

(19) **KG** (11) **96** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁵ **C07D 501/06, 501/34;
A61K 31/545**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(10) 822754

(21) 2439818/SU

(22) 18.01.1977

(31) 7601834, 7617743, 762505

(32) 23.01.1976, 11.06.1976, 18.08.1976

(33) FR

(46) 01.01.1996, Бюл. №4, 1996

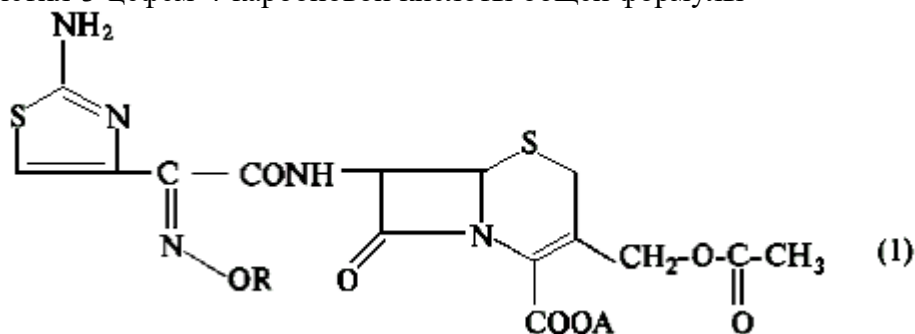
(71)(73) Руссель-Юклаф, FR

(72) Рене Эйме, Андре Лютц, FR

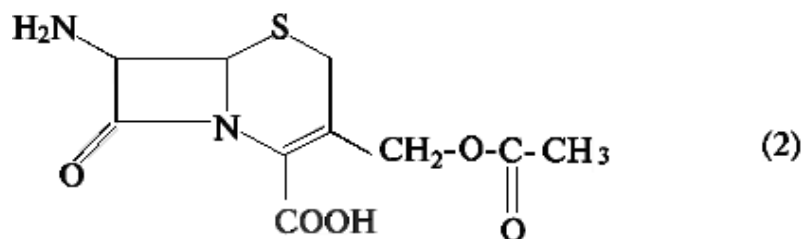
(56) 1. Патент США №3891635, кл. 260-243 C, опубл. 1975.

(54) **Способ получения производных 7-[2-(2-аминотиазолил-4)-2-оксиминоацетида]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты в виде син-изомеров**

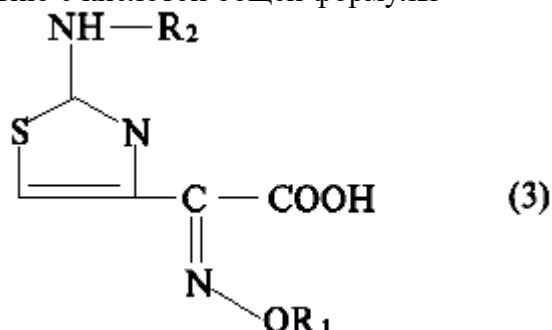
(57) Способ получения производных 7-[2-(2-аминотиазолил-4)-2-оксимино-ацетида]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты общей формулы



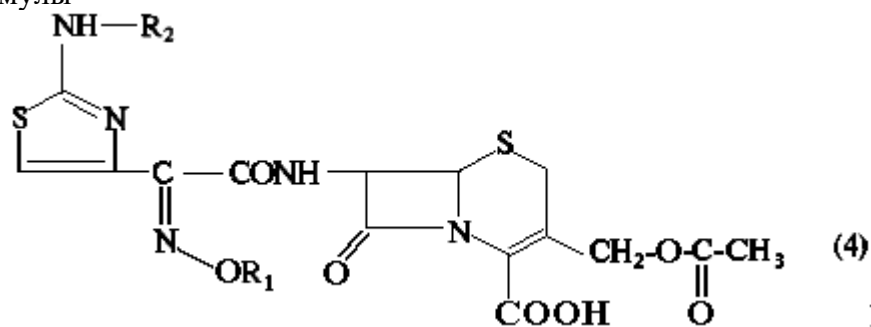
в виде син-изомеров, в которой R - атом водорода, C₁-C₄ алкил или C₂-C₄ алкенил; А - атом водорода или щелочного металла, или эквивалент органического амина, отличающийся тем, что 7-аминоцефалоспоровую кислоту формулы



подвергают взаимодействию с кислотой общей формулы



в виде син-изомера, в которой R_1 -C₁-C₄ алкил, C₂-C₄ алкенил или защитная группа, такая как тритил, или тетрагидропиранил; R_1 - хлорацетил или защитная группа, такая как тритил, или с ее функциональным производным, в среде растворителя в присутствии основания при температуре от -30°C до температуры окружающей среды и полученную кислоту формулы



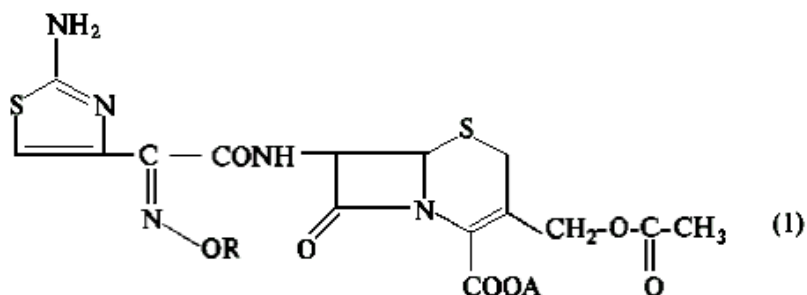
виде син-изомера, в которой R_1 и R_2 имеют указанные выше значения, в случае необходимости обрабатывают тиомочевиной и/или подвергают кислотному гидролизу и выделяют целевой продукт в виде свободной кислоты или в виде соли щелочного металла или органического амина.

Изобретение относится к получению новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, а именно производных 7[2-(2-аминотиазолил-4)-2-оксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты в виде син-изомеров, которые могут найти применение в качестве лекарственных средств в медицине.

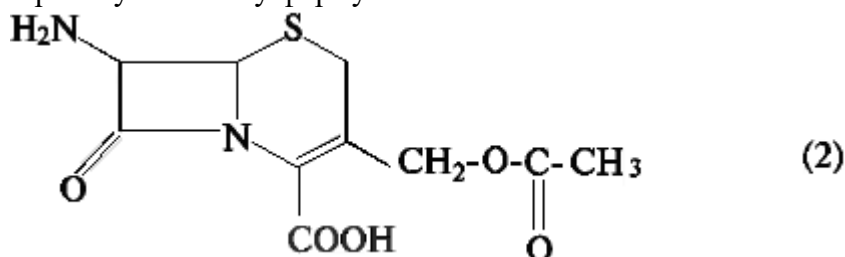
Известен способ получения цефалоспоринов ацилированием 7-амино-цефалоспориановой кислоты производным карбоновой кислоты [1].

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

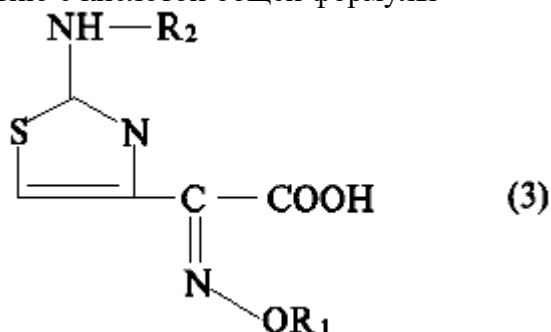
При получении производных 7[2-(2-аминотиазолил-4)-2-оксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты общей формулы



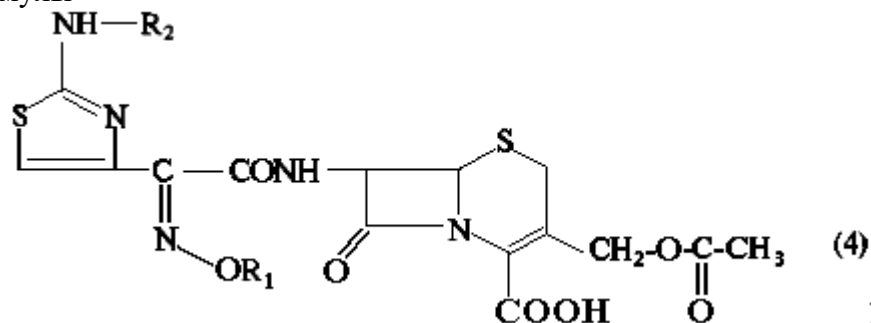
в виде син-изомеров, в которой R - атом водорода, C₁-C₄ алкил или C₂-C₄ алкенил; A - атом водорода или щелочного металла или эквивалент органического амина, 7-аминоцефалоспоровую кислоту формулы



подвергают взаимодействию с кислотой общей формулы



в виде син-изомера, в которой R₁-C₁-C₂ алкил, C₂-C₄ алкенил или защитная группа, такая как тритил или тетрагидропиранил; R₂ - хлорацетил или защитная группа, такая как тритил, или с ее функциональным производным, в среде растворителя в присутствии основания при температуре -30°C до температуры окружающей среды и полученную кислоту формулы



в виде син-изомера, в которой R₁ и R₂ имеют указанные выше значения, в случае необходимости обрабатывают тиомочевинной и/или подвергают кислотному гидролизу и выделяют целевой продукт в виде свободной кислоты или в виде соли щелочного металла или органического амина.

7-Аминоцефалоспоровую кислоту обрабатывают функциональным производным кислоты, 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 галоидангидриды 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 кислоты, активированный амид кислоты или активированный сложный эфир кислоты, образованный, например, с оксисукцинимидом, паранитрофенолом или 2,4-динитрофенолом. В случае, когда реакцию 7-аминоцефалоспоровой кислоты ведут с галоидангидридом кислоты общей формулы 3 или с ангидридом, образованным с изобутиловым эфиром хлоругольной кислоты, берут основание, например карбонат щелочного металла или третичное органическое основание, такое как N-метилморфолин, пиридин или триалкиламин, такой как триэтиламин.

В качестве реактива кислотного гидролиза, которому подвергают образующийся продукт, можно привести муравьиную кислоту, трифторуксусную кислоту или уксусную кислоту. Эти кислоты могут употребляться безводными или в водном растворе. В качестве реактива гидролиза можно предложить, в частности, систему цинк - уксусная кислота.

В качестве реактива кислого гидролиза предпочтительно употребляют безводную трифторуксусную кислоту или растворенную в воде муравьиную или уксусную кислоту для удаления такой защитной группы, как тритил.

Реакцию тиомочевины с продуктом, когда R_2 - хлорацетил, предпочтительно ведут в нейтральной или кислой среде.

Свободная кислота может быть превращена в соль, например действием на кислоту минеральным основанием, таким 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 уксусная кислота.

Предпочтительными солями вышеупомянутых кислот являются соли натрия.

Превращение в соль может быть также осуществлено действием органического основания, например триэтиламина.

Для приготовления солей в качестве исходных продуктов можно употреблять сольваты свободных кислот вместо свободных кислот, например сольваты, полученные с водой, муравьиной кислотой или спиртом.

Сольваты со спиртом, в частности с этанолом, могут быть также получены, например, обработкой смесью спирта с водой сольвата, образованного с муравьиной кислотой, причем эта обработка ведется с последующей концентрацией раствора.

Превращение в соль выполняется предпочтительно 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 предпочтительно получают, подвергая взаимодействию свободные кислоты или их сольваты, образованные, например, с муравьиной кислотой или с этанолом, с одной из солей вышеупомянутых алифатических карбоновых кислот, предпочтительно с ацетатом натрия.

При получении соли натрия реакцию ведут 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, предпочтительно в спирте малого молекулярного веса, таком как метанол; кристаллизацию можно вести непосредственно прибавкой других растворителей, например этанола, изопропанола, н-бутанола, ацетона, эфиров и органических растворителей, совместимых с метанолом.

Если исходный продукт, растворитель или оба компонента содержат воду, то кристаллизованная соль может быть получена в виде гидрата. Например, кристаллизованная соль натрия. 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метокси-

иминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер, могла быть выделена, например, с 0.5, 1 или 1.5 моль воды.

Пример 1. 3-Ацетоксиметил-7-[2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-третил-оксииминоацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

Перемешивают суспензию 8.5 г 2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-третил-оксииминоуксусной кислоты в 50 мл метанола и прибавляют 5 мл N-метилморфолина. Перемешивают в течение 10 мин при 30°C, прибавляют 30 мл хлористого метилена, концентрируют, прибавляют 100 мл эфира, разрушают, отсасывают, промывают эфиром, сушат и получают первый выход в 7.2 г соли. Концентрируют досуха, забирают эфиром и получают второй выход того же продукта.

4.24 г полученной соли морфолина вводят в суспензию при перемешивании в инертном газе в 60 мл хлористого метилена.

Перемешивают 5 мин, охлаждают до -5°C и прибавляют 6 мл молярного раствора изобутилового эфира хлоругольной кислоты в хлористом метилене. Оставляют 15 мин при перемешивании при -5°C, охлаждают до -20°C и прибавляют раствор 1.36 г 7-аминоцефалоспоровой кислоты в 25 мл хлористого метилена и 1.4 мл триэтиламина. Оставляют 1 ч при комнатной температуре, промывают 50 мл воды, содержащей 10 мл 1 н. раствора соляной кислоты, отсасывают, декантируют, промывают водой и концентрируют досуха, растирают в эфире, отсасывают, промывают в эфире и получают 4.5 г сырого продукта.

Перемешивают сырой продукт в течение 1 ч при +10°C в 10 мл хлористого метилена. Нерастворимое вещество отсасывают и прополаскивают хлористым метиленом. Прибавляют 50 мл эфира к фильтрату, перемешивают, отсасывают осадок, промывают эфиром и получают 2.29 г целевого продукта.

Получают второй выход 0.856 г, т.е. в сумме 3.146 г целевого продукта.

Пример 2. 3-Ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-оксиимино-ацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

2.29 г полученного в примере 1 продукта вводят в суспензию в 18.4 мл 50 %-го водного раствора муравьиной кислоты. Усиленно перемешивают 15 мин при 55°C.

Охлаждают, прибавляют 10 мл воды, отсасывают, промывают водой, концентрируют в вакууме, прибавляют ацетон, отсасывают, прибавляют 30 мл эфира, перемешивают, отсасывают, промывают эфиром и получают 0.665 г продукта.

Получают еще 0.123 г продукта, который кристаллизуется, т.е. в сумме 0.788 г.

Растворяют 0.735 г продукта в 7.5 мл этанола и 7.5 мл ацетона. Прибавляют 70 мг сажи, отсасывают, отгоняют растворители, разрушают в этаноле, промывают этанолом и получают первый выход 0.450 г, второй выход 0.105 г.

ИК-спектр:

C = 0 1774 cm^{-1} (β -лактам) 1740 cm^{-1} 1676 cm^{-1}

N = C-NH₂, 1630 cm^{-1}

NH 1520 cm^{-1}

Пример 3. 3-Ацетоксиметил-7-[2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

Сухую 2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусную кислоту растворяют в 30 мл сухого хлористого метилена, прибавляют 0.78 г дициклогексилкарбодиимида и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Отсасывают образовавшуюся дициклогексилмочевину, охлаждают до -10°C, прибавляют раствор 1.01 г 7-аминоцефалоспоровой кислоты в 13 мл хлористого метилена и 0.9 мл триэтиламина. Дают температуре подняться до комнатной, прибавляют 1 мл уксусной кислоты, отсасывают, промывают водой, содержащей соляную кислоту, сушат, концентрируют досуха, забирают в 10 мл диоксана, прибавляют 1 мл воды и 3 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Перемешивают, отсасывают, промывают и концентрируют досуха. Забирают хлористым метиленом, промывают при помощи 10 мл

воды и 5 мл 1 н. раствора соляной кислоты, декантируют, промывают водой, сушат, разрушают в эфире и получают 1.747 г сырого продукта, который очищают растворением в этиловом эфире уксусной кислоты с последующим осаждением в эфире.

Получают 1.255 г чистого продукта, который имеет конформацию син.

Пример 4. 3-Ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида] цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

0.975 г полученного в примере 3 продукта перемешивают в течение 10 мин при 55°C в 4 мл 50 %-го водного раствора муравьиной кислоты. Прибавляют 4 мл воды, отсасывают, концентрируют досуха в вакууме. Разрушают в 2 мл этанола, отсасывают, промывают этанолом, а затем эфиром и получают 0.428 г чистого продукта.

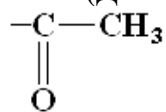
Найдено, %: C 42.3; H 4.1; N 15.2; S 13.8

Вычислено, % : C 42.19; H 3.76; N 15.37; S 14.08.

$C_{10}H_{17}O_7N_5S_2$

Полученный продукт имеет конформацию син.

ЯМР (Диметилсульфоксид 60 МГц) частей на миллион: 2.03



9.58 (j = 8 Гц, CONH); 6.76 (протон тиазолового кольца).

Пример 5. Соль диэтиламина 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты.

Сырую 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-(метоксиимино)ацетида] цеф-3-ем-4-карбоновую кислоту, полученную аналогично примеру 3, и 40.8 г 7-аминоцефалоспоровой кислоты, растворяют в 350 мл диоксана. При перемешивании медленно прибавляют 350 мл серного эфира, а затем 33 мл диэтиламина. Перемешивают в течение 20 мин, отсасывают соль диэтиламина 2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислоты, которая выкристаллизовалась. Эту соль промывают два раза 30 мл предыдущей смеси диоксанэфир и получают 62.6 г. Фильтрат концентрируют до сиропообразной густоты и прибавляют около двух с половиной литров серного эфира. Перемешивают и отсасывают. Получают 110.3 г целевой соли диэтиламина. Полученный продукт имеет конформацию син.

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

36 г полученного в примере 5 продукта прибавляют к 180 мл 50 %-ного водного раствора муравьиной кислоты при 50°C. Перемешивают 20 мин при 50°C, отсасывают образовавшийся трифенилкарбинол. Прибавляют 180 мл этанола, концентрируют досуха под уменьшенным давлением. Остаток забирают смесью 100 мл воды и 20 мл этанола и заново концентрируют. Забирают в 100 мл воды, перемешивают 15 мин при 15°C, отсасывают, промывают водой, а затем эфиром и получают 15.6 г целевого продукта.

Продукт идентичен полученному в примере 4.

Пример 7. Соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты.

К 45.55 г чистой 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, полученной по примерам 4 или 6, прибавляют 100 мл дистиллированной воды. Постепенно прибавляют 8 г бикарбоната натрия и около 20 мл этанола.

Заново прибавляют 80 мл этанола, 4.5 г активированного угля, перемешивают 5 мин, фильтруют, прополаскивают этанолом и концентрируют досуха в вакууме. Забирают в 100 мл этанола, концентрируют досуха и растворяют остаток в 100 мл метанола. Прибавляют 2 л ацетона, усиленно перемешивают, отсасывают, прополаскивают ацетоном, а затем эфиром. После сушки в вакууме получают 43.7 г белого продукта, который заново гидратируется на воздухе и его конечный вес доходит до 45.2 г. $[\alpha]_D =$

55±2° (0.8 % воды).

Найдено, % : С 40.3; Н 3.8; N 14.4; S 13.3; Na 4.84.

Вычислено, % : С 40.24; Н 3.38; N 14.67; S 13.43; Na 4.81.

$C_{16}H_{16}O_7N_5S_2Na$

Полученный продукт имеет конфигурацию син.

ЯМР (60 МГц, D_2O) частей на миллион: 2.01 ($COCH_3$) пара электронов, при 9.53, $j = 8$ Гц ($NHCO$ (6.75) тиазоловый протон).

Пример 8. 3-Ацетоксиметил-7-[2-(2-третиламино-4-тиазолил) -2-(2-пропенилоксиимино) ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

Смешивают 470 мг 2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-(2-пропенилоксиимино)-уксусной кислоты, 5 мл хлористого метилена и 130 мг дициклогексилкарбодиимида, прополаскивают малым количеством хлористого метилена и оставляют при перемешивании 1 ч при комнатной температуре, отсасывают образовавшуюся дициклогексилмочевину, охлаждают фильтрат и прибавляют в атмосфере инертного газа 136 мг 7-аминоцефалоспоровой кислоты в растворе 2.4 мл хлористого метилена и 0.14 мл триэтиламина. Оставляют 1 ч при комнатной температуре, прибавляют 2 мл 1 н. раствора соляной кислоты и воду, перемешивают, декантируют, промывают водой, сушат, концентрируют и получают 610 мг сырого продукта.

Полученный продукт имеет конформацию-син.

Пример 9. 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил) 2-(2-пропенилоксиимино) ацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

Нагревают при 60°C в течение 15 мин 610 мг полученного в примере 8 продукта и 3 мл 50 %-ного водного раствора муравьиной кислоты, прибавляют 4 мл воды, перемешивают, отсасывают трифенилкарбинол, прополаскивают водой, концентрируют досуха в вакууме, забирают водой, разрушают, отсасывают, прополаскивают и получают 120 мг целевой кислоты. Т.пл. -160°C.

УФ-спектр:

В этаноле: λ_{\max} 236 ммк $E'_1=375$ $\epsilon_1=18000$

перегиб 252 ммк $E'_1=316$

перегиб 295 ммк $E'_1=138=6600$

В смеси этанол - 0.1 н. раствор соляной кислоты:

λ_{\max} 263 ммк $E'_1 = 380$ $\epsilon = 18300$

перегиб 280 ммк $E'_1 = 317$

ЯМР (Диметилсульфоксид, 90 МГц) частей на миллион: 2.02 (ОАс), 6.68 (тиазоловый протон). Следовательно, продукт имеет конформацию син.

Пример 10. 3-Ацетоксиметил-7- [2-(2-третиламино-4-тиазолил) -2-этоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

3.43 г 2-(2-третиламино-4-тиазолил)- 2-этоксииминоуксусной кислоты вводят в 34 мл хлористого метилена, охлаждают суспензию и прибавляют 970 мг дициклогексилкарбодиимида, прополаскивают хлористым метиленом и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Отсасывают дициклогексилмочевину.

Охлаждают фильтрат до -20°C и прибавляют за один раз раствор 1.02 г 7-аминоцефалоспоровой кислоты в 18 мл хлористого метилена и 1.06 мл триэтиламина при -20°C.

Дают нагреться в течение 1.5 ч, прибавляют 1.8 мл уксусной кислоты, прибавляют 9 мл 1 н. раствора соляной кислоты, перемешивают, декантируют, промывают водой, экстрагируют хлористым метиленом, сушат, концентрируют и получают 4.56 г целевого продукта. Полученный продукт имеет конфигурацию син.

Пример 11. 3-Ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-этокси-аминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

4.56 г полученного в примере 10 продукта вводят в 23 мл 50 %-ного водного раствора муравьиной кислоты, нагревают 15 мин при 55°C, разбавляют водой (30 мл),

отсасывают трифенил карбинол. Концентрируют фильтрат досуха, забирают водой, перемешивают, отсасывают, прополаскивают, сушат и получают 116 мг загрязненного продукта. Второй выход в 674 мг кристаллизованного продукта получают концентрацией фильтрата, т. е. получают в общем 790 мг.

Очистку осуществляют следующим образом.

1.063 г сырого продукта превращают в тесто в 5 мл воды, нагревают в течение 5 мин при 70°C, охлаждают, перемешивают полчаса, отсасывают, прополаскивают, сушат и выделяют 815 мг очищенного продукта. Эти 815 мг забирают в 2 мл воды и 3 мл ацетона, слегка нагревают, отсасывают нерастворимое вещество, прибавляют 3 мл воды, нагревают до 60°C и отгоняют ацетон, барботируя азот, отсасывают образовавшиеся зерна, прополаскивают водой, а затем эфиром и выделяют 438 мг целевого продукта.

Найдено, % : С 44.5; Н 4.4; N 14.8; S 13.3.

Вычислено, %: С 43.49; Н 4.08; N 14.92; S 13.66.

$C_{17}H_{19}O_7N_5S_2$

Продукт имеет конфигурацию син.

ЯМР (60 МГц, диметилсульфоксид) частей на миллион: 2.05 (ОАс), 6.75 (протон тиазолового кольца).

Пример 12. 3-Ацетоксиметил-7-[2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-(1-метилэтоксимино) ацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

В атмосфере аргона вводят 4.89 г 2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-(1-метилэтоксимино) уксусной кислоты в 13.5 мл диметилформамида. После растворения охлаждают на ледяной бане и прибавляют 1.62 г дициклогексилкарбодиимида в 16 мл хлористого метилена. Дициклогексилмочевина кристаллизуется. Перемешивают на ледяной бане, отсасывают, прополаскивают хлористым метиленом, сушат и выделяют 1.424 г дициклогексилмочевины. Охлаждают на бане метанол-лед и прибавляют раствор 1.41 г 7-аминоцефалоспоровой кислоты в 30 мл хлористого метилена и 1.45 мл триэтиламина. Перемешивают 3 ч при комнатной температуре, прибавляют 20 мл 1 н. раствора соляной кислоты, перемешивают, декантируют, экстрагируют хлористым метиленом, сушат, отсасывают и получают 9.05 г смеси целевого продукта с первоначальным продуктом.

Забирают хлористым метиленом, затравляют, дают выкристаллизоваться при перемешивании, отсасывают кристаллы, прополаскивают, сушат, получают 1.6 г чистого, первоначального продукта, концентрируют досуха, забирают остаток в изопропиловый эфир при сильном перемешивании и выделяют 4.91 г нерастворимого вязкого продукта, т.е. целевого продукта. Полученный продукт имеет конфигурацию син.

Пример 13. 3-Ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-(1-метилэтоксимино) ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновая кислота.

4.91 г полученного в примере 12 сырого продукта вводят в 30 мл 50 %-ного водного раствора муравьиной кислоты. Перемешивают на водяной бане при 60°C, разбавляют водой, отсасывают образовавшийся трифенилкарбинол, прополаскивают водой, сушат и выделяют 1.39 г трифенилкарбинола. Концентрируют досуха, забирают водой, разрушают, отсасывают, прополаскивают водой, сушат и получают 800 мг целевого продукта.

Пробу для анализа получают, растворяя 972 мг сырого продукта в 4 мл метанола, затем разбавляют 20 мл эфира, отсасывают нерастворимое вещество, прополаскивают, сушат и получают 404 мг чистой целевой кислоты. Т. пл. $\approx 200^\circ\text{C}$.

Найдено, %: С 44.5; Н 4.5; N 14.1; S 13.2.

Вычислено, %; С 44.71; Н 4.38; N 14.48; S 13.26.

$C_{18}H_{21}O_7N_5S_2$

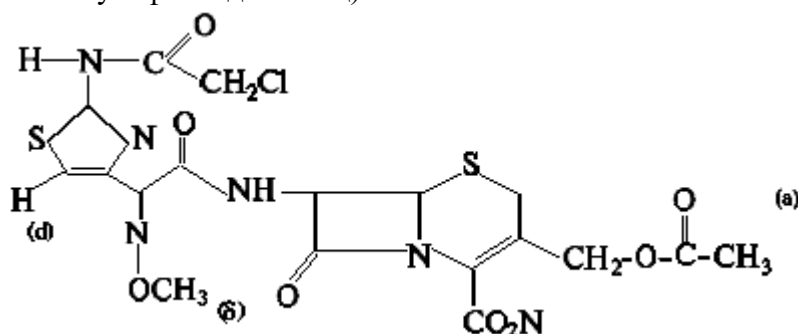
Продукт имеет конфигурацию син.

ЯМР (60 МГц, диметилсульфоксид) частей на миллион: 2.01 (CH_3CO); пара электронов при 9.46 τ = 8 Гц (CONH); 6.7 (протон тиазолового кольца).

Пример 14. 3-Ацетоксиметил-7-[2-(2-хлорацетиамидо-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетиамидо]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота, син-изомер.

15.3 г 2-(2-хлорацетиамидо-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислоты вводят 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, оставляют 15 мин при 0°C, а затем прибавляют 7 мл третиламина. При 0°C в атмосфере азота вводят 13.6 г 7-аминоцефалоспороановой кислоты в 100 мл хлористого метилена и 14 мл триэтиламина. Поднимают температуру до 20°C, а затем перемешивают 1 ч. Раствор перегоняют досуха в вакууме при 30-35°C. Остаток растворяют в 250 мл воды, обрабатывают животным углем, прибавляют 50 мл 2 н. раствора соляной кислоты. Отсасывают осадок, промывают водой. Полученный сырой продукт вводят в суспензию 80 мл этанола. При 5°C прибавляют 7 мл триэтиламина. Перемешиванием при 5°C прибавляют за один раз 15 мл 4 н. раствора серной кислоты, 15 мин спустя продукт кристаллизуется. Отсасывают, промывают этанолом, превращая в тесто, а затем эфиром сушат в вакууме и получают 18.6 г целевого продукта. $[\alpha]_D = 26^\circ \pm 1^\circ$ при 1 % в диметилформамиде.

ЯМР (Диметилсульфоксид 60 МГц)



(a) синглет 2.03 ч./млн;

(b) синглет 3.90 ч./млн;

(c) синглет 4.38 ч./млн;

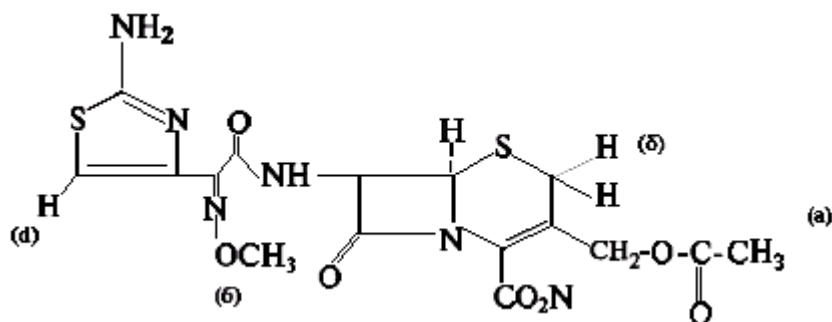
(d) синглет 7.45 ч./млн.

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

5.32 г кислоты, полученной в примере 14, вводят в суспензию 10.6 мл воды и 912 мг тиомочевины. При 20°C прибавляют 1 г бикарбоната калия. После растворения перемешивают 6 ч при 20°C в атмосфере азота. Клейкое осаждение начинается по истечении 1.5 ч (приблизительно). Прибавляют 30 мл воды и 3 мл муравьиной кислоты, охлаждают до 5°C, отсасывают, промывают водой, содержащей 10 % муравьиной кислоты. Остаток растворяют при температуре около 5°C в 30 мл воды, содержащей триэтиламин. При 5°C прибавляют 3 мл муравьиной кислоты, отсасывают осадок, промывают превращением в тесто при помощи воды, содержащей муравьиную кислоту. Удаляют клейкую темно-коричневую смолу. Водные слои соединяют и обрабатывают животным углем. Получают светло-желтый раствор, который насыщают сульфатом аммония. Отсасывают осадок, превращают в тесто водой, отсасывают, промывают водой и получают осадок А.

Маточные растворы насыщают сульфатом аммония, что дает осадок, который отсасывают, промывают 3 раза и получают осадок В.

Осадки А и В 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 3.47 г целевого продукта, син-изомера.



ЯМР (Диметилсульфоксид 60 МГц).

(a) синглет 2.03 ч./млн;

(b) синглет 3.55 ч./млн;

(c) дублет 5.19 ч./млн при $j = 5$ Гц;

(d) синглет 6.8 ч./млн

Пример 16. Соль диэтиламина 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

В колбу вводят 200 г 2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-уксусной кислоты, а затем 1200 мл хлористого метилена. Суспензию нагревают с обратным холодильником при перемешивании и в атмосфере аргона, а затем перегоняют при обычном давлении 600 мл хлористого метилена. Доводят до 18-20°C, а затем вводят, выдерживая температуру, 54 г дициклогексилкарбодиимида в 54 мл хлористого метилена. Перемешивают 1 ч при 18-20°C в атмосфере аргона, а затем прибавляют за 15 мин при этой температуре раствор, приготовленный из 61.4 г 7-аминоцефалоспоровой кислоты в 900 мл хлористого метилена и 63 мл триэтиламина. Перемешивают 1.5 ч при 20°C (pH = 6.5-7). Затем прибавляют 50 мл уксусной кислоты, оставляют 15 мин при перемешивании при 20°C, а затем отсасывают, чтобы удалить исходную 7-аминоцефалоспоровую кислоту. Прополаскивают четыре раза по 200 мл хлористого метилена. Органический раствор промывают три раза по 400 мл деминерализованной водой, а затем сушат на сернокислом магнии. Отсасывают, прополаскивают два раза по 200 мл хлористого метилена, перегоняют в вакууме и в атмосфере аргона досуха. Маслянистый сухой экстракт растворяют при 20-25°C перемешиванием в атмосфере аргона в 700 мл диоксана. Перегоняют в вакууме и в атмосфере аргона при температуре ниже 30°C 300 мл смеси диоксана с хлористым метиленом. Доводят до 20°C \pm 2°C, а затем прибавляют 500 мл серного эфира. Прибавляют 52 мл диэтиламина. Спустя 10 мин (приблизительно) соль диэтиламина 2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислоты кристаллизуется. Оставляют 1 ч в атмосфере аргона при 20°C. Отсасывают, прополаскивают 3 раза по 100 мл раствора диоксан-серный эфир. Сушат рекуперированную соль диэтиламина и получают 113.6 г. Органический раствор осаждается в течение 30 мин при перемешивании в 3.25 г изопропилового эфира. Оставляют 15 мин при перемешивании, а затем отсасывают в вакууме. Прополаскивают два раза по 400 мл изопропилового эфира, сушат в вакууме и получают 182 г продукта, идентичного продукту, полученному по примеру 5.

Пример 17. 3-Ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]цеф-3-ем-карбоновая кислота, син-изомер.

182 г продукта, полученного в примере 16, вводят при перемешивании в атмосфере аргона при 20 - 30°C в 347 мл муравьиной кислоты и 87 мл деминерализованной воды. Происходит полное растворение и кристаллизация трифенилкарбинола. Оставляют при перемешивании в атмосфере аргона 2 ч 30 мин при 28-30°C, а затем осаждают 15 мин при перемешивании в 1740 мл деминерализованной воды и 847 г сульфата аммония. Оставляют 30 мин при перемешивании. Отсасывают, промывают два раза по 174 мл деминерализованной воды, сушат в вакууме при 25-30°C и получают 147 г смеси целевого продукта и трифенилкарбинола. Сырой продукт превращают в тесто в течение 1 ч при 18-20°C в 735 мл серного эфира. Отсасывают, прополаскивают два раза по 147 мл серного

эфира, сушат при 25-30°C и получают 89 г целевого продукта.

Этот продукт превращается в тесто при перемешивании в атмосфере азота в 445 г этанола. Суспензию доводят до 45-50°C при перемешивании и выдерживают 1 ч в этих условиях. Затем перемешивают 1 ч при 18-20°C. Отсасывают, промывают два раза, сушат в вакууме при 20°C и получают 76.85 г целевого продукта.

Этот продукт оставляют в присутствии 230 мл уксусной кислоты. Перемешивают 15 мин в азоте, а затем прибавляют 77 мл деминерализованной воды. Затем прибавляют к этому раствору около 700 мл воды. Оставляют 1 ч при перемешивании 1 при 18-20°C, а затем прибавляют 10 мин около 269 г сульфата аммония, оставляют 15 мин, а затем прибавляют 3.85 г животного угля. Оставляют 15 мин при перемешивании, отсасывают, промывают при помощи 77 мл деминерализованной воды, содержащей 25 % уксусной кислоты. При 18-20°C прибавляют при перемешивании 154 мл муравьиной кислоты, прибавляют заправку конечного продукта, а затем способствуют кристаллизации скоблением. Оставляют 2 ч при перемешивании при 18-20°C, а затем 2 ч при 0°-5°C. Отсасывают, промывают четыре раза по 77 мл деминерализованной воды, содержащей 5 % муравьиной кислоты. Сушат 20-25°C в вакууме. Получают 49.45 г продукта в виде эфира муравьиной кислоты.

Полученный эфир муравьиной кислоты сгущают при перемешивании 1 ч при 45-50°C в 250 мл этанола, а затем оставляют 1 ч при 18-20°C. Отсасывают, прополаскивают два раза по 50 мл этанола. Сушат при 20°C в вакууме, а затем 10-15 ч при 35-40°C. Получают 45.45 г целевого продукта. $[\alpha]_D = 64.5^\circ\text{C}$ при 0.5 % в воде, 0.5 % в NaHCO_3 .

Продукт идентичен с продуктом примеров 4, 6 и 15.

Пример 18. Кристаллизованная соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

19.8 г 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер, полученной по примерам 4, 6 и 15 или 17, растворяют в 65 мл молярного раствора уксусно-кислого натрия в метаноле. Дают выкристаллизоваться 35 мин при комнатной температуре, прибавляют в течение 1 ч 40 мл этанола, продолжают в течение 2 ч 30 мин перемешивание на ледяной бане, отсасывают, промывают два раза при помощи 10 мл смеси метанол-этанол (1-1); два раза при помощи 10 мл этанола, а затем два раза при помощи 20 мл эфира. После сушки 2 ч при 45°C в вакууме и 48 ч в эксикаторе в сернокислом вакууме получают 16.191 г кристаллизованного продукта.

Избегая контакта с влагой воздуха окружающей атмосферы, получают продукт с физически постоянными:

H_2O (Карл Фишер) = 0.2 %.

Метанол < 0.1 %

Этанол 0.45 %

Определение

хроматографическим
способом в паровой фазе

Мол. вес = 477.5.

Найдено, %; C 39.9; H 3.5; N 14.5; S 13.1; Na 4.8.

Вычислено, %; C 40.24; H 3.38; N 14.67; Na 4.81.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{N}_3\text{S}_2\text{Na}$

Продукт, оставленный на воздухе, заново гидратируется.

Рентгеновский спектр (Дебю Шеррер) позволил подтвердить кристаллическую природу полученного продукта. Для кристаллизации целевого продукта можно также употреблять изопропанол вместо этанола.

Пример 19. Кристаллизованная соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

Фаза А. Сольват между 3-ацетокси-метил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновой кислотой, син-изомер и муравьиной

кислотой.

Прибавляют маленькими количествами и при перемешивании 87.2 г соли диэтиламина 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-третиламино -4-тиазолил) -2-метоксииминоацетида] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, полученной по примеру 5, к смеси 220 мл чистой муравьиной кислоты и 220 мл воды. Перемешивают 30 мин при 50°C, охлаждают, удаляют фильтрацией 30.1 г трифенилкарбинола. Наливают в фильтрат 450 мл воды, удаляют углем легкий осадок и концентрируют при 40°C в вакууме до образования осадка. Прибавляют 200 мл безводного этанола, охлаждают льдом, фильтруют, промывают этанолом и эфиром и сушат в вакууме. Получают 31.1 г целевого продукта.

Найдено, %: C 39.2; H 4.1; N 13.2; S 12.8; H₂O 4.15.

Вычислено, %: C 39.3; H 4.08; N 13.48; S 12.34; H₂O 3.46

C₁₆H₁₇N₅O₇S₂ • HCO₂ • H₂O Мол. вес. = 541.5.

Фаза Б. Кристаллизованная соль натрия.

15 г свежеприготовленного сольвата, полученного по способу фазы А, растворяют в 75 мл метанола, раствор обрабатывают 4.5 г уксусно-кислого калия и 3 г активированного угля. После фильтрации прибавляют 5 мл изопропанола при перемешивании. После выдерживания 16 ч при 0° выделяют кристаллы, промывают этанолом и эфиром и сушат 2 ч в большом вакууме при 50°C. Получают 7.95 г целевого продукта. Затем продукт оставляют на короткое время на свежем воздухе. Мол вес = 495.5.

Найдено, % : C 38.6; H 3.7; N 13.8; Na 4.6; S 13.2.

Вычислено, %; C 38.78; H 3.66; N 14.14; Na 4.64; S 12.94.

C₁₂H₁₆N₅NaO₇S₂ • 1H₂O

Пример 20. Аморфная соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида] цеф -3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

Фаза А. Сольват между 3-аце-токсиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем--4-карбоновой кислотой, син-изомером и этанолом.

52 г сольвата муравьиной кислоты, полученного в фазе А примера 19, растворяют в смеси 3 л 96 %-го этанола и 350 мл воды. Концентрируют в вакууме до получения объема около 300 мл. Сольват начинает кристаллизоваться во время концентрации. Охлаждают 1 ч на ледяной бане, фильтруют, промывают малым количеством этанола и сушат в вакууме при комнатной температуре в присутствии концентрированной серной кислоты.

Получают 44 г целевого продукта.

0.8 моль C₂H₅ОН. Мол.вес=492.3.

Найдено, % : C 43.0; H 4.4; N 14.1; S 12.9.

Вычислено, %: C 42.94; H 4.46; N 14.23; S 13.02.

C₁₆H₁₇N₅O₇S₂

Фаза Б. Аморфная соль натрия.

3 г сольвата с этанолом, полученного в фазе А, вводят в 60 мл воды при 0°C и прибавляют при перемешивании 0.504 г бикарбоната натрия, растворенного в 6 мл воды. Затем продукт оставляют на короткое время на свежем воздухе.

Мол. вес = 504.47.

C₁₂H₁₆N₅NaO₇S₂ • 1.5 H₂O

Найдено, % : C 38.2; H 3.9; N 13.6.

Вычислено, %: C 38.09; H 3.8; N 13.88.

Пример 21. Кристаллизованная соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетида] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

К 4.95 г 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетида] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, полученной по примеру 4, 6, 15 или 17, прибавляют 5 мл этанола, а затем при перемешивании на ледяной бане 10 мл 1-молярного водного раствора бикарбоната натрия. После растворения прибавляют 15 мл этанола,

концентрируют при 30°C в вакууме, забирают этанолом, сушат до постоянного веса. Получают порошок, который забирают в 15 мл метанола. Затравляют кристаллизацию и оставляют на одну ночь в холодильном шкафу. Выделяют 3.407 г кристаллизованного продукта.

Пример 22. Кристаллизованная соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетида] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

0.5 г аморфной соли натрия, полученной по примеру 20, растворяют в 2 мл метанола, медленно прибавляют при перемешивании 0.25 мл н. бутанола и охлаждают 48 ч в холодильнике при температуре около 6°C. Кристаллы промывают малым количеством холодного метанола и сушат 3 ч в вакууме при 40°C в присутствии концентрированной серной кислоты.

Получают 0.2 г кристаллизованного продукта, оставляют на короткое время на свежем воздухе.

Мол. вес. = 504.47.

Найдено, % : С 38.4; Н 3.8; N 13.8; О 27.1.

Вычислено, %: С 38.09; Н 3.8; N 13.88; О 26.96.

$C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2 \cdot 1.5H_2O$

Действуя в аналогичных условиях получают подобные кристаллические виды, содержащие, например, 0.5 моль воды или 1 моль воды и 1 моль метанола.

Рентгеновские спектры (Дебю Шеррер) полученных выше продуктов подтверждают кристаллическую природу полученных продуктов.

Пример 23. Приготавливают препарат для инъекции.

3-Ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-оксииминоацетида]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота, мг	500
Стерильная вода, мл	до 5

Пример 24. Приготавливают препарат для инъекции.

3-Ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота, мг	500
Стерильная вода, мл	5

Пример 25. Приготавливают препарат для инъекции.

Соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота, мг	500
Стерильная вода, мл	до 5

Пример 26. Приготавливают препарат для инъекции.

3-Ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-(1-метилэтоксиимино)ацетида]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота, мг	500
Стерильная вода, мл	5

Пример 27. Приготавливают желатинные капсулы.

3-Ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота, мг	250
---	-----

Желатин для получения одной капсулы, мг 400

Пример 28. Приготавливают желатинные капсулы.

Соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-

метоксииминоацетида] цеф-3-ем-4-

карбоновой кислоты, мг 250

Желатин для получения одной капсулы, мг 400

Пример 29. Приготавливают желатинные капсулы.

3-Ацетоксиметил-7-[2(2-амино-4-

тиазолил)-2-(1-метилэтоксиимино)

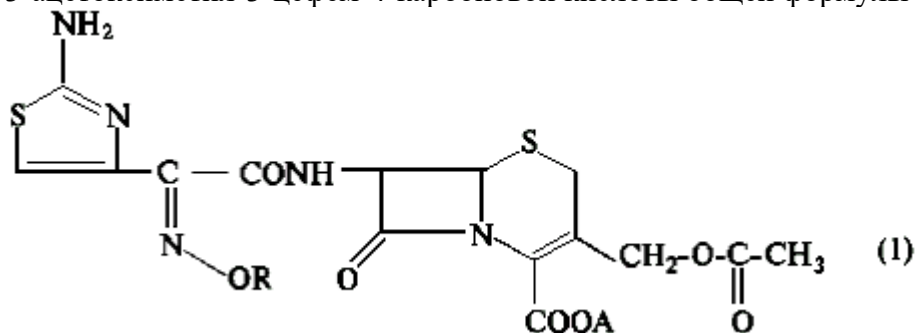
ацетида]цеф-3-ем-4-карбоновая кислота,

мг 250

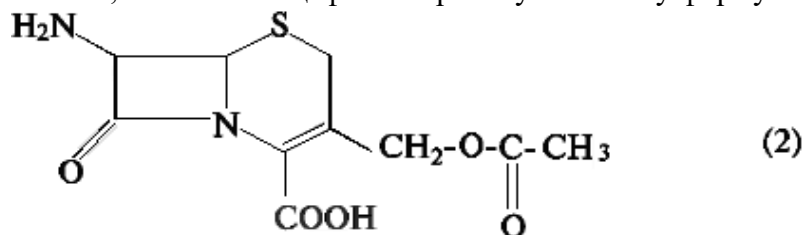
Желатин для получения одной капсулы, мг 400

Формула изобретения

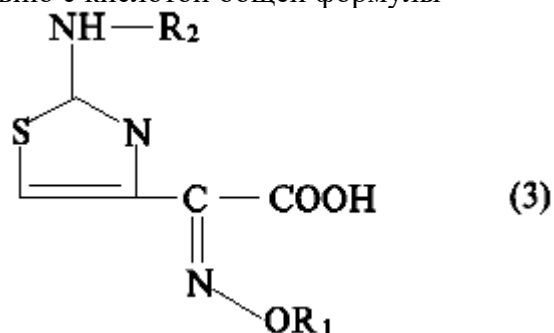
Способ получения производных 7-[2-(2-аминотиазолил-4) -2-оксиимино-ацетида]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты общей формулы



в виде син-изомеров, в которой R - атом водорода, C₁-C₄ алкил или C₂-C₄ алкенил; A - атом водорода или щелочного металла, или эквивалент органического амина, отличающийся тем, что 7-аминоцефалоспоровую кислоту формулы

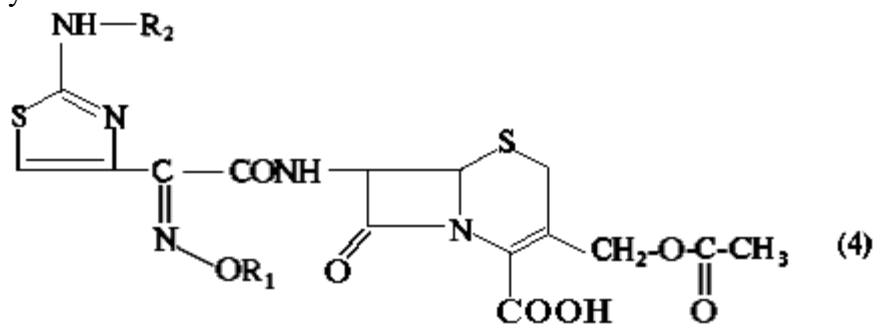


подвергают взаимодействию с кислотой общей формулы



в виде син-изомера, в которой R₁-C₁-C₄ алкил, C₂-C₄ алкенил или защитная группа, такая как тритил, или тетрагидропиранил; R₁ - хлорацетил или защитная группа, такая как тритил, или с ее функциональным производным, в среде растворителя в присутствии основания при температуре от -30°C до температуры окружающей среды и полученную

кислоту формулы



в виде син-изомера, в которой R_1 и R_2 имеют указанные выше значения, в случае необходимости обрабатывают тио-мочевинной и/или подвергают кислотному гидролизу и выделяют целевой продукт в виде свободной кислоты или в виде соли щелочного металла или органического амина.

Приоритет по признакам

23.01.76 при R - метил и A - атом водорода или натрия.

11.06.76 при R - этил или аллил и A - атом водорода или натрия.

18.08.76 при R - изопропил и A - атом водорода.

18.01.77 при R - C_1 - C_4 алкил или C_2 - C_4 алкенил или аллил и A - атом щелочного металла или эквивалент органического амина.

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