

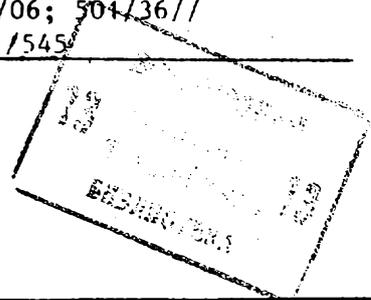


3 (SD) C 07 D 501/06; 501/36//

//A 61 K 31/545

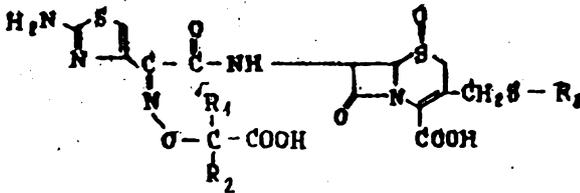
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



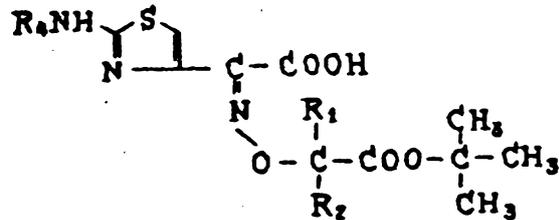
- (21) 3519544/23-04
- (22) 30.11.82
- (31) 8122506
- (32) 01.12.81
- (33) Франция
- (46) 15.09.84. Бюл. № 34
- (72) Бернар Лабёв (Франция) и Али Сали (АНДР)
- (71) Санофи (Франция)
- (53) 547.869.1.07(088.8)
- (56) 1. Патент Великобритании № 1602965, кл. C 07 D 501/36, опублик. 18.11.81.

- 2. Патент, Бельгии № 866038, кл. C 07 D, опублик. 1978.
- (54) (57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕФАЛОСПОРИН-1-ОКСИДА общей формулы



- где R₁ и R₂ — метил или R₁ и R₂ вместе — 1,3-пропилен;
R₃ — 1Н-1,2,4-триазол-3-ил, 5-амино-1Н-1,2,4-триазол-3-ил, 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-ил, 2-меркапто-1,3,4-тиадиазол-5-ил или 3-оксипиридил-2,

в виде син-изомеров, отличающихся тем, что сложный трет.бутиловый эфир 7-амино-3-бромметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты-1-оксид подвергают ацилированию кислотой общей формулы



где R₁ и R₂ имеют указанные значения; R₄-группа, защищающая аминогруппу, такая как тритил, в виде син-изомера,

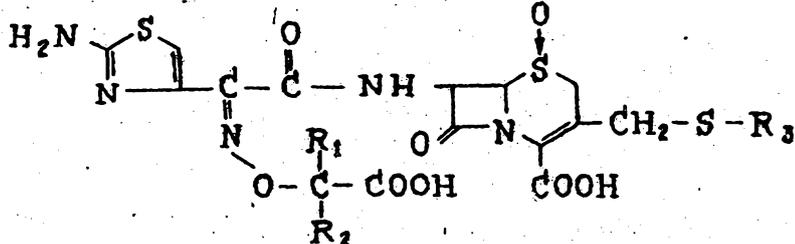
в среде инертного органического растворителя, такого как метиленхлорид, в присутствии карбодимида и органического основания при комнатной температуре, образующийся продукт подвергают взаимодействию с гетероциклическим тиолом формулы



где R₃ имеет указанные значения, в среде инертного органического растворителя, такого как диметилформамид, в присутствии неорганического или органического основания при комнатной температуре с последующим снятием групп, защищающих амино- и карбоксигруппы, кислотным гидролизом и выделением целевого продукта.

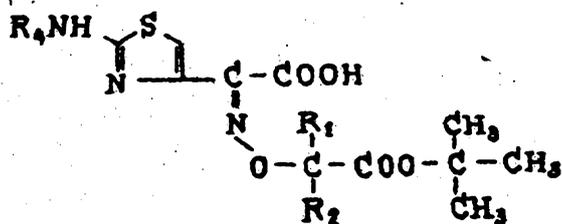
Изобретение относится к способу получения новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, а именно производных цефалоспорин-1-оксида, которые могут найти применение в качестве лекарственных средств в медицине.

Известен способ получения биологически активных 3,7-дизамещенных цефалоспоринов, в частности 7-[2-(2-аминотиазолил-4)-2-алкоксиминоацетида]-3-(1-замещенный тетразолил-5) тиометил-3-цефем-4-карбоновых кислот, заключающийся в том, что защищенную 7-амино-3-галюидметил-3-цефем 4-карбоновую кислоту подвергают ацилированию 2-(2-защищенный аминотиазолил-4)-2-алкоксиминоуксусной кислотой в среде инертного органического растворителя в присутствии карбодимида и органического или неорганического основания при охлаждении или при комнатной температуре, образующийся продукт подвергают взаимодействию с соответ-



где R_1 и R_2 - метил или R_1 и R_2 вместе - 1,3-пропилен; R_3 - 1H-1,2,4-триазол-3-ил; 5-амино-1H-1,2,4-триазол-3-ил, 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-ил, 2-меркапто-1,3,4-тиадиазол-5-ил или 3-окси-пиридил-2

в виде сан-изомеров ацилированием трет.бутилового эфира 7-амино-3-бромметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты 1-оксида кислотой общей формулы II



в виде сан-изомера, где R_1 и R_2 имеют указанные значения;

R_1 - группа, защищающая аминогруппу, такая как тритил, в виде син-изомера,

ствующим 1-замещенным тетразолил-5-тиолом в среде инертного органического растворителя в присутствии органического или неорганического основания при комнатной температуре или при нагревании с последующим снятием защитных групп [1], [2].

Целью изобретения является получение новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм, с более низкими значениями минимальной ингибирующей концентрации.

Эта цель достигается основным на известных в ряду цефалоспоринов, реакциях ацилирования 7-аминогруппы и обмена галоида на гетероциклическую тиогруппу в 3-метильном заместителе способом получения производных цефалоспорин-1-оксида формулы I

в среде инертного органического растворителя, такого как метиленхлорид, в присутствии карбодимида и органического основания при комнатной температуре, взаимодействием полученного продукта с гетероциклическим тиолом формулы III



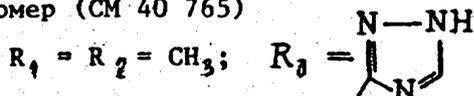
где R_3 имеет указанные значения, в среде инертного органического растворителя, такого как диметилформамид, в присутствии неорганического или органического основания при комнатной температуре с последующим снятием групп, защищающих амин- и карбоксигруппы кислотным гидролизом и выделением целевого продукта.

Продукты цефалоспоринового ряда не имеют четкой точки плавления, а при помощи только температур точки разложения их не удается охарактеризовать, поэтому они характеризуются при помощи их спектра ядерного магнитного резонанса, зафиксированного в диапазоне 60 МГц, а в качестве внутреннего эталона используется гексаметилдисилоксан.

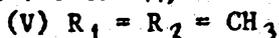
В приведенных примерах используются следующие сокращения: С - синглет; Д - дублет; Т - триплет; К - квадруплет; ДД - дублет дублета; Ш.С. - широкий синглет; М - мультиплет; АВ - система АВ; J - представляет постоянную связи.

Кроме того, в каждом случае проводился элементарный микроанализ; полученные данные находились в полном соответствии с указанными формулами.

Пример 1. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-(2-карбокси-2-пропилоксиимино)-ацетамидо]-3-[1Н-1,2,4-триазол-3-илтиометил]-3-цефем-1-5-оксид-4-карбоновая кислота, син-изомер (СМ 40 765)



а). 7-[2-(2-Тритиламино-4-тиазолил)-2-(2-трет.бутоксикарбонил-2-пропилоксиимино)-ацетамидо]-3-бромметил-3-цефем-4-карбоксилат трет.бутил 1-8-оксид, син-изомер.

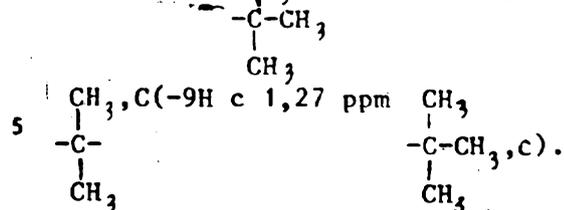


В раствор 5 г хлоргидрата 7-амино-3-бромметил-3-цефем-4-карбоксилата трет.бутил 1-8-оксида в 90 мл метиленхлорида добавляют 1,72 мл триэтиламина, 7,57 г 2-[2-тритиламино-4-тиазолил]-2-[трет.бутоксикарбонил-2-пропилоксиимино]уксусной кислоты, 2,84 г дициклогексилкарбодимида и 0,1 г оксibenзотриазола. Смесь перемешивают в течение 15 ч при окружающей температуре, затем отделяют фильтрацией образовавшееся дициклогексилированное соединение.

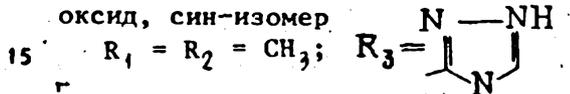
После выпаривания растворителя остаток подвергают хроматографическому разделению при помощи колонны силикагеля (250 г). Используя в качестве элюента смесь гексан-этилацетат (50-50, о/о), получают 4,3 г искомого продукта.

Спектр ЯМР (в растворе обработанном дейтрием диметилсульфокси-де): 1Н с 8,70 ppm (NH-Trit, С - 1Н с 8,07 ppm (NH-CO, Д, J = 9 Гц) - 15Н с 7,25 ppm (H trit С) - 1Н с 6,72 (Н тиазол, С) - 1Н с 5,88 ppm (H₇, ДД, J₁ = 9 Гц; J₂ = 4 Гц) - 1Н с 4,96 ppm (H₆, Д, J = 4 Гц) - 2Н с 4,50 ppm (CH₂Br, АВ, A_B = 12 Гц) - 2Н с 3,77 ppm (CH₂ в 2, Ш.С.) - 9Н

с 1,45 ppm (CH₃, С) - 6Н с 1,37 ppm



б). 7[2-(2-Тритиламино-4-тиазолил)-2-(2-третичн.бутоксикарбонил-2-пропилоксиимино)-ацетамидо]-3-[1Н-1,2,4-триазол-3-илтиометил]-3-цефем-карбоксилат-4-третичн.-бутил-1-8-оксид, син-изомер

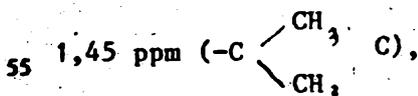


В раствор 2,8 г бромсодержащего производного, полученного в примере 1а, в 20 мл N,N-диметилацетамида добавляют 0,308 г 3-меркапто 1Н-1,2,4-триазола, затем 0,4 мл триэтиламина. Спустя 3 ч, в течение которого осуществляют перемешивание при окружающей температуре, растворитель выпаривают под вакуумом, а остаток растворяют в 80 мл хлорида метилена. Далее осуществляют обработку при помощи хроматографии на колонне, содержащей 120 г силикагеля. При элюировании этилацетатом получают 2,3 г искомого продукта.

с). СМ 40.765.

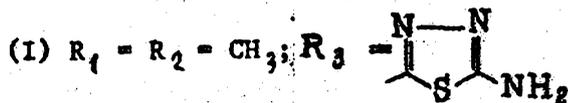
Перемешивают в течение 30 мин при окружающей температуре 1,06 г продукта, полученного в примере 1б в 10 мл трифторуксусной кислоты. Смесь выпаривают под вакуумом до объема 5-6 мл, затем осаждают добавлением 200 мл безводного простого эфира. Осадок собирают, промывают ангидридом простого эфира и сушат. Повторяют еще один раз предыдущую операцию и получают аналогичным образом 0,6 г искомого продукта.

ЯМР-спектр: 5Н с 9-10,5 ppm (NH триазол, NH₂, 2 COOH, ш.с.) - 2Н с 8,40 ppm (NHCO, Н триазол, М) - 1Н с 6,87 ppm (Н триазол, С) - 1Н с 5,97 ppm (H₇, М) - 1Н с 4,92 ppm (H₆, Д, J = 4 НЗ) - 1Н с 4,5 ppm (CH₂S-, А системы АВ, J_{АВ} = 13 Гц) - 1Н с 4,30 ppm (CH₂S, В системы АВ, J_{АВ} = 13 Гц) 2Н с 3,80 ppm (CH₂S → O, ш.с.) - 6Н с

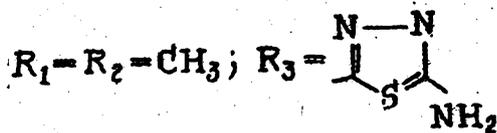


Пример 2. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-(2-карбокси-2-пропил-

оксимино)-ацетиамидо]-3-[2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-илтиометил]-3-цефем-1-S-оксид-4-карбоновая кислота, син-изомер /СМ 40.803)



а). 7-[2-(2-Тритиламино-4-тиазолил) 2-трет.бутоксикарбонил оксиминоацетиамидо]-3-[2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-илтиометил]-3-цефем-4-карбоксилат-третичн.-бутил-1-S-оксида, син-изомер



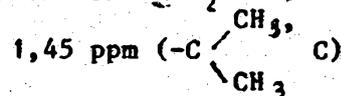
В течение 16 ч при окружающей температуре перемешивают смесь 1 г bromированного производного по примеру 1 а) 0,18 г 2-амино-4-меркапто-1,3,4-тиадиазола и 0,12 г бикарбоната калия в 10 мл диметилформаида. Растворитель выпаривают под вакуумом и остаток растворяют в метиленхлориде. Раствор промывают водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Сушат над сульфатом магния, затем раствор концентрируют до объема 5 мл. Далее осуществляют обработку на хроматографической колонне с силикагелем (25 г). При помощи элюирования смесью этилаце-

тат/гексан 90-10 (о/о) получают 1 г искомого продукта.

б). СМ 40.803.

В течение 45 мин при 20 С перемешивают смесь 0,55 г продукта, полученного по примеру 2в, и 6 мл трифторуксусной кислоты. Смесь концентрируют под вакуумом до объема 3 мл, затем осаждают добавлением простого эфира. Твердое вещество отделяют и сушат над фосфорным ангидридом. Получают 0,39 г искомого продукта.

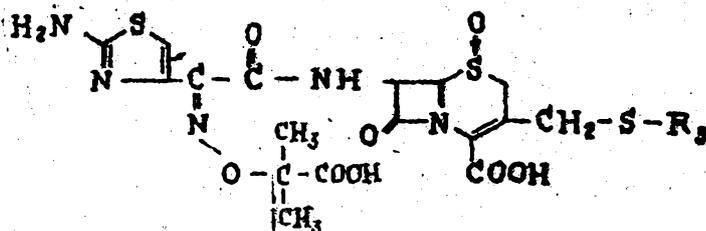
ЯМР-спектр: 1H с 8,5 ppm (NHCO, Д, J = 9 Гц) - 6H с 6,5-8,5 ppm (2NH₂, 2 COOH, М) - 1H с 6,90 ppm (H-тиазол, С) - 1H с 5,97 ppm (H₇, М) - 1H с 4,96 ppm (H₆, Д, J = 4HZ) - 1H с 4,45 ppm (CH₂S, А системы АВ, J_{AB} = 13 Гц) - 1H с 3,90 ppm (CH₂S, В системы АВ, J_{AB} = 13 Гц) - 2H с 3,85 ppm (CH₂S → O, ш.с.) - 6H с

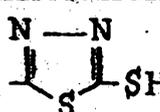


Примеры 3-5. Действуют как в примере 2а), исходя из бромсодержащего производного из примера 1а), варьируя вид используемого тиола.

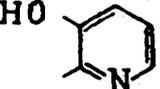
Осуществляют удаление защитных групп полученных продуктов, как указано в примере 2в) получают различные соединения формулы (I), сведенные в табл. 1.

Т а б л и ц а 1



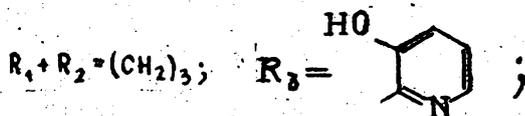
Пример	Шифр продукта	R	ЯМР-спектр
3	40.804		1H с 8,40 ppm (NHCO, Д, J = 9 Гц) - 4H с 8,5-10 ppm (NH ₂ , 2 COOH) - 1H с 6,83 ppm (H тиазол, С) - 1H с 5,96 ppm (H ₇ , ДД, J = 9 Гц, J ₂ = 4 Гц) - 1H с 4,93 ppm (H ₆ , Д, J = 4 Гц) - 1H с 4,60 ppm (CH ₂ S, А системы АВ, J _{AB} = 13 Гц) - 1H с 4,05 ppm (CH ₂ S, В системы АВ, J _{AB} = 13 Гц) - 2H с 3,81 ppm (CH ₂ S → O ш.с.) - 6H с 1,42 ppm (-C  С).

Продолжение табл. 1

Пример	Шифр продукта	R	ЯМР - спектр
4	40.805		7H с 8-10 ppm (NH триазол, 2NH ₂ , 2 COOH, ш.с.) - 1H с 8,45 ppm (NHCO Д, J = 9 Гц) - 1H с 6,85 ppm (H тиазол, С) - 1H с 5,97 ppm (H ₇ , ДД, J ₁ = Гц, J ₂ = 4 Гц) - 1H с 4,95 ppm (H ₆ , Д, J = 4 Гц) - 1H с 4,30 ppm (CH ₂ S, А системы АВ, J _{АВ} = 13 Гц) - 1H с 3,90 ppm (CH ₂ S, В системы АВ, J _{АВ} = 13 Гц) - 2H с 3,85 ppm (CH ₂ S → O ш.с.) - 6H с 1,45 ppm (-C(CH ₃) ₂ -С
5	40.953		5H с 9.0 ppm (2 COOH, NH ₂ , OH M) - 1H* с 7.87 ppm (H ₆ пиридин, M) - 3H с 6,95 ppm (H ₄ и H ₅ пиридин, H тиазол, M) - 1H с 5,95 ppm (H ₇ , ДД, J ₁ = 9 Гц, J ₂ = 5 Гц) - 1H с 4,95 ppm (H ₆ , Д, J = 5 Гц) - 1H с 4,60 ppm (CH ₂ S, А системы АВ, J _{АВ} = 13 Гц) - 3H с 3,80 ppm (CH ₂ S → O и CH ₂ S, В системы АВ, M) - 6H с 1,45 ppm (-C(CH ₃) ₂ -С).

* 1H с 8.43 ppm (NHCO, Д, J = 9 Гц).

Пример 6. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-(карбокси-1-циклобутилоксиимино)ацетиамидо]-3-[3-окси-2-пиридинилтиометил]-3-цефем-1-S-оксид-4-карбоновая кислота, син-изомер (СМ 4f646).



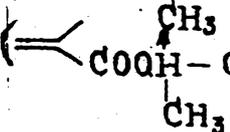
а) 7-[2-(2-Триетиламино-4-тиазолил)-2-(1-третичн.-бутилоксикарбонил-1-циклобутилоксиимино)ацетиамидо]-3-бромметил-3-цефемкарбоксилат-4-третичн.-бутил-1-S-оксида, син-изомер $R_1 + R_2 = (CH_2)_3$

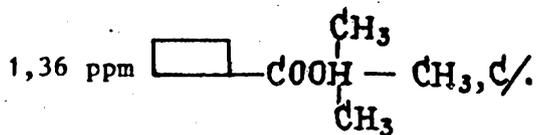
В раствор 4,4 г хлоргидрата 7-амино-3-бромметил-3-цефем-4-карбоксилата-третичн.-бутил-1-S-оксида в 70 мл безводного метилхлорида добавляют в атмосфере азота 1,5 мл триэтиламина, 5,1 г 2-(2-триетиламино-4-тиазолил)-2-(1-третичн.-бутоксикарбонил-1-циклобутилоксиимино)уксусной кислоты, син-изомера, 2,4 г дициклогексилкарбодимида и

0,1 г 1-оксибензотриазола. Смесь перемешивают в течение 1 ч при окружающей температуре, затем выделяют фильтрацией образовавшееся дициклогексилсоединение, а раствор концентрируют до объема 20 мл под вакуумом.

Далее раствор обрабатывают на хроматографической колонне из силикагеля (150 г). При помощи элюирования смесью гексанэтилацетат 40-60 (объем/объем) получают после выпаривания растворителя 4,8 г искомого продукта.

ЯМР-спектр: 1H с 7,90 ppm (NHCO, Д, J = 9 Гц) - 15H с 7,26 ppm (ароматические H, С) - 1H с 6,97 ppm (NH-третил, ш.с.) - 1H с 6,65 ppm (H тиазол, С) - 1H с 6,18 ppm (H₇, ДД, J₁ = 9 Гц, J₂ = 4,5 Гц) - 2H с 3,4 ppm (CH₂S → O, ш.с.) - 6H с 1,5-2,6 ppm (циклобутил, M) - 9H с

1,46 ppm  - 9Hc



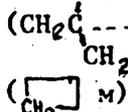
в). 7-[2-(2-Тритиламино-4-тиазолил)-2-(1-третичн.-бутоксикарбонил-1-циклобутил-оксиимино)-ацетамидо]-3-[3-окси-2-пиридинилтиометил]-3-цефем-4-карбоксилат-трет.бутил-1-S-оксида, син-изомер.

В раствор 0,164 г 3-окси-2-меркаптопиридина в 6 мл диметилформамида добавляют 0,128 г бикарбоната калия, а затем 1 г бромсодержащего производного, полученного в примере 6а). Смесь перемешивают в течение 16 ч при окружающей температуре, затем сливают в 50 мл ледяной воды. Осадок извлекают и промывают водой. Твердое вещество растворяют в метилхлориде, раствор сушат над сульфатом магния и концентрируют до объема 5 мл. Затем осуществляют обработку на хроматографической колонне с 20 г силикагеля. При помощи элюирования смесью гексан-этилацетат 40-60 (объем/объем) получают 0,85 г искомого продукта.

с) СМ 41646.

При окружающей температуре выдерживают в течение 45 мин раствор 0,8 г продукта, полученного в примере 6в) в 8 мл трифторуксусной кислоты. Раствор выпаривают до сухого состояния под вакуумом и остаток растирают с простым эфиром. Твердое вещество извлекают и сушат под вакуумом в присутствии фосфорного ангидрида с целью получения 0,5 г искомого продукта.

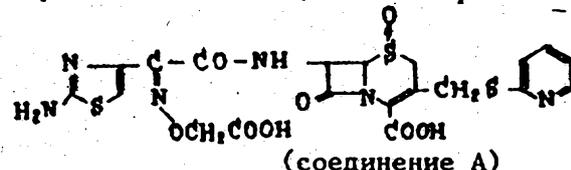
ЯМР-спектр: 1H с 10,40 ppm (OH, ш.с.) - 1H с 8,70 ppm (NHCO, Д, J = 8 Гц), 1H с 7,80 ppm (H₆ пиридин, Д, J = 5 Гц) - 2H с 7,10 ppm (NH₂, ш.с.) - 2H с 6,95 (H₄ и H₅ пиридин, М) - 1H с 6,80 ppm (H тиазол, С) - 1H с 5,90 ppm (H₇, ДД, J₁ =

= 8 Гц, J₂ = 5 Гц) - 1H с 4,95 ppm (H₆, Д, J = 5 Гц) - 1H с 4,65 ppm (CH₂S, Д, J = 14 Гц) - 3H с 3,80 ppm (CH₂S → O и CH₂S, М) - 4H с 2,40 ppm (CH₂  COOH, М) - 2H с 1,90 ppm ( М).

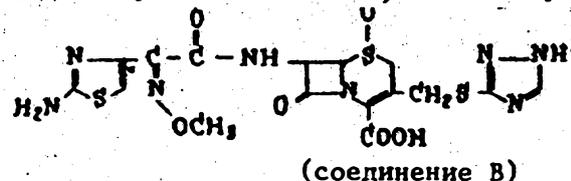
Продукты формулы (I) исследуются с целью изучения их фармакологических свойств, а более точно - их бактериостатического действия.

Бактериостатическое действие в пробирке определялось в твердой среде методом разбавлений. Полученные результаты выражаются в минимальных подавляющих концентрациях (МПК мг/мл) и относятся к различным видам энтеробактерий и Pseudomonas.

В качестве сравнения приводятся также результаты, полученные для двух близких продуктов [2], а именно 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-карбоксиметоксииминоацетамидо]-3-[2-пиридинилтиометил]-3-цефем-1-S-оксид-4-карбоновая кислота, син-изомер



и 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-[триазол-1,2,4,3-илтиометил]-3-цефем-1-S-оксид-4-карбоновая кислота, син-изомер



В табл. 2 представлены минимальные составляющие концентрации исследуемых соединений (мг/мл). Эти результаты показывают активность продуктов цефалоспоринового ряда к видам бактерий, которые в общем случае мало чувствительны к антибиотикам семейства цефалоспоринов, а именно Enterobacteries и Pseudomonas.

Т а б л и ц а 2

Вид бактерий	40765	40803	40804	40805	40953	41646	А	В
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pseudomonas								
RL 112	4	4	8	4	8	16	256	512
Pseudomonas								
8203	8	4	8	4	16	16	256	256

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pseudomonas 526	8	4	8	4	16	16	>256	512
Pseudomonas A 22 IP	8	8	8	8	16	32	>256	512
Pseudomonas 103 IFE	8	4	8	8	16	16	>256	256
Proteus 1510	0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	≤0,125	-	0,25	0,25
Serratia RL 72	4	1	4	4	8	8	32	8
Enterobacter P 99	8	2	4	2	8	-	16	32

В отличие от продуктов А и В продукты формулы (I) проявляют активность к видам Pseudomonas, хорошую активность к Enterovacter, а также обладают равной с соединениями А и В активностью к Proteus, Serratia, Escherichiacoli.

В то же время испытания, проведенные на животных, не дали никаких признаков токсичности исследуемых продуктов.

Таким образом, эти продукты могут быть использованы в качестве антибиотиков в медицине или ветеринарии. Их можно также использовать против любых бактериальных инфекций в чувствительных к этим соединениям источниках.

Фармацевтические композиции реализуются в виде смесей, содержащих соединения (I) в форме кислоты или, ког-

да их растворимость не достаточна, в форме соли.

Такие фармацевтические композиции могут быть твердыми или жидкими и могут находиться, в форме таблеток, пилюль, гранул, мазей, кремов, гелей или препаратов для инъекций.

Дозы могут варьироваться в широких пределах, в частности в зависимости от вида и серьезности инфекции, а также в зависимости от способа применения. В общем случае для взрослого пациента при применении в виде инъекций эта доза изменяется в пределах 0,250 - 4 г в день. Например, можно приготовить ампулы для инъекций, содержащие:

СМ 40.953, г 1
Вода для инъекций, мл 5
Достаточное количество
карбоната натрия с рН = 6,5

Редактор Н. Швыдкая

Техред Т. Фанта

Корректор С. Шекмар

Заказ 6648/47

Тираж 409

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