

(19) **KG** (11) **81** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁵ **C07D 501/06, 501/22, 501/36;
A61K 31/545**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(10) 791246

(21) 2462904/SU

(22) 23.03.1977

(31) 7608690

(32) 25.03.1976

(33) FR

(46) 01.07.1995, Бюл. №3, 1996

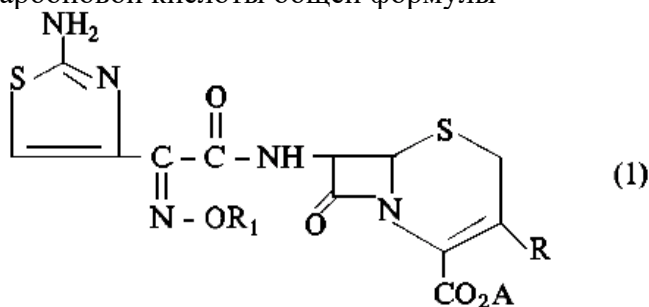
(71)(73) Руссель-Юклаф, FR

(72) Рене Эймес, Андре Лютц, FR

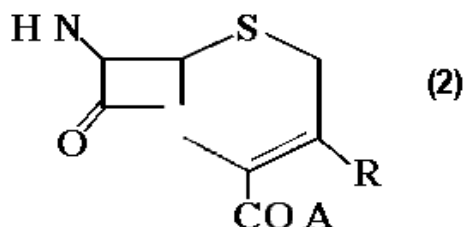
(56) Патент Великобритании №1109525, кл. C2A, опубл. 1968

(54) **Способ получения производных 7-[2-(2-аминотиазолил-4)-2-алкоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновой кислоты**

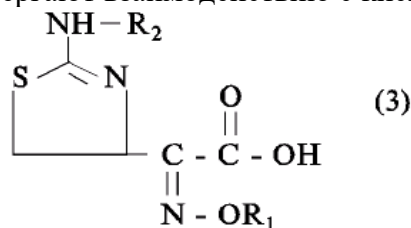
(57) 1. Способ получения производных 7-[2-(2-аминотиазолил-4)-2-алкоксииминоацетамидо]-3-цефем-4- карбоновой кислоты общей формулы



в виде син-изомеров, где R - радикал $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}^3$, в котором $\text{R}^3-\text{C}_2-\text{C}_4$ - ацил, 2-метил-1,3,4-тиадиазолил или 1-метил-тетразолил, или $\text{R}-\text{C}_1-\text{C}_5$ - алкил; $\text{R}_1-\text{C}_1-\text{C}_4$ - алкил; А - атом водорода или щелочного металла или эквивалент органического амина, отличающийся тем, что соединение формулы



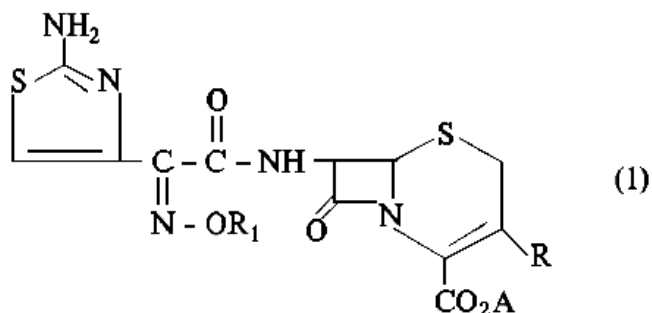
где R - имеет значения, указанные выше; и A' - атом водорода или группа, образующая сложнэфирную группу, подвергают взаимодействию с кислотой формулы



или с функциональным производным этой кислоты, где R₂ - хлорацетил или защитная группа, такая как тритил, и R₁ имеет значения, указанные выше, в среде растворителя при температуре от (-35)°C до комнатной и полученное соединение обрабатывают тиомочевинной и/или подвергают кислому гидролизу и выделяют целевой продукт в виде свободной кислоты или в виде соли щелочного металла, или органического амина.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что кислый гидролиз осуществляют в среде растворителя при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси.

Изобретение относится к способу получения новых цефалоспориновых антибиотиков 7-[2-аминотиазолил-4)-2-алкоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновой кислоты общей формулы



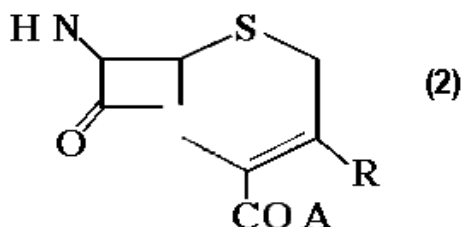
в виде син-изомеров,

где R - радикал -CH₂-S-R³, в котором R³-C₂-C₄-ацил, 2-метил-1,3,4-тиадиазолил или 1-метилтетразолил, или R-C₁-C₅-алкил; R₁-C₁-C₄-алкил; A - атом водорода или щелочного металла или эквивалент органического амина.

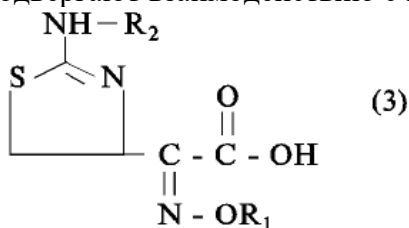
Известен способ получения цефалоспориновых антибиотиков, а именно производных 7-ациламидо-3-цефем-4-карбоновой кислоты ацилированием соответствующих производных 7-амино-3-цефем-4-карбоновой кислоты [1].

Целью изобретения является получение новых цефалоспориновых соединений, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм.

Цель достигается основанным на известной реакции настоящим способом получения производных 7-[2-(2-аминотиазолил-4)-2-алкоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновой кислоты, который заключается в том, что соединение формулы



где R - имеет значения, указанные выше; и A' - атом водорода или группа, образующая сложноэфирную группу, подвергают взаимодействию с кислотой формулы



или с функциональным производным этой кислоты, где R₁ - хлорацетил или защитная группа, такая как тритил, и R₁ имеет значения, указанные выше, в среде растворителя в присутствии основания при температуре от (-35)°C до комнатной и полученное соединение обрабатывают тиомочевинной и/или подвергают кислому гидролизу и выделяют целевой продукт в виде свободной кислоты или в виде соли щелочного металла, или органического амина.

При предпочтительном образе выполнения способа продукт формулы (2) подвергают взаимодействию с функциональным производным кислоты формулы (3), таким как ангидрид или хлорангидрид кислоты, причем ангидрид может быть образован на месте действием изобутилового эфира хлоругольной кислоты или дициклогексилкарбодиимида на кислоту. Можно также употреблять другие галогениды или другие ангидриды, образованные на месте действием других алкильных эфиров хлоругольной кислоты, диалкилкарбодиимида или другого дициклоалкилкарбодиимида. Можно также употреблять другие производные кислот, такие как азид, амид или сложный эфир кислоты, образованный, например с оксисукцинимидом, п - нитрофенолом или 2,4-динитрофенолом. В случае, когда реакцию продукта формулы (2) ведут с галогенидом кислоты общей формулы (3) или с ангидридом, образованным с изобутиловым эфиром хлоругольной кислоты, предпочтительно действуют в присутствии щелочного средства.

В качестве щелочного средства можно выбрать, например, карбонат щелочного металла или третичное органическое основание, такое как N-метилморфолин, пиридин или триалкиламин, как триэтиламин. Кислый гидролиз предпочтительно осуществляют в среде растворителя при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси.

В качестве средства кислого гидролиза можно привести муравьиную, трифторуксусную или уксусную кислоту. Эти кислоты могут употребляться либо безводными, либо в водном растворе. Можно также употреблять систему цинк-кислота.

Предпочтительно употребляют средство кислого гидролиза такое, как безводная трифторуксусная кислота или водные растворы муравьиной или уксусной кислот. Превращение целевого продукта в соль может быть осуществлено действием на эти кислоты неорганическим основанием, таким как гидроокись натрия или калия или бикарбонат натрия, или солью замещенной или незамещенной алифатической карбоновой кислоты, такой как диэтил-уксусная кислота, этилгексановая кислота или, особенно, уксусная кислота.

Предпочтительными солями являются соли натрия.

Превращение в соль может быть также получено действием органического основания, такого как триэтиламин или диэтиламин.

Для получения солей можно также употреблять сольваты свободных кислот в качестве исходных продуктов вместо свободных кислот.

Превращение в соль предпочтительно ведут в растворителе или в смеси растворителей, таких как вода, этиловый эфир, метанол, этанол или ацетон.

Соли образуются в аморфной или кристаллической форме в зависимости от употребляемых реакционных условий.

Кристаллические соли предпочтительно получают, подвергая взаимодействию свободные кислоты с одной из солей вышеупомянутых алифатических карбоновых кислот, предпочтительно с ацетатом натрия.

При получении соли натрия реакцию ведут в подходящем органическом растворителе, таком как метанол, т.е. растворителе, который может содержать маленькие количества воды.

Приведенные примеры иллюстрируют получение как целевых, так и исходных продуктов.

Пример 1. 7-[2-(2-третиламино-4-тиазолил-2-метоксииминоацетил)амино]-3-[(2-метил-1,3,4-тиадиазол-5-ил)тиометил]-цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

Смешивают 2.5 г соли натрия 2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислоты с 40 мл хлористого метилена и 5 мл 2 н. раствора соляной кислоты. Декантируют, промывают водой, сушат и концентрируют.

Сырую кислоту растворяют в 30 мл сухого тетрагидрофурана. Прибавляют 0.7 г дициклогексилкарбодиимида, перемешивают 45 мин при комнатной температуре, отсасывают образовавшуюся дициклогексилмочевину, охлаждают до (-5)°C и прибавляют раствор 0.895 г 7-амино-3-[(2-метил-1,3,4-тиадиазол-5-ил)-тиометил]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты и 20 мл воды и 0.9 мл триэтиламина, предварительно охлажденного до 0°C. Дают подняться до комнатной температуры в течение 1 ч 30 мин, отгоняют тетрагидрофуран, прибавляют 40 мл хлористого метилена, промывают соляной кислотой, а затем водой, сушат и концентрируют досуха.

Остаток растворяют в 8 мл диоксана и прибавляют по каплям 3 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, перемешивают 30 мин, фильтруют, промывают эфиром, рекуперируют 0.554 г исходного продукта в виде соли натрия, отгоняют диоксан, забирают хлористым метиленом, промывают 1 н. раствором соляной кислоты, а затем водой, сушат и концентрируют досуха. Растирают в эфире, отсасывают, промывают и получают 1.9 г сырого продукта.

Перемешивают этот продукт в 5 мл этилового эфира уксусной кислоты, прибавляют 5 мл эфира, перемешивают, отсасывают, промывают. Получают 1.47 г частично очищенного продукта, который растворяют в 2 мл хлористого метилена и осаждают прибавлением 25 мл эфира. После отсасывания и промывания получают 1.4 г целевого продукта.

Таким образом получают 7-[(2-2-третиламино-4-тиазолил-2-метоксиимино-ацетил)амино]-3-[(2-метил-1,3,4-тиадиазол-5-ил)тиометил]цеф-3-ем-4-карбоновую кислоту, которая имеет конфигурацию-син.

Исходную соль натрия 2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-уксусную кислоту, син-изомер, получают следующим способом.

Фаза А: Этиловый эфир γ -хлор α -метоксииминоацетоуксусной кислоты.

22.5 г этилового эфира γ -хлор α -оксаминоацетоуксусной кислоты вводят в 100 мл хлористого метилена. Ставят на ледяную баню и медленно при перемешивании прибавляют свежий раствор диазометана (21.6 г/л), т.е. 275 мл. Оставляют в контакте 5 мин и разлагают избыток диазометана малым количеством гидроокиси алюминия. Концентрируют, а затем очищают элюированием на двуокиси кремния при помощи хлористого метилена. Получают 11.93 г целевого продукта.

Фаза Б: Этиловый эфир 2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислоты.

Смешивают 1 г этилового эфира γ -хлор - α -метоксииминоацетоуксусной кислоты, 3 мл абсолютного этанола и 0.42 г размолотой тиомочевины. Перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Разбавляют 60 мл эфира. Полученный хлоргидрат кристаллизуется. Перемешивают, отсасывают, промывают, сушат и получают 685 мг хлоргидрата. Растворяют

их в 4 мл воды при 50°C, прибавляют ацетат калия до pH 6. Освобожденный амин кристаллизуется. Охлаждают, отсасывают, промывают водой, сушат и получают 270 мг целевого продукта. Т.пл. 161°C.

Полученный продукт имеет конфигурацию-син.

ЯМР (CDCl₃ 60 МГц) частей на миллион: 4.0 (N-OCH₃), 6.7 (протон тиазолового цикла).

Фаза В: Этиловый эфир 2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислоты.

4.6 г продукта, полученного по фазе Б, растворяют при 30°C в 92 мл хлористого метилена. Охлаждают до (-10)°C, прибавляют 2.9 мл триэтиламина, охлаждают еще до (-35)°C, прибавляют в 15 мин 6.1 г хлористого третила, дают температуре подняться до комнатной в течение 2 ч 30 мин. Промывают водой, затем 0.5 н. раствором соляной кислоты и ацетатом натрия в воде. Сушат, концентрируют, забирают эфиром, заново концентрируют, растворяют в метаноле, прибавляют воду и эфир, дают выкристаллизоваться, отсасывают, промывают эфиром и получают 6.15 г целевого продукта. Т.пл. 120°C.

Полученный продукт имеет конфигурацию-син.

Фаза Г: Соль натрия 2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-уксусной кислоты.

7.01 г полученного в фазе Б сложного эфира растворяют в 35 мл диоксана. Нагревают до 110° на масляной бане и прибавляют в течение 5 мин 9 мл 2 н. раствора едкого натра, оставляют в течение 30 мин при перемешивании с рефлюксом. Соль натрия кристаллизуется. Охлаждают, отсасывают, промывают диоксаном, а затем эфиром и получают первый выход в 5.767 г соли. Маточный раствор концентрируют и получают второй выход в 1.017 г, т.е. 6.784 г соли натрия.

Полученный продукт имеет конфигурацию-син.

Пример 2. 7-[(2-(2-амино-4-тиазолил) 2-метоксииминоацетил)амино]-3-[(2-метил-1,3,4-тиадиазол-5-ил)тиометил]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

1.4 г полученного в примере 1 продукта нагревают 15 мин при 57°C при перемешивании в 5 мл 50 %-го водного раствора муравьиной кислоты. Прибавляют 5 мл воды, охлаждают до комнатной температуры, отсасывают, прибавляют 5 мл этанола, концентрируют досуха, растирают остаток в 5 мл этанола, отсасывают, промывают этанолом и эфиром и получают 0.687 мг сырого продукта.

Продукт растворяют в 7 мл воды и 0.2 мл триэтиламина, отсасывают, прополаскивают и подкисляют 0.2 мл 50 %-го раствора муравьиной кислоты. Перемешивают, отсасывают, промывают спиртом и эфиром.

Получают первый выход в 0.275 г.

Найдено, %: С 39.3, Н 3.5, N 17.9, S 23.1.

C₁₇H₁₇O₅N₇S₄ (0.5 C₂H₅OH).

Вычислено, %: С 39.25, Н 3.66, N 17.80, S 23.28.

Полученный продукт имеет конфигурацию-син.

ЯМР (Диметилсульфоксид, 60 МГц) частей на миллион: 3.85 (N-OCH₃), 6. 76 (протон тиазолового цикла).

Пример 3. 7-[(2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]-3-[(1-метилтетразол-5-ил)тиометил] цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

Употребляют 2.33 г соли натрия 2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислоты и по примеру 1 получают сырую кислоту, которую растворяют в 30 мл хлористого метилена. Прибавляют 0.7 г дициклогексилкарбодиимида и оставляют 50 мин при комнатной температуре при перемешивании и в атмосфере инертного газа, отсасывают образовавшуюся дициклогексилмочевину, охлаждают до (-5)°C и прибавляют за один раз раствор 0.854 г 7-амино-3-[(1-метилтетразол-5-ил)-тиометил]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты в 10 мл хлористого метилена и 0.75 мл триэтиламина. Дают темпера-

туре подняться до комнатной, прибавляют 1 мл уксусной кислоты, отсасывают по истечении 10 мин, промывают водой, содержащей соляную кислоту, сушат, концентрируют, забирают в 8 мл диоксана, прибавляют 2.5 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Отсасывают соль натрия первоначальной тритиловой кислоты, прополаскивают смесью эфир-диоксан (1-1), а затем эфиром. Отгоняют диоксан, забирают хлористым метиленом, промывают водой, содержащей соляную кислоту, сушат и концентрируют. Растирают в эфире, отсасывают, промывают эфиром и получают 2.29 г сырого продукта. Затем перемешивают продукт 1 ч при 10°C в этаноле, отсасывают, промывают эфиром и получают 1.42 г очищенного продукта.

Полученный продукт имеет конфигурацию-син.

Пример 4. 7-[2-(2-амино-4-тиазолил-2-метоксииминоацетил)-амино]-3-[(1-метилтетразол-5-ил)-тиометил]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

Нагревают 1.4 г полученного в примере 3 продукта в 5 мл 50 %-го водного раствора муравьиной кислоты на водяной бане при 55°C. По истечении 15 мин прибавляют 5 мл воды, охлаждают, отсасывают, концентрируют фильтрат после прибавления 5 мл этанола. Забирают в 5 мл спирта, растирают, отсасывают, промывают этанолом, а затем эфиром, отсасывают, сушат, сгущают в смеси хлористый метилен-эфир (1-1), отсасывают, промывают и получают 0.557 г чистого продукта.

Найдено, %: С 38.1, Н 3.9, N 22.5, S 17.7.

$C_{16}H_{17}O_5N_9S_3$ (0.5 C_2H_5OH)

Вычислено, %: С 38.19, Н 3.77, N 23.58, S 18.00.

Полученный продукт имеет конфигурацию-син.

ЯМР (Диметилсульфоксид, 60 Мгц) частей на миллион: 3.85 (N-OCH₃), 6. 73 (протон тиазолового цикла).

Пример 5. 3-ацетилтиометил 7-[(2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

Исходя из 3.1 г соли натрия 2-[(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксиимино]уксусной кислоты в 40 мл хлористого метилена и 6.5 мл 2 н. раствора соляной кислоты получают по примеру 1 соответствующую кислоту. Эту кислоту растворяют в 30 мл хлористого метилена. Прибавляют 0.8 г дициклогексилкарбодиимида и перемешивают 1 ч 30 мин на бане воды и льда. Отсасывают образовавшуюся дициклогексилмочевину, охлаждают до (-5)°C и прибавляют за один раз раствор 1.1 г 7-амино-3-ацетил-тиометилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты в 13 мл хлористого метилена и 0.9 мл триэтиламина при 0°C. Дают температуре подняться до комнатной, прибавляют 1 мл уксусной кислоты, отсасывают нерастворимое вещество, промывают водой, содержащей соляную кислоту, а затем водой, концентрируют, забирают остаток диоксаном, прибавляют 3.5 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, отсасывают по истечении 30 мин, промывают смесью диоксан-эфир и рекуперировывают 0.64 г соли натрия первоначальной тритиловой кислоты. Отгоняют диоксан, забирают в 30 мл хлористого метилена, промывают водой, содержащей соляную кислоту (10 мл воды и 10 мл 2 н. раствора соляной кислоты), водой и концентрируют. Растирают в 25 мл эфира, отсасывают, промывают и получают 1.89 г сырого продукта.

Заново осаждают два раза растворением в 3 мл этилового эфира уксусной кислоты и прибавкой 25 мл эфира. Получают 0.89 г целевого продукта.

Полученный продукт имеет конфигурацию-син.

Исходную 7-амино-3-ацетилтиометил-цеф-3-ем-4-карбоновую кислоту получают следующим образом.

Помещают 5.44 г 7-аминоцефалоспоровой кислоты и 50 мл 1 %-го водного раствора гидрохинона в атмосферу инертного газа. Перемешивают и прибавляют 1.7 г бикарбоната натрия, а затем после растворения прибавляют 3 г тиацетата калия. Перемешивают 3 ч при 60°C, охлаждают и подкисляют уксусной кислотой. Перемешивают при комнатной температуре, отсасывают, промывают, сушат и получают 4.9 г целевого

продукта.

Пример 6. 3-ацетилтиометил-7-[(2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

Полученный в примере 5 продукт перемешивают в течение 15 мин в бане при 55°C с 5 мл 50 %-го водного раствора муравьиной кислоты. Прибавляют 5 мл воды, охлаждают до комнатной температуры, отсасывают, прибавляют 5 мл спирта к фильтрату и концентрируют досуха. Добавляют 5 мл спирта и получают в два выхода 440 мг продукта, который растворяют в 6 мл 50 %-го водного раствора ацетона. Прибавляют 20 мг животного угля, отсасывают и частично отгоняют ацетон. После отсасывания получают 0.265 г чистого продукта.

Найдено, %: С 41.2, Н 3.8, N 14.4, S 19.8.

$C_{16}H_{17}O_6N_5S_3$ (0.25 CH_3COCH_3)

Вычислено, %: С 41.39, Н 3.83, N 14.41, S 19.78.

Полученный продукт имеет конфигурацию-син.

ЯМР (Диметилсульфоксид, 60 МГц) частей на миллион: 3.83 (N- OCH_3), 6. 73 (протон тиазолового цикла).

Пример 7. Третичный бутиловый эфир 7-[(2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]-3-изопропилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты.

Получают свободную кислоту из 1.65 г соли натрия (2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислоты по примеру 1.

Полученную кислоту растворяют в 25 мл сухого хлористого метилена. Прибавляют 0.71 г дициклогексилкарбодиимида, перемешивают 10 мин на бане с ледяной водой и прибавляют 0.965 г третичного бутилового эфира 7-амино-3-изопропил-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты. Оставляют на 2 ч при перемешивании при комнатной температуре, отсасывают дициклогексилмочевину, промывают водой (10 мл), содержащей 2 мл 2 н. раствора соляной кислоты, а затем водой, потом 10 мл воды, содержащей 5 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Сушат и концентрируют досуха. Остаток растворяют в эфире, отсасывают, промывают изопропиловым эфиром и получают 1.66 г целевого продукта.

Полученный продукт имеет конфигурацию-син.

Пример 8. 7-[(2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)-амино]-3-изопропилцеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

1.66 г полученного в примере 7 продукта перемешивают 15 мин при комнатной температуре с 6 мл трифторуксусной кислоты. Прибавляют 60 мл изопропилового эфира, отсасывают, промывают изопропиловым эфиром и получают 0.825 г продукта в виде соли трифторуксусной кислоты.

Растворяют продукт в 6 мл воды и 4 мл ацетона. Прибавляют 0.2 мл пиридина, отгоняют ацетон. Получают первый выход в 0.232 г.

Концентрируют фильтрат, забирают в 3 мл воды и выделяют еще 0.194 г того же продукта, т.е. в общем 0.426 г.

Найдено, %: С 46.1, Н 4.7, N 15.5, S 14.1.

$C_{16}H_{19}O_5N_5S_2$ (0.25 CH_3COCH_3)

Вычислено, %: С 46.23, Н 4.88, N 15.41, S 14.10.

Продукт имеет конфигурацию-син.

ЯМР (Диметилсульфоксид, 60 МГц) частей на миллион: 3.83 (N- OCH_3), 6. 78 (протон тиазолового цикла).

Пример 9. Третичный бутиловый эфир 7-[(2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]-3-метилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты.

Получают свободную кислоту из 2.3 г соли натрия 2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислоты по примеру 1.

Полученную сырую кислоту растворяют в 30 мл хлористого метилена, прибавляют 1.1 г дициклогексилкарбодиимида, а затем по истечении 5 мин 1.35 г третичного бу-

тилового эфира 7-аминодезацетоксице-фалоспорановой кислоты. Перемешивают 2 ч, отсасывают, промывают водой, водой, подкисленной соляной кислотой, водой и наконец насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат, концентрируют, забирают эфиром, отсасывают, концентрируют досуха и получают 2.8 г чистого продукта.

Полученный продукт имеет конфигурацию-син.

Пример 10. 7-[(2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиаминоацетил)амино]-3-метилцеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

К 2.3 г полученного в примере 9 продукта прибавляют 8 мл трифторуксусной кислоты. Перемешивают 15 мин при комнатной температуре и прибавляют 80 мл изопропилового эфира. Перемешивают, отсасывают и промывают изопропиловым эфиром. Получают 1.12 г продукта в виде соли трифторуксусной кислоты. Забирают их в 10 мл этанола при 40°C. Заканчивают кристаллизацию прибавкой 0.2 мл пиридина, охлаждают до 10°C, отсасывают, промывают этанолом и эфиром и получают 0.531 г чистого продукта.

Найдено, %: C 42.2, H 3.9, N 16.6, S 15.5.

$C_{14}H_{15}O_5N_5S_2$ (0.25 C_2H_5OH)

Вычислено, %: C 42.6, H 4.06, N 17.13, S 15.68.

Полученный продукт имеет конфигурацию-син.

ЯМР (Диметилсульфоксид, 60 МГц) частей на миллион: 3.85 (N-OCH₃), 6.78 (протон тиазолового цикла).

Пример 11. Соль натрия 7-[(2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]-3-[(2-метил-1,3,4-тиадиазол-5-ил)тиометил]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты.

К раствору в 5 мл ацетона 2,3 г 7-[(2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]-3-(2-метил-1,3,4-тиадиазол-5-ил)тиометил]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, полученной по примеру 2, прибавляют водный раствор бикарбоната натрия до pH 7. Прибавляют 0.4 г животного угля, перемешивают 5 мин, отсасывают уголь и промывают его водным раствором ацетона 1-1.

К обесцвеченному фильтрату прибавляют 50 мл этанола и концентрируют досуха в вакууме при 30°C. Остаток забирают в 5 мл этанола, растирают кристаллы, отсасывают, промывают этанолом, а затем эфиром. Получают 1.3 г целевого продукта.

Найдено, %: Na 4.70.

Вычислено, %: Na 4.18.

УФ в этаноле:

Макс. 235 мкм $E_1^1 = 360$ $\epsilon = 19800$

265 мкм $E_1^1 = 322$ $\epsilon = 17700$

Перегиб

280 мкм $E_1^1 = 295$

В 0.1 н. растворе соляной кислоты в этаноле.

Перегиб

218 мкм $E_1^1 = 244$

Макс. 266-267 $E_1^1 = 406$ $\epsilon = 22300$

Перегиб

280 мкм $E_1^1 = 363$.

Пример 12. Соль натрия 7-[(2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]-3-(метилтетразол-5-ил)тиометил]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера.

3.35 г приготовленной по примеру 4 [7-[(2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]-3-[(1-метилтетразол-5-ил)тиометил]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, вводят в 7 мл метанола и 7 мл молярного водного раствора бикарбоната натрия. Перемешивают 5 мин при комнатной температуре, отсасывают нерастворимый осадок и прополаскивают его два раза смесью метанол-вода 1-1.

При перемешивании прибавляют 85 мл этанола, причем соль натрия кристаллизуется, затем прибавляют 170 мл эфира, перемешивают 10 мин, отсасывают, промывают

этанолом-эфиром 1-1, а затем эфиром и сушат. Получают 3.26 г целевого продукта.

Продукт очищают следующим образом.

Полученную соль растворяют в 40 мл воды, прибавляют 0.6 мл уксусной кислоты для получения pH 6.3-7, разбавляют этанолом, отгоняют растворители под уменьшенным давлением при температуре ниже 35°C. Забирают этанолом для удаления воды и доводят досуха. Остаток забирают в 16 мл метанола, а затем разбавляют 160 мл ацетона. Соль кристаллизуется. Перемешивают 5 мин, отсасывают, промывают ацетоном, а затем эфиром.

Получают 2.3 г целевого продукта.

$$\alpha_D^{20} = -13.5^\circ\text{C} + 1 \text{ (при 1 \%, в воде).}$$

Найдено, %: Na 4.8.

Вычислено, %: Na 4.31.

Пример 13. Соль натрия 3-ацетилтиометил-7-[(2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера.

При комнатной температуре 4.5 г, полученной по примеру 6, 3-ацетилтиометил-7-[(2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, вводят в 9 мл метанола и 9 мл молярного раствора бикарбоната натрия в воде. Перемешивают 5 мин при комнатной температуре, отсасывают нерастворимые части, прополаскивают смесью метанол-вода (1-1). Прибавляют при перемешивании 110 мл этанола, соль натрия кристаллизуется. Разбавляют 220 мл диэтилового эфира, перемешивают, отсасывают, промывают смесью этанол-эфир 1-1, а затем эфиром. Сушат и получают целевой продукт.

Полученную соль натрия очищают следующим образом.

Продукт растворяют в 40 мл воды, доводят pH до 6.8-7 прибавлением нескольких капель уксусной кислоты. Разбавляют 100 мл этанола, а затем отгоняют растворители под уменьшенным давлением при температуре ниже 35°C. Забирают концентрат, разрушают два раза 50 мл этанола, доводят досуха второй раз. Остаток растворяют в 15 мл метанола, отфильтровывают нерастворимое вещество, а затем разбавляют метаноловый раствор 150 мл ацетона.

Соль натрия кристаллизуется, смесь перемешивают 5 мин, отсасывают кристаллы, промывают ацетоном, а затем эфиром. Сушат под уменьшенным давлением. Получают 1.8 г целевого продукта.

$$\alpha_D^{20} = -31^\circ\text{C} + 2 \text{ (при 0.6 \%, в воде).}$$

Найдено, %: Na 4.9.

Вычислено, %: Na 4.65.

УФ в этаноле:

$$\text{Макс. 235 ммк } E_1^1 = 419$$

$$\text{Перегиб 260 ммк } E_1^1 = 343$$

$$\text{Перегиб 300 ммк } E_1^1 = 122$$

В этаноле - 0.1 н. соляная кислота.

$$\text{Перегиб 230 ммк } E_1^1 = 280$$

$$\text{Макс. 263 ммк } E_1^1 = 391 \quad \varepsilon = 19700$$

Пример 14. Микрокристаллическая соль натрия 3-ацетилтиометил-7-[(2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера.

Перемешивают 471.5 мг полученной по примеру 6 3-ацетилтиометил-7-[(2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера с 1.5 мл молярного раствора безводного ацетата натрия в безводном метаноле. Прибавляют 0.5 мл этанола, отсасывают нерастворимое вещество, прибавляют 2 мл этанола, соль натрия кристаллизуется. Отсасывают, промывают метанолом, а затем сушат в сушильном шкафу при 45°C в вакууме.

Получают 0.25 г негигроскопической соли.

Найдено, %: Na 4.6

Вычислено, %: Na 4.66.

Пример 15. 3-ацетилтиометил-7-[(2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота, син-изомер.

Фаза А: 3-ацетилтиометил-7-[(2-(2-хлорацетамидо-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота, син-изомер.

Вводят 15.3 г 2-(2-хлорацетамидо-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислоты, син-изомера в 80 мл хлористого метилена. При 5°C прибавляют 8 мл триэтиламина. При 0°C в атмосфере азота вводят 3.8 мл хлористого тионила и 26 мл хлористого метилена. При 0°C выдерживают 15 мин, а затем прибавляют 7 мл триэтиламина. При 0°C в атмосфере азота вводят 14.4 г 7-амино-3-ацетилтиометил-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты в 100 мл хлористого метилена и 14 г триэтиламина. Дают температуре подняться до 20°C, а затем перемешивают 1 ч. Раствор перегоняют досуха в вакууме при около 30-35°C. Остаток растворяют в 250 мл воды, обрабатывают углем, прибавляют 50 мл 2 н. раствора соляной кислоты. Отсасывают осадок, промывают водой. Полученный сырой продукт суспендируют в 80 мл этанола. При 5°C прибавляют 7 мл триэтиламина. При перемешивании и при 5°C прибавляют за один раз 15 мл 4 н. раствора серной кислоты. Продукт кристаллизуется по истечении 15 мин. Отсасывают, промывают этанолом при помощи сгущения, а затем эфиром, сушат в вакууме и получают целевой продукт.

Фаза Б: 3-ацетилтиометил-7-[(2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил)амино]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота, син-изомер.

5.48 г полученной в фазе А кислоты суспендируют в 10.6 мл воды с 912 мг тиомочевины. При 20°C прибавляют 1 г бикарбоната калия. После растворения перемешивают 6 ч при около 20°C в атмосфере азота. Смолистое осаждение начинается спустя приблизительно полтора часа. Затем прибавляют 30 мл воды и 3 мл муравьиной кислоты. Охлаждают до 5°C. Отсасывают, промывают водой, содержащей 10 % муравьиной кислоты. Остаток растворяют при около 5°C в 30 мл воды, содержащей триэтиламин. При 5°C прибавляют 3 мл муравьиной кислоты, отсасывают осадок, промывают, сгущая водой, содержащей муравьиную кислоту. Удаляют темно-коричневую смолу. Водные слои соединяют и обрабатывают животным углем. Получают светло-желтый раствор, который насыщают сульфатом аммония. Отсасывают осадок, сгущают водой, отсасывают, промывают водой и получают осадок А.

Маточные растворы насыщают сульфатом аммония, образующийся осадок отсасывают, промывают 3 раза водой и получают осадок Б.

Осадки А и Б соединяют. Забирают этанолом, перемешивают 1 ч при 20°C и оставляют 16 ч при 0°C. Отсасывают, промывают этанолом, эфиром, сушат в вакууме и получают целевой продукт, син-изомер. Продукт идентичен с продуктом, полученным в примерах 6 и 18.

Используемую в примере 2-(2-хлорацетамидо-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусную кислоту, син-изомер следующим образом:

а) Этиловый эфир 2-(2-хлорацетамидо-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислоты, син-изомер:

45.8 г этилового эфира 2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислоты, син-изомер вводят в 200 мл хлористого метилена. Отгоняют 20 мл для сушки, охлаждают до 10°C и прибавляют 50 мл пиридина. Прибавляют 41 г монохлоруксусного ангидрида и слегка нагревают до растворения. Оставляют 6 ч при 20°C в атмосфере азота, прибавляют 5 мл воды, перемешивают и выливают в 300 мл 2 н. ледяного раствора соляной кислоты. Декантируют, экстрагируют хлористым метиленом, промывают водой, бикарбонатом натрия, водой, сушат, обрабатывают активированным углем, концентрируют и прибавляют 300 мл изопропилового эфира. Продукт кристаллизуется, концентрируют до получения густого теста, леденят, отсасывают, промывают изопропиловым эфиром, сушат и получают 45.4 г продукта. Т.пл. 113°C.

Чистую пробу получают перекристаллизацией в смеси хлористый метиленизопрпиловый эфир. Т.пл. 118°C.

б) 2-(2-хлорацетиамидо-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусная кислота, син-изомер.

46 г полученного в предыдущей фазе а) продукта вводят в 230 мл абсолютного этанола. При 20°C и в атмосфере азота прибавляют 30 мл чистого раствора едкого натра. Продукт растворяется, соль натрия начинает кристаллизоваться, а затем среда затвердевает в массе. По истечении 16 ч отсасывают и промывают. Полученную соль растворяют в воде, ледяют, прибавляют 100 мл 2 н. раствора соляной кислоты, насыщают хлористым натрием, экстрагируют этиловым эфиром, содержащим 10 % этанола. Сушат, обрабатывают углем, перегоняют в вакууме, перегоняют воду бензолом, забирают хлористым метиленом, перегоняют досуха, забирают хлористым метиленом, ледяют, отсасывают, промывают, сушат и получают 34.5 г целевого продукта. Т.пл. около 200°C. Продукт очищают перекристаллизацией в смеси ацетон-изопропиловый эфир.

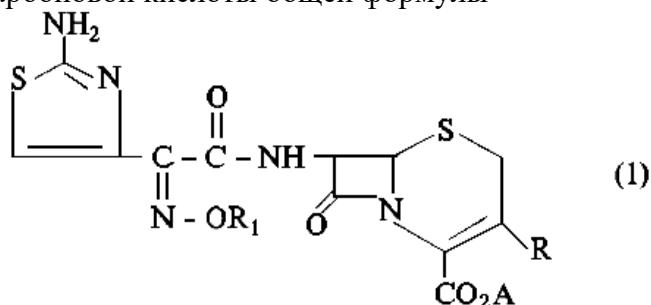
Найдено, %: С 34.8, Н 2.8, N 14.8, Cl 12.6, S 11.5.

$C_8H_8O_4N_3ClS$ 277.68

Вычислено, %: С 34.60, Н 2.90, N 15.13, Cl 12.77, S 11.55.

Формула изобретения

1. Способ получения производных 7-[2-(2-аминотиазолил)-2-алкоксииминоацетиамидо]-3-цефем-4-карбоновой кислоты общей формулы

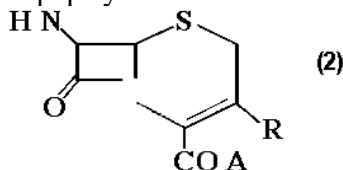


в виде синизомеров,

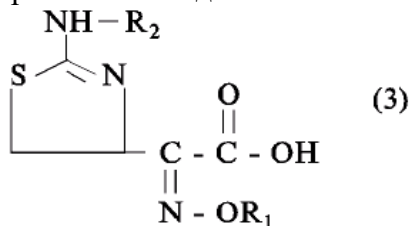
где R - радикал $-CH_2-S-R^3$, в котором $R^3-C_2-C_4$ - ацил, 2-метил-1,3,4-тиадиазолил или 1-метил-тетразолил, или $R-C_1-C_5$ - алкил;

$R_1-C_1-C_4$ - алкил;

A - атом водорода или щелочного металла или эквивалент органического амина, отличающийся тем, что соединение формулы



где R - имеет значения, указанные выше; и A' - атом водорода или группа, образующая сложнэфирную группу, подвергают взаимодействию с кислотой формулы



или с функциональным производным этой кислоты, где R_1 - хлорацетил или защитная группа, такая как тритил, и R_1 имеет значения, указанные выше, в среде растворителя при температуре от (-35)°C до комнатной и полученное соединение обрабатывают тиомочевой и/или подвергают кислому гидролизу и выделяют целевой продукт в виде свобод-

ной кислоты, или в виде соли щелочного металла или органического амина.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что кислый гидролиз осуществляют в среде растворителя при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси.

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