



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

(11) 845790

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 21.03.77 (21) 2462783/23-04

(23) Приоритет - (32) 22.03.76

(31) 669368 (33) США

Опубликовано 07.07.81. Бюллетень № 25

Дата опубликования описания 17.07.81

(51) М. Кл.<sup>3</sup>

C 07 D 501/574/  
A 61 K 31/545

(53) УДК 547.869.  
.1.07(088.8)

(72) Автор  
изобретения

Иностранец  
Гари Аллен Коппел  
(США)

(71) Заявитель

Иностранная фирма  
"Эли Лилли энд Компани"  
(США)

ВСОЮЗНАЯ

ПАТЕНТНО-

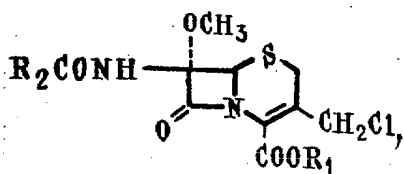
ТЕХНИЧЕСКАЯ

САМОУЧЕТКА

### (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 7-МЕТОКСИ- -3-ХЛОРМЕТИЛЦЕФЕМОВ

1

Изобретение относится к новому способу получения 7-метокси-3-хлор-метилцефемов общей формулы I



где R<sub>1</sub> - бензгидрил или 4-нитробензил;

R<sub>2</sub> - феноксиметил или 2-тиенилметил,

которые находят применение в качестве полупроводников в синтезе антибиотиков цефалоспоринового ряда и могут сами найти применение в качестве антибиотиков.

Известен способ получения 7-метокси-3-хлорметилцефемов, заключающийся в том, что соответствующее 7-метокси-3-метилцефемпроизводное обрабатывают ацетатом марганца (III), палладия, ртути (II), таллия (III) или

2

свинца в присутствии хлорида калия [1].

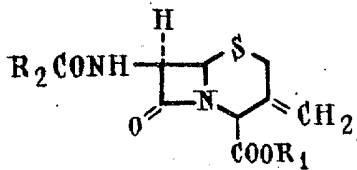
Недостатком этого способа является необходимость предварительного получения 7-метокси-3-метилцефемового соединения 7-метоксилированием.

Так, известен способ получения 7-метокси-3-метил(или замещенный метил)цефемов, заключающийся в том, что соответствующее 3-метил(или замещенный метил)цефемпроизводное подвергают взаимодействию с 2-6 эквивалентами метилата лития в присутствии избытка метанола в среде инертного безводного растворителя при температуре от -120 до -25°C с последующей обработкой реакционной смеси 1-5 эквивалентами трет-бутилгипохлорита [2].

Таким образом 7-метоксилирование и хлорирование 3-метильной группы осуществляют в 2 стадии.

Целью изобретения является упрощение технологии процесса.

Эта цель достигается предлагаемым способом получения соединений общей формулы I, который заключается в том, что 3-метилцефамовое соединение общей формулы II



где  $R_1$  и  $R_2$  имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с 1-5 эквивалентами метилата щелочного металла в присутствии 1-5 эквивалентов трет-бутилгипохлорита в инертном органическом растворителе при температуре от  $-80$  до  $-40^\circ\text{C}$ .

7-Алкокси-3-хлорметилцефемы могут быть превращены в другие 3-(замещенный метил)-цефемовые соединения нуклеофильным замещением хлора, в частности в 3-гетероарилтиометилцефемовые соединения. 7-Алкокси-3-хлорметилцефемовые соединения формулы I являются также промежуточными продуктами приготовления клинически известных цефемовых антибиотиков. Так, например, бензгидрил-7-(2-тиенилацетиамидо)-7-метокси-3-хлорметил-3-цефем-4-карбоксилат может быть введен в реакцию с карбаматом кальция с последующим удалением эфирной группы, чтобы получить известный антибиотик цефокситин.

В следующих примерах были получены спектры ядерно-магнитного резонанса на спектрометре T-60 с использованием в качестве стандарта тетраметилсилана. Химические сдвиги выражены в значениях  $\delta$  в частях на миллион ( $\text{млн}^{-1}$ ) и константы связи ( $J$ ) выражены в циклах в секунду.

**Пример 1.** Бензгидрил-7-(2-тиенилацетиамидо)-7-метокси-3-хлорметил-3-цефем-4-карбоксилат.

В раствор 2 мл 1,85 М метилата лития в 25 мл тетрагидрофурана добавляют 2 мл метанола. Смесь охлаждают до  $-80^\circ\text{C}$  в сухой ванне, состоящей из льда и ацетона, и добавляют 0,15 мл трет-бутилгипохлорита. Затем добавляют раствор 0,504 г бензгидрила 7-(2-тиенилацетиамидо)-3-метилцефам-4-карбоксилата в 4 мл тетрагидрофурана. Через 20 мин добавляют при температуре  $-80^\circ\text{C}$  3 мл уксусной кислоты и после этого дают смеси нагреться до  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь выпари-

вают в вакууме досуха; полученный таким образом остаток растворяют в метиленхлориде. Раствор в метиленхлориде тщательно промывают 5%-ной соляной кислотой, водой и насыщенным раствором хлорида натрия, высушивают над безводным сульфатом натрия и испаряют в вакууме досуха, чтобы получить указанный продукт.

$\text{ЯМР } (\text{CDCl}_3), \delta$ : 3,38 (bs, 2,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3,46 (s, 3,  $\text{C}_1\text{-OCH}_3$ ), 3,82 (s, 2, боковая цепочка  $\text{CH}_2$ ), 4,34 (s, 2,  $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{Cl}$ ), 5,04 (s, 1,  $\text{C}_6\text{-H}$ ) и 6,8-7,6 (ArH).

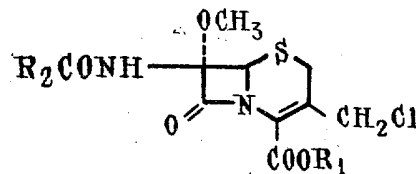
**Пример 2.** 4-Нитробензил-7-феноксиацетиамидо-7-метокси-3-хлорметил-3-цефем-4-карбоксилат.

Этот продукт готовят из 4-нитробензил-7-феноксиацетиамидо-3-метилцефам-4-карбоксилата в соответствии с процессом, описанным в примере 1.

$\text{ЯМР } (\text{CDCl}_3), \delta$ : 3,52 (s, 5,  $\text{C}_1\text{-OCH}_3$  и  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4,52 (m, 2,  $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{Cl}$ ), 4,61 (s, 2, боковая цепь  $\text{CH}_2$ ), 5,10 (s, 1,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,37 (s, 2, эфир  $\text{CH}_2$ ) и 6,9-8,2 (ArH).

#### Формула изобретения

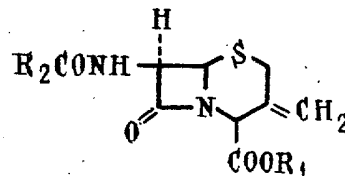
Способ получения 7-метокси-3-хлорметилцефемов общей формулы



где  $R_1$  - бензгидрил или 4-нитробензил;

$R_2$  - феноксиметил или 2-тиенилметил,

отличающийся тем, что, с целью упрощения технологии процесса, 3-метилцефамовое соединение общей формулы



где  $R_1$  и  $R_2$  имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с 1-5 эквивалентами метилата щелочного металла в присутствии 1-5 эквива-

лентов трет.-бутилгипохлорита в инертном органическом растворителе при температуре от  $-80$  до  $-40^{\circ}\text{C}$ .

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Патент США № 3867378, кл. 260-243 C, опублик. 1975 (прототип).

2. Патент США № 3897424, кл. 260-243 C, опублик. 1975.

Составитель Э.Латыпова

Редактор Е.Хорина

Техред Н.Келушак

Корректор М.Коста

Заказ 4258/8

Тираж 443

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

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

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4