



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

795482

(61) Дополнительный к патенту —

(22) Заявлено 27.02.78 (21) 2462904/
2584103/23-04

(23) Приоритет 230377 (32) 25.03.76

(31) 76 08690 (33) Франция

Опубликовано 07.01.81 Бюллетень № 1

Дата опубликования описания 10.01.81

(51) М. Кл.³

C 07 D 501/36//
A 61 K 31/545

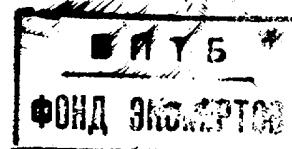
(53) УДК 547.869.1.
.07 (088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Рене Эймес и Андре Лютц
(Франция)

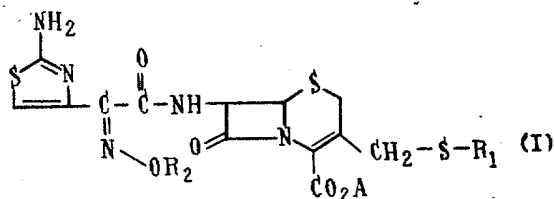
(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Руссель-Юклаф"
(Франция)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 7-[2-(2-АМИНОТИАЗОЛИЛ-4)-
-2-АЛКОКСИМИНОАЦЕТАМИДО]-3-ТИОМЕТИЛ-3-ЦЕФЕМ-4-
-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ВИДЕ СИН-ИЗОМЕРОВ

Изобретение относится к способу
получения новых антибиотиков цефало-
споринового ряда, а именно, производ-
ных 7-[2-(2-аминотиазолил-4)-2-алкокси
иминоацетида]-3-тиометил-3-цефем-4-
карбоновой кислоты общей формулы (I)



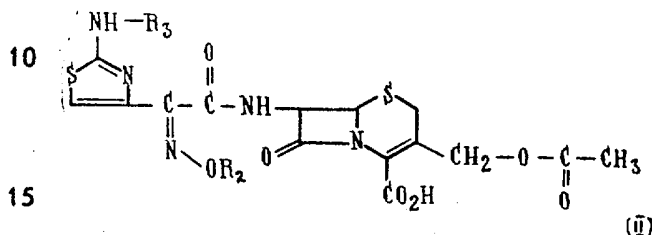
в виде син-изомеров,
где А - атом водорода или щелочного
металла, R₁ - ацетил, 2- метил- 1,3,4-
тиадиазолил или 1-метилтетразолил,
R₂-C₁-C₄ алкил.

Известен способ получения 3-заме-
щенных тиометилцефемсоединений вза-
имодействием соответствующего 3-аце-
тил-оксиметилцефемсоединения с тиолом
[1].

Целью изобретения является синтез
новых производных цефалоспоринола, рас-

ширяющих арсенал средств воздействия
на живой организм.

Эта цель достигается основанным
на известной реакции способом, кото-
рый заключается в том, что соединение
формулы (II)



в виде син-изомера,
где R₂ имеет указанные выше значе-
ния и

R₃ - атом водорода или защитная
группа, такая, как тритил, подвер-
гают взаимодействию с соединением
формулы (III)



где R₄ имеет вышеуказанные значения,
и полученный продукт, в случае необ-
ходимости, обрабатывают агентом кис-

лого гидролиза и выделяют целевой продукт в виде свободной кислоты или ее соли целочного металла.

Взаимодействие продукта формулы (II) с продуктом формулы (III) предпочтительно ведут в смеси воды и ацетона, но можно употреблять такой растворитель, как смесь воды с диоксаном, воды с тетрагидрофураном или воды с этиловым спиртом.

Реакцию предпочтительно ведут в присутствии буферного раствора, поддерживающего в среде слегка кислый pH, как например смесь вторичный фосфат натрия и бикарбонат натрия, но можно работать без буферного раствора.

В качестве агента кислого гидролиза, действию которого подвергают продукт формулы (II), можно назвать муравьиную, трифторуксусную или уксусную кислоту. Эти кислоты можно применять либо безводными, либо в водном растворе.

Солеобразование продуктов формулы (I) можно осуществлять действием на кислоту неорганического основания, как например гидроокиси натрия или калия или бикарбоната натрия, или солью замещенной или незамещенной алифатической карбоновой кислоты, такой как диэтилуксусная, этилгексановая или, особенно, уксусная кислота.

Предпочтительными солями являются соли натрия.

Для получения солей можно применять сольваты свободных кислот в качестве исходных продуктов, вместо свободных кислот.

Солеобразование предпочтительно проводят в растворителе или в смеси растворителей, таких как вода, этиловый эфир, метанол, этанол или ацетон.

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

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

При получении соли натрия реакцию ведут в органическом растворителе, как метанол, который может содержать небольшие количества воды.

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

Смешивают 2,7 г 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-триетиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, 0,624 г первичного фосфата натрия, 1,51 г бикарбоната натрия, 1,32 г 1-метил-5-меркапто-

тетразола, 40 мл воды и 20 мл ацетона. Оставляют на одну ночь при 48°C и на 1 ч при 60°C. После очистки получают целевой продукт, син-изомер.

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

Смешивают 1,7 г 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, 0,624 г первичного фосфата натрия, 1,51 г бикарбоната натрия, 1,32 г 1-метил-5-меркаптотетразола, 40 мл воды и 20 мл ацетона и оставляя на одну ночь при 48°C и на 1 ч при 60°C, получают целевой продукт, син-изомер.

Употребляемые в примере 1 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-триетиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновую кислоту, син-изомер, и в примере 2 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновую кислоту, син-изомер, получают следующим образом:

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

Вводят 3,06 г соли натрия 2-(2-триетиламино-4-тиазолил)-2-метоксииминоуксусной кислоты в 65 мл хлористого метилена и 6,5 мл 2н. раствора соляной кислоты, промывают водой, сушат и концентрируют досуха для количественного получения свободной кислоты.

Полученную свободную кислоту растворяют в 30 мл хлористого метилена (сухого). 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-аминоцефалоспороановой кислоты в 13 мл хлористого метилена и 0,9 мл триэтиламина. Дают температуре подняться до комнатной, прибавляют 1 мл уксусной кислоты, отсасывают, промывают водой, содержащий соляную кислоту, вторично водой, 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 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.

Полученный продукт имеет конфигурацию син.

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

0,975 г полученного выше продукта перемешивают 10 мин при 55°C в 4 мл 50%-ного 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.

Продукт имеет конфигурацию син ЯМР (Диметилсульфоксид, 60 Мгц), млн⁻¹: 2,03-(с-сн₃), дублет 9,58;

J = 8 гц (сОНН); 7,76 (протон тиазолового цикла).

Пр и м е р 3. 3-Ацетилтиометил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновая кислота, син-изомер.

Растворяют 4,55 г 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер, 1,7 г тиоацетата калия, 2 г обезвоженного первичного фосфата натрия, 1,05 г бикарбоната натрия в 20 мл дистиллированной воды. Нагревают в течение 1,5 ч при 70°C. Подкисляют 2 мл муравьиной кислоты и экстрагируют четыре раза с 60 мл метилового эфира уксусной кислоты (отсасывают нерастворимое вещество).

Органический раствор промывают водой, сушат и концентрируют досуха. Полученный остаток растворяют в 20 мл ацетона, содержащего 10% воды. Прибавляют 0,5 г активированного угля. Перемешивают 5 мин, отсасывают уголь, промывают его ацетоном, содержащим 10% воды и концентрируют фильтрат досуха. Остаток обрабатывают абсолютным этанолом, отсасывают и промывают спиртом, а затем эфиром. Получают 1,9 г чистого продукта в хроматографическом тонком слое. ЯМР (Диметилсульфоксид, 60 Мгц): 3,85 (N-ОСН₂); 6,75 (протон тиазолового цикла).

Пр и м е р 4. Соль натрия 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-3-[(1-метилтетразол-5-ил)-тиометил]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

3,35 г приготовленной по примеру 4. 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-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 нерастворимые части, прополаскивают

их два раза смесью метанола и воды (1:1).

При перемешивании сначала прибавляют 85 мл этанола для кристаллизации соли натрия, затем прибавляют 170 мл эфира, перемешивают 10 мин, отсасывают, промывают смесью этанола и эфира (1:1), а затем эфиром и сушат. Получают 3,26 г целевого продукта.

Продукт очищают следующим образом: Предыдущую соль растворяют в 40 мл воды, прибавляют 0,6 мл уксусной кислоты для получения pH 6,8-7, 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 в 160 мл ацетона, соль кристаллизуется. Перемешивают 5 мин, отсасывают, промывают ацетоном, а затем эфиром.

Получают 2,3 г целевого продукта. $[\alpha]_D^{20} = 13,5^{\circ} \pm 1$ (при 1% в воде).

Анализ:

Вычислено, %: Na 4,31.

Найдено, %: Na 4,8.

Пр и м е р 5. Соль натрия 3-ацетилтиометил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

При комнатной температуре 4,5 г полученной по примеру 3. 3-ацетилтиометил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер, вводят в 9 мл метанола и 9 мл 1M раствора бикарбоната натрия в воде. Перемешивают 5 мин при комнатной температуре, отсасывают нерастворимые части, прополаскивают смесью метанола и воды (1:1). Прибавляют при перемешивании 110 мл этанола, соль натрия кристаллизуется. Разбавляют 220 мл эфира (этилового), перемешивают, отсасывают, промывают смесью этанола и эфира (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 прибавкой 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 с 50 мл этанола, доводят досуха второй раз. Остаток растворяют в 15 мл этанола, отфильтровывают нерастворимое вещество, а затем разбавляют метаноловый раствор в 50 мл ацетона.

Соль натрия кристаллизуется, перемешивают 5 мин, отсасывают,

промывают ацетоном, а затем эфиром. Сушат под уменьшенным давлением. Получают 1,8 г целевого продукта.

$[d]_D^{20} = -31^{\circ} \pm 2$ (при 0,6%, в воде).

Анализ:

Вычислено, %: Na 4,64.

Найдено, %: Na 4,9.

Спектр

В этаноле:

$\lambda_{\text{макс}} 235 \text{ нм } E_1^1 = 419$

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

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

В этаноле - 0,1 н. соляная кислота

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

$\lambda_{\text{макс}} 263 \text{ нм } E_1^1 = 391 E = 19 700.$

Пример 6. Микрорекристаллизованная соль натрия 3-ацетилтиометил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

Перемешивают 471,5 мг полученной по примеру 3. 3-ацетилтиометил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер, с 1,5 мл 1М раствора безводного ацетата натрия в безводном метаноле. Прибавляют 2 мл этанола, соль натрия кристаллизуется. Отсасывают, промывают метанолом, а затем сушат в сушильном шкафу при 45°C в вакууме.

Получают 0,25 негигроскопической соли.

Анализ:

Вычислено, %: Na 4,66.

Найдено, %: Na 4,6.

Пример 7.

Син-изомер 7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил]-амино]3-[(1-метилтетразол-5-ил)-тиометил]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты.

Растворяют 9 г натриевой соли син-изомера 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил]-амино]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты в 100 мл воды. Добавляют 3,5 г вторичного фосфорнокислого калия и 3 г 1-метил-5-меркаптотетразола.

Выдерживают 2,5 ч при 60°C, добавляя 2 г вторичного фосфорнокислого калия в конце 1 ч.

Подкисляют до pH 3-4 при помощи приблизительно 20 мл 2 н соляной кислоты, обезвоживают, промывают, сушат и получают 8 г сырого продукта. Экстрагируют трижды 100 мл водного 5%-ного ацетона, обезвоживая нерастворимую часть.

Подвергают перегонке досуха, поглощают в 20 мл этанола с расслаиванием и получают 5,8 г очищенного продукта, который хроматографируют на

двуокиси кремния с ацетоном с 10% воды.

Получают чистый продукт, идентичный продукту примера 2. ЯМР (CD_3)₂ SO ppm: 3,33 (N-ОСН₃), 6,73 (протон тиазолового цикла).

5 Пример 8. Натриевая соль син-изомера 7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил]-амино]-3-[(1-метилтетразол-5-ил)-тиометил]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты.

10 Перемешивают 15 мин 9 г очищенного продукта, полученного как в примере 7, в 17 мл метанола и добавляют 28 мл 1 М раствора ацетата натрия в метаноле.

15 Добавляют 9 мл этанола и обезвоживают нерастворимую часть, образующую примеси. Отгоняют метанол до небольшого объема. Затем добавляют 20 мл этанола, обезвоживают, прополаскивают простым эфиром и получают 6 г сырого продукта.

20 Этот продукт хроматографируют и получают приблизительно 3,5 г чистого продукта, идентичного продукту примера 4.

25 Пример 9. Син-изомер 7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил]-амино]3-[(2-метил-1,3,4-тиазолил-5-ил)-тиометил]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты.

30 Растворяют 10 г натриевой соли син-изомера 3-ацетоксиметил-7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил]-амино]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты в 120 мл воды и добавляют 3,2 г 1 метил-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола и 3,5 г вторичного фосфорнокислого калия, перемешивают 2 ч при 60°C, добавляют после первого 1 ч 1 г вторичного фосфорнокислого калия. Под-

35 кисляют до pH 2-3 приблизительно при помощи 20 мл 2 н соляной кислоты после охлаждения до 35°C. Обезвоживают образованный продукт, промывают его водой, сушат и получают 9,2 г сырого продукта.

40 Этот продукт экстрагируют три раза при помощи 100 мл водного 5%-ного ацетона, обезвоживая каждый раз нерастворимые примеси.

50 Концентрируют досуха и расслаивают в 20 мл этанола. Получают 7 г очищенного продукта.

Этот продукт хроматографируют на двуокиси кремния с ацетоном с 10% воды.

55 ЯМР (CD_3)₂ SO ppm: 3,85 (N-ОСН₃); 6,76 (протон тиазолового цикла).

60 Пример 10. Натриевая соль син-изомера 7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил]-амино]-3-(2-метил-1,3,4-тиадиазолил-5-ил)-тиометил]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты.

65 Перемешивают 15 мин 7 г очищенного продукта, полученного в примере 9, с 14 мл метанола, добав-

ляют 19 мл 1М раствора ацетата натрия в метаноле. Затем добавляют 6 мл этанола. Обезвоживают нерастворимую часть, образованную примесями. Концентрируют и расслаивают в этаноле и получают 4,2 г натриевой соли.

После хроматографии получают 2,5 г продукта.

Пример 11. Был приготовлен препарат для инъекции формулы: 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил]-амино}-3-[(1-метилтетразол-5-ил) тиометил]-цеф-3-ем-4-карбоновая кислота в количестве 500 мг. Стерильный водный разбавитель в количестве для доведения до 5 см³.

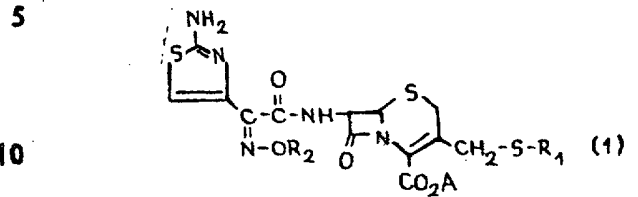
Пример 12. Был приготовлен препарат для инъекции формулы: 3-ацетилтиометил-7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил]-амино]-цеф-3-ем-4-карбоновая кислота в количестве 500 мг. Стерильный водный разбавитель в количестве для доведения до 5 см³.

Пример 13. Был приготовлен препарат для инъекции формулы: соль натрия 3-ацетилтиометил-7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил]-амино]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты 500 мг. Стерильный водный разбавитель в количестве для доведения до 5 см³.

Пример 14. Были приготовлены желатиновые капсулы, включающие: 7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил]-амино]-3-[(1-метилтетразол-5-ил) тиометил] цеф-3-ем-4-карбоновую кислоту 250 мг. Наполнитель в количестве для получения одной законченной капсулы весом 400 мг.

Пример 15. Были приготовлены желатинные капсулы, включающие: 3-ацетилтиометил-7-[[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетил]-амино]-цеф-3-ем-4-карбоновую кислоту 250 мг. Наполнитель в количестве для получения одной законченной капсулы весом 400 мг.

Формула изобретения
Способ получения производных 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-алкоксииминоацетамидо]-3-тиометил-3-цефем-4-карбоновой кислоты общей формулы (1)



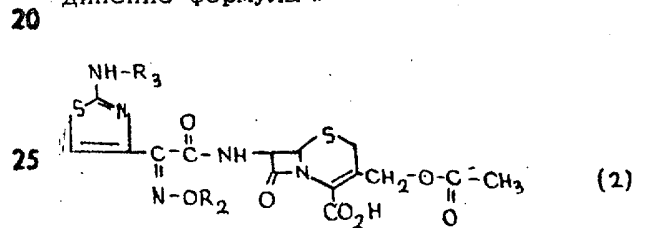
в виде син-изомеров,

где А - атом водорода или щелочного металла,

15 R₁ - ацетил, 2-метил-1,3,4-тиадиазолил или 1-метилтетразолил,

R₂ - C₁-C₄ алкил,

отличающийся с тем, что соединение формулы II



30 где R₂ имеет указанные выше значения и R₃ - атом водорода или защитная группа, такая как тритил

35 подвергают взаимодействию с соединением формулы (III)

R₁ - SH (3)

40 где R₁ имеет указанные выше значения, и полученный продукт, в случае необходимости, обрабатывают агентом кислотного гидролиза и выделяют целевой продукт в виде свободной кислоты или соли щелочного металла.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

45 1. Патент США № 3941781, кл. 260-243С, опублик., 02.03.76.

Составитель З. Латыпова

Редактор Н. Потапова Техред Н. Бабурка Корректор В. Синицкая

Заказ 9491/7 Тираж 452 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4