



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 997609

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 24.06.80 (21) 2936854/23-04

(23) Приоритет - (32) 25.06.79

(31) 7922055 (33) Великобритания

Опубликовано 15.02.83. Бюллетень № 6

Дата опубликования описания 15.02.83

(51) М. Кл. ³

C 07 D 499/82//
A 61 K 31/43

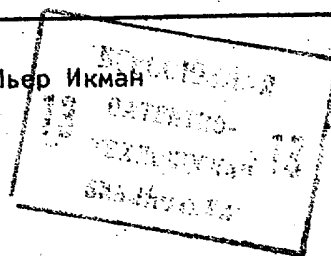
(53) УДК 547.789.
.61.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Людвиг Родригез, Жак Леклерк, Пьер Икман
и Эрик Косман
(Бельгия)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"ЮЦБ, С.А."
(Бельгия)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 6-АЦИЛАМИНО-
-СПИРО[ПЕНАМ-2,4'-ПИПЕРИДИН]-3-КАРБОНОВОЙ
КИСЛОТЫ

1

Изобретение относится к способу получения антибиотиков пенициллинового ряда, а именно производных 6-ациламино-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновой кислоты, которые могут найти применение в качестве лекарственных веществ в медицине.

Известен способ получения биологически активных производных 6-ациламино-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[пенам-2,4'-[4H](тио)пиран]-3-карбоновой кислоты ацилированием 6-амино-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[пенам-2,4'-[4H](тио)пиран]-3-карбоновой кислоты при -10-10°C в среде полярного апротонного растворителя в присутствии акцептора кислоты, если ацилирование осуществляют галоидангидридом кислоты, или в присутствии карбодиимида, если ацилирование осуществляют свободной кислотой, и в случае получения сложного эфира его превращают в свободную кислоту гидрогенолизом в присутствии палладие-

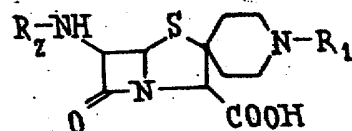
2

вого катализатора под давлением водорода 2-4 кг/см² [1].

5 Цель изобретения - расширение арсенала средств воздействия на живой организм и усиление их бактерицидного действия.

10 Указанная цель достигается тем, что согласно способу получения производных 6-ациламино-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновой кислоты формулы I

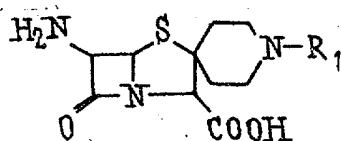
15



20

где R₁ - метил, фенил или бензил;
R₂ - 2-фенилацетил, 2-амино-2-фенилацетил или 2,6-диметоксибензоил,

сложный эфир 6-амино-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновой кислоты формулы II



где R_1 имеет указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы III



где R_2 имеет указанные значения;

Y - атом хлора или оксигруппа, при $-10-20^\circ\text{C}$ в полярном апротонном растворителе в присутствии акцептора кислоты, когда Y означает атом хлора, или карбодиимида, когда Y означает оксигруппу, затем полученный эфир превращают в соответствующую кислоту путем гидрогенолиза в спиртовой среде с помощью палладиевого катализатора под давлением водорода 2-4 кг/см² и полученный целевой продукт выделяют.

Соединения формулы I, а также их нетоксичные пригодные для фармацевтического использования соли используют в качестве бактерицидных препаратов, диетических добавок к пище животных и терапевтических средств для животных, а также для борьбы с инфекционными заболеваниями у людей, вызываемыми грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Примеры серии I. Получение 6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновых кислот.

Пример I. 1. Получение 1'-метил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновой кислоты.

а). Бензил 1'-метил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилат.

8,5 г (0,012 моль) ди-п-толуолсульфоната бензил-6-амино-1'-метил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата переводят в свободное основание при растворении в 200 мл дихлорметана и добавления 2,44 г (0,024 моль) триэтиламина. Полученный раствор охлаждают до -10°C и обрабатывают одновременно раствором 1,86 г (0,012 моль) фенилацетилхлорида в 40 мл дихлорметана и раствором 1,24 г (0,012 моль)

триэтиламина в 40 мл дихлорметана (продолжительность введения реагентов составляет 1 ч). Перемешивание продолжают 2 ч, причем температура поднимается до 0°C , после чего раствор промывают последовательно водой, насыщенным раствором кислого карбоната натрия и снова водой.

После выпаривания досуха получают 4,4 г бензил 1'-метил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата. Выход 76,2%, т.пл. $124-125^\circ\text{C}$.

ИК-спектр (KBr), cm^{-1} : 3318 (NH), 1800 (бета-лактамы), 1740 (сложный эфир), 1670 (амид), 690, 740 (монозамещенный фенил).

Спектр ЯМР (CDCl₃ - TMS): H_3 : синглет 4,52 ппм, H_5 : дублет 5,47 ппм, H_6 : дублет 5,65 ппм, H_5 и H_6 спаренные, $J=4,1$ Гц. Масс-спектр: M^+ $m/e=479$.

б). 1'-Метил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновая кислота.

При давлении водорода 3,2 кг/см² в присутствии 4,4 г палладия на активированном угле (10%) подвергают гидрогенолизу в аппарате Парра 1 ч раствор 4,4 г (0,091 моль) бензил 1'-метил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата, полученного согласно примеру I. 1а), в 800 мл этилового спирта. Реакционную смесь фильтруют и греют на медленном огне полученный остаток в 4,5 л смеси метанол - вода (9:1) 1 ч.

После выпаривания досуха получают 1,6 г 1'-метил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновой кислоты. Выход 44,8%, т.пл. $189-190^\circ\text{C}$ с разложением.

ИК-спектр: (KBr): 1770 cm^{-1} (бета-лактамы).

Масс-спектр: $M-44 (\text{CO}_2)$: $m/e=345$.
Вычислено, %: C 58,59; H 5,95;
N 10,78; S 8,23

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (мол. вес. 389, 483)
Найдено, %: C 56,7; H 6,1; N 10,20;
S 7,20.

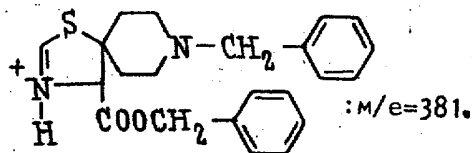
Пример I. 2. Получение 1'-бензил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновой кислоты.

а). Бензил 1'-бензил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилат.

7,82 г (0,01 моль) ди-п-толуол-сульфоната бензил 6-амино-1'-бензил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата переводят в свободное основание в результате растворения в 120 мл дихлорметана и добавления 2,023 г (0,02 моль) триэтиламина, после чего полученный раствор охлаждают до -10°C и одновременно медленно обрабатывают его раствором 1,55 г (0,01 моль) фенилацетилхлорида в 40 мл дихлорметана и раствором 1,01 г (0,01 моль) триэтиламина в 40 мл дихлорметана. Перемешивание раствора продолжают еще 2 ч, температура поднимается до 0°C, после чего раствор последовательно промывают водой, насыщенным раствором кислого карбоната натрия и снова водой. После выпаривания досуха и кристаллизации остатка из циклогексана получают бензил 1'-бензил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилат, который затем используют на стадии I,2б). Выход 71%, т.пл. 130-131°C.

ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 1792 (бета-лактан), 1750 (сложный эфир), 701-740 (монозамещенный фенил).

Масс-спектр: M⁺ m/e=555, M-33 (SH) m/e=522, M-91 (C₇H₇): m/e=464.



Вычислено, %: C 69,16; H 5,99, N 7,56

C₃₂H₃₃N₃O₄S (мол. вес. 555,706)

Найдено, %: C 71,72; H 5,87;

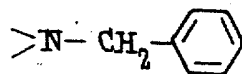
N 8,01

б). 1'-Бензил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновая кислота.

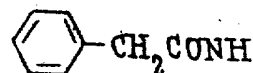
При давлении водорода 3,2 кг/см² в присутствии 4 г палладия на активированном угле (10%) подвергают гидрогенолизу в аппарате Парра 1,5 ч раствор бензил 1'-бензил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата, полученного согласно примеру 1.2а), в 800 мл этилового спирта. Реакционную смесь фильтруют, выпаривают фильтрат в вакууме досуха и обрабатывают остаток в изопропиловом спирте.

Получают 1'-бензил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновую кислоту с выходом 71%, т.пл. 170-171°C с разложением.

Спектр ЯМР (DMSO-TMC): H₃: синглет 4,2 ппм



: синглет 3,87 ппм.



: синглет 5,81 ппм.

Масс-спектр: отсутствие M⁺; M-18 (H₂O): m/e=447, M-44 (CO₂): m/e=421.

Вычислено, %: C 64,49; H 5,84;

N 9,02

C₂₅H₂₇N₃O₄S (мол. вес.=465, 581).

Найдено, %: C 62,19; H 6,03;

N 8,57.

Пример I. 3. Получение 1'-фенил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновой кислоты.

а). Бензил 1'-фенил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилат.

К суспензии 1,53 г (0,002 моль) ди-п-толуолсульфоната бензил-6-амино-1'-фенил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата в 100 мл безводного дихлорметана добавляют сразу 404 мг (0,004 моль) триэтиламина в 10 мл дихлорметана.

Раствор охлаждают до 0-(-5)°C и добавляют по каплям одновременно раствор 340 мг (0,022 моль) фенилацетилхлорида в 30 мл дихлорметана и раствор 220 мг (0,022 моль) триэтиламина в 30 мл дихлорметана (продолжительность введения реагентов составляет 1 ч). Перемешивание реакционной среды продолжают при 15°C еще 3 ч, после чего раствор последовательно промывают водой, насыщенным раствором кислого карбоната натрия, и снова водой. После выпаривания досуха и перекристаллизации остатка из смеси этилацетата с гексаном (1:3), получают 950 мг бензил 1'-фенил-6-(2-фенилацетида)-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата. Выход 88%, т.пл. 120-121°C.

Спектр ЯМР (CDCl₃-TMC): 3 фенильных протона: мультиплет 7,55-6,65 ппм; H: дублет 5,78 ппм, H: дублет 5,45 ппм;

-COOCH₂- синглет 5,18 ппм, H₃: син-

глет 4,57 ппм; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{CONH-}$: син-
глет 3,64 ппм.

ИК-спектр, (KBr), cm^{-1} : 3300 (NH),
1754, 1728, 1635 (CO).

Вычислено, %: C 68,74; H 5,77;

N 7,76

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (мол. вес 541, 65)

Найдено, %: C 68,80; H 5,59;

N 7,50.

б). 1'-Фенил-6-(2-фенилацетиамидо)-
-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-кар-
боновая кислота.

Раствор 470 мг (0,000869 моль)
бензил 1'-фенил-6-(2-фенилацетиамидо)-15
-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбо-
ксилата, полученного согласно примеру
1. 3а), в 200 мл абсолютированного
этилового спирта подвергают гидроге-
нолизу в аппарате Парра 2 ч в присут-
ствии 500 мг палладия на активирован-
ном угле (10%); при комнатной тем-
пературе и давлении водорода 3,5 кг/см²
Реакционную смесь затем фильтруют,
выпаривают фильтрат досуха и извле-
кают остаток эфиром. Осадок фильтру-
ют и промывают эфиром.

Получают 310 мг 1'-фенил-6-(2-фе-
нилацетиамидо)-спиро(пенам-2,4'-пипе-
ридин)-3-карбоновой кислоты. Выход
79%; т.пл. 153-154°C с разложени-
ем.

ИК-спектр: (KBr), cm^{-1} : 1770, (CO
бета-лактама), 1645 (CO амида).

Спектр ЯМР (DMSO-TMS): NH: мульт-
типлет 8,95-8,70 ппм, 2 фенильных
протона: мультиплет 7,5-6,6 ппм, H₅
и H₆: мультиплет 5,6-5,3 ппм, H₃:

синглет 4,46 ппм, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{CONH-}$: син-
глет 3,57 ппм.

Вычислено, %: C 63,84; H 5,58;
N 9,31

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (мол. вес. 451,53)

Найдено, %: C 61,60; H 5,36;

N 8,52

Примеры серии II. Получение 6-(2,6-
-диметоксибензамидо)-спиро[пенам-2,4'-
-пиперидин]-3-карбоновых кислот.

Пример II. 1. Получение 6-
-(2,6-диметоксибензамидо)-1'-метил-
-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-кар-
боновой кислоты.

а). Бензил 6-(2,6-диметоксибенза-
амидо)-1'-метил-спиро[пенам-2,4'-пи-
перидин]-3-карбоксилат.

Ди-п-толуолсульфонат бензил 6-ами-
но-1'-метил-спиро[пенам-2,4'-пипери-

дин]-3-карбоксилата (4,94 г, 0,007 моль)
переводят в свободное основание в
результате растворения в 80 мл ди-
хлорметана и добавления к полученно-
му раствору 1,42 г (0,014 моль) три-
этиленамина. Раствор затем охлаждают
до -10°C и обрабатывают одновремен-
но при введении по каплям растворами
1,40 г (0,007 моль) 2,6-диметокси-
бензолихлорида в 20 мл дихлорметана
и 0,71 г (0,007 моль) триэтиламина
в 20 мл дихлорметана (продолжитель-
ность введения реагентов составля-
ет 1 ч). Реакционную смесь продол-
жают перемешивать 2 ч, причем тем-
пература повышается до 0°C, после
чего промывают раствор последова-
тельно водой, раствором кислого кар-
боната натрия и снова водой. После
выпаривания досуха и кристаллизации
остатка из этилацетата получают 2,5 г
бензил 6-(2,6-диметоксибензамидо)-1'-
-метил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-
-3-карбоксилата. Выход 68%, т.пл. 97°C
с разложением.

ИК-спектр: (KBr): 1792 cm^{-1} (бета-
лактама).

Спектр ЯМР: (CDCl₃-TMS): H₂: син-
глет 4,61 ппм, H₅: дублет 5,25 ппм,
H₆: 2 дублета 5,96 ппм, NH: дублет
6,60 ппм, H₅ и H₆ спаренные, J =
=4,1 Гц; H₅ амина и H₆ спаренные,
J=8 Гц.

Масс-спектр: M⁺ m/e=525.

Вычислено, %: C 61,70; H 5,94;

N 7,99

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (мол. вес. 525,635)

Найдено, %: C 60,85; H 6,29;

N 7,38

б). 6-(2,6-Диметоксибензамидо)-1'-
-метил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-
-3-карбоновая кислота,

Под давлением водорода 3,2 кг/см²
в присутствии 1,5 г палладия на ак-
тивированном угле (10%) подвергают
гидролизу в аппарате Парра 1 ч раст-
вор 2 г (0,0038 моль) бензил 6-(2,6-
-диметоксибензамидо)-1'-метил-спи-
ро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбо-
ксилата, полученного согласно при-
меру П. 1. а), в 700 мл этилового спир-
та. Реакционную смесь затем фильтру-
ют, выпаривают фильтрат досуха и про-
мывают остаток небольшим количест-
вом этилового спирта.

Получают 1,2 г 6-(2,6-диметокси-
бензамидо)-1'-метил-спиро(пенам-2,4'-
-пиперидин)-3-карбоновой кислоты.

Выход 60,4%, т.пл. 193-194°C с разложением.

ИК-спектр (KBr): 1779 см^{-1} (бета-лакта-там).

Спектр ЯМР (ДМСО-ТМС): H_3 : синглет 3,96 ппм, NH : дублет 8,92 ппм, H амина и H_6 спаренные, $J=7,3$ Гц.

Вычислено, %: С 55,16; Н 5,18; N 9,64

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (мол.вес. 435,510)

Найдено, %: С 51,06; Н 6,51; N 8,92

Примеры серии III. Получение 6-[D(-)-(2-амино-2-фенилацетамидо)]-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновых кислот.

Пример III. 1. Получение 6-[D(-)-(2-амино-2-фенилацетамидо)]-1'-метил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновой кислоты.

а). Бензил 6-[D(-)-(2-бензилоксикарбониламино-2-фенилацетамидо)]-1'-метил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилат.

Ди-п-толуолсульфонат бензил-6-амино-1'-метил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата (9 г, 0,0127 моль) переводят в свободное основание в результате растворения в 120 мл дихлорметана и добавления 2,57 г (0,025 моль) триэтиламина, после чего к реакционной смеси добавляют 3,71 г (0,013 моль) N-бензилоксикарбонил-D(-)-2-фенилглицина и 4 г диизопропилкарбодиимида. По истечении 24 ч раствор фильтруют и выпаривают в вакууме избыток растворителя и реагентов. Остаток подвергают разгонке на колонке, заполненной силикагелем (60-Мерк) элюируя вещество вначале хлороформом, а затем ацетоном. Из полученного таким способом ацетонового раствора выпаривают досуха растворитель, извлекают остаток хлороформом, фильтруют полученный раствор и вновь выпаривают досуха.

После кристаллизации остатка из ацетонитрила получают 0,9 г бензил 6-[D(-)-(2-бензилоксикарбониламино-2-фенилацетамидо)]-1'-метил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата, в котором содержится примесь 1,3-диизопропилмочевины, т.пл. 141-141,5°C

ИК-спектр (KBr), см^{-1} : 3325 (NH), 1790 (бета-лакта-м), 695, 745 (монозамещенный фенил).

Спектр ЯМР (CLC1-ТМС): $>\text{N}-\text{CH}_3$:

синглет 2,21 ппм, $-\text{COOCH}_2$ -: синглет 5,08 ппм, $-\text{COOCH}_2$ -: синглет

5,15 ппм, H_3 : синглет 4,54 ппм, H_5 : дублет 5,2 ппм, H_6 дублет 5,7 ппм.

б). 6-[D(-)-(2-Амино-2-фенилацетамидо)]-1'-метил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновая кислота.

При давлении водорода 3,2 кг/см² в присутствии 1,2 г палладия на активированном угле (10%) подвергают гидрогенолизу в аппарате Парра 3 ч раствор 1,15 г (0,0018 моль) бензил 6-[D(-)-(2-бензилоксикарбониламино-2-фенилацетамидо)]-1'-метил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата, полученного согласно примеру III а, в 600 мл этилового спирта. После выпаривания досуха и кристаллизации остатка из изопропилового спирта получают 0,5 г 6-[D(-)-(2-амино-2-фенилацетамидо)]-1'-метил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксиновой кислоты. Выход 67,9%, т.пл. 185°C, с разложением.

ИК-спектр (KBr), см^{-1} : 3412 (NH_2), 1780 (бета-лакта-м), 1680 (амид), 1615 (COO).

Спектр ЯМР (ДМСО-ТМС): 2H_2 , 2H_3 , 2H_5 и 2H_6 : мультиплет 1,5-3,8 ппм, H_3 : синглет 3,96 ппм, H_5 и H_6 : мультиплет 5,1-5,7 ппм, 5H фенильной группы: мультиплет 7,35 ппм, NH : широкий пик 9,05 ппм.

Пример III. 2. Получение 6-[D(-)-(2-амино-2-фенилацетамидо)]-1'-бензил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновой кислоты.

а). Бензил 1'-бензил-6-[D(-)-(2-бензилоксикарбониламино-2-фенилацетамидо)]-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилат.

Ди-п-толуолсульфонат бензил 6-амино-1'-бензил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата (9,93 г (0,0127 моль) переводят в свободное основание в результате растворения в 200 мл дихлорметана и добавления 2,57 г (0,0254 моль) триэтиламина, после чего к полученному раствору добавляют 3,70 г (0,013 моль) N-(бензилоксикарбонил)-D(-)-2-фенилглицина и 7 г диизопропилкарбодиимида. Спустя 24 ч раствор фильтруют и

выпаривают фильтрат досуха в вакууме. Остаток пропускают через колонку, заполненную силикагелем (Мерк-60), используя в качестве элюента хлороформ.

После двух циклов пропускания через колонку и концентрирования элюента досуха получают 1,2 г бензил 1'-бензил-6-[D(-)-(2-бензилоксикарбониламино-2-фенилацетида)]-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата, т.пл. 72-73°C.

ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 1793 (бета-лактамы), 1737, 1749 (сложный эфир); 1685 (амид), 698, 742 (монозамещенный фенил).

Спектр ЯМР (CDCl₃-TMS): γ -N-CH₂-C₆H₅

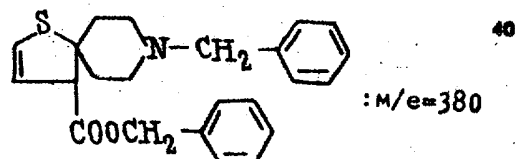
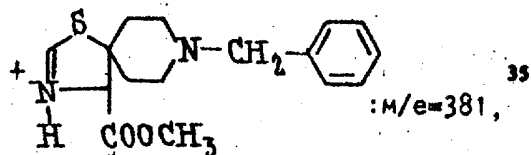
синглет 3,41 ppm, H : синглет 4,46 ppm

-COOCH₂-C₆H₅ : синглет 5,05 ppm,

-COOCH₂-C₆H₅ : синглет 5,15 ppm,

C₆H₅-CH-CO- : синглет 5,43 ppm.

Масс-спектр: M⁺ m/e=704-



-33/pH/: m/e=347.

Вычислено, %: C 68,27; H 5,72;

N 7,94,

C₂₅H₂₈N₄O₆S (мол. вес. 704,858)

Найдено, %: C 68,17; H 5,60;

N 8,26

б). 6-[D(-)-(2-Амино-2-фенилацетида)]-1'-бензил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновая кислота.

Под давлением водорода 3 кг/см² в присутствии 1 г палладия на активированном угле (10%) подвергают гидрогенолизу в аппарате Парра 3 ч раствор 1,2 г (0,0017 моль) бензил 1'-

-бензил-6-[D(-)-(2-бензилоксикарбониламино-2-фенилацетида)]-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата, полученного согласно примеру

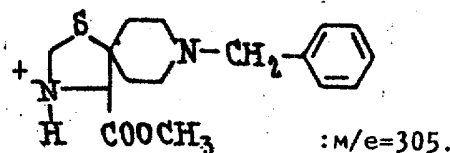
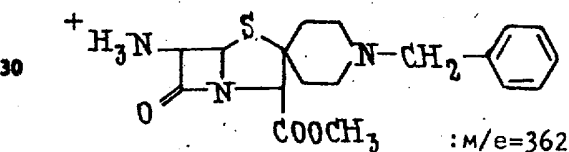
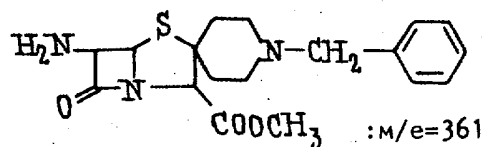
5 III.2а), в 250 мл этилового спирта. Затем полученный раствор фильтруют и выпаривают фильтрат досуха.

Получают 0,3 г 6-D(-)-(2-амино-2-фенилацетида)-1'-бензил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновой кислоты, т.пл. более 195°C с разложением.

ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3415 (NH), 1785 (бета-лактамы), 1680 (амид), 1615 (COO), 700, 750 (монозамещенный фенил).

Масс-спектр метилового эфира (после этерификации с диазометаном)

M⁺: m/e=494; (M+H)⁺: m/e=495; (M-H)⁺: m/e=493; M-33 (SH): m/e=461; M-59 (COOCH₃): m/e=435;



Вычислено, %: C 62,47; H 5,87;

N 11,66

C₂₅H₂₈N₄O₆S (мол. вес. 480,597)

Найдено, %: C 56,76; H 5,90;

N 9,40

Пример III. 3. Получение 6-[D(-)-(2-амино-2-фенилацетида)]-1'-фенил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновой кислоты.

а). Бензил 6-[D(-)-(2-бензилоксикарбониламино-2-фенилацетида)]-1'-фенил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилат.

К суспензии 1,53 г (0,002 моль) ди-п-толуолсульфоната бензил 6-амино-1'-фенил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата в 50 мл дихлорметана добавляют при комнатной тем-

пературе 0,404 г (0,004 моль) триэтиламина в 5 мл дихлорметана. Раствор охлаждают до 0-5°C и добавляют последовательно 0,630 г (0,002 моль) N-(бензилоксикарбонил)-D(-)-2-фенилглицина в 10 мл дихлорметана и раствор 0,460 г дициклогексилкарбодиимида в 30 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при 5°C, после чего в течение ночи - при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют, промывают фильтрат последовательной водой, насыщенным раствором кислого карбоната натрия и снова водой, после чего сушат и выпаривают досуха.

Из остатка после перекристаллизации из смеси этилацетата с гексаном (1:3) получают 1,36 г бензил 6-[D(-)-(2-бензилоксикарбониламино-2-фенилацетида)]-1'-фенил-спиро(пенам-2,4'-пиперидин)-3-карбоксилата. Выход 99%, т.пл. 167-168°C.

ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3320 (NH), 1765, 1730, 1664 (CO).

Спектр ЯМР (CDCl₃-TMC): 4 фенильных протона: мультиплет 7,55-6,55 ppm;

H₅, H₆ и 2-COOCH- мультиплет 5,55-5,00 ppm; H₃: синглет 4,56 ppm.

Вычислено, %: C 67,80; H 5,54; N 8,11

C₂₄H₂₆N₄O₆S (мол. вес. 690,79)
Найдено, %: C 67,36; H 5,93;
N 8,23

б). 6-[D(-)-(2-Амино-2-фенилацетида)]-1'-фенил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновая кислота.

Проводят гидрогенолиз при комнатной температуре в аппарате Парра 4 ч при давлении водорода 3,5 кг/см² в присутствии 1 г палладия на активированном угле (10%) раствора 690 мг бензил 6-[D(-)-(2-бензилоксикарбониламино-2-фенилацетида)]-1'-фенил-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоксилата, полученного согласно III.3а), в 200 мл абсолютированного этилового спирта. Реакционную смесь фильтруют, промывают фильтрат этиловым спиртом и выпаривают фильтрат досуха.

Остаток извлекают эфиром, фильтруют и выделяют 120 мг 6-[D(-)-(2-амино-2-фенилацетида)]-1'-фенил-спи-

ро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновой кислоты. Выход 26%, т.пл. 187-189°C с разложением.

ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 1765 (CO бензилактама), 1675 (амид).

Вычислено, %: C 61,78; H 5,62;

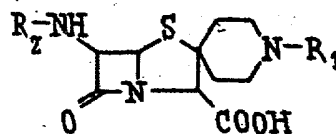
N 12,01

C₂₄H₂₆N₄O₄S (мол. вес. 466,55)

Найдено, %: C 57,90; H 5,81;
S 10,07

Формула изобретения

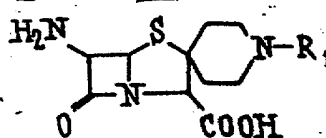
Способ получения производных 6-ацетиламино-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновой кислоты формулы I



где R₁ - метил, фенил или бензил;

R₂ - фенилацетил, 2-амино-2-фенилацетил или 2,6-диметоксибензоил,

отличающийся тем, что сложный эфир 6-амино-спиро[пенам-2,4'-пиперидин]-3-карбоновой кислоты формулы II



где R₁ имеет указанные значения, вводят по взаимодействию с соединением формулы III



где R₂ имеет указанные значения;

Y - атом хлора или оксигруппа, при -10 - 20°C в полярном апротонном растворителе в присутствии акцептора кислоты, когда Y означает атом хлора, или карбодиимида, когда Y означает оксигруппу, затем полученный эфир превращают в соответствующую кислоту путем гидрогенолиза в спиртовой среде с помощью палладиевого катализатора под давлением водорода 2-4 кг/см² и полученный целевой продукт выделяют.

Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе

1. Патент СССР № 791245,

кл. C 07 D 499/82, 1977.

Тираж 416 Подписное

ВНИИПИ Заказ 968/79

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4