



(19) KG (11) 94 (13) C2

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

---

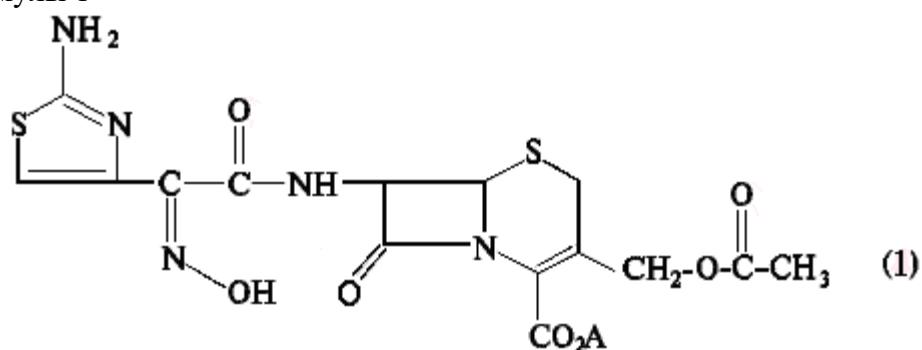
---

(10) 932986  
(21) 2949072/SU  
(22) 21.07.1980  
(31) 7707307  
(32) 11.03.1977  
(33) FR  
(46) 01.01.1996, Бюл. №4, 1996

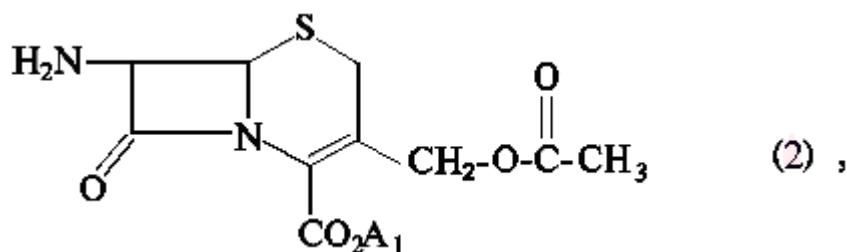
(71)(73) Руссель-Юклаф, FR  
(72) Рене Эйме, Андре Лютц, FR  
(56) 1. Патент США №3971778, кл. 260-243, С, опубл. 1976.

(54) Способ получения 7-[2-(2-аминотиазолил-4)-2-оксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты или ее солей с щелочными металлами

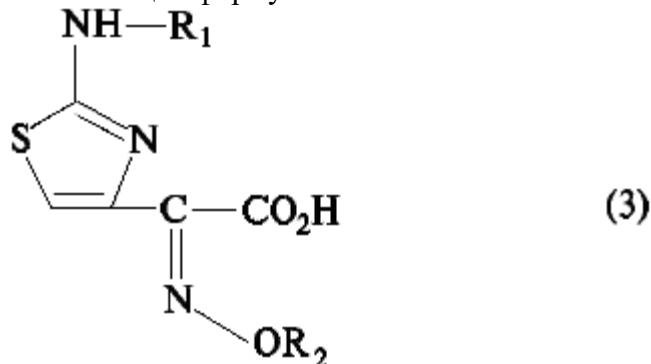
(57) Способ получения 7-[2-(2-аминотиазолил-4)-2-оксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты или ее солей с щелочными металлами общей формулы 1



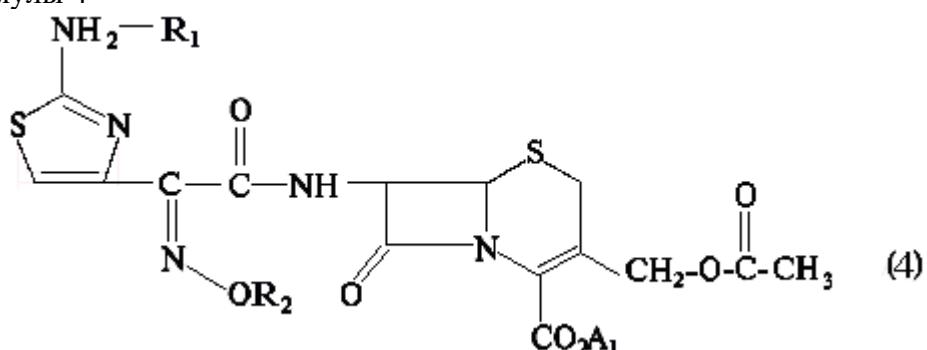
в виде син-изомера, где А - водород или щелочной металл, отличающийся тем, что соединение общей формулы 2



где  $A_1$  - группа, отщепляемая кислым гидролизом или гидрогенолизом, подвергают взаимодействию с кислотой общей формулы 3

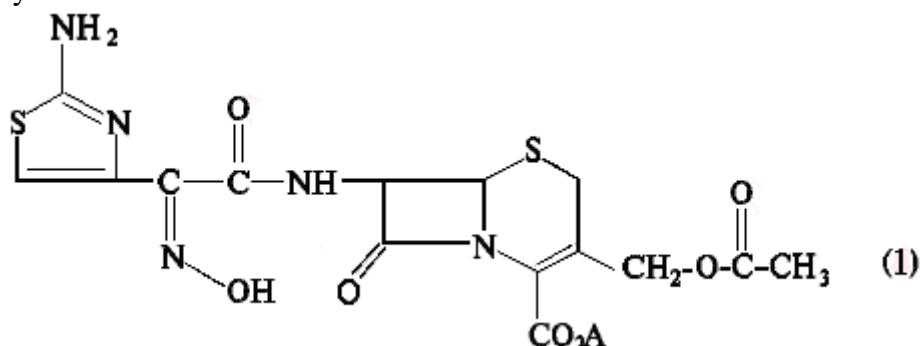


в виде син-изомера или с функциональным производным этой кислоты, где  $R_1$  и  $R_2$  - группа, отщепляемая кислым гидролизом или гидрогенолизом, образующееся соединение общей формулы 4



в виде син-изомера, где  $A_1$ ,  $R_1$  и  $R_2$  имеют указанные значения, обрабатывают одним или несколькими агентами кислого гидролиза или гидрогенолиза и выделяют целевой продукт в виде свободной кислоты или ее соли со щелочным металлом.

Изобретение относится к способу получения новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, а именно 7-[2-(2-аминотиазолил-4)-2-оксиминоацетамидо]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты или ее солей с щелочными металлами общей формулы



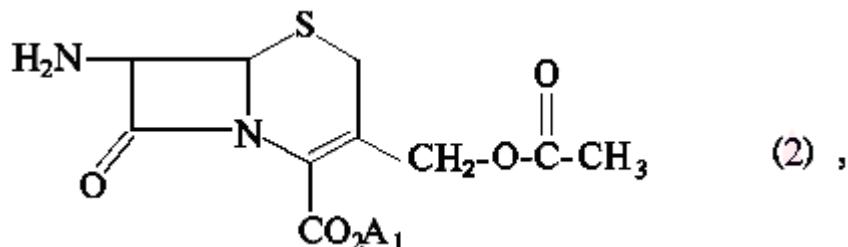
в виде син-изомера, где  $A$  - водород или щелочной металл, которые могут найти применение в медицине в качестве лекарственных средств.

Известен способ получения цефалоспориновых антибиотиков, а именно

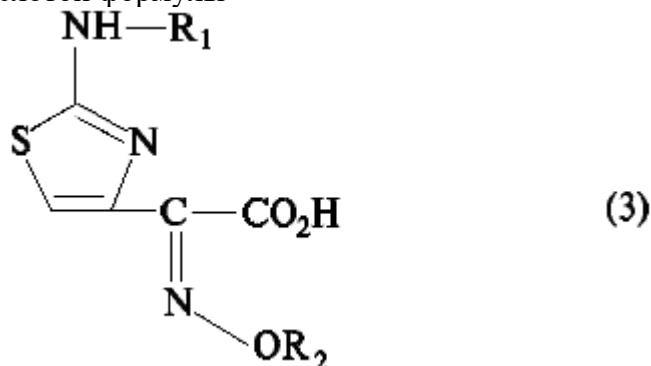
производных 7-ациламидо-3-цефем-4-карбоновой кислоты ацилированием соответствующих производных 7-амино-3-цефем-4-карбоновой кислоты [1].

Цель изобретения - получение новых цефалоспориновых антибиотиков, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм.

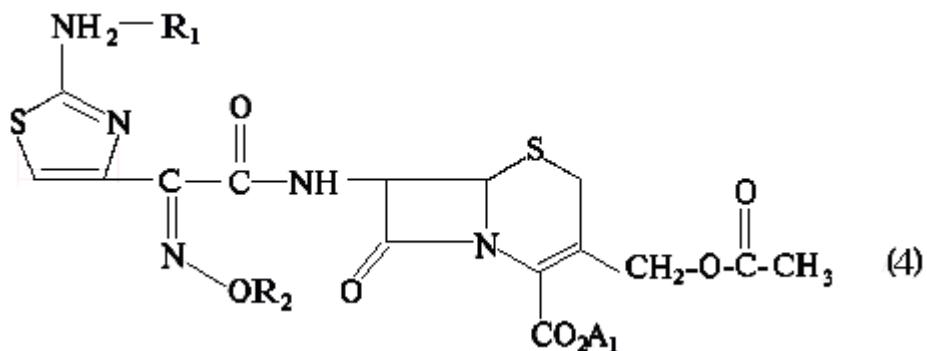
Указанная цель достигается способом, который заключается в том, что соединение общей формулы



где  $\text{A}_1$  - группа, отщепляемая кислым гидролизом или гидрогенолизом, подвергают взаимодействию с кислотой формулы



в виде син-изомера, или с функциональным производным этой кислоты, где  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  - группа, отщепляемая кислым гидролизом или гидрогенолизом, образующееся соединение формулы



в виде син-изомера, где  $\text{A}_1$ ,  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  имеют указанные значения, обрабатывают одним или несколькими агентами кислого гидролиза или гидрогенолиза и выделяют целевой продукт в виде свободной кислоты или ее соли со щелочным металлом.

В качестве групп  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$ , легко отщепляемых кислым гидролизом или гидрогенолизом, можно назвать третбутил-оксикарбонил, тритил, бензил, дибензил, трихлорэтил, карбобензилокси, формил, трихлорэтоксикарбонил или 2-тетрагидропиранил.

Среди значений  $\text{A}_1$  можно привести радикалы бензогидрил, третбутил, бензил, параметоксибензил или трихлорэтил.

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 дициклогексилкарбодииимида 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 кислоты, такие как азид, активированный амид или сложный эфир активированной кислоты, образованный, например, с оксисукцинимидом, паранитрофенолом или с 2,4-дinitрофенолом. В случае, когда реакцию ведут с галогенангидридом кислоты общей формулы (3) или с ангидридом, образованным с изобутиловым эфиром хлоругольной кислоты, предпочтительно процесс ведут в присутствии щелочного агента.

В качестве щелочного агента можно назвать, например, карбонат щелочного металла или третичное органическое основание, такое как N-метилморфолин, пиридин или триалкиламин, такой как триэтиламин.

Превращение продуктов формулы (4) в продукты формулы (1) имеет целью замещение заместителей R<sub>1</sub>, A<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> атомами водорода. Для этого продукт формулы 4 подвергают взаимодействию с одним из несколькими реактивами кислого гидролиза в случае, когда заместители R<sub>1</sub>, A<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>-группа, легко отщепляемая кислым гидролизом.

В случае, когда R<sub>1</sub>, A<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>-группа, легко отщепляемая гидрогенолизом, то продукт формулы (4) подвергают взаимодействию с одним или несколькими реактивами гидрогенолиза.

В случае, когда, по меньшей мере один из заместителей R<sub>1</sub>, A<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>-группа, легко отщепляемая кислым гидролизом, и когда по меньшей мере одна из этих групп - группа, легко отщепляемая гидрогенолизом, то продукт формулы (4) подвергают взаимодействию с одним или несколькими средствами кислого гидролиза и одним или несколькими средствами гидрогенолиза.

В качестве средства кислого гидролиза, которому подвергают продукты формулы (4), можно привести муравьиную, трифторуксусную или уксусную кислоту. Эти кислоты могут употребляться безводными или в виде водных растворов. Можно также употреблять систему цинк-уксусная кислота.

Предпочтительно, употребляют средство кислого гидролиза, такое как безводная трифторуксусная кислота или водные растворы муравьиной или уксусной кислоты, в качестве средства гидрогенолиза - водород в присутствии катализатора.

Свободная кислота может быть превращена в соль, например, действием на кислоту минерального основания, такого как, например, гидроокись натрия, или калия или бикарбонат натрия, или действием соли, замещенной или незамещенной алифатической карбоновой кислоты, такой как диэтилуксусная кислота, этилгексановая кислота, или, особенно, уксусная кислота. Предпочтительными солями вышеупомянутых кислот являются соли натрия.

Для приготовления солей в качестве исходных продуктов можно употреблять сольваты свободных кислот вместо свободных кислот. Например, можно привести сольваты, полученные с водой, муравьиной кислотой или спиртом. Сольваты со спиртом, в частности с этанолом, могут быть также получены, например, при обработке смесью спирта с водой сольвата, образованного с муравьиной кислотой, причем эта обработка ведется с последующей концентрацией раствора.

Это превращение в соль выполняется предпочтительно в растворителе или в смеси растворителей, таких как вода, этиловый эфир, метанол, этанол или ацетон.

Соли получают в аморфном виде или в виде кристаллов, в зависимости от употребляемых реакционных условий.

Кристаллизованные соли получают, подвергая взаимодействию свободные кислоты или их сольваты, образованные, например, с муравьиной кислотой или с этанолом, с одной из солей вышеупомянутых алифатических карбоновых кислот.

При получении соли натрия реакцию введут в соответствующем органическом растворителе, например метаноле, причем растворитель может содержать маленькие количества воды.

Кроме того, возможно превратить аморфные соли в кристаллизованные соли. Для этого аморфную соль натрия, которая может находиться в виде сольвата, например, с 0.5; 1 или 1.5 моль воды, можно растворить в соответствующем органическом растворителе, желательно в спирте малого молекулярного веса, такого как метанол.

Если исходный продукт или растворитель или оба компонента содержат воду, то кристаллизованная соль может быть получена в виде гидрата.

Продукты формулы (1) обладают антибиотической активностью.

Пример 1. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-гидроксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметилщеф-3-ем-4-карбоновая кислота, син-изомер.

Стадия А. Этиловый эфир 2-(2-амино-4-тиазолил)-2-гидроксииминоуксусной кислоты, син-изомер.

0.8 г тиомочевины растворяют в 2.4 см<sup>3</sup> этанола и 4.8 см воды. В 5 мин прибавляют раствор 2 г этилового эфира 4-хлор-2-гидроксииминоацетилуксусной кислоты и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Наибольшую часть этанола отгоняют в частичном вакууме и нейтрализуют до pH 6, прибавляя твердого бикарбоната натрия. Леденят, отсасывают, промывают водой, сушат в вакууме при 40°C. Получают 1.32 г целевого продукта.

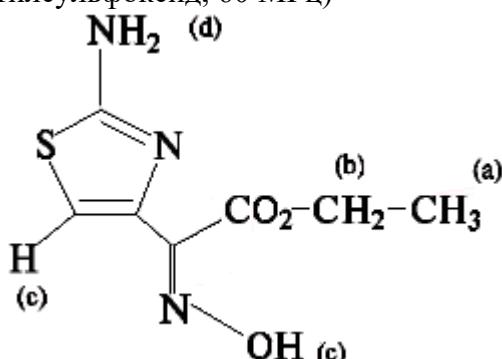
Т. пл. 232°C.

Вычислено, %: C 39.06; H 4.21; N 19.52; S 14.9.

C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S

Найдено, %: C 38.9; H 4.4; N 19.7; S 14.6.

Спектр ЯМР (Диметилсульфоксид, 60 МГц)



где а - триплет, центрированный на 1.25 ч на миллион J = 7 Гц

б - квадруплет, центрированный на 4.27 ч на миллион J = 7 Гц

с - синглет при 6.83 ч./млн.

д - синглет при 7.11 ч./млн.

е - синглет при 11.4 ч./млн.

Стадия Б. 2-(2-амино-4-тиазолил)-2-гидроксииминоуксусная кислота, синизомер.

21.5 г полученного в стадии А продукта вводят в 200 см<sup>3</sup> абсолютного этанола и 55 см<sup>3</sup> 2 н. раствора едкого натра. Перемешивают на водяной бане при 45°C. По истечении 30 мин ставят в баню с ледяной водой, а затем доводят pH до 6 при помощи уксусной кислоты. Наблюдают осаждение. Отсасывают, прополаскивают 50°-ным водным раствором этанола, а затем эфиром. После сушки получают 16.9 г целевого продукта.

Pr = 0.05 (Элюент: этиловый эфир уксусной кислоты - этанол - вода 70-20-10).

Стадия В. Соль натрия 2-(2-тритил-амино-4-тиазолил)-2-тритилгидроксииминоуксусной кислоты, син-изомер.

Смешивают 16.9 г полученной в стадии Б кислоты, 50 см<sup>3</sup> диметилформамида и 42 см<sup>3</sup> триэтиламина. Перемешивают 15 мин при комнатной температуре и наблюдают полное растворение.

Охлаждают до -20°C, соль триэтиламина частично кристаллизуется. В 15 мин при 20°C вводят 54 г хлористого тритила в 100 см<sup>3</sup> хлороформа. Перемешивают 1 ч, давая температуре вернуться до комнатной, выливают в 200 см<sup>3</sup> воды, содержащей 40 см<sup>3</sup> 2 н. раствора соляной кислоты.

Декантируют, промывают дважды органический слой 200 см<sup>3</sup> воды, сушат, отсасывают, отгоняют растворители под уменьшенным давлением, забирают в этиловый эфир уксусной кислоты.

Прибавляют 100 см<sup>3</sup> насыщенного раствора бикарбоната натрия, перемешивают, декантируют. Соль натрия кристаллизуется. Затем ледят 30 мин, отсасывают и прополаскивают этиловым эфиром уксусной кислоты. В итоге получают 27 г целевой соли натрия. R<sub>f</sub>=0.33 (Эфир).

Стадия Г. Третбутиловый эфир 7-[2-(2-тритиламино-4-тиазолил)-2-тритилгидроксииминоацетамидо]-3-ацетокси-метилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

Смешивают 17.2 г соли натрия 2-(2-тритиламино-4-тиазолил)-2-тритилгидроксииминоуксусной кислоты, син-изомер, полученного в стадии В, в 170 см<sup>3</sup> хлороформа, и 170 см<sup>3</sup> нормального раствора соляной кислоты. Декантируют, промывают пять раз водой. Сушат, отсасывают, отгоняют растворитель.

Остаток забирается в 170 см<sup>3</sup> хлористого метиlena. Прибавляют 2.8 г дициклогексилкарбодиимида. Перемешивают 1 ч, а затем отсасывают 1.9 г дициклогексилмочевины.

К фильтру прибавляют 3.66 г третбутилового эфира 7-амино-3-ацетокси-метилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты. Перемешивают 2 ч при комнатной температуре, промывают нормальной соляной кислотой, а затем водой, 5 %-ным водным раствором бикарбоната натрия, а затем водой.

Сушат органический слой, отсасывают, отгоняют растворители, забирают хлористым метиленом и элюируют на колонке двуокиси кремния смесью хлористого метиlena с 5 % эфира.

Интересные фракции (R<sub>f</sub>=0.78 в эфире) соединяются. Отгоняют растворитель под уменьшенным давлением и забирают в изопропиловый эфир.

Разрушают, отсасывают и прополаскивают изопропиловым эфиром.

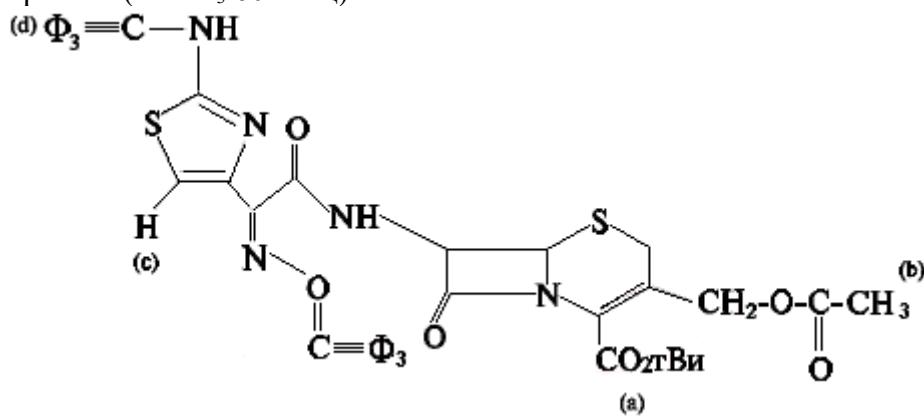
Получают 5.8 г целевого продукта.

Вычислено, %: C 69.7; H 5.2; N 7.1; S 6.5

C<sub>57</sub>H<sub>51</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

Найдено, %: C 70.4; H 5.6, N 6.5, S 5.9.

Спектр ЯМР (CD Cl<sub>3</sub> 60 МГц).



где а - синглет при 1.55 ч./млн.

в - синглет при 2.06 ч./млн.

с - синглет при 6.45 ч./млн.

д 10 - синглет при 7.31 ч./млн.

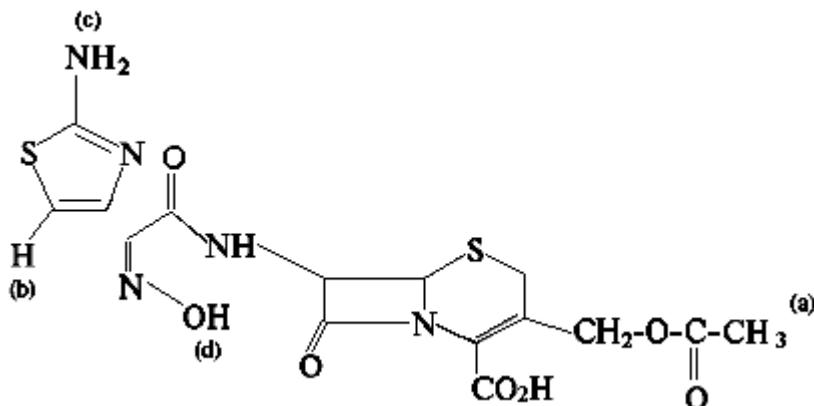
Стадия Д. 7-[2-(2-амино-4-тиазо-лил)-2-гидроксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметилцеф-3-ем-4-карбоновая кислота, син-изомер.

1 г полученного в стадии Г продукта вводят в 3 см<sup>3</sup> трифтоторуксусной кислоты. Перемешивают 30 мин при комнатной температуре, а затем прибавляют 30 см<sup>3</sup> изопропилового эфира. Соль осаждается. Отсасывают и прополаскивают изопропиловым эфиром. Таким образом получают 0.652 г соли трифтоторуксусной кислоты 7-[2-(2-амино-4-

тиазолил)-2-три-тилгидроксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметил-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты.

Этот продукт растворяют в 6 см<sup>3</sup> тетрагидрофурана, прибавляют 3 см<sup>3</sup> 50 %-ного водного раствора муравьиной кислоты. Перемешивают 15 мин при 50°C, отгоняют растворители, забирают эфиром, отсасывают и прополаскивают эфиром. Таким образом, получают 0.441 г формиата целевого продукта. Соль растворяется в 2 см<sup>3</sup> воды, содержащей 3 капли пиридина ( $\text{pH} \approx 6$ ). Отсасывают, прополаскивают водой, сушат и получают 0.136 мг целевого продукта. Фильтрат упаривается досуха, а затем забирается этанолом. Отсасывают, прополаскивают этанолом и получают 0.04 г добавочного продукта.

Спектр ЯМР (Диметилсульф оксид, 50 МГц).



где а- синглет при 2.02 ч./млн.

б - синглет при 6.67 ч./млн.

с - синглет при 7.08 ч./млн.

д - синглет при 11.3 ч./млн.

Пример 2. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-гидроксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметилцеф-3-ем-4-карбоновая кислота, син-изомер.

Стадия А. Этиловый эфир 2-(2-три-тиламино-4-тиазолил)-2-гидроксииминоуксусной кислоты, син-изомер.

43.2 г приготовленного в стадии А (пример 1) этилового эфира 2(2-амино-4-тиазолил)-2-гидроксииминоуксусной кислоты, син-изомер вводят в 120 см<sup>3</sup> сухого диметилформамида. Охлаждают до -35°C, вводят 32 см<sup>3</sup> триэтиламина, а затем в течение 30 мин, фракциями, 60 г хлористого тритила. Дают температуре подняться, наблюдают полное растворение, а затем нагревание до 30°C. 1 ч спустя выливают на 1.2 л ледяной воды, содержащей 40 см<sup>3</sup> соляной кислоты в 22° Be.

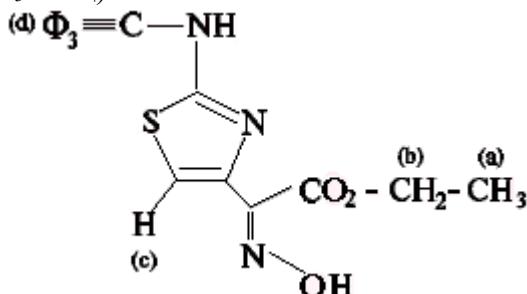
Перемешивают в бане с ледяной водой, отсасывают, прополаскивают нормальной соляной кислотой, сгущают эфиром. Получают 69.3 г хлоргидрата. Свободное основание получают, растворяя продукт в 5 объемах метанола, содержащего 120 % триэтиламина, а затем осторожно осаждают при помощи 5 объемов воды.

Вычислено, %: C 67.6; H 5.1; N 9.1; S 6.9.

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}_3 \quad 1/4 \text{ H}_2\text{O}$

Найдено, %: C 67.95; H 5.1; N 8.8; S 6.8.

Спектр ЯМР (CD Cl<sub>3</sub> МГц).



где а - триплет, центрированный на 1.31 ч./млн.  $J = 7$  Гц  
 в - квадруплет, центрированный на 4.37 ч./млн.  $J = 7$  Гц  
 с - синглет при 6.37 ч./млн.  
 д - синглет при 7.28 ч./млн.

Стадия Б. Этиловый эфир 2-(2-тритиламино-4-тиазолил)-2-тетрагидропирилоксиминоуксусной кислоты, син-изомер.

5.6 г продукта, полученного в стадии А, вводят в 56 см<sup>3</sup> повторно дистиллированного дигидропирана. Ставят на бяню с ледяной водой, а затем прибавляют 2.4 г паратолуолсульфокислоты. Перемешивают в течение 1 ч 30 мин, давая температуре подняться до комнатной. Выливают в смесь 100 см<sup>3</sup> бензола, 100 см<sup>3</sup> воды и 2 см<sup>3</sup> триэтиламина.

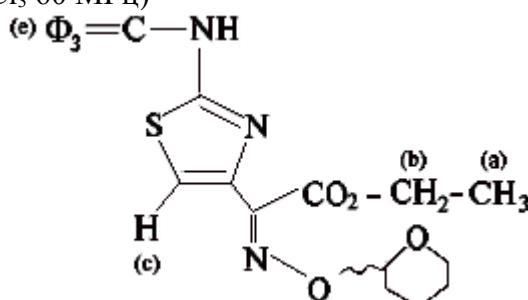
Декантируют, промывают водой, сушат, отсасывают, прополаскивают бензолом, а затем отгоняют растворитель. Забирают в изопропиловый эфир, затравляют кристаллизацию, оставляют на ночь в холодильнике, отсасывают и прополаскивают изопропиловым эфиром. Получают 4.42 г продукта. Т.пл. 184°C.

Вычислено, %: C 63.9; H 5.5; N 5.9; S 9.0

C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

Найдено, %: C 63.7, H 5.5 N 5.8; S 8.9

Спектр ЯМР (CD Cl<sub>3</sub>, 60 МГц)



где а - триплет, центрированный на 1.36 ч./млн.

б - квадруплет, центрированный на 4.39 ч./млн.

с - синглет при 6.60 ч./млн.

д - синглет при 6.91 ч./млн.

е - синглет при 7.28 ч./млн.

Стадия В. 2-(2-тритиламино-4-тиазолил)-2-тетрагидропирилоксиминоуксусная кислота, син-изомер.

4.56 г продукта, полученного в стадии Б, вводят в 45 см<sup>3</sup> диоксана и 8.4 см<sup>3</sup> 2 н. раствора едкого натра. Нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч 30 мин. Охлаждают на бане с ледяной водой, соль осаждается. Отсасывают, прополаскивают водным раствором диоксана, а затем эфиром, и получают 4.66 г. соли натрия.

Кислоту получают, растворяя продукт в 50 см<sup>3</sup> диоксана, подкисляют муравьиной кислотой (pH 5) и осаждают 90 см<sup>3</sup> воды. Т. пл. 180°C.

Спектр ЯМР (CCl<sub>3</sub>, 60 МГц 6.69 ч./млн.) протон тиазолового цикла; 7.31 (ароматическое соединение).

Стадия Г. Третбутиловый эфир 7-[2-(2-тритиламино-4-тиазолил)-2-тетрагидропирилоксиминоацетамидо]-3-ацетоксиметилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

0.362. г полученного в стадии В попродукта 0.244 г тетрабутилового эфира 7-амино-3-ацетоксиметилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты и 0.280 г дициклогексилкарбодииимида вводят в 4 см<sup>3</sup> сухого хлороформа. Перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Отсасывают образовавшуюся дициклогексилмочевину и прополаскивают ее хлороформом. Отгоняют растворитель из фильтрата под уменьшенным давлением, растворяют в 1 см<sup>3</sup> эфира, а затем хроматографируют на колонке из двуокиси кремния, элюируя эфиром.

Соединяют фракции R<sub>f</sub> 0.38, отгоняют растворитель под уменьшенным давлением, забирают изопропиловым эфиром, разрушают, отсасывают, прополаскивают изопропиловым эфиром. Получают 0.184 г целевого продукта.

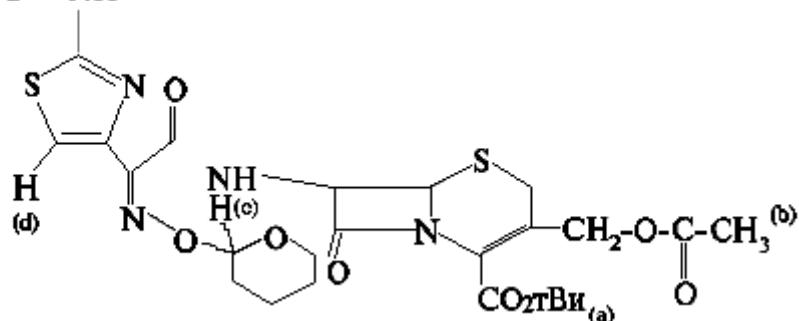
Вычислено, %: C 62.7; H 5.5; N 8.5; S 7.8



Найдено, %: C 62.8; H 5.9; N 8.1; S 7.5

Спектр ЯМР (CDCl<sub>3</sub> МГц).

(e)  $\Phi = \text{C} - \text{NH}$



а -1.53 ч./млн.

в - 2.07 ч./млн.

с- 5.46 ч./млн.

д- 6.76 ч./млн.

е - 7.28 ч./млн.

Стадия Д. 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-гидроксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметил-цеф-3-ем-4-карбоновая кислота, син-изомер.

638 г полученного в стадии Г продукта перемешивают 15 мин при комнатной температуре в 1.8 см<sup>3</sup> трифтторуксусной кислоты. Прибавляют 18 см<sup>3</sup> изопропилового эфира и отсасывают 404 мг продукта, который осаждается. Эти 404 мг забираются и перемешиваются в течение 15 мин при 50°C в 2 см<sup>3</sup> 0 %-ного водного раствора муравьиной кислоты. Концентрируют досуха в вакууме при 30°C, забирают в 1 см<sup>3</sup> этанола, прибавляют каплю пиридина и отсасывают целевой продукт.

Этот продукт одинаков с продуктом, полученным в примере 1.

Пример 3. 7-[2-(2-тритиламино-4-тиазолил)-2-тритилгидроксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметилцеф-3 -ем-4-карбоновая кислота, син-изомер.

Стадия А. Этиловый эфир 2-(2-тритиламино-4-тиазолил)-2-тритилгидроксииминоуксусной кислоты, син-изомер.

1.08 г полученного в стадии А (пример 1) этилового эфира 2-(2-амино-4-тиазолил)-2-гидроксииминоуксусной кислоты растворяют в 8 см<sup>3</sup> хлороформа. Прибавляют 1.5 см<sup>3</sup> триэтиламина, а затем прибавляют при 75°C в течение 25 мин раствор 3 г хлористого тритила в 6 см<sup>3</sup> хлороформа и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Промывают 18 см<sup>3</sup> воды, 8 см<sup>3</sup> нормальной соляной кислоты и 3 раза 20 см<sup>3</sup> воды. Сушат, отсасывают и концентрируют досуха. Продукт забирается изопропанолом, в котором он кристаллизуется. Получают 2.3 г целевого продукта. Т. пл. 140°C.

Стадия Б. Соль натрия 2-(2-тритиламино-4-тиазолил)-2-тритилгидроксииминоуксусной кислоты, син-изомер.

0.7 г полученного в стадии А продукта растворяют в 3.5 см<sup>3</sup> горячего диоксана.

Нагревают до 110°C и прибавляют при перемешивании каплю 1 см<sup>3</sup> 2 н. раствора едкого натра. Продолжают перемешивать 1 ч 50 мин при температуре близкой температуре рефлюкса, охлаждают и отсасывают соль натрия, которая осадилась. Продукт одинаков с продуктом, полученным в стадии В примера 1.

Стадия В. 7-[2-(2-тритиламино-4-тиазолил)-2-тритилгидроксиимино-ацетамидо]-3 -ацетоксиметилцеф-3 -ем-4-карбоновая кислота, син-изомер.

5.12 г полученной в стадии Б соли натрия вводят в суспензию в 50 см<sup>3</sup> хлороформа.

Прибавляют 50 см<sup>3</sup> нормальной соляной кислоты. Перемешивают, декантируют и промывают три раза 60 см<sup>3</sup> воды. Сушат, отсасывают и концентрируют досуха. Таким образом, получают 2-(2-тритиламино-4-тиазолил)-2-тритилгидроксииминоуксусную кислоту, син-изомер.

Полученная кислота растворяется в 50 см<sup>3</sup> хлористого метиlena. Прибавляют 1.6 г дициклогексилкарбодииимида, перемешивают 1 ч при комнатной температуре, отсасывают дициклогексилмочевину, охлаждают раствор до -10°C и прибавляют 1.1 г 7-аминоцефалоспорановой кислоты в растворе в 10 см<sup>3</sup> хлористого метиlena и 1.2 см<sup>3</sup> триэтиламина. Перемешивают 2 ч при комнатной температуре, прибавляют 50 см<sup>3</sup> нормальной соляной кислоты, перемешивают, декантируют, промывают 3 раза 50 см<sup>3</sup> воды, сушат, отсасывают и концентрируют досуха.

Разрушают в этаноле, отсасывают 2.36 г сырого конденсата. Этот продукт превращается в соль диэтиламина 7-[2-(2-тритиламино-4-тиазолил)-2-тритилгидроксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметилцеф-3-карбоновой кислоты, син-изомер, действием диэтиламина в эфире.

Полученная соль замещается нормальной соляной кислотой в присутствии хлористого метиlena до получения кислого pH. Раствор промывается водой, сушится и доводится досуха.

Получают 0.75 г целевого очищенного продукта.

**Пример 4.** 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-гидроксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметилцеф-3-ем-4-карбоновая кислота, син-изомер.

Полученный в примере 3 дитритилированный продукт растворяется в 5 см<sup>3</sup> 50 %-ного водного раствора муравьиной кислоты. Перемешивают 15 мин при 50°C, отгоняют растворители, забирают эфиром, отсасывают и прополаскивают эфиром. Таким образом, получают продукт в виде формиата.

Этот формиат растирается в 3 см<sup>3</sup> воды, содержащей несколько капель пиридина (pH≈6). Отсасывают, прополаскивают водой, сушат и получают целевой продукт, который одинаков с продуктом, полученным в примерах 1 и 2.

**Пример 5.** Соль натрия 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-гидроксиимино-ацетамидо]-3-ацетоксиметилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

0.613 г полученной в примерах 1, 2 или 4 кислоты растворяют в смеси 2 см<sup>3</sup> дистиллированной воды и 2 см<sup>3</sup> молярного раствора ацетата натрия в метаноле. Прибавляют 60 мг активированного угля, отсасывают, прополаскивают 2 см<sup>3</sup> метанола, концентрируют досуха в вакууме при 30°C, забирают в этанол и получают после отсасывания и сушки 0.432 г целевой соли натрия.

**Пример 6.** Кристаллизованная соль натрия 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-гидроксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметилцеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

1.78 г полученной в примерах 1, 2 или 4 кислоты вводят в суспензию в 8 см<sup>3</sup> метанола. Прибавляют 8 см<sup>3</sup> молярного раствора ацетата натрия в метаноле, целевая соль натрия кристаллизуется немедленно. Перемешивают еще 15 мин, чтобы довершить превращение, отсасывают, промывают этанолом, а затем эфиром. Получают 1.53 г белого кристаллизованного продукта.

Вычислено, %: C 38.88; H 3.04; N 15.11; S 13.84; Na 4.96.

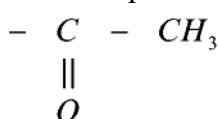


Найдено, %: C 38.8; H 3.1; N 15.1; S 13.8; Na 4.85.

Инфракрасный (вазелиновое масло) >C=O 1753, 1724, 1683 см<sup>-1</sup> NH, OH, 3597 см<sup>-1</sup>

Спектр ЯМР -(Диметилсульфоксид, 60 МГц).

Синглет при 2.01 ч./млн.



Синглет при 6.65 ч./млн (протон тиа-золового цикла)

Синглет при 7.15 ч./млн (группа амин NH<sub>2</sub>)

Пример 7. Приготавляют препарат для инъекции формулы: 7-[2-(2-аминотиазолил)-4-гидроксиимино-ацетамидо]-3-ацетоксиметилцеф-3-ем-4-карбоновая кислота, син-изомер 500 мг.

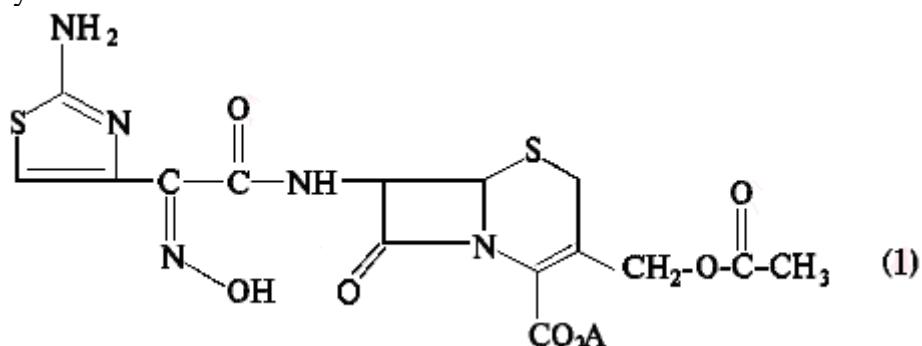
Стерильный водный эксципиент в достаточном количестве для 5 см<sup>3</sup>.

Пример 8. Приготавляют желатинные капсулы, отвечающие формуле 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-гидрокси-иминоацетамидо]-3-ацетоксиметилцеф-3-ем-4-карбоновая кислота, син-изомер 250 мг.

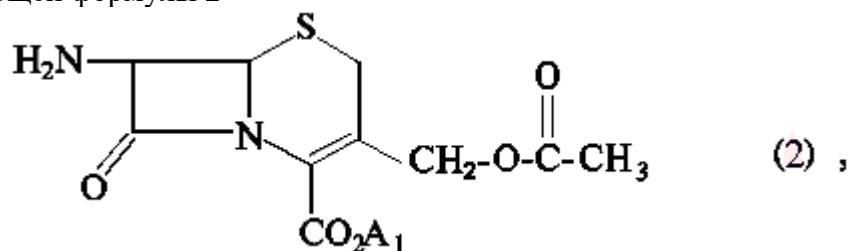
Эксципиент в достаточном количестве для одной законченной капсулы 400 мг.

### Формула изобретения

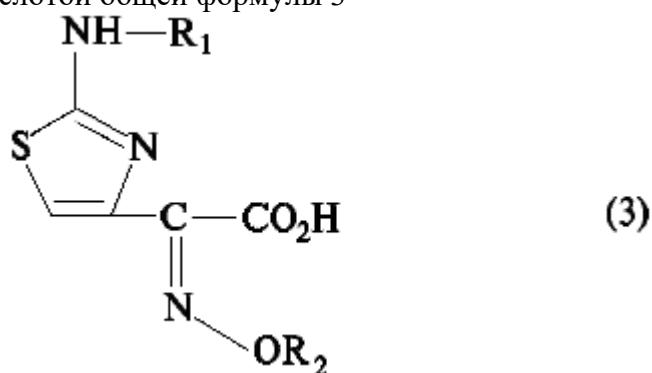
Способ получения 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-оксииминоацета-мида]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты или ее солей с щелочными металлами общей формулы 1



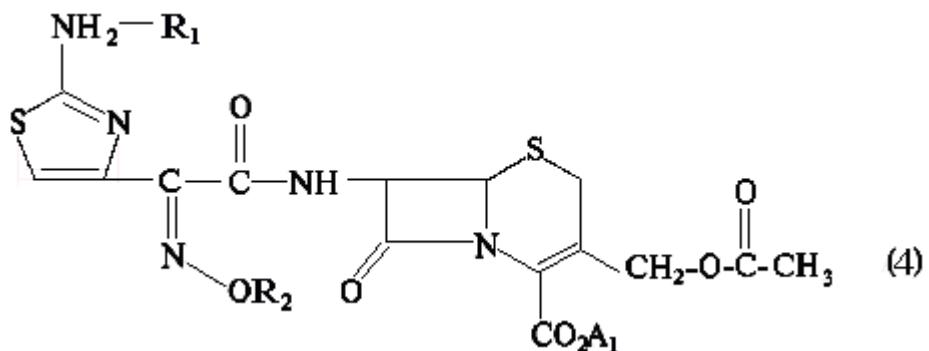
в виде син-изомера, где А - водород или щелочной металл, отличающийся тем, что соединение общей формулы 2



где A<sub>1</sub> - группа, отщепляемая кислым гидролизом или гидрогенолизом, подвергают взаимодействию с кислотой общей формулы 3



в виде син-изомера или с функциональным производным этой кислоты, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> - группа, отщепляемая кислым гидролизом или гидрогенолизом, образующееся соединение общей формулы 4



в виде син-изомера, где  $A_1$ ,  $R_1$  и  $R_2$  имеют указанные значения, обрабатывают одним или несколькими агентами кислого гидролиза или гидрогенолиза и выделяют целевой продукт в виде свободной кислоты или ее соли со щелочным металлом.

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