

(19) **KG** (11) **153** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁶ **C07D 501/36;**
A61K 31/545

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(10) 927119

(21) 2768351/SU

(22) 28.05.1979

(31) 5882/78

(32) 30.05.1978

(33) СН

(46) 01.10.1996, Бюл. №2, 1997

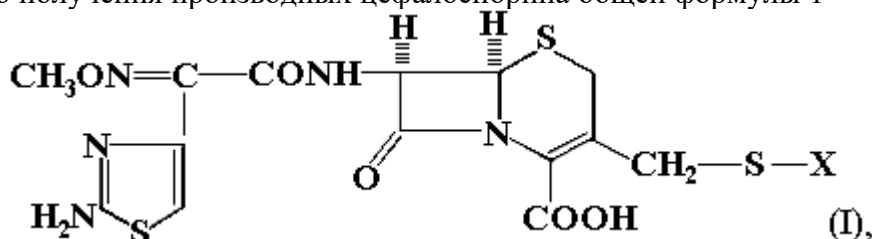
(71)(73) Ф. Хоффманн Ля Рош унд Ко. АГ, СН

(72) Марк Монтафон и Ролан Рейнер, СН

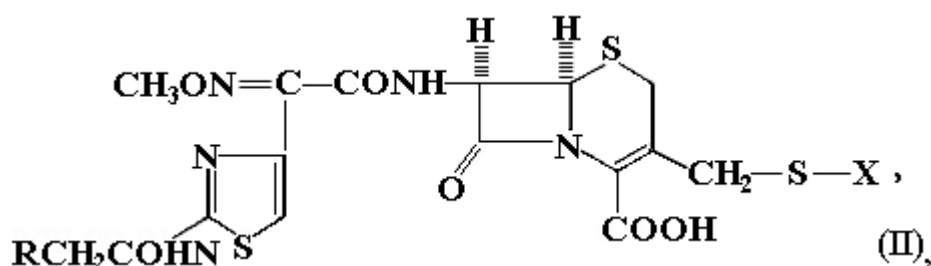
(56) Патент СССР по заявке №2439818/23-04, кл. C07D 501/34, 1976

(54) **Способ получения производных цефалоспорины или их сложных эфиров, простых эфиров или солей, или их гидратов, или гидратов их сложных эфиров, простых эфиров или солей**

(57) 1. Способ получения производных цефалоспорины общей формулы 1



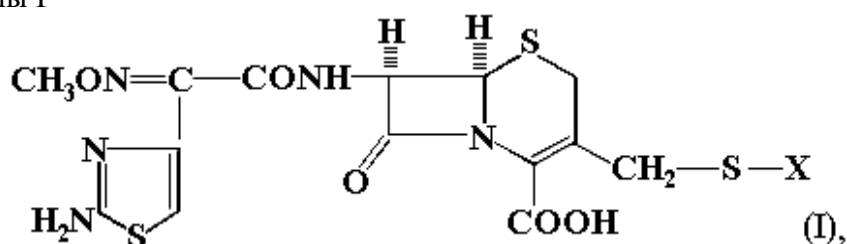
в которой X-2,5-дигидро-6-оксо-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-илгруппа, которая находится в таутомерном равновесии с 1,2,5,6-титрагидро-2-метил-5,6-диоксо-ас-триазин-3-илгруппой, или 1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-5,6-диоксо-ас-триазин-3-илгруппа, или их сложных эфиров, простых эфиров или солей, или их гидратов или гидратов их сложных эфиров, простых эфиров или солей, отличающийся тем, что в соединении общей формулы 2



где X имеет указанные значения; R - атом хлора, брома или йода и карбоксигруппа может быть в защищенном виде, отщепляют галогенацетильную аминозащитную группу и, в соответствующем случае, если карбоксигруппа защищена, отщепляют карбоксизащитную группу путем обработки тиомочевинной в водном или безводном растворителе в кислой или нейтральной или щелочной среде и, в случае необходимости, целевой продукт в виде свободной кислоты и/или в виде енола переводят в его сложный эфир, простой эфир или соль или в его гидрат его сложного эфира, простого эфира или соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что получают (6R, 7R)-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-(7-метоксиимино) ацетамидо]-3-[(2,5-дигидро-6-окси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил)тио]-метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло (4,2,0) окт-2-ен-2-карбоновую кислоту или ее соль или ее гидрат или гидрат ее соли.

Изобретение относится к способу получения новых производных цефалоспорины общей формулы I

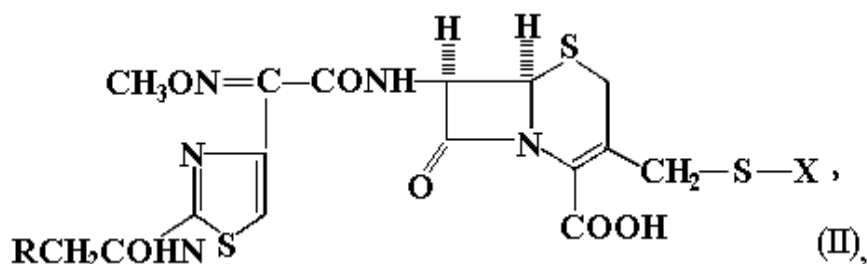


где X-2,5-дигидро-6-окси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-илгруппа, которая находится в таутомерном равновесии с 1, 2, 5, 6-тетрагидро-2-метил-5, 6-диоксо-ас-триазин-3-илгруппой, или 1, 4, 5, 6-тетрагидро-4-метил-5, 6-диоксо-ас-триазин-3-илгруппа, или их сложных эфиров, простых эфиров или солей, или их гидратов или гидратов их сложных эфиров, простых эфиров и солей, которые обладают биологически активными свойствами и могут найти применение в качестве лекарственных средств в медицине.

Известен способ получения биологически активных производных цефалоспорины в частности 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло (4, 2, 0) окт-2-ен-2-карбоновой кислоты или ее солей, заключающийся в том, что в 7-[2-(2-галогенацетамидо-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-ацетокси-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло (4, 2, 0) окт-2-ен-2-карбоновой кислоте отщепляют галогенацетильную аминозащитную группу и выделяют целевой продукт в виде свободной кислоты или ее соли [1].

Цель изобретения - получение новых производных цефалоспорины, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм.

Цель достигается способом, основанным на реакции отщепления галоацетильной аминозащитной группы, который заключается в том, что в соединении общей формулы II



где X имеет указанные значения;

R - атом хлора, брома или йода и карбоксигруппа может быть в защищенном виде, отщепляют галогенацетильную аминозащитную группу и, в соответствующем случае, если карбоксигруппа защищена, отщепляют карбоксизащитную группу путем обработки тиомочевинной в водном или безводном растворителе в кислой, нейтральной или щелочной среде и, в случае необходимости, целевой продукт в виде свободной кислоты и/или в виде енола переводят в его сложный эфир, простой эфир или соль, или в его гидрат или гидрат его сложного эфира, простого эфира или соли.

Целевой продукт может быть в синили антиформе или в виде смеси этих двух форм.

Предпочтительна синизомерная форма или смеси, в которых преобладает синформа.

Предпочтительным продуктом, получаемым предлагаемым способом, является (6R, 7R)-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-(7-метоксиимино) ацетидами]-3-{[2,5-дигидро-6-окси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил]тио]-метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0) окт-2-ен-2-карбоновая кислота, а также ее соли или гидраты этого соединения или ее солей.

Под простыми и сложными эфирами подразумевается легко гидролизуемые эфиры.

Простые эфиры соединений формулы (I) получают, когда X означает 2,5-дигидро-6-окси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-илгруппу.

Гидратация свободных кислот и/или енолов формулы (I), а также их эфиров или солей может происходить во время осуществления способа или при хранении безводного гигроскопичного продукта.

Исходное соединение формулы (II) можно получить путем N-ацилирования соответствующего 3-триазилилтиометил-7-амино-цефалоспорина 2-(2-галоидацетидами)-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислотой или ее реакционноспособным производным.

Второй способ получения соединений формулы (II) заключается в том, что 7-[2-(2-галоидацетил-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетидами]-3-(замещенный отщепляемой группой метил) цефалоспорин подвергают взаимодействию с соответствующим триазилилтиолом.

Полученную смесь син- и антиизомеров соединений формулы (I) можно разделить на соответствующие син- и антиформы, например путем перекристаллизации или хроматографическими методами при применении подходящего растворителя или смеси растворителей.

Соединения формулы (I) и (II), а также соответствующие легко гидролизуемые сложные и простые эфиры и соли или гидраты этих продуктов оказывают биологическое, в особенности бактерицидное действие. Они обладают широким спектром действия против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая образующие (3-лактамазы стафилококки и различные образующие (3-лактамазы грамотрицательные бактерии, например *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus*-и *Klebsiella*-Spezies, могут найти применение для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Для взрослого используют суточную дозу приблизительно от 0.1 г до 2 г. Особенно предпочитают парентеральное введение соединений.

Для доказательства антимикробного действия упомянутых продуктов испытывают следующие соединения.

Продукт А: (6R, 7R)-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-(Z-метоксиимино) ацетамидо]-3-{[2,5-дигидро-6-окси-2- метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил)тио]-метил}-8-оксо-5-тиа-1 - азабицикло (4,2,0)окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

Продукт В: (6R, 7R)-7-{2-[2-(2-хлорацетамидо)-4-тиазолил]-2-(Z-метоксиимино) ацетамидо}-3-{[2,5-дигидро-6-окси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил)тио]-метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло (4,2,0) окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

Активность *in vitro*: минимальная тормозящая концентрация мг/мл.

Результаты испытаний приведены в табл. 1.

Активность *in vivo*.

Группы, в каждой из которых имеется пять мышей, заражают водной суспензией *Escherichia coli*, которую вводят внутривентрально. Три раза, т.е. через 1ч, 2.5ч и 4ч после заражения вводят подкожно испытуемое вещество в физиологическом растворе поваренной соли. На четвертый день определяют число животных, оставшихся в живых, применяют различные дозировки и путем интерполяции определяют ту дозу, при которой остаются в живых 50 % подопытных животных (ED_{50} , мг/кг).

Результаты приведены в табл. 2

Продукты могут найти применение в качестве лекарственных средств, например в виде фармацевтических препаратов, которые содержат эти продукты или их соли в смеси с подходящим для энтерального или парентерального введения фармацевтическим органическим или неорганическим инертным наполнителем таким, как например вода, желатина, аравийская камедь, лактоза, крахмал, стеарат магния, тальк, растительные масла, полиалкиленгликоли, вазелин и т.п. Фармацевтические препараты могут быть в твердом виде, например в виде таблеток, драже, суппозиториях, капсул или в жидком виде, например в виде растворов, суспензий или эмульсий. В соответствующем случае они являются стерилизованными и/или содержат вспомогательные вещества, например консерванты, стабилизаторы, смачиватели или эмульгаторы, соли для изменения осмотического давления, анестезирующие средства или буферы.

Однако они могут содержать еще и другие терапевтические ценные вещества. Соединения формулы (I) или их соли или гидраты применяют преимущественно для парентерального введения. Для этого их готовят преимущественно в виде лиофилизатов или сухого порошка для разбавления обычными агентами, например водой или изотоническим раствором поваренной соли. Легкогидролизуемые сложные и простые эфиры соединений формулы (I) и их соли или гидраты можно применять и для энтерального введения.

Пример 1. Получение динатриевой соли (6R, 7R)-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-(Z-метоксиимино) ацетамидо]-3-{[2,5-дигидро-6-окси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил)тио]-метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0) окт-2-ен-2-карбоновой кислоты.

15.3 г (6R, 7R)-7-{2-[2-(2-хлорацетамидо) -4-тиазолил]-2-(Z-метоксиимино) ацетамидо}-3-{[2,5-дигидро-6-окси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил)тио]-метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0) окт-2-ен-2-карбоновой кислоты (фракция I, см. ниже) суспендируют вместе с 5 г тиомочевины в 150 мл воды. При пропускании азота и перемешивании доводят pH насыщенным раствором бикарбоната натрия до 6.8 - 7.0, причем образуется оранжевый раствор. При помощи автотитратора и при прибавлении раствора бикарбоната натрия выдерживают pH реакционного раствора в течение 6 ч постоянно при 6.8. Затем прибавляют еще 2.5 г тиомочевины и раствор перемешивают еще 3 ч, причем pH выдерживают прибавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия при 6.8. Затем красный раствор помещают на ночь в холодильник, где он становится более темным, pH этого раствора доводят прибавлением 100 %-ной муравьиной кислоты до 2.0 -2.5, причем выделяется вещество. Это вещество отсасывают на нутче и промывают 100 мл 10 %-ной муравьиной кислоты. Маточный раствор

выбрасывают. Коричневый остаток на нутче суспендируют в 200 мл воды и рН доводят триэтиламино до 7, причем образуется коричневый раствор. Этот раствор перемешивают в течение 30 мин с 2 г активного угля, отфильтровывают от угля и рН все еще коричневого фильтрата доводят 100%-ной муравьиной кислотой при хорошем перемешивании до 3.5. Выпавшее при этом вещество отсасывают на нутче, промывают 50 мл 10 %-ной муравьиной кислоты, и выбрасывают, рН темно-желтого фильтрата доводят 100 %-ной муравьиной кислотой до 2-2.5, причем выделяется вещество. Это вещество отсасывают на нутче, промывают ледяной водой и высушивают. Полученную цефалоспориновую кислоту суспендируют в целях перевода в динатриевую соль в смеси 40 мл ацетона и 40 мл воды и прибавляют 20 мл 2 н. раствора натриевой соли 2-этилкапроновой кислоты в уксусном эфире. К образовавшемуся при этом оранжевому раствору прибавляют 50 мл ацетона, причем выделяется коричневая смола, которую отделяют путем фильтрации. Желтый фильтрат перемешивают в течение 30 мин, причем кристаллизуется динатриевая соль. К смеси прибавляют по порциям 50 мл ацетона и помещают ее на ночь в холодильник. Кристаллизат отсасывают на нутче, промывают по очереди смесью ацетона и воды (85:15), чистым ацетоном и низкокипящим петролевым эфиром и высушивают всю ночь в вакууме при 40°C. Получают 3.5 г (21 %) предлагаемого вещества в виде бежевых кристаллов, содержащих на моль вещества, 3.5 моля H_2O . $[\alpha]^{20}_D = -144$ (с 0.5 в воде).

Спектр ЯМР и микроанализ соответствуют заданной структуре. (D_2O): прибл. 3.58(2- CH_2) (АВ-кв., 2); 3.62(NCH_3) (с., 3); 3.98(OCH_3) (с., 3); 4.22(3- CH_2), (АВ-кв., 2); 5.20(H-6) (д., 1); 5.77(H-7) (д., 1); 6.99(тиазол-Н)(с.,1).

Микроанализ ($C_8H_{16}N_8O_7S_3Na_2 \cdot 3.5 H_2O$) (Мол. в.=661.59)

Вычислено, %: С 32.68; Н 3.50; N 16.94; S 14.54; H_2O 9.53;

Найдено, %: С 32.89; Н 3.46; N 16.96; S 14.54; H_2O 9.50.

Используемую в качестве исходного продукта (6R, 7R)-7-{2-[2-(2-хлорацетиамидо)-4-тиазолил]-2-(Z-метоксиимино) ацетиамидо}-3-{[2,5-дигидро-6-окси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил)тио]-метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)окт-2-ен-2-карбоновую кислоту получают следующим образом.

22.24 г 2-(2-хлорацетиамидотиазол-4-ил)-2-(7-метоксиимино)-уксусной кислоты суспендируют в 240 мл хлористого метилена. К этой суспензии прибавляют 13.39 мл триэтиламина, причем образуется светло-коричневый раствор. Этот раствор охлаждают до 0-5°C, прибавляют 16.72 г фосфорпендахлорида и перемешивают 5 мин при 0-5°C и 20 мин без охлаждения. Желтый раствор выпаривают в вакууме при 35°C. Остаток после выпаривания встряхивают два раза н-гептаном и последний декантируют. Смолистый остаток обрабатывают 240 мл тетрагидрофурана и нерастворенный гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают. Желтый фильтрат содержит хлорангидрид кислоты.

22 г (7R)-7-амино-3-дезацетокси-3-[(2,5-дигидро-6-окси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил)тиометил] цефалоспориновой кислоты суспендируют в смеси 300 мл воды и 150 мл тетрагидрофурана. К суспензии прибавляют по каплям при хорошем пропускании азота при помощи автотитратора 2 н. раствор едкого натрия до тех пор, пока не образуется коричнево-красный раствор с рН 8. Этот раствор охлаждают до 0-5°C и прибавляют по каплям в течение 15 мин полученный выше раствор хлорангидрида кислоты в тетрагидрофуране. Затем перемешивают 2.5 ч при 25°C. рН ацилирующей смеси выдерживают прибавлением 2 н. раствора едкого натрия постоянно при 8. Практически черный раствор освобождают в вакууме при 40°C от тетрагидроурана. Затем прибавляют 100 мл 2 н. серной кислоты. Выпавшее при этом вещество отсасывают на нутче, промывают водой и хорошо отсасывают. Влажный коричневый остаток на нутче растворяют в 1.5 л ацетона. Темный раствор отфильтровывают через гифло от менее темного нерастворенного материала, прибавляют уголь, перемешивают 30 мин и фильтруют опять через гифло. Оранжево-красный фильтрат высушивают с помощью сульфата натрия, концентрируют в вакууме и выпаривают с помощью уксусного эфира.

При этом выделяется черная смола, которую отфильтровывают и выбрасывают. Двухфазный фильтрат, содержащий еще воду, подвергают три раза азеотропии с бензолом в вакууме при 40°C. Выпавшее при этом вещество отсасывают на нутче и высушивают в вакууме при 40°C. Его смешивают два раза, применяя по 1 л ацетона, причем остается коричневая смола, которую выбрасывают. Собранные оранжевые ацетоновые экстракты концентрируют в вакууме при 40°C приблизительно до 160 мл, причем отфильтровывают и выбрасывают коричневую смолу. К фильтрату прибавляют 1 л уксусного эфира и концентрируют в вакууме при 40°C. Выпавшее при этом вещество отсасывают на нутче, промывают сперва уксусным эфиром и затем простым эфиром. Получают (6R, 7R)-7-{2-[2-(2-хлорацетамидо)-4-тиазолил]-2-(Z-метоксиимино) ацетамидо}-3-{[2,5-дигидро-6-окси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил]тио]-метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0) окт-2-ен-2-карбоновую кислоту (фракция I: бежевая аморфная кислота). Эту реакцию можно применять непосредственно для получения желаемого целевого продукта.

Маточный раствор уксусного эфира концентрируют в вакууме при 40°C, разбавляют простым эфиром и выпавшее вещество отсасывают на нутче. Получают (6R, 7R)-7-{2-[2-(2-хлорацетамидо)-4-тиазолил]-2-(Z-метоксиимино) ацетамидо}-3-{[2,5-дигидро-6-окси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил]тио]-метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)окт-2-ен-2-карбоновую кислоту (фракция II: светло-бежевая аморфная кислота, в тонкослойной хроматографии немного чище, чем фракция I). Полный выход фракции I и II: 18.8 г (49.6 % от теории).

Для получения динатриевой соли растворяют 3.5 г кислоты (фракция I) в смеси 20 мл ацетона и 11 мл воды. К раствору прибавляют 6 мл 2 н. раствора натриевой соли 2-этилкапроновой кислоты в уксусном эфире, причем кристаллизуется динатриевая соль. Затем прибавляют по порциям еще 25 мл ацетона, и смесь помещают на 2 ч в низкотемпературный холодильник. Затем кристаллизат отсасывают на нутче, промывают по очереди 25 мл очень холодной смесью ацетона и воды (80:20), чистым ацетоном и низкокипящим петролевым эфиром и высушивают всю ночь в вакууме при 40°C. Получают динатриевую соль (6R, 7R)-7-{2-[2-(2-хлорацетамидо)-4-тиазолил]-2-(Z-метоксиимино) ацетамидо}-3-{[2,5-дигидро-6-окси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил]тио]-метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты в виде светло-желтых кристаллов. $[\alpha]_D^{20} = -142.7^\circ$ (с 1 в воде).

Спектр ЯМР и микроанализ соответствуют заданной структуре. (D₂O): при бл. 3.6(2-CH₂) (AB-кв., 2); 3.63(NCH₃) (с., 3); 4.05(OCH₃) (с., 3); 4.27(3-CH₂), (AB-кв., 2); 4.43(-CO-CH₂-Cl) (с., 2); 6.23(H-6) (д., 1); 5.83(H-7) (д., 1); 7.47(тиазол-Н)(с., 1).

Микроанализ, C₂₀H₁₇N₈O₈S₈ClNa₂₂, содержащий 4.39 % воды и 0.2 моля ацетона.

Вычислено, %: С 35.59; Н 2.54; N 16.60; S 14.25; Cl 5.25;

Найдено, %: С 36.03; Н 2.67; N 16.32; S 14.01; Cl 5.16.

Пример 2. Получение натриевой соли (6R, 7R)-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-8-оксо-3-{[1,4,5,6-тетра-гидро-4-метил-5,6-диоксо-триазин-3-ил]тио]-метил}-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0) окт-2-ен-2-карбоновой кислоты.

19 г (6R, 7R)-7-{2-[2-(2-хлорацетамидо)-4-тиазолил]-2-(метоксиимино)ацетамидо]-8-оксо-3-{[1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-5,6-диоксо-ас-триазин-3-ил]тио]-метил}-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты суспендируют вместе с 9.5 г тиомочевина в 150 мл воды. При пропускании азота и перемешивании доводят рН 5 %ным насыщенным раствором бикарбоната натрия до 6.8, причем образуется желто-оранжевый раствор. При помощи автотитратора и при прибавлении раствора бикарбоната натрия выдерживают рН реакционного раствора в течение 6 ч постоянно при 6.8 - 7.0. К оранжевому раствору прибавляют 100 %-ную муравьиную кислоту до тех пор, пока рН не составит 3.5. Выпавшее вещество отсасывают на нутче и промывают 100 мл 10 %-ной муравьиной кислоты. Этот остаток на нутче обозначают ①. рН фильтрата доводят прибавлением 100 %-ной муравьиной кислоты до 2.5, причем выделяется опять вещество. Смесь выдерживают 1 ч в ледяной бане, затем выпавшее вещество отсасывают на нутче, и

промывают небольшим количеством ледяной воды. Это вещество представляет собой фракцию I. Оранжево-коричневый остаток на нутче ① суспендируют в 250 мл воды. pH суспензии доводят 2 н. NaOH до 7, причем образуется оранжево-коричневый раствор. К этому раствору прибавляют опять 100 %-ную муравьиную кислоту до тех пор, пока pH не составит 3.5. Выпавшее при этом вещество отсасывают на нутче и выбрасывают. pH фильтрата доводят 100 %-ной муравьиной кислотой до 2.5, причем выделяется опять вещество. Смесь выдерживают 1 ч в ледяной бане, затем выпавшее вещество отсасывают на нутче и промывают небольшим количеством ледяной воды (фракция II). Фракции I и II суспендируют вместе в 500 мл этанола и выпаривают в ротационном выпарном аппарате с целью удаления воды. После прибавления простого эфира отсасывают на нутче и промывают по очереди простым эфиром. Таким образом, получают 7.0 г предлагаемого желтоватого твердого вещества, которое обозначают А.

Маточные растворы и промывную воду фракций I и II концентрируют приблизительно от 1.7 л до 250 мл, pH доводят 100 %-ной муравьиной кислотой до 2.5 и раствор помещают на ночь в холодильник, причем кристаллизуется еще раз вещество. Его отсасывают на нутче и промывают небольшим количеством воды. Остаток на нутче подвергают азеотропии с этанолом. Получают твердое, практически бесцветное предлагаемое вещество, которое обозначают В. В тонкослойной хроматографии В чище, чем А.

Для получения чистого предлагаемого вещества, кислоту В суспендируют 150 мл метанола и прибавляют при перемешивании 10 мл 2 н. раствора натриевой соли 2-этилкапроновой кислоты в уксусном эфире. Приблизительно через 10 мин образуется раствор, к которому прибавляют 100 мл этанола. Смесь концентрируют сильно в вакууме при 40°C. После прибавления этанола выделяется натриевая соль в аморфном виде. Ее отсасывают на нутче, промывают по очереди этанолом и низкикипящим петролейным эфиром и высушивают 24 ч в высоком вакууме при 40°C. Получают 4.1 г предлагаемого вещества в виде практически бесцветного аморфного порошка, содержащего на моль вещества, 0.37 моля H₂O. $[\alpha]^{20}_D = -42.9^\circ$ (с=1 в воде).

Согласно спектру ЯМР предлагаемое вещество имеется в виде Z/E-смеси (90:10). Микроанализ также соответствует заданной структуре.

Спектр ЯМР.

3.44(NCH₃) (с., 3); прибл. 3.60(2-CH₂) (AB-кв., 2); 4.00(ОСН₃) (с., 3); прибл. 4.15(3-CH₂) (AB-кв., 2); 5.16(H-6) (д., 1); 5.76(H-7) (д., 1); 6.96(тиазол-Н)(с.,1).

Микроанализ C₁₈H₁₇N₈O₇S₃Na содержащий 1.14 % = 0.37 моль воды и 0.6 моль этанола (Мол. в.=576.55)

Вычислено, %: С 38.17; Н 3,44; N 18.54; Na 3.81.

Найдено, %: С 38.23; Н 3,42; N 18.61; Na 4.06.

Используемую в качестве исходного соединения (6R, 7R)-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-8-оксо-3-{[1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-5,6-диоксо-ас-триазин-3-ил]тио]-метил}-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0) окт-2-ен-2-карбоновую кислоту можно получить следующим образом.

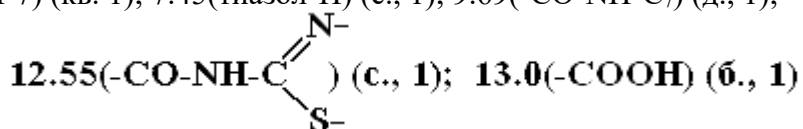
44 г (7R)-7-амино-3-дезацетокси-3-{[(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-5,6-диоксо-ас-триазин-3-ил]цефалоспоровой кислоты суспендируют в смеси 600 мл воды и 300 мл тетрагидроурана. К суспензии прибавляют по каплям при хорошем пропускании азота и при помощи автотитратора 2 н. раствора едкого натрия до тех пор, пока не образуется коричневый раствор с pH 7,8. Этот раствор охлаждают до 0-5°C и к нему прибавляют по каплям в течение 15 мин раствор хлорангидрида 2-(2-хлорацетамидотиазол-4-ил)-2-(Z-метоксиимино) уксусной кислоты в тетрагидроурани (получают из 44.5 г соответствующей кислоты согласно примеру 1). Затем перемешивают 2.5 ч при pH 8 и 25°C. pH ацилирующей смеси выдерживают прибавлением 2 н. раствора едкого натрия при помощи автотитратора постоянно при 7.8 - 8. Темный раствор освобождают в вакууме при 40°C от тетрагидрофурана. Затем раствор разбавляют водой до объема 2 л, pH доводят

2 н. серной кислотой до 2. Выпавшее при этом вещество отсасывают на нутче, промывают 1 л воды и высушивают 2 дня в вакууме при 40°C. Выход сырого вещества составляет 60 г. Для очистки вещество растворяют сперва в смеси 100 мл воды и 300 мл ацетона. Темный раствор разбавляют ацетоном до объема 2 л. Выпавшее при этом темное вещество (3.5 г) отфильтровывают. К фильтрату прибавляют 1 л уксусного эфира. В вакууме при 40°C упаривают 1 л растворителя. Затем раствор разбавляют 2 л уксусного эфира. Выпавшее при этом бежево-коричневое вещество выбрасывают. Фильтрат концентрируют сильно в вакууме при 40°C. Выкристаллизированную кислоту отсасывают на нутче (41 г). Для перекристаллизации кислоту растворяют сперва в 800 мл метанола при температуре дефлегмации. Раствор охлаждают до 25°C и отфильтровывают от немножко оранжевого вещества. Желтый раствор перемешивают 1.5 ч в ледяной бане, причем кристаллизуется кислота. Ее отсасывают на нутче, промывают по очереди метанолом и низкокипящим петройным эфиром и высушивают в вакууме при 25°C. Таким образом получают 19.5 г исходного соединения в виде бежевых кристаллов (Выход 25.8 % от теории). Согласно спектру ЯМР исходное соединение имеется в виде Z/E -смеси (75:25).

$[\alpha]_D^{20} = -127.9^\circ$ (с 1 в диметилформамиде).

Спектр ЯМР.

(DMSO-d₆) (главный компонент Z - изомер): 3.30(NCH₃) (с., 3); 3.68(2-CH₂) (AB-кв., 2); 3.90(OCH₃) (с., 3); 4.13(3-CH₂), (AB-кв., 2); 4.37(-CO-CH₂-Cl) (с., 2); 5.17(H-6) (д., 1); 5.83(H-7) (кв. 1); 7.45(тиазол-Н) (с., 1); 9.69(-CO-NH-C₇) (д., 1);



Пример 3. Получение метилен-(6R, 7R)-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-(Z-метоксиимино) -ацетамидо]-3-{[2,5дигидро-2-метил-5-оксо-6-(пивалоилокси)метокси(-ас-триазин-3-ил)тио]-метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)окт-2-ен-2-карбоксилат-пивалата.

1.85 г полученной по примеру 1 динатриевой соли цефалоспорина суспендируют в 50 мл диметилформамида и при пропускании азота при 0-5°C прибавляют 1.35 г пивалоилоксиметилйодида. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0-5°C и затем ее наливают на 500 мл уксусного эфира. Смесь промывают три раза водой, два раза 5 %-ным раствором бикарбоната натрия и еще раз водой. Раствор высушивают при помощи сульфата натрия и концентрируют сильно в вакууме при 35°C. После прибавления простого эфира выделяется предлагаемое вещество в аморфном виде. Его отсасывают на нутче, промывают простым эфиром и низкокипящим петролевым эфиром и высушивают всю ночь в высоком вакууме при 25°C. Получают 0.8 г (36.5 %) предлагаемого вещества в виде бежевого аморфного порошка. Продукт не содержит воды. Спектр ЯМР и микроанализ соответствует заданной структуре.

Спектр ЯМР.

(DMSO-d₆): 1.17(2x(CH₃)₃CO-) (с., 18); при бл. 3.6(2-CH₂) (AB-кв., 2); 3.64(NCH₃) (с., 3); 3.83(OCH₃) (с., 3); 4.28(3-CH₂), (AB-кв., 2); 5.18(H-6) (д., 1); при бл. 5.8(H-7) (кв. 1); при бл. 5.9(2x-O-CH₂-O-) (м., 4); 6.75(тиазол-Н) (с., 1); 7.17(NH₂) (б., 2); 9.70(NH) (д., 1).

Микроанализ C₃₀H₃₈N₃O₁₁S₃ (Мол. в.=782.86)

Вычислено, %: С 46.03; Н 4.89; N 14.31;

Найдено, %: С 45.82; Н 4.90; N 14.13.

Пример 4. Получение ампулы с сухим стерильным веществом для внутримышечного введения.

Получают лиофилизат 1 г динатриевой соли (6R, 7R)-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-(Z-метоксиимино)ацетамидо]-3-{[2,5дигидро-6-окси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил)тио]-метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты и заливают в ампулы. Перед применением к лиофилизату прибавляют 2.5 мл 2 %-ного раствора

лидокаингидрохлорида.

Таблица 1

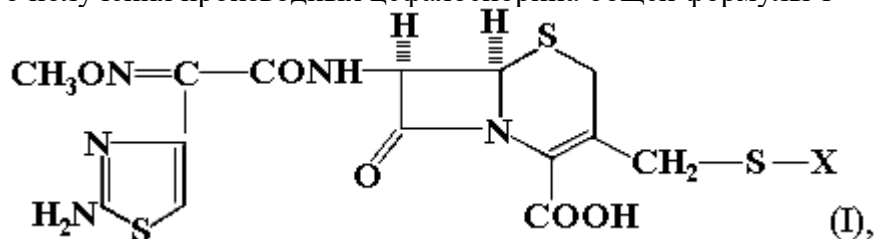
Микроорганизмы	Штамп	Продукт	
		А	В
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0.08	1.2
	2	0.005	0.3
	3	0.005	0.16
	4	0.005	0.16
	5	0.0025	0.08
	6	0.0025	0.16
	7	0.0025	0.16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1.2	10
<i>Escherichia coli</i>	1	0.02	0.16
	2	0.6	5
<i>Proteus mirabilis</i>	1	≤0.01	0.08
	2	≤0.01	0.16
<i>Proteus vulgaris</i>		≤0.01	0.16
<i>Proteus rettgeri</i>		≤.01	0.16
<i>Staphylococcus aureus</i>	АТСС 6538 устойчивый к пенициллину	2.5	2.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		2.5	5
	1	0.3	1.2
	2	10	>80
	3	2.5	40
	4	5	80
	5	5	80
	6	10	80
	7	5	80
<i>Serratia marcescens</i>		0.08	2.5

Таблица 2

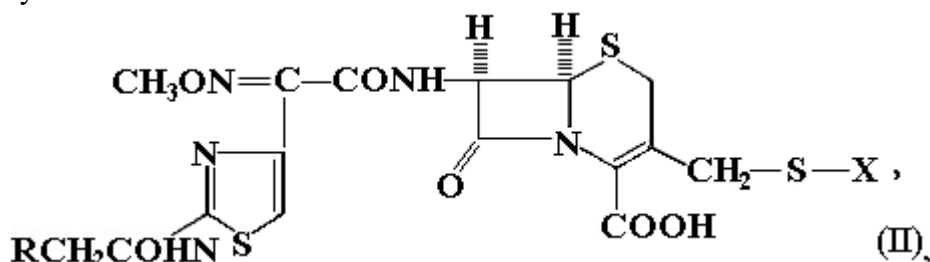
Доза	Способ введения	Продукт	
		А	В
ЭД ₅₀ , мг/кг		≤ 0.005	0.16
Токсичность			
ЛД ₅₀ , мг/кг	внутривенно подкожно перорально	250-500 >4000 >5000	250-500 2000-4000 >5000

Формула изобретения

Способ получения производных цефалоспорины общей формулы 1



в которой X-2,5-дигидро-6-оксо-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-илгруппа, которая находится в таутомерном равновесии с 1,2,5,6-тетрагидро-2-метил-5,6-диоксо-ас-триазин-3-илгруппой, или 1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-5,6-диоксо-ас-триазин-3-илгруппа, или их сложных эфиров, простых эфиров или солей, или их гидратов или гидратов их сложных эфиров, простых эфиров или солей, отличающийся тем, что в соединении общей формулы II



где X имеет указанные значения; R - атом хлора, брома или йода и карбоксигруппа может быть в защищенном виде, отщепляют галогенацетильную аминозащитную группу и, в соответствующем случае, если карбоксигруппа защищена, отщепляют карбоксизащитную группу путем обработки тиомочевинной в водном или безводном растворителе в кислой или нейтральной или щелочной среде и, в случае необходимости, целевой продукт в виде свободной кислоты и/или в виде енола переводят в его сложный эфир, простой эфир или соль или в его гидрат его сложного эфира, простого эфира или соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что получают (6R, 7R)-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-(Z-метоксиимино)ацетидами]-3-[(2,5-дигидро-6-окси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил)тио]-метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло (4,2,0) окт-2-ен-2-карбоновую кислоту или ее соль или ее гидрат или гидрат ее соли.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03