



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Регистров № 99589 (22) Заявено на 19.04.95 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%; text-align: center;">(31)</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">(32)</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">(33)</td> </tr> </table> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 11 на 29.11.96 (45) Отпечатано на 29.05.98 (46) Публикувано в бюлетин № 2 на 27.02.98 (56) Информационни източници: EP 0 175 814; EP 0 037 380 EP 0 273 156; BG 51 095</p> <p>(62) Разделена заявка от рег. №</p>	(31)	(32)	(33)	<p>(73) Патентоприетател(и): "АНТИБИОТИК" АД, РАЗГРАД</p> <p>(72) Изобретател(и): Милен Димитров Костадинов Нели Цонева Ангелова Антония Георгиева Николова Станка Гочева Проданова Димитра Цонева Тодорова Разград</p> <p>(74) Представител по индустриална собственост:</p> <p>(86) № и дата на РСТ заявка: (87) № и дата на РСТ публикация:</p>
(31)	(32)	(33)		

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА 7-АМИНОТИАЗОЛМЕТОКСИМИНОАЦЕТАМИДОЦЕФАЛОСПОРИНОВИ КИСЕЛИНИ И ТЕХНИ СОЛИ

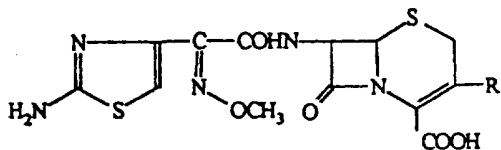
(57) Изобретението се отнася до получаването на 7-аминотиазолметоксиминоацетамидо-3-R-цефалоспоринови киселини, където R е метилова, ацетоксиметилова или 1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-тиометилова група, и до техните фармацевтично приемливи соли, които представляват антибиотици с приложение в медицинската практика. Методът е еднофазен, осъществява се с минимални енергийни разходи и е лесно възпроизводим в индустриални условия. Синтезът и изолирането на съединенията се осъществява чрез добавянето на нисш алкохол към реакционната среда, в която са получени.

3 претенции

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА 7-АМИНОТИАЗОЛМЕТОКСИМИНОАЦЕТАМИДОЦЕФАЛОСПОРИНОВИ КИСЕЛИНИ И ТЕХНИ СОЛИ

Изобретението се отнася до метод за получаване на 7-аминотиазолметоксииминоацетамидоцефалоспоринови киселини и техни соли, който намира приложение във фармацевтичната промишленост.

Фармацевтично приемливите соли на 7-аминотиазолметоксииминоацетамидоцефалоспоринови киселини с обща формула:



в която R е метилова, ацетоксиметилова или 1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-тиометилова група, са известни като антибиотици с приложение в медицинската практика.

Известен е метод за получаване на 7-аминотиазолметоксииминоацетамидоцефалоспоринови киселини, при който съответната 7-амино-3-R-цефалоспоринова киселина, в структурата на която R има посочените по-горе значения, се кондензира с диметилформамиден солват на 1-[α -суп-метоксиамино-(2-аминотиазол-4-ил)-ацетил]-бензтиазол-3-оксид в среда вода-органичен разтворител в присъствие на неорганична основа. След кондензацията се отстранява органичният разтворител чрез вакуумизпарване, охлажда се до 0-5°C, подкислява се до pH-4,0 с минерална киселина, филтрира се, насища се водната фаза с натриев хлорид и се утаяват съответните 7-аминотиазолметоксииминоацетамидо-3-R-цефалоспоринови киселини чрез подкисляване отново с минерална киселина. В някои случаи утаяването се извършва и в присъствие във водната фаза на органичен разтворител, който се добавя допълнително /1/.

Известен е и метод, при които 7-амино-3-R-цефалоспориновите киселини се силилират с N,0-бис(триметилсилил)ацетамид, кондензират се с 2-меркаптобензтиазолов или 2-пиридилов естер на 2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-суп-метоксииминооцетната киселина в среда на дихлорметан, получените съединения се хидролизират с алкализирана вода при охлаждане, органичната фаза се отделя, а водната се екстрахира със смес от органични разтво-

рители в кисела среда, органичната фаза се изпарява, а получените 7-аминотиазолметоксииминоацетамидоцефалоспоринови киселини се суспендират в органичен разтворител и се отделят чрез филтриране /2/.

Кристалните физиологично поносими натриеви соли на 7-аминотиазолметоксииминоацетамидоцефалоспоринови киселини се получават, като съответните киселини се разтварят в метилов алкохол, етилацетат или друг органичен разтворител чрез прибавяне на натриева сол на 2-етилкапронова киселина, натриев ацетат, натриев метилат, натриев карбонат или бикарбонат и получената натриева сол на съответната цефалоспоринова киселина се утаява с подходящ органичен разтворител, например етилов или i-пропилов алкохол. Известен е и метод за получаване на кристални натриеви соли на 7-аминотиазолметоксииминоацетамидоцефалоспоринови киселини от техни некристални натриеви соли, като последните се разтварят и утаяват в метилов или етилов алкохол чрез промяна на температурните условия /3, 4/.

Недостатъци на известните методи са ниската скорост на силилиране и малката разтворимост на получените силилирани 7-амино-3-R-цефалоспоринови киселини, което налага работа в разреждени реакционни среди; необходимост от поддържане на определени температурни режими, използване на киселини и основи в процеса на получаване и по-специално при екстракционното изолиране на съответните цефалоспоринови киселини, което се отразява неблагоприятно върху лабилния им β -лактам пръстен; многостадийността при изолирането води до усложнена апаратурна схема, повишени разходи за производство и намален добив на целевите продукти.

Задачата на изобретението е да се създаде метод за получаване на фармацевтично приемливи натриеви соли на 7-аминотиазолметоксииминоацетамидоцефалоспоринови киселини при висока чистота и добив от 7-аминотиазолметоксииминоацетамидо-3-R-цефалоспоринови киселини, получени и изолирани директно от реакционната среда в еднофазен процес с минимални енергийни разходи.

Задачата се решава чрез метод, при който 7-амино-3-R-цефалоспоринови киселини, където R има посочените по-горе значения, се силилира в дихлорметан със смес от N,0-бис

(триметилсилил)ацетамид и триметилхлорсилан, за предпочитане в молно съотношение 1:0,05 ± 0,3, прибавя се 2-меркаптобензтиазолов естер на 2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-суп-метоксииминооцетната киселина, след завършване на процеса кондензация към реакционната среда се добавя нисш алкохол, напр. метилов, етилов, n-пропилов, i-пропилов, n-бутилов или i-бутилов, при което получените продукти се хидролизират и утаяват, като изкрystalлизиралите 7-аминотиазолметоксииминоацетамидо-3-R-цефалоспоринови киселини се филтрират, промиват се със съответния нисш алкохол и се подлагат на сушене. Получените 7-аминотиазолметоксииминоацетамидо-3-R-цефалоспоринови киселини се разтварят в метилов алкохол с натриева сол на 2-етилпропеновата киселина и съответните фармацевтично приемливи натриеви соли се утаяват чрез прибавяне на i-пропилов алкохол, филтрират се и се подлагат на сушене.

Предимства на метода съгласно изобретението са използването на вещества, които повишават скоростта на процеса силилиране и увеличават разтворимостта на получените силилирани продукти в органичния разтворител, което позволява работа в среди с висока концентрация и добив на стадия; екзотермичния процес на кондензация, както и изискващите се, характерни за метода, реакционни условия на хидролиза дават възможност реакцията да протече без необходимост от външни температурни въздействия, т.е. без разход на енергия; процесът на изолиране на 7-аминотиазолметоксииминоацетамидоцефалоспориновите съединения от реакционната смес гарантира висока чистота и добив на получените киселини и техните фармацевтично приемливи соли.

Методът съгласно изобретението се илюстрира от следните примери:

Пример 1. Към 4,8 l дихлорметан се прибавят 322 g (1,5 mol) 7-аминодезацетоксицефалоспоринова киселина, 407 g (2 mol) N,0-бис-(триметилсилил)ацетамид и 22 g (0,2 mol) триметилхлорсилан. Реакционната смес се разбърква един час. Прибавят се 542 g 2-меркаптобензтиазолил естер на 2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-суп-метоксииминооцетната киселина. Краят на процеса кондензация се контролира чрез тънкослойна хроматография (TLC).

След завършване на кондензацията към

така получената в дихлорметан N,0-бис(триметилсилил)-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-суп-метоксииминоацетамидо]-3-дезацетоксицефалоспоринова киселина се прибавя 4,8 l етилов алкохол. Изкрystalлизираният продукт се филтрира, промива се с етилов алкохол и суши под вакуум.

Получават се 483 g 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-суп-метоксиаминоацетамидо]-3-дезацетоксицефалоспоринова киселина;

Количествено съдържание 98,2 % (високоефективна течностна хроматография-ВЕТХ, преизчислено на сухо вещество);

Протонен ЯМР спектър (спектрометър Bruker WM 250 с работна честота 250,13 MHz, разтворител DMSO-d₆, стандарт TMS):

9,64d, 1H, NH, J=7,7; 6,74s, 1H, H-ar.; 5,61dd, 1H, J=7,7 и 3,8, H-7; 5,03d, 1H, J=3,8, H-6; 3,82s, 3H, CH₃O; 3,50d и 3,27d, 2H, J=18,3, 20 CH₂S; 1,97s, 3H, CH₃.

Пример 2. Към 3,0 l дихлорметан се прибавят 408,3 g (1,5 mol) 7-аминоцефалоспоринова киселина, 407 g (2 mol) N,0-бис(триметилсилил)ацетамид и 22 g (0,2 mol) триметилхлорсилан. Реакционната смес се разбърква 30 min. Прибавят се 525 g 2-меркаптобензтиазолил естер на 2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-суп-метоксииминооцетната киселина. Краят на процеса кондензация се следи чрез TLC.

След завършване на кондензацията към така получената в дихлорметан N,0-бис(триметилсилил)-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-суп-метоксииминоацетамидо]-цефалоспоринова киселина се прибавя 3,0 l i-пропилов алкохол. Изкрystalлизираният продукт се филтрира, промива с 0,3 l i-пропилов алкохол и суши под вакуум.

Получават се 627 g 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-суп-метоксииминоацетамидо]-цефалоспоринова киселина;

Количествено съдържание 98,4 % (ВЕТХ, преизчислено на сухо вещество);

Протонен ЯМР спектър (спектрометър Bruker DRX 250, работна честота 250,13 MHz, разтворител DMSO-D₆, стандарт TMS):

9,59d, 1H, J=8,1, NH; 7,22s, 2H, NH₂; 6,74s, 1H, H-ar.; 5,79dd, 1H, J=8,1 и 4,8, H-7; 5,15d, 1H, J=4,8, H-6; 4,99d и 4,69d, 2H, J=12,8, CH₂O; 3,84s, 3H, CH₃O; 3,63d и 3,48d, J=18,1, CH₂S; 2,03s, 3H, CH₃CO.

620 g 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-суп-метоксииминоацетамидо]-цефалоспоринова киселина се прибавят към 6,0 l метилов алкохол,

в който предварително е разтворена 202 g (1,4 mol) натриева сол на 2-етилкапроновата киселина. Към разтвора се прибавя 6,0 l i-пропилов алкохол. Изкристизираният продукт се филтрира, промива с 0,35 l i-пропилов алкохол и суши под вакуум.

Получават се 598 g натриева сол на 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-суп-метоксииминоацетидами]-цефалоспориновата киселина;

Количествено съдържание 98,6 % (ВЕТХ, 10 преизчислено на сухо вещество);

Протонен ЯМР спектър (разтворител D₂O, стандарт TSPA):

6,99s, 1H, H-ar; 5,82d, 1H, J=4,7, H-7; 5,22d, 1H, J=4,7, H-6; 4,91d и 4,74d, 2H, J=12,2, 15 CH₂O; 4,00s, 3H, CH₃O; 3,68d и 3,41d, 2H, J=17,9, CH₂S; 2,11s, 3H, CH₃CO.

Пример 3. Към 4,0 l дихлорметан се прибавят 544,5 g (2 mol) 7-аминоцефалоспоринова киселина, 543 g (2,67 mol) N,O-бис(триметилсилил)ацетамид и 29 g (0,27 mol) триметилхлорсилан. Реакционната смес се разбърква 30 min. Прибавят се 701 g 2-меркаптобензтиазолилов естер на 2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-суп-метоксииминоацетната киселина. Краят на процеса кондензация се следи чрез TLC.

След завършване на кондензацията към така получената в дихлорметан N,O-бистриметилсилил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетидами]-цефалоспоринова киселина се прибавя 4,0 l етилов алкохол. Изкристизираният продукт се филтрира, промива с 0,45 l етилов алкохол и суши под вакуум.

Получават се 857 g 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-суп-метоксииминоацетидами]-цефалоспоринова киселина;

Количествено съдържание 98,8 % (ВЕТХ, преизчислено на сухо вещество).

Протонният ЯМР спектър на вещество е идентичен с този на съединението, получено както в пример 2.

Пример 4. Към 5 l дихлорметан се прибавят 493 g (1,5 mol) 7-амино-3-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)тиометил]-цефалоспоринова киселина, 407 g (2 mol) N,O-бис(триметилсилил)ацетамид и 22 g (0,2 mol) триметилхлорсилан. Реакционната смес се разбърква 20 min. Прибавят се 542 g 2-меркаптобензтиазолилов естер на 2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-суп-метоксииминоацетната киселина. Краят на кондензацията се следи чрез TLC.

След завършване на кондензацията към

така получената в дихлорметан N,O-бис(триметилсилил)-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-суп-метоксииминоацетидами]-3-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)тиометил]-цефалоспоринова киселина се прибавя 750 ml n-бутилов алкохол. Изкристизираният продукт се филтрира, промива се с n-бутилов алкохол и се суши под вакуум.

Получават се 698 g 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-суп-метоксииминоацетидами]-3-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)тиометил]-цефалоспоринова киселина;

Количествено съдържание 97,9 % (ВЕТХ, преизчислено на сухо вещество);

Протонен ЯМР спектър (спектрометър DRX 250 с работна честота 250,13 MHz, разтворител DMSO-d₆, стандарт TMS):

9,61d, 1H, J=8,1, NH; 7,22s, 2H, NH₂; 6,74s, 1H, H-arom.; 5,77dd, 1H, J=8,1 и 4,8, H-7; 5,13d, 1H, J=4,8, H-6; 4,37 и 4,23, 2H, AB-system, J=13,4, CH₂S; 3,93s, 3H, OCH₃; 3,84s, 3H, OCH₃; 3,77 и 3,61, 2H, AB-system, J=18,1, CH₂-2.

Пример 5. В условията на пример 4 към получената в дихлорметан N,O-бис(триметилсилил)-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-суп-метоксииминоацетидами]-3-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)тиометил]-цефалоспоринова киселина се прибавя 300 ml метилов алкохол. Изкристизираният продукт се филтрира и се суши под вакуум.

Получават се 673 g 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-суп-метоксииминоацетидами]-3-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)тиометил]-цефалоспоринова киселина;

Количествено съдържание 97,3 % (ВЕТХ, преизчислено на сухо вещество);

Протонният ЯМР спектър на веществото е идентичен с този на съединението, получено както в пример 4.

Патентни претенции

1. Метод за получаване на 7-аминотиазолметоксииминоацетидамицефалоспоринови киселини и техни соли, включващ силилиране на 7-амино-3-R-цефалоспоринови киселини, където R е метилова, ацетоксиметилова или 1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-тиометилова група, кондензация на съответните силилирани киселини с 2-меркаптобензтиазолилов естер на 2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-суп-метоксиими-

вооцетната киселина, хидролиза на получените кондензационни продукти, изолиране от органичната фаза и превръщането им в натриева фармацевтично приемлива сол, характеризира се с това, че като силилиращ агент се използва смес от N,O-бис(триметилсилил)ацетамид и триметилхлорсилан, а хидролизата и изолирането протичат в еднофазен процес, като след кондензацията към реакционната среда се прибави нисш алкохол.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че силилирането на 7-амино-3-R-цефалоспориновите киселини се извършва със смес от N,O-бис(триметилсилил)ацетамид и триметилхлорсилан в молно

съотношение 1:0,05 ÷ 0,3.

3. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че нисшият алкохол, който се прибавя за хидролиза и изолиране на 7-аминоиазолметоксииминоацетидаминоцефалоспориновите киселини може да бъде метилов, етилов, n-пропилов, i-изопропилов, n-бутилов или i-бутилов алкохол.

10

Литература

1. EP 0 175 814.
2. EP 0 037 380.
3. EP 0 273 156.
4. BG 51 095.

15

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Йовович

Редактор: Р. Николова

Пор. № 38911

Тираж: 40 ЗС