



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 882413

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 24.03.78 (21) 2594352/23-04

(23) Приоритет - (32) 26.03.77

(31) 12819/77 (33) Великобритания

Опубликовано 15.11.81. Бюллетень № 42

Дата опубликования описания 15.11.81

(51) М. Кл.³

C 07 D 501/57

// A 61 K 31/545

(53) УДК 547.869.

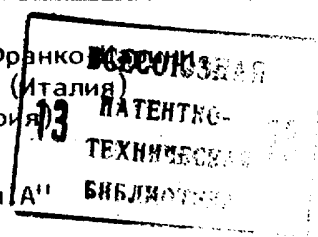
.1.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Джорджо Паламидесси, Мауризио Фольо, Франко
Джованни Франчесчи, Федерико Аркамоне (Италия)
и Аурора Санфилиппо (Австрия)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Сочиета Фармасьютичи Италия С.п.А."
(Италия)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 7-(2-ТИЕНИЛ)-
-АЦЕТАМИДО-7-МЕТОКСИ-3-ПИРАЗИНИЛТИОМЕТИЛ-3-
-ЦЕФЕМ-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

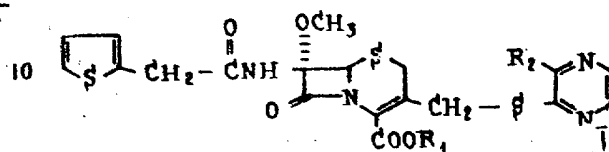
Изобретение относится к способам получения новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, а именно производных 7-(2-тиенил)ацетиамидо-7-метокси-3-пирозинилтиометил-3-цефем-4-карбоновой кислоты, которые могут найти применение в медицине.

Известен способ получения производных 7-(2-тиенил)ацетиамидо-3-пирозинилтиометил-3-цефем-4-карбоновой кислоты, являющихся наиболее близкими по структуре к изобретению за исключением того, что в них отсутствует метильная группа, который заключается в том, что 7-ацетиамидоцефалоспориновую кислоту подвергают взаимодействию с меркаптопирозиним в присутствии смеси воды и ацетона при 60-80°C [1].

Целью изобретения является получение новых производных цефалоспоринов, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм.

Эта цель достигается согласно основанному на известной реакции

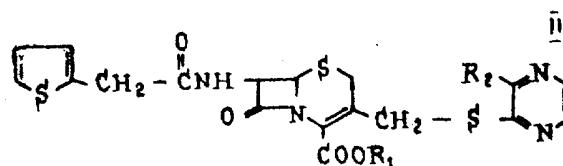
получения 7-метоксипроизводных цефалоспоринов [2] способу получения производных 7-(2-тиенил)ацетиамидо-7-метокси-3-пирозинилтиометил-3-цефем-4-карбоновой кислоты общей формулы



15 где R₁ - атом водорода или дифенилметил,

R₂ - атом водорода или низшая алкоксигруппа,

20 заключающемся в том, что соедине-
ние общей формулы



где R_1 и R_2 имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с метилатом лития в смеси, состоящей из тетрагидрофурана и метанола, при перемешивании при температуре -78 до -80°C с обработкой трет.-бутилгипохлоритом. Соединения формулы I, где R_1 - атом водорода, обладают большим сопротивлением относительно энзимов β -лактамазы (таких как энзимы от *E. cloacae* и *E. coli*), а также хорошей активностью относительно грам-положительных и грам-отрицательных бактерий и являются ценными при лечении инфекционных заболеваний в виде свободной кислоты или ее фармацевтически пригодных солей. Они также обладают способностью ингибировать активность β -лактамазы относительно чувствительных цефалоспоринов.

Пример 1. 7 β -(2-тиенил)ацетамидо-7 α -метокси-3-пиразинилтиометил-3-цефем-4-карбоновая кислота (356/322).

а) Дифенилметил 7-(2-тиенил)-ацетамидо-3-пиразинилтиометил-3-цефем-4-карбоксилат.

Это соединение получают путем добавления дифенилдиазометана к суспензии, состоящей из свободной кислоты в дихлорметане.

Данные ЯМР (CDCl_3): 3,48 δ (dd, C(2)H₂), 380 δ (s, CH₂-CO), 3,95 и 4,53 δ (d, d J 14 Гц, экзоциклический -CH₂-S-), 4,90 δ (d, C(6)H), 5,76 δ (dd, C(7)H), 6,6-8,6 δ (m, берзигидрил, тиенил, фенил и пиразинил-протоны).

в) Дифенилметил 7 β -(2-тиенил)ацетамидо-7 α -метокси-3-пиразинилтиометил-3-цефем-4-карбоксилат.

К раствору, состоящему из 700 мг дифенилметил 7-(2-тиенил)ацетамидо-3-пиразинилтиометил-3-цефем-4-карбоксилата в 15 мл тетрагидрофурана, охлажденного до -78°C добавляют охлажденный заранее раствор, состоящий из 160 мг метилата лития в 10 мл метанола. Спустя 1 мин добавляют 0,14 мл трет.-бутилгипохлорита, полученную смесь отстаивают при -78°C в течение 15 мин и далее реакцию быстро прекращают путем добавления уксусной кислоты и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. Полученный таким образом раствор обрабатывают водой и экстрагируют этилацетатом, после промывания насыщенным раствором NaHCO_3 и далее промывания водой полученный органический слой сушат безвод-

ным Na_2SO_4 и выпаривают с получением 720 мг аморфного твердого продукта желтого цвета.

Данные ЯМР: (CDCl_3): 3,44 δ (широкий s, C(2)H₂), 3,51 δ (s, CH₃O), 3,90 δ (широкий s, CH₂-CO), 4,10 и 4,66 δ (dd, J = 13 Гц, экзоциклический -CH₂-S-), 5,00 δ (s, C(6)H), 6,5-8,5 δ (m, бензгидрил, тиенил, фенил и пиразинил-протоны).

Данные ИК спектра (CHCl_3) 1785, 1730 и 1690 cm^{-1} .

с) Гидролиз сложного эфира с получением соединения, указанного в заголовке.

К раствору, состоящему из 600 мг дифенилметил 7 β -(2-тиенил)ацетамидо-7 α -метокси-3-пиразинилтиометил-3-цефем-4-карбоксилата в 6 мл 1,2-дихлорэтана добавляют при 0°C , 0,600 мл анизолы и 0,900 мл трифторуксусной кислоты. Полученную смесь отстаивают при 0°C в течение 30 мин и далее выпаривают при комнатной температуре под вакуумом. Полученный остаток растворяют в этилацетате и далее экстрагируют раствором кислого углекислого натрия. Образовавшийся в результате водный слой дважды промывают этилацетатом и экстрагируют после окисления 3 н. хлористоводородной кислотой этилацетатом. Образовавшуюся в результате органическую фазу много раз промывают водой, сушат безводным Na_2SO_4 и приводят к образованию, после выпаривания, 350 мг аморфного твердого продукта, который рекристаллизуют из смеси, состоящей из этилового простого эфира и дихлорметана.

Данные ЯМР (CDCl_3): 3,40 δ (широкий s) C(2)H₂ и CH₃O), 3,81 δ (s, CH₂CO) 4,10-4,68 δ (m, экзоциклический -CH₂-S-), 5,01 δ (s, C(6)H), 6,6-7,6 (m, тиениловые протоны), 7,8-8,6 δ (пиразиниловые протоны). Данные ИК спектра (CHCl_3) 1785, 1730, 1700 cm^{-1} .

Пример 2. 7 β -(2-тиенил)ацетамидо-7 α -метокси-3-(3-метоксипиразин-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновая кислота.

а) Используя условия, описанные в примере 1, получают следующее промежуточное соединение: дифенилметил 7 β -(2-тиенил)ацетамидо-3-(3-метоксипиразин-3-илтиометил)-3-цефем-4-карбоксилат.

Данные ЯМР (CDCl_3) δ : 3,46 (dd, C(2)H₂); 3,80 (s, CH₂-CO); 3,93 (s, CH₃O); 3,90 и 4,56

(dd, $J_{gem} = 14$ гц, экзоциклический $-CH_2-S-$); 4,90 (d, C(6)H); 5,83 (dd, C(7)H); 6,7-7,9 (m, бензгидрил, тиенил, фенил и пиазинил-протоны).

в) Используя те же самые условия метоксилирования, описанные в примере 1, было получено следующее соединение: дифенилметил 7 β -(2-тиенил)-ацетиамидо-7 α -метокси-3-(3-метоксипиазин-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоксилат.

Данные ЯМР ($CDCl_3$) δ : 3,48 (широкий s, C(2)H и C(7)OCH₃); 3,98 (s, ароматический OCH₃); 3,80 (широкий s, CH₂-CO); 4,06 и 4,63 (dd, $J_{gem} = 12$ гц; экзоциклический CH₂-S); 5,00 (s, C(6)H); 6,4-8,1 (m, бензгидрил-, тиенил-, фенил- и пиазинил-протоны).

с) Подвергая гидролизу описанный сложный эфир, получают соединение, указанное в заголовке.

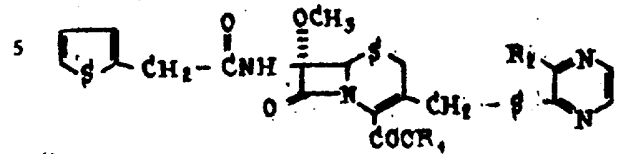
Данные ЯМР: ($CDCl_3$) δ : 3,44 (широкий s, C(2)H₂ и C(7)OCH₃); 3,80 (s, CH₂CO); 3,97 (s, ароматический OCH₃); 5,00 (s, C(6)H); 6,8-8,1 (m, тиенил и пиазинил-протоны).

Данные ИК спектра ($CHCl_3$), 1780, 1720 и 1700 cm^{-1} .

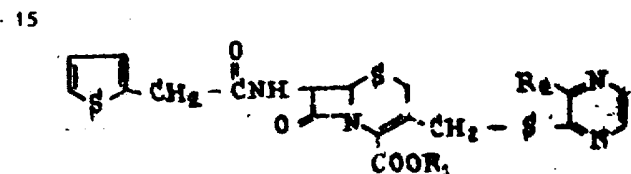
Формула изобретения

Способ получения производных 7-(2-тиенил)-ацетиамидо-7-метокси-3-

-пиазинилтиометил-3-цефем-4-карбоновой кислоты общей формулы I



10 где R₁ - атом водорода или дифенилметил и R₂ - атом водорода или низшая алкокси группа, отличающаяся тем, что соединение общей формулы II



20 где R₁ и R₂ имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с метилатом лития в смеси, состоящей из тетрагидрофурана и метанола, при перемешивании при температуре от -78 до -80°С с обработкой трет-бутилгипохлоритом.

25 Источники информации приняты во внимание при экспертизе

30 1. Патент СССР по заявке № 2483403/23-04, кл. С 07 D 501/60, 1976.

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

Составитель З.Латыпова

Редактор С.Запесочный Техред М.Рейвес

Корректор Н.Швидкая

Заказ 10008/88

Тираж 446

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