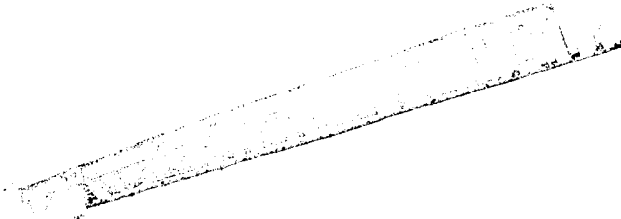


940/94



58.856/BE

67423

K I V O N A T

Eljárás kinolonilcsoportot és ^β-laktámcsoportot tartalmazó mikrobaellenes vegyületek előállítására

PROCTER AND GAMBLE, PHARMACEUTICALS, INC., NORWICH, New York
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 09. 28.

Elsőbbsége: 1991. 10. 01. ⁷/769,615/

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US 92/08246

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/07154

A találmány tárgyát mikrobaellenes vegyületek előállítása képezi, amelyek kinolonilcsoportot és β-laktámcsoportot tartalmaznak.

A találmány szerint az /A/ általános képletű vegyületeket állítják elő, amelyekben a laktámcsoportok egy összekötő taggal kapcsolódnak a kinolon 1-, 5- vagy 7-helyzetéhez.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy először a laktámvegyületet foszfénnel reagáltatva köztiterméket képeznek, és ezt a köztiterméket kapcsolják össze a kinolon-származékkal.

940/99

00001

A

S.B.É. É.K.
Budapesti Nemzetközi
Patentirodák Iroda
1015 Budapest, Dalszécheny u. 13.
Telefon: 153-1733. Fax: 153-3664

58.856/BE

10 206 = 0070 499/88
477/14

67423

Eljárás kinolonilcsoportot és β -laktámcsoporthoz tartalmazó
mikrobaellenes vegyületek előállítására

PROCTER AND GAMBLE PHARMACEUTICALS, INC., NORWICH, New York,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

WHITE Ronald Eugene, NORWICH, New York,
DEMUTH Thomas Prosser, Jr., MONTGOMERY, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 09. 28.

Elsőbbsége: 1991. 10. 01. 07/ 0769,615/

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/08246

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/07154

A találmány tárgyát eljárás képezi mikrobaellenes
vegyületek előállítására. A találmány szerint előállított
vegyületek alapvető szubsztituensekként egy kinoloncsoport-
ot és egy laktámtartalmú csoportot tartalmaznak.



A kémiai és orvosi szakirodalom számtalan, mikrobaellenesnek mondott vegyületet ismertet, vagyis olyan vegyületet, amely a mikroorganizmusok, így a baktériumok növekedését vagy szaporodását képes megsemmisíteni vagy elnyomni. A baktériumellenes anyagok főképpen a természetben előforduló vegyületek /antibiotikumok/, szintetikus vagy félig-szintetikus vegyületek széles skáláját foglalják magukba. Ezeket osztályozhatjuk például mint amino-glikozidokat, anszamakrolideket, β -laktámokat /beleértve a penicillineket és cefalosporinokat/, linkozamidineket, makrolideket, nitrofuránokat, nukleozideket, oligoszacharidokat, peptideket és polipeptideket, fenazinokat, poliéneket, poliétereket, kinolonokat, tetraciklineket és szulfonamidokat. Ilyen baktériumellenes és más mikrobaellenes anyagokat a szakirodalom ismertetett [Antibiotics, Chemotherapeutics, and Antibacterial Agents for Disease Control /M. Grayson, editor, 1982/, and E. Gale et al., The Molecular Basis of Antibiotic Action, 2d edition /1981/].

A közelmúltban felfedezték a mikrobaellenes szerek egy új, igen hatásos, széles spektrumban ható osztályát, amely β -laktámcsoportokat kinoloncsoportokkal kombinálva tartalmaz. Ezeket a vegyületeket "kinolonil-laktám mikrobaellenes szereknek" [Quinolonyl Lactam Antimicrobials = QLAs] nevezik. Ezeket a vegyületeket a 366 189, 366 193, 366 640 és 366 641 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés ismertette. Más ilyen vegyületeket ismertetett a 87/75009 és 88/27554 számon nyilvánosságra hozott ausztráliai szabadalmi bejelentés és a 335 297 számon nyilvánosságra

hozott európai szabadalmi bejelentés; továbbá Albrecht et al., "Dual-Action Cephalosporins: Cephalosporin 3'-Quinolone Carbamates", J. Medicinal Chemistry 34, 2857 /1991/.

A kinolonil-laktám mikrobaellenes szerek előállítása magába foglalja a megfelelően védett, β -laktám- és kinoloncsoportok szintézisét, az összekapcsolási műveletek és a védőcsoportok megfelelő eltávolítását. A specifikus kapcsolási eljárás természetesen függ az alkalmazott specifikus laktám- és kinolon-szubsztituens csoportoktól, valamint a kívánt kapcsolat típusától. Néhány ilyen kapcsolási eljárást a szakirodalom ismertetett. Ezeknek az eljárásoknak a kitermelései azonban gyakran alacsonyak, főképpen az olyan kinolonil-laktám mikrobaellenes szerek előállításánál, amelyek peném-szubsztituens csoportot tartalmaznak.

Azt találtuk, hogy bizonyos, foszgént alkalmazó kapcsolási eljárások használhatók a kinolonil-laktám mikrobaellenes szerek, főképpen a peném-szubsztituens csoporttal rendelkező ilyen vegyületek előállításánál. Ezek az eljárások a kinolonil-laktám mikrobaellenes szerek hatásos szintézisét nagy kitermelésekkel lehetővé teszik.

Az eljárás a reagáltatási és kapcsolási műveletek előtt előnyösen magába foglal még más műveleteket is, amelyek során a laktám-észtereket és a kinolon-származékokat állítjuk elő. A kapcsolási műveletet előnyösen úgy végezzük, hogy a kinolon-származékot tartalmazó oldatot a köztitermék oldatához adjuk. Az eljárási műveleteket előnyösen körülbelül -80°C és körülbelül 0°C közötti hőmérsék-

leten végezzük. Az eljárással előállított előnyös mikrobaellenes vegyületek azok, amelyek képletében R^{14} jelentése $-W-C''''-R^{37}$, a képletben W előnyösen S/O/S.

A találmány tárgyát eljárások képezik bizonyos kinolonil-laktám mikrobaellenes szerek előállítására. Ezek a vegyületek fertőzős betegségek kezelésére alkalmazhatók emberekben és állatokban. Ezért a találmány szerinti vegyületeknek gyógyszerészetileg elfogadhatóknak kell lenni. A leírásban a "gyógyszerészetileg elfogadható" komponens olyan vegyület, amely megfelel embereknél és/vagy állatoknál való alkalmazásra hátrányos mellékhatások /igy toxicitás, izgató hatás és allergiás reagálás/ nélkül, elfogadható előny/kockázat arány mellett.

A találmány szerint előállított kinolonil-laktám mikrobaellenes vegyületek magukba foglalnak különböző laktámcsoportokat, amelyek egy összekötő csoporttal egy kinoloncsoporthoz kapcsolódnak, a kinolon 4-, 5- vagy 7-helyzetében. Ezek a vegyületek az /A/ általános képletűek, a képletben

/I/ Q egy /I/ általános képletű szerkezet, amelyben
 /A/ /I/ A^1 nitrogénatom vagy C/R^7 , és ebben
 /i/ R^7 hidrogénatom, hidrox-, alkoxi-, nitro-,
 ciano-, halogén- vagy alkilcsoport vagy
 $N/R^8 // R^9$ /előnyösen hidrogén- vagy halogénatom/,
 és
 /ii/ R^8 és R^9 egymástól függetlenül R^{8a} , ami lehet
 hidrogénatom, alkil- vagy alkenilcsoport,

karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű; vagy R^8 és R^9 együtt heterociklusos gyűrűt képeznek, belefoglalva a nitrogénatomot, amelyhez kapcsolódnak;

- /2/ A^2 nitrogénatom vagy előnyösen $C/R^2/$, amelyben R^2 hidrogén- vagy halogénatom;
- /3/ A^3 nitrogénatom vagy előnyösen $C/R^5/$, amelyben R^5 hidrogénatom;
- /4/ R^1 hidrogénatom, alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű, alkoxi-, hidrox-, alkenil- vagy aralkilcsoport vagy $N/R^8//R^9/$, előnyösen alkilcsoport vagy karbociklusos gyűrű ;
- /5/ R^3 hidrogénatom, halogénatom, alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű, előnyösen heterociklusos gyűrű/;
- /6/ R^4 hidroxicssoport; és
- /7/ R^6 hidrogénatom, halogénatom, nitrocssoport vagy $N/R^8//R^9/$;
- /B/ azzal a feltétellel, hogy
 - /1/ ha A^1 jelentése $C/R^7/$, akkor R^1 és R^7 együtt heterociklusos gyűrűt képezhetnek, belefoglalva az N' és az A^1 csoportokat;
 - /2/ ha A^2 jelentése $C/R^2/$, akkor R^2 és R^3 együtt lehet $-O-CH_2/n-O-$, amelyben $n = 1-4$ egész szám;
 - /3/ ha A^3 jelentése $C/R^5/$, akkor R^4 és R^5 együtt

heterociklusos gyűrűt képezhetnek, belefoglalva a szénatomot, amelyhez R^4 és R^5 kapcsolódik és az /I/ általános képletnek azt a szénatomját, amelyhez a fenti szénatom kapcsolódik; és

/4/ ha A^3 jelentése $C/R^5/$, akkor R^1 és R^5 együtt heterociklusos gyűrűt képezhetnek, belefoglalva az N' csoportot és a szomszédos szénatomot, amelyhez R^5 kapcsolódik;

/C/ és azzal a feltétellel, hogy R^1 , R^6 és R^7 közül az egyiknek semminek kell lenni;

/III/ B egy /II/ általános képletű szerkezet, amelyben

/A/ R^{10} hidrogénatom, halogénatom, heteroalkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű, $R^{8a}-O-$, $R^{8a}CH=N-$, $/R^8//R^9/N-$, $R^{17}-C/=CHR^{20}/-C/=O/NH-$ vagy /előnyösen/ alkil- vagy alkenilcsoport, $R^{17}-C/=NO-$, $-R^{19}/-C/=O/NH-$ vagy $R^{18}-/CH_2/m-C/=O/NH-$, a képletekben

/1/ $m = 0$ vagy 1-9 egész szám /előnyösen 0-3/;

/2/ R^{17} hidrogénatom, alkil-, alkenil-, heteroalkil- vagy heteroalkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű /előnyösen alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű/;

/3/ $R^{18} = R^{17}$, $-Y^1$ vagy $-CH/Y^2//R^{17}/$;

/4/ $R^{19} = R^{17}$, aralkil- vagy heteroaralkilcsoport, $-C/R^{22}//R^{23}/COOH$, $-C/=O/O-R^{17}$ vagy

- C/=O/NH-R¹⁷, a képletekben R²² és R²³ egymástól függetlenül R¹⁷ vagy együtt karbo-
- ciklusos gyűrűt vagy heterociklusos gyűrűt képeznek, belefoglalva a szénatomot, amelyhez R²² és R²³ kapcsolódnak /előnyösen R¹⁷ vagy -C/R²²//R²³/COOH/;
- /5/ R²⁰ = R¹⁹, halogénatom, -Y¹ vagy -CH/Y²//R¹⁷/ /előnyösen R¹⁹ vagy halogénatom;
- /6/ Y¹ jelentése -C/=O/OR²¹, -C/=O/R²¹, -N/R²⁴/R²¹, -S/O/_pR²⁹ vagy -OR²⁹; és Y² = Y¹ vagy -OH, -SH vagy -SO₃H csoport;
- /a/ p = 0, 1 vagy 2 /előnyösen 0/;
- /b/ R²⁴ hidrogénatom, alkil-, alkenil-, heteroalkil- vagy heteroalkenilcsoport, karbo-
- ciklusos vagy heterociklusos gyűrű, -SO₃H, -C/=O/R²⁵ vagy ha R¹⁸ -CH/N/R²⁴/R²¹//R¹⁷/, akkor R²⁴ lehet egy R²¹-hez kapcsolódó és az-
- zal heterociklusos gyűrűt alkotó csoport; és
- /c/ R²⁵ = R¹⁷, NH/R¹⁷/, N/R¹⁷//R²⁶/, O/R²⁶/ vagy S/R²⁶/ /előnyösen R¹⁷, NH/R¹⁷/ vagy N/R¹⁷/R²⁶/; a képletekben R²⁶ alkil- vagy al-
- kenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklu-
- sos gyűrű vagy /előnyösen/ ha R³⁵ jelentése N/R¹⁷//R²⁶/, akkor R²⁶ lehet R¹⁷-hez kapcsoló-
- dó csoport, heterociklusos gyűrűt képezve; és
- /7/ R²¹ = R²⁹ vagy hidrogénatom, emellett R²⁹ alkil-, alkenil-, aralkil-, heteroalkil-, heteroalkenil-

vagy heteroaralkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű; vagy ha Y jelentése $N/R^{24}/R^{21}$ és $R^{21} = R^{29}$, akkor R^{21} és R^{24} együtt heterociklusos gyűrűt képezhetnek, belefoglalva a nitrogénatomot, amelyhez R^{24} kapcsolódik /előnyösen hidrogénatom, alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű;

/B/ R^{11} hidrogénatom, halogénatom, alkoxics csoport vagy $R^{27}C=O/NH-$ /előnyösen hidrogénatom vagy alkoxics csoport/ és R^{27} hidrogénatom vagy alkilcsoport, /előnyösen hidrogénatom/;

/C/ az "a" kötés egyes kötés vagy semmi és a "b" kötés egyes kötés, kettős kötés vagy semmi, azzal a feltétellel, hogy az "a" kötés és a "b" kötés nem lehet mindkettő semmi;

/D/ R^{12} jelentése $-C/R^{8a}/-$ vagy $-CH_2-R^{28}-$, előnyösen $-C/R^{8a}/-$; a képletben R^{28} jelentése $-C/R^{8a}/$, oxigén- vagy nitrogénatom, és R^{28} közvetlenül kapcsolódik a /II/ általános képlet N'' csoportjához, azzal öttagu gyűrűt képezve; azzal a feltétellel, hogy ha az "a" kötés semmi, akkor R^{12} jelentése

/1/ /előnyösen/ $-C/R^{8a}/X^1/$, a képletben

/i/ X^1 jelentése $-R^{21}$, $-OR^{30}$ vagy $-S/O/R^{30}$, amelyben $r = 0, 1$ vagy 2 /előnyösen 0 /;

$-OC=O/R^{30}/$ vagy $-N/R^{30}/R^{31}$; és

/ii/ R^{30} és R^{31} egymástól függetlenül alkil- vagy alkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű szubsztituens; vagy

R^{30} és R^{31} együtt heterociklusos gyűrűt képez, belefoglalva a nitrogénatomot, amelyhez R^{30} és R^{31} kapcsolódik; vagy

/2/ $-\text{CH}_2-\text{R}^{32}-$, amelyben R^{32} jelentése $-\text{C}/\text{R}^{8a}/\text{R}^{21}/$, oxigénatom vagy $-\text{NR}^{8a}$, és R^{32} közvetlenül kapcsolódik a /II/ általános képlet N" csoportjához és azzal öttagu gyűrűt képez;

/E/ /1/ ha a "b" kötés egyes kötés, akkor R^{13} /előnyösen/ $-\text{CH}/\text{R}^{33}/-$; vagy $-\text{C}/\text{O}/\text{NHSO}_2-$, ha az "a" kötés semmi; vagy $-\text{C}^*/\text{R}^{33}/-$, ha R^{14} egy R^{36} csoportot tartalmaz, emellett R^{33} hidrogénatom vagy előnyösen $-\text{COOH}$, és C^* az R^{36} csoporthoz kapcsolódva, azzal háromtagu gyűrűt képez;

/2/ ha a "b" kötés kettős kötés, akkor R^{13} jelentése $-\text{C}/\text{R}^{33}/=$; vagy

/3/ ha a "b" kötés semmi, akkor R^{13} hidrogénatom, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}/\text{OR}^{34}/\text{OH}$,

$-\text{C}/\text{O}/\text{NHSO}_2\text{N}/\text{R}^{34}/\text{R}^{35}/$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{CH}/\text{R}^{35}/\text{COOH}$

vagy $-\text{OCH}/\text{R}^{34}/\text{COOH}$ /előnyösen $-\text{SO}_3\text{H}$ vagy

$-\text{C}/\text{O}/\text{NHSO}_2\text{N}/\text{R}^{34}/\text{R}^{35}/$; a képletben R^{34} hidrogénatom,

alkil- vagy alkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű; és R^{35} hidrogénatom,

alkil- vagy alkenilcsoport vagy

$-\text{NHR}^{8a}$ vagy /előnyösen/, ha R^{13} jelentése

$-\text{C}/\text{O}/\text{NHSO}_2\text{N}/\text{R}^{34}/\text{R}^{35}/$, akkor R^{34} és R^{35} együtt

heterociklusos gyűrűt képezhetnek, belefoglalva

a nitrogénatomot, amelyhez R^{34} és R^{35} kapcsolódik; és

- /F/ /1/ ha az "a" kötés vagy a "b" kötés semmi, akkor R^{14} semmi;
- /2/ ha az "a" kötés és "b" kötés egyes kötés, akkor R^{14} jelentése $-W-C'''=C/R^{8a}/-R^{37}-$ vagy $-W-C'''-/R^{36}/-R^{37}-$; vagy
- /3/ /előnyösen/ ha az "a" kötés egyes kötés és a "b" kötés kettős kötés, akkor R^{14} jelentése $-C/R^{8a}/R^{38}/-W-C'''-R^{37}-$ vagy /előnyösen/ $-W'-C/R^{8a}/R^{38}/-C'''-R^{37}-$ vagy $-W-C'''-R^{37}-$;
- a képletekben
- /a/ W jelentése oxigénatom, S/O_s , amelyben s O, 1 vagy 2 egész szám /előnyösen O/ vagy $C/R^{38}/$, amelyben R^{38} hidrogénatom, alkil- vagy alkoxicsoport;
- /b/ W' oxigénatom vagy $C/R^{38}/$;
- /c/ R^{36} hidrogénatom, alkil- vagy alkenilcsoport, -COOH vagy ha R^{13} jelentése $-C^x/R^{33}/$, akkor R^{36} a C^x csoporthoz kapcsolódhat, háromtagu karbociklusos gyűrűt képezve;
- /d/ R^{37} és R^{38} semmi, alkil- vagy alkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű; és
- /e/ C''' közvetlenül kapcsolódik az R^{13} csoporthoz és azzal öt- vagy hattagú gyűrűt képez; és

/III/ /A/ L jelentése $-C/=O/-$, és az L^3 vagy L^4 csoporthoz kapcsolódik;

- /B/ $L^1 = L^3$ vagy $R^{15}L^3$; amelyben
- /1/ L^3 nitrogénatom;
 - /2/ R^{15} alkil-, alkenil- vagy heteroalkilcsoport, heterociklusos vagy karbociklusos gyűrű vagy R^{15} az L^3 csoporttal együtt heteroalkilcsoportot vagy heterociklusos gyűrűt képez;
 - /3/ L^1 a Q csoporthoz kapcsolódik az R^1 , R^6 vagy R^7 csoport kapcsolódási pontján, amelyik semmi;
- /C/ $L^2 = L^4$, $-X_t^2-R^{39}-L^4$ vagy $-X_t^3-R^{39}-L^4$; a képletekben
- /1/ L^4 oxigénatom;
 - /2/ X^2 oxigénatom vagy $S/O/v$, amelyben $v = 0, 1$ vagy 2 ;
 - /3/ X^3 nitrogénatom, $N/R^{40}/$, $N^+/R^{41}/R^{42}/$ vagy $R^{43}-N/R^{41}/$; és az R^{14} csoporthoz egyes vagy kettős kötéssel kapcsolódik; vagy, ha R^{14} semmi, akkor X^3 a B csoporthoz egyes vagy kettős kötéssel kapcsolódik; előnyösen X^3 nitrogénatom, $N/R^{40}/$ vagy $N^+/R^{41}/R^{42}/$; a képletekben
 - /a/ $R^{40} = R^{8a}$, $-OR^{8a}$ vagy $-C(=O)/R^{8a}$ /előnyösen $R^{8a}/$;
 - /b/ R^{41} és R^{42} egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil- vagy alkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű vagy, ha R^6 jelentése $R^{16}X$, akkor R^{41} és R^{42} a Q' csoporttal együtt heterociklusos

- gyűrűt képez mint R^{16} ;
- /c/ R^{43} jelentése N/R^{41} /, oxigén- vagy kén-atom;
- /4/ $t = 0$ vagy 1 ;
- /5/ R^{39} alkil-, alkenil-, heteroalkil vagy heteroalkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű;
- /6/ /a/ ha az "a" kötés vagy a "b" kötés semmi, akkor L^2 közvetlenül az R^{12} vagy R^{13} csoporthoz kapcsolódik; vagy
- /b/ ha az "a" kötés és a "b" kötés nem semmi, akkor L^2 az R^{14} csoporthoz kapcsolódik.

A találmány tárgyát képezik a fenti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói és biohidrolizálható észterei, valamint a vegyületek hidrátjai. A találmány szerinti eljárásokkal előállított előnyös mikrobaellenes vegyületek azok, amelyek képletében R^3 semmi és tartalmaz egy kötést az L^1 -csoporthoz, és azok, amelyek képletében R^6 semmi és tartalmaz egy kötést az L^1 csoporthoz.

A használt szakkifejezések definíciója és alkalmazása

Az alábbiakban felsoroljuk az alkalmazott szakkifejezések definícióit.

A "heteroatom" nitrogén-, oxigén- vagy kénatom. Az egy vagy több heteroatomot tartalmazó csoportok különböző heteroatomokat tartalmazhatnak.

Az "alkilcsoport" szubsztituálatlan vagy szubsztituált telített szénhidrogénláncu csoport 1-8 szénatommal,

előnyösen 1-4 szénatommal. Előnyös alkilcsoportok például a metil-, etil-, propil-, izopropil- és butilcsoport.

A "heteroalkilcsoport" szubsztituálatlan vagy szubsztituált láncu csoport 3-8 taggal, amelyek szénatomok és egy vagy kettő heteroatom.

Az "alkenilcsoport" szubsztituálatlan vagy szubsztituált szénhidrogénláncu csoport 2-8 szénatommal, előnyösen 2-4 szénatommal és legalább egy olefines kettős kötéssel.

A "karbociklusos gyűrű" szubsztituálatlan vagy szubsztituált, telített, telítetlen vagy aromás szénhidrogéngyűrűs csoport. A karbociklusos gyűrűk monociklusosak vagy kondenzált, áthidalt vagy spiro-policiklusos gyűrűrendszerek. A monociklusos gyűrűk 3-9 atomot, előnyösen 3-6 atomot tartalmaznak. A policiklusos gyűrűk 7-17 atomot, előnyösen 7-13 atomot tartalmaznak.

A "cikloalkilcsoport" telített karbociklusos gyűrűs csoport. Előnyös cikloalkilcsoportok például a ciklopropil-, ciklobutil- és ciklohexilcsoport.

A "heterociklusos gyűrű" szubsztituálatlan vagy szubsztituált, telített, telítetlen vagy aromás gyűrűs csoport, amely a gyűrűben szénatomokat és egy vagy több heteroatomot tartalmaz. A heterociklusos gyűrűk monociklusosak vagy kondenzált, áthidalt vagy spiro-policiklusos gyűrűrendszerek. A monociklusos gyűrűk 3-9 atomot, előnyösen 3-6 atomot tartalmaznak. A policiklusos gyűrűk 7-17 atomot, előnyösen 7-13 atomot tartalmaznak.

Az "arilcsoport" aromás, karbociklusos gyűrűs csoport. Előnyös arilcsoportok például a fenil-, tolil-, xilil-, kumil- és naftilcsoport.

A "heteroarilcsoport" aromás, heterociklusos gyűrűs csoport. Előnyös heteroarilcsoportok például a tienil-, furil-, pirrolil-, piridil-, pirazinil-, tiazolil-, kinolil-, pirimidinil- és tetrazolilcsoport.

Az "alkoxics csoport" szénhidrogénlánc szubsztituenst tartalmazó oxigénatom, emellett a szénhidrogénlánc alkil- vagy alkenilcsoport /vagyis -O-alkil- vagy -O-alkenilcsoport/. Előnyös alkoxics csoportok például a metoxi-, etoxi-, propoxi- és allil-oxi-csoport.

Az "alkil-aminocsoport" egy vagy két alkil-szubsztituenst tartalmazó aminocsoport /vagyis -N-alkilcsoport/.

Az "aralkilcsoport" arilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport. Előnyös aralkilcsoportok a benzil- és a fenil-etilcsoport.

Az "aril-aminocsoport" arilcsoporttal szubsztituált aminocsoport /vagyis -NH-ariles csoport/.

Az "aril-oxics csoport" aril-szubsztituenst tartalmazó oxigénatom /vagyis -O-arilcsoport/.

Az "acil"- vagy "karbonilcsoport" olyan csoport, ami egy karbonsav hidroxics csoportjának eltávolításával képződik /vagyis $R-C(=O)-$ /. Előnyös alkil-acilcsoportok például az acetil-, formil- és propionilcsoport.

Az "acil-oxics csoport" acil-szubsztituenst tartalmazó oxigénatom /vagyis -O-acilcsoport/, például $-O-C(=O)-$ alkilcsoport.

Az "acil-aminocsoport" acil-szubsztituenst tartalmazó aminocsoport /vagyis -N-acilcsoport/, például $-NH-C(=O)-$ alkilcsoport.

A "halogén- vagy halogenid" kifejezés klór-, bróm-, fluor- vagy jódatomot jelent. Az előnyös halogének a klór-

és a fluoratom.

A leírásban a "rövidszénláncu" kifejezés /például rövidszénláncu alkilcsoport/ 1-6, előnyösen 1-4 szénatomot tartalmazó szénhidrogénlánc.

Egy "gyógyszerészetileg elfogadható só" egy kationos só, valamely savas, például karboxicsoporttal vagy egy anionos só, valamely bázisos, például aminocsoporttal képezve. A szakirodalomban számos ilyen só ismert [például a 87/05297 nemzetközi közzétételi számú szabadalmi leírás]. Előnyös kationos sók az alkálifémsók, így a nátrium- és káliumsók és az alkáliföldfémek, így a magnézium- és kalciumsók. Előnyös anionos sók a halogenid-, így a kloridsók.

Egy "biohidrolizálható észter" a kinolonil-laktám-származéknak egy olyan észtere, amelynek lényegileg nem szabad hátrányosan befolyásolni a vegyületek mikrobaellenes hatását vagy amelyet egy emberi vagy állati lény könnyen metabolizál, s így mikrobaellenes hatásu kinolonil-laktámot eredményez. Ezek az észterek azok, amelyek a kinolon vagy β -laktám /például cefém/ mikrobaellenes vegyületek biológiai hatását nem befolyásolják hátrányosan. A szakirodalomból számos ilyen észter ismeretes [például a 87/05297 nemzetközi közzétételi számú szabadalmi leírás]. Ezek az észterek a rövidszénláncu alkil-észterek, rövidszénláncu acil-oxi-alkil-észterek, így az acetoxi-metil-, acetoxi-etil-, karbamoil-oxi-metil-, pivaloil-oxi-metil- és pivaloil-oxi-etil-észterek, laktonil-észterek, így a ftalidil- és tioftalidil-észterek, rövidszénláncu alkoxi-acetoxi-alkil-észterek, így a metoxi-karbonil-oxi-metil-, etoxi-karbonil-oxi-etil- és

izopropoxi-karbonil-oxi-etil-észterek, alkoxi-alkil-észterek, kolin-észterek és alkil-acil-amino-alkil-észterek, így az acetamido-metil-észterek.

Amint azt már említettük és alkalmaztuk, a szubsztituenscsoportok maguk is szubsztituálva lehetnek. Az ilyen szubsztituciónál egy vagy több szubsztituens lehet jelen. Ezek a szubsztituensek például a szakirodalomban felsoroltak [C. Hansch and A. Leo, Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology /1979/]. Előnyös szubsztituensek például az alkil-, alkenil-, alkoxi-, hidroxil-, oxo-, nitro-, amino-, amino-alkil- /például amino-metil-stb./, ciano-, halogén-, karboxi-, alkoxi-acetil- /például karboxi-stb./, tiol-, aril-, cikloalkil-, heteroaril-, heterocikloalkil- /például piperidil-, morfolinil-, pirrolidinil-stb./, imino-, tioxo-, hidroxil-alkil-, aril-oxi-, aralkilcsoport és ezek kombinációi.

Ahogy tehát a találmány szerinti vegyületek definíciójánál használjuk, egy speciális csoportot definiálhatunk szubsztituensként több helyen való alkalmazásra. Így például az R^8 szubsztituens-t úgy definiáljuk, mint az R^7 csoport potenciális szubsztituensét, de más szubsztituensek, így az R^1 , R^6 és R^{10} csoportok definíciójába is belefoglalható. A leírásban alkalmazva egy ilyen csoportot minden alkalommal amikor használjuk, függetlenül választunk meg /például az R^8 csoportnak nem kell minden előfordulásánál alkilcsoportnak lenni egy adott találmány szerinti vegyület definíciójánál/.

Laktámtartalmu csoport

Az /I/ általános képlet R^{12} , R^{13} és R^{14} csoportjai és az "a" és "b" kötések a szakirodalomból mikrobaellenes hatásnak ismert laktámtartalmu csoportok mindenféle változatát képezik. Ezek a csoportok monociklusosak, ha az "a" kötés vagy a "b" kötés semmi /vagyis nem létezik/ és biciklusosak, ha mindkét kötés létezik. Előnyösen az "a" kötés egyes kötés és a "b" kötés kettős kötés.

Előnyös laktámcsoporthoz az /a/ általános képletű oxacefém és karbacefémcsoporthoz, a képletben - a /II/ általános képletre hivatkozva - az "a" kötés egyes kötés, a "b" kötés kettős kötés, R^{12} jelentése $-C/R^{8a}/-$, amelyben R^{8a} hidrogénatom, R^{13} jelentése $-CH/R^{33}/$, amelyben R^{33} karboxicsoport és R^{14} jelentése $-W'-C/R^{8a}/R^{38}/-C'''-R^{37}$, amelyben R^{8a} és R^{38} hidrogénatom, R^{37} metilénecsoporthoz és W' oxigénatom /az oxacefémeknél/ vagy $C/R^{38}/$ /a karbacefémeknél/.

Más előnyös laktámcsoporthoz a /b/ általános képletű izocefém- és izooxacefémcsoporthoz, a képletben - a /II/ általános képletre hivatkozva - az "a" kötés egyes kötés, a "b" kötés kettős kötés, R^{12} jelentése $-C/R^{8a}/$, amelyben R^{8a} hidrogénatom, R^{13} jelentése $-C/R^{33}/=$, amelyben R^{33} karboxicsoport és R^{14} jelentése $-C/R^{8a}/R^{38}/-W-C'''-R^{37}$, amelyben R^{8a} és R^{38} hidrogénatom, R^{37} metilénecsoporthoz és W kénatom /izocefémeknél/ vagy oxigénatom /izooxacefémeknél/.

Más előnyös laktámtartalmu csoportok a /c/ általános képletű peném-, karbapeném- és klavémcsoporthoz, a képletben - a /II/ általános képletre hivatkozva - az "a" kötés egyes

kötés, a "b" kötés kettős kötés, R^{12} jelentése $-C/R^{8a}/$, amelyben R^{8a} hidrogénatom, R^{13} jelentése $-C/R^{33}/=$, amelyben R^{33} karboxicsoport és R^{14} jelentése $-W-C'''-R^{37}$, amelyben R^{37} metilén csoport és W kénatom /penémeknél/, $C/R^{38}/$ /karbapenémeknél/ vagy oxigénatom /klavémeknél/. Ezeket a laktám csoportokat az irodalomból szakcikkek ismertették [R. Wise, "In Vitro and Pharmacokinetic Properties of the Carbapenems", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30, 343 /1986/; and S. McCombie et al., "Synthesis and in Vitro Activity of the Penem Antibiotics", *Medicinal Research Reviews* 8, 393 /1988/].

Még más előnyös találmány szerinti laktámtartalmú csoportok a /d/ általános képletű penicillinek, a képletben - a /II/ általános képletre hivatkozva - az "a" kötés egyes kötés, a "b" kötés egyes kötés, R^{12} jelentése $=C/R^{8a}/$, amelyben R^{8a} hidrogénatom, R^{13} jelentése $-CH/R^{33}/-$, amelyben R^{33} karboxicsoport és R^{14} jelentése $-W-C'''/R^{36}/-R^{37}-$, amelyben R^{36} metilcsoport, R^{37} metilén csoport és W kénatom.

Más, előnyös laktámtartalmú csoportok az /e/ általános képletű monociklusos β -laktámok, a képletben - a /II/ általános képletre hivatkozva - az "a" kötés egyes kötés, a "b" kötés semmi, R^{12} jelentése $-C/R^{8a}/$, amelyben R^{8a} hidrogénatom, R^{14} semmi, és R^{13} jelentése $-SO_3H$ /monobaktámhoz/, $-PO/OR^{34}/OH$ /monofoszfámhoz/, $-C/O/NHSO_2N/R^{34}/R^{35}/$ /monokarbámhoz/, $-OSO_3H$ /monoszulfaktámhoz/, $-CH/R^{35}/COOH$ /nokardicinekhez/ vagy $-OCH/R^{34}/COOH$. Ezeket a laktám csoportokat a szakirodalom ismertette [C. Cimarusti et al., "Monocyclic β -lactam Antibiotics", *Medicinal Research Reviews* 4, 1 /1984/].

A következő előnyös laktámcsoporthoz az /f/ általános képletű monociklusos β -laktámok, a képletben - a /II/ általános képletre hivatkozva - az "a" kötés semmi, a "b" kötés egyes kötés, R^{12} jelentése $-C/R^{8a}/R^{29}/-$, amelyben R^{8a} és R^{29} hidrogénatom; és R^{14} semmi.

Más előnyös laktámcsoporthoz a /g/ általános képletű klavámok, a képletben - a /II/ általános képletre hivatkozva - az "a" kötés egyes kötés, a "b" kötés egyes kötés, R^{12} jelentése $-C/R^{8a}/-$, amelyben R^{8a} hidrogénatom, R^{13} jelentése $-CH/R^{33}/-$, amelyben R^{33} karboxicsoporthoz és R^{14} jelentése $W-C''''=C-/R^{8a}/-R^{37}/-$, amelyben R^{8a} hidrogénatom, R^{37} metilén-csoport és W oxigénatom.

Más előnyös laktámcsoporthoz a /h/ általános képletű 2,3-metiléno-penámok és -karbapenámok, a képletben - a /II/ általános képletre hivatkozva - az "a" kötés egyes kötés, a "b" kötés egyes kötés, R^{12} jelentése $-C/R^{8a}/-$, amelyben R^{8a} hidrogénatom, R^{13} jelentése $-C^x/R^{33}/-$, amelyben R^{33} karboxi-csoport és R^{14} jelentése $W-C''''/R^{36}/-R^{37}/-$, amelyben R^{37} semmi, R^{36} a C^x csoporthoz kapcsolódva azzal háromtagu karbociklusos gyűrűt képez és W jelentése $C/R^{38}/-$ vagy kénatom.

A találmány szerinti laktámcsoporthoz tartoznak az /i/ általános képletű laktivicin-analógok, a képletben - a /II/ általános képletre hivatkozva - az "a" kötés semmi, a "b" kötés egyes kötés, R^{12} jelentése $-CH_2-R^{32}$, amelyben R^{32} oxigénatom, R^{13} jelentése $-CH/R^{33}/-$, amelyben R^{33} karboxi-csoport és R^{14} semmi.

Más laktámcsoporthoz a /j/ általános képletű pira-



zolidinonok, a képletben - a /II/ általános képletre hivatkozva - "a" egyes kötés, "b" kettős kötés, R^{12} jelentése $-\text{CH}_2-\text{R}^{28}-$, amelyben R^{28} nitrogénatom, R^{13} jelentése $-\text{C}/\text{R}^{33}/-$, amelyben R^{33} karboxicsoport és R^{14} jelentése $\text{W}-\text{C}'\text{'}'\text{'}'-\text{R}^{37}$, amelyben R^{37} metiléncsoport és W jelentése $\text{C}/\text{R}^{38}/$.

Más laktámcsoportok a /k/ általános képletű α -laktámok, a képletben - a /II/ általános képletre hivatkozva - az "a" kötés egyes kötés, a "b" kötés semmi, R^{12} jelentése $-\text{CH}_2-\text{R}^{28}-$, amelyben R^{28} jelentése $-\text{C}/\text{R}^{8a}/$ és R^{8a} hidrogénatom, R^{13} jelentése $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}/\text{OR}^{34}/\text{OH}$, $-\text{C}/\text{O}/\text{NHSO}_2\text{N}/\text{R}^{34}/\text{R}^{35}/$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{CH}/\text{R}_{35}/\text{COOH}$ vagy $-\text{OCH}/\text{R}^{34}/\text{COOH}$ és R^{14} semmi.

Előnyös laktámtartalmu csoportok az izocefémek, izo-oxacefémek, oxacefémek, karbacefémek, penicillinek, penémek, karbapenémek és monociklusos β -laktámok. Előnyösebbek a penémek, karbapenémek és monociklusos β -laktámok. A találmány szerint előállított vegyületekhez kiváltképpen előnyös laktámtartalmu csoportok a penémek.

A /II/ általános képletben R^{10} bármilyen csoport lehet, amely egy mikrobaellenes hatásu laktám laktám-karbonilcsoportjával szomszédos szénatom aktív sztereoizomer helyzetében szubsztituálható. /A leírásban a "mikrobaellenes hatásu laktám" kifejezés egy kinolonil-szubsztituens nélküli laktámtartalmu vegyületre vonatkozik, amely mikrobaellenes hatással rendelkezik/. Az "aktív" helyzet β /vagyis γ β / az oxacefémeknél és karbacefémeknél /például/. Az aktív helyzet α a penémeknél, karbapenémeknél, klavémeknél és klavámoknál.

A megfelelő R^{10} csoportok a szakember számára

nyilvánvalóak. A szakterületen számos ilyen R^{10} csoport ismeretes [Cephalosporins and Penicillins: Chemistry and Biology /E. Flynn, editor, 1972/; Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics /R. Morin et al., editors, 1987/; "The Cephalosporin Antibiotics: Seminar-in-Print", Drugs /Suppl. 2/ 34, 1 /J. Williams, editor, 1987/; New Beta-Lactam Antibiotics: A Review from Chemistry of Clinical Efficacy of the New Cephalosporins /H. Neu, editor, 1982/; M. Sassiver et al., in Structure Activity Relationships among the Semi-synthetic Antibiotics /D. Perlman, editor, 1977/]; W. Durckheimer et al., "Recent Developments in the Field of Beta-Lactam Antibiotics", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 24, 180 /1985/; G. Rolinson, "Beta-Lactam Antibiotics", J. Antimicrobial Chemotherapy 17, 5 /1986/; 187 456 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés és a 87/05297 nemzetközi közzétételi számú szabadalmi bejelentés].

A penémeknél, karbapenémeknél, klavémeknél és klavámoknál R^{10} előnyösen rövidszénláncu alkilcsoport vagy hidroxicsoporttal szubsztituált rövidszénláncu alkilcsoport. Kiváltképpen előnyös R^{10} csoportok a hidrogénatom, hidroximetil-, etil-, [1/R/-hidroxietil]-, [1/R/-[hidroxiszulfonyl/-oxietil]]- és [1-metil-/1-hidroxietil/]-csoport.

Kivéve a penémet, karbapenémet, klavémet és klavámokat, az előnyös R^{10} csoportok amidok, így acilaminocsoport, előnyösen szubsztituálva aril-, heteroaril-, aril-oxi-, heteroaril-tio- vagy rövidszénláncu alkil-tio-szubsztituensekkel; aril-glicilaminocsoport, előnyösen N-szubsztituálva heteroaril-karbonil- vagy cikloheteroalkil-

-karbonil-szubsztituensekkel; aril-karbonil-aminocsoport; heteroaril-karbonil-aminocsoport; és rövidszénláncu alkoxi-
-imino-acetil-aminocsoport, előnyösen szubsztituálva aril-
vagy heteroaril-szubsztituensekkel. Kiváltképpen előnyös R^{10} csoportok az $R^{18}-/CH_2/m-C/=O/NH-$ általános képletű amidok, a képletben $R^{18} = R^{17}$. Ilyen előnyös R^{10} csoportok a következők:

[/2-amino-5-halogén-4-tiazolil/-acetil]-amino-,
[/4-amino-2-piridil/-acetil]-amino-,
[[/3,5-diklór-4-oxo-1/4H/-piridil/-acetil]-amino]-,
[[[/2-/amino-metil/-fenil]-acetil]-amino]-,
[/1H-tetrazolil-acetil/-amino]-,
[/ciano-acetil/-amino]-,
[/2-tienil-acetil/-amino]-,
[[/2-amino-4-tiazolil/-acetil]-amino]- és szidnon, 3-/2-amino/-2-oxo-etilcsoport.

Ha R^{10} jelentése $R^{18}-/CH_2/m-C/C=O/NH-$ és R^{18} jelentése $-Y^1$, akkor az előnyös R^{10} csoportok a következők:

[/szulfamoil-fenil/-acetil]-amino-,
[[/4-piridil-tio/-acetil-amino]-,
[[[/ciano-metil/-tio]-acetil]-amino]-,
/S-[[[[/2-amino-/2-karboxi-etil/]-tio]-acetil]-amino]-,
[[[/trifluor-metil/-tio]-acetil]-amino]- és
/E-[[[[/2-karbamoil/-/2-fluor-vinil/-tio]-acetil]-amino]-csoport.

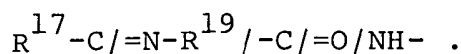
Ha R^{10} jelentése $R^{18}-/CH_2/m-C/=O/NH-$ és R^{18} jelentése $-CH/Y^2/R^{17}/$, akkor az előnyös R^{10} csoportok a következők:

[/karboxi-fenil/-acetil]-amino-,
 [/fenoxi-karbonil/-fenil-acetil]-amino-,
 [4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinkarbonil-D-fenil-glicil]-amino-,
 [[[3-/2-furil-metilén-amino/-2-oxo-1-imidazolidinil]-karbo-
 nil]-amino-fenil]-acetil]-amino-,
 /R/-[/amino-fenil-acetil/-amino]-,
 /R/-[/amino-1,4-ciklohexadién-1-il-acil/-amino]-,
 /R/-[[amino-/4-hidroxi-fenil/-acetil]-amino]-,
 [[/hidroxi-fenil/-acetil]-amino]-,
 /R/-[[[[4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil/-karbonil]-amino]-
 -/4-hidroxi-fenil/-acetil]-amino]-,
 /R/-[[[[5-karboxi-1H-4-imidazolil/-karbonil]-amino]-fenil-
 -acetil]-amino]-,
 /R/-[[[[4-hidroxi-6-metil-3-piridil/-karbonil]-amino]-
 -/4-hidroxi-fenil/-acetil]-amino]-,
 /R/-[/fenil-szulfoacetil/-amino]-,
 /2R,3S/-[[2-[[4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil/-karbonil]-
 -amino]-3-hidroxi-1-oxo-butil]-amino]-,
 [[karboxi-/4-hidroxi-fenil/-acetil]-amino]-,
 /R/-[[amino-[3-[/etil-szulfonyl/-amino]-fenil]-acetil]-
 -amino]-,
 /R/-[[amino-/benzo [b]3-tienil/-acetil]-amino]-,
 /R/-[[amino-/2-naftil/-acetil]-amino]-,
 /R/-[[amino-/2-amino-4-tiazolil/-acetil]-amino]-,
 [[[6,7-dihidroxi-4-oxo-4H-1-/3-benzopiraniil/-karbonil]-
 -amino]-/4-hidroxi-fenil/-acetil]-amino/-,
 /R,R/-[[2-[4-[2-amino-/2-karboxi-etoxi/-karbonil]-amino-
 -fenil]-2-hidroxi-acetil]-amino]-, és

/S/-[[/5-hidroxi-4-oxo-1/4H/-2-piridil/-karbonil-amino-/2-amino-4-tiazolil/-acetil]-amino]csoport.

Egy másik előnyös R^{10} csoport az $R^{17}-C/=CHR^{20}/-$
 $-C/=O/NH-$.

Egy másik osztálya az előnyös R^{10} csoportoknak /a peném, karbapeném, klavém és klavám csoportoktól eltérő laktámtartalmu csoportokhoz/ a következő képletü:



Ilyen előnyös R^{10} csoportok a következők:

2-fenil-/2-hidroxi-imino/-acetil-,
 2-tienil-/2-metoxi-imino/-acetil- és
 2-[4-/γ-D-glutamil-oxi/-fenil]-2-hidroxi-imino-acetilcsoport.
 /Z/[[/2-amino-4-tiazolil/-/metoxi-imino/-acetil]-amino]-,
 [[/2-furil/-/metoxi-imino/-acetil]-amino]-,
 /Z/-[[/2-amino-4-tiazolil/-/1-karboxi-1-metil/-etoxi-imino]-acetil]-amino/-,
 /Z/-[[/2-amino-4-tiazolil/-/1-karboxi-metoxi-imino/-acetil]-amino]-,
 [[/2-amino-4-tiazolil/-/1H-/4-imidazolil/-metoxi/-imino]-acetil]-amino]-,
 /Z/-[[/2-amino-4-tiazolil-3-oxid/-/metoxi-imino/-acetil]-amino]- és
 /S,Z/-[[/2-amino-4-tiazolil/-/karboxi-/3,4-dihidroxi-fenil/-metoxi-imino]-acetil]-amino]csoport.

A megfelelő R^{11} csoportok a szakirodalomból jól ismert ilyen csoportok közé tartoznak, beleértve az alábbi irodalmi helyeken felsoroltakat [W. Durckheimer et al., "Recent

Developments in the Field of Beta-Lactam Antibiotics", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 24, 180 /1985/; G. Rolinson, "Beta-Lactam Antibiotics", J. Antimicrobial Chemotherapy 17, 5 /1986/; és a 187 456 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés]. Előnyös R^{11} csoportok a hidrogénatom, metoxi-, etoxi-, propoxi-, tiometil-, halogén-, ciano-, formil- és formil-aminocsoport. Kiváltképpen előnyös R^{11} csoportok a hidrogénatom, metoxi-, halogén- és formil-aminocsoport.

Kinoloncsoportok

Az /I/ általános képlet A^1 , A^2 , A^3 , R^1 , R^3 és R^4 csoportjai egy olyan csoportot /jelen esetben kinoloncsoportot/ képeznek, amely jelen van a kinolon-, naftiridin- vagy hasonló heterociklusos vegyületek bármely változatában, amelyekről a szakterületen ismeretes, hogy mikrobaellenes hatással rendelkeznek. Ezek a heterociklusos csoportok a szakirodalomból jól ismertek, és ezeket a következő irodalmi helyek ismertetik : J. Wolfson et al., "The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activity In Vitro", Antimicrobial Agents and Chemotherapy 28, 581 /1985/; and T. Rosen et al., J. Med. Chem. 31, 1586 /1988/; T. Rosen et al., J. Med. Chem. 31, 1598 /1988/; G. Klopman et al., Antimicrob. Agents Chemother. 31, 1831 /1987/; 31:1831-1840; J.P. Sanchez et al., J. Med. Chem. 31, 983 /1988/; J. M. Domagala et al., J. Med. Chem. 31, 991 /1988/; M.P. Wentland et al., Ann. Rep. Med. Chem. 20, 145 /D.M. Baily, editor, 1986/; J.B. Cornett et al., Ann. Rep. Med.

Chem. 21,139 /D. M. Bailey, editor, 1986/; P.B. Fernandes et al., Ann. Rep. Med. Chem. 22, 117 /D.M. Bailey, editor, 1987/; R. Albrecht, Prog. Drug Research 21, 9 /1977/; and P.B. Fernandes et al., Ann. Rep. Med. Chem. /R.C. Allen, editor, 23, 1987/.

Előnyös kinoloncsoportok azok, amelyekben $A^1 C/R^7/$, $A^2 C/R^2/$ és $A^3 C/R^5/$ /vagyis kinolonok/; A^1 nitrogénatom, $A^2 C/R^2/$ és $A^3 C/R^5/$ /vagyis naftirid nek/; $A^1 C/R^7/$, $A^2 C/R^2/$ és A^3 nitrogénatom /vagyis cinnolinsav-származékok/; továbbá azok, amelyekben A^1 nitrogénatom, A^2 nitrogénatom és $A^3 C/R^5/$ /vagyis piridopirimidin-származékok/. Még előnyösebb kinoloncsoportok azok, amelyekben $A^1 C/R^7/$, $A^2 C/R^2/$ és $A^3 C/R^5/$ /vagyis kinolonok/; és amelyekben A^1 nitrogénatom, $A^2 C/R^2/$ és $A^3 C/R^5/$ /vagyis naftiridinek/. Kiváltképpen előnyös kinoloncsoportok azok, amelyekben $A^1 C/R^7/$, $A^2 C/R^2/$ és $A^3 C/R^5/$ /vagyis kinolonok/.

R^1 előnyösen alkil-, aril-, cikloalkil- vagy alkil-aminocsoport. Még előnyösebben R^1 etil-, 2-fluor-etil-, 2-hidroxi-etil-, terc-butil-, 4-fluor-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, metil-amino- vagy ciklopropilcsoport. A ciklopropilcsoport kiváltképpen előnyös R^1 csoport. Előnyös kinoloncsoportok továbbá azok, amelyekben $A^1 C/R^7/$ és R^1 és R^7 együtt hatta, oxigén- vagy kénatomot tartalmazó, heterociklusos gyűrűt képeznek.

R^2 előnyösen hidrogén- vagy halogénatom. Még előnyösebben R^2 klór- vagy fluoratom. A fluoratom kiváltképpen előnyös R^2 csoport.

Előnyös R^3 csoportok a nitrogéntartalmu heterociklusos gyűrűk. Kiváltképpen előnyösek az 5-8 tagot tartalmazó heterociklusos gyűrűk. A heterociklusos gyűrű tartalmazhat további heteroatomokat, így oxigént, ként vagy nitrogént, előnyösen nitrogént. Ilyen heterociklusos csoportokat ismertet a 4 599 334 és 4 670 444 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. Előnyös R^3 csoportok a szubsztituálatlan és szubsztituált piridin, piperidin, morfolin, diaza-biciklo[3.1.1]heptán, diaza-biciklo[2.2.1]heptán, diaza-biciklo[3.2.1]oktán, diaza-biciklo[2.2.2]oktán, tiazolidin, imidazolidin, pirrol és tiamorfolin, valamint a következő, kiváltképpen előnyös R^3 csoportok: piperazin, 3-metil-piperazin, 3-amino-pirrolidin, 3-amino-metil-pirrolidin, N,N-dimetil-amino-metil-pirrolidin, N-metil-amino-metil-pirrolidin, N-etil-amino-metil-pirrolidin, piridin, N-metil-piperazin és 3,5-dimetil-piperazin.

A találmány szerinti kinolonil-laktámok specifikus fizikai, kémiai és farmakológiai tulajdonságai függhetnek a vegyületet képező alapvető laktámtartalmu csoport, kinoloncsoport és összekötőcsoport speciális kombinálásától. Így például a speciális alapvető csoportok kiválasztása befolyással lehet a kinolonil-laktám reaktív érzékenységre a bakteriális rezisztencia mechanizmus iránt /például β -laktamáz aktivitás/.

Előnyös laktámcsoportokat, kinoloncsoportokat és kinolonil-laktám mikrobaellenes szereket ismertetnek a következő irodalmi helyek: a 366 189 és 335 297 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés és a 07/511 483 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés.

Előállítási módszerek

A találmány szerinti eljárás a következő műveleteket foglalja magába:

- 1/ egy $B-L^4-H$ általános képletű laktámvegyületet foszfénnel reagáltatunk, s így egy $B-L^4-C/O/-Cl$ általános képletű köztiterméket képezünk; és
- 2/ ezt a köztiterméket összekapcsoljuk egy $Q-L^3-R^{44}$ általános képletű kinolon-származékkal, amelyben R^{44} hidrogénatom, $Si/R^{45}/_3$ vagy $Sn/R^{45}/_3$, és R^{45} rövidszénláncu alkilcsoport.

Ezek a műveletek előnyösen magukba foglalnak még más műveleteket, így a laktám- és kinolon-származékok megvédését a reagáltatási és kapcsolási műveletek előtt. Elsősorban az R^4 és R^{13} karboxicsoportokat észtercsoportok formájában védjük meg. A kapcsolási művelet után kapott vegyület észter-védőcsoportjait eltávolítjuk, így a vegyületet szabad sav alakjában kapjuk.

Igy egy előnyös találmány szerinti eljárás még a következő műveleteket foglalja magába:

- /a/ a reagáltatás előtt végzett műveletet, amelyben a laktámvegyület észterét képezzük;

- /b/ a kapcsolási művelet előtt végzett műveletet,
amelyben a kinolon-származék észterét képezzük;
és
- /c/ a védőcsoportok eltávolítását a kapcsolási mű-
velet után.

Megfelelő hidrolizálható észterek, amelyek a csoportok megvédésében használhatók, a szakterületen jól ismertek. Ilyenek például az allil-, benzil-, p-metoxi-benzil-, p-nitro-benzil-, difenil-metil-, metil-, etil-, 2,2,2-triklór-etil-, /2-trimetil-szilil/-etil-, /1-metil-tio/-etil-, trimetil-szilil-, terc-butyl-difenil-szilil-, terc-butyl- és tributyl-sztannil-észterek. Ezeket az észtereket és a karboxilátok és más funkciós csoportok megfelelő megvédésének és a védőcsoportok eltávolításának a kémiáját a szakirodalom ismertette [T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley and Sons /1981/].

Az alkalmazott specifikus laktámvegyületektől és kinolon-származékoktól függően, szükség lehet más funkciós csoportok /például a laktámvegyület R^{10} szubsztituense/ megvédésére vagy blokkolására is, abból a célból, hogy megelőzzük nem kívánatos konkurrens mellékreakciók létrejöttét a kapcsolási művelet alatt. A hidroxil-szubsztituensek védőcsoportjai az éterek, észterek és karbonátok; és az amino-szubsztituensek védőcsoportjai a karbamátok és az amidok. Ha különböző védőcsoportokat alkalmazunk, akkor a védőcsoportok eltávolítását megfelelő módon úgy kell végezni, hogy az összekapcsolt konjugátumot ne bontsuk el, és mikrobaellenes hatású termékeket kapjunk. A védőcsoportok alkalmazásának és ezek

eltávolításának kémiája a kémiai szakirodalomból jól ismert.

Egy előnyös eljárásban szililezett kinolon-származékot használunk a kapcsolási műveletben, amelynél a kinolon-származék R^{44} csoportja $Si/R^{45}/_3$ és R^{45} rövidszénláncu alkilcsoport. R^{45} előnyösen metil- vagy etilcsoport. Az R^{45} csoportok egymástól függetlenül választhatók meg, így a $Si/R^{45}/_3$ csoportnak nem kell három egyforma R^{45} szubsztituenszt tartalmazni.

A szakterületen ismert számos szililező reagens közül bármelyik használható a szililezett kinolon-származék képzésére, úgy, hogy a szililező reagenst olyan kinolon-származékkal reagáltatjuk, amelynek képletében R^{44} hidrogénatom. Ilyen szililező reagensek például a klór-terimetil-szilán, N-metil-N-trimetil-szilil-trifluor-acetamid, N,N-bisz/trimetil-szilil/-karbamid, l-/trimetil-szilil/-imidazol, bisz/trimetil-szilil/-trifluor-acetamid és N,O-bisz/trimetil-szilil/-acetamid. A szililezett kinolon-származék előállítása céljából a szililezőszer alkalmazása a kinolon R^4 karboxilátjának szilil-észterét, mint védőcsoportot is eredményezi. Ez az észter azután a jól ismert védőcsoport-eltávolító eljárásokkal eltávolítható.

A reagáltatási és kapcsolási műveletet oldatban végezzük, a különböző megfelelő oldószereket használva. Ilyen oldószerek például a halogénezett szénhidrogén oldószerek, így a metilén-diklorid, kloroform és diklór-etán; éterek, így a dietil-éter és tetrahydrofuran; aromás oldószerek, így a benzol és toluol; és ezek keverékei. Előnyösek a halogénezett szénhidrogén oldószerek. A kapcsolási műveletet



előnyösen úgy végezzük, hogy a kinolon-származékot tartalmazó oldatot a köztitermék-vegyület oldatához adjuk.

A reagáltatási és kapcsolási műveletet előnyösen alacsony hőmérsékleten végezzük, -92°C és körülbelül 22°C között. A hőmérséklet előnyösen körülbelül -80°C és körülbelül 0°C között, még előnyösebben körülbelül -80°C és -40°C között van. A reagenseket a reagáltatási és kapcsolási műveletben előnyösen úgy keverjük össze, hogy a hőmérsékletet a fenti tartományban tudjuk tartani.

A laktám- és kinolon-kiindulási vegyületek széles skálájának előállítására szolgáló eljárások a szakirodalomból jól ismertek. Így például eljárásokat laktámtartalmu csoportok előállítására a szakirodalom a következő helyeken ismertette: Cephalosporins and Penicillins: Chemistry and Biology /E.H. Flynn, ed, 1972/ Chapters 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15 and Appendix I; Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics /A.G. Brown and S.M. Roberts, ed., 1985/; Topics in Antibiotic Chemistry, Vol. 3, /Part B/ and Vol. 4, /P. Sommes, ed., 1980/; Recent Advances in the Chemistry of β -lactam Antibiotics /J. Elks, ed., 1976/; Structure-Activity Relationships Among the Semisynthetic Antibiotics /D. Perlman, ed, 1977/; Chapt. 1, 2, 3, 4; Antibiotics, Chemotherapeutics and Antibacterial Agents for Disease Control /M. Grayson, ed, 1982/; Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics, Vols 1-3 /K. B. Morin and M. Gorman, eds, 1982/; Medicinal Research Reviews 4, 1-24 /1984/; Medicinal Research Review 8, 393-440 /1988/; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 24, 180-202 /1985/; J. Antibiotics 40, 182-189 /1987/; a 266 060 számon nyilvánosságra

hozott európai szabadalmi bejelentés; J. Antibiotics 42, 993 /1989/; 4 742 053 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; Chem. Pharm. Bull. 35, 1903-1909 /1987/; J. Med. Chem. 32, 601-604 /1989/; 4 791 106 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; a 62/158 291 számon nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentés; J. Med. Chem. 31, 1987-1993 /1988/; J. Med. Chem. 30, 514-522 /1987/; Tet. Let. 28, 285-288 /1987/; Tet. Let. 28, 289-292 /1987/; J. Org. Chem. 52, 4007-4013 /1987/; J. Antibiotics 40, 370-384 /1987/; J. Antibiotics 40, 1636-1639 /1987/; J. Antibiotics 37, 685-688 /1984/; Heterocycles 23, 2255-2270; Heterocycles 27, 49-55; Chem. Pharm. Bull. 33, 4371-4381 /1985/; Tet. Let. 28, 5103-5106 /1987/; J. Org. Chem. 53, 4154-4156 /1988/; J. Antibiotics 39, 1351-1355 /1986/; Pure and Appl. Chem. 59, 467-474 /1987/; 1987 J.C.S. Chem. Comm.; Tetrahedron 44, 3231-3240 /1988/; Tet. Let. 28, 2883-2886, /1987/; J. Antibiotics 40, 1563-1571 /1987/; Chem. Pharm. Bull. 33, 4382-4394 /1985/; J. Antibiotics 37, 57-62 /1984/; 4 631 150 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; Chem. Pharm. Bull. 34, 999-1014 /1986/; J. Org. Chem. 52, 4401-4403 /1987/; Tetrahedron 39, 2505-2513 /1983/; J. Antibiotics 38, 1382-1400 /1985/; 053 815 számú európai szabadalmi bejelentés; J. Antibiotics 40, 1563-1571 /1987/; J. Antibiotics 40, 1716-1732 /1987/; J. Org. Chem. 47, 5160-5167 /1981/; 4 777 252 és 4 762 922 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; a 287 734 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés; a 4 762 827 és 4 777 673 számú amerikai egyesült államokbeli

szabadalmi leírás; és a 282 895 és 282 365 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés.

A találmány szerinti eljárásban használható kinolon-származékok előállítására szolgáló általános eljárásokat az alábbi referenciák ismertettek: Progress in Drug Research 21, 9-104 /1977/; J. Med. Chem. 31, 503-506 /1988/; J. Med. Chem. 32, 1313-1318 /1989/; Liebigs Ann. Chem., 871-879 /1987/; Drugs Exptl. Clin. Res. 14, 379-383 /1988/; J. Med. Chem. 31, 983-991 /1988/; J. Med. Chem. 32, 537-542 /1989/; J. Pharm. Sci. 78, 585-588 /1989/; J. Het. Chem. 26, /1989/; J. Het. Chem. 24, 181-185 /1987/; U.S. Patent 4 599 334 Chem. Pharm. Bull. 35, 2281-2285 /1987/; 4 599 334 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; Chem. Pharm. Bull 35, 2281-2285 /1987/; J. Med. Chem. 29, 2363-2369 /1986/; J. Med. Chem. 31, 991-1001 /1988/; J. Het. Chem. 25, 479-485 /1988/; a 266 576 és 251 308 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés; Chem. Pharm. Bull. 36, 1223-1228 /1988/; a 227 088, 227 039 és 228 661 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés; J. Med. Chem. 31, 1586-1590 /1988/; J. Med. Chem. 31, 1598-1611 /1988/; és J. Med. Chem. 23, 1358-1363 /1980/. A jelen esetben használható kinolon-származékokat ismertet még: a 366 189 és 335 297 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés és a 07/511 483 sorszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés.

A találmány tárgyát közelebbről az alábbi példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy a találmány oltalmi körét a példákra korlátoznánk.

1. példa

{5R-[5a,6a]}-3-[[4-/1-Ciklopropil-6-fluor-3-
-karboxi-4-oxo-1,4-dihidro-7-kinolil/-1-piperazinil]-karbo-
nil-oxi}-metil]-6-[/R/-1-hidroxi-etil]-7-oxo-4-tia-1-aza-
-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-dinátriumsó;/1.1/ kép-
letű vegyület előállítása

Egy literes, háromnyaku lombikot felszerelünk ala-
acsony hőmérséklet mérésére alkalmas hőmérővel, felső keverő-
vel és 500 ml-es csepegtető tölcsérrel. A készüléket kiszá-
ritjuk és szárazjég/acetón fürdőben, nitrogénatmoszférában
körülbelül -78°C -ra lehütjük. 60 ml 20%-os toluolos fosz-
gént adagolunk a lombikba fecskendővel a csepegtető tölcsé-
ren keresztül. A csepegtető tölcséren át metilén-dikloridot
folyatunk a lombikba. 40 g {5R-[5a,6a]}-6-[/R/-1-/terc-butil-
-dimetil-szilil-oxi/-etil]-3-/hidroxi-metil/-7-oxo-4-tia-1-
-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-allil-észter és
20 ml N,N-diizopropil-etil-amin 150 ml metilén-dikloriddal
készített oldatát kanüllel az 1 literes lombik csepegtető
tölcsérébe visszük. Ezt az oldatot azután a foszgén-oldat-
hoz adagoljuk olyan sebességgel, hogy az oldat hőmérséklete
 $-75-70^{\circ}\text{C}$ legyen /körülbelül 2,5 óra/. Külön, 56 ml N-metil-
-N-trimetil-szilil-trifluor-acetamidot adunk 33,2 g 1-ciklo-
propil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-/1-piperazinil/-3-kinolin-
-karbonsav 250 ml metilén-dikloriddal készített szuszpenzió-
jához szobahőmérsékleten. Az így kapott oldatot kanüllel át-
visszük az 1 literes lombik csepegtető tölcsérébe, és olyan
sebességgel adagoljuk a reakciókeverékhez, hogy a reakció

hőmérséklet körülbelül 1,5 órán át $-75-70^{\circ}\text{C}$ legyen. A reakcióelegyet körülbelül 15 percig keverjük, majd a hűtőfürdőt eltávolítjuk, az elegyhez 50 ml vizet adunk és hagyjuk az oldatot körülbelül -10°C -ra felmelegedni.

Ezután az oldatot megsűrjük, vízzel extraháljuk, az extraktumot sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban körülbelül 200 ml térfogatra koncentrálnak. Felső keverés mellett körülbelül 400 ml metanolt adunk a kapott oldathoz, ekkor azonnal csaknem fehér csapadék válik ki. Az elegyet 15 percig keverjük, a szilárd anyagot kiszűrjük, metanollal, majd éterrel mossuk, és nagyvákuumban szárítjuk. Így körülbelül 57 g /1/ képletű terméket kapunk.

26 g /1/ képletű termék 19 ml ecetsavat tartalmazó 360 ml tetrahydrofuranal készített keverékéhez szobahőmérsékleten, gyorsan hozzáadjuk 32 g tetrabutyl-ammónium-fluorid-hidráttal 640 ml tetrahydrofuranal készített oldatát. A reakcióelegyet 24 órán át keverjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 400 ml metilén-dikloridban feloldjuk, vízzel kétszer extraháljuk, sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet körülbelül 250 ml-re koncentrálnak. Az oldatot azonos térfogatu dietil-éterrel higitjuk, így kiválik a termék, amit kiszűrünk és levegőn megszáritunk. Körülbelül 18 g /2/ képletű vegyületet kapunk.

5,2 g /2/ képletű termék 500 ml metilén-dikloriddal készített oldatához 0°C -on 0,76 ml vizet és 0,13 g bisz/tri-

fenil-foszfín/-palládium/II/-kloridot, majd gyorsan 2,8 ml tributil-ón-hidridet adunk. Az oldatot 0°C-on 35 percig keverjük, majd -7-10°C-ra lehütjük, és 250 ml tetrahidrofuránban 2,6 g 2-etil-hexanoátot csepegtetünk hozzá 30 perc alatt. A reakcióelegyet még 15 percig keverjük, és a kivált terméket kiszűrjük. A nyers szilárd anyagot 60 ml acetonban 1 órán át keverjük, kicentrifugáljuk és vákuumban szárítjuk, így 5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

A fenti példában leírt eljárás szerint, lényegileg hasonló eredményekkel állítjuk elő a következő képletű kinolonil-laktám mikrobaellenes szereket is: /1.2/, /1.3/, /1.4/, /1.5/, /1.6/, /1.7/, /1.8/, /1.9/, /1.10/, /1.11/, /1.12/, /1.13/, /1.14/, /1.15/ és /1.16/.

2. példa

{5R-[5a,6a]}-3-{/1-[1-/3,4-Difluor-fenil/-6-fluor-3-karboxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-7-il]-pirrolidin-3-il}-karbamoil-oxi]-metil}-6-[/R/-1-hidroxi-etil]-7-oxo-4-tia-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-dinátriumsó;
/2.1/ képletű vegyület előállítás

1,3 ml 20%-os toluolos foszfén-oldathoz 0,48 ml diizopropil-etil-amint tartalmazó 11 ml metilén-dikloridban, -/35-45/°C hőmérsékleten, nitrogénatmoszférában 1,0 g {5R-[4b,5a,6a]}-6-[/R/-1-/terc-butyl-dimetil-szilil-oxi/-etil]-3-/hidroximetil/-4-metil-7-oxo-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-allil-észter 11 ml metilén-dikloriddal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át

-/35-45/°C hőmérsékleten keverjük, majd -78°C-ra lehütjük, és 1,1 g 7-/3-amino-pirolidinil/-1-/2,4-difluor-fenil/-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-allil-észter 0,48 ml diizopropil-etil-amint tartalmazó 23 ml metilén-dikloriddal készített, -40°C-ra lehütött oldatát kanüllel hozzácsepegtetjük, miközben az oldat hőmérsékletét -70°C alatt tartjuk. 30 perc múlva a reakciókeveréket hideg 0,1 n sósavval és vízzel extraháljuk. A metilén-dikloridos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot hexánnal eldörzsöljük, így körülbelül 1,8 g /3/ képletű terméket kapunk.

2,2 g /3/ képletű termék 1,4 ml ecetsavat tartalmazó 40 ml tetrahydrofuránnal készített, szobahőmérsékletű oldatához 17 ml tetrahydrofuránban oldott 2,3 g tetrabutyl-ammónium-fluorid-hidrátot csepegtetünk. Az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában keverjük. Ezután az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot 50 ml metilén-dikloriddal felvesszük, és vízzel és sóoldattal mossuk. A metilén-dikloridos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot hexánnal eldörzsöljük, a szilárd anyagot kiszűrjük, mozsárban mozsártörővel éterben összetörjük, és éterrel tovább dörzsöljük. A szilárd anyagot kiszűrjük, így 0,80 g /4/ képletű terméket kapunk.

0,5 g /4/ képletű termék 40 ml metilén-dikloriddal készített oldatához, amely 0,019 g palládium/II/-kloridot és 0,060 ml vizet tartalmaz, 0°C-on, nitrogénatmoszférában 0,46 ml tributyl-on-hidridet adunk, és a reakcióelegyet

30 percig keverjük. Ezután 9,5 ml tetrahidrofuránban 0,22 g nátrium-2-etil-hexanoátot adunk a fenti keverékhez 0°C-on, nagyon lassan, 20 perc alatt, és az adagolás befejezése után az elegyet még 15 percig keverjük. A kivált csapadékot kiszűrjük és éterrel és acetonnal mossuk. A szilárd terméket mozsárban mozsártörővel acetonban összetörjük és acetonnal tovább dörzsöljük. A szilárd anyagot kiszűrjük és 1:12 arányu vizes izopropilalkohol keverékével eldörzsöljük. A szilárd anyagot kiszűrjük, így 0,22 g /2.1/ képletű cím szerinti terméket kapunk.

A következő kinolonil-laktám mikrobaellenes szereket a fenti példa szerinti eljárással, lényegileg hasonló eredményekkel állítjuk elő. Ezek a /2.2/, /2.3/, /2.4/, /2.5/, /2.6/, /2.7/, /2.8/, /2.9/, /2.10/, /2.11/, /2.12/ és /2.13/ képletű vegyületek.

3. példa

{5R-[4b,5a,6a]}-3-[[4-/1-Ciklopropil-6-fluor-3-karboxi-4-oxo-1,4-dihidro-7-kinolil/-1-piperazinil/-karbonil-oxi}-metil]-6-[/R/-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-dinátriumsó; /3.1/ képletű vegyület előállítás

30 literes reaktort felszerelünk alacsony hőmérsékletet mérő hőmérővel és felső keverővel, 6 liter metilén-dikloridot és 1,8 liter toluolt öntünk bele, és -78°C belső hőmérsékletre lehütjük. A reaktorba foszféngázt vezetünk, miközben a hőmérsékletet körülbelül -60°C alatt tartjuk.

A reakciókeveréket visszahűtjük -78°C -ra és adagoló szivattyúval 1,2 kg {5R-[4b,5a,6a]}-6-[/R/-1-/terc-butyl-dimethyl-silyloxy/-ethyl]-3-/hydroxy-methyl/-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylic acid és 580 ml N,N-diisopropyl-ethyl-amine 4,5 liter metilén-dikloriddal készített oldatát adjuk hozzá olyan sebességgel, hogy az oldat hőmérsékletét $-75-70^{\circ}\text{C}$ -on tartjuk. Ezután 1,7 liter N-methyl-N-trimethyl-silyloxy-trifluoroacetamide és 1 kg 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-[1-piperazinyl]-3-quinolinecarboxylic acid-et előre összekeverünk, 7,5 liter metilén-dikloridban feloldva, és az oldatot a reakciókeverékhez adjuk olyan sebességgel, hogy a reakcióhőmérséklet -75 és -70°C között legyen. A reakcióelegyet körülbelül 15 percig keverjük, 1,5 liter vizet adunk hozzá, és az oldatot hagyjuk körülbelül -10°C -ra felmelegedni. Ezután még 1,5 liter vizet adunk a keverékhez, és tovább melegítjük, körülbelül 10°C -ra. Az oldatot megsűrjük, vízzel extraháljuk, az extraktumot sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és körülbelül 6 liter térfogatra bepároljuk. Felső keverés mellett 3,2 liter metanolt adunk az így kapott oldathoz, ekkor azonnal csaknem fehér csapadék válik ki. A reakcióelegyet 15 percig keverjük, a szilárd anyagot kiszűrjük, metanollal, majd éterrel mossuk és szárítjuk. Így körülbelül 2,1 kg /5/ képletű terméket kapunk.

30 literes reaktorba 5,3 liter tetrahydrofuran, 3,22 liter 1M tetrahydrofurános tetrabutylammonium-fluoride és 790 ml acetic acid készitünk. A reaktorba 870 g /5/ képletű szilárd terméket viszünk be szobahőmérsékleten, felső

keveréssel, és az így kapott szuszpenziót nitrogénatmoszférában 20-24 órán át keverjük. A reakciókeverék éjszakán át homogén lesz. A reaktorba 20 liter vizet adagolunk, a kapott szuszpenziót 1 órán át keverjük, és a terméket kiszűrjük. A nyersterméket a 30 literes reaktorba tesszük, 20 liter vizet adunk hozzá, a szuszpenziót 1 órán át keverjük, a terméket újra kiszűrjük, 5 liter tetrahydrofuránnal mossuk és szárítjuk. Így körülbelül 550 g /6/ képletű terméket kapunk.

30 literes reaktort felszerelünk felső keverővel, és 200 g /6/ képletű terméket és 12 liter metilén-dikloridot beadagolunk. A reaktort nitrogénnel átöblítjük, és 18 g tetrakis/trifenil-foszfín/-palládiumot beadagolunk. A reakcióelegyet -5°C -ra lehütjük, és 103 g nátrium-2-etil-hexanoát 6 liter tetrahydrofuránnal készített oldatát adagoló szivattyúval, lassan a reaktorba adagoljuk, olyan ütemben, hogy a belső hőmérséklet -5°C és 0°C között legyen. A reakcióelegyet az adagolás befejezése után még 1,5 órán át keverjük, majd a reakciókeveréket kicentrifugáljuk, a felülusztót dekantáljuk, és a terméket 6 liter metilén-dikloriddal mossuk. A keveréket kicentrifugáljuk, dekantáljuk és a terméket még 6 liter metilén-dikloriddal mossuk. A mosást, centrifugálást és dekantálást még kétszer megismételjük. Az utolsó dekantálási művelet után a terméket megszáritjuk, így 180 g /3.1/ képletű cím szerinti terméket kapunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az /A/ általános képletű mikrobaellenes vegyületek előállítására - a képletben

/I/ Q egy /I/ általános képletű szerkezet, amelyben

/A/ /1/ A^1 nitrogénatom vagy $C/R^7/$ és ebben

/i/ R^7 hidrogénatom, hidrox-, alkox-, nitro-, ciano-, halogén- vagy alkilcsoport vagy

$N/R^8//R^9/$, és

/ii/ R^8 és R^9 egymástól függetlenül R^{8a} , ami lehet hidrogénatom, alkil- vagy alkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű; vagy R^8 és R^9 együtt heterociklusos gyűrűt képeznek, belefoglalva a nitrogénatomot, amelyhez kapcsolódnak;

/2/ A^2 nitrogénatom vagy $C/R^2/$, amelyben R^2 hidrogén- vagy halogénatom;

/3/ A^3 nitrogénatom vagy $C/R^5/$, amelyben R^5 hidrogénatom;

/4/ R^1 hidrogénatom, alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű, alkox-, hidrox-, alkenil- vagy aralkilcsoport vagy $N/R^8//R^9/$;

/5/ R^3 hidrogénatom, halogénatom, alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű;

/6/ R^4 hidroxicssoport; és

/7/ R^6 hidrogénatom, halogénatom, nitrocsoport vagy $N/R^8//R^9/$;

/B/ azzal a kivétellel, hogy

- /1/ ha A^1 jelentése $C/R^7/$, akkor R^1 és R^7 együtt heterociklusos gyűrűt képezhetnek, belefoglalva az N' és az A^1 csoportokat;
- /2/ ha A^2 jelentése $C/R^2/$, akkor R^2 és R^3 együtt lehet $-O-/CH_2/n-O-$, amelyben $n = 1-4$ egész szám;
- /3/ ha A^3 jelentése $C/R^5/$, akkor R^5 és R^5 együtt heterociklusos gyűrűt képezhetnek, belefoglalva a szénatomot, amelyhez R^4 és R^5 kapcsolódik és az /I/ általános képletnek azt a szénatomját, amelyhez a fenti szénatom kapcsolódik;

és

- /4/ ha A^3 jelentése $C/R^5/$, akkor R^1 és R^5 együtt heterociklusos gyűrűt képezhetnek, belefoglalva az N' csoportot és a szomszédos szénatomot, amelyhez R^5 kapcsolódik;

/C/ és azzal a kivétellel, hogy R^1 , R^6 és R^7 közül az egyiknek semminek kell lenni;

/II/ B egy /II/ általános képletű szerkezet, amelyben

/A/ R^{10} hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkenil-, heteroalkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű, $R^{8a}-O-$, $R^{8a}CH=N-$, $/R^8//R^9/N-$, $R^{17}-C/=CHR^{20}/-$, $-C/=O/NH-$, $R^{17}-C/=NO-R^{19}/-C/=O/NH-$ vagy $R^{18}-/CH^2/m-$ $-C/=O/NH-$, a képletekben

- /1/ $m = 0$ vagy $1-9$ egész szám;
- /2/ R^{17} hidrogénatom, alkil-, alkenil-, heteroalkil- vagy heteroalkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű;
- /3/ $R^{18} = R^{17}$, $-Y^1$ vagy $-CH/Y^2//R^{17}/$;

- /4/ $R^{19} = R^{17}$, aralkil- vagy heteroaralkilcsoport, $-C/R^{22}/R^{23}/COOH$, $-C=O/O-R^{17}$ vagy $-C=O/NH-R^{17}$, a képletekben R^{22} és R^{23} egymástól függetlenül R^{17} ; vagy együtt karbociklusos gyűrűt vagy heterociklusos gyűrűt képeznek, belefoglalva a szénatomot, amelyhez R^{22} és R^{23} kapcsolódik;
- /5/ $R^{20} = R^{19}$, halogénatom, $-Y^1$ vagy $-CH/Y^2/R^{17}/$;
- /6/ Y^1 jelentése $-C=O/OR^{21}$, $-C=O/R^{21}$, $-N/R^{24}/R^{21}$, $-S/O/P^R^{29}$ vagy $-OR^{29}$; és $Y^2=Y^1$ vagy $-OH$, $-SH$ vagy $-SO_3H$ csoport;
- /a/ $p = 0, 1$ vagy 2 ;
- /b/ R^{24} hidrogénatom, alkil-, alkenil-, heteroaralkil- vagy heteroalkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű, $-SO_3H$, $-C=O/R^{25}$ vagy ha $R^{18} -CH/N/R^{24}/R^{21}/R^{17}/$, akkor R^{24} lehet egy R^{21} -hez kapcsolódó és azzal heterociklusos gyűrűt alkotó csoport; és
- /c/ $R^{25} = R^{17}$, $NH/R^{17}/$, $N/R^{17}/R^{26}/$, $O/R^{26}/$ vagy $S/R^{26}/$; a képletekben R^{26} alkil- vagy alkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű vagy ha R^{25} jelentése $N/R^{17}/R^{26}/$, akkor R^{26} lehet R^{17} -hez kapcsolódó csoport, azzal heterociklusos gyűrűt képezve; és
- /7/ $R^{21} = R^{29}$ vagy hidrogénatom, emellett R^{29} alkil-, alkenil-, aralkil-, heteroaralkil-, heteroalkenil- vagy heteroaralkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű; vagy ha

Y jelentése $N/R^{24}/R^{21}$ és $R^{21} = R^{29}$, akkor R^{21} és R^{24} együtt heterociklusos gyűrűt képezhetnek, belefoglalva a nitrogénatomot, amelyhez R^{24} kapcsolódik;

- /B/ R^{11} hidrogénatom, halogénatom, alkoxicsoport vagy $R^{27}C/=O/NH-$ és R^{27} hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- /C/ az "a" kötés egyes kötés vagy semmi és a "b" kötés egyes kötés, kettős kötés vagy semmi, azzal a feltétellel, hogy az "a" kötés és a "b" kötés nem lehet mindkettő semmi;
- /D/ R^{12} jelentése $-C/R^{8a}/-$ vagy $-CH_2-R^{28}-$; a képletben R^{28} jelentése $-C/R^{8a}/$, oxigén- vagy nitrogénatom, és R^{28} közvetlenül kapcsolódik a /II/ általános képlet N'' csoportjához, azzal öttagu gyűrűt képezve; azzal a kivétellel, hogy ha az "a" kötés semmi, akkor R^{12} jelentése
- /I/ $-C/R^{8a}/X^1/$, a képletben
- /i/ X^1 jelentése $-R^{21}$, $-OR^{30}$ vagy $-S/O/R^{30}$, amelyben $r = 0, 1$ vagy 2 ; $-OC/=O/R^{30}$ vagy $-N/R^{30}/R^{31}$; és
- /ii/ R^{30} és R^{31} egymástól függetlenül alkil- vagy alkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű szubsztituens; vagy R^{30} és R^{31} együtt heterociklusos gyűrűt képeznek, belefoglalva a nitrogénatomot, amelyhez R^{30} és R^{31} kapcsolódik; vagy
- /2/ $-CH_2-R^{32}-$, amelyben R^{32} jelentése $-C/R^{8a}/R^{21}/$, oxigénatom vagy $-NR^{8a}$, és R^{32} közvetlenül

kapcsolódik a /II/ általános képlet N'' csoport-
jához és azzal öttagu gyűrűt képez;

- /E/ /1/ ha a "b" kötés egyes kötés, akkor R^{13} $-\text{CH}/R^{33}/-$
vagy $-\text{C}/\text{O}/\text{NHSO}_2-$, ha az "a" kötés semmi; vagy
 $-\text{C}^x/R^{33}/-$, ha R^{14} egy R^{36} csoportot tartalmaz,
emellett R^{33} hidrogénatom vagy $-\text{COOH}$ és C^x
az R^{36} csoporthoz kapcsolódva azzal háromtagu
gyűrűt képez;
- /2/ ha a "b" kötés kettős kötés, akkor R^{13} jelentése
 $-\text{C}/R^{33}/=$; vagy
- /3/ ha a "b" kötés semmi, akkor R^{13} hidrogénatom,
 $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}/\text{OR}^{34}/\text{OH}$, $-\text{C}/\text{O}/\text{NHSO}_2\text{N}/R^{34}/R^{35}/$,
 $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{CH}/R^{35}/\text{COOH}$ vagy $-\text{OCH}/R^{34}/\text{COOH}$; a kép-
letekben R^{34} hidrogénatom, alkil- vagy alkenil-
csoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyü-
rű; és R^{35} hidrogénatom, alkil- vagy alkenil-
csoport vagy $-\text{NHR}^{8a}$ vagy, ha R^{13} jelentése
 $-\text{C}/\text{O}/\text{NHSO}_2\text{N}/R^{34}/R^{35}/$, akkor R^{34} és R^{35} együtt
heterociklusos gyűrűt képezhetnek, belefoglal-
va a nitrogénatomot, amelyhez R^{34} és R^{35} kap-
csolódik; és
- /F/ /1/ ha az "a" kötés vagy a "b" kötés semmi, akkor
 R^{14} semmi;
- /2/ ha az "a" kötés és "b" kötés egyes kötés, akkor
 R^{14} jelentése $-\text{W}-\text{C}'''=\text{C}/R^{8a}/-\text{R}^{37}-$ vagy $-\text{W}-\text{C}'''-$
 $-\text{R}^{36}/-\text{R}^{37}-$; vagy
- /3/ ha az "a" kötés egyes kötés és a "b" kötés
kettős kötés, akkor R^{14} jelentése $-\text{C}/R^{8a}/R^{38}/-$

$-W-C''''-R^{37}-$, $-W'-C/R^{8a}/R^{38}/-C''''-R^{37}-$ vagy $-W-C''''-R^{37}-$; a képletekben

/a/ W jelentése oxigénatom, S/O_s , amelyben s 0, 1 vagy 2 egész szám; vagy $C/R^{38}/$, amelyben R^{38} hidrogénatom, alkil- vagy alkoxicsoport;

/b/ W' oxigénatom vagy $C/R^{38}/$;

/c/ R^{36} hidrogénatom, alkil- vagy alkenilcsoport, $-COOH$ vagy, ha R^{13} jelentése $-C^x/R^{33}/$, akkor R^{36} a C^x csoporthoz kapcsolódhat, azzal háromtagu karbociklusos gyűrűt képezve;

/d/ R^{37} és R^{38} semmi, alkil- vagy alkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű; és

/e/ C'''' közvetlenül kapcsolódik az R^{13} csoporthoz, azzal öt- vagy hattagú gyűrűt képezve; és

/III/ /A/ L jelentése $-C=O/-$, és az L^3 vagy L^4 csoporthoz kapcsolódik;

/B/ $L^1 = L^3$ vagy $R^{15}L^3$; amelyben

/1/ L^3 nitrogénatom;

/2/ R^{15} alkil-, alkenil- vagy heteroalkilcsoport, heterociklusos vagy karbociklusos gyűrű vagy R^{15} az L^3 csoporttal együtt heteroalkilcsoportot vagy heterociklusos gyűrűt képez;

/3/ L^1 a Q csoporthoz kapcsolódik az R^1 , R^6 vagy R^7 csoport kapcsolódási pontján, amelyik semmi;

- /C/ $L^2 = L^4$, $-X_t^2-R^{39}-L^4$ vagy $-X_t^3-R^{39}-L^4$; a képletekben
- /1/ L^4 oxigénatom;
- /2/ X^2 oxigénatom vagy $S/O/v$, amelyben $v = 0, 1$ vagy 2 ;
- /3/ X^3 nitrogénatom, $N/R^{40}/$, $N^+/R^{41}/R^{42}/$ vagy $R^{43}-N/R^{41}/$; és az R^{14} csoporthoz egyes vagy kettős kötéssel kapcsolódik; vagy, ha R^{14} semmi, akkor X^3 a B csoporthoz egyes vagy kettős kötéssel kapcsolódik; a képletekben
- /a/ $R^{40} = R^{8a}$, $-OR^{8a}$ vagy $-C/=O/R^{8a}$;
- /b/ R^{41} és R^{42} egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil- vagy alkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű; vagy, ha R^6 jelentése $R^{16}X$, akkor R^{41} és R^{42} a Q'' csoporttal együtt heterociklusos gyűrűt képez mint R^{16} ;
- /c/ R^{43} jelentése $N/R^{41}/$, oxigén- vagy kénatom;
- /4/ $t = 0$ vagy 1 ;
- /5/ R^{39} alkil-, alkenil-, heteroalkil vagy heteroalkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű; és
- /6/ /a/ ha az "a" kötés vagy a "b" kötés semmi, akkor L^2 közvetlenül az R^{12} vagy R^{13} csoporthoz kapcsolódik; vagy
- /b/ ha az "a" kötés és a "b" kötés nem semmi, akkor L^2 az R^{14} csoporthoz kapcsolódik -,

továbbá gyógyszerészetileg elfogadható sóik, bio-hidrolizálható észterek és hidrátjaik előállítására, azzal jellemezve, hogy az eljárást a következő műveletekben végezzük:

/1/ egy $B-L^4-H$ általános képletű laktámvegyületet foszfgén-
nel reagáltatunk, és így egy $B-L^4-C(=O)-Cl$ általános
képletű köztiterméket képezünk; és

/2/ a fenti köztiterméket egy $Q-L^3-R^{44}$ általános képletű
kinolon-származékkal - a képletben R^{44} hidrogénatom,
 $-Si/R^{45}/_3$ vagy $-Sn/R^{45}/_3$ és R^{45} rövidszénláncu alkilcsoport -
reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy még a következő műveleteket végezzük:

- a/ a reagáltatási művelet előtt a fenti laktámvegyület észterét képezzük;
- b/ a kapcsolási művelet előtt a fenti kinolon-származék észterét képezzük; és
- c/ a kapcsolási művelet után az észter-védőcsoportokat eltávolítjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kapcsolási művelet során a kinolon-származékot tartalmazó oldatot a köztiterméket tartalmazó oldathoz adjuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószerként halogénezett szénhidrogént használunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy halogénezett szénhidrogén oldószerként metilén-dikloridot, kloroformot, diklór-etánt vagy ezek keverékeit használjuk.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reagáltatási műveletet és a kapcsolási műveletet körülbelül -80°C és körülbelül 0°C közötti hőmérsékleten végezzük.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a műveleteket körülbelül -80°C és körülbelül -40°C közötti hőmérsékleten végezzük.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületet állítunk elő, amelynek képletében R^{44} jelentése $-\text{Si}/\text{R}^{45}/_3$.

9. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületet állítunk elő, amelynek képletében R^{14} jelentése $-\text{W}-\text{C}''''-\text{R}^{37}-$.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületet állítunk elő, amelyben W jelentése $\text{S}/\text{O}/_s$.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületet állítunk elő, amelynek képletében $\text{A}^1 \text{C}/\text{R}^7/$, $\text{A}^2 \text{C}/\text{R}^2/$ és $\text{A}^3 \text{C}/\text{R}^5/$; vagy A^1 nitrogénatom, $\text{A}^2 \text{C}/\text{R}^2/$ és $\text{A}^3 \text{C}/\text{R}^5/$.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületet állítunk elő, amelynek képletében $A^1 C/R^7/$, $A^2 C/R^2/$ és $A^3 C/R^5/$.

13. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületet állítunk elő, amelynek képletében R^3 semmi és az L^1 csoporthoz kötést tartalmaz.

14. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületet állítunk elő, amelynek képletében R^6 semmi és az L^1 csoporthoz kötést tartalmaz.

15. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a következő kinolon-származékokat alkalmazzuk:

1-Ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-piperazinil-kinolin-3-karbonsav;

1-Ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-piperazinil-kinolin-3-karbonsav-allil-észter;

1-Ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-piperazinil-kinolin-3-karbonsav-/difenil-metil/-észter;

1-Ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-piperazinil-kinolin-3-karbonsav-terc-butyl-észter;

1-Ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-piperazinil-kinolin-3-karbonsav-/2,2,2-triklor-etil/-észter;

7-/3-Amino-1-pirrolidinil/-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav;

7-/3-Amino-1-pirrolidinil/-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-allil-észter;

7-/3-Amino-1-pirrolidinil/-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-allil-észter;

5-Amino-7-/3-amino-1-pirrolidinil/-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-allil-észter;

5-Amino-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-7-/2,6-dimetil-4-piperazinil/-4-oxo-kinolin-3-karbonsav;

7-/3-Amino-1-pirrolidinil/-1-/2,4-difluor-fenil/-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-nafthiridin-3-karbonsav-allil-észter;

vagy

7-[3-/terc-Butoxi-karbonil/-amino-1-pirrolidinil]-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-5-hidrazino-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-allil-észter.

16. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a következő laktámvegyületeket alkalmazzuk:

[5R-[5a,6a]]-6[/R/-1-/terc-butyl-dimetil-szilil-oxi/-etil]-3-/hidroximetil/-7-oxo-4-tia-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-allil-észter;

[5R-[5a,6a]]-6-[/R/-1-[/allil-oxi-karbonil/-oxi/-etil]-3-/hidroximetil/-7-oxo-4-tia-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-allil-észter;

[5R-[5a,6a]]-6-[/R/-1-[/2,2,2-triklór-etyl-oxi-karbonil/-oxi]-etil]-3-/hidroximetil/-7-oxo-4-tia-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-/2,2,2-triklór-etyl/-észter;

[5R-[5a,6a]]-6-[/R/-1-/terc-butyl-dimetil-szilil-oxi/-etil]-3-/hidroximetil/-7-oxo-4-tia-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-/difenil-metil/-észter;

[5R-[5a,6a]]-6-[/R/-1-/terc-butyl-dimetil-szilil-oxi/-etil]-

-3-/hidroxi-metil/-7-oxo-4-tia-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-
-2-én-2-karbonsav-terc-butil-észter;

[5R-[4b,5a,6a]]-6-[/R/-1-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-
-etil]-3-/hidroxi-metil/-4-metil-7-oxo-1-aza-biciklo[3.2.0]-
hept-2-én-2-karbonsav-allil-észter;

[5R[5a,6a]]-6-[/R/-1-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-etil]-
-3-/2-/hidroxi-etil/-tio/-7-oxo-4-tia-1-aza-biciklo[3.2.0]-
hept-2-én-2-karbonsav-allil-észter; vagy

[5R-[4b,5a,6a]]-6-[/R/-1-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-
-etil]-3-/2-/hidroxi-etil/-tio/-4-metil-7-oxo-1-aza-biciklo-
[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-allil-észter.

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jelle-
mezve, hogy a következő mikrobaellenes vegyületeket állítjuk
elő:

[5R-[5a,6a]]-3-[[[4-/1-ciklopropil-6-fluor-3-karboxi-4-oxo-
-1,4-dihidro-7-kinolil/-1-piperazinil]-karbonil-oxi]-metil]-
-6-[/R/-1-hidroxi-etil]-7-oxo-4-tia-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-
-2-én-2-karbonsav-dinátriumsó;

[5R-[4b,5a,6a]]-3-[[[4-/1-ciklopropil-6-fluor-3-karboxi-4-
-oxo-1,4-dihidro-7-kinolil/-1-piperazinil]-karbonil-oxi]-me-
til]-6-[/R/-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-aza-biciklo-
[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-dinátriumsó;

[5R-[5a,6a]]-3-[[[4-/1-ciklopropil-6,8-difluor-3-karboxi-4-
-oxo-1,4-dihidro-7-kinolil/-/S/-3-pirrolidinil]-amino]-kar-
bonil-oxi]-metil]-6-[/R/-1-hidroxi-etil]-7-oxo-4-tia-1-aza-
-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-dinátriumsó;

[5R-[4b,5a,6a]]-3-[[[4-/1-ciklopropil-6,8-difluor-3-
-karboxi-4-oxo-1,4-dihidro-7-kinolil/-/S/-3-pirrolidinil]-
-amino]-karbonil-oxi]-metil]-6-[/R/-1-hidroxi-etil]-4-metil-
-7-oxo-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-dinátriumsó;

[5R-[5a,6a]]-3-[[[4-[1-/2,4-difluor-fenil/-6-fluor-3-karboxi-
-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-1-il]-/S/-3-pirrolidinil]-
-amino]-karbonil-oxi]-metil]-6-[/R/-1-hidroxi-etil]-7-oxo-4-
-tia-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-dinátriumsó;

[5R-[4b,5a,6a]]-3-[[[4-[1-/2,4-difluor-fenil/-6-fluor-3-
-karboxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-1-il]-/S/-3-
-pirrolidinil]-amino]-karbonil-oxi]-metil]-6-[/R/-1-hidroxi-
-etil]-4-metil-7-oxo-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbon-
sav-dinátriumsó;

[5R-[5a,6a]]-3-[[[4-/1-ciklopropil-5-amino-6,8-difluor-3-
-karboxi-4-oxo-1,4-dihidro-7-kinolil/-2,6-dimetil-4-pipera-
zinil]-karbonil-oxi]-metil]-6-[/R/-1-hidroxi-etil]-7-oxo-4-tia-
-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-dinátriumsó;

[5R-[4b,5a,6a]]-3-[[[4-/1-ciklopropil-5-amino-6,8-difluor-
-3-karboxi-4-oxo-1,4-dihidro-7-kinolil/-2,6-dimetil-4-pipe-
razinil]-karbonil-oxi]-metil]-6-[/R/-1-hidroxi-etil]-4-me-
til-7-oxo-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-dinátri-
umsó;

[5R-[5a,6a]]-3-[[[2-[7-/S/-3-amino-1-pirrolidinil/-1-ciklo-
propil-6,8-difluor-3-karboxi-4-oxo-1,4-dihidro-5-kinolil]-
-1-hidrazino]-karbonil-oxi]-metil]-6-[/R/-1-hidroxi-etil]-

-7-oxo-4-tia-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-di-nátriumsó; vagy

[5R-[4b,5a,6a]]-3-[[[2-[7-1/S]-3-amino-1-pirrolidinil]-1-ciklopropil-6,8-difluor-3-karboxi-4-oxo-1,4-dihidro-5-kinolil]-1-hidrazino]-karbonil-oxi]-metil]-6-[/R/-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-aza-biciklo[3.2.0]hept-2-én-2-karbonsav-dinátriumsó.

A meghatalmazott

Béliczki István
 igazgató
 Helyi önkormányzatok köznevelési és szociális bizottságai
 1994. évi 11. sz. melléklet 1. sz. táblázat

Li

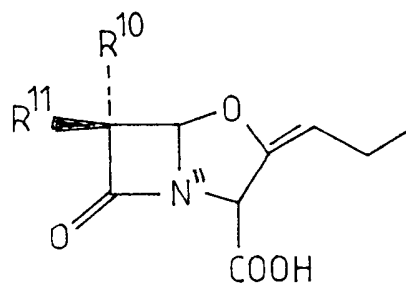
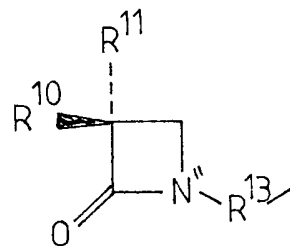
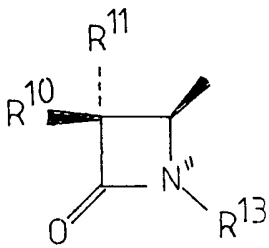
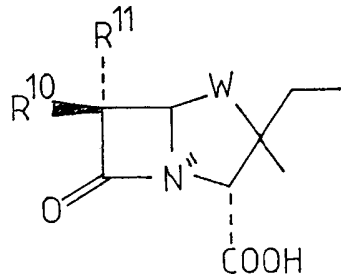
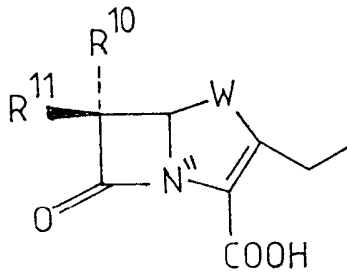
Brajer

940/94

30991

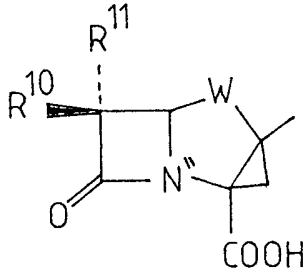
58.856 / BE

13/2

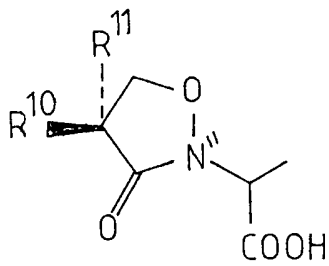


Dr. Ravi Sankar
Head of the Department
of Chemistry, St. Joseph's College
Autonomous, Bangalore
Karnataka
India
Phone: 080-26541111
Fax: 080-26541112

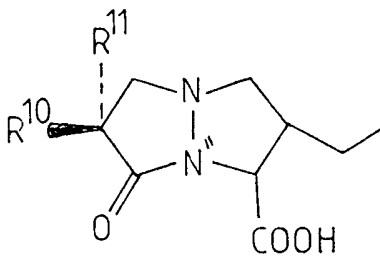
940/99



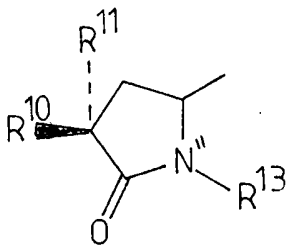
(h)



(i)

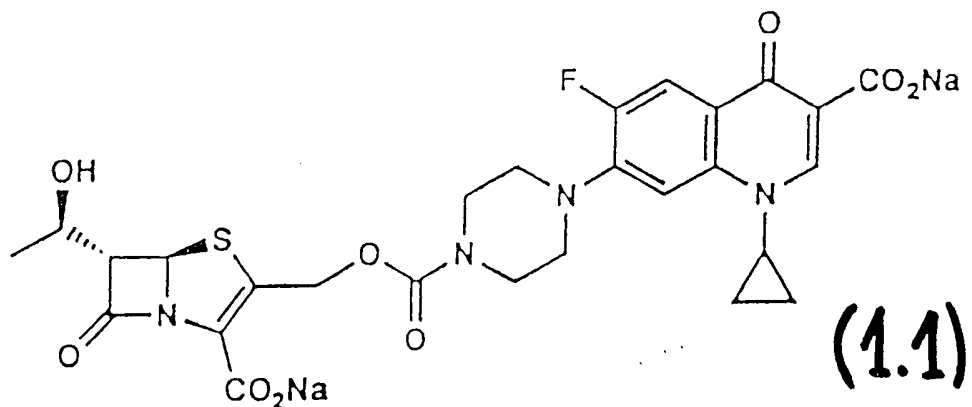
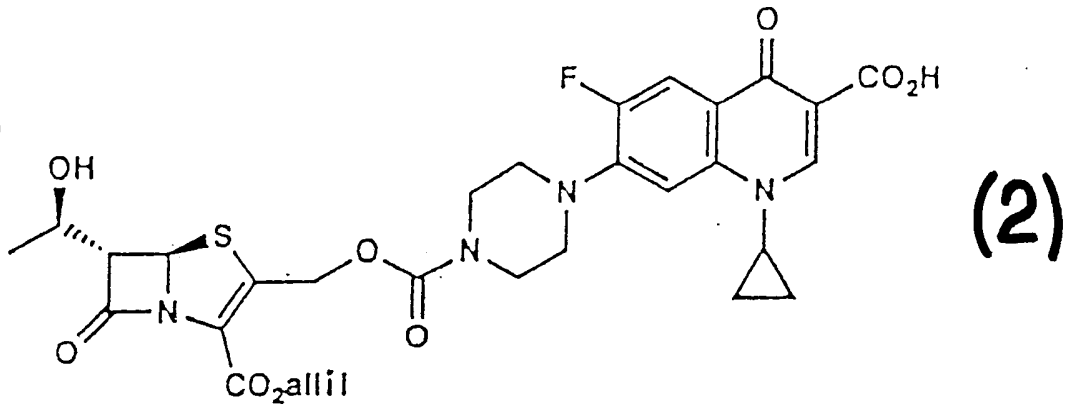
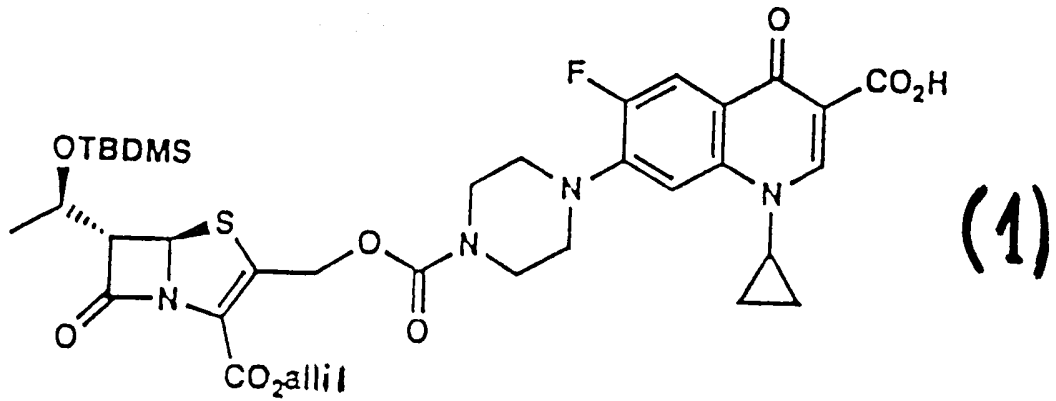


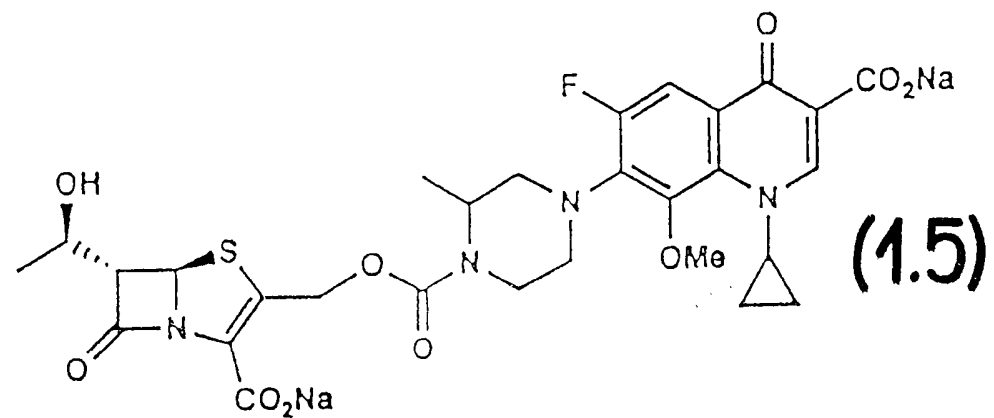
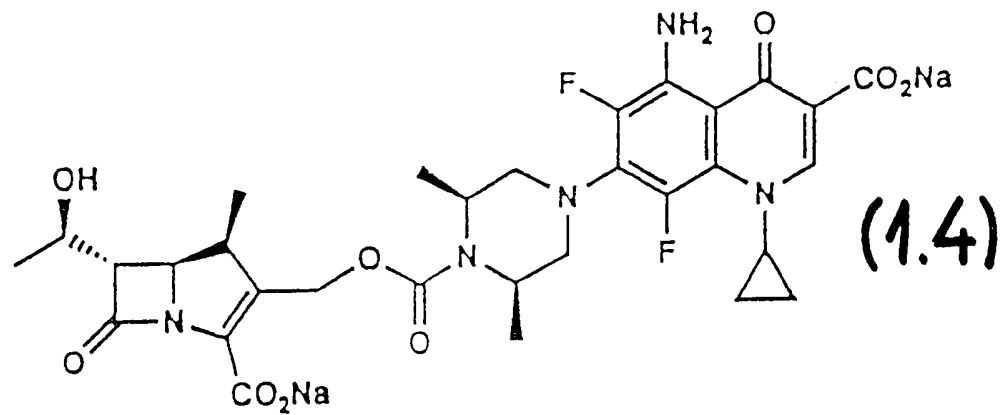
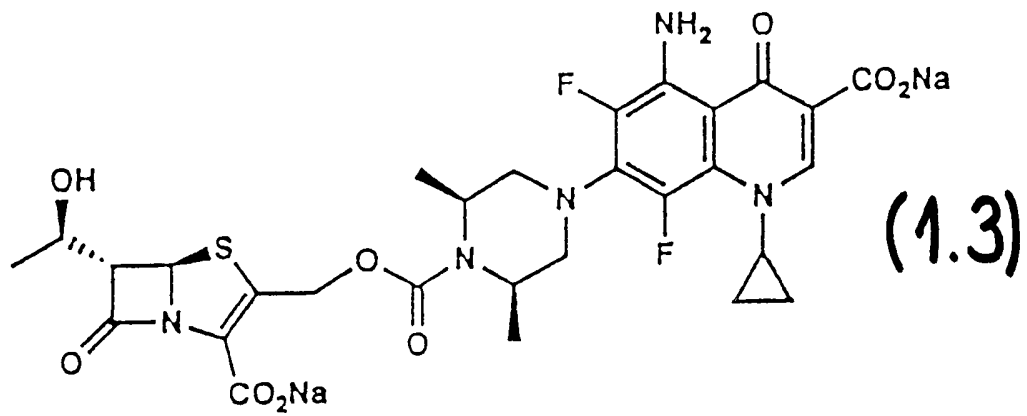
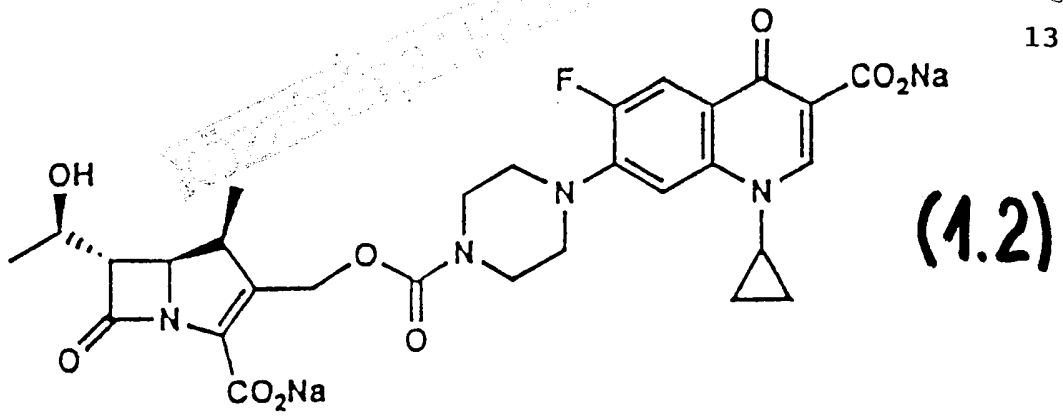
(j)



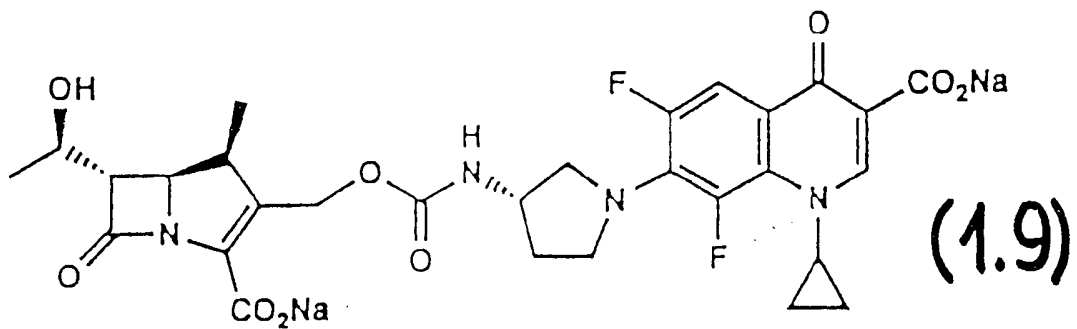
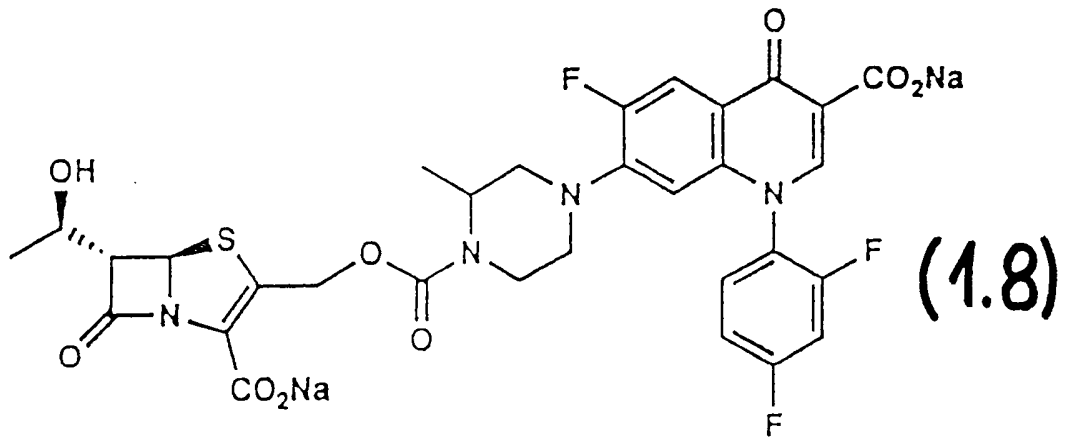
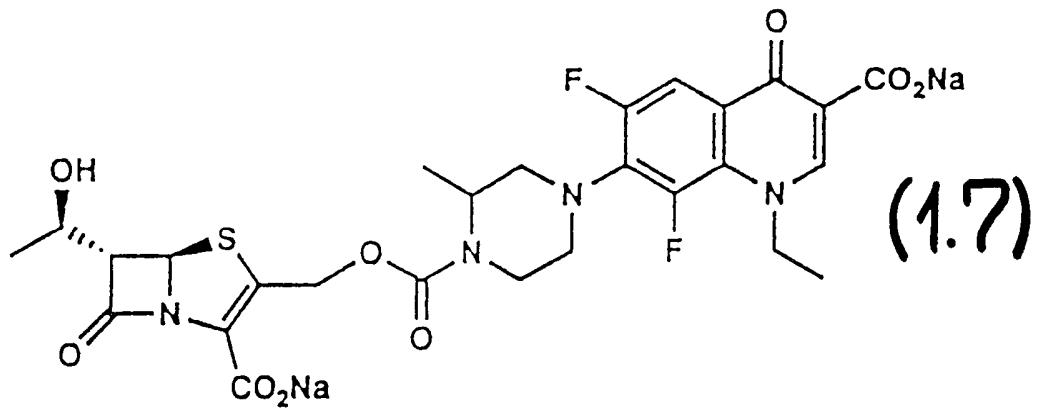
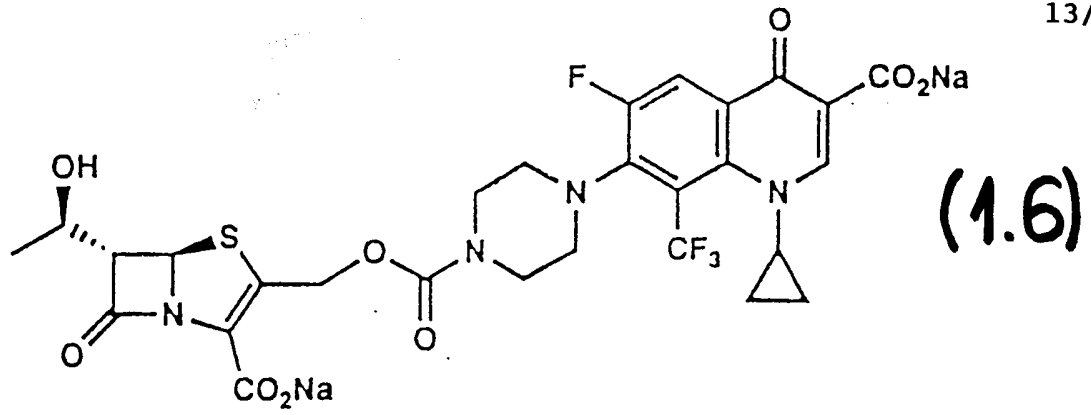
(k)

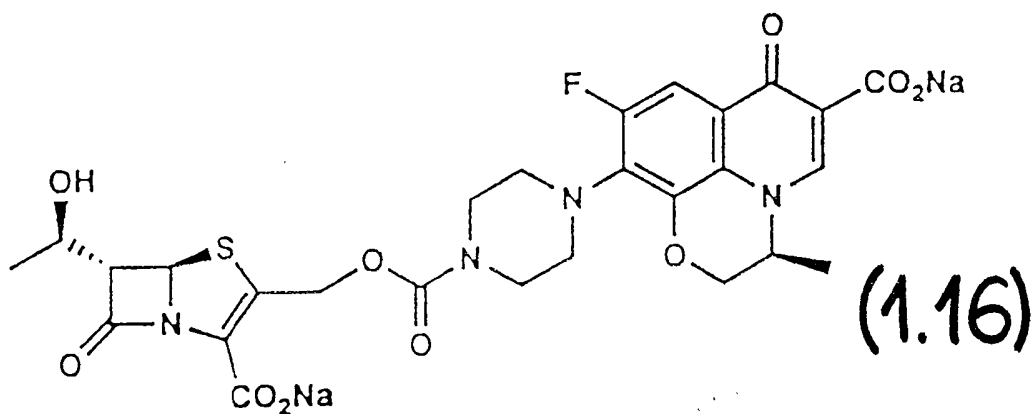
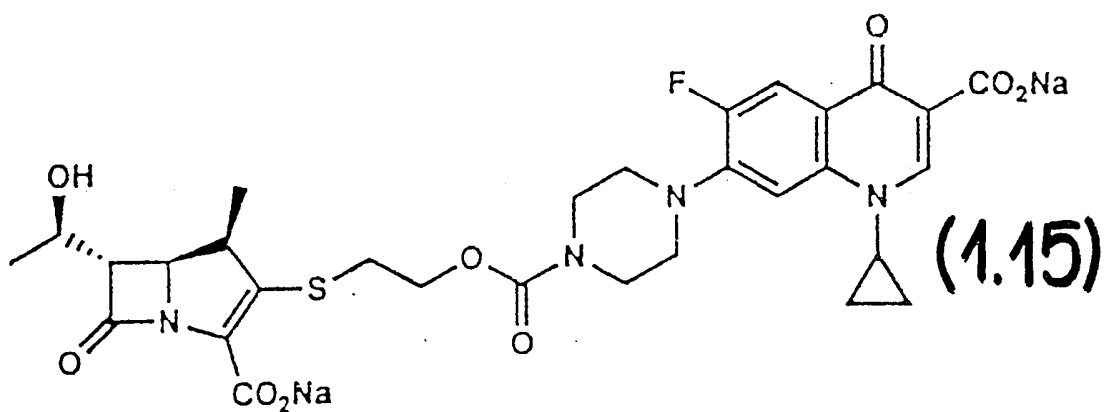
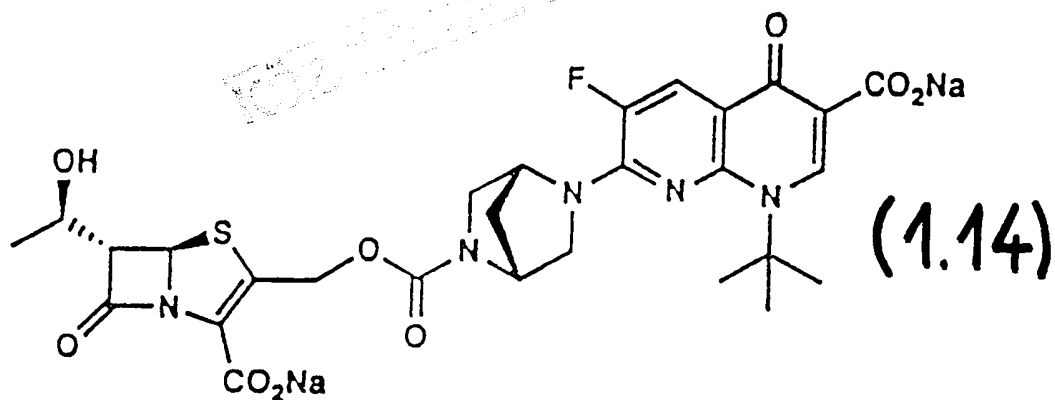
1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

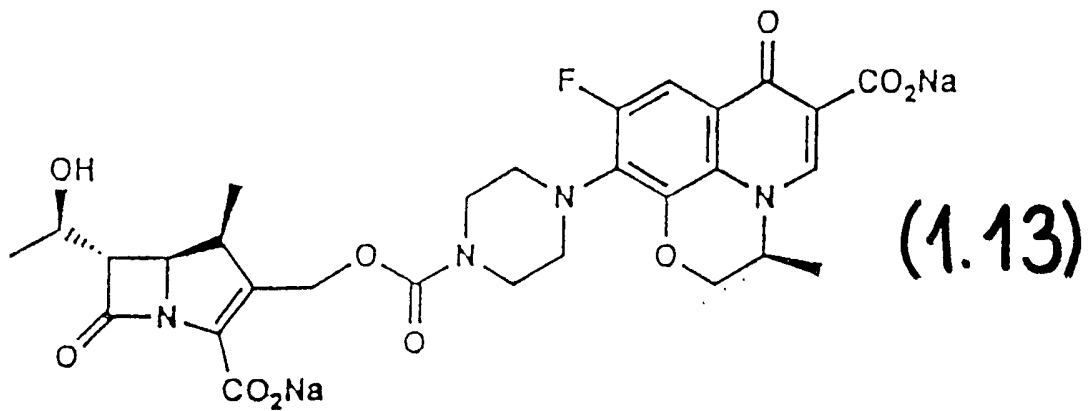
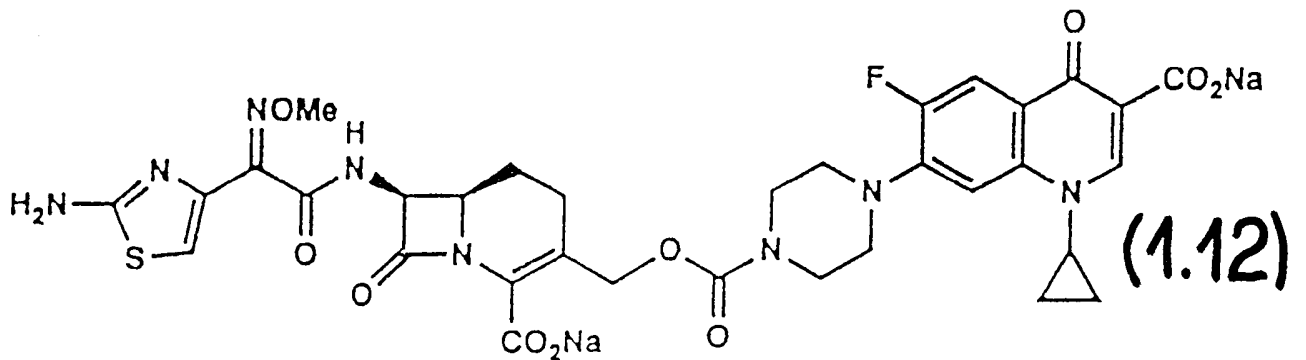
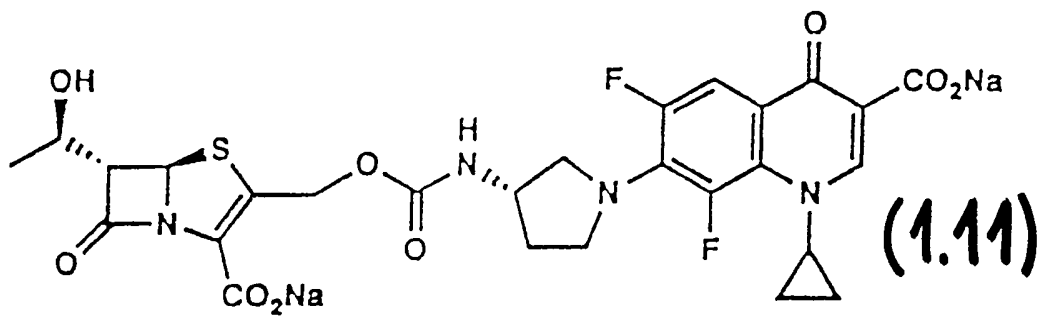
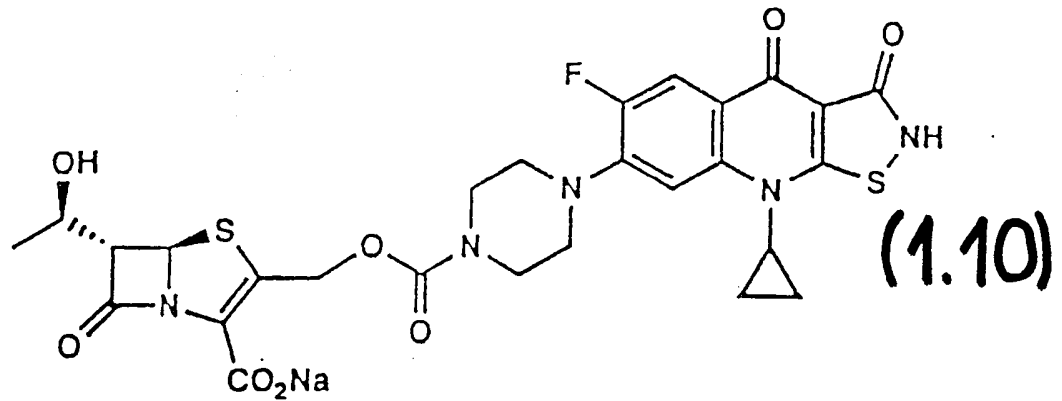


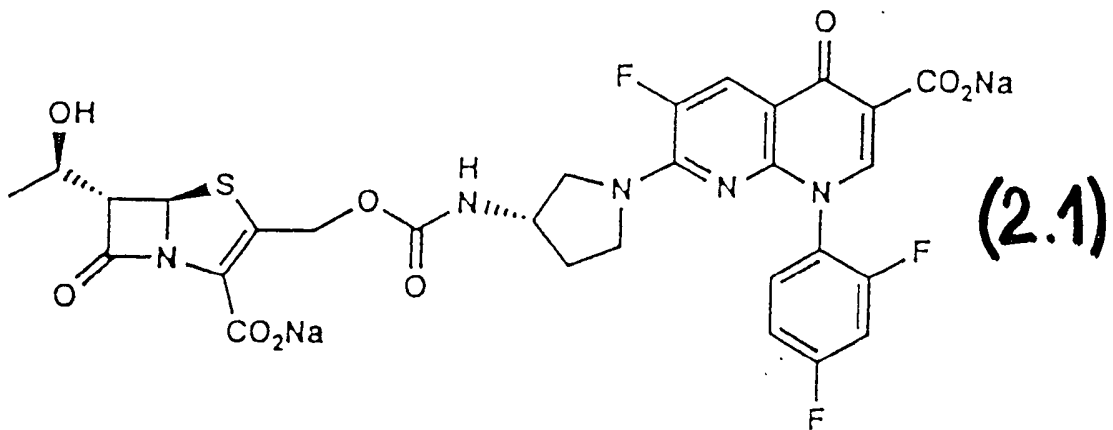
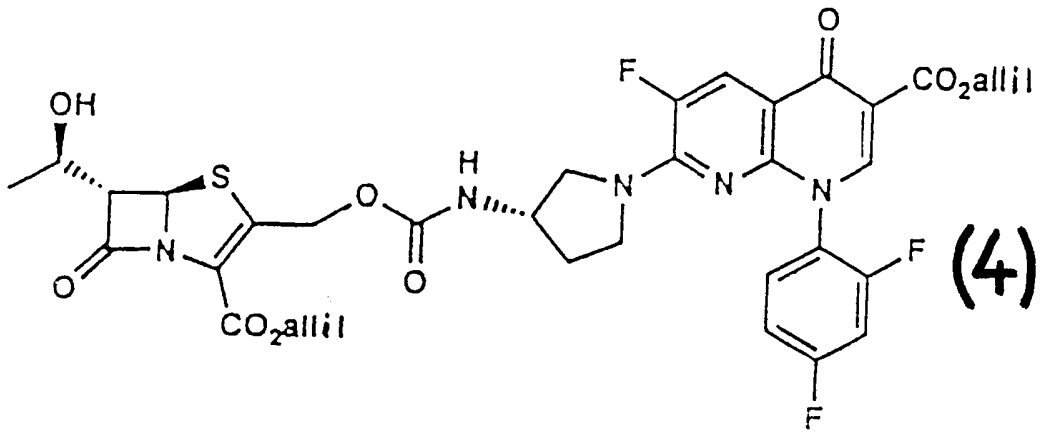
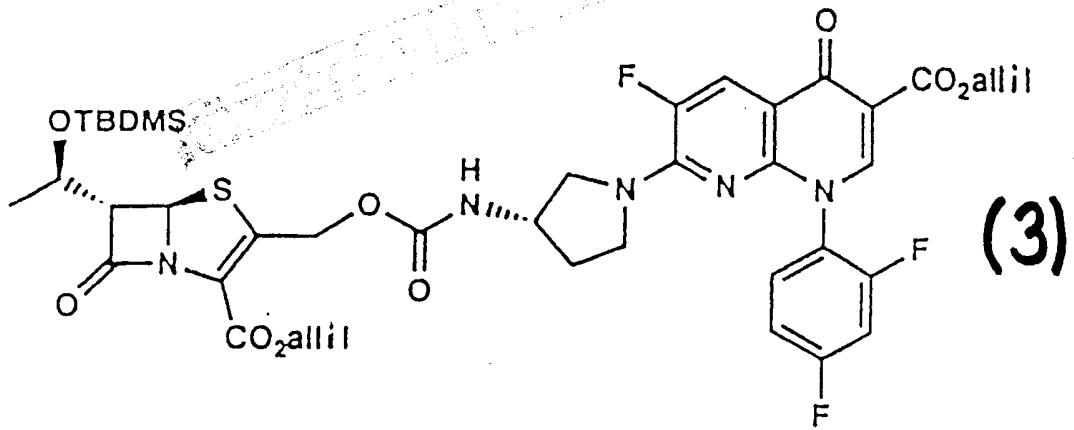


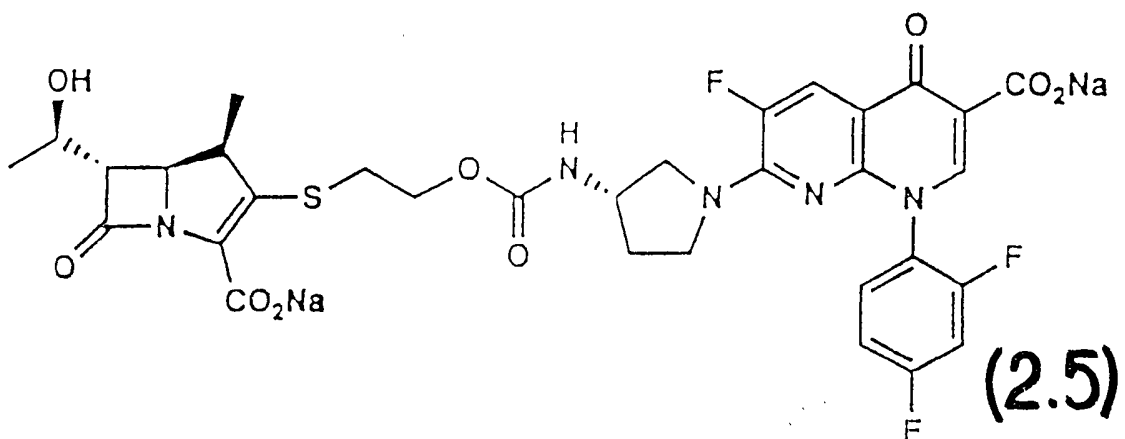
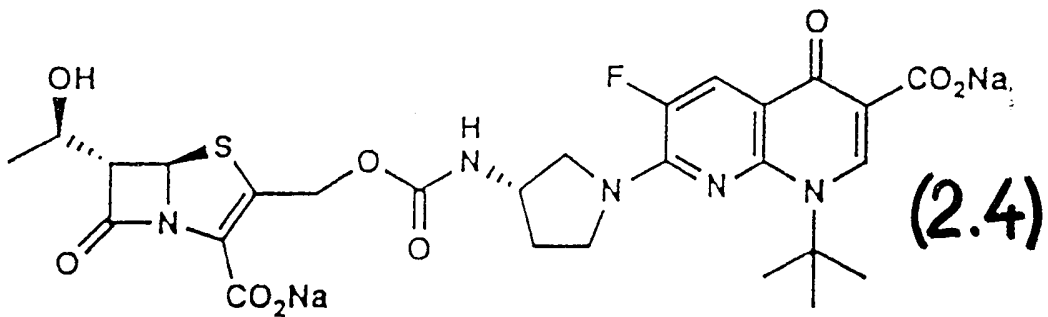
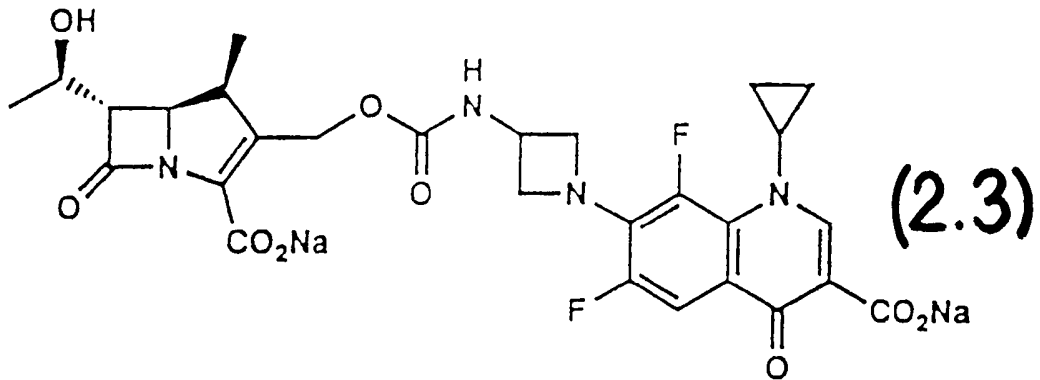
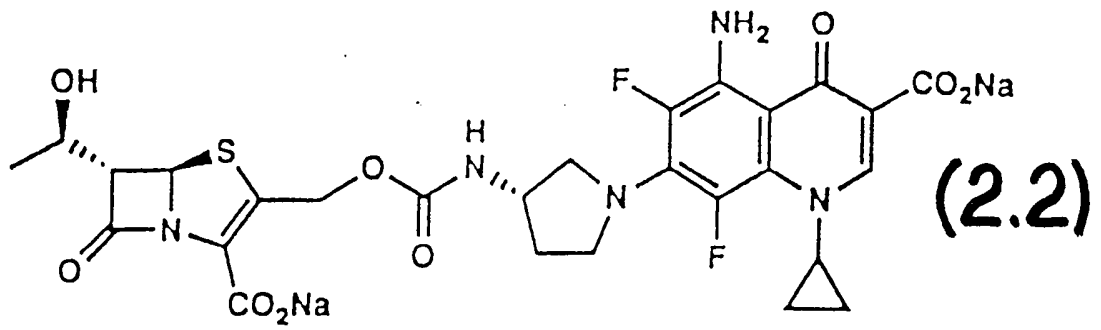
Ինժեճերի Գործարան
 Հայաստանի Հանրապետություն
 Երևան, Կոմիտասի պող. 10.
 Հեռ. 49 523 10 00, 49 523 10 01
 Էլ. փոստ: info@armpharm.com

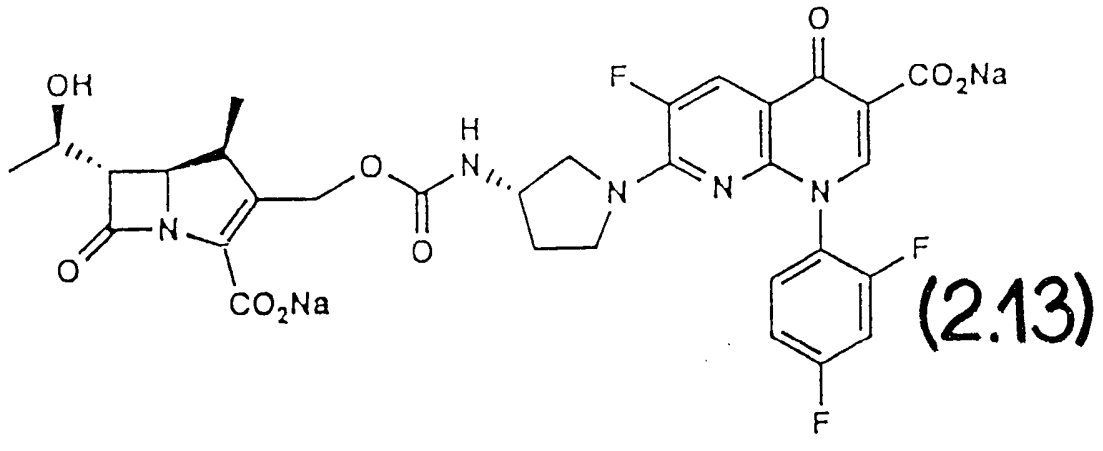
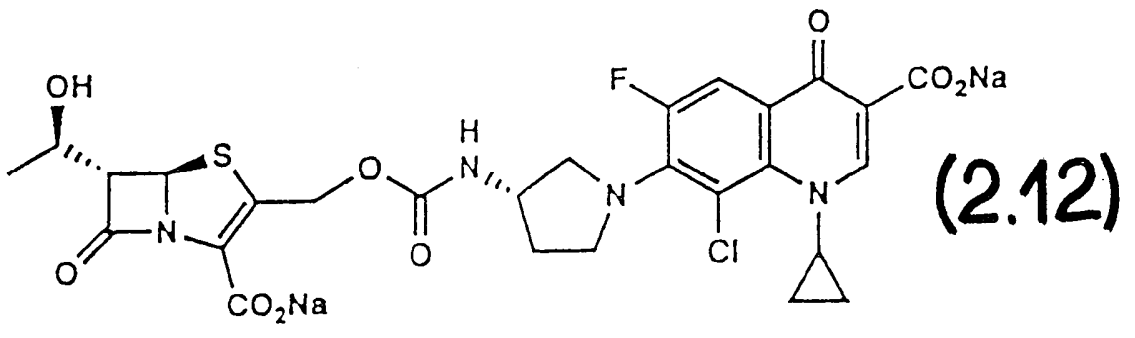
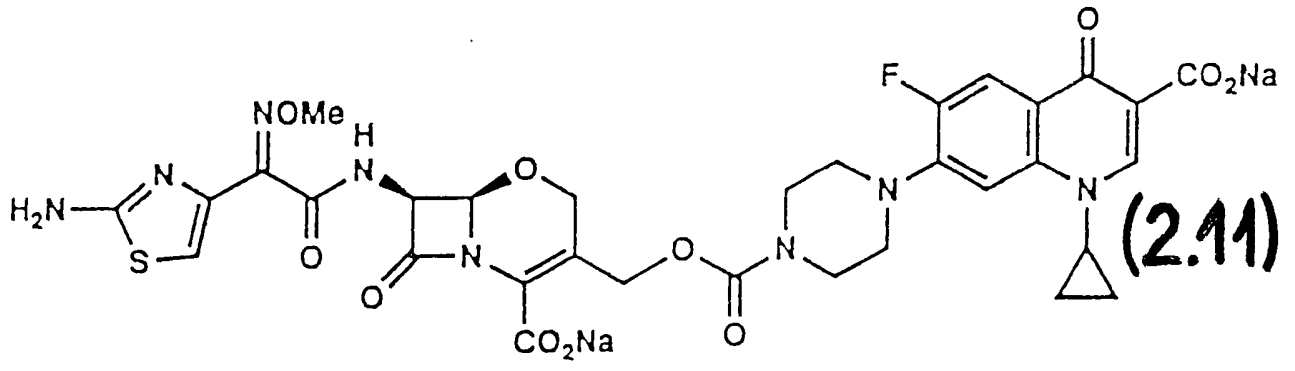
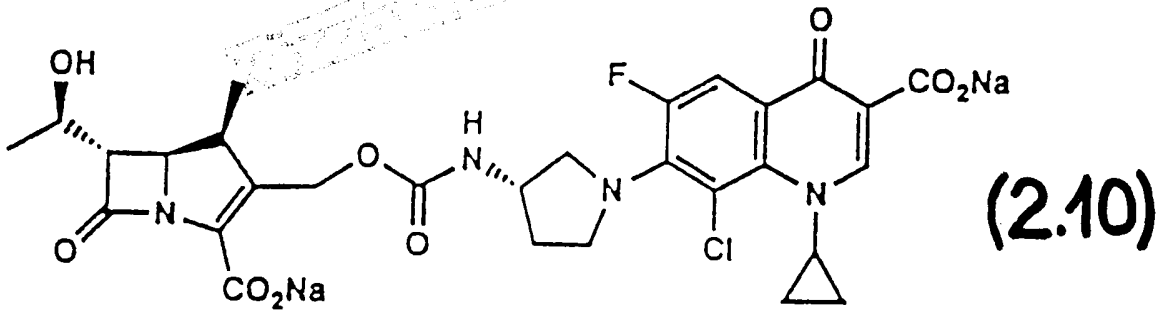




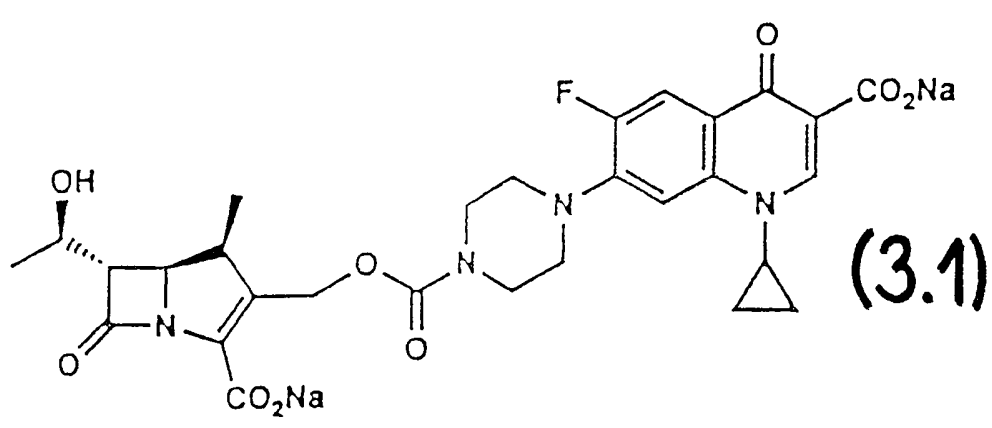
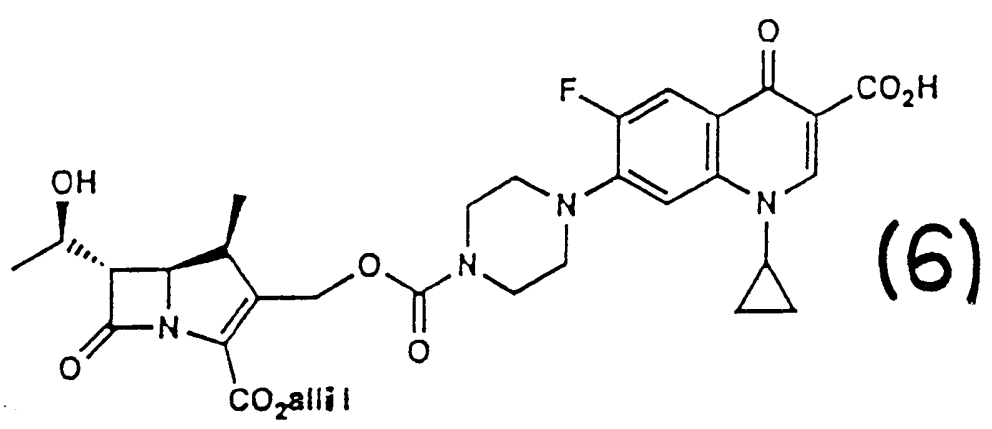
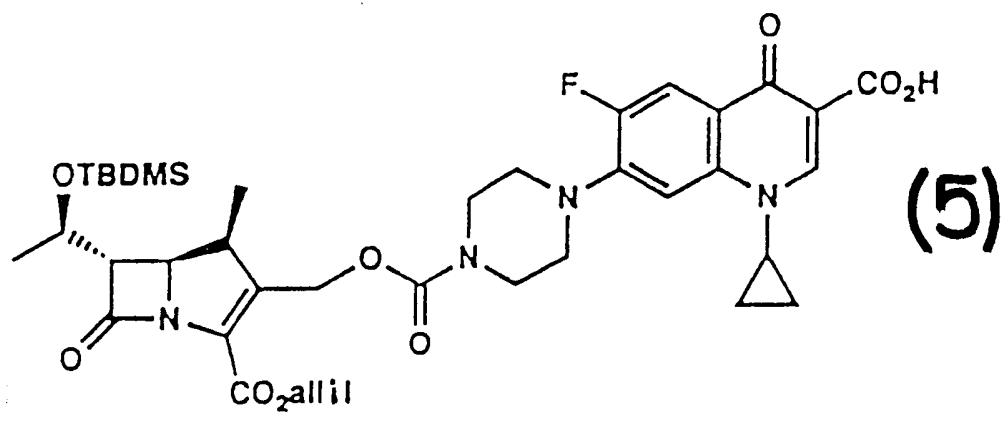








Dr. György László
 országos tisztiorvosi főosztály
 az E.M.C. 2/3. hárszegi kórházban
 Szeged, H-6723
 H-1061 Budapest, Erzsébet tér 10.
 Telefon: 36 1 461 1000, fax: 36 1 461 0664



Bellezy László
szabványosított
az S.M.A. 2.1. számú Nemzeti
Szabványügyi Hivatal
H-1031 Budapest, Erzsébet u. 10.
Telefon: 1-31-3654