(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
204 269 B

(21) A bejelentés száma: 5506/86
(22) A bejelentés napja: 1986. 12. 29.
(30) Elsőbbségi adatok:
814 943 1985. 12. 30. US

(51) Int. Cl.[5]
C 07 D 463/00

(40) A közzététel napja: 1987. 12. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1991. 12. 30. SZKV 91/12

(72) Feltaláló:
Munroe, John Edwin, Indianapolis, Indiana (US)

(73) Szabadalmas:
Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(54) Eljárás 1-karba-cefemvázas antibiotikumok előállítására

(57) KIVONAT

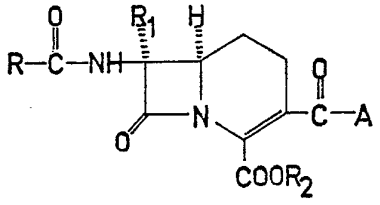
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására. Az (I) általános képletben

R alkoxicsoport, tienil-alkil-csoport vagy diszubsztituált alkilcsoport, ahol az egyik szubsztituens amino-, alkoxi-karbonil-amino-, alkenil-oxi-karbonil-amino-, alkoxi-dioxo-piperazinil-karbonil-amino-, alkoxi-imino-, difenil-alkoxi-imino-, fenil-alkoxi-imino-, halogén-fenil-alkoxi-imino-, amino-alkoxi-imino-, alkoxi-karbonil-amino-alkoxi-imino- vagy karboxi-alkil-imino-csoport, és a másik szubsztituens fenil-, amino-tiazolil-, alkoxi-karbonil-amino-tiazolil-, alkenil-oxi-karbonil-amino-tiazolil-, tritil-amino-tiazolil- vagy benzo-tienil-csoport;

R^2 hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkanoil-oxi-alkil-, alkoxi-karbonil-alkil-, alkoxi-karbonil-oxi-alkil-, benzhidril- vagy 2-oxo-5-metil-1,3-dioxolenil-alkil-csoport;

A alkoxi-, alkenil-oxi-, fenil-alkoxi-, hidroxi-, trialkil-szilil-alkoxi-, fenil-tio-alkil- vagy fenil-amino-csoport, és

R^1 hidrogénatom vagy alkoxicsoport.



(I)

A leírás terjedelme: 48 oldal (ezen belül 12 lap ábra)

A találmány tárgya eljárás 1-karba(detia)-cefalosporin-származékok, más néven 1-karba(1-detia)-cefemvázas antibiotikumok előállítására. E vegyületeket az emberek és állatfajok fertőző betegségeinek kezelésére használhatjuk.

Az 1-karba(detia)-cefalosporin-típusú antibiotikumok alapváza az (A) általános képlettel szemléltetett kétgyűrűs rendszer, ahol a gyűrűben levő atomok számozása megfelel a cefemvázas vegyületek önkényes nevezéktanában alkalmazott számozásnak.

Egyszerűség kedvéért a jelen leírásban az 1-karba(1-detia)-cefalosporin-származékokat a továbbiakban 1-karba-cefalosporin-származékoknak vagy 1-karba-3-cefem-4-karbonsav-származékoknak, illetve ezek megfelelően helyettesített származékainak nevezzük.

Christensen és munkatársai a 4 226 866 számú amerikai szabadalmi leírásban részletesen ismertetik bizonyos 1-karba-cefalosporin-származékok és a 3-as helyzetű szénatomon helyettesített metilcsoportot viselő ilyen származékok előállítását. Hirata és munkatársai a 2 041 923 számú brit szabadalmi bejelentésben ismertetnek egy eljárást, amellyel a 3-as helyzetű szénatomon hidrogénatomot, vagy halogénatomot viselő 1-karba-cefalosporin-származékokat lehet előállítani. Hatanaka és munkatársai [Tetrahedron Letters, *24* (44), 4837–4838 (1983)] leírták egy 3-hidroxi-(±)-1-karba-cefalosporin-származék előállítását.

Annak ellenére, hogy nagyszámú, biztonságosan alkalmazható és hatásos, β-laktámvázas antibiotikum ismert, és ezeket klinikailag is használják, az ezen vegyületcsalád körében folyó kutatások során továbbra is nagy erőfeszítéseket tesznek, hogy hatásosabb antibiotikumokat találjanak; különösen az ismert antibiotikumokra nem érzékeny, vagy ezekre rezisztens mikroorganizmusok ellen.

A 3-as helyzetben karboxilcsoporttal, a karboxilcsoport valamely származékával, ketocsoporttal vagy helyettesített ketocsoporttal helyettesített 7β-acil-amino-1-karba-3-cefem-4-karbonsavak, valamint ezek észterei és sói széles spektrumú baktériumellenes szerek. A találmány tárgya eljárás hatóanyagként 1-karba-cefalosporin-származékokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, e készítményeket emberek és állatfajok Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok által okozott fertőző betegségeinek kezelésére használhatjuk.

A találmány tárgya továbbá eljárás 1-karba-cefalosporin-származékok előállítására, amely abban áll, hogy egy 3β-(védett amino)-4β-(2-halogén-etil)-azetidin-2-ont egy erős, nem nukleofil bázis jelenlétében cikloaddíciós reakcióba viszünk egy fenil-szulfinil-csoporttal vagy fenil-szulfonil-csoporttal helyettesített akrilsavészterrel. Ezután a kapott termék 7β-helyzetű szénatomjához kapcsolódó védett aminocsoportjáról lehasítjuk a védőcsoportot, az aminocsoportot valamely karbonsav segítségével újra acilezzük, és végül a 4-es helyzetű szénatomhoz kapcsolódó karbonsav-észtercsoportot elhidrolizáljuk. Ily módon a félszintetikus cefemvázas antibiotikumokra jellemző, kívánt sztereokémiájú 1-karba-3-cefem-4-karbonsav-típusú antibiotikumhoz jutunk.

A jelen találmány szerinti 1-karba-cefalosporin-származékokat az (I) általános képlettel jellemezhetjük, ahol az (I) általános képletben

R 1–6 szénatomos alkoxicsoport, tienil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, vagy diszubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport, ahol az egyik szubsztituens amino-, 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-, 2–4 szénatomos alkenil-oxi-karbonil-amino-, 1–4 szénatomos alkoxi-dioxo-piperazinil-karbonil-amino-, 1–4 szénatomos alkoxi-imino-, difenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-imino-, fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-imino-, halogén-fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-imino-, amino-(1–4 szénatomos alkoxi)-imino-, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-(1–4 szénatomos alkoxi)-imino- vagy karboxi-(1–4 szénatomos alkil)-iminocsoport, és a másik szubsztituens fenilcsoport, amino-tiazolil-, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-tiazolil-, 2–4 szénatomos alkenil-oxi-karbonil-amino-tiazolil-, tritil-amino-tiazolil- vagy benzo-tienil-csoport;

R^2 hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, 2–4 szénatomos alkenil-, 1–4 szénatomos alkanoil-oxi-(1–4 szénatomos)alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-(1–6 szénatomos)alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-oxi-(1–4 szénatomos)alkil-, benzhidril- vagy 2-oxo-5-metil-1,3-dioxolenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport;

A 1–6 szénatomos alkoxi-, 2–4 szénatomos alkenil-oxi-, fenil-(1–4 szénatomos)alkoxi-, hidroxi-, tri(1–3 szénatomos alkil-szilil)-(1–4 szénatomos)alkoxi-, fenil-tio-(1–4 szénatomos)alkil- vagy fenil-amino-csoport, és

R^1 hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport.

A találmány oltalmi körébe beletartoznak az R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható, nem toxikus sói és biológiai körülmények között elhidrolizáló észterei is.

Az R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű 1-karba-cefalosporin-származékok, továbbá ezek biológiai körülmények között elhidrolizáló észterei és gyógyászatilag elfogadható sói gátolják az emberekre és állatokra nézve patogén (kórokozó) mikroorganizmusok növekedését, és ezáltal e vegyületeket fertőző betegségek leküzdésére használhatjuk. A találmány szerinti vegyületeket a jelen leírásban megadott módszerrel a félszintetikus cefemvázas antibiotikumokra jellemző sztereokémiai formában állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű 1-karba-cefalosporin-származékok helyettesítőinek fenti meghatározásaiban alkalmazott kifejezések jelentése az általánosan szokásos, amint ezt az alábbiakban példákkal szemléltetjük. Az (I) általános képletű vegyületekkel kapcsolatosan használt „1–4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoport" kifejezés rövidszénláncú, egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoportokat jelent, ilyenek például a metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, tercier-butoxi-csoport és más, hasonlók. A halogénatom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, és előnyösen klór- vagy

brómatom lehet. Az 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoport egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoport lehet, például 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoport, amilyeneket a fentiekben példaképpen megadtunk, továbbá n-pentil-oxi-, n-hexil-oxi-, 3-metil-butoxi-, 3-metil-pentil-oxi-, 2-etil-propoxi-, 2,2-dimetil-butoxi-, 2,3-dimetil-butoxi-, neopentil-oxi-csoport és más, hasonlók. A 2–4 szénatomot tartalmazó alkenil-oxi-csoport lehet például vinil-oxi-, allil-oxi-, 1-metil-allil-oxi-, 2-butenil-oxi-csoport és más, hasonlók.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy valamely (IVj) általános képletű vegyületet, ahol $R_1^?$ jelentése aminocsoport, és R_1, R_2 és A a fenti, R fenti jelentésének megfelelő reagenssel acilezünk, és kívánt esetben

i) egy keletkezett (I) általános képletű vegyületet, ahol R, A és R_2 a fenti, és R_1 jelentése hidrogénatom, alkoxilezünk, vagy

ii) egy keletkezett (I) általános képletű vegyületet, ahol R, A és R_1 a fenti, és R_2 hidrogénatom, észterezünk, vagy

iii) egy keletkezett (I) általános képletű vegyületet, ahol R, A és R_1 a fenti és R_2 hidrogénatomtól eltérő, hidrolizálunk, vagy

iv) az adott esetben jelen levő aminovédőcsoportokat lehasítjuk, vagy

v) egy keletkezett szabad vegyületet gyógyászatilag elfogadható sójává alakítunk.

Az (I) általános képletű 1-karba-cefalosporin-származékokat a (II) általános képletű, ahol

R^o jelentése valamely szokásos, önmagában ismert aminvédőcsoporttal helyettesített aminocsoport, és

T jelentése egy leasadócsoport, például brómatom, jódatom, metánszulfonil-oxi-csoport, trifluor-metil-szulfonil-oxi-csoport vagy p-toluolszulfonil-oxi-csoport,

3β-(védett amino)-4β-(2-helyettesített etil)-azetidin-2-on-származékból kiindulva állíthatjuk elő. A (II) általános képletű azetidinszármazékot egy (III) általános képletű, ahol

A' jelentése az alábbiakban megadott,

k jelentése 1 vagy 2, és

R_2' jelentése a karboxilcsoport védésére alkalmas védőcsoport,

fenil-szulfinil-csoporttal vagy fenil-szulfonil-csoporttal helyettesített akrilsav-észterrel kondenzáljuk, és így (IV) általános képletű 7β-(védett amino)-1-karba-3-cefem-észtert állítunk elő.

A (II) általános képletű vegyületet előnyösen valamely semleges, aprotikus oldószerben, lényegében vízmentes körülmények között, körülbelül -90 °C és körülbelül -45 °C közötti hőmérsékleten, egy erős, nem nukleofil bázis jelenlétében kondenzáljuk a (III) általános képletű vegyülettel.

Erre a célra használható, semleges aprotikus oldószerek az aprotikus szerves oldószerek, például a tetrahidrofurán, tetrahidropirán, dioxán, acetonitril, dietil-éter, dimetil-formamid, dimetil-acetamid, 1,2-dimetoxi-etán és más, hasonló oldószerek. Használhatjuk ilyen oldószerek elegyeit is.

A fenti reakcióhoz használható, nem nukleofil bázisok, például a szililezett lítium-amidok, mint például a bisz[tri-(1–4 szénatomot tartalmazó alkil)-szilil]-lítium-amidok, mint például a bisz(trimetil-szilil)-lítium-amid, továbbá a lítium-diizopropil-amid, valamint a nátrium- vagy kálium-hexametil-diszilazid, és más, hasonló bázisok.

A reakciót úgy végezhetjük el a legjobb eredménnyel, ha a (II) általános képletű 4-(2-helyettesített etil)-aztidinon-származékot, a (III) általános képletű akrilsav-észtert és a bázist molárisan azonos mennyiségben alkalmazzuk.

A reakciót úgy végezzük, hogy a (II) általános képletű vegyület valamely semleges oldószerrel készült, lehűtött oldatához először hozzáadjuk a nem nukleofil bázist. Ezután az oldatot hűtés közben mindaddig keverjük, míg a bázis ki nem alakítja az azetidinon nitrogénatomján az aniont. E célból az elegyet általában körülbelül 20 perc és körülbelül 1 óra közötti ideig keverjük, hűtés közben. Utána a hideg, bázikus oldathoz hozzáadjuk a (III) általános képletű, fenil-szulfinil-csoporttal helyettesített akrilsav-észtert vagy ennek valamely semleges, aprotikus oldószerrel készült oldatát. Ezt követően a reakcióelegyet rövid ideig hűtés közben keverjük, majd hagyjuk lassan szobahőmérsékletre melegedni. Ha a felmelegedés előtt a reakcióelegyhez kis mennyiségű (körülbelül 20 mól%) 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinont adunk, akkor ez megnöveli a termék hozamát. Miután az elegy szobahőmérsékletre melegedett, a keverést további 30–60 percen át folytatjuk, hogy igen teljessé tegyük a kondenzációs reakciót.

A (IV) képletű 7β-(védett amino)-1-karba-3-cefem-észtert egy vízzel nem elegyíthető szerves oldószerrel végzett kirázás útján különítjük el a reakcióelegyből. Az oldatról az oldószert ledesztilláljuk, és a reakció termékeként kapott keveréket feloldjuk toluolban, egy magas forrpontú glikol-éterben, klór-benzolban vagy valamely más, alkalmas forrpontú semleges oldószerben, és az oldatot körülbelül 85 °C fölötti, és előnyösen 100 °C fölötti hőmérsékleten tartjuk körülbelül 15 perc és körülbelül 4 óra közötti ideig, hogy ezáltal teljessé tegyük a fenil-szulfinsav vagy fenil-szulfonsav kihasadását. Ezután az oldószert ledesztilláljuk, és a terméket valamely alkalmas adszorbensen, például szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Ha a reakciót kis léptékben végezzük, akkor a terméket megtisztíthatjuk nagyfelbontású folyadékkromatográfiás módszerrel vagy preparatív vastagréteg-kromatográfiás módszerrel is.

Ezután a (IV) általános képletű 7β-(védett amino)-1-karba-3-cefem-észterről lehasítjuk a védőcsoportot, majd a kívánt RCOOH általános képletű karbonsavval vagy annak valamely aktív származékával N-acilezzük, és így olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R_2 jelentése a karboxilcsoport védésére alkalmas csoport.

A (III) általános képletben

A' jelentése megegyezik az (I) általános képletben szereplő A jelentésével.

A fent leírt ciklokondenzációs reakció után a kapott (IV) általános képletű terméket (I) általános képletű

vegyületté alakítjuk. Így például, ha A' jelentése eltér az (I) általános képletben szereplő A jelentésétől, akkor az A' csoportot átalakítjuk A csoporttá, a 7-es helyzetű aminocsoporthoz kapcsolódó védőcsoportot lehasítjuk, és az így kapott, a 7-es helyzetben szabad aminocsoportot tartalmazó köztiterméket a kívánt, RCOOH általános képletű karbonsavval vagy ennek valamely reakcióképes származékával N-acilezzük, és így (I) általános képletű 7-acil-amino-1-karba-3-cefem-származékot kapunk. Így például, ha a (III) általános képletben

A' jelentése acil-oxi-metil-csoport, például acet-oxi-metil csoport,

akkor a (IV) általános képletű ciklokondenzációs terméket valamely merkaptánnal, például 1H-tetrazol-5-il-merkaptánnal reagáltathatjuk, és így olyan köztiterméket kapunk, ahol A' jelentése $-CH_2-S-R_3$ általános képletű csoport. Hasonló módon, az acetoxi-metil-csoportot elreagáltathatjuk piridinnel vagy egy helyettesített piridinszármazékkal, és így $-CH_2^{\oplus}R_4$ általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet kapunk. Az R^o csoportban szereplő védőcsoportot eltávolítva, majd az N-acilezést elvégezve (I) általános képletű vegyületet kapunk.

A (II) általános képletű, az aminocsoportján védett azetidin-2-on-származékot az A reakcióvázlattal szemléltetett úton, úgy állítjuk elő, hogy először a [benzil-amin és 3-(tercier-butil-dimetil-szilil-oxi)-propion-aldehid reakciójával előállított] (VI) képletű imint cikloaddíciós reakcióba visszük az (V) képletű királis segédanyaggal, a 4-(S)-fenil-1,3-oxazolidin-2-on-3-il-acetil-kloriddal [a) lépés]. E királis segédanyag előállítását lásd Evans és Sjogren, Tetrahedron Letters, *26*, (32), 3783–3786 (1985). Az imint vízmentes toluolban, valamely szárítószer, például molekulaszűrő jelenlétében, vagy pedig a víz azeotrop kidesztillálása útján állítjuk elő. A királis oxazolidinon-acetil-kloridot diklór-metánban, körülbelül -80 °C és körülbelül -15 °C közötti hőmérsékleten, egy tercier amin, mint például trietil-amin jelenlétében reagáltatjuk a külön elkészített iminnel. A kapott (VII) képletű cikloaddíciós terméket, az N-benzil-3β-[(4S)-fenil-1,3-oxazolidin-2-on-3-il-acetil-amino]-4β-(2-tercier-butil-dimetil-szilil-oxi-etil)-azetidin-2-ont a b) lépésben tercier-butil-alkoholt tartalmazó ammóniában lítiummal redukáljuk, és így eltávolítjuk a királis segédcsoportot és az N-benzilcsoportot. Ily módon a (VIII) képletű 3β-amino-4β-(2-tercier-butil-dimetil-szilil-oxi-etil)-azteidin-2-onhoz jutunk. Ezt követően a c) lépésben a β-aminocsoportot egy alkalmas, szokásos aminvédőcsoporttal, például tercier-butoxi-karbonil-csoporttal megvédjük. Az aminocsoportján védett (IX) képletű azetidinont egy semleges oldószerben, körülbelül 0 °C és körülbelül szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten tri-(n-butil)-ammónium-fluoriddal reagáltatjuk, és így elhasítjuk a szilil-éter-csoportot [d) lépés]. Ily módon a (X) képletű 3β-(védett amino)-4β-(2-hidroxi-etil)-azetidin-2-onhoz jutunk. Ezután az e) lépésben a hidroxilcsoportot egy tercier amin, mint például trietil-amin vagy piridin jelenlétében, metánszulfonil-kloriddal, trifluor-metil-szulfonil-kloriddal vagy tozil-kloriddal meziláttá, triflátá vagy toziláttá alakítjuk [(XI) képlet]. Az utolsó, f) lépésben a (XI) képletű észtert acetonban, szobahőmérsékleten, nátrium-jodiddal vagy nátrium-bromiddal reagáltatjuk, és így (II) általános képletű, ahol

T jelentése klóratom vagy brómatom, 2-halogén-etil-azetidin-2-ont kapunk.

A (IV) általános képletű vegyületek előállításához előnyösen 2-jód-etil-azetidinon-származékot használunk.

Az A reakcióvázlatban szereplő képletekben

Ø jelentése fenilcsoport,

R^o jelentése védett aminocsoport, és

+ Si- jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-csoport.

A fenil-szulfinil-csoporttal vagy fenil-szulfonil-csoporttal helyettesített (III) általános képletű akrilsav-észtereket a B reakcióvázlattal szemléltetett módon állítjuk elő.

Általában a (XII) általános képletű fenil-merkapto-ecetsavat vagy fenil-merkapto-metil-ketont az a) lépésben egy (XIII) általános képletű halogén-ecetsav-észterrel alkilezzük, és így a (XIV) általános képletű 3-fenil-merkapto-3-helyettesített-propionsav-észterhez jutunk. Ezt a (XIV) általános képletű vegyületet a b) lépésben szén-tetraklorid és tetrahidrofurán elegyében, az elegy forrpontján N-klór-szukcinimiddel klórozzuk.

Az így kapott (XV) általános képletű 3-klór-3-fenil-merkapto-3-helyettesített-propionsav-észtert a c) lépésben egy erős, nem nukleofil bázissal, mint például 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-énnel kezelve sósavat hasítunk ki, és így a (XVI) általános képletű 3-fenil-merkapto-3-helyettesített-akrilsav-észtert kapjuk, két geometriai izomer keveréke formájában. Az (I) általános képletű 1-karba-3-cefem-származékok előállításához ezt a keveréket nem kell szétválasztani az egyes izomerekre.

A d) lépésben a (XVI) általános képletű vegyület fenil-merkapto-csoportját diklór-metánban, szobahőmérsékleten vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten egy persavval, mint például perecetsavval oxidáljuk, és így a (III) általános képletű vegyületekhez jutunk.

Az oxidációt valamely semleges szerves oldószerben, például diklór-metánban végezzük. A fenil-szulfinil-csoporttal helyettesített (III) általános képletű, ahol

k jelentése 1,

köztitermékek előállításához célszerűen perecetsavat használunk, míg a fenil-szulfonil-csoportot tartalmazó (III) általános képletű, ahol

k jelentése 2,

köztitermékét m-klór-perbenzoesav segítségével állíthatjuk elő.

Az 1-karba-cefalosporin-származékok előállításához előnyösen a fenil-szulfinil-csoporttal helyettesített (III) általános képletű, ahol

k jelentése 1,

köztitermékeket használjuk.

A B reakcióvázlatban szereplő általános képletekben

Ø- jelentése fenilcsoport,

X jelentése klóratom, brómatom vagy jódatom,

R_2' jelentése a karboxilcsoport védésére alkalmas észtercsoport, és

A' jelentése megegyezik az (I) általános képletben szereplő A csoport jelentésével, azzal a megkötéssel, hogy e csoport nem lehet összeférhetetlen a B reakcióvázlatban szereplő reakciólépésekkel.

Ez azt jelenti, hogy A' jelentése nem lehet olyan csoport, amely az enyhe körülmények között végzett, persavas oxidáció, a pozitív klóratomot tartalmazó klórozó reagenssel, például N-klór-szukcinimiddel végzett klórozás, továbbá alkilezés vagy halogén- hidrogénsav kihasítása során változást szenved.

Így például

A' jelentése azonos A fent megadott jelentésével, azzal a megkötéssel, hogy A' jelentése hidroxilcsoporttól, halogénatomtól, azodicsoporttól, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil-oxi-csoporttól, 2–6 szénatomot tartalmazó alkinil-oxi-csoporttól, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttól vagy $-SR_3$ általános képletű csoporttal helyettesített, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporttól csak eltérő lehet.

Nyilvánvaló, hogy abban az esetben, ha A' valamely olyan csoportot tartalmaz, amely a (III) általános képletű vegyületek előállítását bemutató B reakcióvázlatban feltüntetett reakciók körülményei között elreagál, akkor az ilyen csoportot átmenetileg megvédhetjük valamely szokásos, önmagában ismert védőcsoporttal, és így megakadályozhatjuk, hogy a kívánt reakcióval egyidejűleg szintén reakcióba lépjen. Így például, ha A' jelentése olyan csoport, amely szabad aminocsoportot vagy szabad karboxilcsoportot visel, akkor e csoportokat valamely szokásos, önmagában ismert védőcsoporttal megvédhetjük.

A (III) általános képletű 3-helyettesített-akrilsav-észtereknek a B reakcióvázlaton bemutatott előállítására az alábbi példát ismertetjük:

fenil-merkapto-ecetsav-metil-észtert bróm-ecetsav-tercier-butil-észterrel alkilezünk, és így 3-fenil-merkapto-3-metoxi-karbonil-propionsav-tercier-butil-észtert kapunk. Ezt a diésztert N-klór-szukcinimiddel klórozzuk, majd a klórozott terméket 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-énnel reagáltatjuk, és így a (IIIa) képletű telítetlen diészterhez jutunk. A diésztert perecetsavval oxidáljuk, és így a megfelelő, fenil-szulfinil-csoporttal helyettesített észterhez jutunk, amely egy olyan (III) általános képletű vegyület, ahol

A' jelentése metoxicsoport, és

R_2' jelentése tercier-butil-csoport.

A fent leírt diészter egy olyan, többféle módon átalakítható köztitermék, amelyet többféle további (III) általános képletű köztitermékké alakíthatunk. Így például a tercier-butil-csoportot trifluor-ecetsavval hidegen kezelve szelektíven eltávolíthatjuk, így monoésztert állíthatunk elő, és a szabad karboxilcsoportot újra észteresíthetjük, így vegyes diésztert kapunk. Így például a fenti (IIIa) képletű metil-észter-tercier-butil-észtert trifluor-ecetsavval kezelve a (IIIb) képletű monoészterhez jutunk.

Ezután a monoésztert a kívánt észteresítő csoporttal észteresítjük, és így egy másik vegyes diészterhez jutunk. Így például a szabad savat trietil-amin jelenlétében allil-bromiddal észteresítjük, és így a (IIIc) képletű vegyes metil-allil-diészterhez jutunk.

Hasonló módon, a fenti (IIIa) képletű vegyes metil-tercier-butil-diészter-szulfid metil-észter-csoportját szintén szelektíven elhidrolizálhatjuk, és így mono-tercier-butil-észtert kapunk, amelynek szabad karboxilcsoportját újra észteresíthetjük, és így egy másik vegyes diésztert kapunk. Ugyanakkor, a szabad karboxilcsoportot átalakíthatjuk a karboxilcsoport valamely más, az A jelentésének körébe tartozó származékává, például egy amiddá, majd az így kapott köztiterméket felhasználhatjuk a (II) általános képletű vegyületekkel lefolytatott gyűrűzárási reakcióban, és így olyan, megfelelő (I) általános képletű 1-karba-3-cefem-származékot állíthatunk elő, ahol

R_2 jelentése azonos a (III) általános képletű vegyületekben szereplő R_2' karboxilvédőcsoporttal.

A fenti átalakításokat úgy hajtjuk végre, hogy a B reakcióvázlatban feltüntetett a)–c) lépésekben előállított (IIIa) képletű vegyes metil-tercier-butil-diésztert tetrahidrofuránban molárisan azonos mennyiségű lítium-hidroxiddal kezeljük, és így a (IIId) képletű mono-tercier-butil-észterhez jutunk.

Ezután a karboxilcsoportot a kívánt észterképző reagenssel újra észteresíthetjük, vagy átalakíthatjuk a karboxilcsoport valamely más származékává, például savhalogeniddé, aziddá vagy amiddá. Az ujraészteresítés vagy a karboxilcsoportnak valamely más származékává való átalakítása után a kapott terméket egy persavval oxidálva a megfelelő (III) általános képletű, fenil-szulfinil-csoporttal vagy fenil-szulfonil-csoporttal helyettesített köztitermékhez jutunk.

A (III) általános képletű 3-fenil-szulfinil-3-helyettesített-akrilsav-észterek előállításának egy további példája az alábbi:

Egy ketont, például a fenil-merkapto-acetont tetrahidrofuránban, nátrium-hidrid jelenlétében bróm-ecetsav-tercier-butil-észterrel alkilezzük, és így 3-fenil-merkapto-4-oxo-pentánsav-tercier-butil-észtert kapunk. Ezt a keto-észtert tetrahidrofuránban N-klór-szukcinimiddel klórozzuk, majd a kapott 3-klór-keto-észterből halogénhidrogénsavat hasítunk ki, ily módon a 3-fenil-merkapto-4-oxo-pent-2-énsav-tercier-butil-észterhez jutunk. Ezután a kapott telítetlen keto-észtert diklór-metánban perecetsavval oxidáljuk, és így a (IIIe) képletű vegyülethez jutunk, amely megfelel egy olyan (III) általános képletű vegyületnek, ahol

A' jelentése metilcsoport, és

R_2' jelentése tercier-butil-csoport.

A fent leírt módszerekkel állíthatjuk elő például az alábbi, I. táblázatban megadott, (III) általános képletű, helyettesített akrilsav-észtereket.

I. táblázat

A'	R_2'
etil	tercier butil
metoxi	tercier butil
benzil	tercier butil
fenil	p-metoxi-benzil
amino	etil

A'	R_2'
hidroxi	metil
2-hidroxi-etoxi	tercier butil
2-metil-merkapto-etoxi	benzil
dimetil-amino	trimetil-szilil
etil-amino	benzil
acetil-amino	tercier butil
metoxi-karbonil	p-nitro-benzil
benzil-oxi	p-nitro-benzil
2-dimetil-amino-etil	p-nitro-benzil
butil	trimetil-szilil
karbamoil	benzil
2-tienil	benzil
2-furil	tercier butil
imidazol-2-il	tercier butil
tiazol-4-il	tercier butil
oxazol-2-il	metil
pirimidin-2-il	2,2,2-triklór-etil
pirrolidinil	2,2,2-triklór-etil
piperidinil	allil
morfolinil	allil
N-etil-piperazinil	allil
metil	benzil
anilino-metil	benzil
2-(piridil-amino)-etoxi	tercier butil
2-(1-metil-piridinium-il)--etoxi	tercier butil
2-(pirimidin-2-il-amino)--etil-amino	allil
N-metil-karbamoil	allil
formil	allil
benzoil	tercier butil
karbamoil-oxi-metil	benzil
3-karbamoil-oxi-n-propoxi	allil

Az R^6 csoportban jelen lévő aminvédőcsoportot lehasítva, majd a terméket a kívánt, RCOOH általános képletű karbonsavval N-acilezve a megfelelő (I) általános képletű, a 3-as helyzetben helyettesített észterhez jutunk. Az észtercsoport hidrolízise útján olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_2 jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti 1-karba-cefalosporin-származékok előállításának leírása során alkalmazott „aminvédőcsoport" kifejezés olyan szokásos, önmagában ismert aminvédőcsoportokat jelöl, amelyeket a β-laktámvázas vegyületek kémiájában szokásosan alkalmaznak az aminocsoport átmeneti megvédésére. E védőcsoportok felfüggesztik az aminocsoport reakciókészségét arra az időre, míg a molekula más részein reakciókat hajtunk végre. Nagyszámú aminvédőcsoport ismeretes, és ezeket széles körben használják a β-laktámvázas antibiotikumok előállítása során. Ilyen csoportok például az alkoxi-karbonil-csoportok és az aril-oxi-karbonil-csoportok, mint például az etoxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, ciklopentil-oxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, p-nitro-benzil-oxi-karbonil-, tercier-butoxi-karbonil- és tercier-amil-oxi-karbonil-csoport; továbbá a β-keto-észterek és az aminocsoport reakciója útján előállítható, enamin formájában védett aminocsoportok, például az acetecetsav-metil- vagy etil-észterrel előállított ilyen csoportok; ezenkívül a 2,4-dinitro-fenil-szulfenil-, acetil-, klór-acetil-, diklór-acetil-, 4-metoxi-2,3,6-trimetil-benzol-szulfonil-, tritilcsoport és más, hasonló aminvédőcsoportok.

Az R^6 védett aminocsoport abban különbözik az (I) általános képletű vegyületek 7-acil-amino-csoportjában szereplő R csoporttól, hogy a védőcsoportokat a végtermékek előállítása során használjuk, míg az R csoportok az antibiotikus hatású vegyület részét képezik.

A találmány szerinti (I) általános képletű 1-karba(1-detia)-cefalosporin-származékok tartalmazzák valamely ismert cefemvázas antibiotikum 7-es helyzetű oldalláncát, vagy valamely ismert penamvázas antibiotikum 6-os helyzetű oldalláncát. Előnyösek a találmány szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol a 7-es helyzetű RC(O)- általános képletű acilcsoportban szereplő

R diszubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport, ahol az egyik szubsztituens 1–4 szénatomos alkoxi-imino- vagy amino-(1–4 szénatomos alkoxi)-imino-csoport, és a másik szubsztituens fenilcsoport, amino-tiazolil- vagy benzo-tienil-csoport.

Az (I) általános képletben szereplő R előnyösen (nn) általános képletű csoport, ahol

R^3 2-amino-tiazol-4-il-csoport és

R^4 1–4 szénatomos alkil- vagy amino-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport.

A találmány szerinti 1-karba-cefalosporin-származékok alkalmas bázisokkal sókat, és különösen gyógyászatilag elfogadható, nem toxikus sókat képez. Az 1-karba-cefalosporin-származékok 4-es helyzetű szénatomjához kapcsolódó karboxilcsoport az alkálifémek és az alkáliföldfémek hidroxidjaival, karbonátjaival és hidrogén-karbonátjaival sókat képeznek. Ilyen, gyógyászatilag elfogadható sók például a nátrium-, kálium-, kalcium- és magnéziumsók. Sókat képezhetünk aminokkal is, például dibenzil-aminnal, ciklohexil-aminnal, trietil-aminnal, etanol-aminnal, dietanol-aminnal és más, hasonló aminokkal. Hasonló módon, ha az 1-karba-cefalosporin-származék két vagy több karboxilcsoportot tartalmaz, akkor a szokásos, önmagában ismert sóképzési módszerekkel kétértékű vagy háromértékű sókat képezhetünk.

Az olyan (I) általános képletű 1-karba-cefalosporin-származékok, amelyek a 7-es helyzetű oldalláncban vagy a 3-as helyzetű helyettesítőn aminocsoportot viselnek, megfelelő savakkal szintén sókat képeznek, és így a szóbanforgó antibiotikumok gyógyászatilag elfogadható sóihoz jutunk. Alkalmas savak a sósav, brómhidrogénsav, kénsav és a foszforsav.

A gyógyászatilag elfogadható, nem toxikus sók az antibiotikumok olyan formái, amelyekből az antibiotikus hatású gyógyászati készítményeket előállíthatjuk.

Az (I) általános képletben R_2 helyén a biológiai körülmények között elhidrolizáló észtercsoportot tar-

talmazó vegyületeket önmagában ismert módszerekkel állítjuk elő, például egy acil-oxi-metil-észtert, mint például egy acetoxi-metil-észtert úgy állíthatunk elő, hogy az 1-karba-cefalosporánsav nátriumsóját egy acetoxi-metil-halogeniddel, például acetoxi-metil-bromiddal reagáltatjuk. Eljárhatunk úgy is, hogy egy halogenidet, például a pivaloil-oxi-metil-jodidot egy tercier amin, mint például N-metil-morfolin vagy trietil-amin jelenlétében a szabad savval reagáltatjuk, és így kapjuk az észtert. Előnyös, a biológiai körülmények között elhidrolizáló észterek az acetoxi-metil-, 1-acetoxi-etil-, pivaloil-oxi-metil- és a pivaloil-oxi-etil-észterek, valamint a dioxolén-2-on-ciklokarbamátok.

A fentiekben meghatározott, előnyös 1-karba-cefalosporin-származékok például a II. táblázatban megadott vegyületek, a táblázat fejlécében megadjuk az (I) általános képletben szereplő R, R_1, R_2 és A jelentését.

II. táblázat

R	R_1	R_2	A
2-furil-metil	H	H	hidroxi
α-amino-benzil	H	H	metoxi
α-amino-benzil	H	H	etoxi
α-amino-benzil	H	H	n-butoxi
2-amino-tiazol-4-il-metil	H	H	hidroxi
2-amino-tiazol-4-il-metil	H	H	metoxi
(2-amino-tiazol-4-il)-metoxi-imino-metil	H	H	metil

A jelen találmány során alkalmazott köztitermékeket a (IVj) általános képlettel jellemezhetjük, ahol a (IVj) általános képletben

R_7^1 jelentése aminocsoport vagy R° védett aminocsoport,

R_1 és A jelentése azonos az (I) általános képletű vegyületek meghatározásában megadottal, és

R_2 jelentése azonos az (I) általános képletű vegyületek meghatározásában megadottal.

Az R_7^1 csoport részét képező előnyös aminvédőcsoportok az $R_9OC(O)$- általános képletű alkoxi-karbonil-, alkenil-oxi-karbonil-, alkinil-oxi-karbonil-, aril-alkoxi-karbonil- és cikloalkoxi-karbonil-csoportok, ahol a fenti általános képletben

R_9 jelentése 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 3–5 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport, 1–10 szénatomot tartalmazó alkinilcsoport, 4–7 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport, benzilcsoport vagy helyettesített benzilcsoport.

Ilyen, 1–5 szénatomot tartalmazó alkoxi-karbonil-csoportok például a metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, tercier-butoxi-karbonil-, tercier-amil-oxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport és más, hasonlók. Ilyen alkenil-oxi-karbonil-csoportok például az allil-oxi-karbonil-, 1-metil-allil-oxi-karbonil-, 1,1-dimetil-allil-oxi-karbonil-, 2-propenil-oxi-karbonil-csoport és más, hasonlók. Ilyen alkinil-oxi-karbonil-csoportok például a propargil-oxi-karbonil-, dimetil-etinil-karbinil-oxi-karbonil-, dietil-etinil-karbinil-oxi-karbonil-, 1-etinil-ciklopentil-oxi-karbonil-, 1-etinil-ciklohexil-oxi-karbonil-csoport és más, hasonlók. A 4–7 szénatomot tartalmazó cikloalkoxi-karbonil-csoport lehet például ciklobutoxi-karbonil-, ciklopentil-oxi-karbonil- és ciklohexil-oxi-karbonil-csoport. A benzil-oxi-karbonil-csoport vagy helyettesített benzil-oxi-karbonil-csoport lehet például a benzil-oxi-karbonil-csoport, p-nitro-benzil-oxi-karbonil-csoport vagy p-klór-benzil-oxi-karbonil-csoport.

Ilyen, 7β-amino- és 7β-(védett amino)-1-karba-cefalosporin-származékok például az alábbi vegyületek:

7-amino-3-metoxi-karbonil-1-karba(1-detia)-3--cefem-4-karbonsav-tercier-butil-észter,

7-amino-3-etoxi-karbonil-1-karba(1-detia)-3-cefem--4-karbonsav-(p-metoxi-benzil)-észter,

7-amino-3-acetil-1-karba(1-detia)-3-cefem-4--karbonsav-allil-észter,

7-amino-1-karba(1-detia)-3-cefem-3,4-dikarbonsav--bisz(trimetil-szilil)-észter,

7-amino-1-karba(1-detia)-3-cefem-3,4-dikarbonsav,

7-amino-1-karba(1-detia)-3-karbamoil-3-cefem-4--karbonsav-tercier-butil-észter,

7-amino-3-acetoxi-metil-karbonil-1-karba(1-detia)--3-cefem-4-karbonsav-benzil-észter,

7-tercier-butoxi-karbonil-amino-3-metoxi-karbonil--1-karba(1-detia)-3-cefem-4-karbonsav-tercier-butil--észter,

7-benzil-oxi-karbonil-amino-3-n-propoxi-karbonil--1-karba(1-detia)-3-cefem-4-karbonsav-difenil-metil--észter,

7-allil-oxi-karbonil-amino-3-pivaloil-1-karba(1--detia)-3-cefem-4-karbonsav-allil-észter,

7-p-nitro-benzil-oxi-karbonil-amino-3-(N,N--dimetil-amino-karbonil)-1-karba(1-detia)-3-cefem--4-karbonsav-(p-metoxi-benzil)-észter,

7β-tercier-butoxi-karbonil-amino-7α-metoxi-3--metoxi-karbonil-1-karba(1-detia)-3-cefem-4--karbonsav-tercier-butil-észter és

7β-benzil-oxi-karbonil-amino-3-benzil-oxi--karbonil-3-cefem-1-karba(1-detia)-3-cefem-4--karbonsav-tercier-butil-észter.

A (IVj) általános képletű, ahol

R_7^1 jelentése aminocsoport,

7β-amino-1-karba-3-cefem-származékokat egy RCOOH általános képletű karbonsavval vagy ennek reakcióképes származékával N-acilezve az (I) általános képletű vegyületekhez jutunk. Az N-acilezést a cefem-vázas vegyületek, például a 7-amino-cefalosporánsav vagy a 7-amino-dezacetoxi-cefalosporánsav N-acilezése során szokásosan alkalmazott, önmagában ismert általános módszerekkel végezzük. Így például, valamely (IVj) általános képletű vegyületet kapcsolhatunk egy RCOOH általános képletű savval valamely vízelvonószer, például egy karbodiimid, mint például diciklohexil-karbodiimid jelenlétében. Eljárhatunk úgy is, hogy a karbonsavat átalakítjuk a karboxilcsoport valamely reakcióképes származékát tartalmazó vegyületté, és ezt a reakcióképes származékot használjuk az N-acilezéshez. Alkalmazható, reakcióképes karbonsav-szár-

mazékok például a savhalogenidek, savazidok, savanhidridek, az aktív észterek, például a klór-hangyasav-etil-észterrel vagy klór-hangyasav-izobutil-észterrel; a fenil-karbamátokkal; az N-hidroxi-imidekkel, mint például az N-hidroxi-szukcinimiddel vagy N-hidroxi-ftálimiddel; továbbá a hidroxi-benzo-triazollal képzett aktív észterek; valamint más, hasonló reakcióképes karbonsavszármazékok. Az N-acilezés során az RCOOH általános képletű karbonsavban adott esetben jelen levő szabad aminocsoportot vagy karboxilcsoportot kívánt esetben védett formájában alkalmazzuk.

Előnyös 1-karba-cefalosporin-származékok az olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol

A jelentése hidroxicsoport, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoport, 2–4 szénatomot tartalmazó alkenil-oxi-csoport, benzil-oxi-csoport vagy helyettesített trimetil-szilil-(1–4 szénatomos)alkoxi-csoport.

E vegyületek egy további csoportjában az (I) általános képletben

A jelentése fenil-tio-(1–4 szénatomos)alkil-csoport vagy helyettesített, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

További előnyös vegyületek az (Ia) általános képletű vegyületek, és ezek gyógyászatilag elfogadható, nem toxikus sói.

Ezek közül előnyösek azok a vegyületek, ahol

R_6 jelentése hidroxilcsoport vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoport, mint például az etoxi-csoport, és

R^4 jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, vagy a fentiekben megadott, karboxilcsoporttal helyettesített alkilcsoport.

A találmány szerinti 1-karba-cefalosporin-származékok emberen és állatokon gátolják a patogén (kórokozó) mikroorganizmusok növekedését. E vegyületek széles spektrumú antibiotikumok, amelyek különösen hatásosak a Gram-pozitív baktériumokkal szemben. A III. táblázatban megadjuk az előnyös vegyületeknek a jellemző, fertőzést okozó baktériumokkal szemben mérhető legkisebb gátló koncentrációját (mic). A gátló-koncentrációkat a szokásos, önmagában ismert, in vitro (az élő szervezeten kívül végzett) kísérletekben, agarhígításos módszerrel határoztuk meg.

III. táblázat

A 3-C(O)A-1-karba(1-detia)-3-cefem-4-karbonsavak baktériumellenes hatása

Mikroorganizmus[1]	Vizsgált vegyületek[2]						
	1	2	3	4	5	6	7
Staphylococcus aureus X1.1	4	2	2	2	4	4	2
Staphylococcus epidermidis 222	4	4	1	4	4	4	2
Streptococcus pyogenes C203	0,125	–	0,03	0,125	0,125	0,015	0,015
Escherichia coli EC14	1	4	2	4	0,5	0,03	0,015
Klebsiella X26	0,5	0,5	0,125	0,125	0,125	0,008	0,008
Salmonella X514	0,5	8	2	8	0,5	0,03	0,008
Proteus morganii PR15	128	32	32	64	32	1	0,03
Enterobacter aerogenes C32	128	32	8	16	4	0,125	0,25

[1]=A törzsek neve után álló számok és betűk az egyes törzsek jelölései

[2]=1. számú vizsgált vegyület: 7β-(D-fenil- glicil-amino)-3-metoxi-karbonil-3-cefem-1--karba(1-detia)-4-karbonsav

2. számú vizsgált vegyület: 7β-(D-fenil-glicil- amino)--3-benzil-oxi-karbonil-3-cefem-1--karba(1-detia)-4-karbonsav

3. számú vizsgált vegyület: 7β-(D-fenil-glicil- amino)--3-n-butoxi-karbonil-3-cefem-1--karba(1-detia)-4-karbonsav

4. számú vizsgált vegyület: 7β-(D-3-benzo-tienil-glicil-amino)-3-metoxi-karbonil-3-cefem-1--karba(1-detia)-4-karbonsav

5. számú vizsgált vegyület: 7β-(D-fenil-glicil- amino)--3-etoxi-karbonil-3-cefem-1--karba(1-detia)-4-karbonsav

6. számú vizsgált vegyület: 7β-[2-(2-amino-tiazol-4- il)--szín-2-metoxi-imino-acetamido]-3--metoxi-karbonil-3-cefem-1--karba(1-detia)-4-karbonsav

7. számú vizsgált vegyület: 7β-[2-(2-amino-tiazol-4- il)-szín-metoxi-imino-acetamido]-3--acetil-3-cefem-1-karba(1-detia)-4-karbonsav

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati készítménnyé dolgozhatók fel, e készítményekkel emberek és más állatfajok fertőző betegségeit kezelhetjük. A kezelés abban áll, hogy a szóban forgó embernek vagy állatnak egy (I) általános képletű, ahol

R_2 jelentése hidrogénatom,

vegyületnek, gyógyászatilag elfogadható sójának vagy biológiai körülmények között elhidrolizáló észterének az antibiotikus hatás kifejtéséhez szükséges nem toxikus dózisát adjuk be.

Az antibiotikus hatás kifejtéséhez szükséges mennyiség körülbelül 25 mg és körülbelül 2 g között van. Az (I) általános képletű vegyületet, ennek sóját vagy észterét beadhatjuk egyszeri dózisként, vagy a nap folyamán többszöri dózisok formájában. A kezelést folytathatjuk egy héten át, sőt akár 10 napig is, vagy ennél tovább, a fertőzés időtartamától függően. Az adott esetben alkalmazott dózis és a kezelés rendje olyan tényezőktől függhet, mint például a beteg testsúlya és életkora, a fertőzést okozó mikroorganizmus, a fertőzés súlyossági foka, a beteg általános egészségi állapota és az antibiotikummal szemben megnyilvánuló tűrőképessége.

Az 1-karba-cefalosporin-származékokat parenterálisan (a gyomor- és bélrendszer megkerülésével), orálisan (szájon át), szubkután (bőr alá) vagy rektálisan (végbélen át) adagolhatjuk. Ugyanúgy, mint más β-laktámvázas antibiotikumok esetében is, a találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk megelőző szerekként is, hogy így meggátoljuk a fertőzésnek kitett, vagy – például műtétek után – fertőzésnek esetleg kitett személyek megfertőződését. Az antibiotikus hatású 1-karba-cefalosporin-származékokat a szokásos, önmagában ismert módszerekkel adagolhatjuk, például kapszulák vagy tabletták formájában, továbbá injektálható készítmények, valamint csepegtető infúziók formájában.

A gyógyászati készítmények valamely (I) általános képletű, ahol

R_2 jelentése hidrogénatom,

1-karba-cefalosporin-származéknak, gyógyászatilag elfogadható, nem toxikus sójának vagy biológiai körülmények között elhidrolizáló észterének az antibiotikus hatás kifejtéséhez szükséges, nem toxikus dózisát tartalmazzák, egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyag kíséretében.

Orálisan adagolható készítmények például a kapszulák, kerek és szögletes tabletták, valamint a cseppfolyós halmazállapotú szuszpenziós készítmények. Orális alkalmazás céljára zselatinkapszulákba tölthetjük a száraz por formájában levő antibiotikumot, sóját vagy észterét. A kapszulák töltése előtt az antibiotikumhoz hozzákeverhetünk valamely töltőanyagot, például egy stabilizálószert is. A kapszulák körülbelül 100 mg és körülbelül 500 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak, így ezek dózisegység formájú készítmények.

A körülbelül 100 mg és 500 mg közötti mennyiségű antibiotikumot, ennek sóját vagy észterét tartalmazó tablettákat a szokásos, önmagában ismert módszerekkel készítjük el, és e tabletták tartalmazhatnak valamely kötőanyagot, a szétesést elősegítő anyagot, stabilizálószert, antioxidánst, és más hasonló anyagokat.

A gyermekgyógyászat és az időskorúak kezelése céljára az antibiotikumból cseppfolyós halmazállapotú készítményeket is előállíthatunk. A gyermekgyógyászati célra elkészített szuszpenziókban az antibiotikumhoz orálisan alkalmazott töltőanyagokat, például szuszpendálószereket, ízesítőanyagokat, stabilizálószereket és más hasonlókat adunk. Hasonló módon, az antibiotikum oldataihoz az oldódást elősegítő anyagokat, ízesítőanyagokat, cukrot, vizet és más, hasonlókat adhatunk.

Az injekció formájában adagolt antibiotikumok parenterális készítményeihez injekcióhoz való vizet, Ringer-oldatot, fiziológiás sóoldatot vagy glükózoldatot használhatunk. Az antibiotikumot adagolhatjuk intravénás infúzió vagy csepegtető infúzió formájában is.

Parenterális alkalmazás céljára az antibiotikumot, ennek sóját vagy biológiai körülmények között elhidrolizáló észterét előnyösen száraz, kristályos por vagy fagyasztva szárított por formájában alkalmazzuk, ezt a por alakú anyagot kis üvegcsékbe töltjük be. Egy ilyen üvegcse körülbelül 100 mg és körülbelül 2 g közötti mennyiségű antibiotikumot tartalmaz.

Nem nukleofil bázisként valamely bisz(trialkil-szilil)-lítium-amidot, például bisz(trimetil-szilil)-lítium-amidot, oldószerként pedig előnyösen tetrahidrofuránt használunk.

Az 1-karba-cefalosporin-származékot a szokásos, önmagában ismert oldószeres kirázási és kromatográfiás módszerekkel különítjük el a reakcióelegyből és tisztítjuk meg.

A találmány szerint előnyösen a 3β-amino-1-karba-3-cefem-észtert 2-(tercier-butoxi-karbonil-amino)-2-fenil-acetil-kloriddal acilezzük, és így 7β-(2-tercier-butoxi-karbonil-amino-2-fenil-acetil-amino)-3-metoxi-karbonil-1-karba(1-detia)-3-cefem-4-karbonsav-allil-észterhez jutunk. Ezen acilezett termék aminvédőcsoportját, a tercier-butoxi-karbonil-csoportot 98%-os hangyasavval lehasítjuk, és így 7β-(2-amino-2-fenil-acetil-amino)-3-metoxi-karbonil-1-karba(1-detia)-3-cefem-4-karbonsav-allil-észtert [(I) általános képletű vegyület, ahol

R jelentése α-amino-benzil-csoport,

R_1 jelentése hidrogénatom,

A jelentése metoxicsoport, és

R_2 jelentése allilcsoport]

kapunk. Az allil-észter-csoportot önmagában ismert módszerrel lehasítva, a megfelelő, R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó, szabad karbonsav formájú, antibiotikus hatású vegyülethez juthatunk.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban – a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül – példákkal szemléltetjük.

A helyettesített akrilsav-észterek előállítása

1. példa

2-Fenil-szulfinil-maleinsav-1-metil-észter-4-tercier-butil-észter

Egy 2 l térfogatú lombikot felszerelünk csepegtető tölcsérrel és keverővel, nyílt lánggal megszárítjuk és nitrogénnel átöblítjük. Ebben a lombikban 254,23 mmól bisz(trimetil-szilil)-lítium-amid 200 ml tetrahidrofurán-

nal készült elegyéhez -42 °C hőmérsékleten hozzáadjuk 43,33 g (254,23 mmól) fenil-merkapto-ecetsav-metil-észter 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az oldatot körülbelül 25 percig hűtés közben keverjük, majd fél óra alatt egy zárt csövön át átvisszük egy másik lombikba, amely 51,08 g (261,86 mmól) bróm-ecetsav-terc.-butil-észter 100 ml tetrahidrofuránnal készült, ugyancsak -42 °C hőmérsékletre hűtött oldatát tartalmazza. A reakcióelegyet 2,5 órán át keverjük, és eközben hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni. Utána 800 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatra öntjük, és hozzáadunk 1200 ml etil-acetátot. A szerves részt elválasztjuk, és a vizes részt egyszer 300 ml etil-acetáttal kirázzuk. Az etil-acetátos részeket egyesítjük, magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon barnás színű olaj formájában 80 g nyersterméket kapunk. A nyersterméket preparatív nagyfelbontású folyadékkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, ily módon 60 g (hozam: 79,7%) terméket, 2-fenil-merkapto-borostyánkősav-1-metil-észter-4-terc.-butil-észtert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,4 (s, 9H, terc.-butil-észter), 2,9–3,0 (m, 2H, CH_2), 3,7 (s, 3H, $COOCH_3$), 3,9 (dd, J=7 és 9 Hz, 1H, metin H), 7,5–7,2 (m, 5H, fenil H).

60 g (202,43 mmól), a fent leírt módon kapott fenil-merkapto- diésztert feloldunk 1000 ml szén-tetraklorid, 500 ml tetrahidrofurán és 28,38 g (212,55 mmól) N-klór-szukcinimid elegyében, és a reakcióelegyet körülbelül 4 órán át forraljuk. A reakcióelegy egy kis részletével végzett vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat egyetlen fő foltot mutat, és azt jelzi, hogy az elegyben már nincs kiindulási anyag. Ekkor az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot hexánnal kezeljük. Az oldatlan részeket kiszűrjük, hexánnal mossuk, a szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon narancssárga színű olaj formájában 67 g 2-klór-2-fenil-merkapto-borostyánkősav-1-metil-észter-4-terc.-butil-észtert kapunk.

67 g (202,51 mmól), a fent leírt módon kapott klór-diésztert feloldunk 1 l diklór-metánban, az oldatot -78 °C hőmérsékletre hűtjük, és egy fecskendő segítségével hozzáadunk 31,44 g (206,56 mmól) 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént. Ennek hatására az oldat színe megsötétül, és az elegy besűrűsödik. Ezután hagyjuk az elegyet másfél óra alatt szobahőmérsékletre melegedni, az ezután végzett vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat két fő foltot mutat, és azt jelzi, hogy az elegyben már nincs kiindulási anyag. Ezután a reakcióelegyet 800 ml víz és 200 ml 1 normál sósav elegyére öntjük, és a szerves részt elválasztjuk. Utána a szerves részt a fent leírt módon újra vizes sósavra öntjük, a szerves részt ismét leválasztjuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon barnás színű, olajos, szilárd anyag formájában 60 g terméket kapunk. Ezt a nyersterméket preparatív nagyfelbontású folyadékkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, ily módon világossárga színű olaj formájában 47,7 g 2-fenil-merkapto-maleinsav-1-metil-észter-4-terc.-butil-észtert kapunk, amely éjszakán át hűtőszekrényben állva megszilárdul.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,4 és 1,5 (s, 9H, terc. butil), 3,3 és 3,6 (s, 3H, $COOCH_3$), 5,4 és 6,3 (s, 1H, vinil H), és 7,2–7,6 (m, 5H, fenil H).

2,32 g (7,95 mmól), fent leírt módon kapott maleinsav-diészter 75 ml diklór-metánnal készült oldatához -42 °C hőmérsékleten hozzáadunk 1,67 ml (8,745 mmól) perecetsavat, majd hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni. Utána körülbelül 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 1,95 g dimetil-szulfidot. További fél órás keverés után az elegyet ráöntjük egy 150 g szilikagélből készült szűrőágyra. A szűrőágyat diklór-metánnal mindaddig mossuk, míg az összes változatlan kiindulási anyagot ki nem mossuk belőle. Ezután a szűrőágyat dietil-éterrel mossuk, így a kívánt terméket mossuk le róla. A termék dietil-éteres oldatáról az oldószert ledesztilláljuk, ily módon sárga színű olaj formájában kapjuk a terméket. Ezt az olajat háromszor 200 ml toluollal kezeljük, és minden alkalommal az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon sárga színű olaj formájában 1,95 g (hozam: 79%) 2-fenil-szulfinil-maleinsav-diésztert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,5 és 1,6 (s, 9H, tercier butil), 3,6 és 3,7 (s, 3H, $COOCH_3$), 6,9 és 7,2 (s, 1H, vinil H), 7,1 és 7,7 (m, 5H, fenil H).

2. példa

2-Fenil-szulfinil-maleinsav-1-metil-észter-4-allil-észter

Az 1. példában leírt módon kapott fenil-szulfinil-maleinsav vegyes diésztert 0 °C hőmérsékleten 8 ml trifluor-ecetsavval kezeljük, hogy így szelektíven lehasítsuk a tercier-butil-észter-csoportot. 5 perc múlva a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 2 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert 45 °C hőmérsékleten, csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott olajat feloldjuk a szükséges legkisebb mennyiségű diklór-metánban, és az oldathoz zavarosodásig hexánt adunk. A termék fehér színű, szilárd anyag formájában kiválik. Az anyalúgot leöntjük a szilárd termékről, és a terméket diklór-metán és hexán 20:80 arányú elegyével mossuk. A mosófolyadékot egyesítjük az eredeti anyalúggal, és éjszakára hűtőszekrénybe tesszük. Így további terméket kapunk. Ily módon az első kristályosítás során 2,124 g terméket, és a második kristályosítás során 900 mg terméket kapunk, hozam: 79,6%, e termékeket csökkentett nyomáson megszárítjuk.

2,124 g (8,362 mmól), a fent leírt módon kapott fenil-szulfinil-félésztert feloldunk 8 ml dimetil-formamidban, és az oldatot 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Ehhez az oldathoz először hozzáadunk 1,011 g (8,362 mmól) allil-bromidot, majd 1,25 ml (9,0 mmól) trietil-amint. Utána hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni, és 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegy egy kis részletével végzett vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat azt mutatja, hogy a

kiindulási anyag legnagyobb része elreagált, és az elegyben egy új főtermék van. A nagyon sötét színű reakcióelegyet 60 ml dietil-éter és 50 ml víz elegyére öntjük, a vizes részt leválasztjuk, és 40 ml dietil-éterrel kirázzuk. A dietil-éteres részeket egyesítjük, és kétszer 50 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, utána kétszer 50 ml 1 normál sósavval, és végül egyszer 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A kimosott szerves részt magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon sárga színű olaj formájában kapjuk a terméket. Ezt a terméket feloldjuk 50 ml toluolban, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ezt a műveletet megismételjük, ily módon 1,934 g (hozam: 78,6%) cím szerinti vegyületet, allil-metil-diésztert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 3,6 (s, 3H, $COOCH_3$), 4,7 (dm, J=6 Hz, 2H, allil CH_2), 5,2–5,5 (m, 2H, allil -CH_2-CH=C$\underline{H}_2$), 5,7–6,2 (m, 1H, allil -CH_2-CH=C$\underline{H}_2$), 7,4–7,7 (m, 5H, fenil H).

3. példa

2-Fenil-szulfinil-maleinsav-1-etil-észter-4-allil-észter

5 g (16,99 mmól) 2-fenil-merkapto-maleinsav-1-metil-észter-4-tercier-butil-észter 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 16,99 mmól lítium-hidroxidot, és az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána 150 ml víz és 300 ml dietil- éter elegyére öntjük, és a szerves és vizes részt szétválasztjuk. A vizes részt kétszer 150 ml dietil-éterrel kirázzuk, a dietil-éteres részeket egyesítjük az eredeti szerves résszel, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon 2,2 g változatlan kiindulási diésztert kapunk. A vizes részt 17 ml 1 normál sósavval megsavanyítjuk, és kétszer 200 ml dietil-éterrel kirázzuk. A dietil-éteres részeket egyesítjük, magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon sárga színű olaj formájában 2,7 g (hozam: 57%) monotercier-butil-észtert, vagyis 2-fenil-merkapto-maleinsav-4-tercier-butil-monoésztert kapunk.

8,0 g (28,551 mmól), a fent leírt módon kapott fenil-merkapto-félészter dimetil-formamiddal készült oldatához pipettával hozzáadunk 4,9 g (31,406 mmól) etil-jodidot és 4,78 ml (34,261 mmól) trietil-amint. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd rövid ideig 65 °C hőmérsékletre melegítjük. Lehűtés után az elegyhez hozzáadjuk további 2,0 ml etil-jodid és 4,0 ml trietil-amin elegyét. Ezután a reakcióelegyet megint rövid ideig 65 °C hőmérsékleten tartjuk, majd lehűtjük. A reakcióelegyet 200 ml dietil-éter és 120 ml víz elegyére öntjük, majd a szerves részt elválasztjuk, és kétszer 100 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, utána kétszer 100 ml 1 normál sósavval, és végül 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Ezután a szerves részt magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon olaj formájában 6,51 g (hozam: 74%) fenil-merkapto-etil-észter-tercier-butil-észtert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 0,9 és 1,1 (t, J=7 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1,4 és 1,5 (s, 9H, tercier butil), 3,7 és 4,1 (q, J=7 Hz, 2H, -$CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 5,4 és 6,2 (s, 1H, vinil H) és 7,2–7,6 (m, 5H, fenil H).

6,51 g tercier-butil-észter-etil-észtert fél órán át szobahőmérsékleten 9 ml trifluor-ecetsavval kezelünk, és így szelektíven elhidrolizáljuk a tercier-butil-észter-csoportot. Ily módon sárga színű olaj formájában 5,1 g 2-fenil-merkapto-maleinsav-1-etil-monoésztert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 0,9 és 1,2 (t, 3H, -$CH_2C\underline{H}_3$), 3,7 és 4,1 (q, J=7 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2$, CH_3), 5,4 és 6,2 (s, 1H, vinil H), 7,1–7,6 (m, 5H, fenil H) és 8,7 (széles s, 1H, COO$\underline{H}$).

5,1 g (20,222 mmól), a fent leírt módon kapott félésztert feloldunk 22 ml dimetil-formamidban, az oldathoz hozzáadunk 3,67 g (30,333 mmól) allil-bromidot, majd 4,8 ml (34,38 mmól) trietil-amint, és a reakcióelegyet körülbelül 16 órán át keverjük. Utána 100 ml víz és 200 ml dietil-éter elegyére öntjük, és a szerves részt elválasztjuk. A szerves részt kétszer 100 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, utána kétszer 100 ml 1 normál sósavval, és végül 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Ezután a kimosott szerves részt magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk.

Ily módon sárga színű olaj formájában 5,5 g (hozam: 93,2%) 2-fenil-merkapto-maleinsav-1-etil-észter-4-allil-észtert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 0,9 és 1,2 (t, J=7 Hz, 3H, -$CH_2C\underline{H}_3$), 3,8 és 4,1 (q, J=7 Hz, 2H, -$C\underline{H}_2CH_3$), 4,5 és 4,6 (dm, J=5 Hz, 2H, -$C\underline{H}_2$-CH=CH_2), 5,1–5,4 (m, 2H, -CH_2-CH=C$\underline{H}_2$), 5,5 és 6,3 (s, 1H, -C=C$\underline{H}$-CO_2), 5,6–6,2 (m, 1H, -CH_2-C$\underline{H}$=CH_2) és 7,2–7,6 (m, 5H, fenil).

5,52 g (18,891 mmól), a fent leírt módon kapott allil-észter-etil-észtert feloldunk diklór-metánban, és az oldatot körülbelül -42 °C hőmérsékletre hűtjük. A lehűtött oldathoz hozzáadunk 5,04 ml (26,447 mmól) perecetsavat, és az elegyet körülbelül 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután hozzáadunk további 2,0 ml perecetsavat, és az elegyet további 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután hozzáadunk 4,85 ml (66 mmól) dimetil-szulfidot. További 45 perces keverés után a reagálatlan kiindulási anyagot úgy különítjük el, hogy a reakcióelegyet közvetlenül felöntjük 125 g szilikagélre, és a kiindulási anyagot diklór-metánnal mossuk le a szilikagélről. Ezután a szilikagélt dietil-éterrel mindaddig mossuk, míg a kívánt szulfoxid teljes mennyiségét le nem oldjuk. A terméket tartalmazó oldatról az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ily módon sárga színű olaj formájában kapjuk a szulfoxid-diésztert. Ezt az olajos anyagot hatszor 100 ml toluolban feloldjuk, és az oldószert minden egyes esetben ledesztilláljuk. Ily módon olaj formájában 3,8 g (hozam: 80%) szulfoxid-diésztert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,1 és 1,2 (t, J=7 Hz, 3H, -$CH_2C\underline{H}_3$), 4,0 és 4,1 (q, J=7 Hz, 2H, -$C\underline{H}_2CH_3$), 4,65 és 4,75 (dm, J=5 Hz, 2H, -CH_2-CH=C$\underline{H}_2$), 5,1–5,5 (m, 2H, -CH_2-C$\underline{H}$=CH_2),

5,7–6,2 (m, 1H, $-CH_2-CH=CH_2$), 6,9 és 7,1 (s, 1H, C=CHCOO) és 7,3–7,9 (m, 5H, fenil).

4–11. példa

A 3. példában leírttal analóg módon eljárva, és a 2-fenil-merkapto-maleinsav-4-tercier-butil-észtert először R_2'I általános képletű vegyületekkel alkilezve, majd a kapott terméket ugyancsak a 3. példában leírt módon oxidálva állítjuk elő az alábbi (III) általános képletű vegyületeket:

Példa száma	k	A'	R_2'	^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta)
4.	1	allil-oxi	allil	4,6 (m, 4H, $-OCH_2-$), 5,0–5,6 (m, 4H), 5,8 (m, 2H), 6,8 és 7,2 (s, 1H, vinil H), 7,3–7,9 (m, 5H)
5.	1	benzil-oxi	allil	4,8 (dm, J=7 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 5,1 (s, 2H, $-OCH_2Ø$), 6,9 (m, 1H), 7,2 (s, 1H, vinil H)
6.	1	n-butoxi	allil	0,9 (m, 3H, CH_3), 1,1–1,7 (m, 4H, CH_2CH_2), 4,0 és 4,1 (t, J=7 Hz, 2H, $-OCH_2CH_2$), 4,7 és 4,8 (dm, J=5 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 7,0 és 7,2 (s, 1H, vinil H)
7.	1	allil-oxi	tercier butil	1,5 és 1,6 (s, 9H, tercier butil), 4,45 és 4,55 (dm, J=6 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 6,9 és 7,1 (s, 1H, vinil H), 7,4 és 7,8 (m, 5H, C_6H_5)
8.	1	ciklohexil-oxi	allil	1,2–2,3 (m, 10H), 4,6–4,9 (m, 3H, $-OCH_2CH$ és O-CH), 7,0 és 7,2 (s, 1H, vinil H), 7,4–8,0 (m, 5H, C_6H_5)
9.	1	n-hexil-oxi	allil	1,0 (t, J=5 Hz, 3H, $-CH_3$), 1,0–1,8 [m, 8H, $-(CH_2)_4-$], 4,1 és 4,2 (t, J=7 Hz, 2H, $-OCH_2CH_2-$) 4,75 és 4,85 (m, 2H, $-OCH_2CH$), 7,0 és 7,2 (s, 1H, vinil H)
10.	1	trimetil-szilil-etoxi	allil	0,05 és 0,10 (s, 9H, $-CH_3$) 1,0 (m, 2H, $-CH_2Si$), 4,2 (m, 2H, $-OCH_2CH_2$), 4,75 és 4,85 (dm, J=6 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 7,0 és 7,2 (s, 1H, vinil H)
11.	1	p-nitro-benzil-oxi	allil	4,6 és 4,8 (dm, J=6 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 7,0 és 7,2 (s, 1H, vinil H)

12. példa

3-Fenil-merkapto-4-oxo-pentánsav-tercier-butil-észter

43,32 g (260,6 mmól) 1-fenil-merkapto-propán-2-on (más néven: fenil-merkapto-aceton) 400 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 10,424 g (260,6 mmól) nátrium-hidridet (60%-os, ásványi olajjal készült diszperzió), és az elegyet körülbelül negyedórán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána 20 perc alatt hozzáadunk 52,783 g (270,6 mmól) bróm-ecetsav-tercier-butil-észtert, és az elegyet körülbelül 2 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegy vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata egy fő foltot és két kisebb foltot mutat. A reakcióelegyet 1000 ml kloroform és 800 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldat elegyébe öntjük. A vizes részt leválasztjuk, és egyszer 500 ml kloroformmal kirázzuk. Ezt a kloroformos részt egyesítjük az eredeti szerves résszel, magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon sárga színű olaj formájában kapjuk a terméket. 300 ml hexán hozzáadására a termék kikristályosodik, a kristályos anyagot kiszűrjük és pentánnal mossuk. Ily módon fehér színű, kristályos anyag formájában 41,4 g (hozam: 57%) terméket kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,4 (s, 9H, tercier butil), 2,4 (s, 3H, $-COCH_3$), 2,7 (dd, J=18 és 5 Hz, 1H, $-CHH-CO_2$-tercier-butil), 2,9 (dd, J=18 és

9 Hz, 1H, -CHH-CO_2-tercier-butil), 4,0 (dd, J=5 és 9 Hz, 1H, -CH-$COCH_3$) és 7,2–7,4 (m, 5H, fenil).

41,5 g (147,75 mmól), fent leírt módon előállított keto-tercier-butil-észter 250 ml tetrahidrofurán és 500 ml szén-tetraklorid elegyével készült oldatához hozzáadunk 20,72 g (155,136 mmól) N-klór-szukcinimidet, és az elegyet körülbelül 2,5 órán át forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ily módon olajos, szilárd anyagot kapunk. Ehhez a maradékhoz hexánt adunk, és az oldatlan szilárd részeket (szukcinimid) kiszűrjük. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ily módon sárga színű olaj formájában 46,5 g 3-fenil-merkapto-3-klór-4-oxo-pentánsav-tercier-butil-észtert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,4 (s, 9H, tercier butil), 2,4 (s, 3H, -$COCH_3$), 3,2 (AB, J=16 Hz, 2H, -CH_2-CO_2-tercier-butil) és 7,3–7,6 (m, 5H, fenil).

46,5 g (147,75 mmól), fent leírt módon kapott klór-keto-észtert feloldunk 250 ml diklór-metánban, és az oldatot körülbelül -78 °C hőmérsékletre hűtjük. A lehűtött elegyhez egy fecskendő segítségével hozzáadunk 22,84 g (150,71 mmól) 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént, majd hagyjuk az elegyet körülbelül 2 óra alatt szobahőmérsékletre melegedni. A sötét színű reakcióelegyet 500 ml víz és 100 ml 1 normál sósav elegyére öntjük, a szerves részt elválasztjuk, és híg sósavval ismét kimossuk. A szerves részt elválasztjuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott, 42 g súlyú nyersterméket preparatív nagyfelbontású folyadékkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, ily módon sárga színű, kristályos, szilárd anyag formájában 32,86 g (hozam: 80%) 3-fenil-merkapto-4-oxo-pent-2-énsav-tercier-butil-észtert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,4 és 1,5 (s, 9H, tercier butil), 2,0 és 2,4 (s, 3H, -$COCH_3$), 5,3–6,1 (s, 1H, vinil H), és 7,2–7,6 (m, 5H, fenil).

A fent leírt módon kapott oxo-penténsav-tercier-butil-észtert diklór-metánban, 42 °C hőmérsékleten perecetsavval oxidáljuk, ily módon sárga színű olaj formájában 3,43 g (hozam: 50,6%) cím szerinti vegyületet, vagyis 3-fenil-szulfinil-4-oxo-pent-2-énsav-tercier-butil-észtert kapunk.

A termék ^{1}H-NMR-spektruma azt mutatja, hogy e vegyület a cisz- és transz-izomerek keveréke formájában van jelen.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): I. izomer: 1,3 (s, 9H, tercier butil), 2,4 (s, 3H, -$COCH_3$), 7,2 (s, 1H, vinil H), és 7,4–7,8 (m, 5H, fenil). II. izomer: 1,5 (s, 9H, tercier butil), 1,9 (s, 3H, -$COCH_3$), 6,6 (s, 1H, vinil H) és 7,7–7,9 (m, 5H, fenil).

13. példa

3-Fenil-merkapto-4-oxo-pentánsav-allil-észter

A 12. példában leírttal analóg módon eljárva, és bróm-ecetsav-tercier-butil-észter helyett allil-bromidot használva 3-fenil-merkapto-4-oxo-pentánsav-allil-észtert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,95 (s, 3H, -CH_3), 4,7 (d, J=7 Hz, 2H, -OCH_2CH), 5,3 (d, J=13 Hz, 1H), 5,4 (d, J=18 Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,5–7,8 (m, 5H, C_6H_5).

14. példa

7β-tercier-Butoxi-karbonil-amino-3-metoxi--karbonil-1-karba(detia)-3-cefem-4-karbonsav--tercier-butil-észter

a) lépés

2-(Dimetil-tercier-butil-szilil-oxi)-propionitril

7,0 g (98,48 mmól) 2-ciano-etanol 75 ml dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk 16,028 g (106,36 mmól) dimetil-tercier-butil-klór-szilánt, majd 8,17 g (120 mmól) imidazolt. A reakcióelegyet körülbelül 15 órán át keverjük, majd 250 ml dietil-éter és 200 ml 1 normál sósav elegyére öntjük. A dietil-éteres részt elválasztjuk, és kétszer 150 ml 1 normál sósavval kimossuk. A szerves részt elválasztjuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Így olajos maradék formájában kapjuk a szilil-étert. Ezt a maradékot feloldjuk 100 ml toluolban, és az oldószert ledesztilláljuk. Ezt a műveletet háromszor megismételve színtelen olaj formájában 17,26 g (hozam: 94,7%) 2-(dimetil-tercier-butil-szilil-oxi)-propionitrilt kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 0,1 (s, 6H, metil), 0,9 (s, 9H, tercier butil), 2,9 (t, J=6 Hz, 2H, CH_2CN) és 3,8 (t, J=6 Hz, 2H, SiO-CH_2).

b) lépés

3-(Dimetil-tercier-butil-szilil-oxi)-propion-aldehid

6,04 g (32,65 mmól) 3-(dimetil-tercier-butil-szilil-oxi)- propionitril 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten, egy fecskendő segítségével hozzáadjuk 60 mmól diizobutil-alumínium-hidrid 60 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni. Miután a reakcióelegy vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata azt jelzi, hogy a reakció csak igen kis mértékben játszódott le, az elegyet néhány percre felforraljuk. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és 150 ml 1 mólos borkősavoldat és 200 ml dietil-éter kevert elegyére öntjük. Ennek során kis mennyiségű gáz fejlődik. Utána az elegyet dietil-éterrel átmossuk egy választótölcsérbe. A dietil-éteres részt elválasztjuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kevés szuszpendált szilárd anyagot tartalmazó, olajos maradékot hexánnal hígítjuk, az oldatlan részeket kiszűrjük, és hexánnal mossuk. A szűrletről és mosófolyadékról az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ily módon világossárga színű olaj formájában 3,7 g (hozam: 60,3%) szilil-oxi-propion-aldehidet kapunk. Az ^{1}H-NMR-spektrum azt mutatja, hogy a termék tisztasága körülbelül 75%-os, és kis mennyiségű kiindulási anyag, továbbá szilanol szennyezi.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 0,2 (s, 6H, metil), 0,8 (s, 9H, tercier-butil), 2,5 (dt, J=2,5, 6 Hz, 2H, CH_2CO), 3,9 (t, J=6 Hz, 2H) és 9,5 (t, J=2,5 Hz, 1H, COH).

c) lépés

Benzil-aminból és 3-(dimetil-tercier-butil-szilil-oxi)-propion-aldehidből előállított imin

2,5 g (13,3 mmól), fent leírt módon előállított szilil-oxi-propion-aldehid körülbelül 20 ml toluollal készült oldatához hozzáadunk 1,16 ml (10,64 mmól) benzil-amint, és körülbelül 3–4 g 4 Å pórusméretű molekulaszűrőt. Ezután az elegyet 25 percen át időnként összerázzuk. Ily módon a szili-oxi-aldehid és a benzil-amin reakciójában keletkező iminhez jutunk.

d) lépés

N-Benzil-3β-[(4S)-fenil-1,3-oxazolidin-2-on-3-il-acetil-amino]-4β-(2-dimetil-tercier-butil-szilil-oxi-etil)-azetidin-2-on

2,2 g (9,95 mmól) (4S)-fenil-1,3-oxazolidin-2-on-3-il-ecetsav 20 ml toluollal készült oldatához hozzáadunk 1,45 g (11,44 mmól) oxalil-kloridot, és a sárga színű oldatot 1 órán át keverjük. Ezután az oldószert ledesztilláljuk, ily módon sárga színű olaj formájában a megfelelő savkloridhoz jutunk. Ezt a savkloridot feloldjuk 20 ml diklór-metánban, az oldatot körülbelül -78 °C hőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk 2,08 ml (14,93 mmól) trietil-amint, majd az oldatot néhány percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a savklorid oldatához egy zár csövön keresztül hozzáadjuk a c) lépésben leírt módon előállított imin oldatát, majd hagyjuk az elegyet lassan, 2 óra alatt körülbelül 15–20 °C hőmérsékletre melegedni. Ezután a reakcióelegyet 30 ml diklór-metán és 30 ml 1 normál sósav elegyére öntjük, és a szerves részt elválasztjuk. A szerves részt 40 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 40 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Így vöröses színű olaj formájában kapjuk az azetidinonszármazékot. Ezt az olajos terméket 100 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 35:65 arányú elegyét használjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Maradékként halvány rózsaszínű, szilárd anyagot kapunk. Ezt a szilárd anyagot a színes szennyezések eltávolítása céljából hexánnal mossuk, ily módon fehér színű, szilárd anyag formájában 1,03 g (hozam: 21,5%) kívánt azetidinonszármazékot kapunk.

$[\alpha]_D^{25} = +79{,}2°$.

Tömegspektrum (M^+): 480; (M^+ – tercier butil): 423.

IR-spektrum: 1750 cm^{-1} (β-laktám).

Elemanalízis a $C_{27}H_{36}N_2O_4Si$ képlet alapján:

számított	talált
C: 67,47%	C: 67,61%
H: 8,55%	H: 8,78%
N: 5,83%	N: 6,03%

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 0,0+0,25 (2s, 6H, metil), 0,8 (s, 9H, tercier butil), 1,6 (m, 2H, CH_2), 3,5 (t, J=6 Hz, 2H, $SiOCH_2$), 3,8 (dt, J=5 és 6 Hz, 1H, C_4H), 7,1–7,5 (m, 10H, fenil).

e) lépés

3β-tercier-Butoxi-karbonil-amino-4β-(2-dimetil-tercier-butil-szilil-oxi-etil)-azetidin-2-on

430 ml cseppfolyós ammóniához hozzáadunk 2,385 g (343,71 mmól), hexánnal lemosott lítiumot, és az elegyet körülbelül 20 percig keverjük, ezalatt a lítium feloldódik. Ezután a kapott oldathoz hozzáadjuk a fenti d) lépésben leírt módon kapott N-benzil-azetidinon-származék 87 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, amely 8,496 g (10,8 ml, 114,49 mmól) tercier butanolt is tartalmaz. Ezután az elegyet 50 percen át erélyesen keverjük, majd hozzáadjuk 43,5 ml metil-alkohol és 43,5 ml toluol elegyét, majd 21,7 ml ecetsavat. Utána az ammóniát ledesztilláljuk, és a maradékot 45 ml ecetsav hozzáadásával pH=5-re savanyítjuk. Ezt követően az elegyhez hozzáadjuk 125 ml izopropil-alkohol és 375 ml kloroform elegyét. Utána az elegy pH-ját telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (300 ml) 9-re állítjuk. A szerves részt elválasztjuk, és a vizes részt izopropil-alkohol és kloroform 25:75 arányú elegyével (kétszer 200 ml) kirázzuk. Ez utóbbi szerves részeket egyesítjük az eredeti szerves résszel, magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon 9,3 g nyers 3β-amino-4β-(2-dimetil-tercier-butil-szilil-oxi-etil)-azetidin-2-ont kapunk. Ezt a nyers 3-amino-származékot feloldjuk 50 ml diklór-metánban, és az oldathoz hozzáadunk 8,486 g (8,486 ml, 38,88 mmól) di-tercier-butil-dikarbonátot. Az elegyet éjszakán át keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ily módon 14,67 g acilezett terméket, vagyis 3β-tercier-butoxi-karbonil-amino-származékot kapunk. Ezt a terméket 150 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 50:50 arányú elegyét használjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon 11,88 g 3β-tercier-butoxi-karbonil-amino-4-(2-dimetil-tercier-butil-szilil-oxi-etil)-azetidin-2-ont kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 0,0 (s, 6H, metil), 0,8 (s, 9H, tercier butil), 1,4 (s, 9H, tercier butoxi), 1,7 (m, 2H, CH_2), 3,6 (t, J=5 Hz, 2H, CH_2), 3,9 (m, 1H, C_4H), 5,0 (dd, J=5 és 9 Hz, 1H, C_3H), 5,5 (d, J=9 Hz, 1H, amid) és 6,2 (széles s, 1H, NH).

f) lépés

3β-tercier-Butoxi-karbonil-amino-4-(2-hidroxi-etil)-azetidin-2-on

11,88 g (34,48 mmól), a fenti e) lépésben leírt módon előállított tercier-butoxi-karbonil-amino-azetidinon-származék 12 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 10,412 g (39,5 mmól) tetrabutil-ammónium-fluoridot, és az elegyet körülbelül másfél órán át keverjük. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ily módon olaj formájában kapjuk a terméket. Ezt a terméket feloldjuk etil-alkohol és etil-acetát 10:90 arányú elegyében, és az oldatot átszűrjük 100 g szilikagélen. Az így kapott szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ekkor sárga színű, szilárd anyag formájában kapjuk a terméket. Ezt a szilárd anyagot hexánnal összekeverjük, az elegyet ultrahanggal kezeljük, majd az oldatlan részeket kiszűrjük. Ily módon

fehér színű, szilárd anyag formájában 6,28 g (hozam: 79,5%) 4β-(2-hidroxi-etil)-azetidinon-származékot kapunk. Az ^{1}H-NMR-spektrum azt mutatja, hogy ez a termék tiszta cisz-izomer.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,4 (s, 9H, tercier butoxi), 1,7 (m, 2H, CH_2), 3,0 (széles s, 1H, OH), 3,7 (m, 2H, CH_2), 3,9 (m, 1H, C_4H), 5,0 (dd, J=5 és 8 Hz, 1H, C_3H), 5,8 (d, J=8 Hz, 1H, amid) és 6,8 (széles s, 1H, NH).

g) lépés

3β-tercier-Butoxi-karbonil-amino-4β-(2-metil--szulfonil-oxi-etil)-azetidin-2-on

6,28 g (27,424 mmól), a fenti f) lépésben leírt módon előállított, 2-hidroxi-etil-csoporttal helyettesített azetidinonszármazék 200 ml kloroform és 100 ml dioxán elegyével készült oldatához hozzáadunk 11,1 g (109,7 mmól) trietil-amint és 6,283 g (54,85 mmól) metánszulfonil-kloridot. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 300 ml diklór-metán és 150 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyére öntjük. A szerves részt elválasztjuk, és a vizes részt kétszer 150 ml diklór-metánnal kirázzuk. Ez utóbbi diklór-metános részeket egyesítjük az eredeti szerves résszel, magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott olajos, szilárd anyagot dietil- éter és hexán 50:50 arányú elegyével eldörzsöljük, majd a szilárd terméket kiszűrjük és megszárítjuk. Ily módon 8,4 g megfelelő metánszulfonil-oxi-származékot kapunk.

h) lépés

3β-tercier-Butoxi-karbonil-amino-4β-(2-jód-etil)--azetidin-2-on

8,4 g (27,3 mmól), a fenti g) lépésben leírt módon előállított mezilát-észter és 16,5 g (110,0 mmól) nátrium-jodid 400 ml acetonnal készült oldatát 4 órán át forraljuk. Ezután az elegyhez hozzáadunk további 2 g nátrium-jodidot, és az elegyet további 1 órán át forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékhoz diklór-metánt adunk. Az oldatlan részeket kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott barnás színű olajat feloldjuk etil-acetát és hexán 80:20 arányú elegyében, és az oldatot 200 g szilikagélen átszűrjük. Az így kapott szűrletről az oldószert ledesztilláljuk, maradékként sárgás színű, szilárd anyag formájában 7,65 g terméket kapunk. Ezt a szilárd anyagot feloldjuk a szükséges legkisebb mennyiségű forró etil-acetátban, és a meleg oldatot hexánnal hígítjuk. A termék ezután kikristályosodik, ily módon fehér színű, szilárd anyag formájában az első kristályosítás során 4,9 g 2-jód-etil-származékot, majd a kristályosítás második generációjaként 1,65 g ugyanilyen terméket kapunk, hozam: 70,6%.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,4 (s, 9H, tercier butoxi), 2,1 (m, 2H, CH_2), 3,1 (t, J=5 Hz, 2H, CH_2I), 3,9 (dt, J=5 és 7 Hz, 1H, C_4H), 5,1 (m, 2H, C_4H és amid) és 6,2 (széles s, 1H, NH).

$[\alpha]_D^{25}$= +50,65°.

IR-spektrum ($CHCl_3$): 1770 cm^{-1} (β-laktám-karbonil).

Elemanalízis a $C_{10}H_{17}N_2O_3I$ képlet alapján:

számított	talált
C: 35,31%	C: 35,52%
H: 5,04%	H: 4,74%
N: 8,24%	N: 8,08%

i) lépés

7β-tercier-Butoxi-karbonil-amino-3-metoxi--karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-tercier--butil-észter

Egy 50 ml térfogatú gömblombikot nyílt lánggal megszárítunk, és száraz nitrogénnel átöblítünk, majd belemérünk 1,0 g (2,941 mmól), a fenti h) lépésben leírt módon előállított 2-jód-etil-azetidinon-származékot, ezt feloldjuk tetrahidrofuránban, és az oldatot körülbelül -78 °C hőmérsékletre hűtjük. A lehűtött oldathoz hozzáadunk 2,82 ml (2,822 mmól) bisz(trimetil-szilil)-lítium-amidot, és az elegyet körülbelül fél órán át hűtés közben keverjük. Ezután egy zárt csövön keresztül hozzáadunk 0,927 g (2,985 mmól) 2-fenil-szulfinil-maleinsav-1-metil-észter-4-tercier-butil-észtert, és a reakcióelegyet körülbelül 10–15 percig keverjük. Ezután az elegyhez hozzáadunk 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinont, majd hagyjuk a reakcióelegyet lassan, körülbelül 2 óra alatt szobahőmérsékletre melegedni. Ezután további, körülbelül 45 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd 50 ml vizes ammónium-klorid-oldat és 150 ml etil-acetát elegyére öntjük. A szerves részt elválasztjuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott sárga színű olajat 100 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 25:75 arányú elegyét használjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon fehér színű, habos anyag formájában 560 mg terméket kapunk. E termék ^{1}H-NMR-spektruma azt jelzi, hogy tisztasága körülbelül 80%-os. Ezt a terméket négyszer 2 mm méretű, preparatív vastagréteg-lemezeken kromatografálva továbbtisztítjuk, futtató elegyként etil-acetát és hexán 25:75 arányú elegyét használjuk. Ily módon 520 mg, körülbelül 90%-os tisztaságú cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,4 (s, 9H, tercier butil), 1,5 (s, 9H, tercier butil), 3,7 (s, 3H, $COOCH_3$), 3,9 (m, 1H, C_6H), 4,9–5,1 (m, 2H, C_7H és amid).

Tömegspektrum (M^+): 396, ($M^+ - C_4H_8$): 340.

IR-spektrum ($CHCl_3$): 1781 cm^{-1}, β-laktám-karbonil.

Elemanalízis a $C_{19}H_{28}N_2O_7$ képlet alapján:

számított	talált
C: 57,56%	C: 57,63%
H: 7,12%	H: 6,84%
N: 7,07%	H: 7,08%

15–21. példa

A 14. példa i) lépésében leírttal analóg módon eljárva, és különböző (III) általános képletű vegyületekből kiindulva állítjuk elő az alábbi (IV) általános képletű vegyületeket:

Példa száma	R^o	R_2'	A'	spektrumadatok ^{1}H-NMR-spektrum ($CDCl_3$, delta)
15.	tercier-butoxi-karbonil-amino	allil	allil-oxi	90 MHz: 1,45 (s, 9H, t-butil), 3,9 (m, 1H, C_6H), 4,65 (dm, J=6 Hz, 2H, -OC$\underline{H}_2$CH), 4,75 (dm, J=6 Hz, 2H, -OC$\underline{H}_2$CH)
16.	tercier-butoxi-karbonil-amino	allil	benzil-oxi	90 MHz: 1,40 (s, 9H, t-butil), 3,85 (m, 1H, C_6H), 4,55 (m, 2H, -OC$\underline{H}_2$CH), 5,1 (s, 2H, -OC$\underline{H}_2$O), 7,3 (s, 5H, $-C_6H_5$)
17.	tercier-butoxi-karbonil-amino	allil	n-butoxi	90 MHz: 0,9 (t, J=7 Hz, $-CH_3$), 1,4 (s, 9H, t-butil), 2,9 (m, 1H), 3,8 (m, 1H, C_6H), 4,1 (dm, J=5 Hz, 2H, -OC$\underline{H}_2CH_2$), 4,75 (dm, J=5 Hz, 2H, -OC$\underline{H}_2$CH)
18.	tercier-butoxi-karbonil-amino	allil	metil	90 MHz: 1,45 (s, 9H, t-butil), 2,3 (s, 3H, CH_3), 3,8 (d, J=11 Hz, 1H, C_6H), 4,75 (dm, J=5 Hz, 2H, -OC$\underline{H}_2$); IR-spektrum ($CHCl_3$): 1779 cm^{-1}, β-laktám-karbonil; Tömegspektrum (M^+): 364, ($M^+ - C_4H_8$): 364.
19.	tercier-butoxi-karbonil-amino	tercier butil	allil-oxi	90 MHz: 1,4 (s, 9H, t- butil), 1,5 (s, 9H, t-butil), 2,9 (m, 1H), 3,8 (m, 1H, C_6H), 4,6 (széles d, J=4 Hz, 2H, -OC$\underline{H}_2$CH)
20.	tercier-butoxi-karbonil-amino	allil	n-hexil-oxi	300 MHz: 0,9 (t, J=7 Hz, 3H, $-CH_3$), 1,5 (s, 9H, t-butil), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,9 (dd, J=4 és 19 Hz, 1H), 3,9 (m, 1H, C_6H), 4,15 (m, 2H, -OC$\underline{H}_2CH_2$), 4,8 (m, 2H, -OC$\underline{H}_2$CH), 5,05 (széles d, J=5 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,3 (dm, J=12 Hz, 1H), 5,45 (dm, J=19 Hz, 1H), 6,0 (m, 1H)
21.	tercier-butoxi-karbonil-amino	allil	2-trimetil-szilil-etoxi	90 MHz: 0,05 (s, 9H, $-CH_3$), 1,0 (m, 2H, -C$\underline{H}_2$Si), 1,45 (s, 9H, t-butil), 2,9 (m, 1H), 3,85 (dm, J=13 Hz, 1H, C_6H), 4,2 (m, 2H, -OC$\underline{H}_2CH_2$), 4,75 (dm, J=5 Hz, 2H, -OC$\underline{H}_2$CH)

22. példa

7β-[2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetil-amino]-3-metoxi-karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav

400 mg (1,009 mmól) 7β-tercier-butoxi-karbonil-amino-3-metoxi-karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-tercier-butil-észter acetonitrillel készült oldatához hozzáadunk 391,5 mg (2,058 mmól) toluolszulfonsav-monohidrátot, és az oldatot 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána a reakcióelegyet 100 ml kloroform és 40 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát- oldat kétfázisú elegyére öntjük. A szerves részt elválasztjuk, és a vizes részt kétszer 75 ml kloroformmal kirázzuk. A kloroformos részeket egyesítjük, mag-

nézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon a 7β-amino-tercier-butil-észter-származékhoz jutunk.

Ezt a 7β-amino-észtert feloldjuk körülbelül 5 ml tetrahidrofuránban, és az oldathoz hozzáadunk 0,163 ml (159,6 mg, 2,018 mmól) piridint.

Egy másik lombikban 2-(2-tercier-butoxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-ecetsav-nátrium-só 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült elegyéhez hozzáadunk 128,1 mg (1,009 mmól) oxalil-kloridot és egy csepp dimetil-formamidot, és az elegyet körülbelül 2 órán át keverjük. Utána a tetrahidrofuránt ledesztilláljuk, és a kapott savkloridot csökkentett nyomáson megszárítjuk.

A fent leírt módon előállított tiazol-oximino-acetil-kloridot feloldjuk vízmentes tetrahidrofuránban, és az oldatot pipettával hozzáadjuk a 7β-amino-észter piridinnel készült oldatához, és az acilezési reakcióelegyet körülbelül fél órán át 0 °C hőmérsékleten keverjük. Utána 100 ml etil-acetát és 50 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyére öntjük. A szerves részt elválasztjuk, és kétszer 50 ml 1 normál sósavval kirázzuk. Ezután a szerves részt magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon 350 mg nyers acilezett terméket, 7β-[2-(2-tercier-butoxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetil-amino-3-metoxi-karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-tercier-butil-észtert kapunk. Ezt a terméket szilikagéllel bevont lemezeken, preparatív vastagréteg-kromatográfiás módszerrel továbbtisztítjuk, futtató elegyként először dietil-éter és diklór-metán 35:65 arányú elegyét, utána etil-acetát és hexán 75:25 arányú elegyét, és végül dietil-éter és diklór-metán 35:65 arányú elegyét használjuk. Ily módon 65 mg tisztított terméket kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,45 (s, 9H, tercier butil), 1,48 (s, 9H, tercier butil), 3,7 (s, 3H, CO_2CH_3), 4,0 (m, 1H, C_6H), 4,0 (s, 3H, =N-OCH_3), 5,6 (dd, J=5 és 7 Hz, 1H, C_7H), 7,0 (s, 1H, tiazol H), 7,8 (széles d, 1H, J=7 Hz, amid H), 9,2 (széles s, 1H, amid).

IR-spektrum ($CHCl_3$): 1773 cm^{-1}, β-laktám-karbonil.

96 mg (0,1698 mmól), fent leírt módon előállított acilezett terméket 4 ml 98%-os hangyasavval körülbelül 8–9 órán át szobahőmérsékleten keverünk. Utána az elegyet körülbelül 0,25 ml térfogatra betöményítjük, és dietil-étert adunk hozzá. Ezután az elegyet ultrahanggal kezeljük, majd a dietil-éteres szuszpenziót pipettával átvisszük egy centrifugacsőbe, és a szuszpenziót centrifugáljuk. A kapott szilárd anyagot összegyűjtjük és félretesszük. A dietil-éteres felülúszó oldatról az oldószert ledesztilláljuk, és a kivált szilárd anyagot feloldjuk metanolban. Az oldathoz dietil-étert adunk, és a dietil-éteres elegyet ismét centrifugáljuk. A szilárd terméket a fentihez hasonló módon összegyűjtjük, és az eljárást megismételjük. Valamennyi szilárd terméket egyesítjük, ily módon 40 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely a nagyfelbontású folyadékkromatográfiás vizsgálat szerint 90,4%-os tisztaságú.

^{1}H-NMR-spektrum (270 MHz, CD_3OD, delta): 3,7 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,8 (m, 1H, C_6H), 5,5 (d, J=5 Hz, 1H, C_7H), 4,0 (s, 3H, =N-OCH_3) és 6,8 (s, 1H, tiazol H).

IR-spektrum (KBr): 1772 cm^{-1}, β-laktám-karbonil.

Tömegspektrum (M^++1): 424, (M^+ – CH_3OH): 391.

23. példa

7β-(2-Tienil-acetil-amino)-3-metoxi-karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav

180 mg (0,4541 mmól) 7β-tercier-butoxi-karbonil-amino-3-metoxi-karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-tercier-butil-észter és körülbelül 2 ml trifluor-ecetsav elegyét 2 órán át körülbelül 0 °C hőmérsékleten keverjük. Utána az oldathoz dietil-étert adunk, ennek hatására fehér színű, szilárd anyag válik ki. Az elegyet átvisszük egy centrifugacsőbe és centrifugáljuk. A felülúszó oldatot leöntjük, a szilárd részekhez tiszta dietil-étert adunk, az elegyet ultrahanggal kezeljük, és újra centrifugáljuk. A dietil-éteres oldatot leöntjük, és a kapott szilárd 7β-amino-3-metoxi-karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsavat feloldjuk 1 ml acetonitril és 2,5 ml tetrahidrofurán elegyében, és 53 µl (337 mg, 1,31 mmól) bisz(trimetil-szilil)-trifluor-acetamiddal szililezzük. Ennek során a szilárd anyag feloldódik, utána az oldatot körülbelül 0 °C hőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk 41 µl (52 mg, 0,6548 mmól) piridint, majd 53 mg 2-tiofén-acetil-kloridot. Az elegyet hűtés közben keverjük, majd 40 ml dietil-éter és 20 ml víz elegyére öntjük. Az elegyet először kétszer 40 ml dietil-éterrel mossuk, majd a terméket izopropanol és kloroform 15:85 arányú elegyével kirázzuk. A kloroformos részt magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon fehér színű, szilárd anyag formájában kapjuk a terméket. Ezt az anyagot dietil-éter és hexán elegyével háromszor eldörzsöljük és megszárítjuk. Ily módon 45 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,4, 2,0, 2,3 és 2,8 (m, 4H, C_1H és C_2H), 3,7 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,8 (s, 2H, tienil-CH_2), 3,9 (m, 1H, C_6H), 5,4 (m, 1H, C_7H), 6,7 (széles, d, 1H, amid), 6,9–7,3 (m, 3H, tienil H).

IR-spektrum (KBr): 1774 cm^{-1}, β-laktám- karbonil.

Tömegspektrum (M^+): 364, (M^+ – CH_3OH): 332.

Elemanalízis a $C_{16}H_{16}N_2O_6S$ képlet alapján:

számított		talált	
C:	52,74%	C:	52,53%
H:	4,43%	H:	4,50%
N:	7,69%	N:	7,49%
S:	8,80%	S:	8,62%

24. példa

7β-tercier-Butoxi-karbonil-amino-3-metoxi-karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-allil-észter

A 14. példa i) lépésében leírt módon járunk el és 2,2 g (6,474 mmól), a 14. példa h) lépésében leírt módon előállított 3β-tercier-butoxi-karbonil-amino-4-(2-jód-etil)-azetidinont a 2. példában leírt módon kapott 2-fenil-szulfinil-maleinsav-1-metil-észter-4-allil-észterrel reagáltatunk. Ily módon 436 mg (hozam: 18,24%) cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet hexánból kristályosítunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,45 (s, 9H, tercier butil), 3,7 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,8 (m, 1H, C_6H), 4,9–5,2 (m, 2H, C_7H és amid H), 4,7 (széles, d, J=5,5 Hz, 2H, $-CH_2-CH=CH_2$), 5,2–5,5 (m, 2H, $-CH_2-CH=CH_2$) és 5,7–6,2 (m, 1H, $-CH_2-CH=CH_2$).

25. példa

7β-(2-Fenil-2-tercier-butoxi-karbonil-amino-acetil-amino)-3-metoxi-karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-tercier-butil-észter

150 mg (0,3784 mmól), a 14. példa i) lépésében leírt módon előállított 3β-tercier-butoxi-karbonil-amino-3-metoxi-karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-tercier-butil-észter 2 ml dietil-éterrel készült oldatához hozzáadjuk p-toluolszulfonsav-monohidrát 0,5 ml etil-alkohollal készült oldatát, és az elegyet 1 órán át keverjük. Utána az oldószert egy forgó rendszerű desztilláló készüléken ledesztilláljuk, a maradékhoz 2 ml etil-alkoholt adunk, és az oldószert 40 °C hőmérsékleten újra ledesztilláljuk. Ezt az etil-alkohollal való hígítást és az oldószer ledesztillálását még kétszer megismételjük, majd a terméket feloldjuk 40 ml kloroformban. A kloroformos oldatot hozzáadjuk 25 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz, és a vizes részt 40 ml kloroformmal kirázzuk. A szerves részt magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon olaj formájában 80 mg (hozam: 71,43%) védőcsoportot nem viselő terméket, 7β-amino-3-metoxi-karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-tercier-butil-észtert kapunk.

80 mg (0,27 mmól) 7-aminovegyület, 72 mg (0,2835 mmól) 2-fenil-2-tercier-butoxi-karbonil-amino-ecetsav és 0,036 ml (0,447 mmól) piridin elegyéhez 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 0,028 ml (0,298 mmól) foszfor-oxi-kloridot, és a reakcióelegyet körülbelül 40 percig keverjük. Utána 60 ml etil-acetátra öntjük, és az oldatot kétszer 30 ml 1 normál sósavval, utána kétszer 30 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, és végül egyszer 30 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Ezután az oldatot magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon fehér színű, szilárd anyag formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,4 (s, 9H, tercier butil), 1,5 (s, 9H, tercier butil), 3,7 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,8 (m, 1H, C_6H), 6,6 (d, J=6 Hz, 1H, amid H) és 7,3 (s, 5H, fenil).

IR-spektrum ($CHCl_3$): 1783 cm^{-1}, β-laktám-karbonil.

Tömegspektrum (M^+): 529.

26–40. példa

A 14. és 15. példában leírt módon eljárva, és (II) általános képletű vegyületeket (III) általános képletű vegyületekkel reagáltatva, majd az R^6 csoportban szereplő védőcsoportot lehasítva, és a szabad aminocsoportot újra acilezve állítjuk elő az alábbi (Ib) általános képletű vegyületeket:

Példa száma	R	A'	R_2	Spektrumadatok ^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta)
26.	α-allil-oxi-karbonil-amino-benzil	allil-oxi	allil	1,0, 1,7, 2,3 és 2,7 (m, 4H, C_1H és C_2H), 3,8 (m, 1H, C_6H), 6,1 (d, J=6 Hz, 1H), 7,3 (s, 5H, C_6H_5)
27.	α-allil-oxi-karbonil-amino-benzil	benzil-oxi	allil	2,8 (m, 1H), 3,9 (m, 1H, C_6H), 4,6 (dm, J=5 Hz, 4H, $-OCH_2CH$), 5,3 (s, 2H, $-OCH_2O$), 6,4 (széles d, J=6 Hz, 1H), 7,2 (s, 10H)
28.	1-allil-oxi-karbonil-amino-1-(3-benzo-tienil)-metil	metoxi	allil	0,9, 1,5, 2,1 és 2,6 (m, 4H, C_1H és C_2H), 3,65 (s, 3H, $-OCH_3$), 3,8 (m, 1H, C_6H), 4,5 (széles d, J=5 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 4,7 (széles d, J=5 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 6,65 (d, J=7 Hz, 1H)
29.	α-allil-oxi-karbonil-amino-benzil	n-butoxi	allil	0,9 (t, J=7 Hz, 3H, $-CH_3$), 2,2 (m, 1H), 2,7 (dd, J=4 Hz, 18, 1H), 3,8 (m, 1H, C_6H), 4,1 (t, J=7 Hz, 2H, $-OCH_2CH_2$), 4,5 (d, J=4 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 4,7 (d, J=5 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 6,1 (d, J=7 Hz, 1H), 7,05 (széles d, J=7 Hz, 1H), 7,25 (s, 5H, C_6H_5)
30.	α-allil-oxi-karbonil-amino-benzil	metil	allil	2,2 (s, 3H, $-CH_3$), 2,55 (m, 1H), 3,7 (m, 1H, C_6H), 4,5 (dm, J=6 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 4,7 (dm, J=6 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 6,95 (széles d, J=7 Hz, 1H), 7,25 (s, 5H, C_6H_5)

Példa száma	R	A'	R_2	Spektrumadatok ^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta)
31.	1-metoxi--imino-1--(2-allil-karbonil--amino-tiazol--4-il)-metil	etoxi	allil	1,2 (t, J=6 Hz, 3H, $-CH_3$), 2,9 (m, 1H), 4,0 (s, 3H, $-OCH_3$), 4,7 (széles s, 4H, $-OCH_2CH$), 6,95 (s, 1H), 8,1 (d, J=7 Hz, 1H), 9,6 (széles s, 1H)
32.	1-metoxi--imino-1--(2-tercier--butoxi--karbonil--amino-tiazol--4-il)-metil	etoxi	allil	1,3 (t, J=7 Hz, 3H, $-CH_2CH_3$), 1,5 (s, 9H, tercier butil), 2,9 (m, 1H), 4,0 (m, 4H, $-OCH_3$ és C_6H), 4,2 (q, J=7 Hz, 2H, $-OCH_2CH_3$), 4,75 (dm, J=4 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 5,6 (dd, J=5 és 8 Hz, 1H, C_7H), 7,05 (s, 1H), 7,8 (d, J=8 Hz, 1H), 9,1 (széles s, 1H)
33.	1-metoxi--imino-1--(2-tercier--butoxi--karbonil--amino-tiazol--4-il)-metil	benzil-oxi	allil	1,5 (s, 9H, tercier butil), 2,9 (m, 1H), 3,9 (m, 4H, $-OCH_3$ és C_6H), 4,5 (m, 2H, $-OCH_2CH$), 5,1 (s, 2H, $-CH_2\varnothing$), 5,6 (dd, J=7 és 5 Hz, 1H, C_{7H}), 7,0 (s, 1H), 7,3 (s, 5H, C_6H_5), 7,7 (d, J=7 Hz, 1H)
34.	1-metoxi--imino-1--(2-tritil--amino-tiazol--4-il)-metil	benzil-oxi	allil	1,6 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 3,8 (m, 1H, C_6H), 4,5 (m, 2H), $-OCH_2CH$), 5,1 (m, 2H, $-CH_2\varnothing$), 5,2 (s, 2H, $-CH_2\varnothing$), 6,5 (d, J=8 Hz, 1H), 6,6 (s, 1H)
35.	α-(4-etil--2,3-dioxo--piperazin--1-il-karbonil--amino)-benzil	etoxi	allil	1,3 (t, J=7 Hz, 3H, $-CH_3$), 1,35 (t, J=7 Hz, 3H, $-CH_3$), 1,8 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,8 (m, 1H, C_6H), 4,0 (m, 2H), 4,2 (q, J=7 Hz, 2H, $-OCH_2CH_3$), 4,8 (dm, J=5 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 7,3 (m, 5H, $-C_6H_5$)
36.	1-(difenil--metoxi--imino)-1--(2-tritil--amino-tiazol--4-il)-metil	etoxi	allil	1,3 (t, J=7 Hz, 3H, $-CH_2CH_3$), 2,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H, C_6H), 4,2 (q, J=7 Hz, 2H, $-OCH_2CH_3$), 4,8 (dm, J=5 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 4,95 (d, J=4 Hz, 2H, $-OCH_2CO_2$), 6,75 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,95 (széles s, 1H), 7,3 (s, 25H, $-C_6H_5$), 7,8 (d, J=8 Hz, 1H)
37.	1-benzil-oxi--imino-1--(2-tritil--amino-tiazol--4-il)-metil	etoxi	allil	1,3 (t, J=7 Hz, 3H, $-OCH_2CH_3$) 2,4 (m, 1H), 3,8 (m, 1H, C_6H), 4,15 (q, J=7 Hz, 2H, $-OCH_2CH_3$), 4,7 (dm, J=6 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 5,2 (s, 2H, $-CH_2\varnothing$), 6,35 — (d, J=7 Hz, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,9 (széles s, 1H), 7,2 (s, 15H, C_6H_5), 7,3 (s, 5H, C_6H_5)
38.	1-(p-klór--benzil-oxi--imino)-1--(2-tritil-amino--tiazol-4-il)-metil	etoxi	allil	nincs

Példa száma	R	A'	R_2	Spektrumadatok ^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta)
39.	1-metoxi-imino-1-(2-tercier-butoxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-metil	n-butoxi	allil	0,9 (m, 3H, $-CH_2C\underline{H}_3$), 1,5 (s, 9H, tercier butil), 3,95 (s, 3H, $-OCH_3$), 4,0 (m, 2H, $-OC\underline{H}_2CH_2$), 4,7 (dm, J=5 Hz, 2H, $-OC\underline{H}_2$-CH), 7,05 (s, 1H), 7,25 (d, J=7 Hz, 1H), 8,5 (széles s, 1H)
40.	1-(2-tercier-butoxi-karbonil-amino)-etoxi-imino-1-(2-tritil-amino-tiazol-4-il)-metil	etoxi	allil	1,3 (m, 3H, $-OCH_2C\underline{H}_3$), 1,3 (s, 9H, tercier butil), 3,35 (széles m, 2H, $-OCH_2C\underline{H}_2$), 3,9 (m, 1H, C_6H), 4,15 (m, 2H, $-OC\underline{H}_2CH_3$), 4,3 (m, 2H, $-OC\underline{H}_2CH_2N$), 4,7 (dm, J=6 Hz, 2H, $-OC\underline{H}_2CH$), 4,9 (t, J=7 Hz, 1H, -N<u>H</u>-t-BOC), 5,5 (dd, J=4 és 8 Hz, 1H, C_7H), 6,55 (s, 1H), 6,9 (széles s, 1H), 7,2 (s, 15H, C_6H_5), 8,1 (széles d, J=8 Hz, 1H)

41. példa

7β-(2-Fenil-2-amino-acetil-amino)-3-metoxi--karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav

A cím szerinti vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a 25. példában leírt módon előállított, az aminocsoportján tercier-butoxi-karbonil-csoporttal védett tercier-butil-észterről a védőcsoportokat lehasítjuk. E célra az alábbi három módszert használjuk:

A) módszer

Védőcsoport-lehasítás trimetil-szilil-jodiddal

82 mg (0,155 mmól), az aminocsoportján védett észter frissen desztillált kloroformmal készült, száraz oldatához nitrogénatmoszférában, egy fecskendő segítségével hozzáadunk 66,6 mg (0,333 mmól) trimetil-szilil-jodidot, és az elegyet 2 órán át keverjük. A reakcióelegy egy kis részletével végzett vékonyréteg- kromatográfiás vizsgálat egy fő foltot mutat. Ezután a reakcióelegyet átvisszük egy másik lombikba, amely 45 µl (1,0 mmól) metil-alkohol, 54 µl (0,666 mmól) piridin és diklór-metán 0 °C hőmérsékletre hűtött elegyét tartalmazza. Dietil-éter hozzáadására a termék kicsapódik. A kapott szuszpenziót betöltjük egy centrifugacsőbe és centrifugáljuk. A felülúszó oldatot leöntjük, és a szilárd anyagot feloldjuk a szükséges legkisebb mennyiségű metil-alkoholban. Az oldathoz újra dietil-étert adunk, ekkor a termék ismét kiválik. A centrifugálást és az oldat leöntését még kétszer megismételve, világossárga színű, szilárd anyag formájában kapjuk a terméket. Ezt a terméket feloldjuk metil-alkoholban, hozzáadunk 20 ml acetonitrilt, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A metil-alkohol és acetonitril elegyével végzett oldást és az oldószer ledesztillálását négyszer megismételjük, ily módon világossárga színű, szilárd anyag formájában 32 mg (hozam: 56%) cím szerinti vegyületet kapunk.

B) módszer

Védőcsoport-lehasítás hangyasavval

5,5 mg (0,0104 mmól), a 25. példában leírt módon előállított, az aminocsoportján tercier-butoxi-karbonil-csoporttal védett tercier-butil-észtert összekeverünk 1 ml 98%-os hangyasavval, és az elegyet körülbelül 5 órán át keverjük. A reakcióelegy vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata lényegében egy foltot mutat, és a kromatogramon nincs a kiindulási anyagnak megfelelő folt. Ekkor az oldószert csökkentett nyomáson, 30 °C hőmérsékleten ledesztilláljuk, míg körülbelül 0,25 ml térfogatú maradékot nem kapunk. E maradékhoz dietil-étert adunk, ennek hatására a termék szilárd anyag formájában kiválik. Az elegyet ultrahanggal kezeljük, majd átvisszük egy centrifugacsőbe, dietil-éterrel átöblítjük, és centrifugáljuk. A felülúszó oldatot leöntjük, és a szilárd anyagot feloldjuk a szükséges legkisebb mennyiségű etil-alkoholban. Az oldathoz újra dietil-étert adunk, ekkor szilárd kiválást észlelünk, ezután az elegyet centrifugáljuk. Ezt az eljárást háromszor megismételjük, majd a szilárd anyagot metil-alkohollal átvisszük egy 25 ml térfogatú lombikba, és az oldószert ismét ledesztilláljuk. A maradékhoz acetonitrilt adunk, és ezt az oldószert is csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ezt a műveletet 12–12 ml acetonitril alkalmazásával négyszer megismételjük. Ily módon 2,4 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

C) módszer

A B) módszerben leírtak szerint járunk el, a hasítást hangyasavval végezzük, azzal az eltéréssel, hogy az aminocsoportján védett észter és a hangyasav elegyét 7,5 órán át reagáltatjuk. Ily módon 105 mg (0,1983 mmól), az aminocsoportján védett tercier-butil-észterből kiindulva 40 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely az izokratikus (nem gradiens elúciós) nagyfelbontású folyadékkromatográfiás vizsgálat szerint 65%-os tisztaságú.

42. példa

7β-(2-Fenil-2-allil-oxi-karbonil-amino-acetil--amino)-3-metoxi-kabonil-1-karba-3-cefem-4--karbonsav-allil-észter

433 mg (1,1383 mmól), a 24. példában leírt módon előállított 3β-tercier-butoxi-karbonil-amino-3-metoxi-karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-allil-észtert feloldunk körülbelül 8 ml izopropil-alkoholban, és hozzáadunk 223 mg (1,1724 mmól) p-toluolszulfonsav-monohidrátot. Az elegyet mindaddig rázogatjuk, míg az oldatlan részek fel nem oldódnak, és az oldószert egy forgó rendszerű desztilláló készüléken, 45 °C hőmérsékleten ledesztilláljuk. A maradékot újra feloldjuk izopropil-alkoholban, és az oldószert ismét 45 °C hőmérsékleten ledesztilláljuk. Ezt az újraoldási és desztillálási eljárást ötször megismételjük, ily módon a 7β-amino-allil-észtert szilárd anyag formájában kapjuk. Ezt a terméket feloldjuk 10 ml kloroformban, és az oldatot 40 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és 80 ml kloroform elegyére öntjük. A vizes részt elválasztjuk, és kétszer 50 ml kloroformmal kirázzuk. Ezeket a kloroformos részeket egyesítjük az eredeti szerves résszel, magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon sárga színű olaj formájában 300 mg észtert kapunk. E termék vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata egy foltot mutat.

A fenti módon kapott észtert feloldjuk körülbelül 2–3 ml kloroformban, az oldathoz hozzáadunk 281 mg (1,1952 mmól) 2-fenil-2-allil-oxi-karbonil-amino-ecetsavat és 0,153 ml (1,8845 mmól) piridint, és az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután hozzáadunk 0,117 ml (1,26 mmól) foszfor-oxi-kloridot, és a reakcióelegyet 30–40 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 100 ml etil-acetátba öntjük, és az oldatot kétszer 45 ml 1 normál sósavval, utána kétszer 45 ml telített, vizes nátrium-hidrogén- karbonát-oldattal, és végül 50 ml telített nátrium-klorid- oldattal mossuk. Az oldatot magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon majdnem fehér színű, szilárd anyag formájában kapjuk a terméket. E szilárd anyag vékonyréteg- kromatográfiás vizsgálata egy fő foltot, valamint egy kisebb R_f-értékű mellékfoltot mutat. A szilárd anyagot 20 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 45:55 arányú elegyét használjuk. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat szerint a kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ily módon fehér színű, szilárd anyag formájában 266 mg (hozam: 47%) cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 3,6 (s, 3H, $CO_2C\underline{H}_3$), 3,8 (m, 1H, C_6H), 4,5 és 4,7 (d, J=6 Hz, 4H, mindkét -$C\underline{H}_2$-CH=CH_2), 5,6–6,1 (m, 2H, mindkét -CH_2-C$\underline{H}$=CH_2), 6,1 (d, J=6 Hz, 1H, amid H) és 7,2 (m, 6H, amid H + fenil H).

43. példa

7β-(2-Fenil-2-amino-acetil-amino)-3-metoxi--karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav

266 mg (0,5346 mmól), a fenti 20. példában leírt módon előállított, védett allil-észter körülbelül 3 ml acetonitril és 1 ml dietil-éter elegyével készült oldatához hozzáadunk 28 mg (0,1069 mmól) trifenil-foszfint, és 5,25 mg (0,0214 mmól) palládium-diacetátot, és az elegyet 10–15 percig 0 °C hőmérsékleten keverjük. Utána hozzáadunk 318,9 mg (1,099 mmól) tri-(n-butil)-ón-hidridet, és a reakcióelegyet 20–30 percig keverjük, miközben szobahőmérsékletre melegszik. Ezután egy mikrofecskendő segítségével hozzáadunk 1,6 µl tömény sósavat, ennek hatására a termék fehér színű, szilárd anyag formájában kiválik az elegyből. Utána hozzáadunk 2 ml acetonitrilt és 2 ml dietil-étert, és a meghígított elegyet átvisszük egy centrifugacsőbe. Centrifugálás után a felülúszó oldatot leöntjük, és a fehér színű, szilárd anyagot az alábbi módon tisztítjuk. A szilárd anyaghoz hozzáadjuk először 12,5 ml acetonitril és 12,5 ml dietil-éter elegyét, és az elegyet centrifugáljuk. Ezt a műveletet még kétszer megismételjük, majd utána 25 ml dietil-éter alkalmazásával a műveletet további háromszor elvégezzük. A kapott szilárd terméket csökkentett nyomáson, szobahőmérsékleten megszárítjuk, ily módon majdnem fehér színű, szilárd anyag formájában 165 mg (hozam: 82,65%) cím szerinti vegyületet kapunk.

A fent leírt módon kapott terméket a következőképpen tisztítjuk meg: egy 15 ml térfogatú centrifugacsőbe bemérünk 123,5 mg (0,3307 mmól) terméket, és hozzáadunk 3 ml acetonitrilt. Ezután 1 normál sósavat pipettázunk hozzá, és az elegyet mindaddig rázogatjuk, míg a szilárd anyag legnagyobb része fel nem oldódik. Ezután az elegyet centrifugáljuk, a tiszta felülúszó oldatot elkülönítjük a nem kívánt szilárd csapadéktól, és acetonitrillel átmossuk egy másik centrifugacsőbe. A tiszta oldatot 1,5 normál ammónium-hidroxid-oldattal körülbelül pH=4,5-re állítjuk. Ennek hatására az oldatból egy tiszta olaj válik le, ezt követően az anyalúgot pipettával átvisszük egy másik centrifugacsőbe. Az olajhoz hozzáadunk 7 ml acetonitrilt, ennek hatására az olaj megszilárdul. A szilárd anyagot kétszer 8 ml acetonitrillel mossuk, centrifugáljuk, és a mosófolyadékokat hozzáadjuk az anyalúghoz. Az anyalúgból a termék második generációja válik ki. Az első generációt 8 ml dietil-éterrel mossuk, centrifugáljuk, és a dietil-éteres oldatot leöntjük. A szilárd terméket szárítószekrényben, csökkentett nyomáson, szobahőmérsékleten megszárítjuk, ily módon fehér színű, szilárd anyag formájában, első generációként 92,3 mg terméket kapunk. Ez az első generáció a nagyfelbontású folyadékkromatográfiás vizsgálat szerint 87%-os tisztaságú. A második generációs terméket ugyanígy kimossuk, centrifugáljuk és szárítószekrényben, csökkentett nyomáson, szobahőmérsékleten megszárítjuk. Ily módon fehér színű, szilárd anyag formájában 13 mg terméket kapunk, amely a nagyfelbontású folyadékkromatográfiás vizsgálat szerint 97%-os tisztaságú. Hasonló módon, harmadik generációként további 5 mg terméket kapunk. Az első és harmadik generációt egyesítjük, és a fent leírt módon kimossuk, ily módon a termék alábbi három generációját kapjuk:

első generáció: 84,5 mg (tisztasága: 93%);
második generáció: 13 mg (tisztasága: 98%) és
harmadik generáció: 6,0 mg (tisztasága: 95%).

A fent leírt módon kapott három generáció tisztaságát izokratikus nagyfelbontású folyadékkromatográfiás módszerrel határozzuk meg.

A tisztított termék spektrumadatai a következők:

^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, D_2O, delta): 1,05, 1,7, 2,2 és 2,6 (m, 4H, C_1H és C_2H), 3,7 (s, 3H, $CO_2C\underline{H}_3$), 3,95 (m, 1H, C_6H), 5,2 (s, 1H, fenil-C<u>H</u>-NH_3^+), 5,4 (d, J=6 Hz, 1H, C_7H) és 7,6 (m, 5H, fenil H).

Tömegspektrum (gyorsatom-ütköztetéses módszer): $(M^+ + 1)$: 374; $(M^+ - OCH_3)$: 342.

IR-spektrum (KBr): 1771 cm^{-1}, β-laktám- karbonil.

44. példa

7β-tercier-Butoxi-karbonil-amino-3-acetil-1--karba-3-cefem-4-karbonsav-tercier-butil-észter

1,082 g (3,18 mmól) 3β-tercier-butoxi-karbonil-amino-4-(2-jód-etil)-azetidinon 9 ml tetrahidrofuránnal készült, száraz oldatához -78 °C hőmérsékleten hozzáadunk 3,08 ml (3,08 mmól) bisz(trimetil-szilil)-lítium-amidot, és az elegyet 15–20 percig keverjük. Utána egy zárt csövön keresztül, néhány perc alatt az elegyhez hozzáadjuk 950 mg (3,23 mmól), a 4. példában leírt módon előállított 3-fenil-szulfinil-4-oxo-pent-2-énsav-tercier-butil-észter 6 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült, és -78 °C hőmérsékletre lehűtött oldatát. A reakcióelegyet körülbelül 15 percig keverjük, majd hozzáadunk 2,7 ml 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinont, és hagyjuk az elegyet körülbelül 2 óra alatt szobahőmérsékletre melegedni. A reakcióelegyet körülbelül másfél órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 40 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldat és 100 ml etil-acetát elegyére öntjük. A szerves részt elválasztjuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon sárga színű olajos terméket kapunk. Ehhez az olajhoz hozzáadunk 100 ml toluolt, és az elegyet a reagálatlan szulfoxidok elbontása céljából 5 percig forraljuk. Utána az oldószert egy forgó rendszerű desztilláló készülékben ledesztilláljuk, ily módon barnás színű olaj formájában kapjuk a terméket. Ezt az olajat 80 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 40:60 arányú elegyét használjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékként kapott habos anyagot feloldjuk 80 ml hexán és 2 ml dietil-éter forró elegyében, majd az oldatot éjszakán át hűtjük. Ennek során a termék kikristályosodik az oldatból, ily módon fehér színű, kristályos anyag formájában 186 mg (hozam: 15,9%) cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,4 (s, 9H, tercier butil) 1,5 (s, 9H, tercier-butil), 2,3 (s, 3H, -$COC\underline{H}_3$), 3,8 (dm, J=11 Hz, 1H, C_6H), 5,1 (m, 2H, C_7 és amid H).

45. példa

7β-tercier-Butoxi-karbonil-amino-3-etoxi-karbonil-1- karba-3-cefem-4-karbonsav-allil-észter

A cím szerinti vegyületet a 24. példában leírt módon eljárva állítjuk elő, oly módon, hogy 1,13 g (3,3235 mmól) 3β-tercier-butoxi-karbonil-amino-4-(2-jód-etil)-azetidinont vízmentes tetrahidrofuránban 1,035 g, a 3. példában leírt módon előállított 2-fenil-szulfinil-maleinsav-1-etil-észter-4-allil-észterrel reagáltatunk. A barnás színű olaj formájában kapott nyersterméket 75 g szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként etil-acetát és hexán 30:70 arányú elegyét használjuk. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat szerint a cím szerinti vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott 410 mg súlyú habos anyagot feloldjuk 80 ml hexán és 3 ml dietil-éter forró elegyében, majd az oldatot éjszakán át hűtőszekrényben tartjuk. Ennek során a termék kikristályosodik, ily módon 285 mg (hozam: 22%) cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,3 (t, J=7 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1,4 (s, 9H, tercierbutil), 3,9 (dm, J=11 Hz, 1H, C_6H), 4,2 (q, J=7 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 4,8 (m, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH{=}CH_2$), és 5,8–6,2 (m, 1H, CO_2CH_2-C<u>H</u>=CH_2).

Tömegspektrum (M^+): 394, $(M^+ - C_4H_8)$: 338.

IR-spektrum ($CHCl_3$): 1782 cm^{-1}, β-laktám-karbonil.

Elemanalízis a $C_{19}H_{29}N_2O_7$ képlet alapján:

számított	talált
C: 57,86%	C: 57,61%
H: 6,64%	H: 6,71%
N: 7,10%	N: 6,86%

46. példa

7β-(2-Fenil-2-allil-oxi-karbonil-amino-acetil--amino)-3-etoxi-karbonil-1-karba-3-cefem-4--karbonsav-allil-észter

272 mg (0,6897 mmól), a 23. példában leírt módon előállított, az aminocsoportján tercier-butoxi-karbonil-csoporttal védett allil-észterről az aminvédőcsoportot etil-alkoholban, 45 °C hőmérsékleten p-toluolszulfonsav-monohidrát segítségével lehasítjuk, és így 203 mg 7β-amino-3-etoxi-karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-allil-észtert kapunk. Ezt az észtert az alábbi módon acilezzük: 203 mg (0,6897 mmól) észtert feloldunk 2–3 ml diklór-metánban, és az oldatot 0 °C hőmérsékletre hűtjük. A lehűtött oldathoz hozzáadunk 170,4 mg (0,7242 mmól) N-allil-oxi-karbonil-fenil-glicint, 0,092 ml (1,142 mmól) piridint és 0,071 ml (0,7587 mmól) foszfor-oxi-kloridot, majd az oldatot körülbelül 30–40 percig hűtés közben keverjük. Az elegy vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata egy fő foltot (a termék foltját), valamint egy mellékfoltot mutat. A reakcióelegyet 80 ml etil-acetát és 40 ml 1 normál sósav elegyére öntjük, a szerves részt elválasztjuk, és először egyszer 40 ml 1 normál sósavval, utána kétszer 40 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, és végül 40 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A terméket tartalmazó szerves részt magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon olajos, szilárd anyag formájában 300 mg terméket

kapunk. Ezt a terméket 25 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 40:60 arányú elegyét használjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon fehér színű, szilárd anyag formájában 211 mg (hozam: 60%) cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,2 (t, J=7 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 3,8 (dm, J=11 Hz, 1H, C_6H), 4,2 (q, J=7 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 4,6 és 4,8 (dm, J=9 Hz, 4H, $CO_2C\underline{H}_2CH{=}CH_2$), 6,9 (széles d, J=7 Hz, 1H, amid H) és 7,3 (s, 5H, fenil H).

47. példa

7β-(2-Fenil-2-amino-acetil-amino)-3-etoxi--karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav

199,2 mg (0,3894 mmól), a fenti 46. példában leírt módon előállított, az aminocsoporton allil-oxi-karbonil-csoporttal védett allil-észter 5 ml vízmentes acetonitril és 2 ml dietil-éter elegyével készült oldatához hozzáadjuk 20,4 mg (0,07788 mmól) trifenil-foszfin és 3,82 mg (0,015576 mmól) palládium-diacetát elegyét, és az elegyet körülbelül 20–25 percig keverjük. Utána a reakcióelegyet körülbelül 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és a lehűtött elegyhez egy fecskendő segítségével hozzáadunk 233 mg (0,8005 mmól) tri-(n-butil)-ón-hidridet. Ezután hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni, és további, körülbelül 20 percig keverjük. Ezután egy fecskendő segítségével, keverés közben lassan hozzáadunk 0,0667 ml tömény (12 normál) sósavat. Ennek hatására a sárgás színű, opálos oldatból a termék finom eloszlású, fehér csapadék formájában kiválik. Az elegyet néhány percig erélyesen keverjük, majd acetonitril és dietil-éter 1:1 arányú elegyének néhány ml-nyi mennyiségével átvisszük egy 40 ml térfogatú centrifugacsőbe. Az elegyet centrifugáljuk, és az anyalúgot leöntjük. A szilárd terméket 12,5 ml acetonitril és 12,5 ml dietil-éter elegyével mossuk, az elegyet centrifugáljuk, és a felülúszó oldatot leöntjük. Ezt a műveletet még kétszer megismételjük, majd 25 ml dietil-éter alkalmazásával további háromszor újra elvégezzük. A kimosott szilárd anyagot szárítószekrényben, csökkentett nyomáson, szobahőmérsékleten megszárítjuk, ily módon 144 mg kimosott, cím szerinti vegyületet kapunk.

Ezt a terméket a következőképpen kristályosítjuk át. A 144 mg súlyú terméket beletesszük egy 40 ml térfogatú centrifugacsőbe, és hozzáadunk 3,3 ml acetonitrilt. Utána hozzápipettázunk 1 egyenértéknyi mennyiségű 1 normál sósavat, és a csövet mindaddig rázogatjuk, míg a szilárd anyag legnagyobb része fel nem oldódik. Az oldatlanul maradt barnás színű, szilárd anyagot kicentrifugáljuk, és a felülúszó oldatot átviszszük egy másik, 15 ml térfogatú centrifugacsőbe. Ezután rázogatás közben, cseppenként pH=4–4,5-ig ammónium-hidroxid-oldatot adunk az elegyhez. Ennek hatására az oldatból fehér színű termék kristályosodik ki, az elegyet ezután centrifugáljuk, és az anyalúgot leöntjük. A szilárd anyagot háromszor 7 ml acetonitrillel, majd egyszer 7 ml dietil-éterrel mossuk, minden mosás után az elegyet centrifugáljuk, és a mosófolyadékot hozzáöntjük az anyalúghoz. A kimosott anyagot, a termék első generációját szárítószekrényben, csökkentett nyomáson, szobahőmérsékleten megszárítjuk, ily módon 119,8 mg cím szerinti vegyületet kapunk. A mosófolyadékokat az anyalúghoz adva, a termék egy második generációja válik ki az oldatból. A második generációt a fent leírt módon kimossuk és centrifugáljuk, ily módon további 16,6 mg cím szerinti vegyületet kapunk. A teljes hozam: 136,4 mg. A nagyfelbontású folyadékkromatográfiás vizsgálat szerint mindkét generáció tisztasága nagyobb mint 97%.

^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, D_2O, delta): 1,25 (t, J=7 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1,0, 1,7, 2,15 és 2,55 (m, 4H, C_1H és C_2H), 3,95 (m, 1H, C_6H), 4,2 (q, J=7 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 5,2 (s, 1H, fenil-C<u>H</u>-NH_3^+), 5,4 (d, J=6 Hz, 1H, C_7H), 7,55 (m, 5H, fenil H).

48. példa

7β-[2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino--acetamido]-3-acetil-1-karba(detia)-3-cefem-4--karbonsav

60 mg (0,1647 mmól) 7β-(tercier-butoxi-karbonil-amino)-3-acetil-1-karba(detia)-3-cefem-4-karbonsav-allil-észter körülbelül 5 ml etil-alkohollal készült oldatához hozzáadunk 32 mg (0,1679 mmól) p-toluolszulfonsav-monohidrátot, és az elegyről az oldószert egy forgó rendszerű desztilláló készülékben, 45 °C hőmérsékleten ledesztilláljuk. Amikor az elegy vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata (futtató elegy: metil-alkohol és etil-acetát 10:90 arányú elegye) csak egy új foltot mutat, akkor a maradékhoz hozzáadunk 6 ml toluolt, és az oldószert ledesztilláljuk, majd ezt a műveletet megismételjük. A kapott terméket, a 7β-amino-3-acetil-1-karba(detia)-3-cefem-4-karbonsav-allil-észter-p-toluolszulfonsavas sót 3 ml dietil-éterrel eldörzsöljük, majd csökkentett nyomáson megszárítjuk. Ily módon 71,5 mg terméket kapunk.

78,2 mg (0,274 mmól) 2-(2-allil-oxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-ecetsav 2 ml diklór-metánnal készült oldatát 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadunk 48,1 mg (0,274 mmól) 2-klór-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazint és 0,274 mmól N-metil-morfolint. Az elegyet 1 órán át keverjük, majd hozzáadunk további egy egyenértéknyi mennyiségű (0,274 mmól) N-metil-morfolint, és utána hozzáadjuk a fent leírt módon előállított 7β-amino-3-acetil-1-karba(detia)-3-cefem-4-karbonsav-allil-észter-p-toluolszulfonsavas só 1 ml diklór-metánnal készült oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 20 órán át keverjük. Utána 75 ml etil-acetát és 40 ml 1 normál sósav elegyére öntjük, a szerves részt elválasztjuk, és először 40 ml 1 normál sósavval, utána kétszer 35 ml vízzel, végül kétszer 35 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Ezután a szerves részt magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert ledesztilláljuk. A maradékként kapott olajos, szilárd anyagot (súlya: 150 mg) 10 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 60:40 térfogatarányú elegyét használjuk. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat szerint a terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az oldószert le-

desztilláljuk. Ily módon 70 mg N-acilezett terméket, 7β-[2-(2-allil-oxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-acetil-1-karba(detia)-3-cefem-4-karbonsav-allil-észtert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 2,3 (3H, s, acetil CH_3), 5,2–5,5 (4H, m, $-CH_2-CH=C\underline{H}_2$), 5,6–6,2 (3H, m, $-\overline{CH}-C\underline{H}=CH_2$ és C_7H), 4,7 (4H, m, $-CH_2-CH=CH_2$), 4,0 (4H, m, $=N-OCH_3$ és C_8H), 7,0 (1H, s, tiazol H), 8,0 (1H, d, J=7 Hz, amid H), 9,9 (1H, széles s, amid H).

51 mg (0,096 mmól), az előző bekezdésben leírt módon kapott, kétszeresen védett 3-acetil-1-karba-3-cefem-származék 1 ml diklór-metán és 1 ml dietil-éter elegyével készült oldatához hozzáadunk 9,95 mg (0,38 mmól) trifenil-foszfint és 1,18 mg (0,005 mmól) palládium-diacetátot, és az elegyet körülbelül 15–20 percig keverjük. Ezután 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és egy fecskendő segítségével hozzáadunk 0,1968 mmól tri-(n-butil)-ón-hidridet. Utána hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni, és körülbelül 45 percig keverjük. Ezután egy fecskendő segítségével hozzáadunk 16,4 µl tömény sósavat, ennek hatására finom eloszlású csapadék válik ki az elegyből. Ezt követően a megsavanyított elegyhez körülbelül 8 ml dietil-étert adunk, majd átvisszük egy 15 ml térfogatú centrifugacsőbe és centrifugáljuk. A felülúszó oldatot leöntjük, a szilárd anyaghoz hozzáadunk 8 ml tiszta dietil-étert, és az elegyet újra centrifugáljuk. Ezt a műveletet még háromszor megismételjük, majd a szilárd anyagot csökkentett nyomáson megszárítjuk. Ily módon 35 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek tisztasága a nagyfelbontású folyadékkromatográfiás vizsgálat szerint nagyobb mint 95%.

^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, C_2O, delta): 1,6, 2,2, 2,4 és 2,8 (4H, m, C_1H és C_2H), 2,1 (3H, széles s, acetil $C\underline{H}_3$), 4,0 (4H, m, $=N-O-C\underline{H}_3$ és C_8H), 5,6 (1H, d, J=5 Hz, C_7H), 7,05 (1H, s, tiazol H).

IR-spektrum (KBr): 1778 cm^{-1} (β-laktám- karbonil).

Tömegspektrum (M^+): 407.

49. példa

7β-(D-Fenil-glicil-amino)-3-etoxi-karbonil-1--karba(1-detia)-3-cefem-4-karbonsav-pivaloil-oxi--metil-észter-hidroklorid

250 mg (0,474 mmól) 7β-[D-α-(tercier-butoxi-karbonil-amino)-fenil-acetil-amino]-3-etoxi-karbonil-1-karba(1-detia)-3-cefem-4-karbonsav-allil-észter 3 ml acetonitril és 2 ml dietil-éter elegyével készült oldatához hozzáadunk 25 mg (0,095 mmól) trifenil-foszfint és 5,8 mg (0,0237 mmól) palládium-diacetátot, és az elegyet körülbelül 20 percig keverjük. Utána 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadunk 0,134 ml (0,49 mmól) tri-(n-butil)-ón-hidridet. Utána a hűtőfürdőt eltávolítjuk, és keverés közben hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni. Ezután hozzáadunk 1 egyenértéknyi mennyiségű (0,498 ml) 1 normál sósavat, ennek hatására a termék, a 7β-[D-α-(tercier-butoxi-karbonil-amino)-fenil-acetil-amino]-3-etoxi-karbonil-1-karba(1-detia)-3-cefem-4-karbonsav fehér színű, szilárd anyag formájában kiválik az elegyből. A csapadékos elegyet 10 ml dietil-éterrel hígítva további csapadékkiválást észlelünk. A terméket centrifugálással elkülönítjük, dietil-éter és hexán elegyével kimossuk és megszárítjuk. Ily módon 200 mg (hozam: 86,6%) terméket kapunk.

200 mg (0,410 mmól), az előző bekezdésben leírt módon kapott terméket feloldunk 3 ml dimetil-formamidban, és az oldathoz hozzáadunk 300 mg (1,23 mmól) pivaloil-oxi-metil-jodidot és 130 mg (0,144 mmól, 0,144 ml) N-metil-morfolint. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 50 ml etil-acetát és 30 ml 1 normál sósav elegyére öntjük. A szerves részt elválasztjuk, és először kétszer 25 ml 1 normál sósavval, majd egyszer 30 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Ezután a szerves részt magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert ledesztilláljuk. Így 240 mg nyers pivaloil-oxi-metil-észtert kapunk. Ezt a nyersterméket 20 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 40:60 térfogatarányú elegyét használjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon 155 mg (hozam: 63%) pivaloil-oxi-metil-észtert kapunk.

A pivaloil-oxi-metil-észtert hozzáadjuk 2 ml trifluor-ecetsav és 2 ml diklór-metán elegyéhez, és az oldatot 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot dietil-éterben feloldjuk. A termék kiválása után a dietil-éteres oldatot leöntjük, és a szilárd anyagot kloroform és víz elegyéhez adjuk. Az elegy pH-ját foszfátpufferoldattal 7-re állítjuk, a kloroformos részt elválasztjuk, és nátrium-szulfáton megszárítjuk. A megszárított kloroformos oldatról az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk dietil-éterben. Az oldathoz dietil-éteres sósavoldatot adunk mindaddig, míg a só teljesen ki nem válik. Ezt a sót centrifugálás útján elkülönítjük és kimossuk, majd diklór-metánban oldjuk, és hexán hozzáadásával kikristályosítjuk. Az átkristályosított sót dietil-éterrel mossuk és megszárítjuk. Ily módon majdnem fehér színű, szilárd anyag formájában 70 mg (hozam: 62%) cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (360 MHz, CD_3CN, delta): 1,2 (s, 9H, t-C_4H_9), 3,85 (m, 1H, C_8H), 4,1 (m, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 5,8 (s, 2H, $-C\underline{H}_2OC(O)$-tercier-butil), 7,4–7,6 (m, 5H, C_6H_5H).

IR-spektrum (KBr): 1783 cm^{-1} (β-laktám- karbonil).

Térdeszorpciós tömegspektrum: M^+ (-HCl): 501, M^+ +1 (-HCl): 502.

50–86. példa

A tercier-butil-észter-csoportokat a 42. példában leírt módon, az allil-észter-csoportokat és az allil-oxi-karbonil-védőcsoportokat a 44. példában leírt módon eltávolítva, továbbá a biológiai körülmények között elhidrolizáló észtereket a 49. példában leírt módon előállítva kapjuk az alábbi táblázatban felsorolt, (Ic) általános képletű vegyületeket.

Példa száma	R	R_2	A	Spektrumadatok
50.	1-metoxi-imino-1-(2-tercier-butoxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-metil	2-oxo-5-metil-1,3-dioxol-4-én-4-il-metil	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,25 (t, J=7 Hz, 3H, $-CH_2C\underline{H}_3$), 1,5 (s, 9H, t-butil), 2,2 (s, 3H, $=C-C\underline{H}_3$), 2,9 (m, 1H), 4,0 (m, 4H, $-OCH_3$ és C_6H), 4,15 (q, J=7 Hz, 2H, $-C\underline{H}_2CH_3$), 5,0 (s, 2H, $-OCH_2C=$), 5,5 (dd, J=5 és 6 Hz, 1H, C_7H), 7,15 (s, 1H), 7,35 (d, J=7 Hz, 1H), 8,8 (széles s, 1H)
51.	1-metoxi-imino-1-(2-tercier-butoxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-metil	acetoxi-etil	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,25+1,3 (t, J=7 Hz, 3H, $-CH_2C\underline{H}_3$), 1,5 (m, 12H, t-butil és $O_2CHC\underline{H}_3$), 2,05 és 2,1 (s, 3H, $-O_2CC\underline{H}_3$), 2,9 (m, 1H), 4,0 (s, 3H, $-OC\underline{H}_3$), 4,15 és 4,2 (q, J=7 Hz, 2H, $-OC\underline{H}_2CH_3$), 5,6 (m, 1H), 7,55 és 7,65 (d, J=7 Hz, 1H), 9,0 (széles s, 1H)
52.	α-(tercier-butoxi-karbonil-amino)-benzil	2-oxo-5-metil-1,3-dioxol-4-én-4-il-metil	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,2 (t, J=7 Hz, 3H, $-OCH_2C\underline{H}_3$), 1,4 (s, 9H, t-butil), 2,2 (s, 3H, $-C=C\underline{H}_3$), 2,7 (dd, J=4 és 18 Hz, 1H), 3,8 (m, 1H, C_6H), 4,1 (q, J=7 Hz, 2H, $-OC\underline{H}_2CH_3$), 4,95 (s, 2H, $-OCH_2C=$), 5,1 (d, J=7 Hz, 1H), 5,3 (dd, J=5 és 7 Hz, 1H, C_7H), 5,6 (d, J=7, 1H), 6,7 (széles d, J=7 Hz, 1H)
53.	1-metoxi-imino-1-(2-tercier-butoxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-metil	pivaloil-oxi-etil	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,2 (s, 9H, t-butil), 1,25 és 1,3 (t, J=7 Hz, 3H, $-OCH_2C\underline{H}_3$), 1,5 (m, 15H), t-butil és $O_2CHC\underline{H}_3$), 2,9 (m, 1H), 4,0 (m, 4H, $-OCH_3$ és C_6H), 4,2 (széles q, J=7 Hz, 2H, $-OC\underline{H}_2CH_3$), 5,6 (m, 1H, C_7H), 7,0 (m, 2H, vinil H és $O_2C\underline{H}CH_3$), 7,65 és 7,8 (d, J=7 Hz, 1H), 9,2 (széles s, 1H)
54.	1-metoxi-imino-1-(2-tercier-butoxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-metil	1-(izobutil-karbonil-oxi)-izobutil	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,0 [m, 12H, $-CH(C\underline{H}_3)_2$], 1,3 (t, J=7 Hz, 3H, $-CH_2C\underline{H}_3$), 1,5 (s, 9H, t-butil), 2,9 (m, 1H), 3,9 (m, 1H, C_6H), 4,05 (s, 3H, $-OC\underline{H}_3$), 4,2 (széles q, J=7 Hz, 2H, $-C\underline{H}_2CH_3$), 5,55 (m, 1H, C_7H), 6,8 és 6,85 (d, J=3 Hz, 1H, $-O_2C\underline{H}O$), 7,15 és 7,2 (s, 1H), 7,5 és 7,6 (d, J=8 Hz, 1H)
55.	1-metoxi-imino-1-(2-tercier-butoxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-metil	H	benzil-oxi	nincs
56.	1-benzil-oxi-imino-1-(2-tritil-amino-tiazol-4-il)-metil	H	benzil-oxi	nincs
57.	1-metoxi-imino-1-(2-tercier-butoxi-karbonil-amino-tiazol-4-il)-metil	1-(2-n-pentoxi-karbonil-oxi)-etil	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 0,9 (m, 3H), $-CH_2-CH_2-C\underline{H}_3$), 1,25 és 1,3 (t, J=7 Hz, 3H, $-OCH_2C\underline{H}_3$), 1,55 (s, 9H, t-butil), 1,6 (d, J=6 Hz, 3H $-CHC\underline{H}_3$), 2,9 (m, 1H), 4,0 (m, 4H, $-OCH_3$ és C_6H), 4,2 (széles q, J=7 Hz, 2H, $-OC\underline{H}_2CH_3$), 4,8 (m, 1H, $O_2COC\underline{H}CH_3$), 5,6 (m, 1H, C_7H), 6,9 (m, 1H, $O_2CC\underline{H}O$), 7,0 és 7,05 (s, 1H), 7,5 és 7,7 (d, J=8 Hz, 1H), 9,0 (széles s, 1H)

Példa száma	R	R_2	A	Spektrumadatok
58.	1-metoxi-imino-1--(2-tercier-butoxi--karbonil-amino--tiazol-4-il-metoxi	pivaloil-oxi--etil	benzil-oxi	^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,20 (s, 9H, t-butil), 1,4 (t, J=7 Hz, 3H, $-OCH_2CH_3$), 1,5 (m, 12H, t-butil és $CHCH_3$), 2,9 (m, 1H), 4,0 (m, 4H, $-OCH_3$ és C_6H), 4,1 (q, J=7 Hz, 2H, $-OCH_2CH_3$), 5,1 (m, 2H, $-OCH_2Ø$), 5,5 (m, 1H, C_7H), 6,8 (m, 1H, O_2CCHO), 7,05+7,1 (s, 1H), 7,3 (s, 5H, $-C_6H_5$), 7,5 (d, J=7 Hz, 1H)
59.	1-(2-tercier--butoxi-karbonil--amino)-etoxi--imino-1-(2--tercier-butoxi--karbonil-amino--tiazol-4-il)--metil	1-(izobutil--karbonil-oxi)--izobutil	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,0 (m, 12H, $-CHCH_3$), 1,3 (m, 12H, $-CH_2CH_3$ és t- butil), 2,9 (m, 1H), 3,4 (m, 2H, $-CH_2CH_2N$), 3,95 (m, 1H, C_6H), 4,25 (m, 2H, $-CH_2CH_3$), 4,4 (m, 2H, $-OCH_2CH_2N$), 5,0 (m, 1H), 5,6 (m, 1H, C_7H), 6,6 (s, 1H), 6,9 (m, 1H, $-OCHO$), 7,05 (széles s, 1H), 7,3 (s, 15H, C_6H_5), 8,2 (széles s, 1H)
60.	1-(difenil-metoxi--karbonil-oxi-imino)--1-(2-tritil-amino--tiazol-4-il)-metil	H		nincs
61.	1-benzil-oxi--imino-1--(2-tritil--amino-tiazol--4-il)-metil	H	etoxi	nincs
62.	1-(p-klór-benzil--oxi-imino)-1-(2--tritil-amino--tiazol-4-il)--metil	H	etoxi	nincs
63.	1-metoxi-imino--1-(2-tercier--butoxi-karbonil--amino-tiazol-4--il)-metil	H	n-butoxi	nincs
64.	1-(2-tercier--butoxi-karbonil--amino)-etoxi--imino-1-(2--tritil-amino--tiazol-4-il)--metil	H	etoxi	nincs
65.	α-amino-benzil	H	hidroxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, D_2O, delta): 1,05 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,5 (dd, J=4 és 19 Hz, 1H), 3,9 (m, 1H, C_6H), 5,2 (s, 1H), 5,4 (d, J=6 Hz, 1H, C_7H), 7,5 (m, 5H, C_6H_5), IR-spektrum (KBr): 1762 cm^{-1}, β-laktám

Példa száma	R	R_2	A	Spektrumadatok
66.	α-amino-benzil	H	benzil-oxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, D_2O, delta): 1,05 és 1,6, 2,1 és 2,5 (m, 4H, C_1H+C_2H), 3,9 (m, 1H, C_6H), 5,2 (m, 2H, $C\underline{H}_2\varnothing$), 5,4 (d, J=6 Hz, 1H, C_7H), 7,4 (széles s, 5H, $C_6\underline{H}_5$), 7,5 (széles s, 5H, $C_6\underline{H}_5$), IR-spektrum (KBr): 1772 cm^{-1}, (β-laktám), Tömegspektrum (M^++1): 450
67.	1-amino-1--(3-benzo--tienil)-metil	H	metoxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, D_2O, delta): 0,9, 1,45, 2,1 és 2,45 (m, 4H, C_1H és C_2H), 3,7 (s, 3H, -OCH_3), 3,9 (m, 1H, C_6H), 5,45 (d, J=5 Hz, 1H, C_7H), 5,65 (s, 1H), 7,55, 7,9, 7,95 és 8,1 (m, 5H, ArH), IR-spektrum (KBr): 1778 cm^{-1}, (β-laktám), Tömegspektrum (M^++1): 430
68.	α-amino-benzil	H	n-butoxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, D_2O, delta): 0,9, 1,4, 1,6 és 4,1 (tm, m, m, q, J=6 Hz, 3H, 2H, 2H, 2H, $H_3CCH_2CH_2CH_2O$, illetve 1,05, 1,7, 2,15 és 2,55 (m, 4H, C_1H, és C_2H), 3,9 (m, 1H, C_6H), 5,2 (s, 1H), 5,4 (d, J=6 Hz, 1H, C_7H), 7,55 (m, 5H, $C_6\underline{H}_5$), IR-spektrum (KBr): 1776 cm^{-1}, Tömegspektrum (M^++1): 416
69.	α-amino-benzil	H	metil	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, D_2O, delta): 1,06, 1,70, 2,2 és 2,6 (m, 4H, C_1H és C_2H), 2,30 (s, 3H, -$C\underline{H}_3$), 3,95 (m, 1H, C_6H), 5,2 (s, 1H), 5,45 (d, J=6 Hz, 1H, C_7H), 7,5 (széles m, 5H, C_6H_5). IR-spektrum (KBr): 1775 cm^{-1}, (β-laktám), Tömegspektrum (M^++1): 358
70.	1-metoxi-imino--1-(2-amino--tiazol-4-il)--metil	H	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, D_2O, delta): 1,3 (t, J=7 Hz, 3H, -$OCH_2C\underline{H}_3$) 1,6, 2,15, 2,35 és 2,8 (m, 4H, C_1 és C_2), 4,11 (m, 4H, -$OC\underline{H}_3$ és C_6H), 4,2 (q, J=7 Hz, 2H, -$OC\underline{H}_2CH_3$), 5,55 (d, J=5 Hz, 1H, C_7H), 7,1 (s, 1H), IR-spektrum (KBr): 1779 cm^{-1}, (β-laktám), Tömegspektrum (M^+) 438
71.	1-metoxi-imino--1-(2-amino--tiazol-4-il)--metil	2-oxo-5-metil--1,3-dioxol-4--én-4-il-metil-	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,3 (t, J=7 Hz, 3H, -$OCH_2C\underline{H}_3$), 2,2 (s, 3H, =C-$C\underline{H}_3$), 2,9 (m, 1H), 3,95 (m, 4H, -$OC\underline{H}_3$ és C_6H), 4,1 (q, J=7 Hz, 2H, -$OC\underline{H}_2CH_3$), 5,0 (s, 2H, O_2CH_2C=), 5,4 (széles s, 2H), 5,7 (dd, J=5 és 8 Hz, 1H, C_7H), 6,6 (s, 1H), 8,3 (d, J=8 Hz, 1H)

Példa száma	R	R_2	A	Spektrumadatok
72.	1-metoxi-imino--1-(2-amino--tiazol-4-il)--metil	acetoxi-etil	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,25 (széles t, J=7 Hz, 3H, $-CH_2C\underline{H}_3$), 1,5 (d, J=6 Hz, 3H, $-CHC\underline{H}_3$), 2,1 (s, 3H, $-COC\underline{H}_3$), 2,8 (m, 1H), 3,95 (m, 4H, $-OCH_2$ és C_6H), 4,2 (széles q, J=7 Hz, 2H, $-OC\underline{H}_2CH_3$), 5,5 (széles s, 2H), 5,6 (dd, J=5 és 8 Hz, 1H, C_7H), 6,7 (s, 1H, 7,0 (m, 1H, $CO_2C\underline{H}CH_3$), 8,15 és 8,2 (d, J=8 Hz, 1H). IR-spektrum ($CHCl_3$): 1774 cm^{-1}, (β-laktám), Tömegspektrum (M^+): 523
73.	α-amino-benzil	2-oxo-5-metil--1,3-dioxol-4-én--4-il-metil	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,20 (t, J=7 Hz, 3H, $-CH_2C\underline{H}_3$), 2,1 (s, 3H, $=C-C\underline{H}_3$), 2,6 (m, 1H), 3,8 (m, 1H, C_6H), 4,1 (m, 2H, $-C\underline{H}_2CH_3$), 8,6 (széles d, J=8 Hz, 1H) IR-spektrum ($CHCl_3$): 1769 cm^{-1}, (β-laktám), Tömegspektrum (M^+-HCl): 500
74.	1-metoxi-imino--1-(2-amino--tiazol-4-il)--metil	pivaloil-oxi-etil	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,2 (s, 9H, t-butil), 1,25 és 1,3 (t, J=7 Hz, 3H, $-CH_2C\underline{H}_3$), 1,5 és 1,55 (d, J=6 Hz, 3H, $-CHC\underline{H}_3$), 2,8 (m, 1H), 3,95 (m, 4H, $-OC\underline{H}_3$ és C_6H), 4,1 (q, J=7 Hz, 2H, $-OC\underline{H}_2CH_3$), 5,4 (széles s, 1H), 5,6 (dd, J=5 és 8 Hz, 1H, C_7H), 6,6 (s, 1H), 6,9 (m, 1H, $CO_2C\underline{H}CH_3$), 8,1 és 8,15 (d, J=8 Hz, 1H) IR-spektrum (KBr): 1785 cm^{-1}, (β-laktám), Tömegspektrum (M^+): 565
75.	1-metoxi-imino--1-(2-amino--tiazol-4-il)--metil	1-(izobutil--karbonil-oxi)--izobutil	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,0 (m, 12H, $-OCH_2C\underline{H}_3$), 2,85 (dd, J=4 és 18 Hz, 1H), 4,0 (m, 4H, $-OCH_3$ és C_6H), 4,2 (m, 2H, $-OC\underline{H}_2CH_3$), 5,35 (széles s, 2H), 5,65 (m, 1H, C_7H), 6,78 és 6,80 (s, 2H), 6,85 és 6,9 (d, J=6 Hz, 1H, $CO_2C\underline{H}CH_2$), 7,85 (m, 1H) IR-spektrum ($CHCl_3$): 1773 cm^{-1}, (β-laktám), Tömegspektrum (M^+): 593
76.	1-metoxi-imino--1-(2-amino--tiazol-4-il)--metil	H	benzil-oxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, DMSO-d_6, delta): 1,55, 1,9 2,25 és 2,7 (m, 4H, C_1H és C_2H), 3,8 (s, 3H, $-OCH_3$), 3,9 (m, 1H, C_6H), 5,1 (AB, J=12 Hz, 2H, $-C\underline{H}_2Ø$), 5,5 (dd, J=5 és 8 Hz, 1H, C_7H), 6,8 (s, 1H), 7,2 (széles s, 2H), 7,4 (széles s, 5H, C_6H_5), 9,3 (d, J=8 Hz, 1H) IR-spektrum (KBr): 1773 cm^{-1}, (β-laktám), Tömegspektrum (M^++1): 500

Példa száma	R	R_2	A	Spektrumadatok
77.	1-benzil-oxi--imino-1-(2--amino-tiazol-4-il)-metil	H	benzil-oxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, DMSO-d_6, delta): 1,4, 1,6, 2,1 és 2,5 (m, 4H, C_1H és C_2H), 3,85 (m, 1H, C_6H), 5,1 (s, 2H, -CH_2Ø), 5,1 (AB, J=12 Hz, 2H, -CH_2Ø), 6,8 (s, 1H, 7,2 (széles s, 2H), 7,35 (széles m, 10H, C_6H_5), 9,4 (d, J=8 Hz, 1H), 5,5 (dd, J=5 és 8 Hz, 1H, C_7H) IR-spektrum (KBr): 1774 cm^{-1}, (β-laktám), Tömegspektrum (M^++1): 557
78.	1-metoxi--imino-1-(2--amino-tiazol--4-il)-metil	1-(2-n-pentoxi--karbonil--oxi)-etil	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, delta): 0,9 (széles t, J=7 Hz, 3H, -$CH_2CH_2C\underline{H}_3$), 2,2, 2,35 és 2,89 (m, 3H, CHC_2H), 4,0 (m, 4H, -$OC\underline{H}_3$ és C_6H), 4,2 (m, 2H, -$OC\underline{H}_2CH_3$), 4,8 (m, 1H, $O_2COC\underline{H}CC$), 5,4 (széles s, 2H), 5,7 (m, 1H, C_7H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (m, 1H, -$CO_2C\underline{H}O$), 8,0 (széles s, 1H) IR-spektrum ($CHCl_3$): 1772 cm^{-1}, (β-laktám), Tömegspektrum (M^+): 595
79.	α-(4-etil-2,3--dioxo-piperazin--1-il)-karbonil--amino--benzil	H	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, DMSO, delta): 1,1 (m, 3H, -NCH_2-$C\underline{H}_3$), 2,35 (m, 1H), 5,2 (dd, J=5+8 Hz, 1H, C_7H), 5,55 (d, J=9 Hz, 1H), 7,4 (m, 5H, C_6H_5), 9,3 (széles s, 1H), 9,85 (d, J=8 Hz, 1H)
80.	1-metoxi-imino--1-(2-amino--tiazol-4-il)--metil	pivaloil-oxi--etil	benzil-oxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,2 (s, 9H, t-butil), 1,4 (m, 3H, -$CHC\underline{H}_3$), 1,7, 2,2, 2,4 és 2,9 (m, 4H, C_1H és C_2H), 4,0 (m, 4H, -$OC\underline{H}_3$ és C_6H), 5,4 (széles s, 2H), 5,7 (m, 1H, C_7H), 6,8 (s, 1H), 6,9 (m, 1H, $CO_2C\underline{H}O$), 7,4 (széles s, 5H, C_6H_5), 8,0 (m, 1H), 5,2 (m, 2H, $C\underline{H}_2$Ø) Tömegspektrum (M^+): 627
81.	1-(2-amino--etoxi-imino)--1-(2-amino--tiazol-4-il)--metil	1-(izobutil--karbonil-oxi)--izobutil	etoxi	nincs
82.	1-karboxi-metil -imino-1-(2--amino-tiazol--4-il)-metil	H	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, DMSO-d_6, delta): 1,55, 1,95, 2,25 és 2,65 (m, 4H, C_1H és C_2H), 1,2 (t, J=7 Hz, 3H, -$OCH_2C\underline{H}_3$), 3,9 (m, 1H, C_6H), 4,1 (q, J=7 Hz, 2H, -$OC\underline{H}_2CH_3$), 4,6 (s, 2H), $OC\underline{H}_2CO_2$), 5,55 (dd, J=5 Hz, 8, 1H, C_7H), 6,8 (s, 1H), 7,2 (széles s, 2H), 9,4 (d, J=8 Hz, 1H) IR-spektrum (KBr): 1778 cm^{-1}, (β-laktám), Tömegspektrum (M^++1): 482

Példa száma	R	R_2	A	Spektrumadatok
83.	1-benzil-oxi--imino-1-(2--amino-tiazol--4-il)-metil	H3	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, DMSO-d_6, delta): 1,2 (t, J=7 Hz, 3H, -$CH_2\underline{CH_3}$), 1,45, 1,65, 2,1, 2,45 (m, 4H, C_1H és C_2H), 3,8 (m, 1H, C_6H), 4,1 (m, 2H, -$OC\underline{H_2}CH_3$), 5,15 (s, 2H, -$C\underline{H_2}Ø$), 5,4 (dd, J=5 és 8 Hz, 1H, C_7H), 6,8 (s, 1H), 7,2 (széles s, 2H), 7,3 (m, 5H, $C_6\underline{H_5}$), 9,4 (d, J=8 Hz, 1H) IR-spektrum (KBr): 1769 cm^{-1}, (β-laktám)
84.	1-(p-klór-benzil--oxi-imino)-1-(2--amino-tiazol--4-il)-metil	H	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, DMSO-d_6, delta): 1,2 (t, J=7 Hz, 3H, -$OCH_2\underline{CH_3}$), 1,4, 1,65 2,15 és 2,5 (m, 4H, C_1H és C_2H), 3,86 (m, 1H, C_6H), 4,1 (q, J=7 Hz, 2H, -$OC\underline{H_2}CH_3$), 5,15 (s, 2H, -$C\underline{H_2}Ar$), 5,5 (dd, J=5 és 9 Hz, 1H, C_7H), 6,8 (s, 1H), 7,2 (széles s, 1H), 7,4 (széles s, 4H, $C_6\underline{H_4}$), 9,4 (d, J=9 Hz, 1H) IR-spektrum (KBr): 1773 cm^{-1}, (β-laktám), Tömegspektrum (M^+): 548
85.	1-metoxi-imino--1-(2-amino--tiazol-4-il)--metil	H	n-butoxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, DMSO-d_6, delta): 0,85 t, J=7 Hz, 3H, -$CCC\underline{H_3}$), 1,35 (m, 2H, $CC\underline{H_2}CH_3$), 1,55 (m, 2H, -$CC\underline{H_2}CC$), 1,55, 1,85, 2,2 és 2,6 (m, 4H, C_1H és C_2H), 3,8 (m, 4H, OCH_3 és C_6H), 4,0 (m, 2H, -$OC\underline{H_2}CCC$), 5,4 (dd, J=5 és 8 Hz, 1H, C_7H), 6,85 (s, 1H), 7,2 (s, 2H), 9,3 (d, J=8 Hz, 1H) Tömegspektrum (M^++1): 446
86.	1-(2-amino-etoxi--imino)-1-(2--amino-tiazol--4-il)-metil	H	etoxi	^{1}H-NMR-spektrum (300 MHz, DMSO-d_6, delta): 1,15 (m, 3H, -$OCH_2\underline{CH_3}$) 1,5, 1,9, 2,15 és 2,7 (m, 4H, C_1H és C_2H), 3,9 (m, 1H, C_6H), 4,05 (m, 2H, -$OC\underline{H_2}CH_3$), 4,25 (m, 2H, -$OC\underline{H_2}CH_3$), 3,15 (m, 2H, -$OCH_2C\underline{H_2}N$), 5,5 (m, 1H, C_7H), 6,85 (s, 1H), IR-tömegspektrum (KBr): 1769 cm^{-1}, (β-laktám), Tömegspektrum (M^+): 467

87. példa

7β-tercier-Butoxi-karbonil-amino-3-fenil-merkapto--acetil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-allil-észter

A 7β-tercier-butoxi-karbonil-amino-3-acetil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-allil-észtert a 22. példában leírttal analóg módon állítjuk elő, mégpedig úgy, hogy a megfelelő tercier-butil- észter helyett 3-fenil-szulfinil-4-oxo-pent-2-énsav-allil-észtert használunk, és így jutunk a karbacefemváz 4-es helyzetében allil-észter-csoportot tartalmazó származékhoz.

113 mg (0,310 mmól) 7β-tercier-butoxi-karbonil-amino-3-acetil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-allil-észter 1,5 ml vízmentes diklór-metánnal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 22 μl (0,357 mmól)

2,6-lutidint, majd 75 µl (0,326 mmól) tercier-butil-dimetil-szilil-triflátot. Ezután keverés közben, körülbelül fél óra alatt hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni. Az így kapott reakcióelegyet 40 ml diklór-metánnal hígítjuk, és hideg nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kirázzuk. A diklór-metános részt vízmentes nátrium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékként kapott, olajos nyersterméket 5 g alumínium-oxidon (AlO_2) kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 20:8 arányú elegyét használjuk (az eluens teljes térfogata: 250 ml, ehhez 5 csepp piridint is adunk). Ily módon 35,6 mg 7β-tercier-butoxi-karbonil-amino-3-(1-hidroxi-eten-1-il)-O-(tercier-butil-dimetil-szilil-éter)-allil-észtert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 0,2 (s, 6H, Si-C<u>H</u>$_3$), 0,9 (s, 9H, Si-tercier-butil), 1,4 (s, 9H, tercier-butil-O), 2,75 (m, 1H), 3,8 (m, 1H, C$_6$<u>H</u>), 4,3 (széles s, 2H, -C(OSi)=C<u>H</u>$_2$), 4,7 (dm, J=4 Hz, 2H, -OC<u>H</u>$_2$CH).

16 mg (0,0334 mmól), az előző bekezdésben leírt módon előállított szilil-enol-éter 1 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 6,3 mg N-bróm-szukcinimidet. Körülbelül 15 perc múlva az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot 5 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 35:65 arányú elegyét használjuk. Ily módon 4,5 mg (hozam: 30%) 7β-tercier-butoxi-karbonil-amino-3-bróm-acetil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-allil-észtert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,4 (s, 9H, tercier butil), 2,85 (m, 1H), 3,8 (m, 1H, C$_6$<u>H</u>)), 4,0 (m, 2H, -C<u>H</u>$_2$Br), 4,7 (dm, J=5 Hz, 2H, -OC<u>H</u>$_2$CH), 5,7–6,2 (m, 1H, -CH$_2$C<u>H</u>=CH$_2$).

0,7 ml diklór-metánhoz hozzáadunk 4,3 mg 7β-tercier-butoxi-karbonil-amino-3-bróm-acetil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-allil-észtert. Ezután az oldathoz 1,2 µl (0,0107 mmól) N-metil-morfolint, majd 1,04 µl (0,0102 mmól) tiofenolt adunk. Az elegyet fél órán át keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Utána 25 ml diklór-metánnal hígítjuk, egyszer vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd kétszer 10 ml 1 normál sósavval mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon sárga színű olaj formájában 4,7 mg (hozam: körülbelül 100%) cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,4 (s, 9H, tercier butil), 2,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,85 (s, 2H, -C<u>H</u>$_2$SØ), 4,7 (dm, J=5 Hz, 2H, -OC<u>H</u>$_2$CH), 7,2 (m, 5H, -SC$_6$<u>H</u>$_5$).

88. példa

7β-tercier-Butoxi-karbonil-amino-3-karboxi-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-tercier-butil-észter

700 mg (1,657 mmól) 7β-tercier-butoxi-karbonil-1-karba-3-cefem-3-karbonsav-allil-észter-4-karbonsav-tercier-butil-észtert feloldunk 6 ml acetonitril és 6 ml dietil-éter elegyében, majd hozzáadunk 174 mg (0,663 mmól) trifenil-foszfint és 20,34 mg (0,0829 mmól) palládium-acetátot. A reakcióelegyet körülbelül 20 percig keverjük, majd 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadunk 0,464 ml (1,724 mmól) tri-(n-butil)-ón-hidridet. Ezután az elegyet hűtés közben további 50 percig keverjük. Ezután a kész reakcióelegyhez 1 normál sósavat adunk, majd az elegyet 100 ml kloroform és 25 ml víz elegyére öntjük. A szerves részt elválasztjuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott, olajos, szilárd nyersterméket diklór-metán és hexán elegyéből átkristályosítva 570 mg (hozam: 90%) cím szerinti vegyületet kapunk.

89. példa

7β-tercier-Butoxi-karbonil-amino-3-fenil-amino-karbonil-1-karba-3-cefem-4-karbonsav-tercier-butil-észter

A 88. példában leírt módon előállított termékhez hozzáadunk 4 ml diklór-metánt, a kapott oldatot -5 °C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadunk 69 mg (0,393 mmól) 1-klór-2,4-dimetoxi-triazint [e reagens előállítására nézve lásd Dudley és munkatársai, J. Am. Chem. Soc., *73*, 2986 (1956), lásd még: Tetrahedron Letters, *26*, 2901 (1985)] és 43,5 µl (0,395 mmól) N-metil-morfolint. Ezután az elegyhez hozzáadunk 35,5 µl (36,3 mg, 0,39 mmól) anilint, majd hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni, és 4 órán át keverjük. Utána a kész reakcióelegyet 75 ml dietil-éter és 30 ml 1 normál sósav elegyére öntjük. A szerves részt elválasztjuk, és először 30 ml 1 normál sósavval, utána 30 ml vízzel, és végül 30 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kimossuk. A szerves részt vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott nyersterméket 15 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 50:50 arányú elegyét használjuk. Ily módon 115 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,4 (s, 18H, tercier butil), 3,8 (m, 1H, C$_6$<u>H</u>), 5,3 (m, 1H), 5,9 (d, J=8 Hz, 1H), 8,5 (széles s, 1H).

90. példa

7β-Allil-oxi-karbonil-amino-7α-metoxi-1-karba-cefem-3-karbonsav-etil-észter-4-karbonsav-benzhidril-észter

a) lépés

494 mg (1,253 mmól) 7β-tercier-butoxi-karbonil-amino-1-karba-3-cefem-3-karbonsav-etil-észter-4-karbonsav-allil-észterhez hozzáadunk körülbelül 10 ml etanolt és 241,6 mg p-toluolszulfonsav-monohidrátot. Az elegyről ezután az oldószert csökkentett nyomáson, 45 °C hőmérsékleten ledesztilláljuk. A maradékhoz hozzáadunk 8 ml etanolt, és az oldószert megint ledesztilláljuk. Az így kapott p-toluolszulfonsavas sót feloldjuk körülbelül 6 ml diklór-metánban, hozzáadunk 266,1 mg (3,631 mmól) N-metil-morfolint és 353,5 mg (0,211 ml, 1,253 mmól) trifluor-ecetsavanhidridet, és az elegyet fél órán át keverjük. Az így kapott elegyet 100 ml diklór-metán és 40 ml telített nátrium-hidrogén-

karbonát-oldat elegyére öntjük. A szerves részt elválasztjuk, egyszer 40 ml telített, vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal, majd kétszer 40 ml 1 normál sósavval kimossuk. Ezután a szerves részt vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon fehér színű, kristályos, szilárd anyag formájában 433 mg (hozam: 81%) 7β-trifluor-acetil-amino-1-karba-3-cefem-3-karbonsav-etil-észter-4-karbonsav-allil-észtert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,25 (t, J=7 Hz, 3H, $-OCH_2C\underline{H}_3$), 1,69 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), C_6H), 4,15 (q, J=7 Hz, 2H, $-OC\underline{H}_2CH_3$), 4,6 (széles s, 1H), 4,7 (dm, J=6 Hz, 2H, $-OC\underline{H}_2CH$), 5,05 (d, J=4 Hz, 1H, C_7H), 5,8 (m, 1H, $C\underline{H}=CH_2$).

b) lépés

380 mg (0,891 mmól), az a) lépésben leírt módon előállított termékhez hozzáadunk 5 ml acetonitrilt, 3 ml dietil-étert, 70 mg (0,267 mmól) trifenil-foszfint és 10 mg (0,045 mmól) palládium-acetátot. Az elegyet 5 percig keverjük, majd hozzáadunk 0,30 ml (1,11 mmól) tri-(n-butil)-ón-hidridet, és az elegyet 20 percig keverjük. Ezután hozzáadunk további 0,27 ml tri-(n-butil)-ón- hidridet, és az elegyet további 10 percig keverjük. Ezt követően 12 normál sósavat adunk hozzá, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott nyersterméket 15 ml dietil-éterrel és 15 ml hexánnal eldörzsöljük. A kapott elegyet centrifugáljuk, és az anyalúgot leöntjük. A szilárd anyagot dietil-éter és hexán 1:1 arányú elegyével kétszer kimossuk, majd csökkentett nyomáson megszárítjuk. Ily módon 340 mg (hozam: 99%) 7β-trifluor-acetil-amino-1-karba-3-cefem-3-karbonsav-etil-észter-4-karbonsavat kapunk.

c) lépés

391 mg (1,012 mmól), a b) lépésben leírt módon kapott termékhez hozzáadunk 10 ml acetonitrilt, és három részletben, mégpedig 157 mg, 20 mg és 10 mg súlyú részletekben (0,809 mmól, 0,101 mmól és 0,05 mmól) difenil-diazo-metánt. Az elegyet fél órán át keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot 40 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először diklór-metánt, majd ezután etil-acetátot használunk. Ily módon 383 mg 7β-trifluor-acetil-amino-1-karba-3-cefem-3-karbonsav-etil-észter-4-karbonsav-benzhidril-észtert kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,0 (t, J=7 Hz, 3H, $-OCH_2C\underline{H}_3$), 2,8 (m, 1H), 3,9 (m, 3H, $-OC\underline{H}_2CH_3$ és C_6H), 5,15 (d, J=5 Hz, 1H, C_7H), 6,0 (s, 1H, $-CO_2C\underline{H}Ø_2$), 7,3 (m, 10H, C_6H_5).

d) lépés

63 mg, a fenti c) lépésben leírt módon kapott diészterhez hozzáadunk 1 ml diklór-metánt, 15 mg (0,137 mmól) allil-oxi-karbonil-kloridot, 13,5 µl piridint és 2 mg dimetil-amino-piridint. Az allil-oxi-karbonil-klorid, piridin és dimetil-amino-piridin fenti mennyiségeit még további két alkalommal hozzáadjuk az elegyhez, az egyes adagolások között a reakcióelegyet 10–10 percig keverjük. Az utolsó beadagolás után további 5 perces keverést követően a reakcióelegyet 50 ml etil- acetát és 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyére öntjük. A szerves részt elválasztjuk, 20 ml 1 normál sósavval kirázzuk, és vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk. A szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon sárga színű olaj formájában 7β-trifluor-metánszulfonil-allil-oxi-karbonil-amino-1-karba-3-cefem-3-karbonsav-etil-észter-4-karbonsav-benzhidril-észtert kapunk.

e) lépés

70 mg (0,11 mmól), a fenti d) lépésben leírt módon kapott termékhez hozzáadunk 0,9 ml diklór-metánt, a kapott oldatot -5 °C hőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk 3 csepp metanolt, majd 17 µl trietil-amint. A reakcióelegyet két napon át hűtőszekrényben tartjuk, majd az oldószer ledesztillálása nélkül 3 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt, majd etil-acetát és diklór-metán 5:95 arányú elegyét használjuk. A kívánt frakciókról az oldószert ledesztillálva 35 mg nyersterméket kapunk, amelyet 20•20 cm méretű, 2 mm rétegvastagságú szilikagéllemezeken kromatografálunk, futtató elegyként etil-acetát és diklór-metán 5:95 arányú elegyét használjuk. Ily módon sárga színű olaj formájában 20,7 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,3 (t, J=7 Hz, 3H, $-CH_2C\underline{H}_3$), 2,8 (m, 1H), 3,5 (s, 3H), $-OCH_3$), 3,8 (m, 1H, C_6H), 4,15 (q, J=7 Hz, 2H, $-CH_2CH_3$), 4,6 (széles d, J=4 Hz, 2H, $-OCH_2CH$), 5,8 (széles s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,3 (széles s, 10H).

91. példa

7β-Tienil-acetil-amino-7α-metoxi-1-karba- 3--cefem-3-etoxi-karbonil-4-karbonsav

a) lépés

20,5 mg (0,0384 mmól), a 90. példában leírt módon kapott termékhez hozzáadunk 1 ml diklór-metánt, 2,5 mg (0,0096 mmól) trifenil-foszfint és 0,5 mg (0,002 mmól) palládium-acetátot. A kapott oldathoz ezután 5,4 mg (0,038 mmól) p-nitro-fenolt és 13 µl (0,046 mmól) tri-(n-butil)-ón-hidridet. Az így kapott elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadunk 9 µl (0,0691 mmól) tienil-acetil-kloridot, 11 µl (0,124 mmól) piridint és 0,5 mg dimetil-amino-piridint. Az elegyet 10 percig keverjük, majd hozzáadunk további 9 µl tienil-acetil-kloridot és 11 µl piridint. A kapott elegyet etil-acetáttal hígítjuk, és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatra öntjük. A szerves részt elválasztjuk, egyszer 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd kétszer 20 ml 1 normál sósavval kirázzuk. A szerves részt vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon 60 mg barna színű olajat kapunk. Ezt a nyersterméket 5 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 40:60 arányú elegyét használjuk. Ily módon a cím szerinti vegyület benzhidril-észterét kapjuk, súlya: 6 mg.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 0,95 (t, J=7 Hz, 3H, $-CH_2C\underline{H}_3$), 2,7 (m, 1H), 3,35 (s, 3H,

OCH_3), 3,6–4,0 (m, 5H, $-C\underline{H}_2CH_3$, $C\underline{H}_2CON$ és C_6H), 6,4 (széles s, 1H), 6,9 (s, 1H, $CO_2C\underline{H}\varnothing_2$).

Tömegspektrum (M^++1) 576

b) lépés

7 mg, a fenti a) lépésben leírt módon kapott termékhez száraz nitrogénatmoszférában hozzáadunk 0,5 ml vízmentes diklór-metánt. A kapott oldathoz hozzáadunk 2,6 µl trimetil-szilil-jodidot, majd 7 perc múlva a reakcióelegyet 20 ml diklór-metánnal hígítjuk, és 5 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kimossuk. A vizes részt beletesszük egy lombikba, amely izopropanol és kloroform 10:90 arányú elegyét tartalmazza. Az így kapott elegyet 12 normál sósavval pH=2-re savanyítjuk. A vizes részt elválasztjuk, és 2,5 ml izopropanol és 22,5 ml kloroform elegyével kirázzuk. A kloroformos részt vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott, 3,8 mg súlyú nyersterméket 1,5 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként ecetsav és etil-acetát 1:99 arányú elegyét használjuk. Ily módon 2,5 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR-spektrum (90 MHz, $CDCl_3$, delta): 1,3 (t, J=7 Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$), 1,5 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 3,4 (s, 3H, $-OCH_3$), 3,9 (s, 2H, $C\underline{H}_2CON$), 3,95 (m, 1H, C_6H), 4,2 (q, J=7 Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 6,9–7,3 (m, 3H, tienil H), 8,3 (széles s, 1H).

Tömegspektrum (M^+): 408, (M^++1): 409

IR-spektrum (KBr): 1776 cm^{-1}, β-laktám.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol

R 1–6 szénatomos alkoxicsoport, tienil-(1–4 szénatomos)alkil- csoport, vagy olyan szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport, ahol az egyik szubsztituens amino-, 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-, 2–4 szénatomos alkenil-oxi-karbonil-amino-, 1–4 szénatomos alkoxi-dioxo-piperazinil-karbonil-amino-, 1–4 szénatomos alkoxi-imino-, difenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-imino-, fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-imino-, halogén-fenil-(1–4 szénatomos alkoxi)-imino-, amino-(1–4 szénatomos alkoxi)-imino-, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-(1–4 szénatomos alkoxi)-imino- vagy karboxi-(1–4 szénatomos alkil)-imino-csoport, és a másik szubsztituens fenilcsoport, amino-tiazolil-, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-tiazolil-, 2–4 szénatomos alkenil-oxi-karbonil-amino-tiazolil-, tritil-amino-tiazolil- vagy benzotienil-csoport;

R^2 hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, 2–4 szénatomos alkenil-, 1–4 szénatomos alkanoil-oxi-(1–4 szénatomos)alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-(1–6 szénatomos)alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-karboniloxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, benzhidril- vagy 2-oxo-5-metil-1,3-dioxolenil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport;

A 1–6 szénatomos alkoxi-, 2–4 szénatomos alkenil-oxi-, fenil-(1–4 szénatomos)alkoxi-, hidroxi-, tri(1–3 szénatomos alkil-szilil)-(1–4 szénatomos)alkoxi-, fenil-tio-(1–4 szénatomos)alkil- vagy fenil-amino-csoport, és

R^1 hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport,

azzal jellemezve, hogy

valamely (IVj) általános képletű vegyületet, ahol R_1*dupo* jelentése aminocsoport, és R_1, R_2 és A a fenti, R fenti jelentésének megfelelő reagenssel acilezünk,

és kívánt esetben

i) egy keletkezett (I) általános képletű vegyületet, ahol R, A és R_2 a fenti, és R_1 jelentése a hidrogénatom, alkoxilezünk, vagy

ii) egy keletkezett (I) általános képletű vegyületet, ahol R, A és R_1 a fenti, és R_2 hidrogénatom, észterezünk, vagy

iii) egy keletkezett (I) általános képletű vegyületet, ahol R, A és R_1 a fenti, és R_2 hidrogénatomtól eltérő, hidrolizálunk, vagy

iv) az adott esetben jelen lévő aminovédőcsoportokat lehasítjuk, vagy

v) egy keletkezett szabad vegyületet gyógyászatilag elfogadható sójává alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R diszubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport, ahol az egyik

szubsztituens 1–4 szénatomos alkoxi-imino- vagy amino-(1–4 szénatomos alkoxi)-imino-csoport, és a másik szubsztituens fenilcsoport, amino-tiazolil- vagy benzo-tienil-csoport;

és A, R_1 és R_2 a fenti,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

A jelentése 1–6 szénatomos alkoxicsoport, 2–4 szénatomos alkenil-oxi-csoport, hidroxicsoport, benzil-oxi-csoport vagy trimetil-szilil-etoxi-csoport, és

R, R_1 és R_2 az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R jelentése (uu) általános képletű csoport, ahol R^3 2-amino-tiazol-4-il-csoport, és R^4 1–4 szénatomos alkil- vagy amino-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, és

A, R_1 és R_2 az 1. igénypontban megadott,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

5. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

A jelentése etoxi-, benzil-oxi- vagy butoxicsoport, és

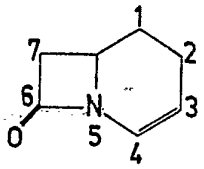
R, R_1 és R_2 az 1. igénypontban megadott,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

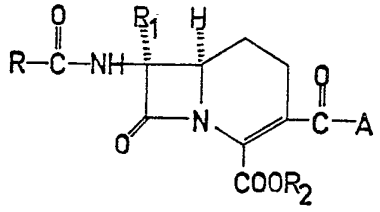
6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_2 acetoxi-metil-, 1-acetoxi-etil-, pivaloil-oxi-metil- vagy 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-én-4-il-metil-csoport, és

A, R és R_1 az 1. igénypontban megadott,

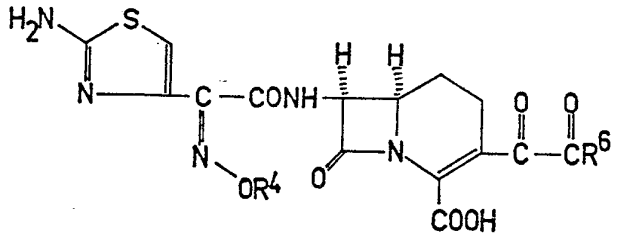
azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.



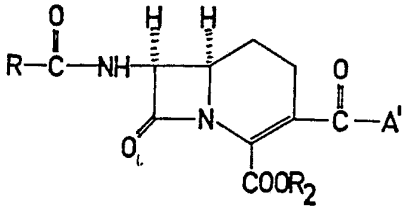
(A)



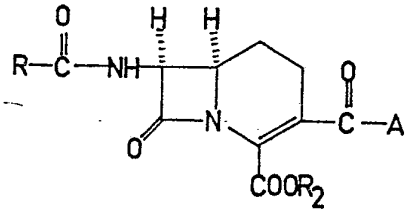
(I)



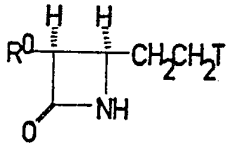
(I.a)



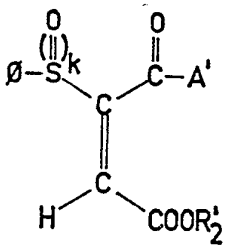
(I.b)



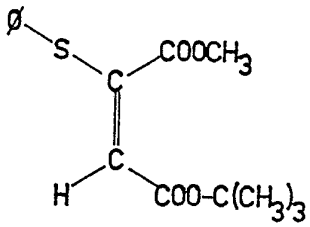
(I.c)



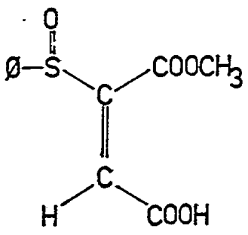
(II)



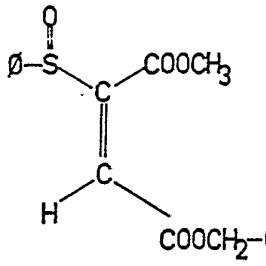
(III)



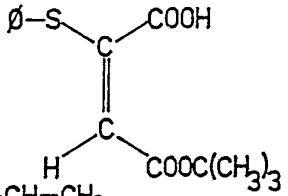
(III.a)



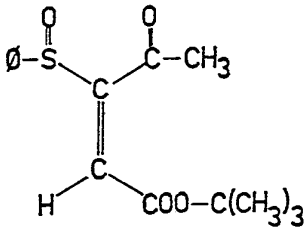
(III.b)



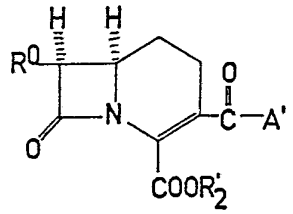
(III.c)



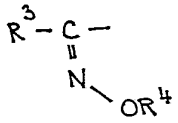
(III.d)



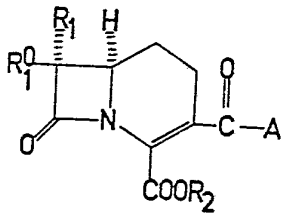
(III.e)



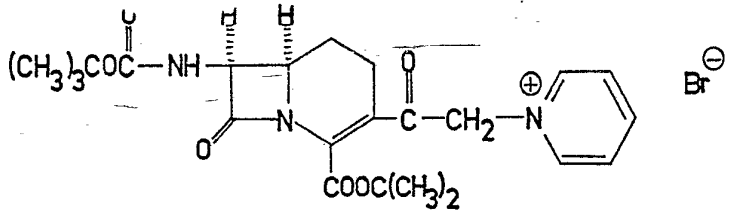
(IV)



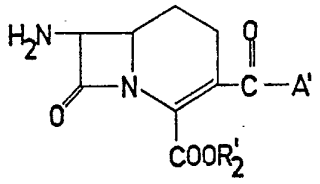
(uu)



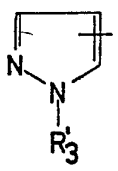
(IV.j)



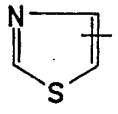
(IV.d)



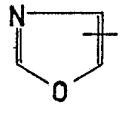
(XVII)



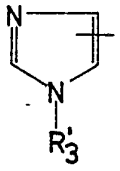
(a)



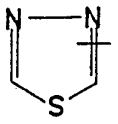
(b)



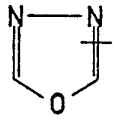
(c)



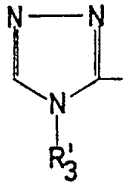
(d)



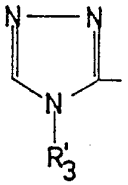
(e)



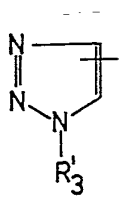
(f)

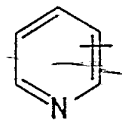


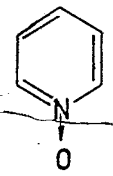
(g)

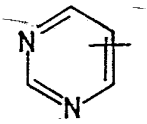


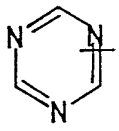
(h)

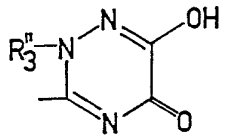

(i)

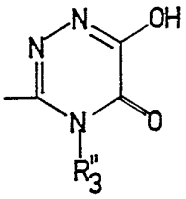

(j)

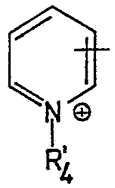

(k)

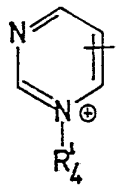

(l)

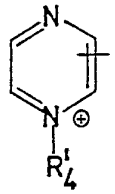

(m)

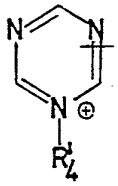

(n)

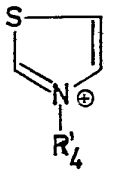

(o)

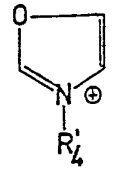

(p)

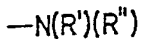

(q)

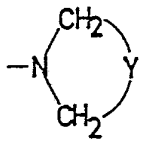

(r)

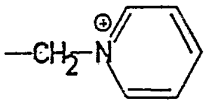

(s)

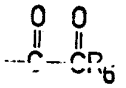

(t)


(u)

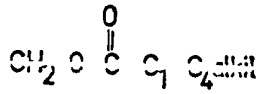

(v)


(x)

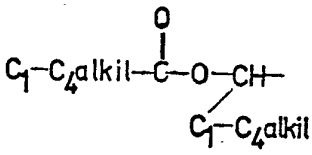

(y)



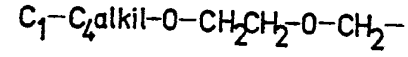
(z)



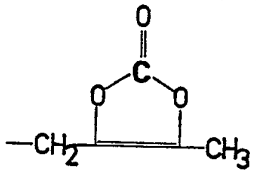
(aa)



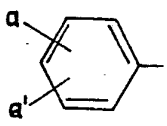
(bb)



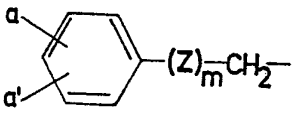
(cc)



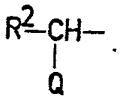
(dd)



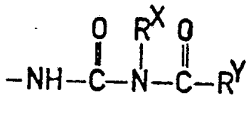
(ee)



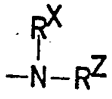
(ff)



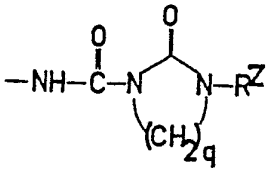
(gg)



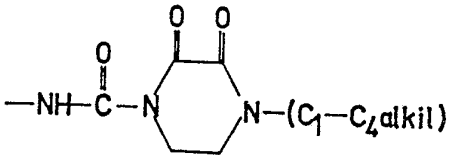
(hh)



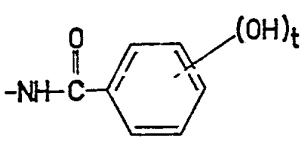
(ii)



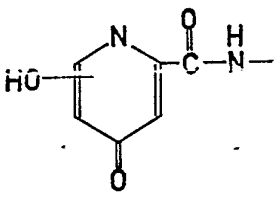
(jj)



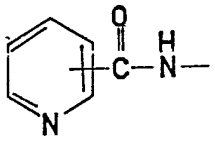
(kk)



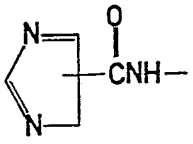
(ll)



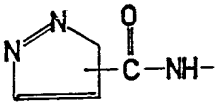
(mm)



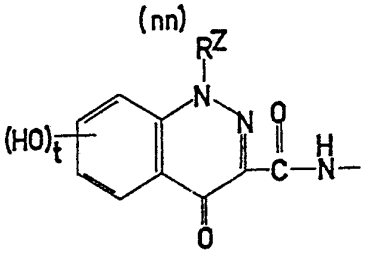
(nn)



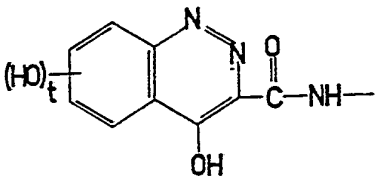
(oo)



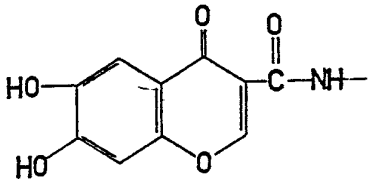
(pp)



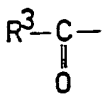
(qq)



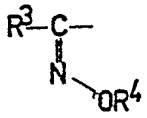
(rr)



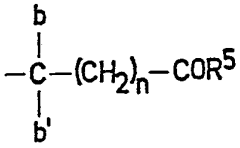
(ss)



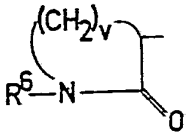
(tt)



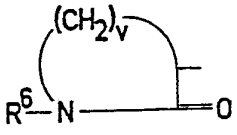
(uu)



(vv)

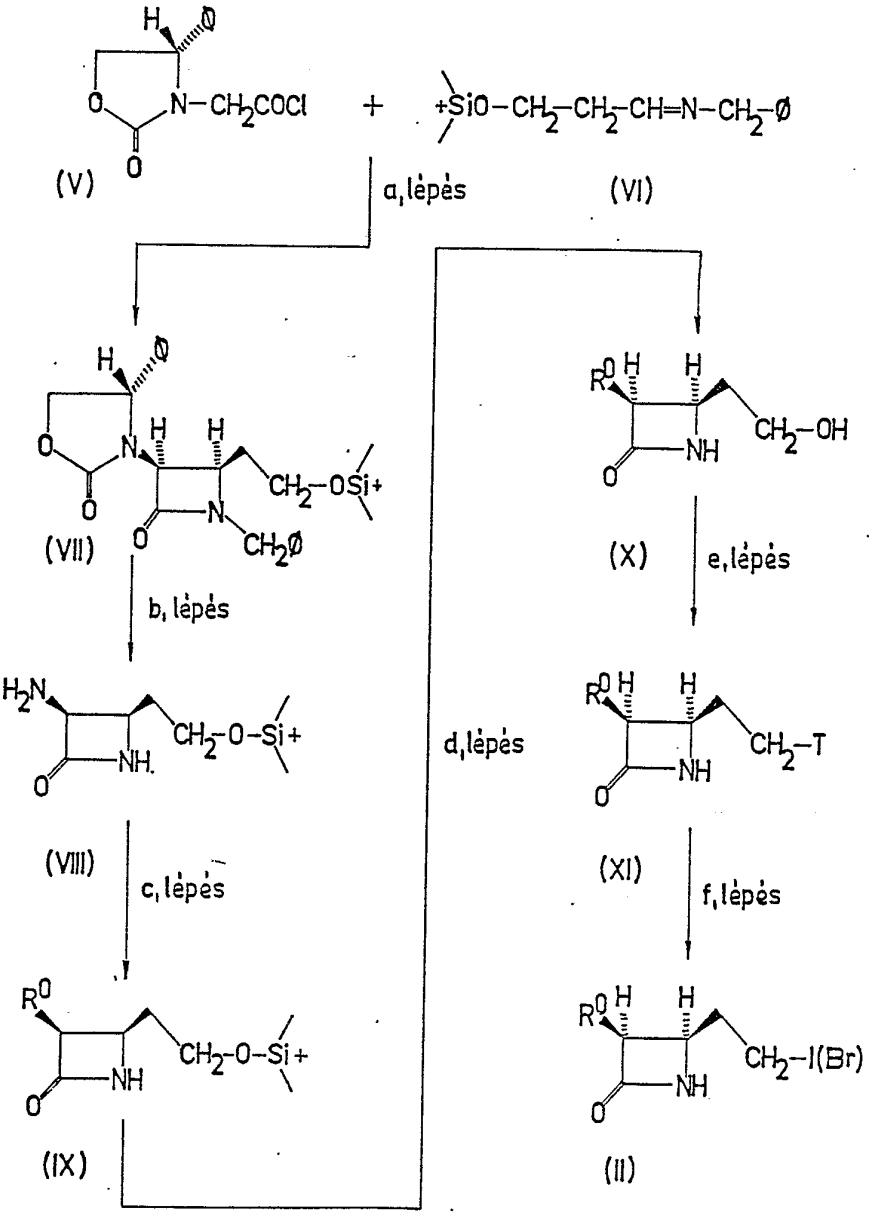


(xx)

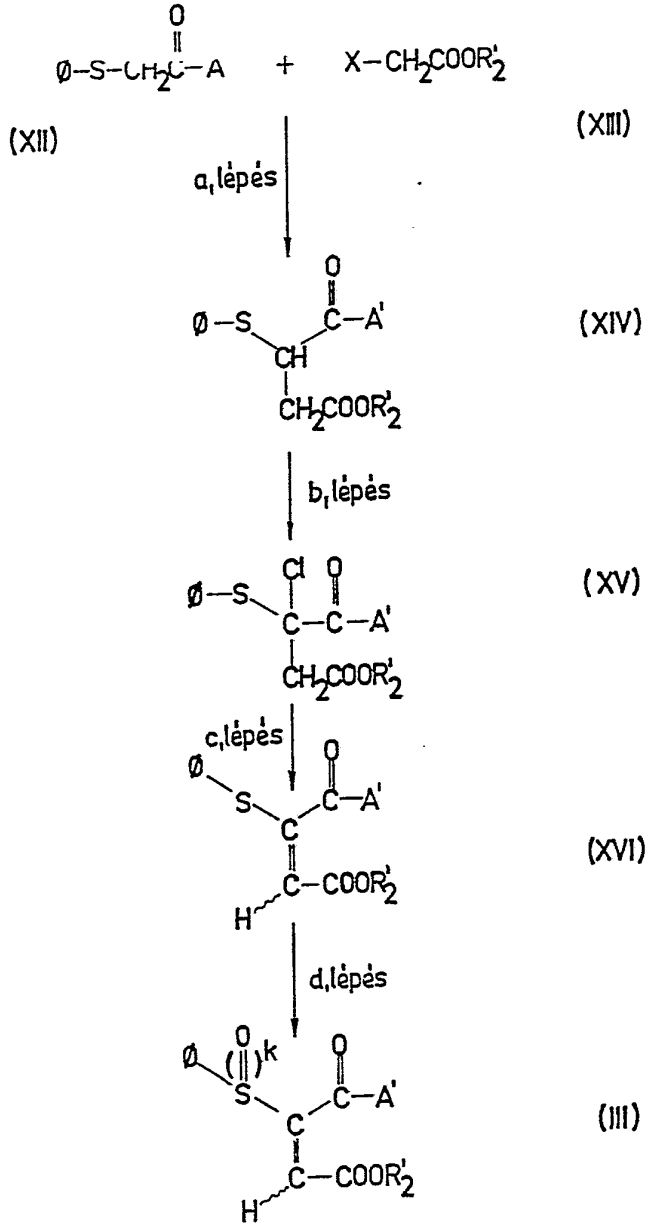


(yy)

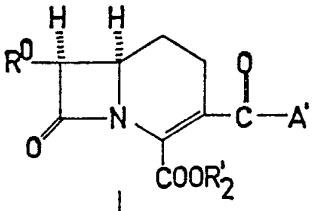
A, Reakcióvázlat



B, Reakcióvázlat

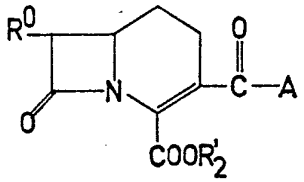


C, Reakcióvázlat



(IV)

helyettesítés

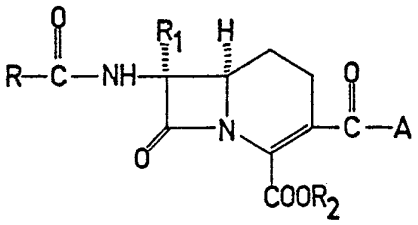


(IV.a)

védőcsoport lehasítás

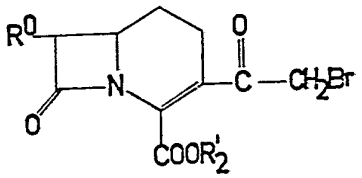
7-amino származék

N-acilezés



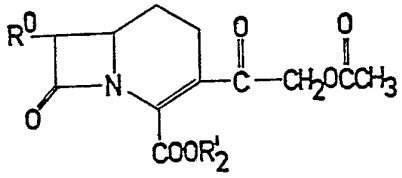
(I)

D, Reakcióvázlat



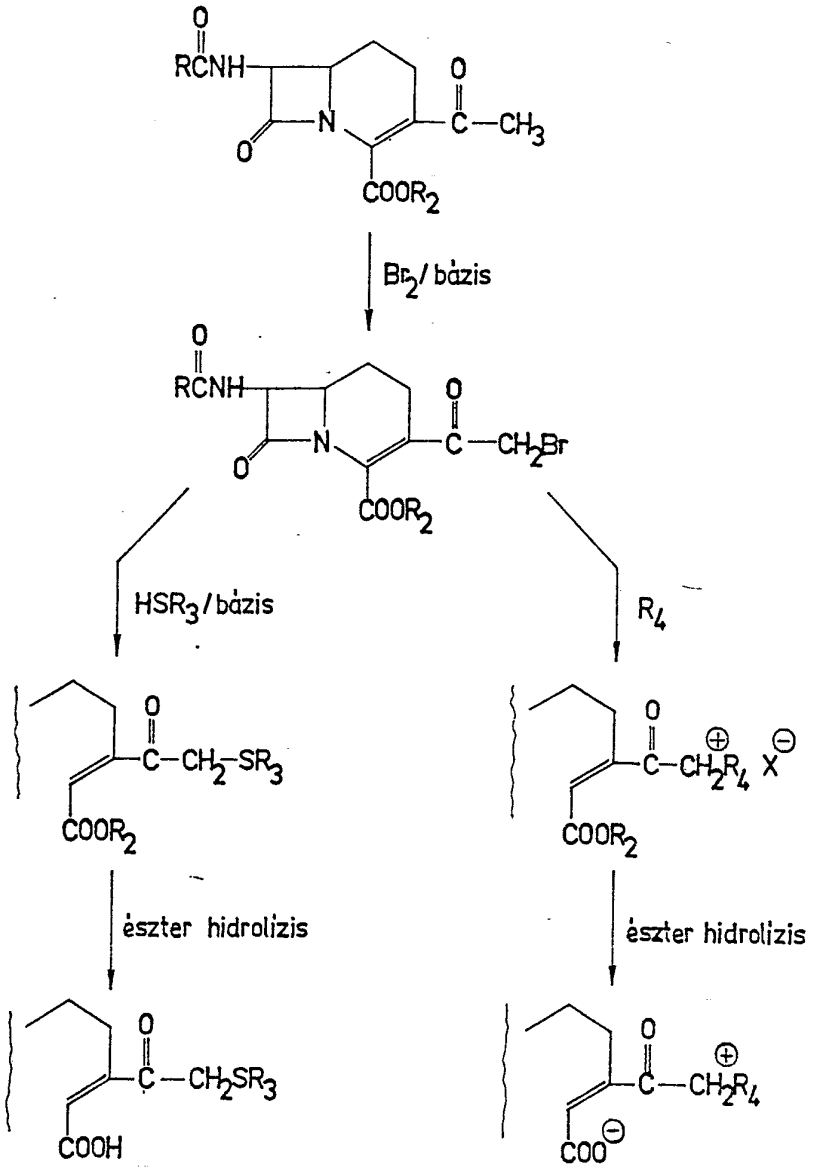
(IV.c)





(IV.e)

E, Reakcióvázlat



F, Reakcióvázlat

