 25 ml etil-acetáttal hígítjuk, vizes borkősavoldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Bepároljuk, és a maradékot diklór-metánból kristályosítva a cím szerinti XXXI képletű vegyületet kapjuk.

Az előbbi példákban kapott (5R,6S,8R)-vegyületeknek megfelelő (5R,6R,8S)-izomerek a példákban leírtakhoz hasonló eljárások szerint kaphatók, de megfelelő sztereospecifikus kiindulási anyagot, nevezetesen (3R,4R,5S)-4-(trifenil-metiltio)-3-[1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karboniloxi]-etil]-azetidin-2-ont használva.

Az (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-szubstituíált merkaptó-peném-3-karbonsav-allil-észterek könnyen átalakíthatók megfelelő alkálifém sóikká a 0013663 sz. nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben leírt eljárás szerint. Ebben az eljárásban az allilcsoport valamilyen alkalmas aprotikus oldószerben, például tetrahidrofuranban, di-etil-éterben vagy diklór-metánban kálium- vagy nátrium-2-etil-hexanoáttal és valamilyen palládiumvegyület és trifenil-foszfin keverékével mint katalizátorral hasítható le, így közvetlenül a megfelelő peném-nátrium- vagy -káliumsót kapjuk.

Az előbb felsorolt eljárásokat követve, a megfelelő kiindulási anyagokat használva az alább felsorolt IA általános képletű vegyületeket — amely képletben

M jelentése hidrogénatom vagy valamilyen alkálifém (előnyösen nátrium- vagy kálium-) atom — állítjuk elő.

acetil-metilcsoport Az (5R,6S,8R) izomer nátriumsó adatai a következők  
NMR ( $D_2O$ ; 90 MHz):  
1,30 ppm (d,  $J=6$  Hz, 3H);  
2,40 ppm (s, 3H); 3,90 ppm  
(dd, 6 Hz, 1 Hz, 1H);  
4,25 ppm (m, 1H);  
5,65 ppm (d,  $J=1$  Hz, 1H);  
Tömegspektrum:  
jelenlévő ion 324 tömeg-  
egység, 100% ion 117 tömeg-  
egység.

acetil-metilcsoport Az (5R,6S,8R) izomer káliumsó halványbarna szilárd anyag.

(2-amino-4-tiazolil)-metilcsoport Az (5R,6S,8R) izomer szabad sav adatai a következők:  
NMR ( $D_2O$ ; 90 MHz):  
 $\delta=6,52$  (1H, s); 5,52 (1H,  
d,  $J=1,5$  Hz); 4,28-4,04 (1H  
m); 4,0-3,87 (2H, m); 1,19  
(3H, d,  $J=6$  Hz).

2-hidroxi-2-(nátrium-karboxi)-etilcsoport

5

Az (5R,6S,8R) izomer nátriumsó adatai a következők:

NMR ( $D_2O$ ; 60 MHz):  
1,15 ppm (d,  $J=6$  Hz, 3H);  
2,8-3,40 ppm (m, 2H);  
3,85 ppm (m, 1H); 4,20  
ppm (m, 2H); 5,60 ppm  
(d,  $J=1$  Hz, 1H).

10

2-hidroxi-propilcsoport

Az (5R,6S,8R) izomer nátriumsó halványbarna színű szilárd anyag.

(N,N-dimetil-amidino)-metilcsoport

15

Az (5R,6S,8R) izomer nátriumsó adatai a következők  
NMR ( $D_2O$ ; 90 MHz): 1,25  
ppm (d,  $J=6$  Hz, 3H);  
3,17 ppm (s, 3H); 3,30 ppm  
(s, 3H); 3,8-4,3 ppm (m,  
2H); 5,70 ppm (d,  $J=$   
 $=1$  Hz, H).

20

4-piperidil-csoport

Az (5R,6S,8R) izomer nátriumsó adatai a következők  
NMR ( $D_2O$ ; 90 MHz):  
1,20 ppm (d,  $J=6$  Hz, 3H);  
1,5-2,3 ppm (m, 4H); 2,7-  
3,5 ppm (m, 4H); 3,75 ppm  
(dd, 6 Hz, 1 Hz, 1H);  
4,15 ppm (m, 1H); 5,60  
ppm (d,  $J=1$  Hz, 1H);  
Tömegspektrum:

30

Jelenlévő ion 348-nál  
(330 + 18  $NH_4^+$ ).  
100% ion 152-nél.

35

A jelen találmány szerinti új peném-származékok néhány képviselőjének Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok ellen in vitro aktivitásáról végzett vizsgálat eredményeit az 1. táblázatban adjuk meg. A vizsgálatot Müller-Hinton agaron mikroliteres méretben végeztük. Az egyes csoportokban lévő mikroorganizmusok számát a baloldali oszlopban zárójelben adjuk meg. A megadott adatok az egyes csoportokban lévő egyedi törzsekre kapott különböző eredmények alapján számított mértani átlag minimális inhibitor koncentrációk.

40

45

50

A táblázatban számmal jelzett vegyületek a következők:

1. (5R,6S,8R)-2-[2-[(Amino-acetil)-amino]-etiltio]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav.
2. (5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-[2-(N-metil-karbamoil)-etiltio]-peném-3-karbonsav.
3. (5R,6S,8R)-2-(2,3-Dihidroxi-propiltio)-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav.
4. (5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-[1-metil-2-imidazolil)-metiltio]-peném-3-karbonsav.
5. (5R,6S,8R)-2-[(N,N-Dimetil-karbamimidol)-metiltio]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav.

55

60

1. táblázat.  
Geometrikus átlag MIC -k / µg/ml/ 24 óra

| Vegyület | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------|---|---|---|---|---|
|----------|---|---|---|---|---|

Gram pozitívok:

|                     |      |      |      |      |      |
|---------------------|------|------|------|------|------|
| B. subtilis /1/     |      |      |      |      |      |
| Sarcina lutea /1/   | 0,47 | 0,41 | 0,58 | 0,33 | 0,35 |
| Staphylococcus /18/ |      |      |      |      |      |
| Streptomyces /2/    |      |      |      |      |      |
| Összesen 22 törzs   |      |      |      |      |      |

Gram negatívok:

|                              |     |     |     |     |     |
|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| E. coli /11/                 |     |     |     |     |     |
| Enterobacter /3/             |     |     |     |     |     |
| Klebsiella /10/              | 2,1 | 1,0 | 1,2 | 1,2 | 2,0 |
| Morganella /Providencia/ /6/ |     |     |     |     |     |
| Salmonella /3/               |     |     |     |     |     |
| Serratia /4/                 |     |     |     |     |     |
| Összesen 37 törzs.           |     |     |     |     |     |

Az előbb felsorolt 1-5. szám alatti vegyületek akár szabad savként, akár sóként csak gyengén kötődnek proteinekhez, humán szérumban jó stabilitásúak, és metabolitjaiknak csak enyhén vagy semmilyen kellemetlen szaga van.

Formázási példák:

A következő példákban a „hatóanyag“ kifejezés valamilyen I általános képletű gyógyszerileg hatásos vegyületet jelöl, különösen

(5R,6S,8R)-2-[2-(Glicil-amino)-etil]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsavat,  
(5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-[(1-metil-2-imidazolil)-metiltio]-peném-3-karbonsavat,  
(5R,6S,8R)-2-[(2-amino-4-tiazolil)-metiltio]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsavat,  
(5R,6S,8R)-2-[(N,N-dimetil-karbimidoil)-metiltio]-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsavat,

(5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-[2-(N-metil-karbamoil)-etil]-peném-3-karbonsavat vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható bármilyen sójának, különösen nátrium- vagy káliumsójának, vagy bármely más I általános képletű vegyületnek gyógyszerészetileg hatásos ekvivalens mennyiségét.

Kapszulák.

| Alkotórész                             | mg/kapszula | mg/kapszula |
|----------------------------------------|-------------|-------------|
| 1. Hatóanyag                           | 250         | 500         |
| 2. Laktóz USP                          | 100         | 50          |
| 3. Kukoricakeményítő, étkezési minőség | 50          | 43,5        |

## A táblázat folytatása

Kapszulák.

|                                | mg/kapszula | mg/kapszula |
|--------------------------------|-------------|-------------|
| 4. Mikrokristályos cellulóz NF | 95          | 50          |
| 5. Magnézium-sztearát NF       | 5           | 6,5         |
| Összesen:                      | 500         | 650         |

Elkészítés módszere:

Az 1., 2., 3. és 4. sz. alkotórészeket valamilyen alkalmas mixerben 10-15 percig keverjük. Hozzáadjuk az 5. sz. alkotórészt, és 1-3 percig keverjük. A keveréket alkalmas kétrészes kemény zselatinkapszulákba töltjük valamilyen kapszulatöltő gép segítségével.

Tabletta formázás.

|                                                                 | mg/tabletta | mg/tabletta |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| 1. Hatóanyag                                                    | 250         | 500         |
| 2. Laktóz, USP                                                  | 106         | 112         |
| 3. Kukoricakeményítő, étkezési minőség, 10%-os vizes pasztaként | 20          | 40          |
| 4. Kukoricakeményítő, étkezési minőség                          | 20          | 40          |
| 5. Magnézium-sztearát                                           | 4           | 8           |
|                                                                 | 400 mg      | 800 mg      |

Elkészítés módszere:

Az 1. és 2. sz. alkotórészt alkalmas mixerben 10-15 percig keverjük. A keveréket a

3. sz. alkotórészszel granuláljuk. A nedves granulátumot durva szitán (1/4") áttörjük. A nedves granulátumot 8-10 óráig 40-50°C-on szárítjuk. Alkalmas őrlőt használva a száraz granulátumot közepes szitán (12-16. sz.) aprítjuk. Hozzáadjuk a 4. sz. alkotórészt, és 10-15 percig keverjük. Hozzáadjuk az 5. sz. alkotórészt, és további 1-3 percig keverjük. A keveréket alkalmas tablettázógépen megfelelő méretű és súlyú tablettákká préseljük.

#### Injektálható szuszpenzió.

| Alkotórészek                                      | mg/ml      |
|---------------------------------------------------|------------|
| Steril hatóanyag                                  | 250,0      |
| Benzilalkohol                                     | 9,0        |
| Metilparaben /p-hidroxi-benzo-sav-metil-észter/   | 1,8        |
| Propilparaben /p-hidroxi-benzo-sav-propil-észter/ | 0,2        |
| Nátrium-/karboxi-metil/-cellulóz                  | 5,0        |
| Poli-etil-én-glikol 4000                          | 10,0       |
| Povidone /polivinil-pirrolidon/                   | 5,0        |
| Nátrium-citrát                                    | 15,0       |
| Dinátrium-edetát                                  | 0,1        |
| Injekciós minőségű víz feltöltve                  | 1,0 ml-re. |

#### Elkészítés módszere:

A parabeneket oldjuk 65-70°C-on melegítés közben az injekciós minőségű víz egy részében. Lehűtjük 25-35°C-ra. Hozzáadjuk és oldjuk a benzilalkoholt, nátrium-citrátot, dinátrium-edetátot, PEG 4000-t, povidont és nátrium-(karboxi-metil)-cellulózt. Megszűrjük az oldatot, és autoklavozással sterilizáljuk. A steril hatóanyagból zagyot készítünk, és átengedjük egy kolloidmalmon. Jól elkeverjük az oldattal, és átengedjük a kolloidmalmon. A szuszpenziót feltöltjük a végtérfogatra, és steril tárolóedényekbe töltjük.

#### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az I általános képletű 6-(hidroxi-alkil)-2-(szubsztituált merkaptó)-peném-3-karbonsav-származékok — a képletben G kevés szénatomos hidroxi-alkilcsoport; X hidrogénatom vagy alkálifématom vagy allilcsoport;

R (a) általános képletű csoport, amelyben  $R_{10}$  hidrogénatom és  $R_{11}$  2-amino-4-tiazolil-, 1-metil-2-imidazolil-, amino-acetil-amino-metil-, vagy N-metil-karbamoil-metil-csoport vagy (c) általános képletű csoport, amelyben  $R_{15}$  és  $R_{16}$  kevés szénatomos alkilcsoport, vagy

R 4-piperidil-, 2-hidroxi-propil-, acetyl-metil- vagy 2-hidroxi-2-(nátrium-karboxi)-etilcsoport —

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egymással tautomer egyensúlyban lévő Va és Vb általános képletű vegyületeket — a képletben  $R_2$  védett karboxicsoport és G az előzőekben meghatározott — R-Z általános képletű vegyülettel — R a fenti jelentésű és Z lehasadó csoport — reagáltatunk, vagy

b) egy VII általános képletű vegyületet —  $R'$  a kívánt R jelű csoporttól eltérő szerves csoport, előnyösen etilcsoport és G a fenti jelentésű — egy VIII általános képletű tiollal — R a fenti — vagy reakcióképes származékával reagáltatunk, vagy

c) egy IX általános képletű vegyületet —  $R$ ,  $R_2$  és G a fenti jelentésű — háromértékű szerves foszforvegyülettel reagáltatunk, és az a)-c) eljárások során bármely funkciós csoportot megvédjük, majd a jelenlévő védőcsoport(ka)t és kívánt esetben az  $R_2$  karboxicsoportot védő csoportot eltávolítjuk, és a kapott I általános képletű vegyületet szabad savként vagy a tárgyi körben X jelentésére megadott észtereként vagy sójaként elkülönítjük. (Elsőbbsége: 1983.11.28.)

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

G 1-hidroxi-etilcsoport;

R (a) általános képletű csoport, amelyben  $R_{10}$  hidrogénatom és  $R_{11}$  2-amino-4-tiazolil-csoport, vagy (c) általános képletű csoport, amelyben  $R_{15}$  és  $R_{16}$  kevés szénatomos alkilcsoport, vagy

R 4-piperidil-, 2-hidroxi-propil-, acetyl-metil- vagy 2-hidroxi-2-(nátrium-karboxi)-etilcsoport és

X az 1. igénypontban megadott,

*azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1982.11.29.)

3. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás (5R, 6S, 8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-[2-(glicilamino)-etil]-peném-3-karbonsav és alkálifém-sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (5R, 6S, 8R, 2'RS)-2-(etánszulfonil)-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav-allilésztert 2-(N-alliloxi-karbonil-glicil-amino)-etántiollal reagáltatjuk, majd az allilcsoportokat eltávolítjuk, kívánt esetben a kapott vegyületet alkálifém-sójává átalakítjuk. (Elsőbbsége: 1983.01.28.)

4. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás (5R, 6S, 8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-[2-(metil-amino-karbonil)-etil]-peném-3-karbonsav és alkálifém-sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (5R, 6S, 8R, 2'RS)-2-(etánszulfonil)-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav-allilésztert 3-merkaptó-N-metil-propionamiddal reagáltatunk, majd az allilcsoportot eltávolítjuk, kívánt esetben a kapott alkálifém-sót szabad savvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1983.01.31.)

5. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás (5R, 6S, 8R)-2-(1-metil-2-imidazolil-metil)-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav és alkálifém-sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egymással tautomer egyensúlyban lévő (5R,

6S,8R)-2-tion-6-(1-hidroxi-etil)-penám-3-karbonsav-allilésztert és (5R,6S,8R)-2-tiol-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsav-allilésztert 1-metil-2-(klór-metil)-imidazollal reagáltatunk, majd az allilcsoportot eltávolítjuk, kívánt esetben a kapott vegyületet alkálifémsójjává alakítjuk. (Elsőbbsége: 1983.01.17.)

6. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében G 1-hidroxi-etilcsoport és a sztereokonfiguráció (5R,6S,8R) vagy (5R,6R,8S), R és X az 1. igénypontban meghatározott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített és megfelelő sztereokonfigurációjú kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1983.11.28.)

7. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás vagy a 6. igénypont szerinti eljárás olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R N,N-dimetil-karbamimidoil-metil-, 2,3-dihidroxi-1-propil-, 2-(amino-acetil-amino)-etil-, 1-metil-2-imidazolil-metil- vagy N-metil-karbamoil-etil-csoport, G az 1. vagy 6. igénypontban, X az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1983.11.28.)

8. Eljárás hatóanyagként I általános képletű vegyületet — R, X és G az 1. igénypontban megadott — tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. vagy 6. vagy 7. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot gyógy-

szerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1983.11.28.)

9. A 8. igénypont szerinti eljárás hatóanyagként a 2. igénypontban meghatározott I általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 2. igénypont szerint előállított hatóanyagot gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1982.11.29.)

10. A 8. igénypont szerinti eljárás hatóanyagként (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-[2-(glicilamino)-etiltio]-peném-3-karbonsavat vagy alkálifémsóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 3. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1983.01.28.)

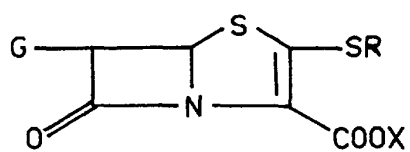
11. A 8. igénypont szerinti eljárás hatóanyagként (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-[2-(metil-amino-karbonil)-etiltio]-peném-3-karbonsavat vagy alkálifémsóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 4. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1983.01.31.)

12. A 8. igénypont szerinti eljárás hatóanyagként (5R,6S,8R)-2-(1-metil-2-imidazolil-metiltio)-6-(1-hidroxi-etil)-peném-3-karbonsavat vagy alkálifémsóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 5. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1983.01.17.)

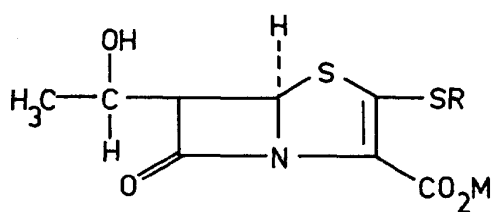
---

6 lap rajz képletekkel

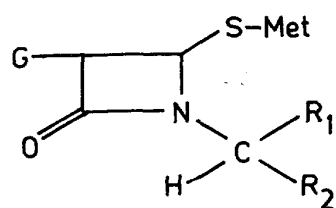
---



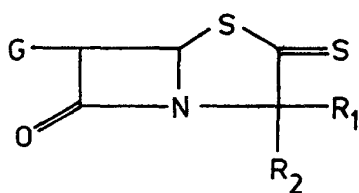
(I)



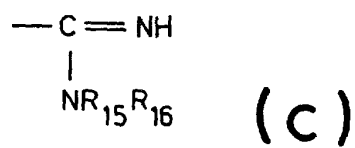
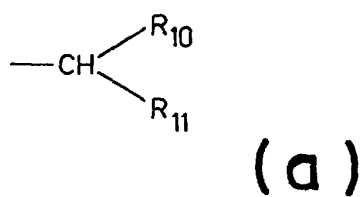
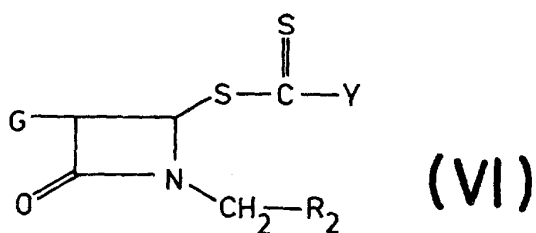
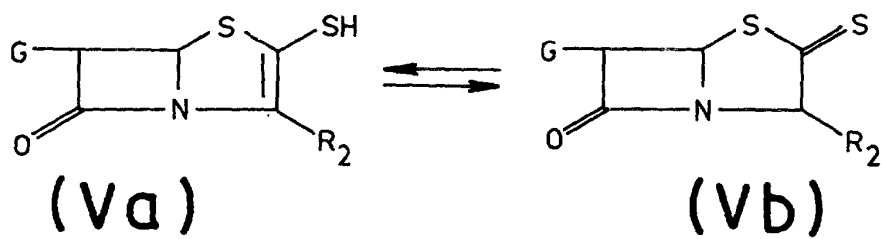
(IA)

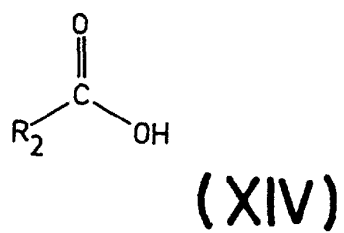
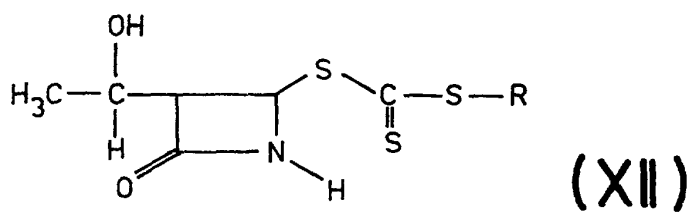
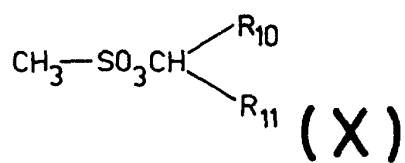
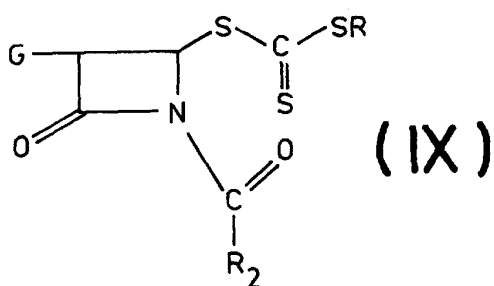
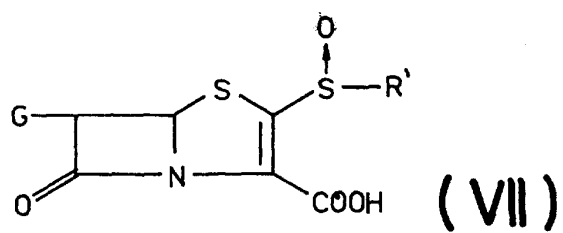


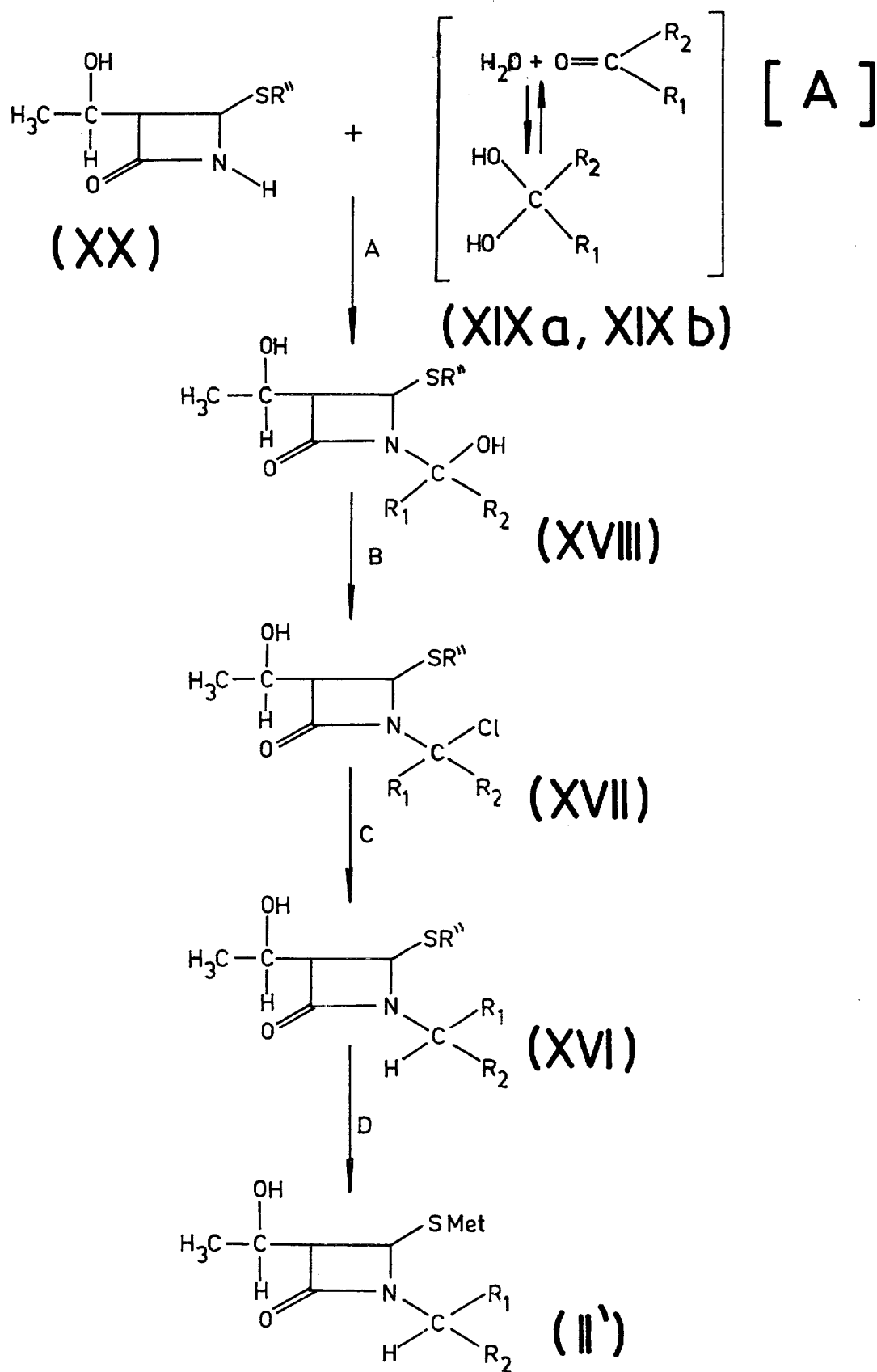
(II)



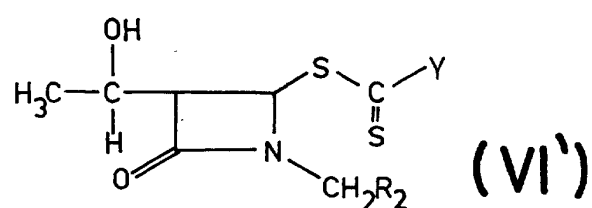
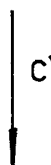
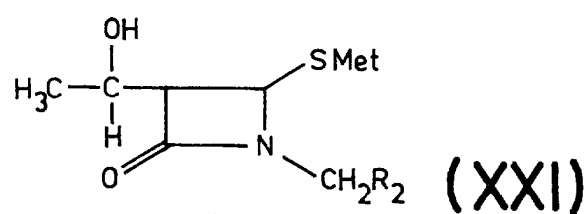
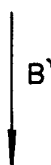
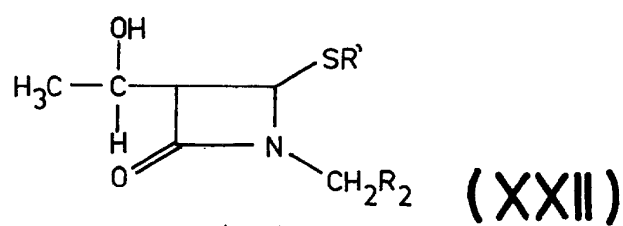
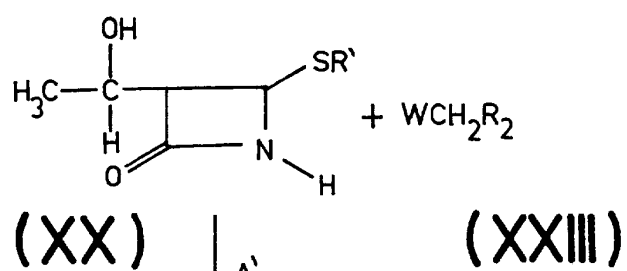
(IV)



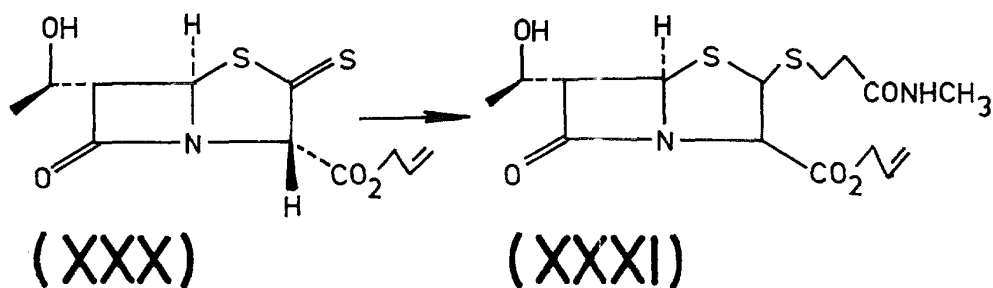
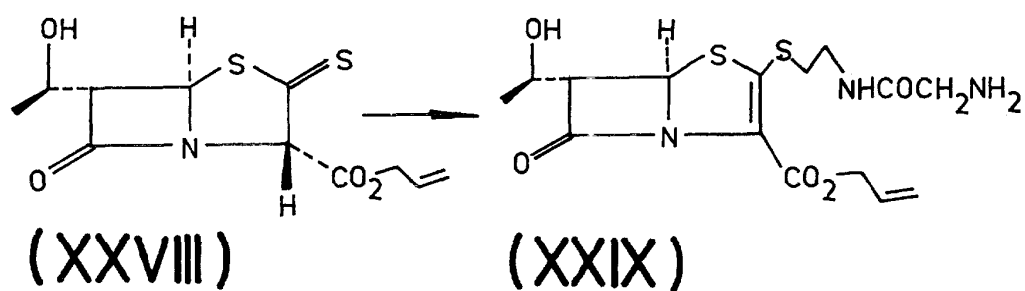
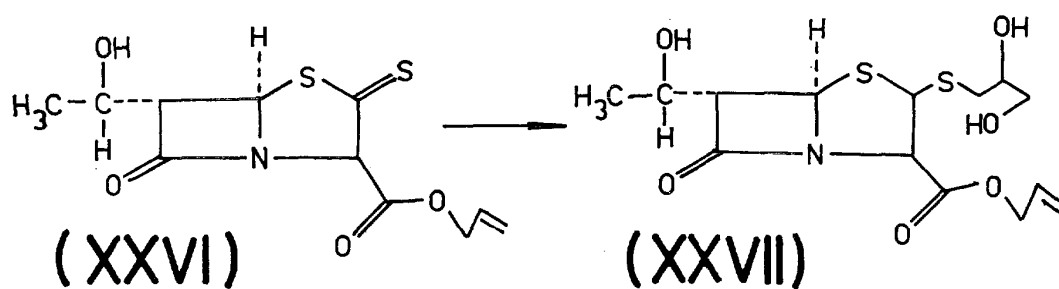
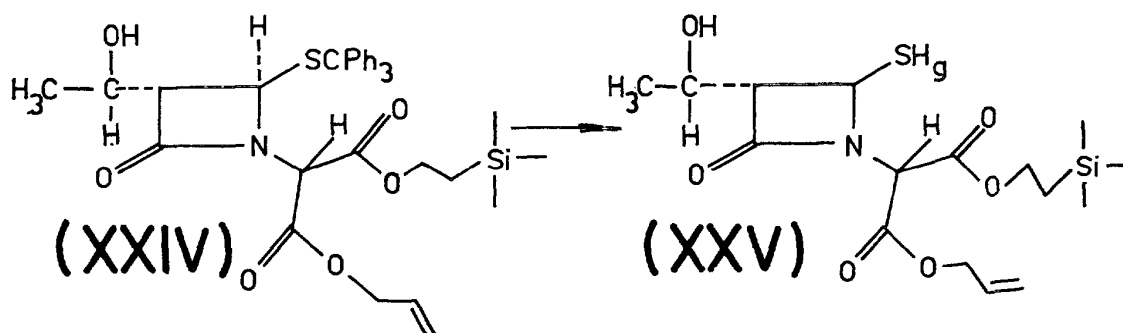




[ B ]



Int.Cl. C 07 D 499/00; A 61 K 31/43



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

№ 1634. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod