

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 136 101

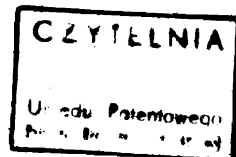
Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 82 11 15 (P. 244232)

Pierwszeństwo: 81 11 16 Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 84 06 18

Opis patentowy opublikowano: 88 09 30



Int. Cl.⁴ C07D 501/36//
A61K 31/545

Twórcy wynalazku: Bernard Labeeuw, Ali Salhi

Uprawniony z patentu: Sanofi S.A., Paryż (Francja)

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH POCHODNYCH (PIRYDINIOTIOMETYLO) CEFALOSPORYN

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyn o szczególnie interesujących własnościach leczniczych.

Bardziej szczegółowo, wynalazek dotyczy wytwarzania nowych cefalosporyn podstawionych w pozycji 3- grupą pirydyniotiometylową.

W belgijskim opisie patentowym nr 866 038 opisano szereg sulfotlenków i sulfonów cefalosporyn o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza grupę SO lub SO₂.

Spośród rodników oznaczonych jako A, w opisie tym wymieniono w szczególności grupy o wzorze CH₂SR₅, w którym R₅ może być grupą pirydylową, ewentualnie podstawioną.

Cefalosporyny o wzorze 1 posiadają bardzo silne działanie bakteriobójcze w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych i są niezwykle skuteczne przeciwko gronkowcom wytwarzającym penicylinazy.

Ponadto, w opisie patentowym RFN nr 2 921 332 opisano grupę cefalosporyn o wzorze ogólnym 2, w którym Y może oznaczać zwłaszcza grupę N-metylopirydyniową. Związki te są przedstawione jako antybiotyki o szerokim spektrum działania.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe cefalosporyny posiadające zupełnie odmienny profil bakteryjny od podanego dla związków z opisów patentowych przytoczonych powyżej. Związki posiadają znaczną aktywność w stosunku do bakterii jelitowych, w tym do bakterii produkujących β-laktamazy, dobrą aktywność w stosunku do Pseudomonas oraz słabą aktywność w stosunku do gronkowców.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe cefalosporyny o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ i R₂ oddzielnie oznaczają grupy metylowe lub razem oznaczają grupę 1,3-propylenową, R₃ oznacza grupę metylową, allilową, karboetoksymetylową lub grupę CH₂-C≡CH, R₄ oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, jeśli pierścień pirydyny przyłączony jest do

atomu siarki grupy tiometylowej w pozycji 2 lub R_4 oznacza atom wodoru, jeśli pierścień pirydyny przyłączony jest do atomu siarki grupy tiometylowej w pozycji 4, X^{\ominus} oznacza atom kwasu chlorowodorowego lub trifluorooctowego, n jest równe 0 lub 1 a R^5 oznacza grupę COO^{\ominus} lub CODA, w której A oznacza atom wodoru, kation, grupę estrową lub hemiacetalową łatwo ulegającą hydrolizie lub metabolicznie labilną i farmaceutycznie dopuszczalną, taką jak ftalidylova, piwaloiloksymetylova, acetoksymetylova, etoksykarbonyloksymetylova, 1-/etoksykarbonyloksy/-etylova, acetonylova, α -metoksy- α -karbometoksymetylova, karbometoksymetylova, karboetoksymetylova, w postaci syn, anti lub w postaci mieszaniny izomerów, jak również soli addycyjnych tych produktów z kwasami znanymi tym, że na kwas 7-formyloaminocefalosporanowy wolny lub w postaci soli alkalicznej działa się pirydynotiomem-2 lub pirydynotiomem-4 o wzorze 5 w roztworze wodnym buforowanym lub w obecności stabilizującej soli alkalicznej, korzystnie w temperaturze 40-80°C, po czym wydziela się otrzymany produkt, ewentualnie w postaci kwasu, zadaje wodą utlenioną lub kwasem nadtlenowym przekształcając go w sulfotlenek, następnie estryfikuje się grupę karboksylową otrzymanego produktu za pomocą grupy labilnej otrzymując produkt o wzorze 8, w którym Z oznacza anion nieorganiczny, i który przekształca się w odpowiadającą pochodną 7-aminową działaniem chlorku tionylu na przykład w środowisku metanolowym, tak otrzymaną pochodną aminową acyluje się chlorkiem kwasu o wzorze 11, w którym Tr oznacza grupę ochronną grupy aminowej. Acylowanie na ogół prowadzi się w rozpuszczalniku takim jak chlorek metylenu w obecności dime-tyloaniliny. W końcu z otrzymanej pochodnej cefalosporyny z zabezpieczonymi grupami aminowymi i karboksylowymi usuwa się grupy ochronne działaniem mocnego kwasu organicznego lub nieorganicznego i ewentualnie gdy R^5 oznacza grupę COOH przekształca się otrzymany związek w sól, ester lub hemiacetal.

W pewnych warunkach możliwe jest również przeprowadzenie czwartorzędowego związku amoniowego w sól z pomocą grupy karboksylowej przy pierścieniu cefamu. W tym przypadku X^{\ominus} nie występuje. Takie wewnętrzne sole stanowią integralną część wynalazku.

W niniejszym opisie określenie kation oznacza jon metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, korzystnie jon sodu, potasu lub wapnia lub też pochodną amoniową otrzymaną przez protonowanie farmaceutycznie dopuszczalnej aminy organicznej, takiej jak etylenodwuamina, etanoloamina, trimetamina i podobne w celu utworzenia soli addycyjnych, określenie ester lub hemiacetal łatwo hydrolizujący lub metabolicznie labilny i farmaceutycznie dopuszczalny oznacza rodniki takie jak wymienione powyżej, to jest ftalidyl, piwaloiloksymetyl, acetoksymetyl, etoksykarbonyloksymetyl, 1-/etoksykarbonyloksy/etyl, acetonyl, α -metoksy- α -karbometoksymetyl, karbometoksymetyl, karboetoksymetyl i podobne.

Wynalazek dotyczy wytwarzania związków o wzorze 3 wybranych zwłaszcza spośród: czwartorzędowej, mineralnej lub organicznej, farmaceutycznie dopuszczalnej soli izomeru syn 1-S-tlenku kwasu 7-/2-/2-aminotiazolilo-4-/2-/2-karboksy-2-propylo-oksymino/-acetamido/-3-/N-allilo-2-pirydyniotiometylo/-3-cefemo-karboksylowego-4 o wzorze 3a i produktów otrzymanych przez przeprowadzenie w sól, estryfikację lub hemiacetalizację przynajmniej jednej grupy karboksylowej wymienionej soli i ewentualnie przeprowadzenie w sól funkcji aminowej wymienionej soli, lub też czwartorzędowej soli wewnętrznej izomeru syn kwasu wymienionego powyżej, o wzorze 3b oraz produktów otrzymanych przez przeprowadzenie w sól lub estryfikację lub hemiacetalizację funkcji kwasowej wymienionej wyżej soli wewnętrznej i ewentualnie przeprowadzenie w sól funkcji aminowej tej soli.

Sposobem według wynalazku związku o wzorze 3 wytwarza się z kwasu 7-/formyloamino/-cefalosporanowego w sekwencji reakcji zilustrowanej schematem 1.

Pierwszy etap polega na działaniu pirydynotiomem o wzorze 5 na kwas 7-/formyloamino/cefalosporanowy o wzorze 4, lub korzystnie na jego sól alkaliczną. Reakcję prowadzi się w roztworze wodnym w obecności jodku sodu korzystnie w temperaturze 40-80°C. Produkt o wzorze 6 wydziela się w postaci jodku pirydyniowego i ewentualnie soli alkalicznej.

W następnym etapie uwalnia się funkcję kwasu karboksylowego działaniem kwasu takiego jak kwas chlorowodorowy, a następnie korzystnie, z uwagi na trwałość, przekształca się jodek pirydyniowy w chlorek przez przepuszczenie go przez kolumnę jonowymienną w postaci chlorowodoru.

Produkt o wzorze 6, w którym Z oznacza anion nieorganiczny przekształca się następnie w odpowiedni sulfotlenek o wzorze 7 działaniem wody utlenionej lub kwasu nadtle nowego takiego jak kwas n-chloronadbenzoesowy. Sulfotlenek o wzorze 7 przeprowadza się dalej w ester o wzorze 8, w którym Y oznacza grupę, która będzie później łatwa do usunięcia, taką jak grupa dwufenylometylowa, t-butylova lub trójmetylosililowa.

Związek o wzorze 8 poddaje się deformylowaniu na atomie azotu grupy aminowej, na przykład działaniem chlorku tionylu w środowisku metanolu. Związek 7-aminowy wydziela się w postaci chlorowodoru o wzorze 9. Ten ostatni acyluje się na atomie azotu stosując chlorek kwasu o wzorze 11. Reakcję acylowania prowadzi się w środowisku na przykład chlorku metylenu w obecności dwumetyloaniliny. Otrzymuje się w ten sposób zabezpieczoną cefalosporynę o wzorze 10, z której pod wpływem środowiska silnego kwasu, otrzymuje się związek o wzorze 3. W szczególności dla przeprowadzenia usuwania grupy zabezpieczającej można tu stosować mieszaninę kwasu solnego i kwasu mrówkowego lub też kwas trójfluorooctowy. Pirydynotiony o wzorze 5 można sporządzać z bromopirydyn tak jak przedstawiono schematem 2, według którego pirydynotiony-2, a także pirydynotiony-4 otrzymuje się tak samo stosując 4-bromopirydyny. Pierwszy etap polega na czwartorzędowaniu ewentualnie podstawionej bromopirydyny działaniem bromku o wzorze R_3Br . Reakcję najczęściej prowadzi się przez ogrzewanie reagentów w temperaturze wrzenia. Tak otrzymaną pochodną czwartorzędową poddaje się reakcji z wodorosiarczkiem potasu w roztworze wodnym otrzymując pirydynotyon o wzorze 5.

Związki o wzorze 3 wytwarzane sposobem według wynalazku, w których A jest inne niż atom wodoru, otrzymuje się ze związków o wzorze 3, w których A oznacza atom wodoru, za pomocą znanych reakcji.

I tak, sole mineralne otrzymuje się działaniem na związki o wzorze 3, w których $A=H$, zasady mineralnej takiej jak wodorotlenek sodu lub kwaśny węglan sodu, w ilości równomolowej. Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku takim jak woda lub etanol a otrzymaną sól wydziela się przez odparowanie roztworu. Sole zasad organicznych otrzymuje się przez działanie na roztwór kwasu o wzorze 3 ($A=H$) w rozpuszczalniku lub w mieszaninie odpowiednich rozpuszczalników, równomolowej ilości zasady organicznej. Sól oddziela się przez wytrącenie eterem.

Estry otrzymuje się znanymi sposobami estryfikacji. Na przykład stosuje się korzystnie reakcję chlorowcopoohodnej z solą taką jak sól sodowa kwasu. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku zdolnym do rozpuszczania wyjściowej pochodnej kwasu, na przykład w dwumetyloformamidzie.

Izomery formy syn i anti otrzymuje się przez odpowiedni dobór reagentów. Produkty o wzorze ogólnym 3 zostały poddane badaniu własności farmakologicznych a zwłaszcza ich działania bakteriostatycznego.

Działanie bakteriostatyczne in vitro oznaczono w środowisku stałym metodą rozcieńczeń. Uzyskane rezultaty określono w minimalnych stężeniach inhibitujących (CM_{50}), dotyczących różnych szczepów bakterii jelitowych i Pseudomonas.

Dla porównania przedstawiono rezultaty otrzymane dla dwóch pokrewnych produktów, znanych z literatury, a mianowicie: -1-S-tlenku kwasu 7-/2-/2-aminotiazolilo-4-/2-karboksymetoksymino-acetamido/-3-/2-pirydyliotiometylo/-3-cefemo-karboksylowego-4, izomer syn (związek A, wzór 12), według belgijskiego opisu patentowego nr 886 038, oraz - trójfluorooctanu kwasu 7-/2-/2-aminotiazolilo-4-/2-/2-karboksy-2-propylo-oksymino/-acetamido/-3-/N-metylo-2-pirydyniotiometylo/-3-cefemokarboksylowego-4, izomer syn (związek B, wzór 13) według opisu patentowego RFN nr 2 921 332.

Rezultaty zestawione w tabelicy 1 wskazują na szczególnie interesującą aktywność produktów według wynalazku w stosunku do szczepów zazwyczaj mało wrażliwych na antybiotyki z rodziny cefalosporyn, a mianowicie bakterii jelitowych i *Pseudomonas*.

T a b e l a 1

szczep	Produkt	40874	40763	40876	40882	40954	41087	A	B
Citrobacter 49		4	2	1	4	2	0,5	16	8
Proteus 1510		0,031	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	0,25	0,25	4
Serratia BL 72		0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	2	32	2
Klebsiella RO 30		0,25	0,25	≤0,125	≤0,125	≤0,125	0,5	0,5	0,25
Enterobacter RO 46		0,5	0,5	0,25	0,25	≤0,125	1	8	64
Enterobacter P 99		0,5	1	0,5	0,5	0,5	2	16	256
Pseudomonas A 22 IP		8	4	2	2	2	-	256	8
Pseudomonas RL 112		8	4	2	4	4	-	256	16

W porównaniu ze związkami odniesienia A produkty o wzorze 3 wykazują zdumiewającą aktywność w stosunku do następujących szczepów: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* i *Pseudomonas*, przy jednoczesnym zachowaniu pełnej aktywności, co najmniej równej aktywności produktu odniesienia w stosunku do *Klebsiella* i *Proteus*.

W porównaniu z produktem odniesienia produkty B o wzorze 3 wykazują znacznie wyższą aktywność w stosunku do *Citrobacter*, *Proteus* i *Enterobacter*, przy zachowaniu w stosunku do innych szczepów aktywności tego samego rzędu, a niekiedy nawet wyższej.

Z drugiej strony, próby prowadzone na zwierzętach nie wykazały toksycznego działania produktów otrzymanych sposobem według wynalazku. Ich toksyczność jest porównywalna z toksycznością związków z rodziny cefalosporyn.

Produkty według wynalazku mogą być więc użyte jako antybiotyki w medycynie ludzkiej lub weterynaryjnej, przy wszelkich infekcjach bakteryjnych wywołanych wrażliwymi zarazkami.

Kompozycje farmaceutyczne sporządza się ze związków o wzorze 3 w postaci ich formy kwasowej, lub - jeśli ich rozpuszczalność jest niewystarczająca - w postaci soli.

Kompozycje farmaceutyczne mogą być stałe lub ciekłe i mogą mieć postać, na przykład, tabletek, kapsułek żelatynowych, granulek, past, kremów, żeli lub preparatów do wstrzyknięć.

Dawkowanie może zmieniać się w bardzo szerokich granicach, zwłaszcza w zależności od rodzaju i stanu infekcji do wyleczenia i w zależności od sposobu podawania. Dawka dla dorosłego drogą wstrzyknięcia wynosi zazwyczaj 0,250-4 g na dzień. **Poniższe przykłady** ilustrują sposób według wynalazku.

Podobnie jak zwykle w tej rodzinie związków, produkty otrzymane sposobem według wynalazku nie posiadają wyraźnej temperatury topnienia lecz tylko temperatury rozkładu nie pozwalające na ich charakterystykę.

Produkty będą więc charakteryzowane za pomocą ich widm magnetycznego rezonansu jądrowego, rejestrowanych przy 60 MHz i wobec heksametylocisiloksanu jako wzorach wewnętrznych.

Stosowane będą następujące skróty: S: singlet, D: dublet, T: tryplet, Q: kwadruplet, DD: dublet dubletu, S.e: singlet rozszerzony, M: multiplet, AB: układ AB; J: stała sprzężania.

Ponadto, dla każdego przypadku prowadzono mikroanalizy elementarne, zgodne z przedstawionymi wzorami.

Przykład I. Trójfluorooctan 1-S-tlenku kwasu 7-/2-/2-aminotiazolilo-4/-2-/2-karboksy-2-propylooksyimino/-acetamido/-3-/N-allilo-2-pirydyniotiometylo/-3-cefemokarboksyłowego-4, izomer syn (CM 40874).

a) Jodek 3-/N-allilo-2-pirydyniotiometylo/-7-formyloamino-3-cefemokarboksyłanu-4 potasu.

Do roztworu 5,1 g jodku sodu w 25 ml wody dodano 17 g soli potasowej kwasu 7-/formyloamino/cefalosporanowego i 12,7 g N-allilopirydynotiomu-2. Całość mieszano w ciągu 4 godzin w temperaturze 60°C. Po oziębieniu przeniesiono roztwór do 1,7 l acetonu, odcisnięto osad i przemyto do acetonem a następnie eterem. Osad wysuszono pod próżnią.

b) Chlorek kwasu 3-/N-allilo-2-pirydyniotiometylo/-7-formyloamino-3-cefemokarboksyłowego-4

20 g produktu otrzymanego powyżej rozpuszczono w 100 ml wody i zakwaszono 2n kwasem solnym do pH 1,5. Z warstwy wodnej oddzielono niewielki osad, po czym wprowadzono ją do kolumny z żywicą jonowymienną Amberlit IRA 68 w postaci chlorowodoru. Eluowano wodą, odparowano wodę do sucha pod próżnią a pozostałość rozpuszczono w absolutnym etanolu. Ponownie odparowano do sucha a pozostałość rozpuszczono w eterze. Odcisnięto osad i wysuszono pod próżnią. Widmo NMR: 2H przy 9,10 ppm (H_6 pirydyny, $NHCO$, M) - 1H przy 8,45 ppm (H_4' pirydyny, TD) - 2H przy 8,10 ppm ($H-CO-N$, H_3' pirydyny, M) - 1H przy 7,95 ppm (H_5' pirydyny, TD) 6,00 ppm ($CH=$, M) - 1H przy 5,70 ppm (H_7 , M) - 5H pomiędzy 4,95 i 5,40 ppm ($H_6, CH_2N^+ =CH_2$, M) - 2H przy 4,45 ppm (CH_2S w 3, AB, $J_{AB} = 13$ Hz) - 2H przy 3,60 ppm (CH_2S pierścienia, AB, $J_{AB} = 17$ Hz).

c) Chlorek 1-S-tlenku kwasu 3-/N-allilo-2-pirydyniotiometylo/-7-formyloamino-3-cefemokarboksyłowego-4

6 g produktu otrzymanego w b) rozpuszczono w 30 ml kwasu mrówkowego. Dodano 30 ml metanolu i oziębiono roztwór do temperatury 5°C. Dodano w ciągu 5 minut 2,7 g kwasu m-chloronadbenzoowego. Pozwolono na wzrost temperatury do 20°C i mieszano w tej temperaturze w ciągu 30 minut. Odsączono osad. Otrzymany roztwór rozpuszczono w 600 ml eteru. Odcisnięto osad, przemyto eterem i wysuszono pod próżnią. Widmo NMR: 1H przy 8,96 ppm (H_6' pirydyny, D, $J = 6$ Hz) - 2H przy 8,30 ppm (H_4' pirydyny, $NHCO$, M) - 2H przy 8,10 ppm (H_3' pirydyny, $H-CO-N$, M) - 1H przy 7,80 ppm (H_5' pirydyny, TD, $J = 6$ Hz) - 1H przy 6,0 ppm ($CH=$, M) - 1H przy 5,90 ppm (H_7 , M) - 5H pomiędzy 5,0 i 5,50 ppm (CH_2N^+ , $CH_2=$, H_6 , M) - 2H przy 4,45 ppm (CH_2S , S, AB, $J_{AB} = 13$ Hz) - 2H przy 3,95 ppm ($CH_2S \rightarrow O$, AB, $J_{AB} = 17$ Hz).

d) Chlorek 1-S-tlenku 3-/N-allilo-2-pirydyniotiometylo/-7-formyloamino-3-cefemokarboksyłanu-4 dwufenylometylu

4,5 g produktu otrzymanego w c) rozpuszczono w 45 ml wody i dodano 130 ml roztworu dwufenylodwuzometanu w chlorku metylenu. Przy intensywnym mieszaniu dodano 90 ml absolutnego etanolu i utrzymywano pH 2 przez dodanie stężonego kwasu solnego.

Po 45 minutach roztwór odbarwił się. Zdekantowano warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahowano chlorkiem metylenu. Ekstrakty organiczne połączono i zatężono do sucha. Pozostałość rozpuszczono w absolutnym etanolu i ponownie odparowano do sucha. Po zostałaść wymieszano z eterem odcisnięto osad i wysuszono pod próżnią. Widmo NMR: 1H przy 9,10 ppm (H_6' pirydyny, D, $J = 5$ Hz) - 1H przy 8,45 ppm ($CONH$, D, $J = 9$ Hz) - 1H przy 8,20 ppm (H_4' pirydyny, T, $J = 7$ Hz) - 1H przy 8,10 ppm ($HCO-$, S) - 1H przy 8,0 ppm (H_3' pirydyny, D, $J = 7$ Hz) - 1H przy 7,85 ppm (H_5' pirydyny, T zdeformowany) - 10H przy 7,30 ppm (H aromatyczne, M) - 1H przy 6,85 ppm ($COOCH=$, S) - 2H przy 6,0 ppm ($H_7 + CH=$, M) - 5H pomiędzy 5 i 5,5 ppm ($H_6, CH_2N^+, =CH_2$, M) - 2H przy 4,45 ppm (CH_2S , AB, $J_{AB} = 13$ Hz) - 2H przy 4,0 ppm ($CH_2S \rightarrow O$, AB, $J_{AB} = 17$ Hz).

e) Chlorowoderek chlorku 1-S-tlenku 3-/N-allilo-2-pirydyniotiometylo/-7-amino-3-cefemokarboksyłanu-4 dwufenylometylu.

3 g produktu otrzymanego powyżej rozpuszczono w 10 ml metanolu w atmosferze gazu obojętnego. Roztwór oziębiono do temperatury 10°C i dodano w ciągu 5 minut 0,8 ml chlorku tionylu, utrzymując temperaturę poniżej 20°C. Mieszaninę mieszano następnie w ciągu 30 minut w temperaturze 20°C, po czym wiano ją do 300 ml eteru. Odcisnięto osad, przemyto eterem i wysuszono pod próżnią nad P₂O₅.

f) Chlorek 1-S-tlenku 7-/2-/2-trityloaminotiazolilo-4/-2-/2-t-butoksykarbonylo-2-propylo-oksylimino/-acetamido/-3-/N-allilo-2-pirydyniotiometylo/-3-cefemokarboksyłanu-4-dwufenylometylu, izomer syn.

Chlorek kwasu 2-/2-trityloaminotiazolilo-4/-2-/2-t-butoksykarbonylo-2-propylo-oksylimino/-octowego, izomer syn:

3,4 g kwasu 2-/2-trityloaminotiazolilo-4/-2-/2-t-butoksykarbonylo-2-propylo-oksylimino/-octowego, izomer syn, zawieszono w atmosferze azotu w 20 ml chlorku metylenu. Dodano 1,4 g pięciochlorku fosforu i mieszano w ciągu 30 minut utrzymując temperaturę poniżej 0°C. Roztwór wiano do 200 ml heksanu, odcisnięto osad i wysuszono pod próżnią nad P₂O₅. Otrzymany chlorek kwasowy użyto w tej postaci do następnej syntezy.

Sporządzono zawiesinę w atmosferze azotu 3,3 g pochodnej otrzymanej w punkcie e) w 30 ml chlorku metylenu. Oziębiono do temperatury 5°C i dodano 1,7 ml dwumetyloaniliny a następnie chlorek kwasowy otrzymany powyżej, pozwalając na wzrost temperatury do 20°C. Po 1 godzinie mieszania roztwór przemyto 30 ml 0,5 n roztworu kwasu solnego. Roztwór organiczny wysuszono i zatężono pod próżnią do objętości 10-15 ml. Otrzymany roztwór wiano do 150 ml eteru izopropylowego, odcisnięto osad, przemyto eterem izopropylowym i wysuszono pod próżnią.

Tak otrzymany produkt surowy chromatografowano na kolumnie z żelazem krzemionkowym (120 g). W wyniku eluowania mieszaniną chlorek metylenu - metanol 85 - 15 (obj./obj.) otrzymano produkt oczekiwany. Widmo NMR: 1H przy 9,05 ppm (H₆' pirydiny, D, J = 6 Hz) - 1H przy 8,85 ppm (NH, Trit, s.o.) - 2H przy 8,25 ppm (H₄' pirydiny), NHCO, H), - 1H przy 8,0 ppm (H₃' pirydiny, D, J = 7 Hz) - 1H przy 7,80 ppm (H₅' pirydiny, TD) - 25H przy 7,27 ppm (H aromatyczne, M) - 1H przy 6,85 ppm (H tiazolu), S) - 1H przy 6,75 ppm (COOCH₂ = , S) - 2H przy 5,95 ppm (H₇ + CH=, M) - 5H pomiędzy 5,0 i 5,5 ppm (CH₂N⁺, CH₂=, H₆, M) - 2H przy 4,45 ppm (CH₂S, AB, J_{AB} = 13 Hz) - 2H przy 4,0 ppm (CH₂S → O, AB, J_{AB} = 17 Hz) - 6H przy 1,40 ppm (CH₃)₂-C-, S), 9H przy 1,30 ppm (wzór 14), S).

g) GM 40874

1 g produktu zabezpieczonego, otrzymanego w punkcie f) rozpuszczono w 2 ml anizolu i oziębiono do temperatury 5°C, po czym dodano 10 ml kwasu trójfluorooctowego. Pozwolono na podniesienie się temperatury do 20°C i pozostawiono w tej temperaturze w ciągu 2 godzin. Odparowano pod próżnią kwas trójfluorooctowy i wytrącono produkt przez dodanie eteru. Produkt odcisnięto, przemyto eterem i wysuszono. Widmo NMR: 1H przy 9,05 ppm (H₅' pirydiny, D, J = 5 Hz) - 1H przy 8,50 ppm (NHCO, D, J = 9 Hz), - 1H przy 8,35 ppm (H₄' pirydiny, M) - 1H przy 8,20 ppm (H₃' pirydiny, D, J = 7 Hz) - 1H przy 7,95 ppm (H₅' pirydiny, M) - 4H pomiędzy 7 i 10 ppm (2 COOH, NH₂) - 1H przy 6,82 ppm (H tiazolu, S) - 2H przy 6,0 ppm (H₇ i CH=, M) - 5H pomiędzy 5,0 i 5,6 ppm (CH₂N⁺, CH₂= i H₆, M) - 1H przy 4,5 ppm (CH₂S, A od AB, J_{AB} = 13 Hz) - 1H przy 4,32 ppm (CH₂S, B od AB, J_{AB} = 13 Hz) - 1H przy 4,0 ppm (CH₂S → O, A od AB, J_{AB} = 17 Hz) - 1H przy 3,8 ppm (CH₂S → O, B od AB, J_{AB} = 17 Hz) - 6H przy 1,45 ppm (wzór 15), S).

P r z y k ł a d II. Chlorowoderek chlorku 1-S-tlenku kwasu 7-/2-/2-aminotiazolilo-4/-2-/2-karboksy-2-propylo-oksylimino/-acetamido/-3-/N-allilo-2-pirydyniotiometylo-3-cefemokarboksyłowego-4, izomer syn

Postępowano tak jak w przykładzie I do punktu f) włącznie, po czym na tak otrzymany zabezpieczony związek podziało się stężonym kwasem solnym w kwasie mrówkowym tak, aby utworzyć chlorowodorek.

Postępując w ten sposób jak opisano w przykładzie I i II ale stosując odpowiednie reagenty otrzymano związki o wzorze 3 wyszczególnione w tabelicy 2 i 3.

T a b l i c a 2
wzór 3c

Nr przykłądu	Nr kodowy produktu	R ³	R ⁴	Pozycja podstawienia pirydyny	Warunki: temperatura (°C)-czas	Widmo NMR
IV	40763	CH ₃	H	2	20-24 h	1H przy 9,00 ppm/H ₆ pirydyny, D, J=6 Hz/ - 4H pomiędzy 7,60 i 8,60 ppm/NHCO, H ₃ , H ₄ , H ₅ pirydyny, M/ - 1H przy 6,83 ppm (H tiazolu, S) - 1H przy 5,97 ppm (H ₇ , M) - 1H przy 5,00 ppm (H ₆ , D, J = 4 Hz) - 2H przy 4,40 ppm (CH ₂ S, s.e.) - 3H przy 4,20 ppm (CH ₃ -N ⁺ , S) - 2H przy 3,80 ppm (CH ₂ S→O, S.e) - 6H przy 1,46 ppm (wzór 15, S)
V	40876	CH ₃	H	4	20-3 h	2H przy 8,64 ppm (H ₂ , H ₆ pirydyny, D, J = 7 Hz) - 1H przy 8,40 ppm (NHCO, D, J = 9 Hz) - 2H przy 7,95 ppm (H ₃ , H ₅ pirydyny, D, J = 7 Hz) - 4H przy 7,50 ppm (NH ₂ , 2 COOH, S.e.) - 1H przy 6,80 ppm (H tiazolu, S) - 1H przy 5,95 ppm (H ₇ , DD, J ₁ =9 Hz), J ₂ =4 Hz - 1H przy 5,05 ppm (H ₆ , D, J=4 Hz) - 1H przy 4,40 ppm (CH ₂ S, A od AB, J _{AB} =13 Hz) - 1H przy 4,35 ppm (CH ₂ S, B od AB, J _{AB} =13 Hz) - 3H przy 4,16 ppm (CH ₃ N ⁺ , S) - 1H przy 3,89 ppm (CH ₂ S→O, A od AB, J _{AB} = 17 Hz) - 1H przy 3,76 ppm (CH ₂ S→O, B od AB, J _{AB} =17 Hz) - 6H przy 1,45 ppm (wzór 15,2 D)
VI	40912	CH ₂ C=CH	H	2	20-4 h	5H od 7,5 do 9,1 ppm (H ₃ , H ₄ , H ₅ i H ₆ pirydyny i NHCO, M) - 1H przy 6,85 ppm (H tiazolu, S) - 1H przy 6,0 ppm (H ₇ , M) - 2H przy 5,63 ppm (CH ₂ N ⁺ , M) - 3H przy 5,0 ppm (H ₆ i CH ₂ S, M) - 2H przy 3,95 ppm (CH ₂ S→O, S.e) - 6H przy 1,43 ppm (wzór 15, S)-(-CH zamaskowane dwu- metylosulfotlenkiem)

tablica 2 - c.d.

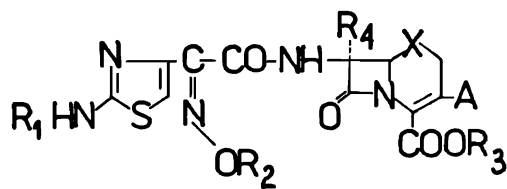
1	2	3	4	5	6	7
VII	40972	CH ₃	3-OH	2	20-24 h	5H pomiędzy 6,5 i 10 ppm (H ₂ N, 2 COOH, OH, M) - 1H przy 8,60 ppm (H ₆ pirydyny, M) - 1H przy 8,45 ppm (NHCO, D, J=9 Hz) - 2H przy 7,9 ppm (H ₄ i H ₅ pirydyny, M) - 1H przy 6,80 ppm (H tiazolu), S) - 1H przy 6,0 ppm (H ₇ , M) - 1H przy 4,96 ppm (H ₆ , D, J=5Hz) - 5H przy 4,30 ppm (CH ₃ N ⁺ i CH ₂ S, M) - 2H przy 3,85 ppm (CH ₂ S→O, M) - 6H przy 1,47 ppm (wzór 15, S)
VIII	41087	CH ₂ COOC ₂ H ₅	H	2	rozpuszczalnik tetrahydrofuran	1H przy 9,2 ppm (NHCO, D, J = 9Hz) - 4H pomiędzy 7,5 i 8,8 ppm (H ₃ , H ₄ , H ₅ i H ₆ pirydyny, M) - 1H przy 6,90 ppm (H tiazolu, S) - 1H przy 6,0 ppm (H ₇ , M) - 2H przy 5,67 ppm (CH ₂ N ⁺ , S.e) - 1H przy 5,0 ppm (H ₆ , D, J = 5Hz) - 2H przy 4,30 ppm (COOCH ₂ - Q, J = 7Hz) - 2H przy 3,90 ppm (CH ₂ S→O, S.e) - 6H przy 1,45 ppm (wzór 15, S) - 3H przy 1,20 ppm (COOCH ₂ CH ₃ , T, J = 7 Hz).
IX	41607	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	4	20°C-2 h	2 H przy 8,70 ppm (H α pirydyny, D, J= 8 Hz) - 1H przy 8,45 ppm (NH - CO, D, J = 9Hz) - 2H przy 8,0 ppm (H β pirydyny, D, J=6Hz) - 1H przy 6,80 ppm (H tiazolu, S) - 2H przy 6,0 ppm (H ₇ + CH=, M) - 2H przy 5,40 ppm (=CH ₂ , M) - 3H przy 5,05 ppm (H ₆ + CH ₂ N ⁺ , M) - 2H przy 4,45 ppm (CH ₂ S, M) - 2H przy 3,80 ppm (CH ₂ S→O, AB, J _{AB} =16 Hz) - 6H przy 1,45 ppm (C-/CH ₃ / ₂ , 2S).
XI	40882	CH ₃	H	2	20-5 h	9H pomiędzy 7,5 i 9,5 ppm (NH ₂ , 2 COOH, NHCO, H ₃ , H ₄ , H ₅ i H ₆ pirydyny, M) - 1H przy 6,88 ppm (H tiazolu, S) - 1H przy 6,0 ppm (H ₇ , M) - 1H przy 5,07 ppm (H ₆ , D, J=4Hz) - 2H przy 4,45 ppm (CH ₂ S-M) - 3H przy 4,25 ppm (CH ₃ N ⁺ , S) - 2H przy 3,93 ppm (CH ₂ S→O, M) - 6H pomiędzy 1,5 i 2,7 ppm (wzór 16, M).
XII	40954	CH ₃	H	4	20-16 h	7H pomiędzy 8,3 i 9,0 ppm (NHCO, NH ₂ , 2 COOH, H ₂ i H ₆ pirydyny, M) - 2H przy 7,90 ppm (H ₃ i H ₅ pirydyny, D, J=6Hz) - 1H przy 6,82 ppm (H tiazolu, S) - 1H przy 6,00 ppm (H ₇ , DD, J ₁ =9Hz, J ₂ =5Hz) - 1H przy 5,0 ppm (H ₆ , D, J=5Hz) - 2H przy 4,40 ppm (CH ₂ S, S.e) - 3H przy 4,20 ppm (CH ₃ -N ⁺ , S) - 2H przy 3,80 ppm (CH ₂ S→O, S.e) - 6H pomiędzy 1,5 i 3 ppm (wzór 16, M).

tablica 3 - c.d.

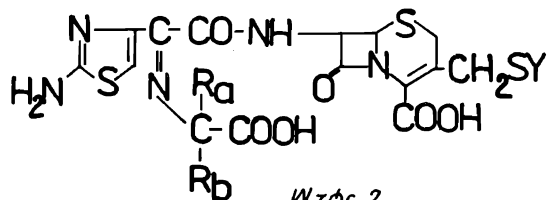
1	2	3	4	5	6	7
XIII	41647	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	4	20°C-1h	1H przy 8,80 ppm ($\text{NH}-\text{CO}$, D, $J=9\text{Hz}$) - 2H przy 8,70 ppm (H^α pirydyny, D, $J=6\text{Hz}$) - 2H przy 8,0 ppm (H^β pirydyny, D, $J=6\text{Hz}$), - 1H przy 6,80 ppm (H tiazolu, S) - 2H przy 6,00 ppm ($\text{H}_7 + \text{CH}_2$, M) - 2H przy 5,40 ppm (CH_2 , M) - 3H przy 5,05 ppm ($\text{H}_6 + \text{CH}_2\text{N}^+$, M) - 2H przy 4,45 ppm (CH_2S , M) - 2H przy 3,80 ppm ($\text{CH}_2\text{S} \rightarrow \text{O}$, AB, $J_{\text{AB}}=26\text{Hz}$) - 4H przy 2,45 ppm (wzór 17, M) - 2H przy 1,90 ppm (wzór 18).

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

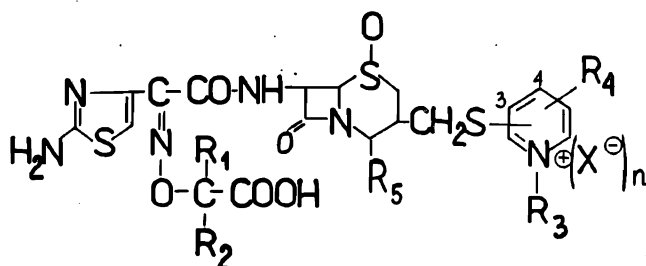
Sposób wytwarzania nowych cefalosporyn o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 oddzielnie oznaczają grupy metylowe lub razem oznaczają grupy 1,3-propylenową, R_3 oznacza grupę metylową, allilową, karboetoksymetylową lub grupę $\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$, R_4 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, jeśli pierścień pirydyny przyłączony jest do atomu siarki grupy tiometylowej w pozycji 2 lub R_4 oznacza atom wodoru, jeśli pierścień pirydyny przyłączony jest do atomu siarki grupy tiometylowej w pozycji 4, X^\ominus oznacza anion kwasu chlorowodorowego lub trifluorooctowego, n jest równe 0 lub 1 a R^5 oznacza grupę COO^\ominus lub COOA w której A oznacza atom wodoru, kation, grupę estrową lub hemiacetalową łatwo ulegającą hydrolizie lub metabolicznie labilną i farmaceutycznie dopuszczalną, taką jak ftalidylowa, piwaloiloksymetylowa, acetoksymetylowa, etoksykarbonyloksymetylowa, 1-/etoksykarbonyloksy/etylowa, acetylowa, α -metoksy- α -karbometoksymetylowa, karbometoksymetylowa, karboetoksymetylowa, w postaci syn, anti lub w postaci mieszaniny izomerów, jak również soli addycyjnych tych produktów z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że na kwas 7-formyloaminocefalosporynowy wolny, lub w postaci soli alkalicznej, działa się pirydynotionem-2 lub pirydynotionem-4 o wzorze 5 - w roztworze wodnym buforowanym lub w obecności stabilizującej soli alkalicznej, korzystnie w temperaturze 40-80°C, po czym wydziela się otrzymany produkt, ewentualnie w postaci kwasu, zadaje wodą utlenioną lub kwasem nadtlenowym przekształcając go w sulfotlenek, następnie estryfikuje się grupę karboksylową otrzymanego produktu za pomocą grupy labilnej otrzymując produkt o wzorze 8, w którym Z oznacza anion nieorganiczny a Y oznacza grupę łatwą do usunięcia taką jak dwufenylometylowa, t-butylowa lub trójmetylosililowa i który przekształca się w odpowiadającą pochodną 7-aminową działaniem chlorku tionylu, tak otrzymaną pochodną aminową acyluje się chlorkiem kwasu o wzorze 11, w którym Tr oznacza grupę ochronną grupy aminowej, po czym z otrzymanej pochodnej cefalosporyny z zabezpieczonymi grupami aminowymi i karboksylowymi usuwa się grupy ochronne działaniem mocnego kwasu organicznego lub nieorganicznego i ewentualnie, gdy R^5 oznacza grupę COOH przekształca się otrzymany związek w sól, ester lub hemiacetal.



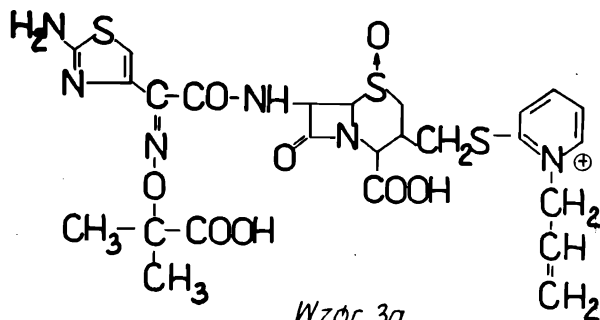
Wzór 1



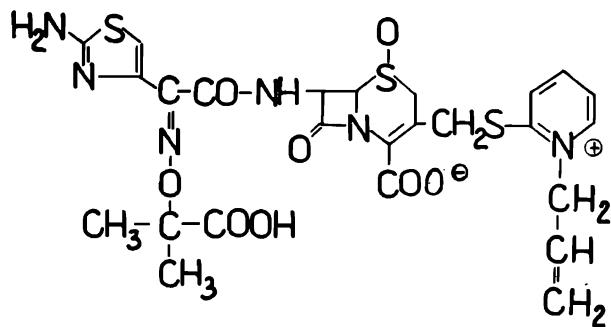
Wzór 2



Wzór 3

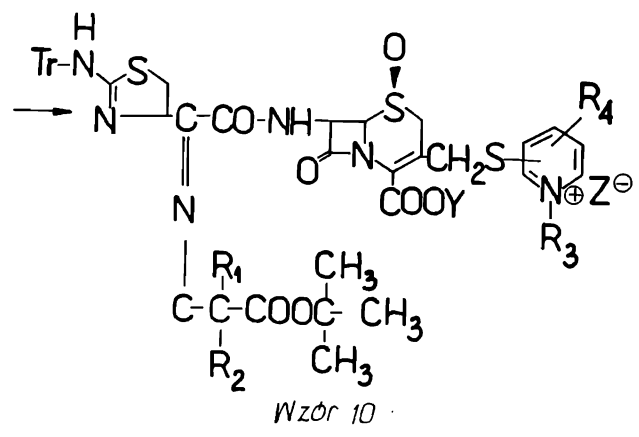
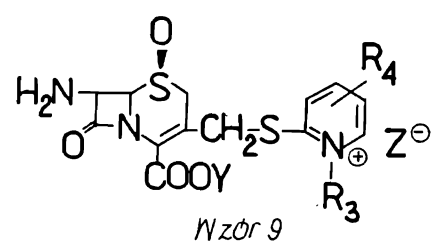
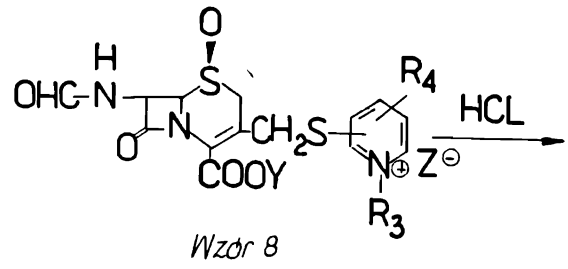
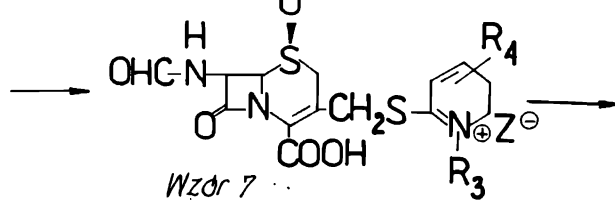
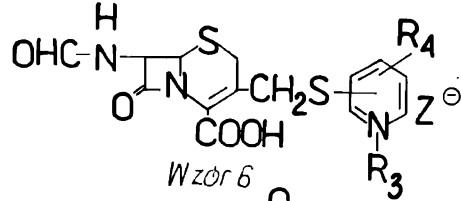
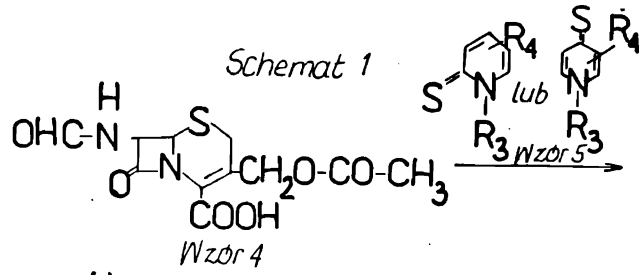


Wzór 3a

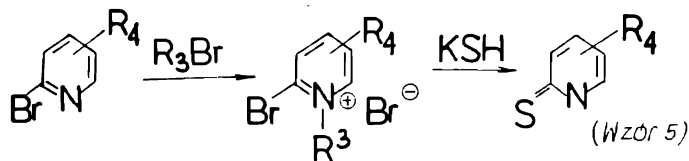


Wzór 3b

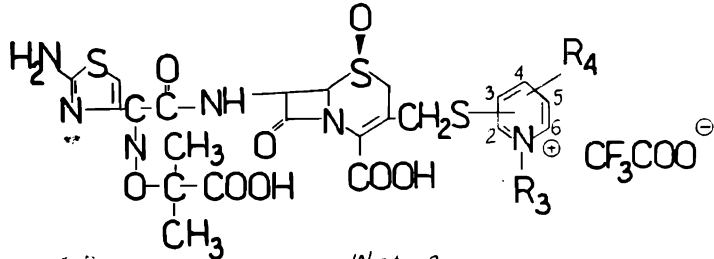
Schemat 1



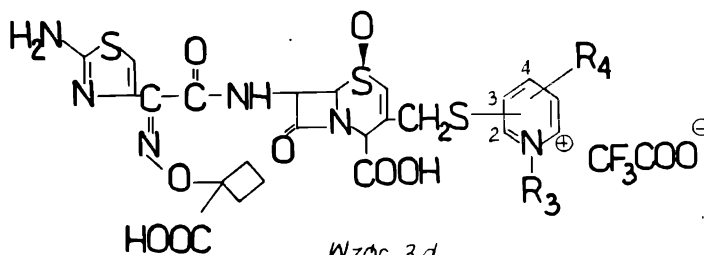
→ Wzór 3



Schemat 2



Wzór 3c



Wzór 3d

