

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

182053

B

Nemzetközi osztályozás:

(51)

NSZO₃

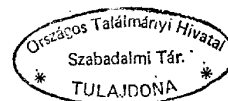
C 07 D 501/46

Bejelentés napja: (22) 1977. VI. 22. (21) (TA-1446)

Elsőbbsége: (32) 1976. IX. 8. (31) (108101/76.)
(33) JP

Közzététel napja: (42) 1983. II. 28.

Megjelent: 1987. III. 12.



(72)

Numata Mitsuo, Takatsuki, Minamida Isao, Kyoto,
Tsushima Susumu, Suita, vegyészek (JP)

(73)

Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka (JP)

(54)

Eljárás új szin-7-[2-(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxi-imino-acetamido]-3-(adott esetben helyettesített)metil-cef-3-em-4-karbonsav-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új szin-7-[2-(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido]-3-(adott esetben helyettesített)metil-cef-3-em-4-karbonsav-származékok, valamint gyógyszeriatilag elfogadható sóik és észterek előállítására.

Az új (I) általános képletű szin-konfigurációjú vegyületeket – ahol

Y jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-, karbamoil-, piridinium- vagy adott esetben helyettesített tetrazoliltio-, tiadiazoliltio-, triazoliltio-, oxadiazoliltio-, diazoliltio- vagy tiazoliltiocsoport –

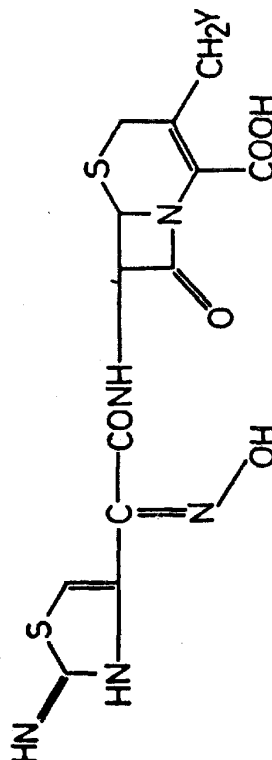
úgy állítjuk elő, hogy

a) valamely (II) általános képletű szin-izomert – ahol Y jelentése a fent megadott, míg W klóratomot vagy brómatomot jelent – vagy e vegyület valamelyik sóját vagy észterét tiokarbammiddal reagáltatjuk, vagy

b) valamely (III) általános képletű szin-izomert – ahol M jelentése reakcióképes aciloxicsoport, előnyösen 2–4 szénatomot tartalmazó alkanoiloxicsoport – vagy e vegyület valamelyik sóját vagy észterét vízzel vagy egy Y-H általános képletű aminvegyülettel – ahol Y jelentése a fent megadott – vagy ez utóbbi vegyület valamelyik sójával reagáltatjuk, vagy

c) valamely (IV) általános képletű 7-amino-cef-3-em-4-karbonsav-származékot – ahol Y jelentése a fent megadott – vagy e vegyület valamelyik sóját vagy észterét egy (V) általános képletű szin-izomer karbonsavból – ahol R⁸ és R⁹ hidrogénatomot vagy védőcsoportot jelentenek – leszármaztatható acilezőszerrel reagáltatunk és kívánt esetben egy, az a) – c) eljárások valamelyikével kapott (I) általános képletű szabad savat ismert módon egy megfelelő gyógyszeriatilag elfogadható sóvá vagy észterre alakítunk vagy egy kapott sóból vagy észterből a szabad savat ismert módon felszabadítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek kiváló antibakteriális hatásúak. Észterek az alkil-karboniloxi-alkilmetil- vagy alkoxi-karboniloxi-alkilészterek.



A találmány tárgya eljárás új szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó]-3-/adott esetben helyettesített/ metil-cef-3-em-4-karbonsav-származékok, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és észterek előállítására, amely vegyületek értékes antimikrobás hatásuk, miáltal ember és állatok, különösen háziállatok szárnyasok megbetegedéseinek kezelésére, különösen pedig Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok által az említett állatokon okozott fertőzőes megbetegedések megelőzésére vagy kezelésére hasznosíthatók. A találmány szerinti eljárással előállított új vegyületek közül a szabad savak az I általános képlettel - ahol

Y jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-, karbamoiloxi-, kvaterner ammónium- vagy adott esetben helyettesített tetrazoliltio-, tiadiazoliltio-, triazoliltio-, oxadiazoliltio-, diazolitio- vagy tiazolitio csoport, és a heterociklusos csoportok egy vagy két 1 - 4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, amino-, /1 - 4 szénatomos/alkoxi-karbonil-amino-, mono- vagy di/1 - 4 szénatomos/alkil-amino-karbonil-amino-, karboxi-/1 - 4 szénatomos/alkil-, /1 - 4 szénatomos/-alkoxi-karbonil-/1 - 4 szénatomos/alkil-, karbamoil-/1 - 4 szénatomos/alkil-, /1 - 4 szénatomos/alkiltio-/1 - 4 szénatomos/alkil-, /1 - 4 szénatomos/alkoxi-/1 - 4 szénatomos/alkil-, karboxi-/1 - 4 szénatomos/alkiltio-, hidroxil-/1 - 4 szénatomos/alkiltio-, guanil-/1 - 4 szénatomos/alkil-, hidroxil-/1 - 4 szénatomos/alkil-, mono- vagy di/1 - 4 szénatomos/alkil-amino-/1 - 4 szénatomos/alkil-, szulfo-/1 - 4 szénatomos/alkiltio-, /2 - 5 szénatomos/alkanoiloxi-/1 - 4 szénatomos/alkil-, /2 - 5 szénatomos/alkanoiloxi-amino-/1 - 4 szénatomos/alkil-, amino-/1 - 4 szénatomos/alkil-, hidroxil-/1 - 4 szénatomos/-alkil-amino-, mono- vagy di/1 - 4 szénatomos/-alkil-amino-/1 - 4 szénatomos/alkil-amino-, mono- vagy di/1 - 4 szénatomos/alkil-amino-karbonil-/1 - 4 szénatomos/alkil- vagy karbamoilcsoporttal lehetnek helyettesítve - jellemezhetők.

Napjainkban számos széles antimikrobás spektrumu felszintetikus cef-3-em-4-karbonsav-származék van kereskedelmi forgalomban, illetve számos ilyen származékot alkalmaznak a klinikai gyakorlatban különböző fertőzőes megbetegedések kezelésére. Ismeretessé vált ugyanakkor az is a szakirodalomból, hogy ezek a vegyületek a gyakorlatban nem váltak be bármely patogén baktérium elleni kezelésre, elsősorban a klinikai gyakorlatban. Így például ismertté vált, hogy az *Escherichia coli* bizonyos törzsei, bizonyos *Citobacter*-baktériumok, továbbá a *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* és *Pseudomonas* genushoz tartozó indol-pozitív patogén baktériumok nagy többsége cef-3-em-4-karbonsav-származékokkal szemben rezisztenssé vált /lásd Warren E. Wick "Cephalosporins and Penicillins" című szakcikkét a Flynn, E.H. szerkesztésében és az Academic Press amerikai egyesült államokbeli kiadó gondozásában 1972-ben megjelent "Chemistry and Biology" című könyv 11. fejezetében/. Ezért széles körű kutatás folyik az ezekkel a patogén kórokozókkal szemben klinikailag hatásos új cef-3-em-4-karbonsav-származékok előállítására.

Azt találtuk, hogy az új I általános képletű cef-3-em-4-karbonsav-származékok - ahol Y jelentése a korábban megadott-, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és észterek igen hatásosak nagyszámú baktérium, így Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok növekedésének gátlásában.

Közelebbről, az I általános képletű vegyületek, illetve

sóik és észterek antimikrobás hatásának kedvező jellemzői az alábbiak: a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek egy előnyös csoportja nemcsak hogy megfelelően hatásos Gram-pozitív baktériumok, így többek között a *Staphylococcus aureus* ellen, hanem ugyanakkor hatásos Gram-negatív baktériumok széles köre, így többek között az *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Proteus rettgeri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* és *Serratia marcescens* ellen. Ezek az igen kedvező jellemzők még jobban kidomborodnak, ha figyelembe vesszük, hogy a vegyületek hatásosak a felsorolt baktériumok olyan mutánsai ellen is, amelyek β -laktamáz /vagy más néven cefalosporináz/ termelők.

Miként említettük, az I általános képletben Y hidrogénatomot, hidroxilcsoportot, karbamoilcsoportot, kvaterner ammóniumcsoportot vagy nitrogéntartalmu heterociklusos tiocsoportot jelent.

Y kvaterner ammóniumcsoportként jelenthet például XII általános képletű piridiniumcsoportot - ahol Z jelentése hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkilcsoport /például metilcsoport/, karbamoilcsoport, karboxilcsoport, szulfocsoport vagy 1 - 4 szénatomos alkoxycsoport /például metoxycsoport/-, így többek között piridinium-, karbamoilcsoporttal helyettesített piridinium- /például 3-karbamoil-piridinium- vagy 4-karbamoil-piridinium-, szulfocsoporttal helyettesített piridinium- /például 4-szulfopiridinium-/, alkilezett piridinium- /például 4-metil-piridinium- vagy 3-metil-piridinium-/ vagy karboxi-piridiniumcsoportot /például 3-karboxi-piridinium- vagy 4-karboxi-piridiniumcsoportot/. Y jelentésében a kvaterner ammóniumcsoport lehet továbbá például kinolinium-, pikolinium- vagy lutidiniumcsoport. A kvaterner ammóniumcsoportok előnyös csoportjának bizonyult az adott esetben a 4-helyzetben karbamoilcsoporttal helyettesített piridiniumcsoport. Ha az I általános képletű vegyület kvaterner ammóniumcsoportot tartalmaz, akkor az I általános képletű vegyületek betain-szerkezetűek lehetnek, azaz például az Ic általános képlettel - ahol Z jelentése a fenti -jellemzők.

Az Y szimbólummal jelölt nitrogéntartalmu heterociklusos tiocsoportok legfontosabb osztályait a XII - XX általános képletekkel jelölhetjük, ahol

R^1 jelentése hidrogénatom vagy egy $-CH_2/nP$ általános képletű csoport, az utóbbi csoportban pedig n értéke 1, 2 vagy 3 és P jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-, 1 - 4 szénatomos alkoxi-, 1 - 4 szénatomos alkiltio-, $-COOR^4$ általános képletű /ahol R^4 hidrogénatomot vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot jelent/, $-CONR^5R^6$ általános képletű /ahol R^5 és R^6 hidrogénatomot vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot jelentenek/ vagy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport /ahol R^5 és R^6 az itt megadott jelentésűek/, továbbá R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom vagy amino-, karbamoil-, $-NH-COOR^7$ általános képletű /ahol R^7 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot jelent/, $-S-CH_2/nQ$ általános képletű /ahol n értéke 1, 2 vagy 3 és Q karboxil-, hidroxil- vagy szulfocsoportot vagy hidrogénatomot jelent/ vagy $-CH_2/nP$ ál-

talános képletű csoport /ahol n és P jelentése az itt megadott/.

Az I általános képletű vegyületek közül legfontosabbak azok a vegyületek, amelyekben Y hidrogénatomot, karbamoiloxi-csoportot vagy a XIII - XX általános képletű nitrogéntartalmu heterociklusos tiocsoportok valamelyikét jelenti.

Y jelentése leginkább előnyösen karbamoiloxi-, 3-helyettesített-1,2,4-tiadiazol-5-il-tio-, 2-helyettesített-1,3,4-oxadiazol-5-il-tio-, 1 helyettesített-2-imidazol-2-il-tio-, 1-helyettesített-1H-tetrazol-5-il-tio-, 2-helyettesített-1,3,4-tiadiazol-5-il-tio-, 3,4-diszubsztituált-1,2,4-triazol-5-il-tio- vagy 4-helyettesített-tiazol-2-il-tiocsoport, ahol a helyettesítő metil-, karboxi-metil-, hidroxil-metil-, hidroxil-etil-, karbamoil-metil-, 2-/N,N-di-metil-amino/-etil-, metoxil-metil- vagy etoxil-karbonil-metilcsoport lehet, illetve a 3,4-diszubsztituált-1,2,4-triazol-5-il-tiocsoport két helyettesítője azonos vagy egymástól eltérő jelentésű lehet.

Baktériumok irtására az I általános képletű vegyületeket felhasználhatjuk szabad formában, vagyis kettős ionként, vagy más formában, így gyógyászatilag elfogadható sók, azaz például gyógyászatilag elfogadható kationokkal, például nátrium- vagy káliumionnal alkotott sók; bázikus aminosavakkal, például argininnel, ornitinnel, lizinnel vagy hisztidinnel alkotott sók; polihidroxil-alkil-aminokkal, például N-metil-glükaminnal, dietanol-aminnal, trietanol-aminnal vagy trisz-/hidroxil-metil/-aminometánnal alkotott sók; szervetlen savakkal, például sósavval, kénsavval, salétromsavval vagy foszforsavval alkotott sók; és szerves savakkal, például oxálsavval, fumársavval vagy borkősavval alkotott sók formájában. Az I általános képletű vegyületek vagy sóik felhasználhatók biológiailag hatásos észter-származékok formájában is, amely észterszármazékok növelik e vegyületeknek a vérben mérhető koncentrációját és hatásuk tartósságát. Az I általános képletű vegyületek 4-helyzetű karboxil-csoportjához kapcsolódható észterképző csoportokra példaképpen megemlíthetjük az /1 - 4 szénatomos/alkoxil-metil-, /1 - 4 szénatomos/alkoxil-etil-, /1 - 4 szénatomos/-alkil-tiometil-, /1 - 4 szénatomos/alkil-karboniloxil-metil- vagy az /1 - 4 szénatomos/alkoxil-karboniloxil-/1 - 4 szénatomos/alkilcsoportokat /az utóbbiak közül például az /1 - 4 szénatomos/alkoxil-karboniloxil-metilcsoportokat/.

Közelebbről, észterképző csoportként megemlíthetjük a metoxil-etil-, etoxil-metil-, izopropoxil-metil-, \sphericalangle -metoxil-etil-, \sphericalangle -etoxil-etil-, etiltio-metil-, izopropiltio-metil-, pivaloiloxil-metil-, \sphericalangle -acetoxil-butyl- és az l-/etoxil-karboniloxil/-etil-csoportot.

Az I általános képletű vegyületek az A reakcióvázlatban ábrázolt módon /ahol Ceph jelentése XXI általános képletű csoport, illetve az utóbbi csoportban Y jelentése a korábban megadott/ kétféle tautomer forma alakjában fordulhatnak elő.

E vegyülettípus különböző előfordulási formáit számos sz szakember tanulmányozta, és a szakirodalomban számos utalás található a tiazolin-formára [lásd például: Kruger, C.J. és Gafner, G.: Acta Cryst., B 27, 326 /1971/. továbbá Vandenbelt J.M. és Doub, L.: J. Am. Chem. Soc., 66, 1633 /1944/], de a tiazol-formára is /lásd például: WerbēI, L.M.: Chem. and Ind., 1966, 1634/.

Különböző vizsgálatokban megállapítottuk azonban, hogy az I általános képletű vegyületek feltételezhetően túlnyomórészt tiazolin-formában fordulnak elő a XXII képletben - ahol Ceph

jelentése a korábban megadott - ábrázolt hidrogénhid-kötés következtében. Ki kell azonban hangsúlyoznunk, hogy - miként bármelyik ilyen típusu egyensúlyi viszony esetében - az A reakcióvázlatban ábrázolt egyensúlyi állapot hajlamos bármelyik irányba eltolódni azon változó körülményekre válaszként, amelyekbe az I általános képletű vegyületek kerülnek, azaz például a pH és az alkalmazott oldószer polaritásának, a hőmérsékletnek, a szubsztituensek típusának vagy más körülménynek a változására. Így az I általános képletű vegyületek értelemszerűen elnevezhetők e két alternatív formának megfelelő nomenklaturák bármelyike szerint. A leírásban és az igénypontosorozatban mi a tiazolin-forma szerint nevezzük meg az I általános képletű vegyületeket, ez azonban nem jelenti azt, hogy a tiazol-formájú I általános képletű vegyületeket nem tekintjük a találmány tartalmi körébe tartozóknak.

Miként korábban már említettük, az I általános képletű vegyületek hatásosak Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok ellen egyaránt. Az ismert cef-3-em-4-karbonsav bázisu gyógyszerekhez hasonlóan biztonságosan adhatók be az élő szervezetbe hagyományos gyógyászatilag elfogadható hordozókkal és/vagy segédanyagokkal alkotott porkészítmények, oldatok, szuszpenziók, kenőcsök és más gyógyászati készítmények formájában. Az említett hordozóanyagokhoz, illetve segédanyagokhoz tartozik például a víz, az injektálásra alkalmas készítmények vagy oldatok készítéséhez használt fiziológiás konyhasóoldat, illetve a poralaku készítményekhez használt keményítő és laktóz. Ezek közül a fiziológiás konyhasóoldatot tartjuk a leginkább előnyösnek.

Például az I általános képletű vegyületek /illetve gyógyászatilag elfogadható sóik vagy észtereik/ biztonságos gyógyszerként felhasználhatók baktériumok okozta fertőzések megbetegedések, így többek között gennyes fertőzések, a légzőszervi rendszer fertőzései, az epevezeték fertőzések megbetegedései, bélrendszeri fertőzések, húgyvezetéki fertőzések és nőgyógyászati-szülészeti fertőzések megelőzésére és kezelésére. A kezelhető élőlények közé tartozik az ember, valamint olyan melegvérű állatok, mint például a patkány, eger, kutya vagy a ló.

A fenti megbetegedések, illetve például a húgyvezetéki fertőzések kezelésére az I általános képletű vegyületek, illetve sóik és észtereik közül például az alább felsorolt vegyületeket hasznosíthatjuk, előnyösen intramuszkulárisan vagy intravénásan napi mintegy 1 - 20 mg/testsúlykg dózisban beadva felnőttek esetében, a napi dózist 3 - 4 részre osztva.

7-[2-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó /szin-izomer/,

7-[2-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamid]-3-karbamoyloximetil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó /szin-izomer/,

7-[2-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-[1-metil-tetrazol-5-il]-tiometil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó /szin-izomer/,

7-[2-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-[1-2-N,N-dimetil-amino-etil]-tetrazol-5-il]-tiometil-cef-3-em-4-karbonsav /szin-izomer/,

7-[2-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-[1-3-N,N-dimetil-amino-propil]-tetrazol-5-il]-tiometil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó /szin-izomer/,

- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/1-karbamoil-metil-tetrazol-5-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsavnátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-[1-/2-hidroxi-etil/-tetrazol-5-il]-tiometil-cef-3-em-4-karbonsavnátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-1-/1,3,4-tiadiazol-2-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsavnátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsavnátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-[2-/2-N,N-dimetil-amino-etil/-1,3,4-tiadiazol-5-il]-tiometil-cef-3-em-4-karbonsav /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/2-hidroxi-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsavnátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/2-N,N-dimetil-karbamoil-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsavnátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-[2-/2-hidroxi-etiltio-1,3,4-tiadiazol-5-il]-tiometil-cef-3-em-4-karbonsavnátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/2-karboximetil-1,3,4-tiadiazol-5-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsav-dinátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsav /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/1,2,3-triazol-4-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsavnátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/4-metil-1,2,4-triazol-3-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsavnátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/3-/3,4-dimetil-1,2,4-triazol-5-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsavnátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/3-hidroxi-metil-4-metil-1,2,4-triazol-5-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsavnátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsavnátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/4-karboximetil-tiazol-2-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsav-dinátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/2-metoximetil-1,3,4-tiadiazol-5-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsavnátriúmsó /szin-izomer/,
- 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-[2-/2-hidroxi-etil/-1,3,4-tiadiazol-5-il]-tiometil-cef-3-em-4-karbonsavnátriúmsó /szin-izomer/,

7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/2-
 etoxikarbonilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-il/-tiometil-cef-3-em-4-
 -karbonsav-nátriumsó /szin-izomer/,

Baktériumelleni hatásukra tekintettel a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók fertőtlenítőként baktériumok /igy többek között a fentiekben, illetve az alábbiakban felsorolt baktériumok/ eltávolítására sebészeti eszközökből vagy körtermekből.

E célra például a sebészeti eszközöket két napon át olyan vizes oldatban tarthatjuk, amely milliliterenként bármely találmány szerinti vegyületből 1000 µg-ot tartalmaz.

Ami a baktériumelleni aktivitás intenzitását illeti, az I általános képletű vegyületek és sóik hatásosabbak, mint az I általános képletű vegyületek észterei önmagukban. Az észterek azonban például a kezelt élőlény szöveteiben hidrolizálódnak, és így a megfelelő szabad savvá vagy ennek sójává alakulnak.

Az I általános képletű vegyületeket, valamint gyógyászati-lag elfogadható sóikat és észtereiket önmagukban ismert módszerekkel állíthatjuk elő.

Igy például az I általános képletű vegyületek, valamint sóik és észterei a találmány értelmében úgy állíthatók elő, hogy valamely II általános képletű vegyületet - ahol Y jelentése a korábban megadott - vagy valamelyik sóját vagy észterét tiokarbamáttal reagáltatjuk.

A II általános képletű vegyületek sói közé tartoznak a bázikus funkciós csoporttal alkotott savaddíciós sók /például hidroklorid, szulfát vagy nitrát/, illetve a savas funkciós csoporttal alkotott sók /például a nátrium-, kálium-, piridinium- vagy trietilaminsó/.

A II általános képletű vegyületek észterezőcsoportjai azonosak az I általános képletű vegyületek korábban már említett észterezőcsoportjaival.

Egy mól II általános képletű vegyületre vagy sójára vagy észterére vonatkoztatva a reagáltatáshoz 1,0 - 5,0 mól tiokarbamidot használunk. A reagáltatást rendszerint úgy hajtjuk végre, hogy valamely II általános képletű vegyületet vagy sóját vagy észterét tiokarbamiddal 0°C és 80°C közötti hőmérsékleten összekeverünk. A reagáltatást előnyösen oldószerben végzzük. Oldószerként célszerűen olyan oldószert használunk, amely a reakciót nem befolyásolja. Előnyösen egy poláris aprotikus oldószert, például dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot, dimetil-szulfoxidot, acetonitrilt vagy hexametil-foszforsavamidot vagy ezek elegyeit használjuk. A reakcióidő az alkalmazott kiindulási anyagtól, reakcióhőmérséklettől, oldószertől és más reakcióparaméterektől függően változhat, rendszerint azonban 0,5 óra és 3 nap közötti hosszúságu

Az I általános képletű vegyületek, illetve sóik és észterei előállíthatók továbbá a találmány értelmében nukleofil helyettesítéssel reakcióban is. Ha az I általános képletben Y jelentése hidroxil-, kvaterner ammónium- vagy nitrogéntartalmu heterociklusos tiocsoport, akkor ezek a vegyületek úgy állíthatók elő, hogy valamely III általános képletű vegyületet - ahol M jelentése aciloxicsoport - vagy ennek valamelyik sóját vagy észterét vízzel vagy pedig a kvaterner ammóniumcsoportnak vagy a nitrogéntartalmu heterociklusos tiocsoportnak megfelelő aminnal reagáltatjuk.

A III általános képletű vegyületek sói és észterei azonosak az I általános képletű vegyületekéivel.

A III általános képletű vegyületekben az M jelzésű aciloxicsoport lehet például acetiloxi-, 3-oxo-butiriloxi-, 3-karboxi-propioniloxi-, 2-karboxi-benzoiloxi-, mandeliloxi-, 2-/N-etojikarbonil-karbamoil/-benzoiloxi-, 2-/N-etojikarbonil-szulfamoil/-benziloxi- vagy 2-karboxi-3-/vagy 6-/nitro-benzoiloxicsoport. Ez a transzformációs reakció - amely kizárólag a cefem-mag 3-helyzetében mehet végbe - a 3-aciloxicsoport nukleofil szubsztitúciós reakciója, és tulajdonképpen önmagában véve azonos a számos korábban publikált szakirodalmi közleményben, illetve szabadalomban /lásd például a Flynn, E.H. szerkesztésében és az Academic Press amerikai egyesült államokbeli kiadó gondozásában 1972-ben megjelent "Cephalosporins and Penicillins" című könyv 4. fejezete 5. részének 151. oldalán vagy a 17936/1964, 26972/1964 és 11238/1968 számú japán közrebocsátási iratokban/ ismertetett nukleofil szubsztitúciós reakcióval. Így a III általános képletű vegyületek átalakítása például az itt említett szakirodalmi publikációkban ismertetett módszerek valamelyikével, illetve ezekhez hasonló módszerekkel hajtható végre.

A III általános képletű vegyületek, illetve sóik vagy észterek és a víz közötti reakció tulajdonképpen nem más, mint hidrolízis. A hidrolízises reakciót rendszerint -20°C és 50°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakciósebesség nő, ha a reakcióelegyben egy szervetlen bázis, például nátrium- vagy kálium-hidroxid van jelen. A reakció rendszerint 48 órán belül teljes.

A III általános képletű vegyületek, illetve sóik és az aminok közötti reagáltatáshoz aminként használhatunk kvaterner ammóniumcsoportnak megfelelő aminokat. Így például használhatunk XXIII általános képletű piridin-származékokat, amelyekben Z jelentése a korábban megadott. Egy mól III általános képletű vegyületre vagy sójára vonatkoztatva 1,0 - 10 mól aminvegyületet használunk. A reagáltatást rendszerint 0°C és 100°C közötti hőmérsékleten, előnyösen egy szerves vagy szervetlen oldószer jelenlétében hajtjuk végre. Oldószerként például vizet, deutérium-oxidot, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot, dioxánt, acetont, metanolt, etanolt, dimetil-szulfoxidot, acetonitrilt, vagy tetrahidrofuránt, vagy ezek elegyeit használhatjuk. A reakció rendszerint 48 órán belül teljes.

A III általános képletű vegyületeket, illetve sóikat reagáltathatjuk továbbá a nitrogéntartalmú heterociklusos tiocsoportnak megfelelő tiolok valamelyikével. Ilyen tiolként HS-Het általános képletű tiolvegyületeket - ahol Het jelentése a korábban megadott - használhatunk. A nitrogéntartalmú heterociklusos tiolt használhatjuk ugyan szabad tiol formájában, előnyösen azonban valamilyen sója például alkálifémsója /így például nátrium- vagy káliumsója/ formájában hasznosítjuk. Egy mól III általános képletű vegyületre vagy sójára vonatkoztatva 1,0-5,0 mól nitrogéntartalmú heterociklusos tiolt használunk. A reagáltatást előnyösen valamilyen oldószer jelenlétében hajtjuk végre. Oldószerként e célra például vizet, deutérium-oxidot vagy valamilyen, vízzel kézségesen elegyedő és a kiindulási vegyületekkel reakcióba nem lépő szerves oldószert, például dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot, dioxánt, acetont, etanolt, acetonitrilt, dimetil-szulfoxidot vagy tetrahidrofuránt használhatunk. Bár a reakcióhőmérséklet és -idő többek között a kiindu-

lási vegyületek és az alkalmazott oldószer minőségétől függ, a reagáltatást rendszerint 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, és a reakcióidő néhány perc és néhány nap között változik. A reagáltatást közel semleges közegben, azaz 2 és 8 közötti pH-értéken, illetve előnyösen 5 és 8 közötti pH-értéken hajtjuk végre. A reagáltatást adott esetben még könnyebb lefo-lyásúvá tehetjük, ha a reakcióelegyhez egy, felületaktiv tu-lajdonságu kvaterner ammóniumsót, például trimetil-benzil-ammó-nium-bromidot, trietil-benzil-ammónium-bromidot, trietil-benzil-ammónium-bromidot vagy trietil-benzil-ammónium-hidroxidot a-dunk. Ugyanakkor különösen előnyös eredményeket kapunk, ha a reagáltatást közömbös gáz, például nitrogéngáz atmoszfárában hajtjuk végre, mert ezáltal megelőzzük a légköri oxidáció be-következését.

A találmány szerinti vegyületek előállíthatók továbbá a találmány értelmében egy másik jól ismert módszerrel, és pedig acilezéssel. Ennek során úgy járunk el, hogy valamely IV álta-lános képletű vegyületet - ahol Y jelentése a korábban megadottt- vagy valamelyik sóját vagy észterét valamely V általános képle-tű szin-izomer karbonsavból

- ahol R⁸ és R⁹ jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport - le-származtatható acilezőszerrel reagáltatjuk. A IV általános kép-letű vegyületek sóinak és észtereinek típusai azonosak a II ál-talános képletű vegyületek sóinak és észtereinek típusával. Az R⁸ jelentésében szereplő védőcsoport bármely könnyen lehasitha-tó, a peptidkémiaiban szokásosan hasznosított védőcsoport lehet.

Igy például R⁸ jelenthet formil-, /1 - 4 szénatomos/alkil-kar-bonil- /például acetil- vagy propionil-/, helyettesített /1-4 szénatomos/alkil-karbonil- /például klór-acetil-/, /1 - 4 szén-atomos/alkoxi-karbonil- /például terc-butoxi-karbonil-/, /1-4 szénatomos/alkoxi-/1 - 4 szénatomos/alkil-karbonil- /például metoxi-acetil- vagy metoxi-propionil-/, helyettesített /1 - 4 szénatomos/alkoxi-karbonil- /például triklór-etoxi-karbonil-/ vagy aralkilrészében 7 - 10 szénatomot tartalmazó és adott e-setben helyettesített aralkoxi-karbonilcsoportot /például ben-ziloxi-karbonil- vagy 4-nitro-benziloxi-karbonilcsoportot/, il-letve hidrogénatomot.

Az R⁹ védőcsoport szerves vegyész számára jól ismert, eny-he körülmények között könnyen lehasitható védőcsoport lehet. Ilyen csoportként megemlíthetjük az acil- /például formil-, acetil-, klór-acetil-, trifluor-acetil-, metoxi-acetil-, fen-oxi-acetil-, benzoil-, benzoil-formil-, 4-nitro-benzoil-, et-oxi-karbonil-, ,^b, ,^b, ,^b-triklór-etoxi-karbonil-, ,^b, ,^b, ,^b-tri-bróm-etoxi-karbonil- vagy 4-nitro-fenoxi-karbonil-/, helyette-sített alkil- /például tetrahidro-tiofuranil-, metoxi-tetra-hidropiranyl-, tetrahidropiranyl- vagy 2-metoxi-etil-metil-/ és a szililcsoportokat /például a trimetil-szilil- vagy a di-metil-terc-butyl-szililcsoportot/.

E reagáltatáshoz az V általános képletű vegyületeket hasz-nálhatjuk szabad savként, valamilyen sójuk formájában vagy pe-dig egy reakcióképes származékukká átalakítva a IV általános képletű vegyületek, illetve ezek sói és észterei 7-helyzetű aminocsoportjának acilezésére. Így tehát a reagáltatáshoz fel-használható egy V általános képletű szabad sav, egy V általá-nos képletű szabad sav valamelyik alkálifém- vagy alkáliföld-fémsója /például nátrium-, kálium- vagy kalciumsója/, valamely

V általános képletű szabad sav egy szerves aminnal alkotott sója /például trimetil-aminnal vagy piridinnel alkotott sója/ vagy valamely V általános képletű szabad sav valamelyik reakcióképes származéka, például egy megfelelő savhalogenid /azaz például a savklorid vagy savbromid/, savanhidrid, vegyes savanhidrid, reakcióképes észter vagy reakcióképes amid. Reakcióképes észterszármazékokra példaképpen megemlíthetjük a megfelelő 4-nitro-fenil-, 2,4-dinitro-fenil-, pentaklór-fenil-, N-hidroxi-szukcinimido- és N-hidroxi-ftálimidoésztereket. A vegyes savanhidridekre példaképpen megemlíthetjük a szénsav-monoészterekkel /például a szénsav-monometilészterrel vagy szénsav-monoizobutilészterrel/ és az 1 - 5 szénatomot tartalmazó alkánsavakkal - amelyek adott esetben halogénatommal helyettesítve lehetnek - /például a trimetil-ecetsavval vagy triklór-ecetsavval/ alkotott vegyes anhidrideket. Amennyiben az V általános képletű vegyületeket szabad savként vagy só formájában hasznosítjuk, akkor egy alkalmas kondenzálószerrel használunk a reagáltatáshoz. Az e célra alkalmazható kondenzálószerre példaképpen megemlíthetjük az N,N'-diszubsztituált karbodiimideket /például az N,N'-diciklohexil-karbodiimidet/, az azolidokat /például az N,N'-karbonil-imidazolt vagy az N,N'-tionil-diimidazolt/, dehidratálószerre /például az N-etoxikarbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolint, foszfor-oxikloridot és az alkoxi-acetiléneket/ és a 2-halogén-piridiniumsókot /például a 2-klór-piridinium-metil-jodidot vagy a 2-fluor-piridinium-metil-jodidot/. Ha egy ilyen kondenzálószerrel hasznosíthatunk, akkor feltételezhetően a reakció során először az V általános képletű vegyület a kondenzálószerrel egy reakcióképes származékot képez, majd ez az utóbbi származék reagál tovább.

A IV általános képletű vegyületek, illetve sóik vagy észterek fentiekben ismertetett acilezési reakciója önmagukban ismert eredmények között könnyen végbemegy. Például a reagáltatás végezhető a 2 461 478 számú német szövetségi köztársaság-beli közrebocsátási iratban ismertetett körülményekkel analóg körülmények között. A reagáltatást rendszerint valamilyen közömbös oldószerben hajtjuk végre. Ilyen oldószerre példaképpen említhetünk halogénezett szénhidrogéneket /például kloroformot vagy metilén-kloridot/, éterek /például tetrahidrofuránt vagy dioxánt/, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot, acetont, vizet vagy ezek elegyeit. Egy mól IV általános képletű vegyületre vagy sójára vagy észterére vonatkoztatva a korábban említett acilezőszerekből rendszerint mintegy 1 - 5 mólnyi, előnyösen 1 - 2 mólnyi mennyiséget használunk. A reagáltatást rendszerint -50°C és $+40^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakcióidő 1 és 10 óra, előnyösen 1 és 3 óra között változik. Az acilezési reakciót követően kívánt esetben az R^8 és/vagy R^9 védőcsoportokat eltávolítjuk. Az R^8 és/vagy R^9 védőcsoportok eltávolítását általában önmagában ismert módon hajtjuk végre /például az 52083/1975 számú japán közrebocsátási iratban vagy a Pure and Applied Chemistry, 7,335 /1963/ szakirodalmi helyen ismertetett módszerekkel vagy ezekkel analóg módszerekkel.

Igy például az R^8 helyén álló terc-butoxi-karbonilcsoportot egy sav /például hidrogén-klorid vagy kénsav/ vizes oldattal végzett kezelés útján, míg az R^8 helyén álló monóklór-acetilcsoportot tiokarbamidval végzett kezelés útján távolítjuk el. Ha R^9 formil- vagy trifluor-acetilcsoportot jelent,

akkor ezek kálium-hidrogén-karbonáttal víz és metanol elegyében végzett kezelés útján, míg ha R^9 tetrahidropiranylcsoportot jelent, akkor ez a csoport hig sósavoldattal végzett kezelés útján távolítható el. A védőcsoportok eltávolítása önmagában ismert körülmények között hajtható végre.

Ha az I általános képletű végterméket szabad sav formájában állítjuk elő, akkor kívánt esetben önmagában ismert módon egy, gyógyászatilag elfogadható sójává alakíthatjuk.

Ha az I általános képletű végtermék sója formájában képződik, akkor ez a só a szabad savvá vagy pedig bármely más sóvá átalakítható önmagában ismert módon.

Ha az I általános képletű végtermék szabad savként vagy pedig a 4-helyzetű karboxilcsoportnak megfelelő sóként képződik, akkor kívánt esetben olyan észterekké észterezhető hagyományos módon, amelyek típusait a korábbiakban már részleteztük. Közélebről az I általános képletű vegyületek észterei például úgy állíthatók elő, hogy valamely I általános képletű vegyületet vagy sóját vagy reakcióképes származékát valamely VI általános vegyülettel - ahol R^{10} jelentése észtermaradék - vagy ez utóbbi vegyület egy reakcióképes származékával reagáltatjuk.

Az I általános képletű vegyületek sóinak típusai azonosak a II általános képletű vegyület sójával, az I általános képletű vegyület reakcióképes származékainak típusai pedig azonosak az V általános képletű vegyületek reakcióképes származékainak típusaival. A VI általános képletű vegyületek reakcióképes származékai közé tartoznak a Hal- R^{10} általános képletű vegyületek /VIA általános képletű vegyületek/, amelyekben R^{10} jelentése /1 - 4 szénatomos/alkoxi-metil-, /1 - 4 szénatomos/alkoxi-etil-, /1 - 4 szénatomos/alkiltio-metil-, /1 - 4 szénatomos/alkil-karboniloxi-metil- vagy /1 - 4 szénatomos/alkoxi-karboniloxi-/1-4 szénatomos/alkilcsoport, míg Hal jelentése halogénatom. Az R^{10} jelentésében említett csoportokra korábban már soroltunk fel példákat.

A Hal szimbólum jelentése tehát klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, előnyösen jód- vagy brómatom.

Igy tehát a VIA általános képletű vegyületekre példaképpen megemlíthetjük a metoximetil-kloridot, metiltiometil-kloridot, klórmetil-acetátot, brómmetil-acetátot, brómmetil-pivalátot, jódmetil-pivalátot vagy a jódmetil-etoxikarbonátot.

Ha a kiindulási I általános I általános képletű vegyületet az észterezési reakcióban szabad savként hasznosítjuk, akkor előnyösen a reagáltatást egy bázis jelenlétében hajtjuk végre. Az e célra alkalmazható bázisokra példaképpen említhetünk szervesetlen bázisokat /például a nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot, lítium-karbonátot, nátrium-karbonátot, vagy a kálium-karbonátot/ és szerves bázisokat /igy például a diciklohexil-amint, morfolint, N-etil-anilint, N,N-dietil-anilint, N-metil-morfolint, piridint és trietil-amint/.

A reagáltatást oldószerben, például acetonitrilben, N,N-dimetil-formamidban, N,N-dimetil-acetamidban, N,N-dietil-acetamidban, N,N-dietil-formamidban, diklór-metánban, kloroformban, dimetil-szulfoxidban, dietiléterben, tetrahidrofuranban, acetonban, metil-etil-ketonban, vagy folyékony kéntrioxidban hajtjuk végre. Ezen oldószerek közül előnyösnek találtuk a dimetil-formamidot, acetont, acetonitrilt és a folyékony kéntrioxidot.

1 mól I általános képletű vegyületre vagy sójára vonatkoztatva rendszerint egy mólekvalens bázist használunk. A reagáltatást előnyösen $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Ha oldószerként folyékony kéntrioxidot használunk, akkor reakcióhőmérsékletként előnyösen $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékletet választunk.

A reakcióidő a kiindulási anyagok típusától, a reakcióhőmérséklettől, az alkalmazott oldószer típusától stb. függően változhat, rendszerint azonban 10 perc és 120 óra közötti.

Miután a találmány szerinti vegyületek képződéséhez vezető bármelyik reagáltatást végrehajtottuk, a képződött terméket a reakcióelegyből önmagában ismert módon különíthetjük el. Ugyancsak önmagában ismert módon tisztíthatjuk a találmány szerinti vegyületeket. Az elkülönítési és tisztítási műveletekre példaképpen megemlíthetjük az extrahálást, pH-beállítást, koncentrációt, kristályosítást, átkristályosítást és a kromatografálást.

Az I általános képletű vegyületekben, illetve sóikban és észtereikben a 7-helyzetű acetamidocsoporthoz képest a hidroxilcsoport szín-konfigurációja. Ugyanakkor vannak olyan esetek, amikor egy I általános képletű vegyület képződését az Ia általános képletű anti-izomer - ahol Y jelentése a korábban megadott -, illetve ennek sója vagy észtere képződése kíséri még akkor is, ha csak a megfelelő szín-konfigurációja kiindulási anyagot használtuk. Ha kiindulási anyagként a II vagy III általános képletű vegyületeket vagy sóikat vagy észtereiket tiszta szín-izomer formájában használjuk, akkor a III általános képletű vegyületek vagy sóik és viz vagy a kvaterner ammóniumcsoportnak vagy a nitrogéntartalmu heterociklusos tiocsoportnak megfelelő amin közötti reakcióban, illetve a II általános képletű vegyületek vagy sóik vagy észtereik és a tiokarbamid közötti reakcióban az I általános képletű szín-izomerre vonatkoztatva legfeljebb 10 % Ia általános képletű anti-izomer képződik.

Természetesen ha egy, II, III vagy IV általános képletű kiindulási vegyület szín-izomerjét a megfelelő anti-izomerrel alkotott keveréke formájában visszük reakcióba, akkor az I és az Ia általános képletű vegyületek keveréke képződik terméként. Ez természetesen akkor is igaz, ha kiindulási anyagként valamely II, III vagy IV általános képletű vegyület sóját vagy észterét használjuk. Az előállítandó kivánt I általános képletű szín-izomer vagy sója vagy észtere a megfelelő Ia általános képletű anti-izomertől jól ismert módon, például kromatografálással vagy frakcionált kristályosítással könnyen elválasztható.

A kiindulási anyagként használt II általános képletű vegyületek, valamint sóik például a 95293/1975, 11093/1975, 56487/1976 és az 1274/1976 számú japán közrebocsátási iratban ismertetett módszerekkel vagy az ezekhez a módszerekkel analóg bármely más módszerrel, illetve a B reakcióvázlat - ahol W és Y jelentése a korábban megadott - szerint állíthatók elő.

Először a W_2 szimbólummal jelölt brómot vagy klórt visszük reakcióba egy diketénnel, például a VII képletű vegyülettel, és pedig a brómot vagy a klórt a diketénre vonatkoztatva ekvimoláris mennyiségben használva. Egy így kapott VIII általános képletű vegyületet ezután valamely IX általános képletű vegyülettel vagy ennek egy sójával vagy észterével reagáltatunk önmagában ismert módon, amikor is egy X általános képletű vegyületet vagy ennek sóját vagy észterét kapjuk. A IX általános képletű vegyületek, valamint sóik és észtereik ismert módon, például a 11782/1976 számú japán vagy a 2 607 064 vagy 2619 243

számu német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratokban ismertetett módszerek valamelyikével vagy bármely más, e módszerekkel analóg módszerrel előállíthatók. Így például valamely IX általános képletű vegyület vagy sója vagy észtere ugy állítható elő, hogy egy 7-aciloxi-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav vagy 7-acilamino-3-hidroximetil-cef-3-em-4-karbonsav vagy ezek valamelyik sója vagy észtere 3-helyzetű helyettesítőjét a kivánt $-CH_2Y$ csoporttá alakítjuk, majd a 7-acilcsoportot lehasítjuk, vagy alternatív módon egy 7-amino-3-/reakcióképes/aciloximetil-cef-3-em-4-karbonsavat /amelynek reakcióképes aciloxicsoportját a korábbiakban már ismertettük/ vagy sóját közvetlenül nukleofil szubsztitúciós reakcióba visszük vízzel vagy a kvaterner ammóniumcsoportnak vagy a nitrogéntartalmu heterociklusos tiocsoportnak megfelelő aminnal.

Ezt követően egy így kapott X általános képletű vegyületet vagy ennek valamelyik sóját vagy észterét egy nitrozálószerezrel reagáltatjuk a megfelelő II általános képletű vegyület vagy sója vagy észtere előállítására céljából. Ha az X általános képletű vegyület Y helyettesítőjében bázikus csoportot hordoz /például Y jelentése 1-/2,N,N-dimetil-amino-etil/-1H-tetrazol-5-il-tiocsoport/, akkor a X általános képletű vegyület sójaként használhatunk egy savaddíciós sót, például egy ásványi savval /azaz például hidrogén-kloriddal, kénsavval vagy foszforsavval/ vagy egy szerves savval /azaz például oxálsavval vagy p-toluol-szulfonsavval/ alkotott sót. Ha a X általános képletű vegyület Y helyettesítőjében savas csoportot hordoz /például Y jelentése 2-/2-szulfo-etil-amino/-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiocsoport/, akkor a X általános képletű vegyület sójaként egy szerves bázissal /egy alkálifém- vagy alkáliföldfém-tartalmu bázissal/ vagy egy szerves bázissal /például trietil-aminnal/ alkotott sót használhatunk.

Nitrozálószerként rendszerint például salétromossavat, salétromossav-észtereket /például metil-nitritet, etil-nitritet vagy amil-nitritet/ és nitrozil-kloridot használunk. A salétromossavat ugy is használhatjuk, hogy a reakcióelegyben in situ állítjuk elő egy alkálifém-nitrit és egy sav, például sósav vagy ecetsav reagáltatása utján.

A nitrozálási reakciót, azaz valamely X általános képletű vegyület vagy sója vagy észtere és a nitrozálószer közötti reakciót előnyösen oldószerben hajtjuk végre. Bármely olyan oldószer használhatunk, amely a kivánt reakciót nem gátolja. Rendszerint dioxánt, acetonitrilt, tetrahidrofuránt, vizet, ecetsavat vagy ezen oldószerek alkalmas elegyeit használhatjuk. A reakciósebesség tapasztalatunk szerint egy sav jelenlétében nő. A leginkább kényelmesen e célra savként sósavat vagy ecetsavat használhatunk. Egy mól X általános képletű vegyületre vonatkoztatva legalább egy mól savat használunk. A nitrozálási reakciót rendszerint előnyösen szobahőmérsékleten /25-35 °C/ vagy hűtés vagy gyenge melegítés közben hajtjuk végre. Így a reakcióhőmérséklet -20 °C és 50 °C között változhat.

Ezzel a nitrozálási reakcióval a szin-konfigurációju II általános képletű hidroxim-származék nagy hatékonysággal állítható elő. Bizonyos körülmények között a II általános képletű vegyülettel együtt jóval kisebb mennyiségekben a transz-konfigurációju IIa általános képletű izomer - ahol W és Y jelentése a korábban megadott - is képződik, a legtöbb esetben azonban a

IIa általános képletű sztereoizomer hozama nem haladja meg a II általános képletű sztereoizomer hozamának 10 %-át.

Ez tehát egy különösen előnyös jellemzője a jelen találmánynak, amelynek célja szín-konfigurációju I általános képletű vegyületek, tehát a II általános képletű vegyületekkel azonos konfigurációju vegyületek előállítás.

Az így kapott II általános képletű vegyületek egyébként önmagában ismert módon különíthetők el és tisztíthatók, például oldószerek extrahálás, pH-beállítás, fázisok közötti anyagcsere, kristályosítás, átkristályosítás vagy kromatografálás útján.

A HS-Het általános képletű nitrogéntartalmu heterociklusos tiolok - ahol Het jelentése a korábban megadott - önmagában ismert módszerekkel, például Katritzky, A.R. és Lagowsky, J.M. "Heterocyclic Chemistry" című könyvének /megjelent a John Willey and Sons kiadó gondozásában 1960-ban/ 5. fejezetében, Elderfield, R.C. "Heterocyclic compounds" című könyvének /megjelent a John Willey and Sons kiadó gondozásában 1967-ben/ 8. kötetében az 1. fejezetben, Katritzky, A.R. és Boulton, A.J. "Advances in Heterocyclic Chemistry" című könyvének /megjelent az Academic Press amerikai egyesült államokbeli kiadó gondozásában 1968-ban/ 9. kötetében a 165 - 209. oldalakon vagy a Munio Kotae szerkesztésében és az Asakura Shoten japán kiadó gondozásában megjelent "Dai Yuki Kagaku" című kiadvány 15. kötetében ismerttetett módszerek valamelyikével vagy e módszerekkel analóg módszerekkel, illetve az így kapott tiolok önmagában ismert módon tiolcsoporttól eltérő funkcionális csoportot hordozó származékaivá való alakítása útján állíthatók elő.

Az V általános képletű vegyületek, valamint sóik is önmagában ismert módon állíthatók elő. Így például valamely V általános képletű vegyületet vagy sóját úgy állítjuk elő, hogy valamely XI általános képletű szín-konfigurációju vegyületet

- ahol R^8 és R^9 jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, míg A észtermaradékot jelent - vagy ennek valamelyik sóját dezészterezési reakciónak vetjük alá. Az A észtermaradékra példaként megemlíthetjük az adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkilcsoportokat, így például a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, terc-butyl- vagy a benzhidrilcsoportot.

A dezészterezést önmagában ismert módon, például hidrolizálás, hidrogenolizálás vagy savas hasítás útján hajtjuk végre. A XI általános képletű vegyületek vagy sóik dezészterezésének előnyös foganatosítási módja az, amikor trifluorecetsavból és anizolból álló keverékkel hajtjuk végre a reakciót. A XI általános képletű vegyületre vagy sójára vonatkoztatva mind a trifluorecetsavat, mind az anizolt főlegesen használjuk. A reagáltatást -20°C és 30°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakció rendszerint 5 órán belül teljes. Kivánt esetben a XI általános képletű vegyületet vagy sóját használhatjuk a megfelelő anti-izomerrel vagy sójával együtt. A reagáltatást követően az előállítani kívánt V általános képletű vegyületet vagy sóját önmagában ismert módon különíthetjük el és tisztíthatjuk, például koncentráálás, kristályosítás vagy kromatografálás útján. Eljárhatunk azonban ugy is, hogy az V általános képletű vegyületet vagy sóját tartalmazó reakcióelegyben elkülönítés vagy tisztítás nélkül azonnal végrehajtjuk a következő reakciót. Az V általános képletű vegyületek reakcióképes származékaikat önmagában ismert módszerekkel állíthatjuk elő az V általános képletű vegyületekből vagy sóikból.

A XI általános képletű vegyületeket és sóikat önmagában ismert módszerekkel a későbbiekben ismertetésre kerülő referenciapéldákban ismertetett módon állíthatjuk elő.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal, illetve kísérleti leírással kívánjuk megvilágítani, a kiviteli példákban szereplő százalékos értékek súlyszázalékos értékek, hacsak másképpen nem jelezzük. A magmágneses rezonancia-spektrumokat /továbbiakban rövidítve: NMR-spektrum/ Varian Model XL-100A /100 MHz/ típusu vagy T 60 típusu /60 MHz/ spektrométerrel vettük fel, külső vagy belső referenciaanyagként tetrametil-szilánt használva és az összes eltolódást, vagyis δ -értéket p.p.m-ben megadva. Az "s" jelölés szingulettre, a "d" dublettre, a "dd" kettős dublettre, a "t" triplettre, a "q" kvadruplettre, az "m" multiplettre és a "J" a kapcsolódási konstansra utal.

Kísérlet

Az alábbi táblázatokban néhány, a későbbiekben ismertetésre kerülő kiviteli példa szerinti előállított tipikus I általános képletű vegyület minimális gátlási koncentrációját /továbbiakban: MIC-érték/ adjuk meg a legkülönbözőbb baktériumokkal szemben és néhány kereskedelmi forgalomban lévő és klinikailag elfogadott lásd például: /The New England Journal of Medicine, 294, 24 /1976/ és Journal of Pharmaceutical Science, 64, 1899 /1976// ismert cef-3-em-4-karbonsav-származékkal, azaz pontosabban a cephalotinnal [7-2-tienil-acetamido/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó, a cephaloridine-nel [7-2-tienil-acetamido/-3-1-piridil/-metil-cef-3-em-4-karbonsav-betainsó] és a cefazolinnal [7-1H-tetrazol-1-il/-acetamido-3-2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il/-tiometil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó] összehasonlításban. Ugyanezekben a táblázatokban megadjuk néhány reprezentatív I általános képletű vegyület és a cephaloridine fertőzött egereken mért terápiás hatékonyságát.

a/ MIC-értékek /I. és II. táblázat/

Módszer: agar-agar sorozathigitás

Táptalaj: TSA

Oltóanyag nagysága: 10^7 /ml

I. táblázat

Kísérleti vegyület	Gram-pozitív baktériumok Staphylococcus aureus 209P	Gram-negatív baktériumok Escherichia coli NIHJ JC-2	0-111 T-7
Cephalothin	0,20	12,5	3,13
Cephaloridine	0,05	3,13	1,56
Cefazolin	0,39	1,56	1,56
12. példa szerinti	0,39	0,05	0,012
16. példa szerinti	0,39	0,10	0,024
15. példa szerinti	0,78	0,024	0,012
13. példa szerinti	0,78	0,10	0,05
14. példa szerinti	0,39	0,39	0,20
17. példa szerinti	0,39	0,39	0,20
26. példa szerinti	0,78	0,05	0,024
			100
			100
			50
			0,78
			1,56
			0,39
			0,78
			6,25
			25
			0,39

Klebsiella pneumoniae DT	Klebsiella pneumoniae GN-3835	Serratia marcescens IFO 12648	Serratia marcescens TN24
1,56	12,5	100	100
1,56	12,5	100	100
1,56	6,25	100	100
0,024	0,10	0,78	0,39
0,05	0,20	3,13	0,78
0,024	0,05	0,78	0,78
0,05	0,20	12,5	1,56
0,20	0,78	6,25	0,78
0,20	1,56	1,56	0,78
0,024	0,05	12,5	1,56

II. táblázat

Gram-negatív baktériumok

Kísérleti vegyület	Proteus vulgaris IFO 3988	Proteus vulgaris GN4413	Proteus mirabilis GN4359	Proteus morgani IFO3168	Proteus rettgeri TN338	Proteus rettgeri GN4733
Cephalothin	1,5	100	3,13	100	1,56	100
Cephaloridine	6,25	100	6,25	100	1,56	100
Cefazolin	3,13	100	6,25	100	0,2	100
12. példa szerinti	0,05	6,25	0,10	0,024	0,012	0,05
16. példa szerinti	0,10	6,25	0,20	0,05	0,012	0,10
15. példa szerinti	0,05	3,13	0,10	0,024	0,012	0,10
13. példa szerinti	0,10	50	0,10	0,20	0,012	0,20
14. példa szerinti	0,10	1,56	0,39	0,20	0,024	0,39
17. példa szerinti	0,39	3,13	0,39	0,39	0,05	0,20
26. példa szerinti	0,10	50	0,05	0,39	0,012	0,024

Enterobacter cloacae TN1282	Citrobacter freundii GN99	Citrobacter freundii GN1706
100	25	100
100	50	100
100	12,5	100
1,56	0,05	0,10
6,25	0,10	0,20
1,56	0,05	0,05
25	0,39	0,78
6,25	0,39	0,78
12,5	0,20	0,78
12,5	0,05	0,10

b/ Terápiás hatékonyság fertőzött egereken
/III. és IV. táblázat/

Kísérleti állat: ICR/SIC törzsbeli him egér

Hatóanyagoként öt kísérleti állatból álló csoportokat alkalmazunk.

Beadási mód: intraperitoneális

Fertőző baktérium: Escherichia coli O-111

Megfigyelési időszak: 7 nap

Beadási mód: A kísérleti vegyületből 1, 10, 100 vagy 200 mg-ot feloldunk 100 ml steril fiziológiás konyhasóoldatban, majd az így kapott oldatból 0,2 ml-t közvetlenül a fertőzést követően egyetlen adagban szubkután beadunk. 5 - 5 egérből álló öt csoportnak ugyanakkor mindegyik oldat kétszeres hígítását is beadjuk az előző módon.

III. táblázat

Kísérleti vegyület	Beadás módja	ED ₅₀ [mg/kg]
12. példa szerinti	szubkután	0,028
Cephaloridine	szubkután	2,60

IV. táblázat

Kísérleti vegyület	Beadás módja	ED ₅₀ mg/kg
15. példa szerinti	szubkután	0,016
16. példa szerinti	szubkután	0,035
Cephaloridine	szubkután	1,81

1. példa

Szin-7-/4-bróm-2-hidroxiimino-3-oxo-butiril-amino/-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav előállítás

Jeges hűtés és keverés közben 3,7 g 7-/4-bróm-3-oxo-butiril-amino/-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav 37 ml ecetsavval készült oldatához 0,953 g nátrium-nitrit 4 ml vízzel készült oldatát adjuk cseppenként 1 óra leforgása alatt, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal és 200 ml etil-acetáttal rázzuk, majd a szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékhoz dietilétert adunk, majd az így kapott keveréket keverjük. A képződött port végül szűrővel külonítjuk el. Így 1,34 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm⁻¹: 1770, 1695 és 1660

NMR /100 MHz, D₆-DMSO, δ/: 2,02/s, 3-CH₃/, 3,46/ABq,

J = 19 Hz, 2-CH₂/, 4,59/s, BrCH₂-/,

5,08/d, J = 5 Hz, 6-H/, 5,69/dd,

J = 5-8 Hz, 7-H/, 9-22/d, J = 8 Hz,

CONH/ és 13,07/s, =NOH/

Elemzési eredmények a $C_{12}H_{12}BrN_3O_6S$ képlet alapján:

számított: C % = 35,48, H % = 2,98, N % = 10,34;

talált; C % = 34,91, H % = 3,25, N % = 10,14.

2. példa

Szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó]-3-metil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó előállítás

1,2 ml dimetil-acetamidban feloldunk 0,122 g szin-7-/4-bróm-2-hidroxiimino-3-oxo-butiril-amino/-3-metil-cef-3-em-4-karbonsavat és 0,03 g tiokarbamidot, majd a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 10 ml dietiléterrel összekeverjük, majd a felülülő folyadékfázist dekantáljuk /a dekantált fázist elöntjük/ és a maradékhoz újabb 10 ml dietilétert adunk. Ezt a műveletsort még kétszer megismételjük, majd a képződött poralaku csapadékot kiszűrjük és 10 ml 5 %-os nátrium-karbonát-oldatban feloldjuk. A kapott oldatot oszlopkromatografálásnak vetjük alá először Amberliet XAD-2 /polisztírol gyanta; gyártja a Rohm and Haas Co., Philadelphia-i, amerikai egyesült államokbeli cég/ gyantán, majd pedig Sephadex LH-20 /gyártja: Pharmacia Uppsala-i svéd cég/ gyantán /amely tulajdonképpen dextrans-gél/, mindkétszer vízzel eluálva. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat végül összeöntjük, majd liofilizáljuk. Így 0,09 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1760 és 1590.

NMR /100 MHz, D_6 -DMSO + D_2O , δ /: 1,93/s, 3- CH_3 /, 3,25/ABq,

J = 18 Hz, 2- CH_2 /, 4,96 /d,

J = 5 Hz, 6H/, 5,57/d, J=5Hz,

7-H/ és 6,71/s, tiazolin
5-H/.

Elemzési eredmények a $C_{13}H_{12}N_5O_5S_2Na \cdot 3H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 33,99, H % = 3,95, N % = 15,24;

talált; C % = 34,24, H % = 4,15, N % = 15,13.

3. példa

Szin-7-/4-klór-2-hidroxiimino-3-oxo-butiril-amino/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav előállítás

Jeges hűtés és keverés közben 22,4 g /57,4 millimól 7-/4-klór-3-oxo-butiril-amino/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav és 200 ml ecetsav keverékéhez cseppenként hozzáadjuk 5,5 g /79,7 millimól/ nátrium-nitrit 20 ml vízzel készült oldatát negyedóra leforgása alatt, majd a jeges fürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk. Amikor az a szobahőmérsékletet elérte, 3,5 órán át keverjük és ezután 600 ml telített vizes nátrium-klorid-oldatot adunk hozzá. Ezt követően a reakcióelegyet 250 - 250 ml etil-acetáttal négyszer extraháljuk, majd az egyesített extraktumot vízzel mossuk, száritjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 14,31 g mennyiségben kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1790.

NMR /100 MHz, D_6 -DMSO, δ /: 2,05 /s, CH_3CO /, 3,43 - 3,66,

/ABq, J = 18 Hz, 2-CH₂/, 4,70 - 5,02
 /ABq, J = 13 Hz, 3-CH₂/, 4,80 /s,
 ClCH₂/, 5,15/d, J = 5 Hz, 6-H/
 5,79/dd, J = 5 - 8 Hz, 7-H/, 9,28 /d,
 J = 8 Hz, CONH/ és 13,17/s, NOH/.

Elemzési eredmények a C₁₄H₁₄ClN₃O₈S · H₂O képlet alapján:

számított: C % = 38,41, H % = 3,68, N % = 9,60;

talált: C % = 38,53, H % = 3,31, N % = 9,32.

4. példa

Szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acet-
 amido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidroklorid
 előállítás

50 ml dimetil-acetamidban feloldunk 10,4 g /24,9 millimól/
 7-/4-klór-2-hidroxiimino-3-oxo-butiril-amino/-3-acetoximetil-
 -cef-3-em-4-karbonsavat /szin-izomer/ és 1,89 g tiokarbamidot;
 majd a kapott oldatot szobahőmérsékleten 3,5 órán át keverjük.
 Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk,
 a maradékot pedig dietiléterrel elkeverjük. Ezután a felüluszó
 fázist dekantálás útján eltávolítjuk, a maradékhoz pedig etil-
 -acetátot adunk és a felüluszó fázist ismét eltávolítjuk dekan-
 tálás útján. Ezt a műveletsort még négyszer megismételjük. Vé-
 gül a kapott poralaku terméket vákuumszűrés útján elkülönítjük,
 majd szárítjuk.

IR-spektrum /KBr, cm⁻¹/: 1781.

NMR /100 MHz, D₆-DMSO, δ/: 2,04/s, CH₃CO/, 3,45 - 3,68/ABq,

J = 18 Hz, 2-CH₂/, 4,72 - 5,02/

/ABq, J = 13 Hz, 3-CH₂/, 5,19

/d, J = 5 Hz, 6-H/, 5,79/dd,

J = 5 - 8 Hz, 7-H/, 6,88/s, tia-
 zolin 5-H/ 8,8 br, s,

H₂⁺N = -tiazolin NH/, 9,64/d,

J = 8 Hz, CONH/, és 12,41/br, s, =NOH/

5. példa

Szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acet-
 amido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó elő-
 állítása

1 ml dimetil-acetamidban feloldunk 0,209 g szin-7-/4-klór-
 -2-hidroxiimino-3-oxo-butiril-amino/-3-acetoximetil-cef-3-em-
 -4-karbonsavat és 0,038 g tiokarbamidot, majd a kapott olda-
 tot szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük. Ezt követően a re-
 akcióelegyhez 10 ml etil-acetátot adunk, amikor is gyantás ter-
 mék válik ki. A felüluszó folyadékfázist dekantálás útján eltá-
 volítjuk, a maradékot pedig összekeverjük 10 ml dietiléterrel.
 A kapott poralaku csapadékot ezután kiszűrjük, azonnal felold-
 juk 0,084 g nátrium-hidrogén-karbonát 10 ml vízzel készült ol-
 datában és az így kapott oldatot Sephadex LH-20 gyantán oszlop-
 kromatografáljuk vízzel eluálva. A kívánt terméket tartalmazó
 frakciókat végül összeöntjük, majd liofilizáljuk. Így 0,098 g

mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1765.

NMR /100 MHz, D_6 -DMSO, δ /: 2,02/s, $\text{CH}_3\text{CO}/$, 3,21 - 3,51/ABq,
 $J = 18 \text{ Hz}$, 2- $\text{CH}_2/$, 4,82 - 5,04
 /ABq, $J = 13 \text{ Hz}$, 3- $\text{CH}_2/$, 5,04/d,
 $J = 5 \text{ Hz}$, 6-H/, 5,66/dd, $J = 5 - 8$
 Hz, 7-H/, 6,64/s, tiazolin 5-H/,
 7,11/br. s, HN= - tiazolin NH/,
 9,35/d, $J = 8 \text{ Hz}$, CONH/, és 12,0
 /br. = NOH/.

NMR /100 MHz, D_2O , δ /: 2,14/s, $\text{CH}_3\text{CO}/$, 3,39 - 3,71/ABq,
 $J = 18 \text{ Hz}$, 2- $\text{CH}_2/$, 4,74 - 4,94/ABq,
 $J = 13 \text{ Hz}$, 3- $\text{CH}_2/$, 5,25/d, $J = 5 \text{ Hz}$,
 6-H/, 5,86 /d; $J = 5 \text{ Hz}$, 7-H/ és 6,99/s,
 tiazolin 5-H/.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2\text{Na} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C % = 36,07, H % = 3,63, N % = 14,02;

talált: C % = 35,78, H % = 3,57, N % = 14,13.

6. példa

7- $\sqrt{2}$ -/2-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó/-
 -3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó /szin-izomer/
 előállítás

0,2 g nátrium-hidrogén-karbonát 4 ml vízzel készült oldatában feloldunk 0,619 g szin-7- $\sqrt{2}$ -/2-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidrokloridot, majd a kapott oldatot Sephadex LH-20 gyantán oszlopkromatografáljuk vízzel eluálva. A kivált terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, majd liofilizáljuk. Így 0,42 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A termék IR- és NMR-spektruma jó egyezést mutat az 5. példa szerint előállított termék megfelelő spektrumaival.

7. példa

Szin-7- $\sqrt{2}$ -/2-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav előállítás

0,309 g szin-7- $\sqrt{2}$ -/2-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó/-3-acetometil-cef-3-em-4-karbonsav-hidroklorid és 1 ml ecetsav keverékéhez olyan mennyiségben adunk 1 n sósavoldatot, hogy az előbb említett vegyület tökéletesen oldódjék. Az így kapott oldatot ezután Amberlite XAD-2 gyantán oszlopkromatografálásnak vetjük alá vízzel, majd 20 %-os etanollal eluálva.

A kivánt terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, a kapott elegyet pedig először koncentrálnak, majd liofilizáljuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1770.

NMR /100 MHz, D_6 -DMSO, δ /: 2,04/s, $\text{CH}_3\text{CO}/$, 3,38-3,62/ABq,
 $J = 18 \text{ Hz}$, 2- $\text{CH}_2/$, 4,72-5,00/ABq,
 $J = 13 \text{ Hz}$, 3- $\text{CH}_2/$, 5,13/d, $J = 5$
 Hz, 6-H/, 5,78/dd, $J = 5-8 \text{ Hz}$, 7-H/.

6,67/s, tiazolin 5-H/, 7,04/br. s,
HN= -tiazolin NH/, és 9,37/d,
J = 8 Hz, CONH/.

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{15}N_5O_7S_2 \cdot 1,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 38,46, H % = 3,87, N % = 14,95;

talált: C % = 38,59, H % = 3,81, N % = 14,93.

8. példa

Szin-7-/4-bróm-2-hidroxiimino-3-oxo-butiril-amino/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav előállítás

Jeges hűtés és keverés közben 4,5 g 7-/4-bróm-3-oxo-butiril-amino/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav és 10 ml ecetsav keverékéhez 0,76 g nátrium-nitritet adunk, majd a jeges fürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően az ecetsavat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékhoz 200 ml etil-acetát és 100 ml víz elegyét adjuk. Az így kapott keverék pH-ját foszforsavval beállítjuk majd a keveréket alaposan rázzuk. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot kis mennyiségű etil-acetáttal keverjük, majd a kivált poralaku csapadékot kiszűrjük. Így 2,0 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1790, 1710, 1655 és 1550.

NMR /100 MHz, D_6 -DMSO, δ /: 2,05/s, CH_3CO /, 3,44 - 3,67/ABq,
J = 18 Hz, 2- CH_2 /, 4,59/s, $BrCH_2$ -,
4,70 - 5,02/ABq, J = 13 Hz, 3- CH_2 /,
5,14/d, J = 4,5 Hz, 6-H/, 5,79
/dd, J = 4,5 - 8,0 Hz, 7-H/, 9,28
/d, J = 8 Hz, CONH/, és 13,10/s,
=NOH/.

Elemzési eredmények a $C_{14}H_{14}BrN_3O_8S$ képlet alapján:

számított: C % = 36,22, H % = 3,04, N % = 8,82;

talált: C % = 37,36, H % = 3,14, N % = 8,82.

9. példa

Szin-7-/2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidol-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriúmsó előállítás

1 ml dimetil-acetamidban feloldunk 0,232 g szin-7-/4-bróm-2-hidroxiimino-3-oxo-bituril-amino/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsavat és 0,038 g tiokarbamidot, majd a kapott oldatot szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük. A reakcióelegyet ezt követően 10 ml etil-acetáttal elegyítjük, amikor is gyantás csapadék válik ki. A felülúszó folyadékfázist ezután dekantálás útján eltávolítjuk, majd a maradékhoz 10 ml dietil-étert keverünk. A kivált poralaku csapadékot ezután kiszűrjük, majd azonnal feloldjuk 0,084 g nátrium-hidrogén-karbonát 10 ml vízzel készült oldatában. Az így kapott oldatot ezt követően Sephadex IH-20 gyantán oszlopkromatografálásnak vetjük alá, vízzel eluálva. A kivánt terméket tartalmazó frakciókat végül összeöntjük, majd liofilizáljuk. Így 0,112 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Az így kapott termék IR- és NMR-spektruma jó egyezést mutat az 5. példa szerint előállított termék megfelelő spektrumával.

10. példa

Szin-7- β -4-klór-2-hidroxiimino-3-oxo-butiril-amino/-3-mandeliloximetil-cef-3-em-4-karbonsav előállítása

Jeges hűtés és keverés közben 0,47 g /1 millimól/ 7- β -4-klór-3-oxo-butiril-amino/-3-mandeliloximetil-cef-3-em-4-karbonsav 2 ml ecetsavval készült oldatához cseppenként hozzáadjuk 0,1 g /1,5 millimól/ nátrium-nitrit 0,2 ml vízzel készült oldatát 1 óra leforgása alatt, majd a kapott elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően az ecetsavat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz pedig 50 ml etil-acetátot és 30 ml vizet adunk. Az így kapott elegyet alaposan rázzuk, majd a szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékhoz 30 ml dietilétert és 30 ml petrolétert adunk, majd az utóbbi művelet végrehajtására használt reakcióedény falát dörzsörljük. Ekkor csapadék válik ki. Így 0,29 g mennyiségben porként a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1780, 1741, 1715 /váll/, 1675 /váll/, 1640 /váll/ és 1540.

NMR /100 MHz, D_6 -DMSO, δ /: 3,24/br, s, 2- CH_2 /, 4,77 - 5,07 /ABq, J = 13 Hz, 3- CH_2 /, 5,04 /d, J = 5 Hz, 6-H/, 5,18/s, =CH-/ , 5,79/dd, J = 5 - 8 Hz, 7-H/, 7,3 - 7,5/m, C_6H_5 -/, 9,26/d, J = 8 Hz, -CONH-/ , és 13,10 /s, = NOH/.

11. példa

Szin-7- β -2-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó/-3-mandeliloximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidroklorid előállítása

2 ml dimetil-acetamidban feloldunk 0,24 g /0,5 mól/ szin-7- β -4-klór-2-hidroxiimino-3-oxo-butiril-amino/-3-mandeliloximetil-cef-3-em-4-karbonsavat és 0,042 g /0,55 millimól/ tio-karbamidot, majd a kapott oldatot szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékhoz 60 ml etil-acetátot adunk és az így kapott elegyet keverjük. Ezután a kivált poralaku csapadékot kiszűrjük, dietiléttel mossuk és szárítjuk. Így 0,26 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1776, 1741, 1672, 1631 és 1536.

NMR 100 MHz, D_6 -DMSO, δ /: 3,26/br, s, 2- CH_2 /, 4,78 - 5,08 /ABq, J = 13 Hz, 3- CH_2 /, 5,08 /d, J = 5 Hz, 6-H/, 5,18/s, = CH-/ , 5,78/dd, J = 5 - 8 Hz, 7-H/, 6,86/s, tiazolin 5-H/, 7,3 - 7,5/m, C_6H_5 -/ és 9,61 /d, J = 8 Hz, CONH/.

12. példa

Szin-7- β -2-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acet-

amidó]-3-/1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-metil/-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó előállítás

20 ml 0,2 mólos foszfát-pufferben /pH 6,4/ feloldunk 0,883 g 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidrokloridot 0,232 g 1-metil-1H-tetrazol-5-tiolt és 0,336 g nátrium-hidrogén-karbonátot, majd a kapott oldatot 70 °C-on 3 órán át keverjük. A reakcióelegyet ezt követően Amberlite XAD-2 gyantán oszlopkromatografálásnak vetjük alá vízzel eluálva. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat végül összeöntjük, majd liofilizáljuk. Így 0,217g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1763.

NMR /100 MHz, D_6 -DMSO, δ /: 3,41 - 3,66/ABq, J = 18 Hz, 2- CH_2 /, 3,93/s, tetrazol- CH_2 /, 4,28 - 4,46 /ABq, J = 13, Hz, 3- CH_2 /, 5,04/d, J = 5 Hz, 6-H/, 5,77/dd, J = 5 - 8 Hz, 7-H/, 6,64/s, tiazolin 5-H/, 7,12/br, s, HN = - tiazolin NH/, 9,38/d, J = 8 Hz, CONH/ és 11,84 /br, s, = NOH/.

NMR /100 MHz, D_2O , δ /: 3,47 - 3,82/ABq, J = 18 Hz, 2- CH_2 /, 4,05/s, tetrazol- CH_2 /, 4,08 - 4,34 /ABq, J = 13 Hz, 3- CH_2 /, 5,22/d, J = 5 Hz, 6-H/, 5,80/d, J = 5 Hz, 7-H/ és 6,98/s, tiazolin 5-H/.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_9\text{O}_5\text{S}_3\text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C % = 33,52, H % = 3,00, N % = 23,45;

talált: C % = 33,40, H % = 3,47, N % = 21,66.

13. példa

Szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó]-3-/1,2,3-triazol-5-iltio-metil/-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó előállítás

20 ml 0,2 mólos foszfát-pufferben /pH 6,4/ feloldunk 0,083 g 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidrokloridot /szin-izomer/, 0,202 g 1,2,3-triazol-5-tiolt és 0,336 g nátrium-hidrogén-karbonátot, majd a kapott oldatot 70 °C-on 1,5 órán át keverjük. Ezt követően az oldatot Amberlite XAD-2 gyantán oszlopkromatografálásnak vetjük alá vízzel eluálva. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat végül összeöntjük, majd liofilizáljuk. Így 0,128 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1765.

NMR /100 MHz, D_6 -DMSO, δ /: 3,39 - 3,58/ABq, J = 18 Hz, 2- CH_2 /, 3,95 - 4,30/ABq, J = 13 Hz, 3- CH_2 /, 5,02/d, J = 5 Hz, 6-H/, 6,66/s, tiazolin 5-H/, 7,19/br, s, HN = - tiazolin NH/, és 7,66/triazol 4-H/.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}_3\text{Na} \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számitott: C % = 33,90, H % = 3,03, N% = 21,08;
talált: C % = 33,91, H % = 3,68, N% = 19,27.

14. példa

Szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acet-
amido]-3-/3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio-metil/-cef-3-
-em-4-karbonsav-nátriumsó előállítás

20 ml 0,2 mólos foszfát-pufferben /pH 6,4/ feloldunk
0,663 g szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-
-acetamido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidrokloridot,
0,198 g 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-tiolt és 0,252 g nátrium-hid-
rogén-karbonátot, majd a kapott oldatot 70 °C-on 3,5 órán át
keverjük. Ezt követően az oldatot Amberlite XAD-2 gyantán osz-
lopkromatografálásnak vetjük alá, az eluálást először vízzel,
majd 20 %-os etanollal végezve. A kívánt terméket tartalmazó
frakciókat végül összeöntjük és liofilizáljuk. Így 0,142 g
mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1767.

NMR /100 MHz, D_6 -DMSO, δ /: 2,52/s, tiadiazol- CH_3 /, 3,35-364
/ABq, J = 18 Hz, 2- CH_2 /, 4,44 -4,58
/ABq, J = 13 Hz, 3- CH_2 /, 5,05/d,
/J = 5 Hz, 6-H /, 5,66/dd, J = 5-8
Hz, 7-H /, 6,64/s, tiazolin 5-H /,
7,11/br. s, HN= - tiazolin NH /,
9,46/d, J = 8 Hz, CONH /.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_4\text{Na} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számitott: C % = 32,59, H % = 3,42, N % = 16,63;
talált: C % = 32,59, H % = 3,29, N % = 16,08.

15. példa

Szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acet-
amido]-3-/4-metil-1,2,4-triazol-3-iltio-metil/-cef-3-em-
-4-karbonsav-nátriumsó előállítás

20 ml 0,2 mólos foszfát-pufferben /pH 6,4/ feloldunk
0,883 g szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-
-acetamido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidrokloridot,
0,336 g nátrium-hidrogén-karbonátot és 0,23 g 4-metil-1,2,4-
-triazol-3-tiolt, majd a kapott oldatot 70 °C-on 3,5 órán át
keverjük. Ezt követően az oldatot Amberlite XAD-2 gyantán osz-
lopkromatografálásnak vetjük alá vízzel eluálva. Végül a ka-
pott terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük és liofilizál-
juk. Így 0,371 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1770.

NMR /100 MHz, D_6 -DMSO, δ /: 3,59/s, triazol- CH_3 /, 3,38 - 3,62
/ABq, J = 18 Hz, 2- CH_2 /, 4,18-4,30
/ABq, J = 13 Hz, 3- CH_2 /, 4,99/d,
J = 5 Hz, 6-H /, 5,64/dd, J = 5 - 8
Hz, 7-H /, 6,64/s, tiazolin 5-H /,
7,12/br. s, HN= - tiazolin NH /,
8,48/s, triazol 5-H /, 9,43 /d,
J = 8 Hz /, CONH /, és 12,0/br, =NOH /.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{15}N_6O_5S_3Na^1$ képlet alapján:

számított: C % = 34,10, H % = 3,58, N % = 19,88;

talált: C % = 34,11, H % = 3,72, N % = 19,54.

1/ 2,5 mól kristályvizet is tartalmaz.

16. példa

Szin-7-[2]-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó/-3-/2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio-metil/-cef-3-em-4-karbonsav-nátriúmsó előállítás

10 ml vízben feloldunk 0,53 g /0,93 millimól/ 7-[2]-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó/-3-mandeliloximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidrokloridot /szin-izomer/, 0,2 g /1,5 millimól/ 2-metil-1,3,4-tiazol-5-tiolt és 0,28 g /3,4 millimól/ nátrium-hidrogén-karbonátot, majd a kapott oldatot 60 °C-on 50 percen át keverjük. Az oldatot ezután Amberlite XAD-2 gyantán oszlopkromatografálásnak vetjük alá, az eluálást először vízzel, majd 10 %-os etanollal végezve. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat ezután összeöntjük, majd betöményítjük és végül liofilizáljuk. A kapott port ezt követően 2 ml vízben oldjuk majd az így kapott oldatot Sephadex IH-20 gyantán kromatografáljuk vízzel eluálva. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat végül összeöntjük és liofilizáljuk. Így 0,19 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1767, 1666, 1600 és 1542.

NMR /100 MHz, D_6 -DMSO, δ /: 2,68/s, tiadiazol- CH_3 /, 3,36-3,63 /ABq, J = 18 Hz, 2- CH_2 /, 4,35-4,56 /ABq, J = 13 Hz, 3- CH_2 /, 5,04 /d, J = 5 Hz, 6-H /, 5,66/dd, J = 5 - 8 Hz, 7-H /, 6,64/s, tiazolin 5-H /, 7,10/br, s, HN= - tiazolin NH /, 9,35/d, J = 8 Hz, CONH /, és 11,92/br, s, = NOH /.

NMR /100 MHz, D_2O , δ /: 3,43 - 3,81/ABq, J = 18 Hz, 2- CH_2 /, 4,03 - 4,49/ABq, J = 13 Hz, 3- CH_2 /, 5,22/d, J = 5 Hz, 6-H /, 5,83/d, J = 5 Hz, 7-H /, 6,99/s, tiazolin 5-H /.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{14}N_7O_5S_4Na \cdot 2 H_2O$ képlet alapján:

számított: C % 33,62, H % = 3,17, N % = 17,15;

talált: C % 33,88, H % = 3,20, N % = 16,86

17. példa

Szin-7-[2]-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó/-3-/4-karbamoil-piridinium-metil/-cef-3-em-4-karbonsav-nátriúmsó előállítás

0,883 g szin-7-[2]-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidroklorid, 0,492 g izonikotinamid, 2 g kálium-jodid, 0,168 g nátrium-hidrogén-karbonát és 0,2 mólos foszfát-puffer /pH 6,4/ keveréket 70 °C-on 3,5 órán át keverjük, majd a reakcióelegyet Amberlite XAD-2 gyantán, ezt követően pedig Sephadex IH-20 gyantán oszlopkromatografálásnak vetjük alá, mindkét esetben eluálószerként vizet használva. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat végül

összeöntjük és liofilizáljuk. Így 0,041 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1773.

NMR /100 MHz, D_6 -DMSO, δ /: 3,10 - 3,57 /ABq, $J = 18$ Hz,
 2- CH_2 /, 5,08/d, $J = 5$ Hz, 6-H /,
 5,23/- 5,75/ABq, $J = 14$ Hz, 3- CH_2 /,
 5,69/dd, $J = 5 - 8$ Hz, 7-H /, 6,62
 /s, tiazolin 5-H /, 7,05/széles s,
 HN= - tiazolin NH /, 8,17 - 8,74
 /széles s, CONH₂ /, 8,45 - 9,55/ABq,
 $J = 6$ Hz, piridinium-gyűrű proton-
 jai/ és 9,32/d, $J = 8$ Hz, CONH /.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C % = 39,65, H % = 4,38, N % = 17,04;

talált: C % = 39,28, H % = 3,91, N % = 16,97.

18. példa

Szin-7-~~2~~-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acet-
 amido-~~3~~-3-hidroximetil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó elő-
 állítása

5 ml vízben feloldunk 0,57 g szin-7-~~2~~-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido-~~3~~-mandeliloximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidrokloridot és 0,17 g nátrium-hidrogén-karbonátot, majd a kapott oldathoz keverés és jeges hűtés közben 0,55 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet ezután jeges hűtés közben 3 órán át, majd szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet Amberlite XAD-2 gyantán oszlopkromatografálásnak vetjük alá vízzel eluálva. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat végül összeöntjük és liofilizáljuk. Így 0,19 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1766, 1662 /váll/, 1604 és 1530.

NMR /100 MHz, D_2O , δ /: 3,46 - 3,72/ABq, $J = 18$ Hz, 2- CH_2 /,
 4,31 /s, 3- CH_2 /, 5,25/d, $J = 5$ Hz,
 6-H /, 5,84/d, $J = 5$ Hz, 7-H /, és
 7,01/s, tiazolin 5-H /.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2\text{Na} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C % = 34,14, H % = 3,53, N % = 15,31;

talált: C % = 34,23, H % = 3,52, N % = 15,17.

19. példa

Szin-7-/4-klór-2-hidroxiimino-3-oxo-butiril-amino/-3-
 -/1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-metil/-cef-3-em-4-karbonsav elő-
 állítása

Keverés és jeges hűtés közben 22,3 g 7-/4-klór-3-oxo-butiril-amino/-3-/1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-metil/-cef-3-em-4-karbonsav és 200 ml ecetsav keverékéhez 15 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 3,8 g nátrium-nitrit 20 ml vízzel készült oldatát, majd a hűtő fürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 600 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal

higitjuk, majd 250 - 250 ml etil-acetáttal négyszer extraháljuk. Az egyesített extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékhoz 200 ml dietilétert adunk, a kapott keveréket keverjük és a kivált port végül kiszűrjük. Így 19,0 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1785.

NMR /100 MHz, D_6 -DMS, δ /: 3,57 - 3,79/ABq, J = 18 Hz, 2- CH_2 /, 3,94/s, tetrazol- CH_3 /, 4,20 - 4,37 /ABq, J = 13 Hz, 3- CH_2 /, 4,73/s, ClCH_2 /, 5,13/d, J = 5 Hz, 6-H/, 5,78/dd, J = 5 - 8 Hz, 7-H/, és 9,28/d, J = 8 Hz, CONH/,

20. példa

Szin-7-[2-2-imino-4-tiazolin-4-il]-2-hidroxiimino-acet-amido/-3-/1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-metil/-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó előállítás

1 ml dimetil-acetamidban feloldunk 0,238 g szin-7-/4-klór-2-hidroxiimino-3-oxo-butiril-amino/-3-/1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-metil/-cef-3-em-4-karbonsavat és 0,038 g tiokarbamidot; majd a kapott oldatot szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük. Ezt követően az oldathoz 10 ml etil-acetátot adunk, amikor is gyantás csapadék válik ki. A felülúszó folyadékfázist ezután dekantálással eltávolítjuk, a maradékot pedig összekeverjük 10 ml dietiléttel. A kivált port ezután kiszűrjük, majd azonnal feloldjuk 0,084 g nátrium-hidrogén-karbonát 10 ml vízzel készült oldatában. Az így kapott oldatot Sephadex LH+20 gyantán oszlopkromatografálásnak vetjük alá vízzel eluálva. A kivánt terméket tartalmazó frakciókat végül összeöntjük és liofilizáljuk. Így 0,112 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A termék IR- és NMR-spektruma jó egyezést mutat a 12. példa szerint előállított termék megfelelő spektrumaival.

21. példa

Szin-7-/4-bróm-2-hidroxiimino-3-oxo-butiril-amino/-3-/1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-metil/-cef-3-em-4-karbonsav előállítás

Keverés és jeges hűtés közben 3,43 g 7-/4-bróm-3-oxo-butiril-amino/-3-/1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-metil/-cef-3-em-4-karbonsav és 24 ml ecetsav keverékéhez cseppenként hozzáadjuk 0,532 g nátrium-nitrit 2,5 ml vízzel készült oldatát, majd a kapott keveréket 10 percen át jeges hűtés közben, ezt követően pedig szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet 60 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal és 100 ml etil-acetáttal alaposan összeresszük, majd a szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 100 ml dietiléttel keverjük, majd végül a kivált port kiszűrjük. Így 2,763 g mennyiségben a cím szerint vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1780.

NMR /100 MHz, D_6 -DMSO, δ /: 3,57 - 3,79/ABq, J = 18 Hz, 2- CH_2 /, 3,96/s, tetrazol- CH_3 /, 4,23 - 4,39

/ABq, J = 14 Hz, 3-CH₂/, 4,79/s,
 BrCH₂-, 5,12/d, J = 5 Hz, 6-H/
 5,76/dd, J = 5 - 8 Hz, 7-H/ és
 9,27/d, J = 8 Hz, CONH/.

22. példa

Szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acet-
 amido]-3-/1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-metil/-cef-3-em-4-
 -karbonsav-hidrobromid előállítás

4 ml dimetil-acetamidban feloldunk 1,04 g szin-7-/4-bróm-
 -2-hidroxiimino-3-oxo-butiril-amino/-3-/1-metil-1H-tetrazol-5-
 -iltio-metil/-cef-3-em-4-karbonsavat és 0,152 g tiokarbamidot,
 majd a kapott oldatot szobahőmérsékleten 90 percen át keverjük.
 A reakcióelegyhez ezután 50 ml dietilétert adunk, majd alapos
 keverést követően a felüluszó folyadékfázis dekantálással el-
 távolítjuk. A maradékhoz dietilétert adunk, majd ugyanezeket a
 műveleteket megismételjük. Ezt az egész ciklust néhányszor is-
 mételjük, majd végül a kivált port vákuumszűrés útján elkülö-
 nitjük és szárítjuk. Így 1,058 g mennyiségben a cím szerinti
 vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm⁻¹/: 1781.

NMR /100 MHz, D₆-DMSO, δ /: 3,58 - 3,80/ABq, J = 18 Hz, 2-CH₂/
 3,95/s, tetrazol-CH₃/, 4,23 - 4,40
 /ABq, J = 14 Hz, 3-CH₂/, 5,15
 /d, J = 5 Hz, 6-H/, 5,75/dd,
 J = 5 - 8 Hz, 7-H/, 6,83/s, tia-
 zolin 5-H/, 9,58/d, J = 8 Hz,
 CONH/ és 12,20 /széles s, =NOH/.

23. példa

Szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acet-
 amido]-3-/1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-metil/-cef-3-em-4-karbon-
 sav-nátriumsó előállítás

0,168 g nátrium-hidrogén-karbonát 4 ml vízzel alkotott ol-
 datában feloldunk 0,578 g szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-
 -2-hidroxiimino-acetamido]-3-/1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-me-
 til/-cef-3-em-4-karbonsav-hidrobromidot, majd a kapott oldatot
 Sephadex LH-20 gyantán oszlop-kromatografálásnak vetjük alá, az
 eluálást vízzel végezve. A kivánt terméket tartalmazó frakció-
 kat végül összeöntjük és liofilizáljuk. Így 0,267 g mennyiség-
 ben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

A termék IR- és NMR-spektruma jó egyezést mutat a 12. pél-
 da szerint előállított termék megfelelő spektrumaival.

24. példa

Szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acet-
 amido]-3-/nitrogéntartalmu heterociklusos tiometil/-cef-
 -3-em-4-karbonsavak, illetve hidroklorid-, betain- és ná-
 triumsók előállítás

Az V. táblázatban felsorolt vegyületek az alábbiakban is-
 mertetett 1., 2., 3. vagy 4. előállítási változat valamelyike
 szerint állíthatók elő.

1. előállítási változat

40 ml 0,1 mólos foszfát-pufferben /pH 6,4/ feloldunk

2,2 millimól/ 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidrokloridot /szin-izomer/ egy nitrogéntartalmu heterociklusos tiolból 2,2 millimóllal és 0,504 g /6 millimól/ nátrium-hidrogén-karbonáttal együtt, majd a kapott oldatot 60 - 65 °C 7-8 órán át keverjük. A reakcióelegyet ezt követően csökkentett nyomáson mintegy 20 ml-re betöményítjük, majd - miután pH-ját 6,5-re 10 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal vagy 10 %-os foszforsavoldattal szükség szerint beállítottuk - Amberlite XAD-2 gyantán oszlopkromatografálásnak vetjük alá az eluálást vízzel 5 %-os etanollal, végül pedig 10 %-os etanollal végezve. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, majd az etanolt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a maradékot liofilizáljuk. Így egy szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-/nitrogéntartalmu heterociklusos tiometil/-cef-3-em-4-karbonsav, illetve egy hidroklorid-, betain- vagy nátriumsó állítható elő.

2. előállítási változat

20 ml vízben feloldunk 1,14 g /2 millimól/ 7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido -3-mandeliloximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidrokloridot /szin-izomer/ egy nitrogéntartalmu heterociklusos tiolból 2,2 millimóllal és 0,52 g /6,2 millimól/ nátrium-hidrogén-karbonáttal együtt, majd a kapott oldatot 60 °C-on tartjuk 50 percen át. A pH 6,5-re való beállítása után /amelyet szükséges esetben 10 %-os nátrium-karbonát-oldattal vagy 10 %-os foszforsavoldattal végezhetünk/ a kapott oldatot Amberlite XAD-2 gyantán oszlopkromatografálásnak vetjük alá, az eluálást vízzel, 5 %-os etanollal, végül pedig 10 %-os etanollal végezzük. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, az etanolt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a maradékot liofilizáljuk. Így az 1. előállítási változattal egyező módon előállítható termékek valamelyikét kapjuk.

3. előállítási változat

a/ 40 ml vízben feloldunk 10,7 g /30 millimól/ 7-acetoacetamido-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsavat, 5,04 g /60 millimól/ nátrium-hidrogén-karbonátot és egy nitrogéntartalmu heterociklusos tiolból 30 millimólt. Miután a kapott oldat pH-ját 10 %-os nátrium-hidroxid-oldattal 7-re beállítottuk, az oldatot 60 - 65 °C hőmérsékleten 4 órán át keverjük. Lehűtése után az oldathoz 2,31 g /33 millimól/ hidroxilamin-hidrokloridot adunk, majd a kapott elegy pH-ját 1 n sósavoldattal 3,6-ra beállítjuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át állni hagyjuk, majd a kivált kristályokat kiszűrjük, acetonnal mossuk és szárítjuk.

Abban az esetben, ha a célvegyület vizoldható és nem válik ki csapadékként, a reakcióelegy pH-ját 3,3-re beállítjuk, majd csökkentett nyomáson térfogatát mintegy 50 ml-re csökkentjük. Ehhez a koncentrációjához azután 1500 ml etanolt adunk, majd az etanolos elegyet jeges hűtés közben 4 órán át keverjük. A kivált kristályokat kiszűrjük, etanollal mossuk és szárítjuk.

Így egy 7-amino-3-/nitrogéntartalmu heterociklusos tiometil/-cef-3-em-4-karbonsavat kapunk.

b/ 1,03 g /13 millimól/ diketén 5 ml metilén-kloriddal készült oldatát -30 °C-ra lehűtjük, majd az oldathoz 1 mólos szén-tetrakloridos klór-oldatból /sulyra vonatkoztatva/ 15 g-ot /15 millimól/ vagy pedig 2,24 g /14 millimól/ elemi bróm

5 ml metilén-kloriddal készült oldatát adjuk cseppenként. Ezzel egyidejűleg, de külön műveletként 20 ml metilén-kloridban feloldunk egy, a fenti a/ lépésben kapott 7-amino-3-/nitrogéntartalmu heterociklusos tiometil/-cef-3-em-4-karbonsavból 10 millimólt és 2,02 g /20 millimól/ trietil-amint, majd az így kapott oldatot -20°C -ra hűtjük. Ezt követően az így lehűtött oldathoz a fenti reakcióelegyet cseppenként gyorsan hozzáadjuk. A legtöbb esetben annyi hő fejlődik, hogy az adagolás végére a reakcióelegy hőmérséklete közel 0°C -ra nő. A reakcióelegy hőmérsékletét ezután fokozatosan szobahőmérsékletre emeljük, majd az utóbbi hőmérsékleten a reakcióelegyet 15 percen át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez 150 ml etil-acetátot és 100 ml 10 %-os foszforsavoldatot adunk, majd az így kapott elegyet élénken keverjük. A szerves fázist ezután elválasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk és betöményítjük. A maradékot éterrel kezeljük. Így poralakban egy 7-/4-klór- vagy -bróm-3-oxo-butiril-amino-/3-/nitrogéntartalmu heterociklusos tiometil/-cef-3-em-4-karbonsavat kapunk.

c/ Jeges hűtés és keverés közben egy, a fenti b/ lépésben kapott 7-/4-klór- vagy -bróm-3-oxo-butiril-amino-/3-/nitrogéntartalmu heterociklusos tiometil/-cef-3-em-4-karbonsavból 7 millimól és 24 ml ecetsav keverékéhez cseppenként hozzáadjuk 0,532 g /7,7 millimól/ nátrium-nitrit 2,5 ml vízzel készült oldatát, majd a kapott elegyet 10 percen át, ezt követően pedig a jeges fürdő eltávolítása után szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 60 ml telített vizes nátrium-klorid-oldatot és 100 ml etil-acetátot adunk, majd az így kapott elegyet alaposan rázzuk. A szerves fázist ezután eltávolítjuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot dietiléterrel kezeljük, a kivált port pedig kiszűrjük és szárítjuk. Így egy szin-7-/4-klór- vagy -bróm-2-hidroxiimino-3-oxo-butiril-amino-/3-/nitrogéntartalmu heterociklusos tiometil/-cef-3-em-4-karbonsavat kapunk.

d/ 4 ml dimetil-acetamidban feloldunk egy, a fenti c/ lépésben kapott 7-/4-klór- vagy -bróm-2-hidroxiimino-3-oxo-butiril-amino-/3-/nitrogéntartalmu heterociklusos tiometil/-cef-3-em-4-karbonsavból /szin-izomer/ 2 millimólt és 0,152 g /2 millimól/ tiokarbamidot, majd a kapott oldatot szobahőmérsékleten 90 percen át keverjük. Ezt követően az oldathoz 50 ml dietilétert adunk, majd alapos keverés után a felüluszó folyadékfázist dekantálással eltávolítjuk. A maradékhoz dietilétert adunk és a kapott elegyet az előbb említett módon kezeljük. Az egész ciklust néhányszor megismételjük végül pedig a kivált poralaku terméket kiszűrjük. Ezután a port 20 ml vízben oldjuk, majd pH-jának 6,5-re való beállítása utján a kapott oldatot Amberlite XAD-2 gyantán oszlopkromatografálásnak vetjük alá, először vízzel, majd 10 %-os etanollal eluálva. A kivált terméket tartalmazó frakciókat végül összeöntjük, betöményítjük és liofilizáljuk. Így egy cim szerinti vegyületet kapunk.

4. előállítási változat

a/ 300 ml vízben feloldunk 31,4 g /0,1 mól/ 7-amino-3-/3-oxo-butiriloxi-metil/-cef-3-em-4-karbonsavat, 18,5 g /0,22 mól/ nátrium-hidrogén-karbonátot és egy nitrogéntartalmu heterociklusos tiolból 0,1 mólt, majd a kapott oldatot pH-jának 5,5-re való beállítása után 60°C -on tartjuk 1 órán át. Lehűtés után az oldatot egyszer diklór-metánnal mossuk, majd pH-ját 3,3-re beállítjuk és jeges hűtés közben 1 órán át keverjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel metanollal, majd acetonnal

mossuk és szárítjuk.

Ha a célvegyület vizoldható és nem csapódik ki, akkor a reakcióelegy pH-ját 3,3-re beállítjuk, majd csökkentett nyomáson mintegy 50 ml-re bepároljuk. A koncentrátumhoz ezután 1500 ml etanolt adunk, majd az etanolos elegyet jeges hűtés közben 4 órán át keverjük. A kivált kristályokat végül kiszűrjük, etanollal mossuk és szárítjuk.

Igy egy 7-amino-3-/nitrogéntartalmu heterociklusos tiometil/-cef-3-em-4-karbonsavat kapunk.

b/ A fenti a/ lépésben kapott valamelyik 7-amino-3-/nitrogéntartalmu heterociklusos tiometil/-cef-3-em-4-karbonsavból kiindulva a 3. előállítási változat b/, c/ és d/ lépéseiben ismertett módon valamelyik kívánt célvegyület állítható elő.

V. táblázat

Ib általános képletű vegyületek

A vegyület sor-száma	R	M	IR-spektrum ¹ /cm ⁻¹ /	NMR ∫ p.p.m.-ben	Előállítási változat
1	XXIV képletű csoport	Na	1763	/100 MHz, D ₂ O/:3,40-	1
				-3,79/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /,	2
				4,10-4,52/ABq, J=13Hz,	3
				3-CH ₂ /, 5,19/d, J=5Hz, 6-H/, 5,80/d, J=5Hz, 7-H/, 6,99 /s, tiazolin 5-H/	4
2	XXV képletű csoport	Na	1763	/100 MHz, D ₂ O/:2,55/s, oxidazol-CH ₃ /, 3,41-3,84	1
				/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /,	2
				3,98-4,49/ABq, J=13Hz,	3
				3-CH ₂ /, 5,21/d, J=5Hz, 6-H/, 5,82/d, J=5 Hz, 7-H/, 6,98/s, tiazolin 5-H/	4
3	XXVI képletű csoport	Na	1766	/100 MHz, D ₂ O/:3,44-3,79	1
				/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /,	2
				4,04-4,25/ABq, J=13Hz,	3
				3-CH ₂ /, 5,21/d, J=5Hz, 6-H/, 5,82/d, J=5Hz, 7-H/, 6,99/s, tiazolin 5-H/, 8,36/s, tiazol 5-H/	4
4	XXVII képletű csoport	Na	1763	/100 MHz, D ₂ O/:2,51/s,	1
				triazol 3-CH ₃ /, 3,42-	2
				3,96/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 3,68/s, triazol 4-CH ₃ /,	3

V. táblázat /folytatása/
Ib általános képletű vegyületek

A vegyület sor- száma	R	M	IR-spekt- rum ¹ /cm ⁻¹ /	NMR. p.p.m.-ben	Előál- litási váltó- zat
4	XXVII kép- letű cso- port	Na	1763	3,75-4,38/ABq, J=14 Hz, 3-CH ₂ /, 5,23 /d, J=4Hz, 6-H/, 5,83/d, J=4Hz, 7-H/ 6,99/s, tiazolin 5-H/	4
5	XXVIII képletű csoport	Na	1760	/100 MHz, D ₂ O/: 3,31-3,86 ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ / 3,64-4,32 /ABq, J = 13Hz, 3-CH ₂ /, 3,78/s, imidazol 1-CH ₃ /, 5,22 /d, J=5Hz, 6-H/, 5,82 /d, J=5Hz, 7-H/ 6,99 /s, tiazolin 5-H/ 7,14-7,30/d, J=1Hz, imida- zol 4-es 5-H/	1 2 3 4
6	XXIX kép- letű cso- port	Na	1763	/100 MHz, D ₂ O/: 3,55-3,88 /ABq, J=18 Hz, 2-CH ₂ / 4,31-4,67/ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 5,30/d, J=5Hz; 6-H/, 5,92/d, J=5Hz, 7-H/ 6,99/s, tiazolin 5-H/	1 2 4
7	XXX kép- letű cso- port	Na	1760	/100 MHz, D ₂ O/: 2,34-2,76 /mindegyik s, tiazol 4-és 5-CH ₃ /, 3,40-3,82/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 3,90-4,49 /ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 5,25 /d, J=5Hz, 6-H/, 5,90 /d, J=5Hz, 7-H/, 6,98 /s, tiazol- in 5-H/	1 2 4
8	XXXI kép- letű cso- port	Na	1760	/100 MHz, D ₂ O/: 2,55/s, tia- zol 5-CH ₃ /, 3,41-3,87/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 3,91-4,59 /ABq, J=14Hz, 3-CH ₂ /, 5,26 /d, J=5Hz, 6-H/, 5,88/d, J=5Hz, 7-H/, 6,98 /s, tiazol- in 5-H/, 7,51 /s, tiazol 4-H/	4

V. táblázat /folytatása/

Ib általános képletű vegyületek

A vegyület sor- száma	R	M	IR-spektrum ¹ /cm ⁻¹ /	NMR. p.p.m.-ben	Előállítás- váltó- zat
9	XXXII kép- letű cso- port	Na	1760	/100 MHz, D ₆ -DMSO/:2,32 /s, tiazol 4-CH ₃ /, 3,46-3,73/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 4,11-4,49 /ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 5,20/d, J=5Hz, 6-H/ 5,75/dd, J=5-8Hz, 7-H/ 6,23/s, tiazol 5-H/, 6,67 /s, tiazolin 5-H/, 7,1 /br.s, =NH-tiazolin NH/ 9,38/d, J=8Hz, CONH/	1 2 3 4
10	XXXIII kép- letű cso- port	Na	1758	/100 MHz, D ₂ O/:3,41-3,78 /ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 3,99-4,32/ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 5,25/d, J=5Hz, 6-H/, 5,87/d, J=5Hz, 7-H/ 6,98/s, tiazolin 5-H/	1 2 4
11	XXXIV kép- letű cso- port	Na	1760	/100 MHz, D ₂ O/: 3,43-3,86 /ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 3,90-4,48/ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 5,30/d, J=5Hz, 7-H/, 6,99/s, tiazolin 5-H/	1 2
12	XXXV kép- letű cso- port	Na	1760	/100 MHz, D ₂ O/: 3,46-3,90 /ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 3,90/s, OCH ₃ /, 3,92-4,49 /ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 5,30/d, J=5Hz, 6-H/, 5,90 /d, J=5Hz, 7-H/, 6,99 /s, tiazolin 5-H/	1 2 3
13	XXXVI kép- letű cso- port	Na	1758	/100 MHz, D ₂ O/: 3,12-3,29 /mindegyik, N/CH ₃ /2, 3,53- -3,87/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 4,19-4,58/ABq, J=14Hz, 3-CH ₂ /, 5,33/d, J=5Hz, 6-H/ 5,93/d, J=5Hz 7-H/, 6,99 /s, tiazolin 5-H/	1 2 3 4

V. táblázat /folytatása/

Ib általános képletű vegyületek

A vegyület sor- száma	R	M	IR-spekt- rum ¹ /cm ⁻¹ /	NMR p.p.m.-ben	Előál- litási váltó- zat
14	XXXVII képletű csoport	Na	1761	/100 MHz, D ₂ O/: 3,55-3,94 /ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 4,16/s, CH ₂ CO/, 4,19-4,60 /ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 5,35 /d, J=5Hz, 6-H/, 5,94 /d, J=5Hz, 7-H/, 6,99/s, tiazolin 5-H/	1 2 4
15	XXXI kép- letű cso- port	Na	1760	/100 MHz, D ₂ O/: 3,51- 3,89/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 3,91 /s, OCH ₃ /, 4,19-4,56/ABq, J=13Hz 3-CH ₂ /, 5,31/d, J=5Hz, 6-H/, 5,90/d, J=5Hz, 7-H/, 6,9 /s, tiazolin 5-H/	1 2 3 4
16	XXXIX kép- letű cso- port	Na	1762	/100 MHz, D ₂ O/: 3,50- 3,88/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 4,19-4,55/ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 5,30/d, J=5Hz; 6-H/, 5,90/d, J=5Hz, 7-H/, 6,98/s, tiazolin 5-H/	1 2 3 4
17	XI képle- tű cso- port	Na	1762	/100 MHz, D ₂ O/: 2,24/s, CH ₃ S/, 3,52-3,87/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 4,21/s, CH ₂ S/, 4,26-4,57/ABq, J=14Hz, 3-CH ₂ /, 5,31/d, J=5Hz, 6-H/, 5,93/d, J=5Hz, 7-H/, 6,99/s, tiazolin 5-H/	1 2 3 4
18	XLI kép- letű cso- port	Na	1763	/100MHz, D ₂ O/: 3,36/s, OCH ₃ / 3,28-3,84/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 3,98- 4,36/ABq, J=14Hz, 3-CH ₂ /, 4,76/s, CH ₂ O/, 5,07/d, J=5Hz, 6-H/, 5,67/d, J=5Hz, 7-H/, 6,99/s, tiazolin 5-H/	1 2 3 4

V. táblázat /folytatása/

Ib általános képletű vegyületek

A vegyület sor- száma	R	M	IR-spektrum ¹ /cm ⁻¹ /	NMR. δ p.p.m.-ben	Előállítás- váltó- zat
19	XLII kép- letű cso- port	Na	1763	/60MHz, D ₂ O/:3,35-3,74 /ABq, J=16Hz, 2-CH ₂ /, 3,97-4,38/ABq, J=14Hz, 3-CH ₂ /, 5,19/d, J=5Hz, 6-H/, 5,78/d, J=5Hz, 7-H/, 6,98/s, tiazolin 5-H/	1 2 3
20	XLIII kép- letű cso- port	Na	1765	/60 MHz, D ₂ O/:3,4-3,8/m, 2xCH ₂ /, 3,95/t, J=6Hz, CH ₂ O/, 4,01-4,38/ABq, J=14Hz, 3-CH ₂ /, 5,16/d, J=5Hz, 6-H/, 5,77/d, J=5Hz, 7-H/, 6,99/s, tia- zolin 5-H/	1 2 3 4
21	XLIV kép- letű cso- port	H	1765	/100 MHz, CF ₃ COOH/: 3,79/s, 2-CH ₂ /, 4,45- 4,84/ABq, J=14Hz, 3-CH ₂ /, 5,14/d, J=7Hz, CH ₂ NH/, 5,36/d, J=5Hz, 6-H/, 5,99/dd, J=5-8Hz, 7-H/, 6,4-6,9/br, guanil 4 x H/, 6,99/s, tiazolin 5-H/	2 4
22	XLV kép- letű cso- port	Na	1765	/100 MHz, D ₂ O/: 3,43-3,81 /ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 4,07- 4,56/ABq, J=13Hz 3-CH ₂ /, 4,96/s, CH ₂ O/, 5,23/d, J=5Hz, 6-H/, 5,84/d, J=5Hz, 4 7-H/, 6,99/s, tiazolin 5-H/	1 2
23	XLVI kép- letű cso- port	Na	1762	/100 MHz, D ₂ O/:2,51/s, N/CH ₃ /2, 3,43-3,80/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 4,11-4,50/ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 4,21/s, tiazol-CH ₂ N/, 5,21 /d, J=5Hz, 6-H/, 5,82/d, J=5Hz, 7-H/, 6,98/s, tiazolin 5-H/	1 2 4

V. táblázat /folytatása
Ib általános képletű vegyületek

A vegyület sor- száma	R	M	IR-spektrum ¹ /cm ⁻¹ /	NMR. δ p.p.m.-ben	Előál- litási váltó- zás
24	XLVII kép- letű cso- port	Na	1763	/60 MHz, D ₂ O/:3,1-3,8/m,6xH/ 4,02-4,25/ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ / 5,14/d, J=5Hz, 6-H/, 5,73/d, J=5Hz, 7-H/, 6,99/s, tiazolin 5-H/	1 2 4
25	XLVIII képletű csoport	Na	1760	/100 MHz, D ₂ O/:2,93/t, J=6Hz, tiazol-CH ₂ /, 3,3-4,0/m, 4xH/ 4,08-4,56/ABq, J=14Hz, 3-CH ₂ / 5,23/d, J=5Hz, 6-H/, 5,84/d, J=5Hz, 7-H/, 6,99/s, tiazolin 5-H/	1 2 3 4
26	XLIX kép- letű cso- port	Na	1768	/100MHz, D ₂ O/:3,02/s, N/CH ₃ / ₂ , 3,45-3,82/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ / 3,67/br.s, CH ₂ CH ₂ /, 4,07-4,52 /ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ / 5,27/d, J=5Hz, 6-H/, 5,84/d, J=5Hz, 7-H/ 6,99/s, tiazolin 5-H/	2 3 4
27	L kép- letű csoport	Na	1760	/100 MHz, D ₂ O/:3,39-3,83 /ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ / 3,74/s, CH ₃ /, 3,71-4,31 /ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ / 4,82 /s, CH ₂ O/, 5,17/d, J=5Hz, 6-H/, 5,79/d, J=5Hz, 7-H/ 6,99/s, tiazolin 5-H/	1 2 4
28	LI kép- letű cso- port	Na	1760	/100 MHz, D ₂ O/: 2,24/s, CH ₂ CO/, 3,41-3,72/ABq, J =18Hz, 2-CH ₂ / 3,76/s, triazol -CH ₃ / 3,85-4,30 /ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ / 5,28 /d, J=5Hz, 6-H/, 5,36/s, CH ₂ O/, 5,83/d, J=5Hz, 7-H/ 6,99/s, tiazolin 5-H/	1 2 4

V. táblázat /folytatása/
Ib általános képletű vegyületek

A vegyület sor- száma	R	M	IR-spektrum ¹ /cm ⁻¹ /	NMR p.p.m.-ben	Előál- litási válto- zás
29	LII kép- letű cso- port	-	1768	/100MHz, D ₂ O/: 3,01/s N/CH ₃ / ₂ /, 3,47-3,79/ABq, J = 18Hz, 2-CH ₂ /, 3,78/t, J=6Hz, CH ₂ NMe ₂ /, 4,10-4,25/ABq, J = 13Hz, 3-CH ₂ /, 5,20/d, J=5Hz, 6-H/, 5,76/d, J=5Hz, 7-H/, 6,99/s, tiazolin 5-H/	1 2 4
30	LIII kép- letű cso- port	Na	1760	/100MHz, D ₂ O/: 2,4/m, C-CH ₂ -C/ 2,95/s, N/CH ₃ / ₂ /, 3,3/m, CH ₂ NMe ₂ /, 3,45-3,81/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 4,12-4,33 /ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 4,42 /t, J=7Hz, tetrazol-CH ₂ C/ 5,20/d, J=5Hz, 6-H/, 5,80 /d, J=5Hz, 7-H/, 6,98/s, tia- zolin 5-H/	1 2 4
31	LIV kép- letű cso- port	H	1770	/100MHz, D ₂ O/: 2,96/s, NCH ₃ / 3,62-3,95/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ / 3,83-4,94/mindegyik t, J=6Hz, CH ₂ CH ₂ /, 5,33/d, J=4,4Hz, 6-H/, 2 5,87/d, J=4,5Hz, 7-H/, 6,99 /s, tiazolin 5-H/	2
32	LV kép- letű cso- port	Na	1765	/100MHz, D ₂ O/: 2,02/s, CH ₃ CO/ 3,51-3,83/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ / 3,73/t, J=6Hz, CH ₂ NAc/, 4,21- 4,41/ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 4,61 /t, J=6Hz, tetrazol-CH ₂ -C/ 5,28/d, J=5Hz, 6-H/, 5,85/d, J=5Hz, 7-H/, 6,98/s, tiazolin 5-H/	1 2 4

V. táblázat /folytatása/

Ib általános képletű vegyületek

A vegyület sor- száma	R	M	IR-spektrum ¹ /cm ⁻¹ /	NMR. δ p.p.m.-ben	Előállítás váltás
33	LVI kép- letű cso- port	-	1765	/100MHz, D ₂ O+NaHCO ₃ /: 3,44-3,76/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 3,46-3,8/m, tetrazol -C-CH ₂ N/, 4,0- 5,0/m, 3-CH ₂ -tetrazol- -CH ₂ /, 5,20/d, J=4,5Hz, 6-H/, 5,77/d, J=4,5Hz, 7-H/ 6,98/s, tiazolin 5-H/	2
34	LVII kép- letű cso- port	Na	1770	/100MHz, D ₂ O/: 3,45/s, OCH ₃ / 3,45-3,81/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ / 4,17-4,42/ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ / 5,21/d, J=4,5Hz, 6-H/, 5,77 /s, tetrazol-CH ₂ O/, 5,81/d, J=4,5Hz, 7-H/, 6,98/s, tiazolin 5-H/	1 2 4
35	LVIII képletű csoport	Na	1765	/100MHz, D ₂ O/: 2,22/s, SCH ₃ / 3,44-3,79/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ / 4,21-4,42/ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ / 5,22/d, J=5Hz, 6-H/, 5,47/s, tetrazol-CH ₂ S/, 5,81/d, J=5Hz, 7-H/, 6,98/s, tiazolin 5-H/	1 2 4
36	LIX kép- letű cso- port	Na	1760	/100MHz, D ₂ O/: 3,42-3,78/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 4,03/t, J=6Hz, CH ₂ O/, 4,12-4,36/ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 4,55/t, J=6Hz, tetra- zol -CH ₂ C/, 5,19/d, J=5Hz, 6-H/ 5,78/d, J=5Hz, 7-H/, 6,98/s, tia- zolin 5-H/	1 2 4
37	IX kép- letű cso- port	Na	1765	/100MHz, D ₂ O/: 3,51-3,85/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 4,23-4,46/ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 5,29/d, J=5Hz, 6-H/, 5,42/s, tetrazol -CH ₂ CO/, 5,89/d, J=5Hz, 7-H/ 6,99/s, tiazolin 5-H/	1 2 4

V. táblázat/folytatásá/

Ib általános képletű vegyületek

A vegyület sor- száma	R	M	IR-spekt- rum ¹ /cm ⁻¹ /	NMR (p.p.m-ben)	Előál- lítási váltó- zat
38	IXI kép- letű cso- port	Na	1761	/100MHz, d ₆ -DMSO+D ₂ O/: 3,42- 3,68/ABq, J=18Hz 2-CH ₂ /, 4,21- 4,37/ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 4,70 /s, tetrazol -CH ₂ CO/, 5,07/d, 4 J=5Hz, 6-H/, 5,73/d, J=5Hz, 7-H/ 6,99/s, tiazolin 5-H/	1 2 4
39	IXII kép- letű cso- port	Na	1760	/100MHz, D ₂ O/: 3,41- -3,72/ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 3,60/s, tria- zol -CH ₃ /, 3,78 /s, triazol -CH ₂ CO/, 3,85-4,30 /ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 5,17/d, J=5Hz, 6-H/ 5,79/d, J=5Hz, 7-H/, 6,99/s, tiazonil 5-H/	1 2 4
40	IXIII kép- letű csoport	Na	1765	/100MHz, D ₂ O/: 1,37 /t, J=7Hz, CH ₃ /, 3,08 /q, J=7Hz, CH ₂ CH ₃ / 3,50-3,62 /ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 4,03-4,34 /ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 5,18/d, J=5Hz, 6-H/, 5,80/d, J=5Hz, 7-H/, 6,99 /s, tiazolin 5-H/	1 2 3
41	IXIV kép- letű cso- port	Na	1760	/100MHz, D ₂ O/: 3,44-3,97 /ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ / 3,57/s, triazol -CH ₃ / 3,67-4,33/ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 5,26/d, J=5Hz, 6-H/ 5,85/d, J=5Hz, 7-H/ 6,98/s, tiazolin 5-H/	1 2

V. táblázat /folytatása/
Ib általános képletű vegyületek

A vegyület sor- száma	R	IR-spektrum ¹ /cm ⁻¹ /	NMR p.p.m.-ben	Előállítás- váltó- zat
42	IXV kép- letű cso- port	Na 1765	/100MHz, D ₂ O/: 2,88/t, J=7Hz, CH ₂ CO ₂ /, 3,51- 3,83/ABq, J=18Hz, 2- CH ₂ /, 4,14-4,38/ABq, J=13Hz, 3-CH ₂ /, 4,61 /t, J=7Hz, tetrazol -CH ₂ C/, 5,23/d, J=5Hz, 6-H/, 5,84/d, J=5Hz, 7-H/, 6,99 /s, tiazolin 5-H/	1 2 4
43	IXVI kép- letű cso- port	Na 1763	/100MHz, D ₂ O/: 3,43-3,84 /ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ / 3,76 /s, CH ₂ CO/, 3,98-4-54 /ABq, J=14Hz, 3-CH ₂ /, 5,24 /d, J=5Hz, 6-H, 5,85 /d, J=5Hz, 7-H/, 6,98 /s, tiazolin 5-H/, 7,35 /s, tiazol 5-H/	2 3 4
44	IXVII képletű csoport	Na 1675	/60MHz, D ₂ O/: 3,3- 4,0/m, 3 x CH ₂ /, 4,33 /ABq, 3-CH ₂ /, 5,06 /d, J=5Hz, 6-H/, 5,68 /d, J=5Hz, 7-H/, 6,99 /s, tiazolin 5-H/	2
45	IXVIII képletű csoport	Na 1760	/60MHz, D ₂ O/: 2,95/s, N /CH ₃ /, 3,56/m, 2 x CH ₂ / 3,96/m, 2-CH ₂ /, 4,34/m, 3-CH ₂ /, 5,13 /d, J=5Hz, 6-H/, 5,70 /d, J=5Hz, 7-H/, 6,99 /s, tiazolin 5-H/	2
46	IXIX kép- letű cso- port	Na 1763	/100MHz, D ₂ O/: 3,03-3,21 /s, N/CH ₃ /, 3,42-3,76 /ABq, J=18Hz, 2-CH ₂ /, 4,15-4,37 /ABq, J=14Hz, 3-CH ₂ /, 5,21/d, J=5Hz, 6-H/, 5,30-5,53 /s, tetrazol -CH ₂ /, 5,79/d, J=5Hz, 7-H/, 6,99/s, tiazolin 5-H/	2 4

V. táblázat/folytatása/

Ib általános képletű vegyületek

A vegyület sor-száma	R	M	IR-spektrum ¹ /cm ⁻¹ /	NMR p.p.m.-ben	Előállítási változat
47	IXX képletű csoport	Na	1765	/60MHz, D ₂ O/: 3,4-4,0 /m, 2-CH ₂ , triazol CH ₃ /, 5,1-5,25/m, 6-H/, 5,7-5,8/m, 7-H/, 6,99 /s, tiazolin 5-H/	2 4

1/ a ²-laktámgyűrű jellemző abszorpciót adjuk meg, a spektrumot kálium-bromid pasztillában vettük fel.

25. példa

7-/4-Bróm-2-hidroxiimino-3-oxo-butirilamino/-3-karbamoiloximetil-cef-3-em-4-karbonsav /szin-izomer/ előállítása

Szobahőmérsékleten 0,15 g 7-/4-bróm-3-oxo-butirilamino/-3-karbamoiloximetil-cef-3-em-4-karbonsav 2 ml ecetsavval készült oldatához keverés közben 5 perc leforgása alatt igen kicsi adagokban 0,03 g nátrium-nitritet adunk, majd az így kapott reakcióelegyet még 20 percen át keverjük és ezután csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott csapadékot a Merck cég által gyártott, 5715 jelzésű szilikagél-lemezen vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatnak vetjük alá, futtatószerként etil-acetát, ecetsav és víz 8 : 1 : 1 arányú elegyét használva. Az előhívást réz/II/-klorid 0,5 %-os oldatával végezzük, amikor is R_f = 0,327 értéknél egyetlen sárga folt észlelhető.

Ennek alapján a kapott terméket az előállítani kívánt terméknek tekintjük, és a következő példában továbbreagáltatjuk.

26. példa

7-[2-/2-Imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-karbamoiloximetil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó /szin-izomer/ előállítása

1 ml dimetil-acetamidban feloldunk 0,03 g tiokarbamidot az előző példában kapott nyers szin-7-/4-bróm-2-hidroxiimino-3-oxo-butirilamino/-3-karbamoiloximetil-cef-3-em-4-karbonsavval együtt, majd az így kapott oldatot szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Az oldathoz ezután 50 ml dietilétert adunk, a kapott keveréket egy időn át keverjük, majd a felüluszó fázist dekantálás után elöntjük. A maradékhoz 50 ml dietilétert adunk és a kezelést megismételjük. Az így kapott porokat szűrés útján különítjük el, majd 5 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban feloldjuk. A kapott oldatot a Rohm and Haas Co., amerikai egyesült államok-beli cég által gyártott, Amberlite XAD-2 márkájú polisztirol-gyantán oszlopkromatográfának vetjük alá, az eluálást vízzel végezve. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, majd liofilizáljuk. Így 0,063 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR spektrum /KBr, cm⁻¹/: 3400, 1760, 1710, 1610, 1530, 1400,

1360 és 1330 /karbamoilcsoport C-N
kötésének megfelelő abszorpciós sáv/
NMR /100 MHz, D₆-DMSO, δ /: 4,72 - 4,86 /ABq, J=12Hz, 3-CH₂/,
4,98 /d, J=5Hz, 6-H/, 5,63 /dd,
J=5-9Hz, 7-H/, 6,44 /széles s,
CONH₂/, 6,72 /s, tiazolin 5-H/,
7,1 /széles s, NH= és tiazolin
-NH-/

27. példa

7-~~2~~-2-Imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido/-
-3-~~1~~-1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil/-cef-3-em-4-karbon-
sav-pivaloiloximetilészter /szin-izomer/ előállítás

60 ml dimetil-formamidban feloldunk 10,9 g szin-7-~~2~~-2-
-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido/-3-~~1~~-1-metil-
-1H-tetrazol-5-il-tiometil/-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsót,
majd a kapott oldathoz keverés és jeges hűtés közben 10 perc
leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 4,9 g jódmethyl-pivalát
5 ml dimetil-formamiddal készült oldatát. A reakcióelegyet ez-
után 10 percen át keverjük, majd 700 ml etil-acetátot adunk
hozzá. Az így kapott keveréket ezután 150 - 150 ml vízzel há-
romszor mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk és ez-
után csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz 400 ml di-
etilétert adunk, amikor is az porszerűvé válik. A port kiszür-
jük, majd csökkentett nyomáson szárítjuk, amikor is 7,802 g
mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR spektrum /KBr, cm⁻¹/: 1786.

NMR /100MHz, D₆DMSO, δ /: 1,19 /s, terc-butilcsoport/, 3,62 és
3,82 /ABq, J=18Hz, 2-CH₂/, 3,94 /s,
tetrazol-CH₃/, 4,18 és 4,45 /ABq,
J=14Hz, 3-CH₂/, 5,16 /d, J=5Hz, 6-H/,
5,78 és 5,93 /ABq, J=6Hz, OCH₂O-piva-
loil/, közel 5,8 /m, 7-H/, 6,67 /s,
tiazolin 5-H/, 7,1 /széles s, NH-C/
=NH/-], 9,42 /d, J=8Hz, CONH/ és
11,32 /széles s, =NOH/.

Elemzési eredmények a C₂₁H₂₅N₉O₇S₃ · 0,5 H₂O képlet alapján:

számított: C % = 40,64, H % = 4,22, N % = 20,31;

talált: C % = 40,72, H % = 4,20, N % = 19,46.

28. példa

7-~~2~~-2-Imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido/-
-3-~~2~~-2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil/-cef-3-em-4-kar-
bonsav-pivaloiloximetilészter /szin-izomer/ előállítás

1 ml dimetil-formamidban feloldunk 0,143 g szin-7-~~2~~-2-
-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido/-3-~~2~~-2-metil-
-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil/-cef-3-em-4-karbonsav-nátrium-
sót, majd a kapott oldatot jeges fürdőben keverés közben lehüt-
jük. Az oldathoz ezután ugyancsak keverés közben cseppenként
hozzáadjuk 0,071 g jódmethyl-pivalát 1 ml dimetil-formamiddal
készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 10 percen
át keverjük, ezután pedig 5 ml vizet és 5 ml etil-acetátot a-
dunk hozzá. A reakcióelegyet ezután élénk keverésnek vetjük

alá, majd a szerves fázist elválasztjuk, 10 - 10 ml vízzel háromszor mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz 10 ml dietilétert adunk, amikor is az poralakuvá válik. A port szűrés útján elkülönítjük, majd szárítjuk, amikor is 0,07 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1782.

NMR /100MHz, D_6 -DMSO, δ /: 1,19 /s, terc-butilcsoport/, 2,7 /s, tiadiazol 2- CH_3 /, 3,61 és 3,83 /ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2 /, 4,17 és 4,57 /ABq, $J=14\text{Hz}$, 3- CH_2 /, 5,19 /d, $J=5\text{Hz}$, 6-H/, 5,8 és 5,95 /ABq, $J=6\text{Hz}$, OCH_2O -pivaloil/, közel 5,8 /m, 7-H/, 6,69 /s, tiazolin 5-H/, 9,94 /d, $J=8\text{Hz}$, CONH /, és 11,41 /széles s, =N-OH/.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C % = 40,92, H % = 4,21, N % = 15,18;

talált: C % = 41,20, H % = 4,25, N % = 15,20.

29. példa

7- [2-/2-Imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido/-3-karbamoiloximetil-cef-3-em-4-karbonsav-pivaloiloximetilészter /szin-izomer/ előállítás

3 ml dimetil-formamidban feloldunk 0,5 g szin-7-[2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido/-3-karbamoiloximetil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsót, majd a kapott oldathoz keverés és jeges hűtés közben kis adagokban hozzáadjuk 0,242 g jódmetil-pivalát 2 ml dimetil-formamiddal készült oldatát. A reakcióelegyet ezután 10 percen át keverjük, majd 5 ml vizet és 60 ml etil-acetátot adunk hozzá. Az így kapott keveréket ezután élénken keverjük, majd a szerves fázist elválasztjuk, 10 - 10 ml vízzel háromszor mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékhoz 10 ml dietilétert adunk, amikor is az poralakuvá válik. A port ezután szűrés útján elkülönítjük, majd csökkentett nyomáson szárítjuk, amikor is 0,327 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1795.

NMR /100MHz, D_6 -DMSO, δ /: 1,18 /s, terc-butilcsoport/, 3,46 és 3,66 /ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2 /, 4,58 és 4,85 /ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2 /, 5,19 /d, $J=5\text{Hz}$, 6-H/, 5,82 /dd, $J=5-8\text{Hz}$, 7-H/, 5,79 és 5,92 /ABq, $J=6\text{Hz}$, OCH_2O -pivaloil/, 6,54 /széles s, OCONH_2 /, 6,66 /s, tiazolin 5-H/, 7,04 /széles s, $\text{NH-C}=\text{NH}$ /, 9,40 /d, $J=8\text{Hz}$, CONH /, 11,29 /széles s, =NOH/.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_2 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C % = 42,47, H % = 4,46, N % = 14,86;

talált: C % = 42,79, H % = 4,60, N % = 14,47.

30. példa

7- [2-/2-Imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido/-3-karbamoiloximetil-cef-3-em-4-karbonsav-1-/etoxikarboniloxi/-etilészter /szin-izomer/ előállítása

6 ml dimetil-formamidban feloldunk 1,0 g 7- 2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido -3-karbamoiloximetil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsót /szin-izomer/, majd a kapott oldathoz 1,37 g 1-/etoxikarboniloxi/-etil-jodidot adunk, és az így kapott keveréket 5 napon át keverjük. A reakcióelegyhez ezután 150 ml vizet és 200 ml etil-acetátot adunk, majd az így kapott keveréket élénk keverésnek vetjük alá. A szerves fázist ezután elválasztjuk, 100 - 100 ml vízzel kétszer mossuk és magnézium-szulfát fölött szárítjuk. A szárított oldatot ezt követően csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékhoz 100 ml petrolétert adunk, amikor is az poralakuvá válik. A port ezután szűréssel elkülönítjük, amikor is 0,07 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1790.

NMR /100MHz, D_6 -DMSO, δ /: 1,14/t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ /, 1,51 /d, $J=5\text{Hz}$, OCH/CH_3 /0/, 3,46 és 3,68 /ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2 /, 4,18 /q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ /, 4,60 és 4,85 /ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2 /, 5,10 /d, $J=5\text{Hz}$, 6-H/, 5,86 /dd, $J=5\text{H}-8\text{Hz}$, 7-H/, 6,55 /széles s, CONH_2 /, 6,66 /s, tiazolin 5-H/, 6,74 /q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}/\text{CH}_3$ /-, 7,04 /széles s, NH-/ -/C=NH/-, 9,38 /d, $J=8\text{Hz}$, CONH/, 11,28 /széles s, =NOH/.

31. példa

7- [2-/2-klór-acetilimino-4-tiazolin-4-il/-2-acetoxiimino-acetamido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav /szin-izomer/ előállítása

70 ml metilén-kloridban 2,14 g szin-2-acetoxiimino-2-/2-klóracetilimino-4-tiazolin-4-il/-ecetsavat szuszpendálunk, majd a kapott szuszpenzióhoz 1,7 g N,N-dimetil-anilint adunk. Az így kapott reakcióelegyhez ezután szobahőmérsékleten keverés közben kis adagokban 1,47 g foszfor-pentakloridot adunk, majd a kapott keveréket 1 órán át keverjük. A metilén-kloridot ezután csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz pedig 21 ml N,N-dimetil-acetamidot adunk. Ezután a reakcióelegyhez 0,847 g N,N-dimetil-anilint és 1,9 g 7-amino-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsavat adunk. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd dietilétert adagolunk hozzá, amikor is szirupszerű termék különül el. Az étert dekantálás útján elkülönítjük, a maradékot pedig víz és etil-acetát adagolása útján oldjuk. A kapott elegyből az etil-acetátos fázist elkülönítjük, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és ezután 1 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A kapott vizes lugos fázis pH-ját foszforsavval 2-re beállítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk,

magnézium-szulfot fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz dietilétert adunk, majd a szintézishez használt reakcióedény falát dörzsöljük, amikor is por válik ki. Ezt azután kiszűrjük és szárítjuk. Így 1,770 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1784.

NMR /100MHz, D_6 -DMSO, δ /: 2,06 /s, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ /, 2,22 /s, =N-OCOCH₃/, 3,49 és 3,71 /ABq, J=18Hz, 2-CH₂/, 4,39 /s, ClCH₂/, 4,72 és 5,03 /ABq, J=13Hz, 3-CH₂/, 5,23 /d, J=5Hz, 6-H/, 5,89 /dd, J=5H-8Hz, 7-H/, 7,76 /s, tiazolin 5-H/, 9,93 /d, J=8Hz, CONH/, 12,96 /széles s, tiazolin 3-H/.

32. példa

7-[2-/2-Amidinotioacetilimino-4-tiazolin-4-il/-2-acetoxiimino-acetamido/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidroklorid /szin-izomer/ előállítása

4 ml N,N-dimetil-acetamidban feloldunk 1,12 g 7-[2-/2-klóracetilimino-4-tiazolin-4-il/-2-acetoxiimino-acetamido]-2-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsavat /szin-izomer/, majd az így kapott oldathoz szobahőmérsékleten keverés közben 0,152 g tiokarbamidot adunk. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 3,5 órán át keverjük, majd dietilétert adunk hozzá, amikor is olajos termék válik ki. Az étert ezután dekantálás útján eltávolítjuk, majd a maradékhoz etil-acetátot adunk és a szintézis végrehajtására használt reakcióedény falát dörzsöljük. Az ekkor képződő port kiszűrjük, etil-acetáttal mossuk és szárítjuk. Így 1,395 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. A termék kis mennyiségű etil-acetátot és N,N-dimetil-acetamidot tartalmaz.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1779.

NMR /100MHz, D_6 -DMSO, δ /: 2,06 /s, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ /, 2,22 /s, =N-OCOCH₃/, 3,49 és 3,73 /ABq, J=18Hz, 2-CH₂/, 4,41 /s, SCH₂CO/, 4,72 és 5,03 /ABq, J=13Hz, 3-CH₂/, 5,23 /d, J=5Hz, 6-H/, 5,88 /dd, J=5-8Hz, 7-H/, 7,76 /s, tiazolin 5-H/, 9,37 /széles s, H₂N-C=NH·HCl/, 9,94 /d, J=8Hz, CONH/ és 13,00 /széles s, tiazolin 3-H/.

33. példa

7-[2-/2-Imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó /szin-izomer/ előállítása

10 ml víz és 10 ml tetrahidrofuran elegyéhez 0,350 g szin-7-[2-/2-amidinotioacetilimino-4-tiazolin-4-il/-2-acetoxiimino-acetamido/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidrokloridot, majd 139 mg nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. A reakció-

elegyet ezután szobahőmérsékleten 25 órán át, majd 40 °C-on 6 órán át keverjük. Ezt követően a tetrahidrofuránt csökkentett nyomáson lehajjtjuk, a maradékot pedig Amberlite XAD-2 márkájú polisztirol-gyantából készült oszlopon kromatografálásnak vetjük alá, vizet használva eluálószerként. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, majd liofilizáljuk, így 0,116 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. A termék infravörös és mágneses rezonancia-spektruma, valamint elemzési eredményei megegyeznek az 5. példa szerinti termékével.

34. példa

7-[2-/2-Imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó /szin-izomer/ előállítás

10 ml tetrahidrofurán és 10 ml víz elegyében feloldunk 0,3 g 7-[2-/2-klóracetilimino-4-tiazolin-4-il/-2-acetoxiimino-acetamido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsavat, majd a kapott oldathoz 0,136 g nátrium-hidrogén-karbonátot és 0,053 g tiokarbamidot adunk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 24,5 órán át, majd 40 °C-on 6,5 órán át keverjük. Ezt követően a tetrahidrofuránt csökkentett nyomáson lehajjtjuk, a maradékot pedig Amberlite XAD-2 márkájú polisztirol-gyantából készült oszlopon kromatografáljuk, az eluálást vízzel végezve. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, majd liofilizáljuk. Így 0,09 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. A termék infravörös és mágneses rezonancia-spektruma, valamint elemzési eredményei és vékonyrétegkromatográfias vizsgálati eredményei megegyeznek az 5. példa szerinti termékével.

35. példa

7-[2-/2-Imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsó /szin-izomer/ előállítás

20 ml vízben 0,525 g szin-7-[2-/2-amidinotioacetilimino-4-tiazolin-4-il/-2-acetoxiimino-acetamido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav-hidrokloridot szuszpendálunk, majd a szuszpenzióhoz 0,252 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük, majd minden további kezelés nélkül Amberlite XAD-2 márkájú polisztirol-gyantából készült oszlopon kromatografáljuk, az eluálást vízzel végezve. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, majd liofilizáljuk. Így 0,121 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. A termék infravörös és mágneses rezonancia-spektruma, valamint elemzési eredményei és vékonyrétegkromatográfias vizsgálati eredményei tökéletesen megegyeznek az 5. példa szerinti termék megfelelő spektrumával, illetve eredményeivel.

36. példa

7-[2-/2-Klóracetilimino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav /szin-izomer/ előállítás

10 ml tetrahidrofurán és 10 ml víz elegyében feloldunk 0,35 g szin-7-[2-/2-klóracetilimino-4-tiazolin-4-il/-2-acetoxiimino-acetamido]-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsavat, majd a kapott oldathoz 0,105 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. Az így kapott reakcióelegyet először szobahőmérsékleten 13,5 órán át, majd 40 °C-on 20,5 órán át és végül 50 °C-on 10 órán

át keverjük. Ezt követően a tetrahydrofuránt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot etil-acetáttal mossuk. Ezután a bázikus kémhatású fázis pH-ját 2-re beállítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor is porszerű maradékot kapunk. Dietiléter adagolását követően a port kiszűrjük, és szárítjuk. Így 0,114g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /: 1780.

NMR /100MHz, D_6 -DMSO, δ /: 2,05 /s, CH_3 /, 3,43 és 3,66 /ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-CH_2 /, 4,38/s, ClCH_2 /, 4,70 és 5,02 /ABq, $J=13\text{Hz}$, 3-CH_2 /, 5,17 /d, $J=5\text{Hz}$, 6-H/, 5,85 /dd, $J=5\text{-}8\text{Hz}$, 7-H/, 7,37 /s, tiazolin 5-H/, 9,48 /d, $J=8\text{Hz}$, CONH/, 11,58 /széles s, =NOH/ és 12,7 /széles s, tiazolin 3-H/.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű szin-7- 2-/2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido -3-/adott esetben helyettesített/metil-cef-3-em-4-karbonsav-származékok - ahol

Y jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-, karbamoiloxi-, piridinium- vagy adott esetben helyettesített tetrazoliltio-, tiadiazoliltio-, triazoliltio-, oxadiazoliltio-, diazoliltio- vagy tiazoliltiocsoport, és a heterociklusos csoportok egy vagy két 1 - 4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, amino-, /1 - 4 szénatomos/alkoxi-karbonil-amino-, mono- vagy di/1 - 4 szénatomos/alkil-amino-karbonil-amino-, karboxi-/1 - 4 szénatomos/alkil-, /1 - 4 szénatomos/alkoxi-karbonil-/1 - 4 szénatomos/alkil-, karbamoil-/1 - 4 szénatomos/alkil-, /1 - 4 szénatomos/alkiltio-/1 - 4 szénatomos/alkil-, /1 - 4 szénatomos/alkoxi-/1 - 4 szénatomos/alkil-, karboxi-/1 - 4 szénatomos/- alkiltio-, hidroxil-/1 - 4 szénatomos/alkiltio-, guanil-/1 - 4 szénatomos/alkil-, hidroxil-/1 - 4 szénatomos/alkil-, mono- vagy di/1 - 4 szénatomos/alkil-amino-/1 - 4 szénatomos/alkil-, szulfo-/1 - 4 szénatomos/alkiltio-, /2 - 5 szénatomos/alkanoiloxi-/1 - 4 szénatomos/alkil-, /2 - 5 szénatomos/alkanoiloxi-amino-/1 - 4 szénatomos/-alkil-, amino-/1 - 4 szénatomos/alkil-, hidroxil-/1 - 4 szénatomos/alkil-amino-, mono- vagy di/1-4 szénatomos/alkil-amino-/1 - 4 szénatomos/alkil-amino-, mono- vagy di/1 - 4 szénatomos/alkil-amino-karbonil-/1 - 4 szénatomos/alkil- vagy karbamoilcsoporttal lehetnek helyettesítve -

valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és rövidszénláncu alkil-karboniloxi-alkil- vagy rövidszénláncu alkoxi-karboniloxi-alkilészterek előállítására, azzal jellemezve, hogy

a/ valamely II általános képletű szin-izomert - ahol Y jelentése a tárgyi körben megadott, míg W klóratomot vagy brómatomot jelent - vagy e vegyület valamelyik sóját vagy észterét tiokarbamidval reagáltatjuk, vagy

b/ valamely III általános képletű szin-izomert - ahol M

jelentése reakcióképes aciloxicsoprot, előnyösen 2-4 szénatomot tartalmazó alkanoiloxicsoprot- vagy e vegyület valamelyik sóját vagy észterét vízzel vagy egy Y - H általános képletű aminvegyülettel - ahol Y jelentése a tárgyi körben megadott - vagy ez utóbbi vegyület valamelyik sójával reagáltatjuk, vagy

c/ valamely IV általános képletű 7-amino-cef-3-em-4-karbonsavszármazékot - ahol Y jelentése a tárgyi körben megadott - vagy e vegyület valamelyik sóját vagy észterét egy V általános képletű szin-izomer karbonsavból - ahol

R⁸ és R⁹ hidrogénatomot vagy védőcsoportot jelentenek - leszármaztatható acilezőszerrel reagáltatunk, és kívánt esetben egy, az a/ - c/ eljárások valamelyikével kapott I általános képletű szabad savat ismert módon egy megfelelő gyógyászati lag elfogadható sóvá vagy észterré alakítunk vagy egy kapott sóból vagy észterből a szabad savat ismert módon felszabadítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a/ vagy b/ eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan II általános képletű vagy Y - H általános képletű vegyületeket használunk, amelyekben Y jelentése karbamoiloxi-, 1-helyettesített-1H-tetrazol-4-iltio-, 2-helyettesített-1,3,4-tiadiazol-5-iltio-, 3,4-diszubsztituált-1,2,4-triazol-5-iltio- vagy 4-helyettesített-tiazol-2-iltiocsoport, ahol a heterociklusos tiocsoportok helyettesítője metil-, karboximetil-, hidroximetil-, hidroxietil-, karbamoilmetil- vagy 2-/N,N-dimetil-amino/-etilcsoport, illetve a 3,4-diszubsztituált-1,2,4-triazol-5-iltiocsoport két helyettesítőjének jelentése azonos vagy eltérő lehet, továbbá W jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. Az 1. igénypont szerinti a/ vagy b/ eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan II általános képletű vagy Y-H általános képletű aminvegyületeket használunk, amelyekben Y jelentése 1-helyettesített-1H-tetrazol-5-iltio-, 2-helyettesített-1,3,4-tiadiazol-5-iltio-, 3,4-diszubsztituált-1,2,4-triazol-5-iltio- vagy 4-helyettesített-tiazol-2-iltiocsoport, ahol a heterociklusos tiocsoportok helyettesítője metil-, karboximetil-, hidroximetil-, hidroxietil-, karbamoilmetil- vagy 2-/N,N-dimetil-amino/-etilcsoport lehet, illetve a 3,4-diszubsztituált-1,2,4-triazol-5-iltiocsoport két helyettesítőjének jelentése azonos vagy eltérő lehet, továbbá W jelentése az 1. igénypontban megadott.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan II, III vagy IV általános képletű észtereket használunk, amelyek észterezőcsoportként egy alkilkarboniloxi-metil- vagy egy alkoxikarboniloxi-alkilcsoportot hordoznak, illetve Y, W és H jelentése az 1. igénypontban megadott.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként észtereket használunk, amelyek észterezőcsoportként pivaloiloximetil-, -acetoxibutil- vagy 1-/etoxi-karboniloxi/-etilcsoportot hordoznak.

6. A 4. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan észtereket használunk, amelyekben az észterezőcsoport pivaloiloximetil- vagy 1-/etoxikarboniloxi/-etilcsoport.

7. Az 1. igénypont szerinti a/ vagy b/ eljárás foganatosítási módja szin-7- 2-/2-imino-4-tiazol-4-il/-2-hidroxiimino-acetamido -3-/1-metil-tetrazol-5-il-tiometil/-cef-3-em-4-karbonsav /szin-izomer/ vagy valamelyik gyógyászati lag elfogadható

sója előállítására, azzal jellemezve, hogy Y helyén 1-metil-tetrazol-5-iltiocsoportot és W helyén klór- vagy brómatomot hordozó II általános képletű vegyületet tiokarbamiddal, vagy pedig M helyén acetoxi- vagy mandeloxicsoportot hordozó III általános képletű vegyületet vagy e vegyület valamelyik sóját 1-metil-tetrazol-5-tiollal vagy e vegyület valamelyik sójával reagáltatjuk, és a kapott terméket kívánt esetben gyógyászati-lag elfogadható sóvá alakítjuk.

8. Az 1. igénypont szerinti a/ vagy b/ eljárás foganatosítási módja szín-7-2-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó/-3-2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio-metil/-cef-3-em-4-karbonsav vagy valamelyik gyógyászati-lag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy Y helyén 2 metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiocsoportot és W helyén klór- vagy brómatomot hordozó II általános képletű vegyületet tiokarbamiddal, vagy pedig M helyén acetoxi- vagy mandeloxicsoportot hordozó III általános képletű vegyületet vagy e vegyület valamelyik sóját 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiollal vagy e vegyület valamelyik sójával reagáltatjuk, és a kapott terméket kívánt esetben gyógyászati-lag elfogadható sóvá alakítjuk.

9. Az 1. igénypont szerinti a/ eljárás foganatosítási módja szín-7-2-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-karbonsav vagy valamelyik gyógyászati-lag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy Y helyén acetoxicsoportot és W helyén klór- vagy brómatomot tartalmazó II általános képletű vegyületet tiokarbamiddal reagáltatunk, és a kapott terméket kívánt esetben gyógyászati-lag elfogadható sóvá alakítjuk.

10. Az 1. igénypont szerinti a/ eljárás foganatosítási módja szín-7-2-2-imino-4-tiazolin-4-il/-2-hidroxiimino-acetamidó-3-karbamoiloximetil-cef-3-em-4-karbonsav vagy valamelyik gyógyászati-lag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy Y helyén karbamoiloxicsoportot és W helyén klór- vagy brómatomot tartalmazó II általános képletű vegyületet tiokarbamiddal reagáltatunk, és a kapott terméket kívánt esetben gyógyászati-lag elfogadható sóvá alakítjuk.

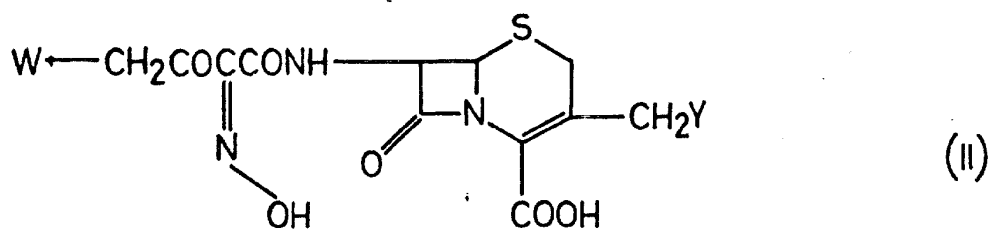
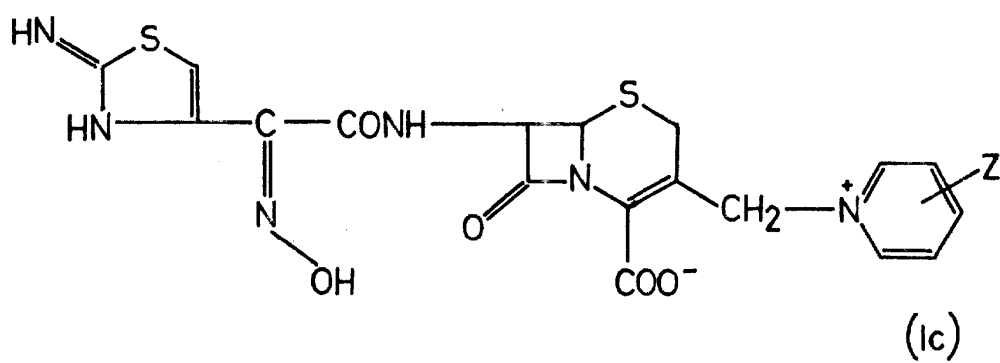
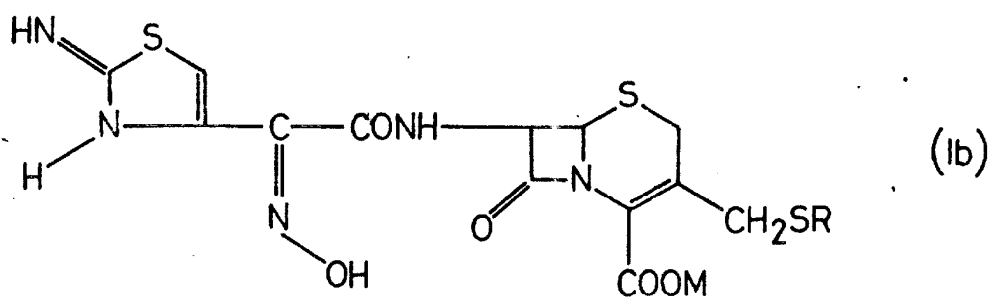
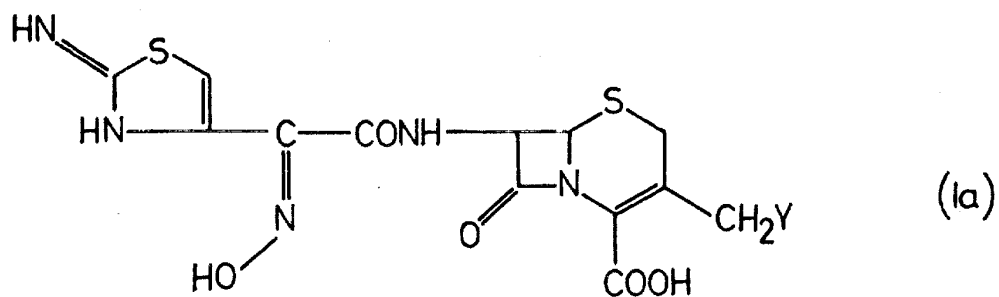
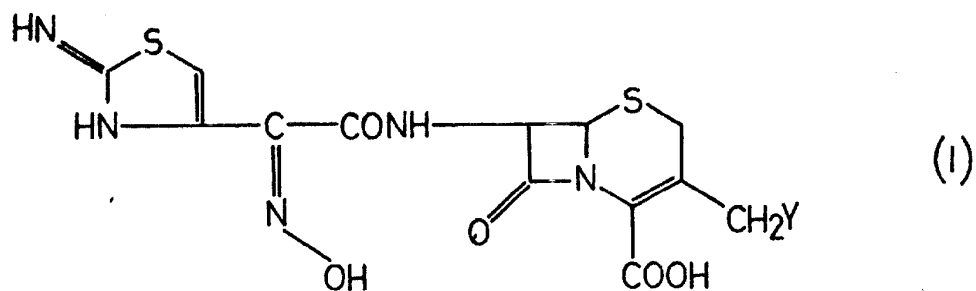
11. Eljárás hatóanyagként az 1. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű 2-szín-hidroxiimino-acetamidó-származékokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely I általános képletű vegyületet - ahol

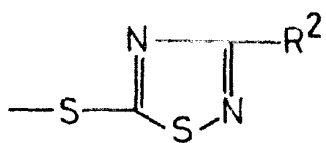
Y jelentése az 1. igénypontban megadott és/vagy valamelyik gyógyászati-lag elfogadható sóját és/vagy észterét a gyógyszer-gyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyaggal összekeverve ismert módon gyógyászati készítményé alakítjuk.

9 db rajz

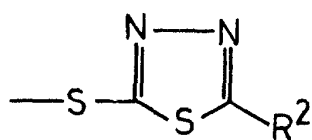
F.k.: Himer Zoltán
Országos Találmányi Hivatal

70 - OTH - 84.136

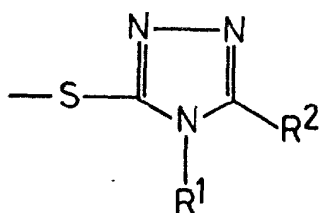




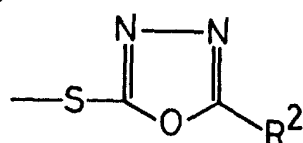
(XIV)



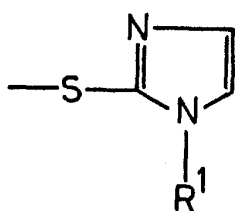
(XV)



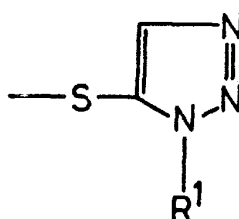
(XVI)



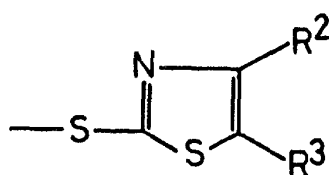
(XVII)



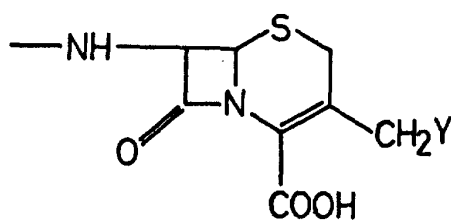
(XVIII)



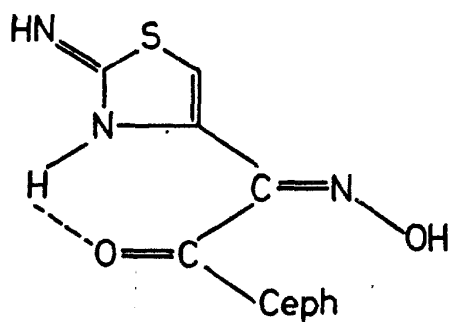
(XIX)



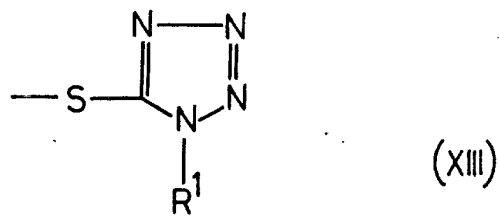
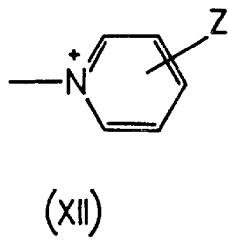
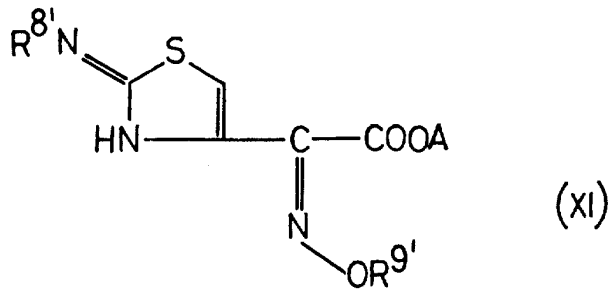
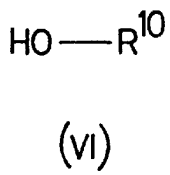
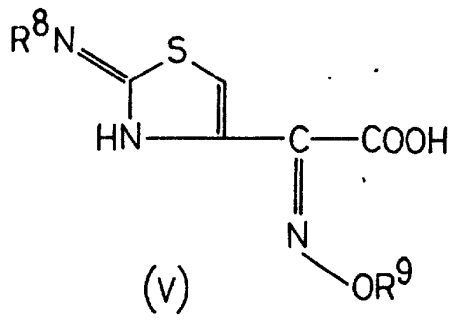
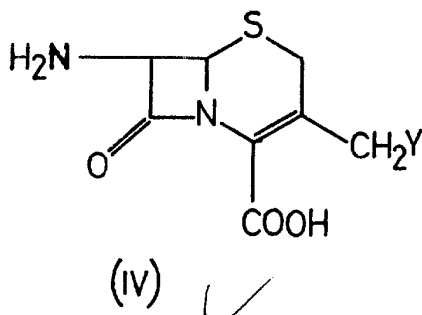
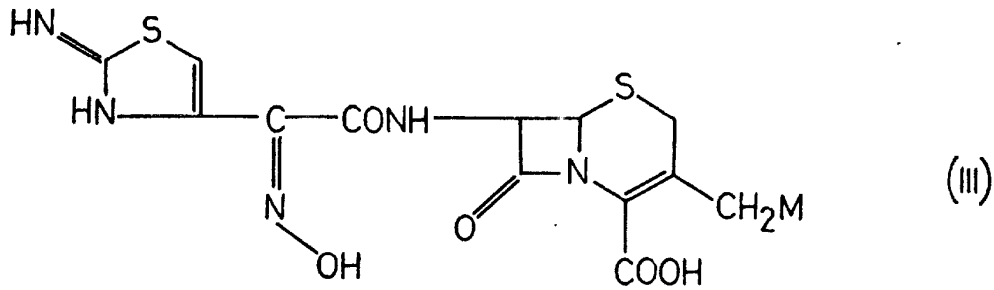
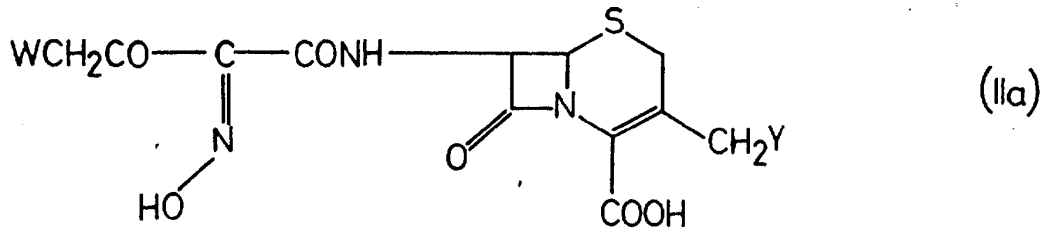
(XX)

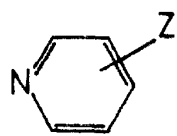


(XXI)

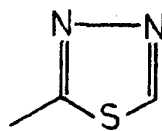


(XXII)

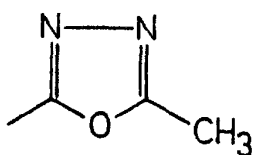




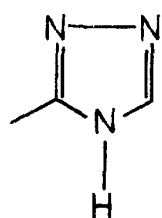
(XXIII)



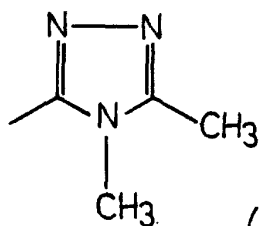
(XXIV)



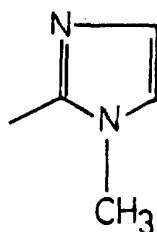
(XXV)



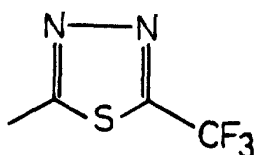
(XXVI)



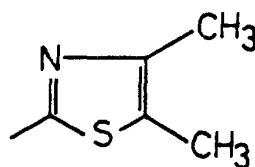
(XXVII)



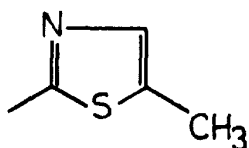
(XXVIII)



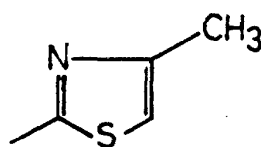
(XXIX)



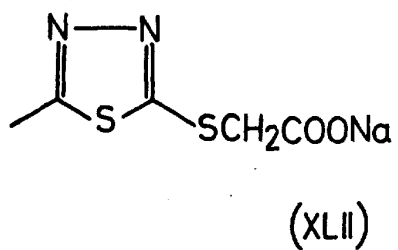
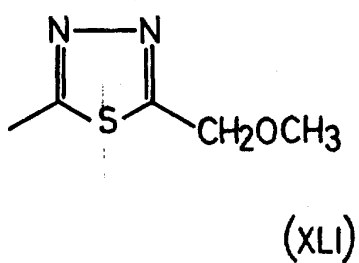
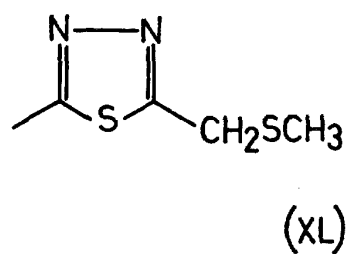
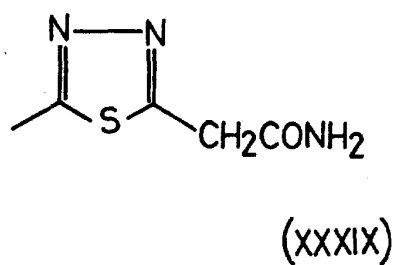
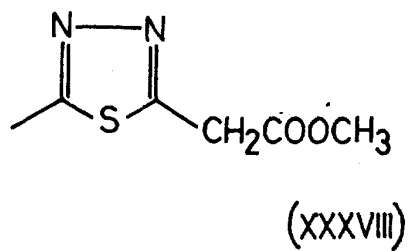
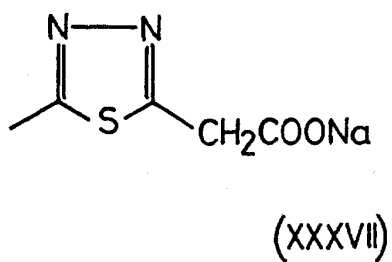
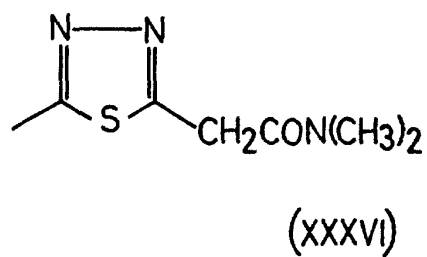
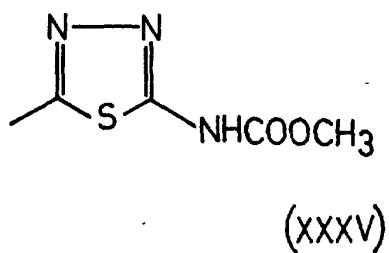
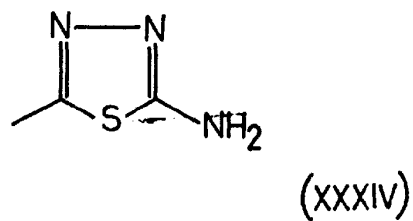
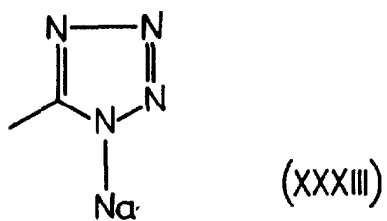
(XXX)

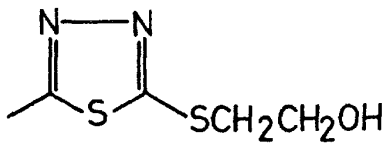


(XXXI)

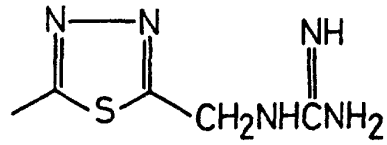


(XXXII)

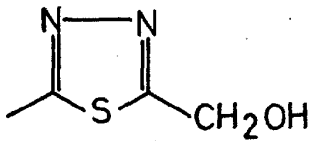




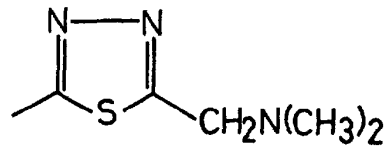
(XLIII)



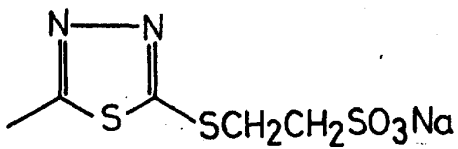
(XLIV)



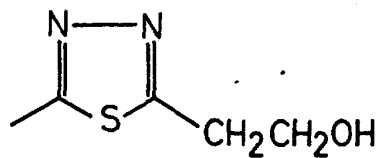
(XLV)



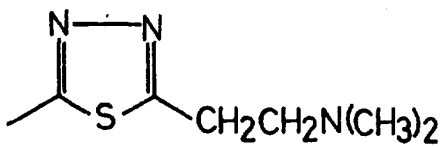
(XLVI)



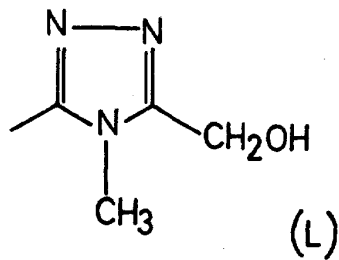
(XLVII)



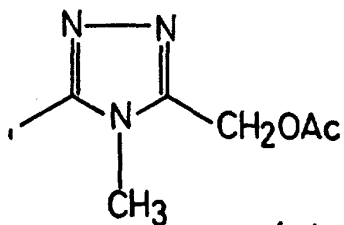
(XLVIII)



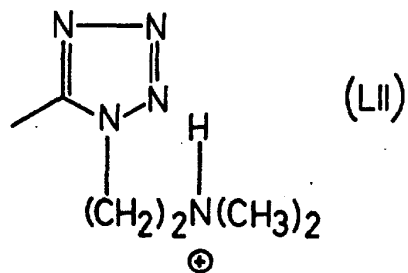
(XLIX)



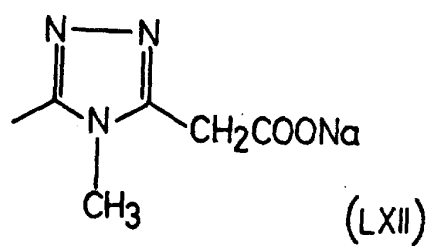
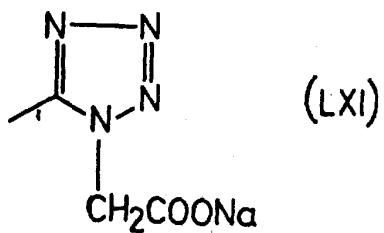
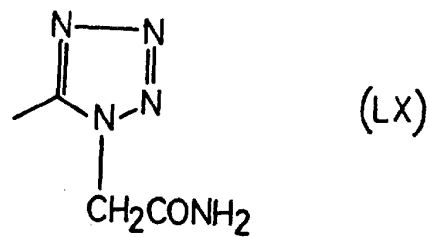
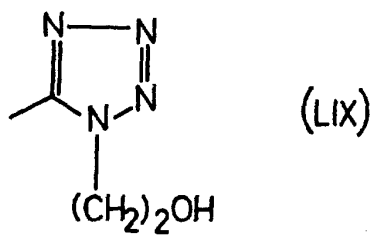
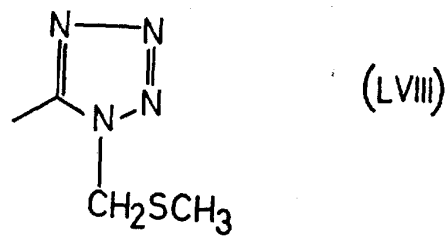
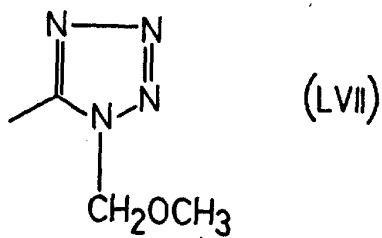
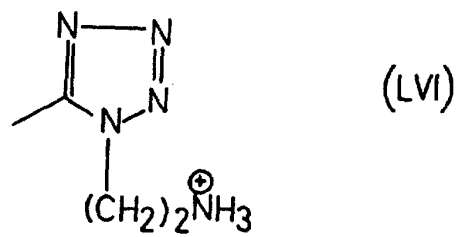
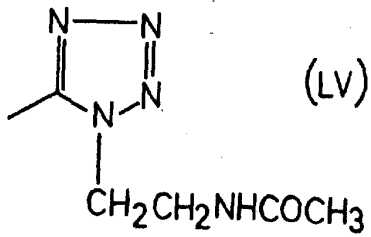
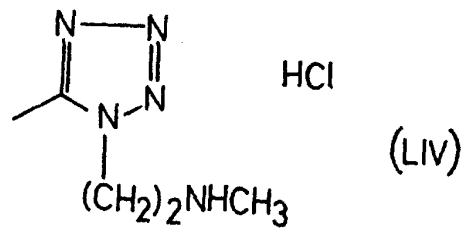
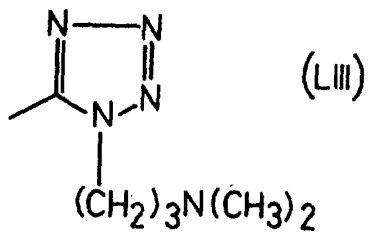
(L)

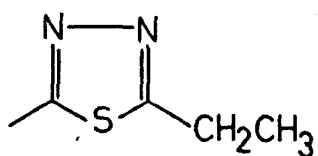


(LI)

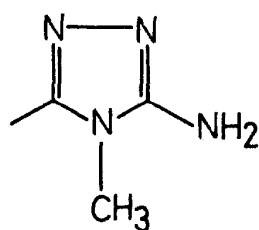


(LII)

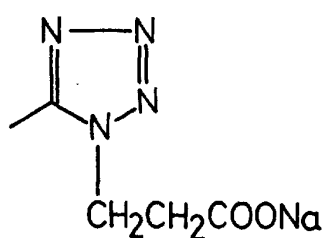




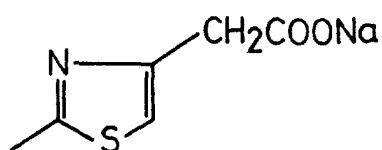
(LXIII)



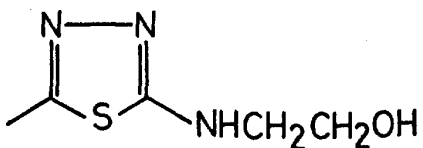
(LXIV)



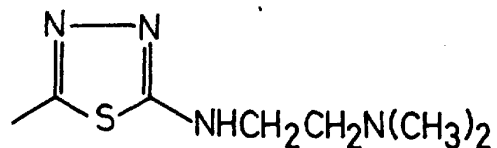
(LXV)



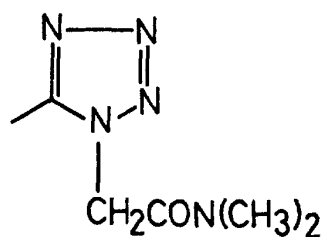
(LXVI)



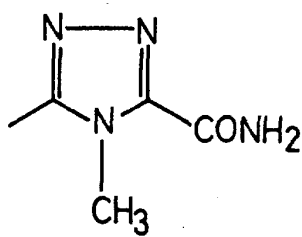
(LXVII)



(LXVIII)

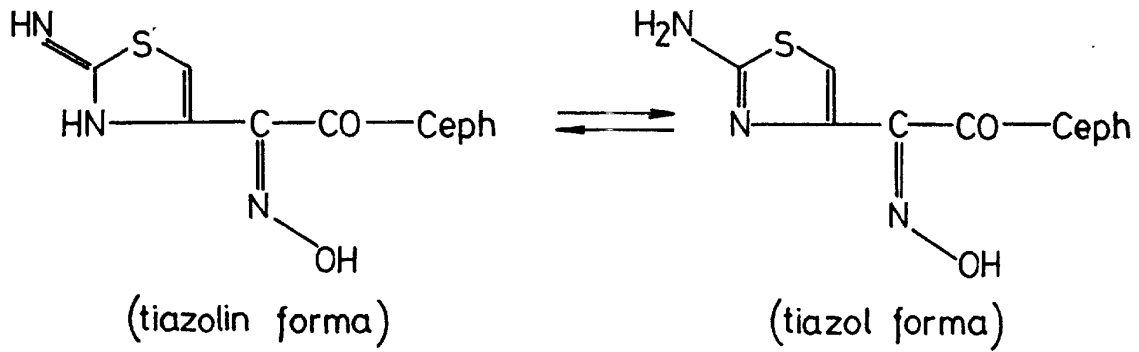


(LXIX)



(LXX)

A reakcióvázlat



B reakcióvázlat

