

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 182498

A bejelentés napja: (21) (HO—2077)
(22) 1978. V. 31.

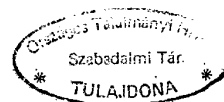
A bejelentés elsőbbsége: (33) LU: (32) 03. 06. 77,
(31) (77 485), (33) CH: (32) 22. 03. 78. (31) (3142/78)

A közzététel napja: (42) 1983. III. 28.

Megjelent: (45) 1986. június 30.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSzO₃

C 07 D 501/46



(72) Feltalálók:
Montavon Marc, vegyész, Bazel,
Reiner Roland, vegyész, Bazel, Svájc

(73) Szabadalmas:

F. Hoffman—La Roche und Co. Aktiengesell-
schaft, Basel, Svájc

(54) Eljárás 7-(iminoacetamido)-3-tiometil-cef-3-em-4-karbonsav-származékok előállítására

1

2

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új 7-(iminoacetamido)-3-tiometil-cef-3-em-4-karbonsav-származékok — ahol

R jelentése furil-csoport, tienil-csoport, vagy fenil-csoport,

R₁ jelentése rövidszénláncú alkil-csoport vagy aminokarbonil-metil-csoport, és

X valamely (a), (b) vagy (c) általános képletű csoportot jelent (ahol az R₂ és R₃, illetve R₄, R₅ csoportok egyike hidrogénatomot, másika pedig rövidszénláncú alkil-csoportot képvisel) —

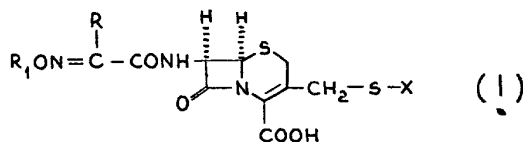
továbbá e vegyületek sóinak és a sók hidrátjainak előállítására. Ezek az új vegyületek antibiotikus hatással rendelkeznek, és gyógyszerként alkalmazhatók.

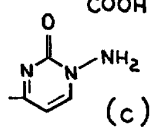
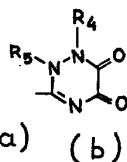
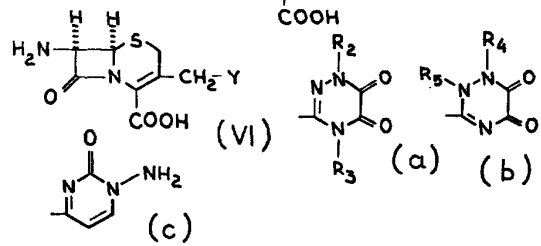
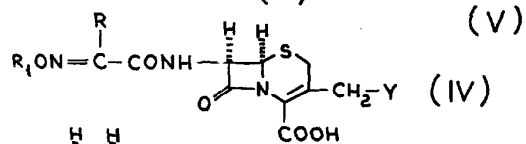
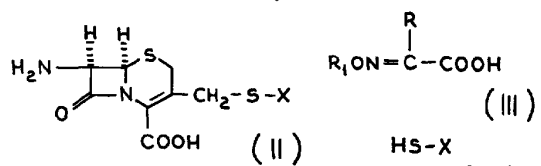
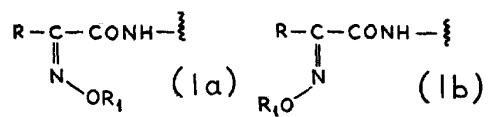
Az (I) általános képletű vegyületek előállítása során

a) a (II) általános képletű vegyületeket — ahol X jelentése a fenti és a karboxil-csoport adott esetben védett állapotban lehet jelen — (III) általános képletű savakkal — ahol R és R₁ jelentése a fenti — vagy azok reakcióképes származékával reagáltatják, és adott esetben a védőcsoportot lehasítják, vagy

b) a (IV) általános képletű vegyületeket — ahol R és R₁ jelentése a fenti, Y kilépő csoportot jelent — víz jelenlétében (V) általános képletű tiolokkal — ahol X jelentése a fenti — reagáltatják.

Kívánt esetben az (I) általános képletű, antibiotikus hatású vegyületeket sóvá vagy só-hidrátá alakítják.





A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új 7—(iminoacetamido)—3—tiometil—cef—3—em—4—karbonsav-származékok — ahol

R jelentése furil-csoport, tienil-csoport, vagy fenil-csoport,

R₁ jelentése rövidszénláncú alkil-csoport vagy aminokarbonil-metil-csoport, és

X valamely (a), (b) vagy (c) általános képletű csoportot jelent (ahol az R₂ és R₃, illetve R₄ és R₅ csoportok egyike hidrogénatomot, másika pedig rövidszénláncú alkil-csoportot képvisel) — továbbá e vegyületek sóinak és a sók hidrátjainak előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületekhez szerkezetileg közelálló, azonban a 7-es helyzetben eltérő szubsztituens tartalmazó 3—tiometil—cef—3—4—karbonsav-származékok előállítását és biológiai aktivitását a 2 527 291 és 2 534 071 sz. Német Szövetségi Köztársaság-beli közrebecsátási irat ismerteti. Az (I) általános képletű új vegyületek az ismert származékokénál kedvezőbb mikrobaellenes hatással rendelkeznek.

Az (I) általános képletű vegyületek sói közül példaként az alkálifémsókat (így nátrium- és káliumsókat), az ammóniumsókat, az alkáliföldfémsókat (így a kalciumsókat), a szerves bázisokkal, például aminokkal (így N-etil-piperidinnel, prokainnal, dibenzilaminval vagy N,N'-dibenzil-etil-etiléndiaminnal), alkilaminokkal vagy dialkilaminokkal képezett sókat, továbbá az aminosavakkal (így argininnel vagy lizinnel) képezett sókat említjük meg. A sók mono- és di-sók egyaránt lehetnek. Az X helyén (b) általános képletű triazin-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek továbbá a triazin-csoport savjellegű enol-formájában is képezhetnek sókat.

Az (I) általános képletű vegyületek szerves és szervetlen savakkal képezett addíciós sói közül példaként a következőket említjük: hidrogénhalogénidek (így hidrokloridok, hidrobromidok és hidrojodidok), egyéb ásványi savakkal képezett sók (így szulfátok, nitrátok, foszfátok és hasonlóak), alkil- és monoaril-szulfonátok (így etánszulfonátok, toluolszulfonátok, benzolszulfonátok és hasonlóak), valamint egyéb szerves savakkal képezett sók (így acetátok, tartarátok, maleátok, citrátok, benzoátok, szalicilátok, aszkorbátok és hasonlóak).

Az (I) általános képletű vegyületek sói hidrátokat képezhetnek. A hidrátképződés az előállítási eljárás során is végbemehet, azonban a higroszkópos jellegű, eredeti állapotban csaknem teljesen vízmentes sók utóbb is képezhetnek hidrátokat.

A korábbiakban említett rövidszénláncú alkil-csoportok legfőleg 7 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú csoportok lehetnek. E csoportok közül példaként a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-pentil- és n-heptil-csoportot említjük meg. A rövidszénláncú alkoxi-csoportok a fentivel analóg jelentésűek. A „halogénatom” megjelölésen mind a négy halogénatomot (azaz fluort, klórt, brómot és jódot) értjük; a halogénatom előnyösen klór- vagy brómatom lehet.

Az (I) általános képletű vegyületekben R előnyösen furil-, tienil- vagy fenil-csoportot, különösen előnyösen furil-csoportot jelenthet. R₁ jelenté-

se célszerűen metil-csoport lehet. Az (I) általános képletű vegyületekben X előnyösen (c) képletű csoportot vagy olyan (a) vagy (b) általános képletű csoportot jelenthet, amelyekben az R₂ és R₃, illetve R₄ és R₅ szubsztituensek egyike hidrogénatomot, másika pedig metil-csoportot képvisel. X különösen előnyösen 1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il- vagy 1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il- csoportot jelenthet.

10 Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselője a (7R)-7-[2-(2-furil)-2-metoxiimino-acetamido]-3-[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav, valamint e vegyületek sói és a sók hidrátjai.

15 Az (I) általános képletű vegyületek és sóik, továbbá a sók hidrátjai (Ia) részképletű szin-izomerek vagy (Ib) részképletű anti-izomerek, továbbá szin/anti izomer-elegyek formájában képződhetnek. Különösen előnyösen az (I) általános képletű vegyületek szin-izomerjei, valamint a teljes nyomórészt szin-izomerből álló izomer-elegyek.

Az (I) általános képletű acil-származékok, továbbá azok sóit, illetve a sók hidrátjait a találmány értelmében úgy állíthatjuk elő, hogy

25 a) valamely (II) általános képletű vegyületet — ahol X jelentése a fenti és a karboxil-csoport adott esetben védett állapotban lehet jelen — egy (III) általános képletű savval — ahol R és R₁ jelentése a fenti — vagy annak reakcióképes származékával

30 reagáltatunk, és a védőcsoportot lehasítjuk, vagy b) valamely (IV) általános képletű vegyületet — ahol R és R₁ jelentése a fenti, Y kilépő csoportot jelent — víz jelenlétében egy (V) általános képletű tiollal — ahol X jelentése a fenti — reagáltatunk,

35 majd kívánt esetben a kapott terméket sóvá, illetve só-hidráttá alakítjuk.

A (II) általános képletű kiindulási anyagok adott esetben védett karboxil-csoportot tartalmazhatnak. A karboxil-csoport például könnyen hasítható észter (így szililészter, pl. trimetil-szililészter) formájában, vagy szervetlen vagy tercier szerves bázissal (például trietilaminval) képezett só formájában lehet védve.

A (III) általános képletű savak reakcióképes származékai közül példaként a következőket soroljuk fel: halogénidek (így kloridok, bromidok és fluoridok), azidok, anhidridek (előnyösen erős savakkal képezett vegyes anhidridek), reakcióképes észterek (így N-hidroxi-szukeinimidészterek) és

50 amidok (így imidazolidok).

A (IV) általános képletű vegyületek Y helyén kilépő csoportonként például halogénatomot (így klór-, bróm- vagy jódatomot), aciloxi-csoportot (így rövidszénláncú alkanoil-csoportot (például acetoxi-csoportot) vagy rövidszénláncú alkil- vagy aril-szulfoniloxi-csoportot (például meziloxi- vagy toziloxi-csoportot) vagy azido-csoportot tartalmaz-

60 A (II) általános képletű vegyületeket önmagában ismert módon reagáltathatjuk (II) általános képletű savakkal vagy azok reakcióképes származékai-val. Eljárhatunk például úgy, hogy a (III) általános képletű szabad savakat egy karbodiimid, például diciklohexil-karbodiimid jelenlétében, közömbös oldószerben, így etilacetátban, acetonitril-

ben, dioxánban, kloroformban, metilénkloridban, benzolban vagy dimetilformamidban kondenzáljuk a (II) általános képletnek megfelelő észterekkel, majd az észter-csoportot lehasítjuk. Kondenzálószerként karbodiimidek helyett oxazóliumsókat, például N-etil-5-fenil-izoxazólium-3'-szulfonátot is felhasználhatunk.

Egy másik eljárás mód szerint a (II) általános képletű vegyületek sóit (például a trialkilammóniumsókat) a (III) általános képletű savak reakcióképes származékaival reagáltatjuk. A reakciót közömbös oldószerben, például a fent említett oldószer egyikében hajtjuk végre.

Egy további eljárás mód szerint a (III) általános képletű vegyületek halogenidjeit (előnyösen a megfelelő savkloridokat) reagáltatjuk a (II) általános képletű aminokkal. A reakciót előnyösen savmegkötő szer, például vizes lúgoldat (célszerűen nátriumhidroxid-oldat), alkálifém-karbonát (például káliumkarbonát) jelenlétében hajtjuk végre. Oldószerként előnyösen vizet alkalmazunk, azonban aprotikus szerves oldószereket, például dimetilformamidot, dimetilszulfoxidot vagy hexametilfoszforsavtriamidot is felhasználhatunk.

A (II) általános képletű vegyületeket előnyösen körülbelül -40°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten (például körülbelül $0-10^{\circ}\text{C}$ -on) reagáltatjuk (III) általános képletű vegyületekkel vagy azok reakcióképes származékaival.

A (IV) általános képletű vegyületek és az (V) általános képletű tiolok reakcióját önmagában ismert módon, például körülbelül $40-80^{\circ}\text{C}$ -on (előnyösen körülbelül 60°C -on) vízben, vagy körülbelül 6 és 7 közötti (előnyösen 6,5-es) pH-értékű puffer-oldatban hajtjuk végre.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciójának lezajlása után a kapott termékekről lehasítjuk az adott esetben jelenlévő védőcsoportot. A szililészter formájában kapott vegyületek (szilil-észterek) szilil-védőcsoportját vizes kezeléssel igen könnyen eltávolíthatjuk. A só (például trietilammóniumsó) formájában védett karboxil-csoportokat savs kezeléssel szabadíthatjuk fel. Savként például sósavat, kénsavat, foszforsavat vagy citromsavat alkalmazhatunk.

A kiindulási anyagokként felhasznált (II) általános képletű 7-amino-vegyületeket a megfelelő (VI) általános képletű vegyületek — ahol Y kilépő csoportot jelent — és (V) általános képletű tiolok reakciójával állíthatjuk elő. A reakciót a (IV) és (V) általános képletű vegyületek reakciójánál ismert körülmények között hajtjuk végre.

Amennyiben az (I) általános képletű vegyületeket szín/anti izomer-elegy formájában kapjuk, a megfelelő izomereket ismert módszerekkel, például átkristályosítással vagy megfelelő oldószer vagy oldószer-elegy felhasználásával végzett kromatográfiával különítjük el egymástól.

Az (I) általános képletű vegyületek, továbbá a vegyületek sói és a sók hidrátjai antibiotikus — elsősorban baktericid — hatással rendelkeznek. E vegyületek hatásspektruma széles, és igen sokféle Gram-pozitív Gram-negatív mikroorganizmussal (köztük a β -laktamáz-képző *Staphylococcus*-fajokkal és különféle β -laktamáz képző Gram-negatív

baktériumokkal, így *Haemophilus influenzae*-val, *Escherichia coli*-val, *Proteus*- és *Klebsiella*-fajokkal) szemben aktívak.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik, valamint a sók hidrátjai ennek megfelelően fertőzőes megbetegedések megelőzésére és kezelésére használhatók fel. E vegyületeket felnőttek kezelése esetén általában körülbelül 1—4 gr-os napi dózisban adagolhatjuk. A vegyületeket előnyösen parenterális úton juttatjuk a szervezetbe.

Az (I) általános képletű vegyületek antimikrobás hatásának vizsgálata során a következő vegyületekkel végeztünk kísérleteket:

„A” vegyület: (7R)-7-(2-/2-furil/-2-metoxiiminoacetamido)-3-[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav,

„B” vegyület: (7R)-7-(2-/2-furil/-2-metoxiiminoacetamido)-3-[(1-amino-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav,

„C” vegyület: (7R)-7-(2-fenil-2-metoxiiminoacetamido)-3-[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-3-cef-em-4-karbonsav,

„D” vegyület: (7R)-7-(2-/2-furil/-2-metoxiiminoacetamido)-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav,

„E” vegyület: (7R)-7-(2-metoxiimino-2-/2-tienil/-acetamido)-3-[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav,

„F” vegyület: (7R)-7-(2-/2-furil/-2-metoxiiminoacetamido)-3-[(1-etil-1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav, és

„G” vegyület: (7R)-7-(2-/karbamoilmetoxi-imino-2-/2-furil/-acetamido)-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav.

Az in vitro körülmények között végzett aktivitásvizsgálatok eredményeit az 1. táblázatban foglaljuk össze.

A vegyületek in vivo körülmények között fellépő aktivitását egereken vizsgáltuk. 10—10 egérből álló állatesoportokat intraperitoneális úton vizes *Proteus mirabilis*-szuszpenzióval fertőztünk meg, majd 1 óra elteltével az állatoknak szubkután úton beadtuk a vizsgálandó vegyületet. A túlélő állatok számát a 4. napon határoztuk meg. A különböző dózisokkal végzett kísérletek adataiból interpolálással határoztuk meg azt a dózis-értéket (CD_{50} mg/kg), amely a kísérlet során 50%-os túlélést biztosít. Az eredményeket a 2. táblázatban közöljük.

A vegyületek toxicitási adatait egereken határoztuk meg, 24 órás vizsgálati időszak alatt. Az eredményeket a 3. táblázatban közöljük.

Az (I) általános képletű vegyületeket, ezek sóit, illetve a sók hidrátjait gyógyászati készítményekké, előnyösen porampullás készítményekké alakíthatjuk. A gyógyászati készítmények kívánt esetben a fenti hatóanyagok mellett egyéb gyógyászati értékes anyagokat is tartalmazhatnak. A hatóanyagokat előnyösen a parenterálisan adagolható gyógyászati készítmények előállításához felhasználhatjuk.

1. táblázat

Vizsgált mikroorganizmus-törzs		Minimális gátló koncentráció $\mu\text{g/ml}$						
		„A”	„B”	„C”	„D”	„E”	„F”	„G”
Haemophilus influenzae	1. törzs	1,2	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	5,0
	2. törzs	0,16	0,63	0,16	0,31	0,16	0,31	0,63
	3. törzs	0,16	0,63	0,16	0,31	0,16	1,2	0,31
	4. törzs	0,16	0,31	0,16	0,31	0,16	0,16	0,63
	5. törzs	0,08	0,31	0,08	0,16	0,08	0,08	0,31
	6. törzs ₃	0,16	0,31	0,08	0,16	0,08	0,08	0,63
	7. törzs	0,08	0,31	0,08	0,16	0,08	0,16	0,63
Klebsiella pneumoniae		10	20	20	5	40	40	2,5
Escherichia coli	1. törzs	0,63	2,5	1,2	0,16	2,5	1,2	0,31
	2. törzs	40	20	10	5	20	80	5
Proteus mirabilis	1. törzs	2,5	10	10	10	10	20	5
	2. törzs	5	40	20	20	20	40	10
Proteus vulgaris		5	40	10	1,2	10	20	1,2
Proteus rettgeri		0,63	2,5	0,63	0,63	2,5	10	0,63
Staphylococcus aureus ATCC 6538		2,5	0,16	2,5	0,63	2,5	5	1,2
penicillin-rezisztens törzs		5	1,2	2,5	0,63	2,5	5	1,2

2. táblázat

Vizsgált vegyület	„A”	„B”	„C”	„D”	„E”	„F”	„G”
CD ₅₀ mg/kg	0,09	3,0	0,60	0,70	1,15	0,85	0,80

3. táblázat

Vizsgált vegyület	„A”	„B”	„C”	„D”	„E”	„F”	„G”
LD ₅₀ mg/kg i. v.	500—1000	1000—2000	1000—2000	500—1000	2000—4000	1000—2000	>4000
s. c.	>4000			>4000			
p. o.	>5000			>5000			

nálható, gyógyszerészetileg alkalmas szerves vagy szervetlen közömbös hordozóanyagokkal, például vízzel vagy arabgumival keverjük össze. A gyógyászati készítményeket előnyösen folyékony kompozíciók, például oldatok, szuszpenziók vagy emulziók formájában hozzuk forgalomba. Ezeket a kompozíciókat kívánt esetben sterilizálhatjuk és/vagy a kompozíciókhoz egyéb segédanyagokat, így konzerválószereket, stabilizálószereket, nedvesítőszereket, vagy emulgeálószereket, az ozmózisnyomás módosítására alkalmas sókat vagy pufferanyagokat is adhatunk.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

(7R)-7-(2-/2-Furil/-2-metoxiimino-acetamido)-3-[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó előállítás

5,06 g 2-metoxiimino-2-furil-ecetsavat (80:20 arányú szin/anti izomer-elegy) 150 ml benzolban oldunk- és az oldathoz nitrogén-atmoszférában, 5—10 °C-on 4,2 ml trietilamint, 2,6 ml oxalilkloridot és 6 csepp dimetilformamidot adunk. Az elegyet 1 órán át 5—10 °C-on, majd másfél órán át 25 °C-on nitrogén-atmoszférában keverjük, azután vákuumban 40 °C-on bepároljuk. A maradékot 150 ml acetóban szuszpendáljuk, és a szuszpenzióhoz 0 °C-on 11,2 g (7R)-7-amino-3-dezacetoxi-3-(1,2,5,

6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-cefalosporánsav 150 ml vízzel készített és 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH = 7,5-re állított oldatát adjuk. A reakcióelegyet 2,5 órán át nitrogén-atmoszférában —10 °C-on keverjük, miközben az elegy pH-ját 2 n vizes nátriumhidroxid-oldat beadagolásával 7,5 és 8,0 közötti értéken tartjuk. Ezután az elegyhez 500 ml etilacetátot adunk, és 2 n vizes sósavoldattal pH = 1,5 értékre savanyítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist etilacetáttal egyszer extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, telített, vizes nátriumklorid-oldattal kétszer mossuk, nátriumszulfát fölött szárítjuk, majd körülbelül 100 ml végtérfogatra bepároljuk. A maradékból kiszűrjük az oldhatatlan anyagot, és a kapott narancsvörös szűrletet 1000 ml éterral hígítjuk. Az amorf anyag formájában kivált (7R)-7-(2-/2-furil/-2-metoxiimino-acetamido)-3-[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsavat vákuumban leszűrjük, és éterral és alacsony forráspontú petroléterrel mossuk. A kapott krémszínű terméket 250 ml etilacetátban oldjuk. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük és a narancsvörös szűrlethez 10 ml 2 n etilacetátos 2-etil-kapronsav-nátriumsó-oldatot adunk. A kivált (7R)-7-(2-/2-furil/-2-metoxiimino-acetamido)-3-[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsót vákuumban leszűrjük, etilacetáttal és alacsony forráspontú petroléterrel mossuk, és 2 napig vákuumban 25 °C-on szárítjuk. A kapott krémszínű, porszerű termék (7,8 g) a szin- és anti-

izomert 80:20 arányban tartalmazza $[\alpha]_D^{20} = -108,6^\circ$ ($c = 0,5$, vízben); $R_f = 0,10$ (kovasav-gél- F_{254} -lemezen 4:1:1 arányú butanol:jégecet:víz eleggyel futtatva és ultraibolya fényben előhívva).

2. példa

(7R)-7-(2-/2-Furil/-2-metoxiimino-acetamido)-3-[(/1-amino-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil/-tio/-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó előállítás

Az 1. példában közöltek szerint járunk el, azonban 3,4 g 2-metoxiimino-2-furil-ecetsavból és 7,11 g (7R)-7-amino-3-dezacetoxi-3-(/1-amino-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil/-tio)-cefalosporánsavból indulunk ki. A szín- és anti-izomert 70:30 arányban tartalmazó terméket (1,6 g) krémszínű por formájában kapjuk. $R_f = 0,40$ (kovasav-gél- F_{254} -lemezen 4:1:1 arányú butanol:jégecet:víz eleggyel futtatva és ultraibolya fényben előhívva).

3. példa

(7R)-7-(2-Fenil-2-metoxiimino-acetamido)-3-[(/1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-4-em-karbonsav-nátriumsó előállítás

Az 1. példában közöltek szerint járunk el, azonban 1,8 g 2-metoxiimino-fenilecetsavból (90:10 arányú szín/anti izomer-elegy) és 3,73 g (7R)-7-amino-3-dezacetoxi-3-(/1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-cefalosporánsavból indulunk ki. A szín- és anti-izomert 90:10 arányban tartalmazó terméket krémszínű por formájában kapjuk (2,2 g). $[\alpha]_D^{20} = -135^\circ$ ($c = 0,5$, vízben), $R_f = 0,17$ (kovasav-gél- F_{254} -lemezen 4:1:1 arányú butanol:jégecet:víz eleggyel futtatva és ultraibolya fényben előhívva).

4. példa

(7R)-7-(2-/2-Furil/-2-metoxiimino-acetamido)-3-[(/1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó előállítás

Az 1. példában közöltek szerint járunk el, azonban 3,4 g 2-metoxiimino-furil-ecetsavból (80:20 arányú szín/anti izomer-elegy) és 7,46 g (7R)-7-amino-3-dezacetoxi-3-(/1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-cefalosporánsavból indulunk ki. A szín- és anti-izomereket 80:20 arányban tartalmazó terméket krémszínű por formájában kapjuk (2,8 g). $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ ($c = 0,5$, vízben); $R_f = 0,34$ (kovasav-gél- F_{254} -lemezen 4:1:1 arányú butanol:jégecet:víz eleggyel futtatva és ultraibolya fényben előhívva).

5. példa

(7R)-7-(2-/2-Tienil/-2-metoxiimino-acetamido)-3-[(/1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó előállítás

Az 1. példában közöltek szerint járunk el, azonban 1,85 g 2-metoxiimino-2-tienil-ecetsavból (körülbelül 70:30 arányú szín/anti izomer-elegy) és 3,71 g (7R)-7-amino-3-dezacetoxi-3-(/1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-cefalosporánsavból indulunk ki. A szín- és anti-izomereket körülbelül 70:30 arányban tartalmazó terméket

krémszínű por alakjában kapjuk (2,4 g). $[\alpha]_D^{20} = -128,2^\circ$ ($c = 0,5$, vízben); $R_f = 0,21$ (kovasav-gél- F_{254} -lemezen 4:1:1 arányú butanol:jégecet:víz eleggyel futtatva és ultraibolya fényben előhívva).

6. példa

(7R)-7-(2-/2-Furil/-2-metoxiimino-acetamido)-3-[(/2,5-dihidro-2-metil-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-dinátriumsó előállítás

Az 1. példában közöltek szerint járunk el, azonban 10,12 g 2-metoxiimino-2-furil-ecetsavból (szin-izomer) és 18,7 g (7R)-7-amino-3-dezacetoxi-3-(/1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-cefalosporánsavból indulunk ki, és a sóképzéshez 20 ml (2 mólekvalens) 2 n etilacetátos 2-etil-kapronsav-nátriumsó-oldatot használunk fel. A terméket (szin-izomer) — 5,3 g — gyakorlatilag színtelen por formájában kapjuk. $[\alpha]_D^{20} = -141,6^\circ$ ($c = 0,5$, vízben); $R_f = 0,14$ (kovasav-gél- F_{254} -lemezen 4:1:1 arányú butanol:jégecet:víz eleggyel futtatva és ultraibolya fényben előhívva). A termék 3,5 mól hidratvizet tartalmaz.

7. példa

(7R)-7-(2-/2-Furil/-2-metoxiimino-acetamido)-3-[(/1-etil-1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó előállítás

Az 1. példában közöltek szerint járunk el, azonban 1,69 g 2-metoxiimino-2-furil-ecetsavból (szin-izomer) és 3,85 g (7R)-7-amino-3-dezacetoxi-3-(/1-etil-1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-cefalosporánsavból indulunk ki. A szín- és anti-izomert körülbelül 70:30 arányban tartalmazó terméket krémszínű por formájában kapjuk (2,1 g). $[\alpha]_D^{20} = -47,2^\circ$ ($c = 0,5$, vízben); $R_f = 0,47$ (kovasav-gél- F_{254} -lemezen 4:1:1 arányú butanol:jégecet:víz eleggyel futtatva és ultraibolya fényben előhívva).

8. példa

(7R)-7-(2-/karbamoilmetoxi-imino/-2-/2-furil/-acetamido-3-[(/1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó előállítás

9,76 g (α -karbamoilmetoxi-imino/-furfuril)-cefalosporánsav-nátriumsót (körülbelül 70:30 arányú szín/anti izomer-elegy) és 4,77 g 1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-3-merkaptó-as-triazint 200 ml foszfátpuffer-oldatban ($pH = 6,4$) szuszpendálunk. A kapott szuszpenzió pH -ját nitrogén-atmoszférában 1 n vizes nátriumhidroxid-oldattal 6,4-re állítjuk. A képződött sötét színű oldatot nitrogén-atmoszférában 6 órán át 55–60 °C-on keverjük, miközben az elegy pH -értékét automata titrálóberendezésből beadagolt 1 n vizes nátriumhidroxid-oldattal 6,4 és 6,5 között tartjuk. A reakcióelegyet 0–5 °C-ra hűtjük, és 2 n vizes sósavoldattal $pH = 2$ értékre savanyítjuk. A kivált terméket (szabad sav) leszűrjük, jeges vízzel mossuk, és éjszakán át vákuumban 40 °C-on szárítjuk. A végterméket nyers szabad sav formájában kapjuk (6,5 g). Tisztítás céljából a kapott terméket 150 ml metanolban oldjuk, az oldathoz aktív sze-

net adunk, és a szuszpenziót 2 percig forraljuk. Az elegyet redős szűrőn szűrjük, és a narancsvörös szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott gyanúszerű anyagot elválasztjuk és eltávolítjuk. A koncentrált metanolos oldatot éterre öntjük. A kivált szabad savat vákuumban leszűrjük, és éterrel és alacsony forráspontú petroléterrel mossuk. A tisztított szabad savat (4 g) ezután 100 ml metanolban oldjuk, és az oldathoz 5 ml 2 n etilacetátos 2-etil-kapronsav-nátriumsó-oldatot adunk. A kis mennyiségű oldhatatlan anyagot kiszűrjük, és a narancsvörös szűrletet vákuumban 40 °C-on betöményítjük. A koncentrátumhoz etanolt adunk, a kivált nátriumsót vákuumban leszűrjük, etanolal és alacsony forráspontú petroléterrel mossuk, végül éjszakán át vákuumban 40 °C-on szárítjuk. A szín- és anti-izomert körülbelül 70:30 arányban tartalmazó (7R)-7-(2-/karbamoilmetoxi-imino-/2-/2-furil/-acetamido)-3-[(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsót krémszínű por (3 g) formájában kapjuk. $[\alpha]_D^{20} = -30,1^\circ$ ($c = 1$, vízben); $R_f = 0,29$ (kovasavgel-F₂₅₄-lemezen 4:1:1 arányú butanol:jégecet:víz eleggyel futtatva és ultraibolya fényben előhívva).

Ha a fenti eljárás során az ott közöltekkel ekvivalens mennyiségű α -(metoxiimino-furfuril)-cefalosporinból és 1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-3-merkapto-as-triazinból indulunk ki, a (7R)-7-(2-/2-furil/-2-metoxiimino-acetamido)-3-[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav nátriumsójához jutunk. Ez a termék azonos az 1. példa szerint előállított vegyülettel.

9. példa

Intramuszkuláris adagolásra alkalmas porampullás készítmény előállítás

(7R)-7-(2-/2-furil/-2-metoxiimino-acetamido)-3-[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-as-triazin-3-il/-tio)-metil]-cef-3-em-4-karbonsav-nátrium-sót szokásos módon liofilizálunk, és 1 g liofilizátumot ampullába töltünk. Az injekció beadása előtt a porampulla tartalmát 2,5 ml 2%-os vizes lidokain-hidroklorid-oldattal elegyítjük.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű 7-(iminoacetamido)-3-tiometil-cef-3-em-4-karbonsav-származékok — ahol

R jelentése furil-csoport, tienil-csoport vagy fenil-csoport,

R₁ jelentése rövidszénláncú alkil-csoport vagy aminokarbonil-metil-csoport, és

X valamely (a), (b) vagy (c) általános képletű csoportot jelent (ahol az R₂ és R₃, illetve R₄ és R₅ csoportok egyike hidrogénatomot, másika pedig rövidszénláncú alkil-csoportot képvisel) — továbbá e vegyületek sóinak és a sók hidrátjainak előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet — ahol X jelentése a fenti és a karboxil-csoport adott esetben védett állapotban lehet jelen — egy (III)

általános képletű savval — ahol R és R₁ jelentése a fenti — vagy annak reakcióképes funkcionális származékával reagáltatunk, és a védőcsoportot lehasítjuk, vagy

5 b) valamely (IV) általános képletű vegyületet — ahol R és R₁ jelentése a fenti, Y kilépő csoportot jelent — víz jelenlétében egy (IV) általános képletű tiollal — ahol X jelentése a fenti — reagáltatunk, majd kívánt esetben a kapott terméket sóvá, illetve só-hidráttá alakítjuk. (Elsőbbség: 1977. június 3.)

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás foganatosítási módja, azzal j e l l e m e z v e , hogy kiindulási anyagként egy (II) általános képletű vegyületet és egy (III) általános képletű savat vagy reakcióképes funkcionális származékát alkalmazzuk — mely képletekben X, R, és R₁ jelentése az 1. igénypontban megadott. (Elsőbbség: 1977. június 3.)

3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás vagy a 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal j e l l e m e z v e , hogy valamely (III) általános képletű sav kloridját — mely képletben R és R₁ jelentése az 1. igénypontban megadott — vizes lúg-oldat jelenlétében valamely (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk — mely képletben X jelentése az 1. igénypontban megadott. (Elsőbbség: 1977. június 3.)

4. Az 1. igénypont szerinti a) és b) eljárás vagy a 2—3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja R helyén furil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — mely képletben R₁ és X jelentése az 1. igénypontban megadott — és sóik, valamint a sók hidrátjainak előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy kiindulási anyagként R helyén furil-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületet vagy reakcióképes funkcionális származékát vagy (IV) általános képletű vegyületet alkalmazunk — ahol R₁ jelentése és az utóbbiban Y jelentése az 1. igénypontban megadott. (Elsőbbség: 1977. június 3.)

5. Az 1. igénypont szerinti a) és b) eljárás vagy a 2—4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja R₁ helyén metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — mely képletben R és X jelentése az 1—4. igénypontok bármelyikében megadott — és sóik, valamint a sók hidrátjainak előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy kiindulási anyagként R₁ helyén metil-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületeket vagy reakcióképes funkcionális származékaikat vagy (IV) általános képletű vegyületeket alkalmazunk — mely képletekben R jelentése és az utóbbiban Y jelentése az 1—4. igénypontok bármelyikében megadott. (Elsőbbség: 1977. június 3.)

6. Az 1. igénypont szerinti a) és b) eljárás vagy a 2—5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja X helyén (c) általános képletű

csoportot, vagy olyan (a) vagy (b) általános képletű csoportot, ahol az R_2 és R_3 , illetve R_4 és R_5 szubsztituensek egyike hidrogénatomot és másika metilcsoportot képvisel, tartalmazó (I) általános képletű vegyületek és sóik, valamint a sók hidrátjainak előállítására — mely képletben R és R_1 jelentése az 1—5. igénypontok bármelyikében megadott, azzal jellemelve, hogy kiindulási anyagként olyan (II) vagy (V) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben X jelentése ezen igénypont tárgyi körében megadott.
(Elsőbbség: 1977. június 3.)

7. Az 1. igénypont szerinti a) és b) eljárás vagy a 6. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja X helyén 1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-asz-triazin-3-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására — mely képletben R és R_1 jelentése az 1. igénypontban megadott —, azzal jellemelve, hogy kiindulási anyagként olyan (II) és (V) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben X jelentése ezen igénypont tárgyi körében megadott.
(Elsőbbség: 1977. június 3.)

8. Az 1. igénypont szerinti a) és b) eljárás vagy a 6. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja X helyén 1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-asz-triazin-3-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — mely képletben R és R_1 jelentése az 1. igénypontban megadott — és sóik és a sók hidrátjainak előállítására, azzal jellemelve, hogy kiindulási anyagként olyan (II) és (V) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben X jelentése ezen igénypont tárgyi körében megadott.
(Elsőbbség: 1977. június 3.)

9. Az 1. igénypont szerinti a) és b) eljárás vagy a 7. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja (7R)-7-[2-(-furil)-2-(metoxi-imino)-acetamido]-3-[[1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-asz-triazin-3-il)-tio]-metil]-3-cefém-4-karbonsav, továbbá sói és a sók hidrátjainak előállítására, azzal jellemelve, hogy kiindulási anyagként olyan (II) és

(III) általános képletű vegyületeket — vagy a (III) általános képletű vegyületek reakcióképes funkcionális származékait — illetve (IV) és (V) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben R jelentése furil-csoport, R_1 jelentése metilcsoport és X jelentése 1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-asz-triazin-3-il-csoport, és Y jelentése az 1. igénypont szerinti.
(Elsőbbség: 1977. június 3.)

10. Az 1. igénypont szerinti a) és b) eljárás vagy a 8. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja (7R)-7-[2-(karbamoil-metoxi-imino)-2-(2-furil)-acetamido]-3-[[1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-asz-triazin-3-il)-tio]-metil]-cef-3-em-4-karbonsav, e vegyület sói, valamint a sók hidrátjainak előállítására, azzal jellemelve, hogy kiindulási anyagként olyan (II) és (III) általános képletű vegyületeket — vagy a (III) általános képletű vegyületek reakcióképes funkcionális származékait — illetve (IV) és (V) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben R jelentése furil-csoport, R_1 jelentése amino-karbonil-metil-csoport, és X jelentése 1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-5,6-dioxo-asz-triazin-3-il-csoport, és Y jelentése az 1. igénypont szerinti.
(Elsőbbség: 1978. március 22.)

11. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemelve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — ahol R jelentése furil-csoport, tienil-csoport vagy fenil-csoport, R_1 jelentése rövidszénláncú alkil-csoport vagy aminokarbonil-metil-csoport, és X valamely (a), (b) vagy (c) általános képletű csoportot jelent (ahol az R_2 és R_3 , illetve R_4 és R_5 csoportok egyike hidrogénatomot, másika pedig rövidszénláncú alkil-csoportot képvisel) — vagy gyógyászatiilag alkalmazható sóját vagy a só hidrátját gyógyászatiilag alkalmazható hordozó- és/vagy segédanyagokkal keverjük össze, és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.
(Elsőbbség: 1977. június 3.)

1 db rajz 10 képlettel

