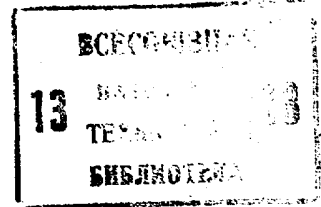


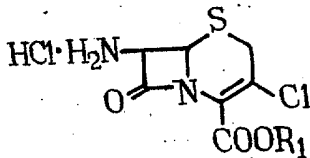


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

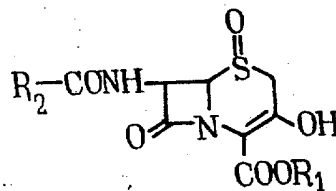


- (21) 3534851/23-04
(62) 2879251/23-04; 3370149/23-04
(22) 10.01.83
(23) 01.02.80; 07.01.82
(31) 8470
(32) 01.02.79
(33) US
(46) 30.10.85. Бюл. № 40
(71) Эли Лилли энд Компани (US)
(72) Лоуэлл Делосс Хатфилд, Ларри Крис Бласчак и Джек Вэйн Фишер (US)
(53) 547.869.1.07 (088.8)
(56) Патент СССР № 676166; кл. C 07 D 501/59, 1973 (прототип).
(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-ХЛОР-ЦЕФЕМОВ формулы I



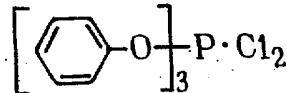
где R_1 - сложноэфирная защитная группа, такая как 4-нитробензил, бензгидрил, 2,2,2-трихлорэтил, бензил, пивалоилоксиметил, трет-бутил или фенацил,

путем взаимодействия 3-оксицефемового соединения с активным соединением хлора в среде органического растворителя с последующим переводом свободного основания в аддитивную соль с кислотой, отличающийся тем, что, с целью упрощения процесса, в качестве 3-оксицефемового соединения используют соединение формулы II



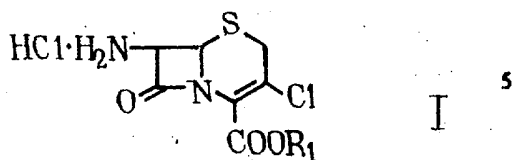
где R_1 имеет указанные значения;
 R_2 - атом водорода, метил, бензил, 4-хлорбензил, феноксиметил, тиенил-2-метил-, α -формилоксибензил или α -бензгидрилоксикарбонилбензил,

и его подвергают взаимодействию с 3,5-4,5 эквивалентами комплекса трифенилфосфита с хлором формулы III



в качестве активного соединения хлора в среде инертного в условиях реакции органического растворителя в присутствии 1-3 эквивалентов акцептора галогена, такого как амилен, циклопентен, циклогексен, 1,5-циклооктадиен или м-диметоксибензол, и 2,3-4,6 эквивалентов третичного амина, такого как пиридин, хинолин, триэтиламин, диэтиланилин, 2,6-лутидин или 1,5-диазацикло(5,4,0)ундецен-5, на 1 эквивалент 3-оксицефемового соединения формулы II при температуре от -25 до -10°C с последующим введением в реакционную смесь 3-10 эквивалентов низшего алифатического спирта, такого как изобутанол, 1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол, 2-метилбутанол, 1,2-бутандиол или 1,3-бутандиол, и хлористого водорода при температуре от -15 до +30°C.

Изобретение относится к способу получения 3-хлорцефемов формулы



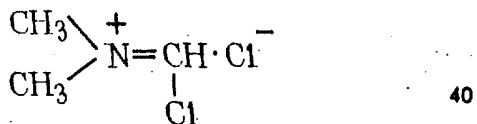
где R_1 - сложноефирная защитная группа, такая как 4-нитробензил, бензгидрил, 2,2,2-трихлорэтил, пивалоилоксиметил, третбутил или фенацил,

которые являются полупродуктами в синтезе антибиотиков цефалоспоринового ряда, а также сами обладают свойствами антибиотиков.

Известен способ получения 3-хлорцефемов формулы I, который заключается в том, что соответствующий сложный эфир 7-амино-3-окси-3-цефем-4-карбоновой кислоты подвергают взаимодействию с активным соединением хлора в безводном диметилформамиде при 5-15°C с последующим выдерживанием реакционной смеси при комнатной температуре в течение 4-8 ч, затем выделяют свободное основание и переводят его в соль обработкой кислотой в растворителе [1].

Предпочтительно в качестве активного соединения хлора используют треххлористый фосфор.

Активное соединение хлора образует с диметилформамидом хлорид хлорид миния формулы



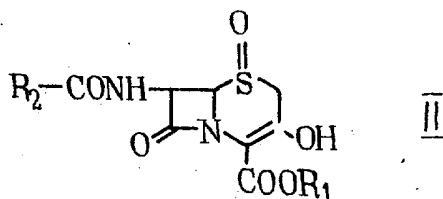
который является хлорирующим агентом в реакции.

Недостатком известного способа является то, что в качестве исходного продукта необходимо использовать цефем в неокисленной форме, содержащий в положении 7 свободную аминогруппу, который получают из 7-ациламидоцефалоспорино-S-оксида двухстадийным способом с применением реакций деацилирования и восстановления.

Целью изобретения является упрощение процесса.

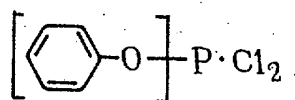
Эта цель достигается тем, что согласно способу получения 3-хлор-

цефемов формулы I 3-оксицефемовое соединение формулы



где R_1 имеет указанные значения; R_2 - атом водорода, метил, бензил, 4-хлорбензил, феноксиметил, тиенил-2-метил, α -формилоксиметил или α -бензгидрилоксикарбонилбензил,

подвергают взаимодействию с 3,5-4,5 эквивалентами комплекса трифенилфосфита с хлором формулы III



в среде инертного в условиях реакции органического растворителя в присутствии 1 - 3 экв. акцептора галогена, такого как амилен, циклопентен, циклогексен, 1,5-циклооктадиен или м-диметоксibenзол, и 2,3-4,6 экв. третичного амина, такого как пиридин, хинолин, триэтиламин, диэтиланилин, 2,6-пyтидин или 1,5-дiazabicyclo(5,4,0)-ундецен-5, на 1 экв. 3-оксицефемового соединения формулы II при температуре от -25 до -10°C с последующим введением в реакционную смесь 3-10 экв. низшего алифатического спирта, такого как изобутанол, 1,2-пропандиол, 1,3-пропандиол, 2-метилбутанол, 1,2-бутандиол или 1,3-бутандиол, и хлористого водорода при температуре от -15 до +30°C.

Предлагаемый способ позволяет в одну стадию получить 3-хлорцефемы в неокисленной форме и со свободной аминогруппой в положении 7 исходя из 7-ациламидо-3-оксицефем-S-оксидов путем одновременного деацилирования 7-ациламидогруппы, замены 3-оксигруппы на 3-хлор и восстановления S-оксида и таким образом значительно упростить процесс получения 3-хлорцефемов формулы I.

В следующих примерах спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получены на Вариан Ассошиэйтс Т-60 спект-

рометре с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта.

Пример 1. Гидрохлорид 4-нитробензил-7-амино-3-хлор-3-цефем-4-карбоксилата.

Раствор кинетического комплекса трифенилфосфита с хлором (ТФФ- Cl_2) получают в результате одновременного введения хлора и трифенилфосфита (36,8 мл; 3,5 экв. на 1 экв. цефемсульфоксида, т.е. 22,3 г) в 150 мл хлористого метилена при температуре от -20 до -10°C при поддержании слабого желтого цвета реакционной смеси в процессе совместного введения реагентов. При введении последних каплей трифенилфосфита в реакционную смесь она дает отрицательные результаты по отношению к водно-крахмальному тесту на хлор. После охлаждения смеси до -25°C к ней добавляют последовательно 5,1 мл амилена и 2,3 г 4-нитробензил-7-феноксиацетиамидо-3-окси-3-цефем-4-карбоксилат-1-оксида.

После перемешивания в течение 25 мин при температуре от -15 до -10°C начинают введение в смесь по каплям 11 мл (3,4 экв. на 1 экв. цефемсульфоксида) пиридина в 30 мл хлористого метилена. Введение пиридина продолжают в течение 53 мин. Спустя 50 мин после окончания введения пиридина к реакционной смеси добавляют 37 мл (10 экв.) изобутанола и пропускают через реакционную смесь газообразный HCl в течение 6 мин.

Целевой продукт кристаллизуют из раствора и выделяют фильтрованием, после чего промывают 100 мл хлористого метилена и сушат в вакууме.

Выход 6,4 г (37%).

ЯМР-спектр (ДМСО d_6), δ , ррт: 4,07 (бс, 2); 5,33 (кв. 2, $J = 4,5$ Гц, β -лактам Н); 5 (с, 2); 7,8-8,3 (А_rН) и 3,6 (очень широкий с, $-\text{NH}_3^+$).

Примеры 2-45. Описанную в примере 1 реакцию осуществляют, варьируя условия, с целью оптимизации процесса.

В табл. 1 приведены результаты проведенных исследований.

Природа субстрата (цефемсульфоксиды) и его количество (22,3 г), количество растворителя для пиридина - хлористого метилена (30 мл) и количество изобутанола (37 мл) оста-

ются неизменными для каждого из приведенных в табл. 1 примеров.

Пример 46. 4-Нитробензил-7-амино-3-хлор-3-цефем-4-карбоксилат.

Раствор комплекса ТФФ- Cl_2 получают из 23 мл трифенилфосфита и хлора в 100 мл хлористого метилена согласно методике, описанной в примере 1.

К этому раствору добавляют при температуре от -10 до -15°C 5,28 мл циклопентена (3,0 экв. на 1 экв. исходного цефемсульфоксида) и затем 11,15 г 4-нитробензил-7-феноксиацетиамидо-3-окси-3-цефем-4-карбоксилат-1-оксида. После этого в течение 60 мин по каплям вводят раствор 0,2 мл (3,85 экв. на 1 экв. соединения II) пиридина в 15 мл хлористого метилена (реальное соотношение реагентов: 0,02 экв. сульфоксида 3-оксицефема, 0,06 экв. циклопентена и 0,077 экв. пиридина). Температура реакционной смеси поддерживается в пределах от -10 до -15°C . Затем к реакционной смеси добавляют 13,5 мл (3 экв.) изобутанола и пропускают через нее в течение 3 мин газообразный HCl . Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и фильтруют ее через 2 ч. Получают целевое соединение. Выход 80,4%.

Примеры 47-50. Используют ту же методику и те же количества реагентов (в эквивалентах), что и в примере 46, но меняют агент, связывающий галоген.

В табл. 2 сведены результаты опытов по примерам 46-50.

Пример 51. Гидрохлорид 4-нитробензил-7-амино-3-хлор-3-цефем-4-карбоксилата (ацетонитрил).

А. Получают комплекс ТФФ- Cl_2 согласно общей методике, описанной в примере 1, из хлора и 25,0 мл трифенилфосфита в 100 мл ацетонитрила. К полученному раствору добавляют 3,2 мл (0,03 экв.) амилена и 11,15 г (0,02 экв.) 4-нитробензил-7-феноксиацетиамидо-3-окси-3-цефем-4-карбоксилат-1-оксида, после чего по каплям вводят 6,2 мл (0,077 экв.) пиридина в ацетонитриле (соотношение реагентов: 1,5 экв. амилена и 3,85 экв. пиридина на 1 экв. сульфоксида 3-оксицефема).

После окончания введения пиридина добавляют 18,5 мл (5 экв.) изобутанола и через реакционную смесь пропускают газообразный хлор, причем при этом температура реакционной смеси поднимается до 40°C. Для охлаждения реакционной смеси до 25°C используют баню со льдом. Целевой продукт кристаллизуют из смеси при 28°C. Выход 46,5%.

Б. Проводят эксперимент согласно методике, описанной в разделе А,

однако в качестве реакционной среды используют 100 мл тетрагидрофурана. После введения изобутанола и HSCl к реакционной смеси добавляют также 25 мл хлористого метилена.

Выход целевого продукта 35,1%.

В табл. 3 приведены результаты 10 опытов по примерам 52-61 (соотношение реагентов: 1,2 экв. амилена и 3,4 экв. третичного амина на 1 экв. сульфоксида 3-оксицефема).

Т а б л и ц а 1

Пример	ТФФ- C_2F_2^* , экв	ТФФ, мл	Время, ** мин.	Амилен, мл/экв	CH_2Cl_2 , мл	Время, *** мин	Пиридин, мл/экв	Скорректированный выход продукта, г/%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	3,5	36,8	25	5,1/1,0	150	53	11,0/3,4	6,4/37,0
2	4,5	47,3	55	5,1/1,2	150	99	13,6/4,2	12,42/71,6
3	4,0	42,1	40	3,1/1,2	150	76	12,3/3,8	13,05/76,4
4	4,5	47,3	25	5,1/1,2	150	53	13,6/4,2	12,94/75,7
5	3,5	36,8	55	5,1/1,2	150	99	13,0/4,2	9,43/55,9
6	4,5	47,3	55	5,1/1,2	150	99	11,0/3,4	12,13/70,6
7	3,5	36,8	55	5,1/1,2	150	53	13,5/4,2	7,73/44,3
8	4,0	42,1	40	5,1/1,2	150	122	12,3/3,8	13,31/78,3
9	3,5	38,8	25	5,1/1,2	150	53	13,6/4,2	9,52/55,1
10	4,0	42,1	40	5,1/1,2	150	76	9,7/3,0	5,43/31,7
11	4,0	42,1	10	5,1/1,2	150	76	12,3/3,8	13,58/79,2
12	4,5	47,3	55	5,1/1,2	150	53	11,0/3,4	11,65/68,6
13	3,5	36,3	56	5,1/1,2	150	63	11,0/3,4	10,37/61,2
14	4,0	42,1	40	5,1/1,2	150	76	12,3/3,8	12,24/70,8
15	4,5	47,3	25	5,1/1,2	150	99	13,6/4,2	12,35/78,3
16	4,0	42,1	40	5,1/1,2	150	76	12,3/3,8	12,85/75,5
17	4,0	42,1	40	5,1/1,2	150	76	14,9/4,6	12,36/71,4
18	3,0	31,6	40	5,1/1,2	150	76	12,3/3,8	5,4
19	3,5	36,8	55	5,1/1,2	150	99	11,0/3,4	9,15/54,2
20	3,5	36,6	25	5,1/1,2	150	99	13,6/4,2	7,69/44,7
21	4,0	42,1	40	5,1/1,2	150	76	12,3/3,8	12,18/72,1

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
22	5,0	52,7	40	5,1/1,2	150	76	12,3/3,8	13,48/78,8
23	4,0	42,1	70	5,1/1,2	150	76	12,3/3,8	12,93/75,6
24	4,5	47,3	55	5,1/1,2	150	53	13,6/4,2	13,25/77,2
25	4,5	47,3	25	5,1/1,2	150	53	11,0/3,4	12,66/73,6
26	4,5	47,8	25	5,1/1,2	150	99	11,0/3,4	11,45/66,3
27	3,5	36,8	25	5,1/1,2	160	99	11,0/3,4	10,70/61,8
28	4,6	42,1	40	5,1/1,2	150	40	12,3/3,8	12,42/72,2
29	4,0	42,1	0	5,1/1,2	150	76	12,3/3,8	13,16/76,5
30	4,0	42,1	40	0	150	76	12,3/3,8	0/0
31	4,0	42,1	10	5,1/1,2	150	76	9,0/2,3	3,32/18,3
32	4,0	42,1	40	5,1/1,2	150	76	12,3/3,3	12,68/72,3
33	4,0	42,1	10	5,1/1,2	150	76	12,3/3,8	8,2 /48,4
34	4,0	42,1	10	6,4/1,5	150	76	12,3/3,8	13,33/78,6
35	4,0	42,1	10	6,4/1,5	150	76	12,3/3,8	13,90/81,0
36	4,0	42,1	10	8,5/2,0	200	76	12,3/3,8	13,19/75,4
37	4,0	42,1	10	5,1/1,2	150	76	12,3/3,8	14,4 /83,1
38	4,0	42,1	10	6,4/1,5	150	40	12,8/3,8	13,16/75,7
39	4,2	44,5	10	6,4/1,5	150	76	12,3/3,8	13,54/81,6
40	4,2	44,5	10	6,4/1,5	200	40	12,3/3,8	11,05/65,0
41	4,2	44,5	10	6,4/1,5	200	60	12,3/3,8	14,09/82,8
42	4,2	44,5	10	6,4/1,5	200	60	12,3/3,8	14,00/81,7
43	4,4	46,3	10	6,4/1,5	200	60	12,3/3,8	14,16
44	46,3	46,3	10	6,4/1,5	200	60	12,3/3,8	14,35
45	4,2	44,5	10	6,4/1,5	200	60	12,3/3,8	13,77

- * Число эквивалентов на 1 экв исходного цефемсульфоксида.
 ** Время после введения цефемсульфоксида до начала введения пиридина.
 *** Время, в течение которого вводят раствор пиридина в реакционную смесь.

Пример	Связывающий агент	Количество, мл (3,0 экв)	Выход, %
46	Циклопентен	5,28	80,4
47	Циклогексен	6,08	72,8
48	Циклогептен	7,1	78,2
49	1,5-Циклооктадиен	7,4	73,4
50	m-Диметоксибензол	7,9	60,5

Т а б л и ц а 3

Пример	Реагенты		Триарил-фосфит	Растворитель	Основание	Спирт
52	4-Нитробензил	Бензил	Трифенил	CH_2Cl_2	Пиридин	Изобутанол
53	Бензгидрил	Метил	Триголил	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	Хинолин	1,2-Пропандиол
54	2,2,2-Три-хлорэтил	Водород	Трифенил	$\text{CHCl}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	Триэтил	1,3-Пропандиол
55	4-Нитробензил	2-Тиенил-триметил	(4-хлор-фенил)	CH_2Cl_2	Диэтил-анилин	2-Метил-бутанол
56	Бензил	Бензил	Три(4-метокси-фенил)	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	Пиридин	1,2-Бутандиол
57	Пивалоноксиметил	Феноксиметил	Трифенил	Хлорбензол	Изохинолин	Изобутанол
58	Трет-бутил	4-Хлор-фенил-триометил	Триголил	CH_2Cl_2	ДБУ	1,2-Пропанол
59	4-Нитро-бензил	m-Формилокси-бензил	Трифенил	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	Пиридин	1,3-Бутандиол
60	Фенашил	Феноксиметил	Три(4-метокси-фенил)	$\text{CHBr}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	2,6-Лутидин	Изобутанол
61	Бензгидрил	m-Бензгидрилоксикарбонил	Трифенил	CH_2Cl_2	Пиридин	Изобутанол

ВНИИПИ Заказ 6763/62 Тираж 383 Подписное

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