



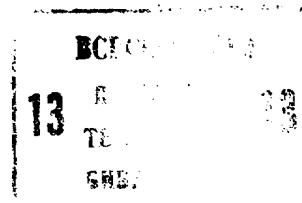
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1360587** **A3**

(5D) 4 C 07 D 501/46//A 61 K 31/545

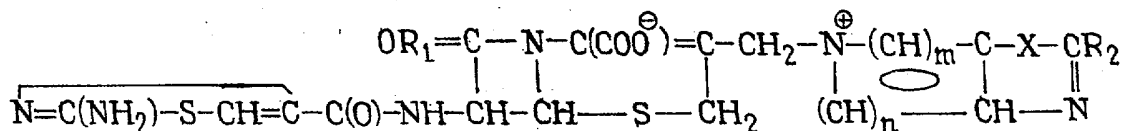
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 3798239/23-04
(22) 12.10.84
(31) 542619
(32) 17.10.83
(33) US
(46) 15.12.87, Бюл. № 46
(71) Эли Лилли энд Компани (US)
(72) Аллен Самуэль Катнер (US)

- (53) 547.869.1.07(088.8)
(56) Патент США № 1169542,
кл. C 07 D 501/46, 1982.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ
(57) Изобретение касается гетероцик-
лических соединений, в частности ан-
тибиотиков цефалоспоринового ряда
(1C) общей формулы:



в форме син-изомеров, где R_1 - C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный $-\text{COOH}$; R_2 - H, NH_2 , C_1 - C_4 -алкил, C_6H_5 , 2-тиенил; X - O, S, NR_3 , в которой R_3 - H, C_1 - C_4 -алкил; m и n каждый - целое число, равное 0, 1, 2 или 3, причем $m+n=3$, которые, как обладающие антибактериальным действием, могут быть использованы в медицине. Для выявления лучшей активности и стабильности действия у соединений указанного ряда был разработан спо-

соб синтеза ЦС. Получение ЦС ведут из соответствующих 3-йодметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты и 1Н-имидазол[4,5-с]пиридина в среде инертного органического растворителя (CH_2Cl_2) в присутствии N-метил-N-триметилсилилтрифторацетамида при комнатной температуре. Испытания ЦС показывают, что они, в сравнении с цефтазидимом, обладают более высоким стабильным антибиотическим действием при отсутствии побочных эффектов. 1 табл.

(19) **SU** (11) **1360587** **A3**

Изобретение относится к способу получения новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, которые могут найти применение в качестве лекарственных средств в медицине.

Целью изобретения является создание новых цефалоспоринов, обладающих стабильным антибиотическим действием против широкого спектра видоизмененных штаммов организмов при отсутствии побочных эффектов.

В приведенных ниже примерах используют следующие сокращения: ТМСИ обозначает триметилсилилийодид; ТГФ обозначает тетрагидрофуран; ВЭЖХ обозначает высокоэффективную жидкостную хроматографию; ЯМР — спектр ядерного магнитного резонанса; ДМСО- d_6 означает дейтерированный диметилсульфоксид; 20 а символы, описывающие сигналы ЯМР, обозначают следующее: с — синглет; д — дублет; кв — кватер; м — мультиплет; т — триплет; оч. — очень; шир. — широкий. ЯМР-спектры были получены на приборе IOELFX-90.

Пример 1. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(2-карбоксипроп-2-ил)-оксииминоацетида]-3-(1Н-имидазол[4,5-с]пиридиний-5-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат.

К суспензии 1,34 г (2,5 ммоль) син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(трет-буктоксикарбонилпроп-2-ил)-оксииминоацетида]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты в 15 мл дихлорметана добавляют в виде одной порции 1,42 мл (8 ммоль) N-метил-N-триметилсилилтрифторацетида. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин при 25°C в атмосфере азота. К перемешиваемому раствору добавляют пипеткой 0,88 мл (6,2 ммоль) триметилйодосилана и реакционную смесь затем перемешивают при 25°C в течение 30 мин. Растворитель удаляют выпариванием под пониженным давлением и получают масло. Масло растворяют в 6 мл ацетонитрила и 0,84 мл (10,3 ммоль) тетрагидрофурана и раствор перемешивают в течение 5 мин, после чего добавляют в виде одной порции раствор 325 мг (2,7 ммоль) 1Н-имидазол(4,5-с)пиридина в 2 мл ацетонитрила, содержащего 1 мл N-метил-N-триметилсилилтрифторацетида. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 25°C, а затем добавляют к смеси 60 мл диэтилового эфира, 35 мл ацетона и 5 мл метанола. Осажденное

твердое вещество собирают фильтрованием, получая 630 мг (выход 23%) продукта в виде твердого вещества.

5 Твердое вещество очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией на силикагеле с обращенной фазой C_{18} при использовании в качестве элюента смеси ацетонитрила — уксусной кислоты — воды (10-2-88% по объему).

10 Удаление растворителей из соответствующих фракций дает 120 мг син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-карбоксипроп-2-ил)оксииминоацетида]-3-(1Н-имидазол[4,5-с]пиридиний-5-илметил)-3-цефем-4-карбоксилата.

ИК-спектр (KBr): 1776 cm^{-1} β -лактам;

УФ-спектр (EtOH) $\lambda_{\text{макс}}$ 220, ϵ 37000; M^+ Теория 586; найдено 586;

ЯМР-спектр (ДМСО- d_6): сигналы при 9,75 (с, 1Н) δ 9,5 (д, 1Н); 8,1 (д, 1Н); 8,7 (д, 1Н); 7,1 (шир. с, 2Н); 6,7 (с, 1Н); 5,7 (м, 1Н); 5,15 (д, 25 1Н); 1,4 (с, 6Н).

Пример 2. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетида]-3-(1Н-имидазол[4,5-с]пиридиний-5-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат.

30 Суспензию 910 мг (2 ммоль) син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетида]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты в 5 мл дихлорметана, содержащего 1,24 мл (7 ммоль) N-метил-N-триметилсилилтрифторацетида, нагревают до 40°C и обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин. Реакционную смесь охлаждают до 25°C и перемешивают при од- 40 новременном добавлении 0,77 мл (5,4 ммоль) триметилйодосилана, а затем перемешивание продолжают при 25°C в течение 30 мин. Растворитель удаляют выпариванием под пониженным давлением и масло растворяют в 3 мл ацетонитрила и 0,77 мл (9 ммоль) тетрагидрофурана. К этой реакционной смеси добавляют раствор 297 мг (2,5 ммоль) 1Н-имидазол(4,5-с) пи- 50 ридина в 12 мл ацетонитрила, содержащего 1,5 мл N-метил-N-триметилсилилтрифторацетида. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч, а затем добавляют к 50 95%-ного ацетона-метанола (объем/объем). Осажденное твердое вещество собирают фильтрованием (выход 1,09 г) и очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фа-

зой C_{18} на силикагеле, используя ацетонитрилуксусную кислоту - воду (4-2-94 процента по объему). Получают 390 мг син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-(1Н-имидазоло[4,5-с]пиридиний-5-ил-метил)-3-цефем-4-карбоксилата.

ИК-спектр (KBr): 1772 cm^{-1} β -лактам;

УФ-спектр (EtOH) λ_{max} 212,8 34000;
 M^+ Теория 515; найдено 515;

ЯМР-спектр (DMSO- d_6): сигналы при δ 9,85 (с, 1Н); 9,55 (д, 1Н); 8,9 (д, 1Н); 8,8 (с, 1Н); 8,15 (д, 1Н); 7,2 (шир. с, 2Н); 6,7 (с, 1Н); 5,7 (м, 1Н); 5,15 (д, 1Н); 3,8 (с, 3Н).

Пример 3. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-(3-метил-3Н-имидазоло[4,5-с]пиридиний-5-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат получают аналогично примеру 2 путем реакции 910 мг (2 ммоль) син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-ацетоксиметил-4-карбоновой кислоты с 1,24 мл (7,0 ммоль) N-метил-N-триметилсилилтрифторацет-амида и 0,77 мл (5,4 ммоль) триметилйодосилана, чтобы получить соответствующий 3-йодометилцефалоспорин и контактируют последнее соединение на месте с 3-метил-3Н-имидазоло[4,5-с]пиридином. Получают продукт в виде 920 мг белого твердого вещества. Очистка посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой C_{18} дает 340 мг названного соединения.

ИК-спектр (KBr): 1772 cm^{-1} ;

УФ-спектр (EtOH) λ_{max} 210,8 36500;
 M^+ Теория 529; найдено 529;

ЯМР-спектр (DMSO- d_6): сигналы при δ 9,5 (д, 1Н); 9,4 (д, 1Н); 9,05 (с, 1Н); 8,35 (д, 1Н); 7,2 (шир. с, 2Н); 6,73 (с, 1Н); 5,75 (м, 1Н); 5,15 (д, 1Н); 4,15 (с, 3Н); 3,83 (с, 3Н).

Следующие 3-бициклические пиридинийметилловые цефалоспорины примеров 4-16 получают аналогично способам по примерам 1-3 путем реакции бициклического пиридина с 3-йодометилцефалоспорином, полученным из соответствующего 3-ацетоксиметилцефалоспоринового производного.

Пример 4. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-(1-метил-1Н-имидазоло[4,5-с]пиридиний-5-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат. Выход 86%.

ИК-спектр (KBr): 1773 cm^{-1} β -лактам;

M^+ Теория 529; найдено 529.

ЯМР-спектр (DMSO- d_6): сигналы при δ 10,1 (с, 1Н); 9,45 (д, 1Н); 9,1 (д, 1Н); 8,8 (с, 1Н); 8,3 (д, 1Н); 7,15 (шир. с, 2Н); 6,65 (с, 1Н); 5,65 (м, 1Н); 5,05 (м, 1Н); 4,0 (с, 3Н); 3,75 (с, 3Н).

Пример 5. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-(2-метил-1Н-имидазоло[4,5-с]пиридиний-5-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат. Выход 96%.

ЯМР (DMSO- d_6): сигналы при δ 9,9 (с, 1Н); 9,5 (д, 1Н); 8,85 (д, 1Н); 8,05 (д, 1Н); 7,1 (шир. с, 2Н); 6,66 (с, 1Н); 5,7 (м, 1Н); 5,1 (д, 1Н); 3,75 (с, 3Н); 2,7 (с, 3Н).

Пример 6. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-(1,2-диметил-1Н-имидазола[4,5-с]пиридиний-5-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат. Выход 80%.

ИК-спектр (KBr): 1774 cm^{-1} β -лактам;

УФ-спектр (EtOH) λ_{max} 218,8 48500.

ЯМР-спектр (DMSO- d_6): сигналы при δ 9,8 (с, 1Н); 9,5 (д, 1Н); 9,1 (д, 1Н); 8,2 (д, 1Н); 7,15 (шир. с, 2Н); 6,65 (с, 1Н); 5,6 (м, 1Н); 5,05 (м, 1Н); 3,9 (с, 3Н); 3,75 (с, 3Н); 2,7 (с, 3Н).

Пример 7. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-(2,3-диметил-3Н-имидазоло[4,5-с]пиридиний-5-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат. Выход 53%.

ИК-спектр (KBr): 1775 cm^{-1} β -лактам;

УФ-спектр (EtOH) λ_{max} 206,8 38000;
 M^+ Теория 543; найдено 543.

ЯМР-спектр (DMSO- d_6): сигналы при δ 9,9 (с, 1Н); 9,5 (д, 1Н); 9,3 (д, 1Н); 8,1 (д, 1Н); 7,15 (шир. с, 2Н); 6,7 (с, 1Н); 5,7 (м, 1Н); 5,1 (д, 1Н); 3,95 (с, 3Н); 3,8 (с, 3Н); 2,8 (с, 3Н).

Пример 8. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-[2-(2-тиенил)-1Н-имидазоло[4,5-с]пиридиний-5-метил]-3-цефем-4-карбоксилат. Выход 18,7%.

ИК-спектр (KBr): 1774 cm^{-1} β -лактам;

УФ-спектр (EtOH) λ_{max} 247,8 25500;
 M^+ Теория 596; найдено 597.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆): сигналы при δ 9,5 (д, 1H); 9,3 (с, 1H); 8,5 (д, 3H); 7,8 (м, 2H); 7,2 (широкий с, 2H); 6,7 (с, 1H); 5,7 (м, 1H); 5,1 (д, 1H); 3,8 (с, 3H).

Пример 9. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетида]-3-(2-фенил-1H-имидазол[4,5-с]пиридиний-5-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат. Выход 620 мг.

ИК-спектр (KBr): 1772 см⁻¹ β-лактам;

УФ-спектр (EtOH) λ_{макс} 242, ε 39500; M⁺ теория 591; найдено 591.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆): сигналы при δ 9,5-7,5 (м, 8H); 7,1 (с, 2H); 6,7 (с, 1H); 5,7 (м, 1H); 5,15 (д, 1H); 3,8 (с, 3H).

Пример 10. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетида]-3-(2-аминооксазол[4,5-в]пиридиний-4-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат. Выход 100%.

ИК-спектр (KBr): 1772, 1695, 1656 см⁻¹ β-лактам;

УФ-спектр (EtOH) λ_{макс} 305, 235, 315, ε 22746.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆): сигналы при δ 9,5 (д, 1H); 9,05 (д, 1H); 8,1 (д, 1H); 7,33 (д, 1H); 7,1 (шир. с, 2H); 6,7 (с, 1H); 5,6 (м, 1H); 5,0 (д, 1H); 3,8 (с, 3H).

Пример 11. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетида]-3-(2-метилоксазол[4,5-с]пиридиний-5-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат. Выход 74%.

ИК-спектр (KBr): 1776 см⁻¹ β-лактам;

УФ-спектр (EtOH) λ_{макс} 203, ε 41500; M⁺ теория 530; найдено 530.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆): сигналы при δ 10,2 (с, 1H); 9,5 (м, 2H); 8,5 (д, 1H); 5,6 (м, 1H); 5,0 (д, 1H); 3,8 (с, 3H); 2,8 (с, 3H).

Пример 12. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетида]-3-(2-тиазоло[4,5-с]пиридиний-5-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат. Выход 95%.

ИК-спектр (KBr): 1773 см⁻¹ β-лактам;

ЯМР-спектр (DMSO-d₆): сигналы при δ 10,4 и 9,9 (д, 4H); 7,7 (с, 1H); 6,1 (д, 1H); 3,8 (с, 3H).

Пример 13. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетида]-3-(2-метилтиазоло[4,5-с]пириди-

ний-5-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат. Выход 48%.

ИК-спектр (KBr): 1777, 1674, 1623, 1623 см⁻¹ β-лактам;

УФ-спектр (EtOH) λ_{макс} 227, 260, ε 21975;

ЯМР-спектр (DMSO-d₆): сигналы при δ 10,15 (с, 1H); 9,5 (д, 1H); 9,25 (д, 1H); 8,75 (д, 1H); 5,6 (м, 1H); 5,0 (д, 1H); 3,8 (с, 3H); 2,95 (с, 3H).

Пример 14. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетида]-3-(2-этилтиазоло[4,5-с]пиридиний-5-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат.

ИК-спектр (KBr): 1772 см⁻¹ β-лактам;

УФ-спектр (EtOH): λ_{макс} 230, ε 46500; M⁺ теория 559; найдено 560.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆): сигналы при δ 10,15 (с, 1H); 9,35 (д, 1H); 8,8 (д, 1H); 5,6 (м, 1H); 5,0 (д, 1H); 3,8 (с, 3H); 3,3 (кв, 2H); 1,4 (т, 3H).

Пример 15. Син-7-[2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетида]-3-(2-аминотиазоло[5,4-в]пиридиний-4-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат. Выход 100%.

УФ-спектр (EtOH) λ_{макс} 250, ε 25633.

Анализ рассчитанный для C₂₀H₁₆N₈O₅S₃, в %:

Теория: С 43,95; Н 3,32; N 20,50; S 17,60.

Найдено: С 42,07; Н 3,80; N 17,84; S 15,71.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆): сигналы при δ 9,5 (д, 1H); 8,75 (м, 3H); 8,1 (д, 1H); 7,73 (м, 1H); 5,6 (м, 1H); 5,0 (д, 1H); 3,8 (с, 3H).

Титрование (66% диметилформамида в воде объем/объем) рК_а при 4,0; 7,4; 10,7.

Пример 16. Син-7-[2-(2-аминотиазоло-4-ил)-2-метоксииминоацетида]-3-(2-метилтиазоло[5,4-с]пиридин-5-илметил)-3-цефем-4-карбоксилат.

УФ-спектр: λ_{макс} 258 нм, ε 20563.

ИК-спектр (KBr): 1774 см⁻¹ (β-лактам).

M⁺: по теории 546, найдено 546.

3-Бициклические пиридинийметильные цефалоспорины согласно предлагаемому изобретению являются полезными антибиотическими веществами. Соединения проявляют высокую антибакте-

риальную активность против обширного многообразия грам-положительных и грам-отрицательных бацилл. Соединения особенно эффективны против заболеваний, вызванных *Streptococci*, *H. influenza*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella* и *Serratia*.

Антибактериальную активность нескольких показательных соединений по изобретению оценивали в стандартных разбавительных испытаниях на агаре *in vitro*. В таблице представлены типичные минимальные ингибиторные концентрации (MIC) в мкг/мл для соединений при оценке их активности против нескольких грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов. Для сравнения приведена активность известного соединения, цефтазидима (ceftazidime).

Благодаря своей высокой антибактериальной активности, соединения являются особенно привлекательными средствами для лечения ряда заболеваний бактериального происхождения. Количество активного антибиотика, которое нужно ввести для лечения, будет изменяться в зависимости от конкретного выбранного соединения, тяжести заболевания, от которого лечат или от которого хотят уберечь, от индивидуального курса лечения и от родственных факторов, обычно встречающихся при лечении. Однако обычно соединения вводят в дозе примерно 0,5-50 мг/кг живого веса, а более предпочтительно при дозе примерно 1-10 мг/кг. Такие количества можно вводить раз в день или чаще, как это необходимо для лечения конкретного заболевания или конкретного больного. Типичная ежедневная доза для среднего взрослого человека будет составлять 200-500 мг в день.

Антибиотические соединения согласно предлагаемому изобретению являются особенно активными при парентеральном введении, но их можно приготовить для любого нужного способа введения. Препараты для введения могут содержать примерно 0,1-95% по весу активного цефалоспоринового антибиотика по изобретению в смеси с фармацевтически допустимым носителем, разбавителем или наполнителем для него. Типичные препараты могут содержать 10-60% по весу активного ингредиента и более предпочтительно 20-50%.

Для удобного орального введения соединения можно смешать с любым числом разбавителей, наполнителей или носителей, используемых для оральных препаратов и отформовать в таблетки, пилюли, лепешки или инкапсулировать в желатиновые капсулы. Обычно используемые типичные носители, разбавители и наполнители включают картофельный крахмал, кукурузный крахмал, сахарозу, декстрозу, микрокристаллическую целлюлозу, дикальцийфосфат, альгининовую кислоту, аравийскую камедь, смазочные вещества, такие, как стеарат магния, связующие вещества - трагакант или желатин, и вещества, придающие запах, такие, как мятное масло, вишневую или земляничную отдушку или винтергеновое масло. Соединения можно также приготовить в виде сиропов или элексиров, используя обычные разбавители, такие, как жирное масло, метил- или пропилпарааминобензойные кислоты, подходящие красители и вкусовые вещества. Соединения можно также приготовить в виде ротовой пломбы, лепешки или другого подходящего устройства для продолжительного контролируемого поступления активного ингредиента в течение длительного времени.

Для внутривенного, внутримышечного или для подкожного введения композиции обычно содержат 0,1-20,0% активного ингредиента. Типичные наполнители, разбавители и носители для парентеральных составов включают изотонический солевой раствор, разбавленную водную декстрозу (например, 5%), многоатомные алифатические спирты или их смеси, например глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. Парентеральные растворы также могут содержать консерванты, такие, как феноловый спирт, метил- и пропилпарааминобензойные кислоты и тимерозал. Если нужно, то можно также использовать 0,05-0,20% по весу противокислителя, такого, как метабисульфит натрия или бисульфит натрия. Для внутривенного использования в предпочтительных препаратах можно использовать первоначальную концентрацию 0,05-0,25 мг/мл активного ингредиента, а для внутримышечного введения предпочтительная концентрация активного ингредиента составляет 0,25-0,50 мг/мл.

Примеры типичных фармацевтических препаратов могут включать следующие препараты.

Пр и м е р 17. Препарат для внутривенного использования:

Ингредиент	Количество
Соединение примера 2	1,0 г
0,9%-ный солевой раствор	100 мл

Внутривенный раствор можно готовить, например с единичной дозой антибиотика в пластиковом мешке или в аналогичном контейнере и добавить разбавитель в контейнер перед вливанием.

Пр и м е р 18. Препарат оральной суспензии:

Ингредиент	Количество
Соединение примера 8	500 мг
Раствор сорбита (70% согласно добавлению к фармакопее (США))	40 мл
Бензоат натрия	150 мг
Сахарин	10 мг
Вишневая эссенция	50 мг
Дистиллированная вода в количестве до	100 мл

Раствор сорбита добавляют к 40 мл дистиллированной воды и в нем суспендируют цефалоспорины. Добавляют и растворяют сахарин, бензоат натрия и эссенцию. Объем раствора доводят до 100 мл путем добавления дистиллированной воды. Каждый миллилитр сиропа содержит 5 мг цефалоспоринового антибиотика. Этот оральный препарат идеально приспособлен для педиатрического использования.

Пр и м е р 19. Получение капсулы весом 250 мг:

Ингредиент	Количество
------------	------------

в форме син-изомеров,

где R_1 - алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, возможно замещенную карбоксильной группой;

R_2 - водород, аминогруппа, алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, фенильная или 2-тиенильная группа;

Соединение примера 10

Лактоза	250 мг
Кукурузный крахмал	150 мг
	100 мг
	500 мг

Ингредиенты смешивают до однородности и заключают в желатиновые капсулы. Такие капсулы можно вводить орально при норме приема примерно одна капсула ежедневно для лечения бактериальных инфекций верхних дыхательных путей, включая фарингиты и тонзиллиты.

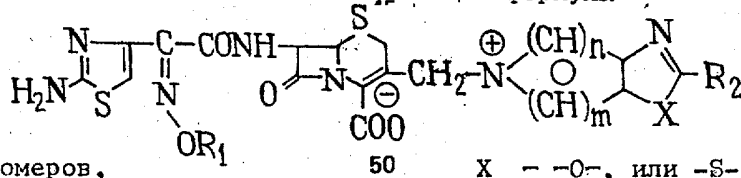
Пр и м е р 20. Получение парентерального раствора.

В растворе 700 мл пропиленгликоля и 200 мл дистиллированной воды для инъекций растворили 20,0 г соединения по примеру 1 в виде хлористоводородной соли. Величину pH раствора довели до 5,5 с помощью хлористоводородной кислоты, а объем довели до 1000 мл с помощью дистиллированной воды. Препарат стерилизовали, залили в 5,0 мл ампулы, каждая из которых содержала 2,0 мл (что означало 40 мг активного ингредиента) и запаляли в атмосфере азота.

Кроме того, предлагаемые соединения можно вводить ректально, например в соответствующим образом приготовленном суппозитории. Фармацевтически допустимые препараты суппозитория можно приготовить вместе с антибиотическим соединением и с композицией для суппозитория, с такой, как масло какао, гидрогенизованные жиры, глицериды или полиэтиленгликоли.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

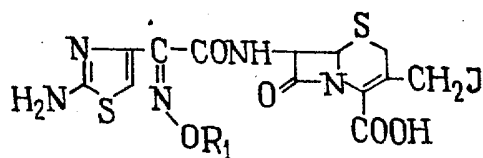
Способ получения цефалоспоринов общей формулы



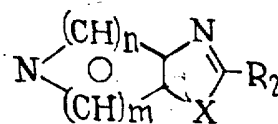
X - $-O-$, или $-S-$, или $-N-$, где R_3 - водород или алкильная группа, содержащая от 1 до 4 атомов углерода;

m и n - целое число, равное 0, 1, 2 или 3, причем сумма $m+n$ равна 3,

отличающийся тем, что соединение общей формулы II



5



где R_2 , X , m и n имеют указанные значения,

в форме син-изомера, где R_1 имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы

в среде инертного органического растворителя в присутствии N -метил- N -триметилсилилтрифторацетамида при комнатной температуре.

Организм	Штамм	Цефта- зидим	Соединение примерам, №						
			1	2	3	4	5	6	7
Staph. aureus	XI.I	8	8	1	1	1	2	2	2
	Y41	32	32	8	4	8	8	16	16
	X400	128	128	64	64	64	32	32	128
	SL3E	32	32	8	4	8	8	8	16
Staph. epi	EP11	16	32	4	2	2	4	2	4
	222	16	16	1	1	1	1	1	2
Strep. A	C203	0,125	0,06	<0,008	<0,008	0,15	<0,008	<0,008	0,015
Strep. PN	PARK	0,125	0,06	<0,008	<0,008	0,15	<0,008	<0,008	-
Strep. D	X66	>128	>128	128	>128	>128	>128	>128	>128
	9960	16	16	2	4	2	8	4	4
H. influ.	C.L.	0,125	0,03	0,015	0,06	0,06	0,015	0,06	0,06
	76	0,125	0,06	0,015	0,06	0,06	0,015	-	0,03
E. coli	N10	0,25	0,5	0,015	0,06	0,03	0,03	0,03	0,03
	EC14	0,125	0,125	<0,008	<0,008	>0,008	<0,008	<0,008	0,015
	TEM	0,125	0,125	<0,008	<0,008	0,015	<0,008	<0,008	0,015
Klebsiella	X26	0,06	0,125	<0,008	<0,008	0,015	<0,008	<0,008	0,015
	KAE	0,5	1,0	4	4	4	2	2	2
	X68	0,125	0,125	0,008	0,03	0,015	0,015	0,03	0,03
Enterobacter aerogenes	C32	0,25	1,0	0,03	0,06	0,03	0,03	0,03	
	cloacae	EB5	0,125	0,25	0,06	0,06	0,03	0,06	0,03
Salmonella	X514	0,125	0,5	<0,008	<0,008	0,05	<0,008	0,03	
Pseudomonas	X528	2	8	1,0	1	1	2	4	
	X239	2	2	2	2	2	2	4	
Serratia	X99	0,25	0,5	0,015	0,06	0,06	0,03	0,03	

Организм	Соединение по примерам, №							
	8	9	10	11	12	13	14	15
Staph. aureus	2	2		0,5	1	1	1	
	8	8	4	8	2	8	4	2
	32	32	32	32	2	32	32	32
	8	8	4	8	8	8	4	4
Staph. epi	4	4	2	4	2	2	2	2
	2	2	1	1	—	1	1	16
Strep. A	<0,008	<0,008	0,015	0,015	0,015	0,015	<0,008	0,015
Strep. PN	<0,008	<0,008	0,015	0,015	0,015	<0,008	<0,008	—
Strep. D	>128	>128	>128	>128	128	>128	>128	128
	4	4	16	8	4	8	4	8
H. influ.	0,25	0,5	0,06	0,125	0,06	0,03	0,06	0,06
	—	—	0,125	0,06	0,06	0,03	0,015	0,06
E. coli	1	1	0,125	0,06	0,03	0,03	0,03	0,03
	0,25	0,125	0,06	0,03	0,015	0,015	0,015	0,06
	0,03	0,06	0,03	0,03	0,03	0,015	0,015	0,03
Klebsiella	0,015	0,015	0,03	0,015	0,015	0,015	<0,008	0,03
	4	2	4	4	4	2	2	—
	0,5	0,5	0,06	0,06	0,03	0,03	0,03	4
Enterobacter aerogenes	0,5	0,5	0,125	0,06	0,03	0,03	0,06	0,03
cloacae	0,5	0,5	0,25	0,125	0,06	0,06	0,06	0,06
Salmonella	0,5	0,5	0,06	0,03	0,03	0,06	0,06	0,03
Pseudomonas	64	64	4	4	1	2	4	1
	64	64	2	2	2	8	4	2
Serratia	0,5	1,0	0,125	0,125	0,06	0,06	0,06	0,06

Редактор Ю.Середа

Составитель З.Латыпова
Техред М.Ходанич

Корректор А.Обручар

Заказ 6166/57

Тираж 372

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

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

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4