

(19) **KG** (11) **91** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)<sup>5</sup> **C07D 501/04, 501/34;  
A61K 31/545**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(10) 799666

(21) 2645701/SU

(22) 09.08.1978

(31) 77225142

(32) 17.08.1977

(33) FR

(46) 01.01.1996, Бюл. № 4, 1996

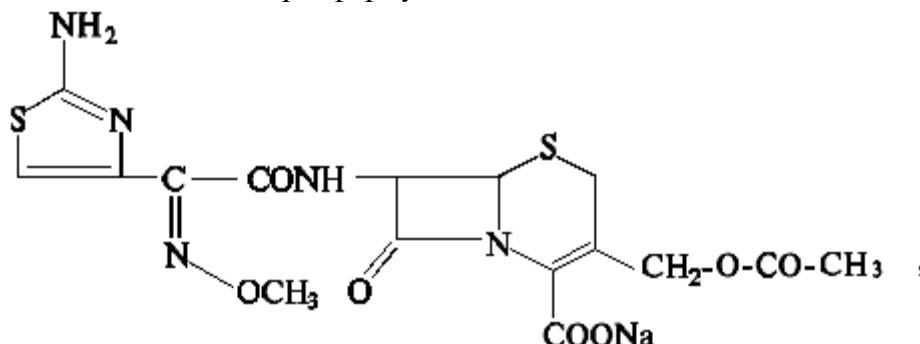
(71)(73) Руссель-Юклаф, FR

(72) Гастон Амиар, Жан Жолли (FR), Дитер Борманн, Вальтер Дюркхеймер (DE)

(56) Патент СССР по заявке №2439818/23-04, кл. C07D 501/60, 1976

(54) Способ получения гидратированной кристаллической формы натриевой соли 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера

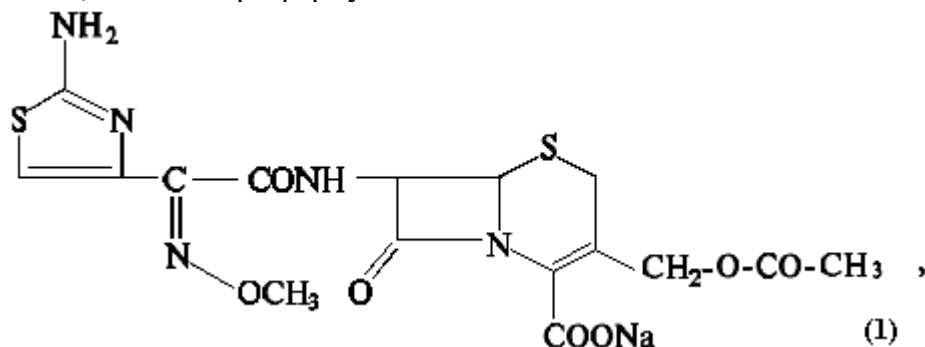
(57) Способ получения гидратированной кристаллической формы натриевой соли 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, формулы 1



отличающийся тем, что 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]цеф-3-ем-4-карбоновую кислоту, син-изомер или ее гидрат, этанольный сольват, муравьино-кислый сольват, или смесь гидрата и этанольного или муравьино-кислого сольвата обрабатывают солью натрия, выбранной из группы, включающей ацетат, диэтилацетат и 2-этилгексаноат натрия, в среде растворителя, выбранного из группы, включающей менол, водный метанол, водный этанол, водный

ацетон и водный изопропанол, и целевой продукт выделяют кристаллизацией из реакционной смеси, в случае необходимости, с добавлением к ней растворителя, выбранного из группы, включающей этанол, этанол, содержащий 0.5 - 10 вес. % воды, ацетон и изопропанол.

Изобретение относится к способу получения антибиотиков цефалоспоринового ряда, а именно гидратированной кристаллической формы натриевой соли 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера формулы I



Известен способ получения 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, или ее натриевой соли ацилированием 7-аминоцефалоспориновой кислоты или ее сложного эфира 2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислотой, син-изомером, где аминогруппа защищена, или реакционно-способным производным этой кислоты в среде растворителя при температуре от 30°C до комнатной с последующим снятием аминозащитной группы и выделением целевого продукта в виде свободной кислоты или ее натриевой соли.

Продукт получают в аморфном виде и в других кристаллических нестабильных формах.

Он обладает антибактериальной активностью по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям [1].

Этот продукт имеет тот недостаток, что аморфная форма недостаточно стабильна, что сказывается при получении фармацевтических форм.

Цель изобретения - получение нового цефалоспоринового антибиотика в новой кристаллической форме, имеющей повышенную стабильность.

Эта цель достигается способом получения новой гидратированной кристаллической формы (формы D) натриевой соли 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, формулы 1, заключающимся в том, что 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновую кислоту, син-изомер, или ее гидрат, этанольный сольват, муравьино-кислый сольват или смесь гидрата и этанольного или муравьино-кислого сольвата обрабатывают солью натрия, выбранной из группы: ацетат, диэтилацетат и 2-этилгексаноат натрия, в среде растворителя, выбранного из группы: метанол, водный метанол, водный этанол, водный ацетон и водный изопропанол, и целевой продукт кристаллизуют из реакционной смеси, в случае необходимости, с добавлением к ней растворителя, выбранного из группы; этанол, этанол, содержащий 0.5-10 вес. % воды, ацетон и изопропанол.

Кристаллическая форма натриевой соли 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера характеризуется порошковой рентгенограммой, представленной в таблице.

Расстояния плоскости решетки d, Å	Относительная интенсивность линий I/I <sub>1</sub>
--------------------------------------	---

9.3	0.95
8.8	0.09
6.5	0.07
6.46	0.06
6.10	0.13
5.30	0.25
5.12	0.05
5.03	0.04
4.57	0.04
4.40	0.17
4.20	0.29
3.96	0.70
3.88	0.18
3.76	0.34
3.6	1.00
3.41	0.15
3.27	0.09
3.19	0.11
3.13	0.13
3.10	0.13
3.03	0.15
2.97	0.06
2.78	0.07
2.72	0.04
2.69	0.04
2.60	0.19
2.50	0.11
2.44	0.05
2.40	0.08
2.32	0.09
2.25	0.05

Рентгено-диффракционный спектр снят с использованием источника излучения К $\alpha$  меди при длине волны  $\lambda$ , 1.54 А.

ИК-спектр продукта в вазелиновом масле приведен на графике.

**Пример 1.** Кристаллизованная соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо-]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер формы D.

При 20°C и перемешивании прибавляют 50 мл 98 %-ного этанола к раствору 6 г уксусно-кислого натрия в 20 мл воды и, продолжая перемешивание, прибавляют 25 г этанолового сольвата 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера.

Кислота переходит в раствор, этот раствор охлаждают до 0°C. При перемешивании прибавляют по каплям 50 мл 98 %-ного этанола. После прибавления активированного угля раствор фильтруют, и фильтрат нагревают до 20°C. Кристаллизация начинается самопроизвольно немного позже. Фильтрацию отсасыванием ведут при комнатной температуре по истечении 16 ч. Полученный продукт промывают при помощи смеси вода-этанол в соотношении 1:7, а затем этанолом и наконец, эфиром.

Полученные бесцветные кристаллы сушат в глубоком вакууме Н<sub>2</sub>О (Фишер); 4.8 %.

Спектр дифракции X и ИК-спектр в вазелиновом масле подтверждают получение формы D.

Пример 2. Кристаллизованная соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер формы D. Осуществляют аналогично примеру 1, но вместо уксусного натрия берут соль натрия 2-этилгексановой кислоты. Получают кристаллы, которые сушат в глубоком вакууме. ИК-спектр в вазелиновом масле подтверждает получение стабильной формы "D".

Пример 3. Кристаллизованная соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер формы D.

5.01 г этанольного сольвата 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер, прибавляют к раствору 2.2 г диэтилацетата натрия в смеси 4 мл воды и 20 мл 98 %-ного этанола. Цефемкарбоновая кислота полностью растворяется. К реакционной смеси прибавляют 0.5 г активированного угля, перемешивают 5 мин и отфильтровывают. Фильтрат перемешивают при комнатной температуре. Кристаллизация начинается самопроизвольно спустя около 1 ч.

Спустя одну ночь при комнатной температуре осадившиеся кристаллы отделяют, промывают сначала смесью этанола и воды в соотношении 7:1, затем этанолом и наконец, эфиром, и сушат в глубоком вакууме в течение 2 ч.

Получают соль натрия в виде целевой формы D. Это подтверждает ИК-спектр в вазелиновом масле.

Пример 4. Кристаллизованная соль натрия 3-ацетоксиметил 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер формы D.

4.55 г 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер, вводят в раствор 0.85 г бикарбоната натрия в 5 мл воды. Получают вязкий раствор, к которому прибавляют по каплям 10 мл 98 %-ного этанола и фильтруют. К полученному раствору прибавляют по каплям 20 мл этанола при комнатной температуре и перемешивании. Дают выкристаллизоваться. Когда кристаллизация окончена, бесцветные кристаллы отделяют, промывают смесью этанола и воды в отношении 7:1 и сушат.

Спектр дифракции рентгеновских лучей и ИК-спектр в вазелиновом масле доказывают идентичность полученной соли натрия с солью примера 1.

Пример 5. Кристаллизованная соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер формы D.

5.01 г этанолового сольвата 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер, прибавляют при комнатной температуре к раствору 1.2 г уксусно-кислого натрия в 10 мл воды и 15 мл изопропанола. Затем раствор обрабатывают 0.5 г активированного угля и фильтруют. К фильтрату прибавляют по каплям и перемешивании 25 см<sup>3</sup> изопропанола.

Кристаллы выделяются по истечении 5.5 ч. Промывают смесью изопропанола и воды и сушат в течение 3 ч при комнатной температуре и в глубоком вакууме.

По ИК-спектру полученные кристаллы идентичны кристаллам примера 1.

Пример 6. Кристаллизованная соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер формы D.

Осуществляют аналогично примеру 5, но вместо изопропанола употребляют ацетон.

По ИК-спектру в вазелиновом масле полученные кристаллы идентичны с описанными в примере 1.

Пример 7. Кристаллизованная соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-

тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер формы D.

Перемешивают 175 мл безводного чистого метанола, 25 мл деминерализованной воды и 21.6 г безводного уксусно-кислого натрия. Раствор охлаждают до 0-2°C при перемешивании и в атмосфере азота.

Выдерживая температуру 0-2°C, вводят 108.7 г 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер, содержащий около 8 % этанола и 0.5 % воды.

После растворения кислоты перемешивают в атмосфере азота при 0-2°C, а затем раствор фильтруют на теплоизолированном стерилизующем фильтре и собирают при 0-2°C в атмосфере азота в стерильном сосуде.

Прополаскивают дважды по 25 мл метанола (чистого и безводного). Выдержанный в атмосфере азота при 0-2°C стерильный раствор равномерно выливают в течение 1 ч при перемешивании в атмосфере азота в 500 мл этанола, содержащего 2 % воды, при 18-20°C.

Полученную суспензию перемешивают в течение нескольких часов в атмосфере азота и отсасывают. Продукт промывают последовательно 100, а затем 200 мл этанола, содержащего 5 % воды. Заканчивают промыванием с 50 мл этанола, содержащего 5 % воды. Получают сырой продукт, который сушат при 20-25°C в вакууме. Таким образом, получают 96.5 г целевого продукта, H<sub>2</sub>O 4 %, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> OH около 0.4 %.

ИК-спектр продукта представляет форму D.

Пример 8. Кристаллизованная соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер формы D.

К раствору 2 г уксусно-кислого натрия в смеси 7.5 мл воды и 205 мл абсолютного этанола прибавляют 10 г 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер, содержащей около 7.2 % этанола.

Перемешивают 15 мин при комнатной температуре, обрабатывают 1.5 г активированного угля и фильтруют.

Промывают два раза остаточный уголь 5 мл смеси этанол-вода 9:1.

При комнатной температуре и перемешивании фильтрат выливают капля по капле в течение 50 мин в 30 мл этанола. Соль натрия кристаллизуется. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C, отсасывают, промывают кристаллы этанолом и сушат в вакууме. Получают 8.45 г целевого продукта, H<sub>2</sub>O 5.7 %.

Пример 9. Кристаллизованная соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер формы D.

Действуют, как это указано в предыдущем примере, до обработки активированным углем.

При комнатной температуре и при перемешивании фильтрат выливают по каплям в течение 2 ч в 80 мл изопропанола. Затем перемешивают 2 ч при 0°C, отсасывают кристаллы, промывают их этанолом и сушат в глубоком вакууме. Получают 8.80 г целевого продукта, H<sub>2</sub>O 0.74 %.

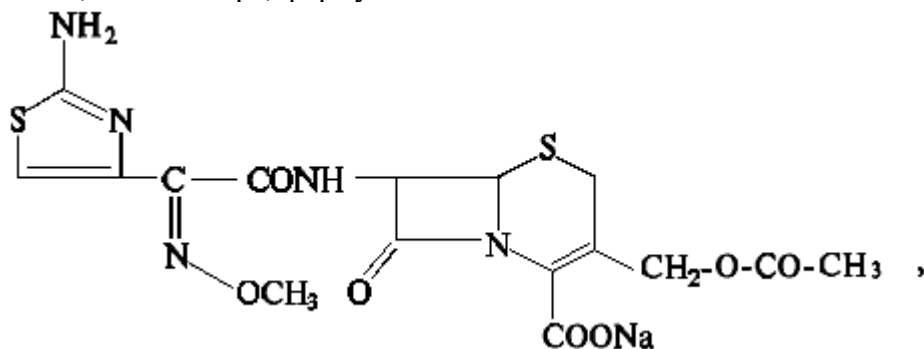
Пример 10. Кристаллизованная соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер формы D.

К раствору 3.5 г уксусно-кислого натрия в 5 мл воды и 300 мл этанола при комнатной температуре прибавляют 10 г формиата 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер. По окончании растворения фильтруют и выливают фильтрат при комнатной температуре по каплям в течение 1 ч и при перемешивании в 160 мл абсолютного этанола. Перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре, а затем выдерживают при 0°C в течение 16ч.

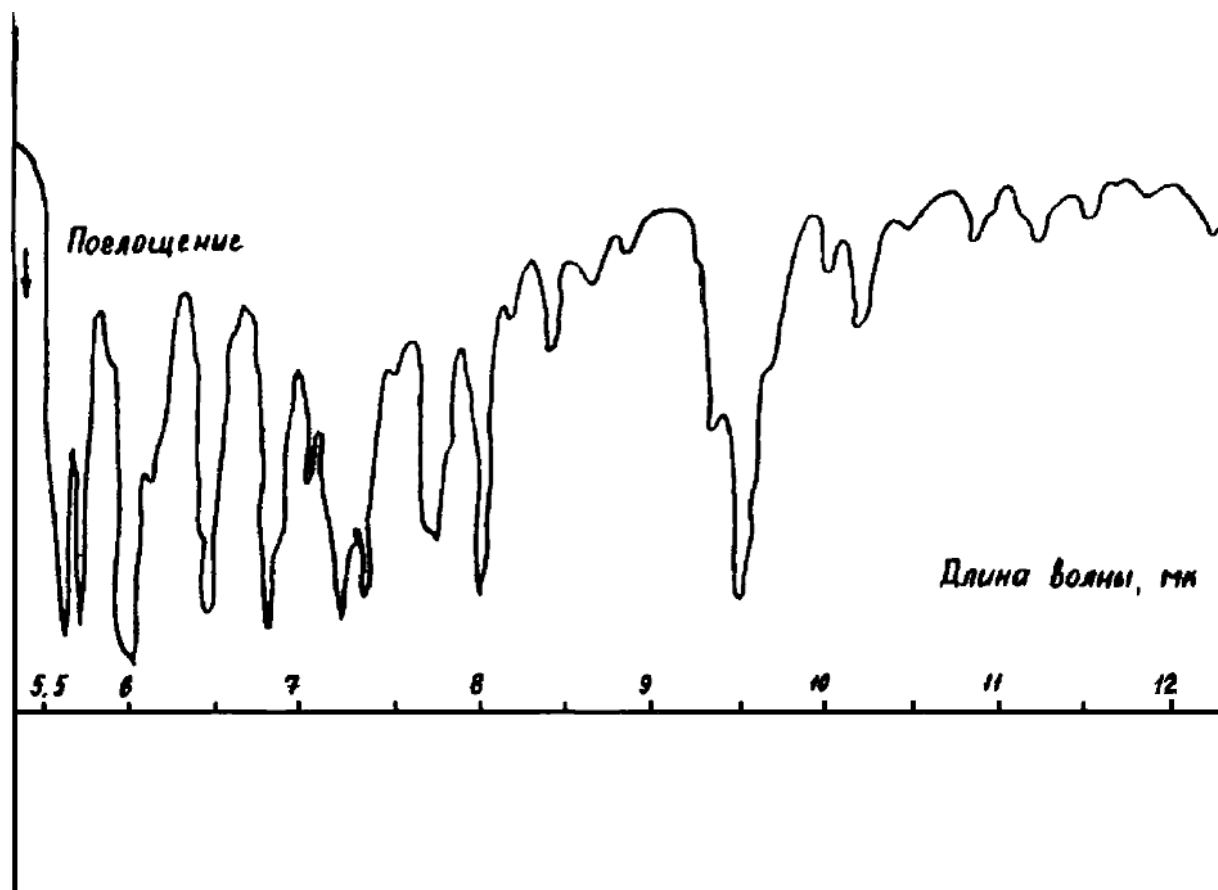
Отсасывают кристаллы, промывают их этанолом и сушат в глубоком вакууме. Получают 7.75 г целевого продукта,  $H_2O$  0.95 %.

### Формула изобретения

Способ получения гидратированной кристаллической формы натриевой соли 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, формулы 1



отличающийся тем, что, 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида] цеф-3-ем-4-карбоновую кислоту, син-изомер или ее гидрат, этанольный сольват, муравьино-кислый сольват, или смесь гидрата и этанольного, или муравьино-кислого сольвата обрабатывают солью натрия, выбранной из группы, включающей ацетат, диэтилацетат и 2-этилгексаноат натрия, в среде растворителя, выбранного из группы, включающей менол, водный метанол, водный этанол, водный ацетон и водный изопропанол, и целевой продукт выделяют кристаллизацией из реакционной смеси, в случае необходимости, с добавлением к ней растворителя, выбранного из группы, включающей этанол, этанол, содержащий 0.5 - 10 вес. % воды, ацетон и изопропанол.



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