



## BREVET DE INVENȚIE

(12)

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată  
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: 94-01960

(61) Perfecționare la brevet:  
Nr.

(22) Data de depozit: 07.12.1994

(62) Divizată din cererea:  
Nr.

(30) Prioritate: 21.03.1994-KR-94-5658

(86) Cerere internațională PCT:  
Nr.

(41) Data publicării cererii:

BOPI nr.

(87) Publicare internațională:  
Nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:  
30.12.1996 BOPI nr. 12/1996

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
US 4971962

(45) Data eliberării și publicării brevetului:  
BOPI nr.

(71) Solicitant: (73)

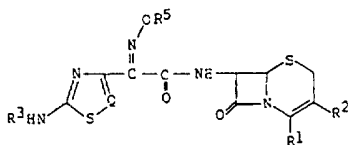
(73) Titular: LUCKY LTD., Seoul, KR

(72) Inventatori: Sung Kyum Kim, Seong Nyeon Kim, Woo Hyun Kim, Daejeon, KR

(74) Mandatar: AGV - Agenție de Proprietate Industrială S.R.L., București, RO

### (54) Procedeu pentru prepararea unor derivați de cefalosporină

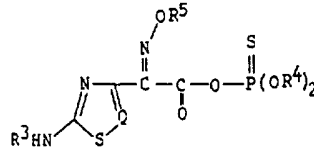
(57) **Rezumat:** Invenția se referă la un procedeu pentru prepararea unor derivați de cefalosporină având formula generală structurală I



(I)

în care R<sup>1</sup> reprezintă o grupă carboxil sau o grupă carboxil protejată, care poate forma sarea -COO<sup>-</sup>M<sup>+</sup> cu un ion de metal alcalin (M<sup>+</sup>) cum este sodiul, sau poate reprezenta -COO<sup>-</sup> când R<sup>2</sup> are un substituent care are o sarcină electrică pozitivă, ca piridiniu, pirimidiniu sau tiazolin, R<sup>2</sup> reprezintă hidrogen, aciloximetil, metil-heterociclu, sau un radical tiometil-heterociclu, fiecare din aceștia putând fi substituit cu substituenți adecvați, R<sup>3</sup> reprezintă hidrogen sau o grupă protectoare pentru grupa amino, R<sup>5</sup> reprezintă hidrogen, alchil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sau -C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)COOR<sup>c</sup>, în care R<sup>a</sup> și R<sup>b</sup> sunt identici

sau diferiți și reprezintă hidrogen sau alchil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sau împreună cu atomul de carbon la care sunt legați formează o grupă cicloalchil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, iar R<sup>c</sup> este hidrogen sau o grupă protectoare pentru radicalul carboxil și Q reprezintă N sau CH, prin reacția de acilare a unui derivat de 7-ACA care conține substituții R<sup>1</sup> și R<sup>2</sup> cu un tiofosfat reactiv al acidului tia(dia)zolacetic cu formula generală structurală II:



(II)

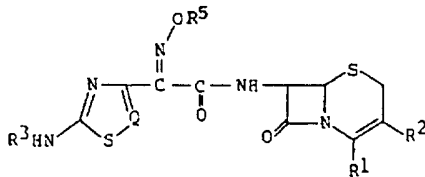
în care R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> și Q au semnificațiile de mai sus și R<sup>4</sup> reprezintă un radical alchil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sau fenil, sau împreună cu atomul de oxigen sau de fosfor la care este legat poate forma un inel heterociclic cu 5 sau 6 membri, reacția având loc în prezența unui solvent și a unei baze, la temperatura de 0°...30°C.

Revendicări: 4

RO 111682 B1



Prezenta invenție se referă la un procedeu pentru prepararea unor derivați de cefalosporină cu formula generală structurală I:



în care  $R^1$  reprezintă o grupă carboxil (I) sau o grupă carboxil protejată, care poate forma sarea  $-COO^{(j)}M^{(k)}$  cu un ion de metal alcalin  $M^{(k)}$  sau poate reprezenta  $-COO^{(j)}$ , când  $R^2$  are un substituent care are o sarcină electrică pozitivă,  $R^2$  reprezintă un atom de hidrogen, un radical aciloximetil, metil legat de un heterociclu, sau un radical tiometil legat de un heterociclu, fiecare din aceștia putând fi substituit cu substituenți adecvați,  $R^3$  reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă protectoare pentru grupa amino,  $R^5$  reprezintă un atom de hidrogen, un radical alchil  $C_1-C_4$  sau  $-C(R^a)(R^b)COOR^c$  în care  $R^a$  și  $R^b$  sunt identici sau diferiți și reprezintă un atom de hidrogen sau un radical alchil  $C_1-C_4$ , sau  $R^a$  și  $R^b$  împreună cu atomul de carbon la care sunt legați pot forma o grupă cicloalchil  $C_3-C_7$ , iar  $R^c$  este un atom de hidrogen sau o grupă protectoare pentru radicalul carboxil și Q reprezintă N sau CH, compuși care sunt utilizați ca antibiotice.

Se cunosc numeroase procedee de preparare a antibioticelor  $\beta$ -lactamice atât din publicațiile de specialitate, cât și din descrierile brevetelor de invenție. În general, ele constau în introducerea de substituenți sau înlocuirea unor substituenți cu alții pe nucleul de bază al cefalosporinelor. Cel mai obișnuit mod de preparare de cefalosporine este acilarea grupei amino a 7-ACA cu acizi, săruri ale lor, sau derivați reactivi ai lor.

Astfel, în **US 4.971.962** se prezintă un procedeu de preparare a unor cefalosporine foarte asemănătoare cu cele cu formula generală I de mai sus, în care  $R^1$  și  $R^3$  au aceleași semnificații,  $R^2$  este o grupă acetoximetil, 1-piridinimetil, 1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil, semni-

ficații existente între cele ale lui  $R^2$  de mai sus, Q are numai semnificația CH, iar  $R^5$  este o grupă furfuril. Procedeu constă în acilarea grupei 7-amino a cefalosporinei ce are substituenții  $R^2$  și  $R^3$  cu o sare, de exemplu de sodiu, a unui acid 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(furfuri-oxiimino)-acetic.

Un alt procedeu cunoscut de acilare a grupei 7-amino este prezentat în cererea de brevet **EP 400.805** privind prepararea unor tiadiazoliltiometil-cefalosporine antibiotice. Se tratează un ester al acidului 7-amino-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilic cu un derivat de acid 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-benziloxiimino-acetic substituit adecvat, în prezența piridinei și a oxiclururii de fosfor, în mediu de solvent organic de exemplu diclormetan, sub agitare și sub răcire la  $0^\circ \dots 5^\circ C$ .

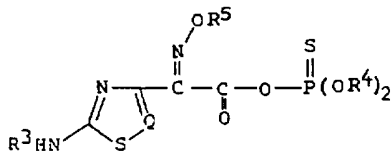
Ca derivați reactivi ai acidului 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-imino substituit-acetic necesar pentru prepararea compușilor cu formula generală I sunt cunoscuți, din metodele descrise până în prezent, clorurile acide, esterii reactivi, amidele reactive, anhidridele acide mixte. Însă, derivații reactivi sub formă de clorură acidă sau de anhidridă acidă mixtă se prepară în condiții de reacție stricte și în continuare sunt instabili, astfel că trebuie folosiți in situ pentru reacția de acilare, fără a fi izolați. Acesta poate fi principalul motiv al formării coprodușilor. Esterii reactivi și amidele reactive au, de asemenea, dezavantaje prin faptul că se prepară cu randamente mici, reactivitatea lor este scăzută și deci necesită timp de reacție lung, iar coprodușii de reacție, de exemplu, un hidroxi-derivat cum este 2-mercaptobenzotiazolul, se îndepărtează cu greu.

Astfel, se constată necesitatea găsirii unui procedeu care să poată rezolva problemele legate de derivații reactivi cunoscuți care au fost prezentați mai sus. Este deci necesară mărirea reactivității și a stabilității compusului reactiv care urmează să facă acilarea grupei 7-amino din 7-ACA.

Procedeu conform invenției con-

3

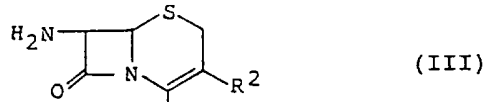
stă în aceea că un derivat reactiv de tiofosfat al acidului tia[di]zolacetic cu formula generală II:



(II)

în care R³, R⁵ și Q au semnificațiile de mai sus și R⁴ reprezintă un radical alchil C₁-C₄ sau fenil, sau împreună cu atomul de oxigen sau de fosfor la care este legat poate forma un inel heterociclic cu 5 sau 6 membri, se supune reacției de acilare cu un derivat 7-ACA având formula generală structurală III:

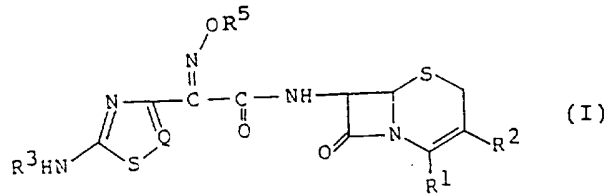
4



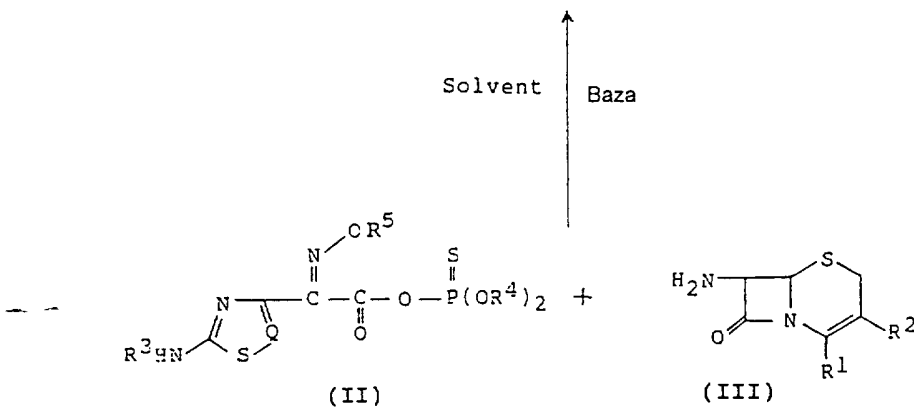
(III)

în care R¹ și R² au semnificațiile de mai sus, în prezența unui solvent și a unei baze, la temperatura de 0°...30°C.

Deci procedeul conform prezentei invenții constă în prepararea derivaților conform cu formula generală I de mai sus, care constă în aceea că un derivat reactiv tiofosfat de acid tia[di]zolacetic cu formula generală II se acilează cu un derivat de 7-ACA cu formula generală III în prezența unui solvent și a unei baze, conform următoarei scheme de reacție:



(I)



(II)

(III)

În termenul "aciloximetil" utilizat în descrierea prezentei invenții, definiția "acil" reprezintă orice grupă acil cunoscută în mod obișnuit în domeniul beta-lactamei cum ar fi carbamoil, grupe acil alifatic, grupe acil având cicluri aromatice sau heterocicli, etc. Ca exemple preferate de grupe acil pot fi grupele alcanoil C₁-C₄ ca formil, acetyl, propionil, butiril, etc. în special alcanoil C₁-C₂.

În termenii "metil legat de un heterociclu" și "tiometil legat de un heterociclu", definiția "heterociclu" poate reprezenta un monociclu saturat sau nesaturat cu 3 până la 7 membri care con-

ține cel puțin un heteroatom ales dintre atomii de azot, oxigen și sulf în ciclu, sau un policiclu care este format prin fuziunea a două sau mai multe cicluri așa cum s-a definit mai sus. Exemple caracteristice pentru acești heterocicli sunt pirolidinil, imidazolinil, piperidino, piperazinil, morfolino, tiazolidinil, pirolil, pirolinil, imidazolil, pirazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazolil (de exemplu 4H-1,2,4-triazolil, etc.), oxazolil, izoxazolil, oxadiazolil (de exemplu 1,2,4-oxadiazolil, etc.), tiazolil, tiazolinil, tiadiazolil (de exemplu 1,2,4-tiadiazolil), tienil, indolil, izoindolil, indolinil, benzotriazolil,

tetrazolopiridil, chinolil, izochinolil, benzo-  
xazolil, benzotiazolil, etc. substituenți  
care pot avea o sarcină pozitivă în ciclu,  
dacă este posibil, ca la piridiniu, piri-  
midiniu, tiazoliu, etc., și pot fi substituiți  
cu 1...4 substituenți adecvați. În acest  
caz, exemplele preferate de substituenți  
corespunzători pot cuprinde alchil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
(de exemplu metil, etil, propil, izopropil,  
t-butil etc.), alchenil C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> (de exemplu  
etenil, 1-propenil, alil, 1,3-butadienil  
etc.), alchinil C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> (de exemplu etinil, 1-  
sau 2-propinil etc.), cicloalchil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> (de  
exemplu ciclopropil, ciclopentil etc.),  
halogen (de exemplu clor, fluor, iod etc.),  
amino substituit sau nesubstituit (de  
exemplu amino, metilamino, etilamino,  
N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino etc.),  
fenil care este nesubstituit sau substituit  
cu hidroxi etc.

Procedeul conform prezentei invenții, așa cum este prezentat în schema de reacție de mai sus, este caracterizat prin utilizarea derivatului de tiofosfat reactiv cu formula generală II care are reactivitatea și stabilitatea corespunzătoare pentru un derivat de acid organic reactiv și, de aceea, poate fi aplicat pe scară largă la sinteza compușilor de cefalosporină cunoscuți în prezent care au o grupă 2-(amino-tia(dia)-zolil)-2-metoxiiminoacetamido în poziția 7 a nucleului cefem.

În reacția conform procedurii din prezenta invenție, derivatul tiofosfat de acid organic reactiv cu formula generală II se întrebuițează avantajos într-o cantitate puțin în exces în raport cu compusul cu formula generală III pentru finalizarea reacției. În general, derivatul tiofosfat de acid organic reactiv cu formula generală II poate fi utilizat într-o cantitate de 1,0 până la 1,5 echivalenți în greutate față de compusul cu formula generală III. Însă, dacă se ține cont atât de terminarea reacției cât și de economie, derivatul tiofosfat reactiv cu formula generală II este utilizat de preferință într-o cantitate de 1,0 până la 1,2 echivalenți în greutate față de compusul cu formula generală III.

În calitate de bază în reacția din

procedeul conform invenției se pot utiliza de preferință atât o bază anorganică, cât și o bază organică. În acest scop, baza anorganică care se poate întrebuița, poate fi reprezentată de carbonați și bicarbonați ai unui metal alcalino-pământos cum ar fi carbonatul acid de sodiu, carbonatul de sodiu, carbonatul acid de potasiu, carbonatul de potasiu, etc. Ca bază organică se poate utiliza o amină terțiară cum ar fi trietilamina, tri-n-butilamina, diizopropil-etilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, etc. Printre aceste baze cele mai preferate pot fi carbonatul acid de sodiu, trietilamina, tri-n-butilamina și altele.

Deși cantitatea de bază, utilizată, poate să varieze în funcție de natura substituentului R<sup>2</sup>, baza se utilizează în general într-o cantitate de 1,5 până la 3,5 echivalenți în greutate, de preferință de 2,0 până la 3,0 echivalenți în greutate în raport cu compusul cu formula generală III.

În calitate de solvent în reacția din prezenta invenție se poate utiliza individual orice solvent polar sau nepolar cum ar fi diclormetanul, dicloretanul, cloroformul, tetraclorura de carbon, toluenul, xilenul, acetonitrilul, acetatul de etil, dioxanul, tetrahidrofuranul, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, alcoolii cum sunt alcoolul metilic, alcoolul etilic sau alcoolul izopropilic, apa, etc. Însă se poate utiliza cu eficiență și un solvent mixt compus din doi sau mai mulți solvenți selectați din cei menționați mai sus, de exemplu amestec de solvenți alcool-apă, în special amestecul de alcool etilic-apă, pentru a optimiza reactivitatea și separarea produsului de reacție.

Deși cantitatea de solvent utilizată nu este critică, în general solventul se folosește într-o cantitate de 8 până la 50 ml, de preferință de 10 până la 30 ml, raportată la 10 mmoli de materie primă.

Temperatura de reacție în procedeul din prezenta invenție nu trebuie să aibă restricții, cu excepția cazului când temperatura aleasă afectează negativ

reacția conform invenției. Totuși, în general, reacția poate să se termine în decurs de 2 până la 6 h, la o temperatură de 0 până la 30°C, în special, în domeniul temperaturii camerei de 20 până la 25°C, pentru a se termina prepararea compusului dorit.

În schema de reacție de mai sus, când R<sup>3</sup> reprezintă o grupă protectoare a grupei amino, dacă se dorește, compusul acil rezultat din reacție poate fi supus la reacția de deprotejare pentru a îndepărta grupa protectoare și a obține compusul dorit cu formula I în care R<sup>3</sup> reprezintă hidrogen.

Ca exemple caracteristice de compuși care se pot prepara conform cu procedeul din prezenta invenție pot fi următorii:

acid/3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino/-acetamido-3-cefem-4-carboxilic (cefotaxim); acid 7-{{2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-metoxiimino/-acetamido}-3-/2,5-dihidro-6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il)tiometil/-3-cefem-4-carboxilic (ceftriaxonă); acidul 7-{{α-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-metoxiimino/-acetamido}-3-/1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil/-cefem-4-carboxilic (cefmenoximă); acidul 7-/2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido/-3-cefem-4-carboxilic(ceftizoximă); 7-{{2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-metoxiimino/-acetamido}-3-(2,3-diciclopentenpiridiniumetil)-3-cefem-4-carboxilat (cefpiromă); 7-{{2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino/-acetamido}-3-(1-metilpirolidiniumetil)-3-cefem-4-carboxilat (cefepimă); 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino} acetamido}-3-(4,6-diamino-1,1-dimetilpirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-1,2,4-tiazol-3-il)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(4,6-diamino-1-metilpirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-1,2,4-tiazol-3-il)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(4,6-diamino-1-etilpirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino/-acetamido}-3-(1,4,6-triaminopirimidiniu-2-il)tiometil-3-

cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(4,6-diamino-1,5-dimetilpirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(2,6-diamino-1-metilpirimidiniu-4-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(2,6-diamino-1-etilpirimidiniu-4-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(2,6-diamino-3-etilpirimidiniu-4-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(2,6-diamino-3-metilpirimidiniu-4-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(4,5,6-triamino-1-metilpirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(4-amino-1-metilpirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(4-amino-1-metilpirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(4-amino-1-metilpirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(4-amino-1-carboximetilpirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(4-amino-1-aminopirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(1,4,5-triaminopirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(4-amino-1-metil-6-(N,N-dimetil)amino-pirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(1,4,5,6-tetraaminopirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(1,4-diamino-5-metilpirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(1,4-diamino-5-etilpirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-{{(Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino}acetamido}-3-(1,4-diamino-6-(N-

metil)aminopirimidiniu-2-il)tiometil-3-  
 cefem-4-carboxilat; 7-(((Z)-2-(2-amino-4-  
 tiazolil)-2-metoxiimino)acetamido)-3-(1,4-  
 diamino-5-metil-6-(N-metil)amino-  
 pirimidiniu-2-il)tiometil-3-cefem-4-  
 carboxilat; 7-(((Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-  
 metoxiimino)acetamido)-3-(3,4-diamino-  
 3,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidiniu-2-  
 il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-(((Z)-2-  
 (2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino)ace-  
 tamido)-3-(2-amino-1-metil-1,5,6,7-  
 tetrahidrociclopentapirimidiniu-4-  
 il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-(((Z)-2-  
 (2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino)ace-  
 tamido)-3-(1,2-diamino-1,5,6,7-  
 tetrahidrociclopentapirimidiniu-4-  
 il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; 7-(((Z)-2-  
 (2-amino-4-tiazolil)-2-amino-4-tiazolil)-2-  
 metoxiimino)acetamido)-3-(7-amino-1-  
 metil[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidiniu-5-  
 il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat; sau 7-  
 (((Z)-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-  
 metoxiimino)acetamido)-3-(1-metil[1,3]  
 imidazo[1,2-c]pirimidiniu-5-  
 il)tiometil-3-cefem-4-carboxilat.

Derivatul de tiofosfat al acidului  
 organic reactiv cu formula generală II  
 are o bună solubilitate într-un solvent  
 organic polar sau nepolar și de ase-  
 menea are o bună stabilitate astfel că nu  
 poate fi descompus în acidul organic IV  
 chiar și atunci când derivatul de tiofosfat  
 al acidului organic reactiv dizolvat într-un  
 asemenea solvent este spălat cu apă  
 acidă, bazică sau neutră. Mai mult,  
 decât atât, când derivatul reactiv de  
 tiofosfat al acidului organic cu formula  
 generală II este utilizat în reacția de  
 acilare cu grupa amino a nucleului β-  
 lactamic, această reacție poate fi efec-  
 tuată ușor chiar în condiții blânde și  
 derivatul de acid tiofosforic obținut drept  
 coprodus este prezent în stratul apos în  
 stare dizolvată și de aceea poate fi  
 îndepărtat ușor.

De asemenea, în reacția conform  
 procedurii prezentei invenții, deși com-  
 pusul cu formula generală II poate fi  
 supus reacției de acilare după ce grupa  
 R<sup>3</sup> este protejată cu o grupă amino  
 protectoare, totuși reacția de acilare  
 poate fi efectuată și cu compusul cu

formula generală II care nu are grupa  
 amino protejată fără nici o restricție. Ca  
 urmare, atunci când procedeul conform  
 cu prezenta invenție se aplică la pre-  
 pararea compușilor cu formula generală  
 I pe scară industrială, există un mare  
 avantaj că antibioticele β-lactamice finale  
 pot fi sintetizate cu ușurință cu un ran-  
 dament mare și o puritate mare.

Invenția de față prezintă avantajul  
 obținerii unui antibiotic de puritate mă-  
 rită, cu un randament mărit.

Se dau, în continuare, exemple de  
 realizare a invenției.

**Exemplul 1.** *Sinteza acidului 3-  
 acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-  
 metoxiimino]-acetamido-3-cefem-4-  
 carboxilic (cefotaximă).*

Într-un balon rotund de 1 l, se  
 adaugă succesiv peste 200 ml apă  
 distilată și 200 ml tetrahidrofuran,  
 54,46 g acid 7-aminocefalosporanic și  
 77,74 g (Z)-(2-aminotiazol-4-il)-metoxiimi-  
 noacetat de dietiltiofosforil sub agitare.  
 După adăugarea a 74,15 g tri-n-butil-  
 amină amestecul de reacție se agită  
 timp de 3 ore, menținând în acest timp  
 temperatura la 20 până la 25°C și apoi  
 se extrage cu 453 g soluție apoasă 12%  
 de carbonat de sodiu și cu 100 ml  
 acetat de etil pentru a îndepărta stratul  
 organic. Stratul apos separat se extrage  
 din nou cu 100 ml acetat de etil (100  
 ml) pentru a îndepărta stratul organic.  
 Apoi stratul apos se neutralizează cu  
 soluție apoasă 20% de acid sulfuric până  
 la pH=6. La soluția apoasă neutralizată  
 se adaugă 10 g cărbune activ și apoi  
 amestecul se agită timp de 30 minute și  
 se filtrează. Filtratul se saturează cu  
 clorură de sodiu. Soluția apoasă satu-  
 rată se aduce la pH=4 prin adăugarea  
 de soluție apoasă 20% de acid sulfuric.  
 După adăugarea cantității mici de com-  
 pus din titlu, amestecul este adus la  
 pH=2,5 prin adăugarea încă a unei  
 cantități de soluție apoasă 20% de acid  
 sulfuric. Cristalele se precipită în întregi-  
 me, se filtrează, se spală cu apă și apoi  
 se usucă pentru a obține 83,8 g  
 (randament 92%) compus din titlu sub  
 formă de solid galben pal.

Puritatea determinată prin HPLC: 98,5%

**Exemplul 2.** *Sinteza acidului 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino]acetamido-3-cefem-4-carboxilic (cefotaximă)*

Într-un balon rotund de 1 l se introduc 200 ml apă distilată 54,46 g acid 7-aminocefalosporanic și 33,6 g carbonat acid de sodiu și apoi se lasă să se dizolve complet prin agitare la temperatura camerei. La această soluție de reacție se adaugă 200 ml tetrahidrofuran și 77,74 g (Z)-(2-aminotiazol-4-il)-metoxiiminoacetat de dietiltiofosforil și amestecul se agită timp de 5 h la temperatura de 20 până la 25°C. Soluția de reacție se extrage cu 100 ml acetat de etil pentru a îndepărta stratul organic și stratul apos separat se extrage cu 100 ml acetat de etil din nou și pe urmă se neutralizează la pH=6 prin adăugarea de soluție apoasă 20% de acid sulfuric. La soluția apoasă neutralizată se adaugă 10 g cărbune activ și apoi amestecul se agită timp de 30 minute și se filtrează. Filtratul se saturează cu clorură de sodiu. Această soluție saturată se aduce la pH=4 prin adăugare de soluție apoasă 20% de acid sulfuric. După adăugarea cantității mici de compus din titlu, amestecul se aduce din nou la pH=2,5 cu încă o adăugare de soluție apoasă 20% de acid sulfuric. După ce cristalele precipită complet, ele se filtrează, se spală cu apă și apoi se usucă pentru a obține 81,07 g (randament 89%) compus din titlu sub formă de solid galben pal. Puritatea prin HPLC: 98,6 %.

**Exemplul 3.** *Sinteza acidului 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino]acetamido-3-cefem-4-carboxilic (cefotaximă).*

Lucrând conform cu procedeul din exemplul 2, dar cu excepția faptului că se utilizează 40,48 g trietilamină în loc de carbonat acid de sodiu, se obțin 77,43 g (randament 85%) compus din titlu.

Puritate prin HPLC: 98,4%.

**Exemplul 4.** *Sinteza acidului 3-*

*acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino]acetamido-3-cefem-4-carboxilic (cefotaximă)*

Lucrând conform cu procedeul din exemplul 1, cu excepția faptului că se utilizează 100 ml N,N-dimetilacetamidă și 400 ml diclormetan în loc de apă distilată și tetrahidrofuran și 100 ml diclormetan în loc de acetat de etil ca solvent de extracție, se obțin 82,0 g (randament 90%), compus din titlu. Puritate prin HPLC: 98,6%.

**Exemplul 5.** *Sinteza acidului 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino]acetamido-3-cefem-4-carboxilic (cefotaximă).*

La 400 ml alcool etilic 95%, într-un balon rotund de 1 l, se adaugă succesiv 54,46 g acid 7-aminocefalosporanic și 77,74 g (Z)-(2-aminotiazol-4-il)-metoxiiminoacetat de dietiltiofosforil sub agitare. După adăugare 40,48 g trietilamină, amestecul de reacție se agită timp de 3 h, cu menținerea în acest timp a temperaturii la 20 până la 25°C și după aceea i se adaugă 31,25 g acid clorhidric concentrat diluat cu 200 ml alcool etilic 95%. Amestecul este agitat energic timp de aproximativ o oră pentru a precipita complet cristalele. Cristalele precipitate se filtrează, se spală cu apă și apoi se usucă pentru a obține 83,8 g (randament 92%) compus din titlu ca solid alb.

Puritatea prin HPLC: 98,6%.

**Exemplul 6.** *Sinteza acidului 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino]acetamido-3-cefem-4-carboxilic (cefotaximă)*

Lucrând la fel ca în procedeul din exemplul 5, dar cu excepția faptului că se utilizează 100 ml apă distilată și 400 ml alcool izopropilic (400 ml) în loc de alcool etilic, se obțin 82,0 g (randament 90%) compus din titlu.

Puritate prin HPLC: 98,4 %.

**Exemplul 7.** *Sinteza acidului 7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-metoxiimino]acetamido]-3-[[2,5-dihidro-6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il]-tiometil]-3-cefem-4-carboxilic (ceftriaxonă)*

La 200 ml apă distilată și 200 ml tetrahidrofuran într-un balon rotund de 1 l se adaugă succesiv 37,1 g acid 7-amino-3-[[2,5-dihidro-6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il]-tiometil]-3-cefem-4-carboxilic 38,8g,(Z)-(2-aminotiazol-4-il) metoxiiminoacetat de dietiltiofosforil și 55,7 g tri-n-butilamină sub agitare. Această soluție de reacție se agită timp de 3 h menținând în acest timp temperatura la 20 până la 25°C și apoi i se adaugă 200 ml toluen pentru a îndepărta stratul organic. Stratul apos se aduce la pH=3 cu soluție apoasă 20% de acid sulfuric. Soluția conținând produsul precipitat se agită energic timp de o oră sub răcire cu gheață. Produsul obținut se filtrează, se spală cu apă și apoi se usucă pentru a obține 50,7 g (randament 91,5 %) compus din titlu. Puritate prin HPLC: 99,3%.

**Exemplul 8.** Sinteza acidului 7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-metoxiimino]-acetamido]-3-[[2,5-dihidro-6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il]-tiometil]-3-cefem-4-carboxilic (ceftriaxonă).

Într-un balon rotund de 1 l, peste 400 ml alcool etilic 95% se adaugă succesiv 37,1 g acid 7-amino-3-[[2,5-dihidro-6-hidroxi-2-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il]-tiometil]-3-cefem-4-carboxilic, 38,8 g (Z)-(2-aminotiazol-4-il)-metoxiiminoacetat de dietiltiofosforil și 30,36 g trietilamină sub agitare. Această soluție de reacție se agită timp de 3 h menținând în acest timp temperatura la 20 până la 25°C și apoi i se adaugă 26,04 g acid clorhidric concentrat diluat cu 200 ml alcool etilic 95%. Soluția care conține produsul precipitat se agită energic timp de o oră sub răcire cu gheață. Produsul rezultat se filtrează, se spală cu apă și apoi se usucă pentru a se obține 50,7 g (randament 91,5%) compus din titlu. Puritate prin HPLC: 99,3%.

**Exemplul 9.** Sinteza acidului 7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-metoxiimino]-acetamido]-3-[[1-metil-1H-tetrazol-5-il]-tiometil]-3-cefem-4-carboxilic (cefmenoximă).

Într-un balon rotund de 1 l se

adaugă la 100 ml apă distilată 32,8 g acid 7-amino-3-[[1-metil-1H-tetrazol-5-il]-tiometil]-3-cefem-4-carboxilic și 16,8 g carbonat acid de sodiu și amestecul se lasă să se dizolve complet sub agitare la temperatura camerei. Apoi i se adaugă 38,8 g (Z)-(2-aminotiazol-4-il)-metoxiiminoacetat de dietiltiofosforil dizolvat în 100 ml tetrahidrofuran și amestecul de reacție se agită la 20 până la 25°C timp de 5 ore. La soluția de reacție se adaugă acetat de etil (2 x 100 ml) pentru a separa stratul organic. Apoi stratul apos se aduce la pH=3,1 cu soluție apoasă 2N de acid clorhidric și se agită timp de o oră sub răcire cu gheață. Precipitatul rezultat se filtrează, se spală cu apă și apoi se usucă pentru a obține 46,3 g (randament 90,6%) compus din titlu. Puritatea prin HPLC: 99,4 %.

**Exemplul 10.** Sinteza acidului 7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-metoxiimino]-acetamido]-3-[[1-metil-1H-tetrazol-5-il]-tiometil]-3-cefem-4-carboxilic (cefmenoximă).

La 400 ml alcool etilic 95% aflat într-un balon rotund de 1 l se adaugă succesiv 32,8 g acid 7-amino-3-[[1-metil-1H-tetrazol-5-il]-tiometil]-3-cefem-4-carboxilic, 38,8 g (Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-metoxiiminoacetat de dietiltiofosforil și 20,24 g trietilamină sub agitare. Amestecul de reacție se agită apoi la 20 până la 25°C timp de 5 h și la acesta se adaugă 15,63 g acid clorhidric concentrat diluat cu 200 ml alcool etilic 95%. Amestecul de reacție se agită timp de o oră sub răcire cu gheață. Precipitatul rezultat se filtrează, se spală cu apă și apoi se usucă pentru a obține 46,3 g (randament 90,6%) compus din titlu.

Puritatea prin HPLC: 99,4%.

**Exemplul 11.** Sinteza acidului 7-[[2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)]-acetamido]-3-cefem-4-carboxilic (ceftizoximă).

Într-un balon rotund de 1 l se adaugă la 100 ml apă distilată, 20 g acid 7-amino-3-cefem-4-carboxilic și 16,8 g carbonat acid de sodiu și amestecul se lasă să se dizolve complet sub

agitare la temperatura camerei. Apoi la acesta se adaugă 38,8 g(Z)-2-(2-amino-  
 tiazol-4-il)-metoxiiminoacetat de dietil-  
 tiofosforil dizolvat în 100 ml tetra-  
 hidrofuran și amestecul de reacție se  
 5 agită la 20 până la 25°C timp de 5h. La  
 soluția de reacție se adaugă acetat de  
 etil (2 x 100 ml) pentru a separa stratul  
 organic. Apoi stratul apos se aduce la  
 pH=3 cu soluție apoasă 2N de acid  
 10 clorhidric și se agită timp de o oră sub  
 răcire cu gheață. Precipitatul rezultat se  
 filtrează, se spală cu apă și apoi se  
 usucă pentru a obține 35,8 g (ran-  
 dament 93,4%) compus din titlu.  
 Puritatea prin HPLC: 98,4%.

**Exemplul 12.** *Sinteza acidului 7-  
 {{{2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
 il)}}-acetamido}-3-cefem-4-carboxilic  
 (ceftizoximă)*

Într-un balon rotund de 1 l, la  
 400 ml alcool etilic 95% se adaugă suc-  
 cesiv 20 g acid 7-amino-3-cefem-4-  
 carboxilic, 38,8 g (Z)-2-(2-aminotiazol-4-  
 il)-metoxiiminoacetat de dietiltiofosforil și  
 20,24 trietilamină sub agitare. Ames-  
 tecul de reacție este apoi agitat la 20  
 până la 25°C timp de 5 h și peste  
 acesta se adaugă 15,63 g acid clor-  
 hidric concentrat diluat cu 200 ml alcool  
 30 etilic 95%. Amestecul de reacție se  
 agită timp de o oră sub răcire cu  
 gheață. Precipitatul rezultat se filtrează,  
 se spală cu apă și apoi se usucă pentru  
 a obține 35,8 g (randament 93,4%)  
 35 compus din titlu.  
 Puritatea prin HPLC: 98,45%.

**Exemplul 13.** *Sinteza sulfatului  
 de 7-[[2-(2-amino-4-tioazolil)-2-(Z)-me-  
 toxiimino]-acetamido]-3-(2,3-  
 40 ciclopentenopiridiniumetil)-3-cefem-4-  
 caboxilat(cefpiromă)*

Într-un balon rotund de 1 l, la  
 100 ml apă distilată și 100 ml tetra-  
 hidrofuran se adaugă succesiv 45,9  
 45 g, 7-amino-3-(2,3-ciclopentenopiridiniu-  
 metil)-3-cefem-4-carboxilat iodhidrat  
 38,8 g (Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-metoxiimi-  
 noacetat de dietiltiofosforil g) și 37,2 g  
 tri-*n*-butilamină sub agitare. Această  
 50 soluție de reacție se agită timp de 3 h,  
 perioadă în care se menține tempe-

ratura la 20 până la 25°C și apoi se  
 adaugă acetat de etil (2 x 100 ml) la  
 soluție pentru a îndepărta stratul or-  
 ganic. Stratul apos se aduce la pH=1,2  
 cu soluție apoasă 20% de acid sulfuric.  
 La această soluție se adaugă încet 300  
 ml alcool etilic în timp ce se menține  
 temperatura la 0 până la 5°C și apoi  
 amestecul se agită energic timp de o  
 oră. Precipitatul rezultat se filtrează, se  
 spală cu apă și apoi se usucă pentru a  
 obține 47,1 g (randament 76,9%) com-  
 pus din titlu.

Puritatea prin HPLC: 98,1%

**Exemplul 14.** *Sinteza sulfatului  
 de 7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-metoxi-  
 imino]-acetamido]-3-(2,3-ciclopen-  
 tenopiridiniumetil)-3-cefem-4-carboxi-  
 lat(cefpiromă)*

Într-un balon rotund de 1 l, la  
 400 ml alcool etilic 95% se adaugă  
 succesiv 45,9 g, 7-amino-3-(2,3-ciclo-  
 pentenopiridiniumetil)-3-cefem-4-  
 carboxilat iodhidrat 38,8 g (Z)-2-  
 aminotiazol-4-il)-metoxiiminoacetat de  
 dietiltiofosforil și 20,2 g trietilamină sub  
 agitare. Această soluție de reacție se  
 agită timp de 3 h perioadă în care se  
 menține temperatura la 20 până la  
 25°C și apoi i se adaugă 12,25 g acid  
 sulfuric concentrat diluat cu 300 ml  
 alcool etilic 95%. Amestecul se agită  
 timp de o oră, perioadă în care se  
 menține temperatura la 0 până la 5°C.  
 Precipitatul rezultat se filtrează, se spală  
 cu apă și după aceea se usucă pentru a  
 obține 47,1 g (randament 76,9 %) compus  
 din titlu.

Puritatea prin HPLC: 98,1%

**Exemplul 15.** *Sinteza sulfatului  
 de 7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimi-  
 no]-acetamido]-3-(1-metilpirolidiniumetil)-  
 3-cefem-4-carboxilat (cefepimă).*

La 100 ml apă distilată și 100  
 tetrahidrofuran, într-un balon rotund de  
 1 l, se adaugă succesiv 43,4 g 7-amino-  
 3-(1-metilpirolidiniumetil)-3-cefem-4-  
 carboxilat iodhidrat 38,8 g (Z)-2-amino-  
 tiazol-4-il)-metoxiiminoacetat de  
 dietiltiofosforil și 20,2 g trietilamină sub  
 agitare. Această soluție de reacție se  
 agită timp de 4 ore, perioadă în care se

menține temperatura la 20 până la 25°C și apoi i se adaugă acetat de etil (2 x 100 ml) pentru a îndepărta stratul organic. La stratul apos se adaugă 5 g cărbune activ și amestecul se agită timp de 30 min și pe urmă se filtrează. Filtratul se aduce la pH=1,2 cu soluție apoasă 20% de acid sulfuric și apoi i se adaugă încet 400 ml acetonă. Amestecul se agită timp de o oră. Precipitatul rezultat se filtrează, se spală cu apă și după aceea se usucă pentru a obține 45,1 g (randament 78%) compus din titlu.

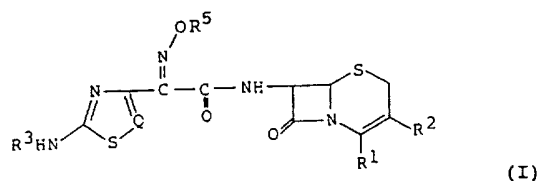
Puritatea prin HPLC: 97,1%.

**Exemplul 16.** Sinteza sulfatului de 7-([2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino]acetamido)-3-(1-metilpirolidiniumetil)-3-cefem-4-carboxilat(cefepimă)

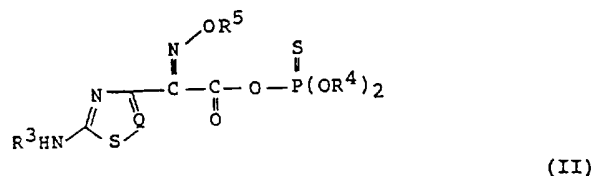
La 400 ml alcool etilic 95% într-un balon rotund de 1 l, se adaugă succesiv 43,4 g 7-amino-3-(1-metilpirolidiniumetil)-3-cefem-4-carboxilat iodhidrat, 38,8 g [Z]-(2-aminotiazol-4-il)-metoxiiminoacetat de dietiltiofosforil și 20,2 g trietilamină (20,2 g) sub agitare. Această soluție de reacție se agită timp de 4 h, perioadă în care se menține temperatura la 20 până la 25°C și apoi i se adaugă 5 g cărbune activ. După aceea, amestecul se agită timp de 30 minute și apoi se filtrează. La filtrat se adaugă 12,25 acid sulfuric concentrat diluat cu 400 ml alcool etilic 95% și amestecul se agită timp de o oră, perioadă în care se menține temperatura la 0 până la 5°C. Precipitatul rezultat se filtrează, se spală cu apă și apoi se usucă pentru a obține 45,1 g (randament 78%) compus din titlu. Puritatea prin HPLC: 97,1%.

### Revendicări

1. Procedeu pentru prepararea unor derivați de cefalosporină, având formula generală structurală I:



în care R<sup>1</sup> reprezintă o grupă carboxil sau o grupă carboxil protejată, care poate forma sarea -COOM<sup>+</sup> cu un ion de metal alcalin M<sup>+</sup>, sau poate reprezenta -COO<sup>-</sup> când R<sup>2</sup> are un substituent care are o sarcină electrică pozitivă, R<sup>2</sup> reprezintă un atom de hidrogen, un radical aciloximetil, metil legat de un heterociclu, sau un radical tiometil legat de un heterociclu, fiecare din aceștia putând fi substituit cu substituenți adecvați, R<sup>3</sup> reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă protectoare pentru grupa amino, R<sup>5</sup> reprezintă un atom de hidrogen, un radical alchil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sau -C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)COOR<sup>c</sup>, în care R<sup>a</sup> și R<sup>b</sup> sunt identici sau diferiți și reprezintă un atom de hidrogen sau un radical alchil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sau R<sup>a</sup> și R<sup>b</sup> împreună cu atomul de carbon la care sunt legați pot forma o grupă cicloalchil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, iar R<sup>c</sup> este un atom de hidrogen sau o grupă protectoare pentru radicalul carboxil și Q reprezintă N sau CH, **caracterizat prin aceea că** un derivat de tiofosfat reactiv al acidului tia(dia)zolic cu formula generală structurală II:



în care R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> și Q au semnificațiile de mai sus și R<sup>4</sup> reprezintă un radical alchil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sau fenil, sau împreună cu atomul de oxigen sau de fosfor la care este legat poate forma un inel heterociclic cu 5 sau 6 membri, se supune reacției de acilare cu un derivat 7-ACA având formula generală structurală III:

