



Patent dodatkowy
do patentu nr 122698

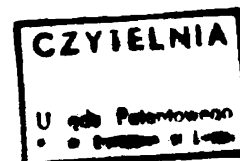
Zgłoszono: 01.04.77 (P. 197138)

Pierwszeństwo: 11.03.77 Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 10.09.79

Opis patentowy opublikowano: 1985.12.16

Int. Cl.³ C07D 501/34
//A61K 31/545



Twórca wynalazku —————

Uprawniony z patentu: Roussel-Uclaf, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych oksymów pochodnych kwasu 7-amino-tiazolilo-acetymido-cefalosporanowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych oksymów pochodnych kwasu 7-amino-tiazolilo-acetamido-cefalosporanowego według patentu nr 122698.

Przedmiotem patentu głównego nr 122698 jest sposób wytwarzania nowych oksymów pochodnych kwasu 7-amino-tiazolilo-acetamido-cefalosporanowego, izomer syn o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, R' oznacza atom wodoru, lub rodnik alkilowy, nasycony lub nienasycony, mający 1—4 atomów węgla, A oznacza atom wodoru lub równoważnik metalu alkalicznego, metalu ziem alkalicznych, magnezu lub aminowej zasady organicznej, polegający na tym, że poddaje się reakcji kwas 7-amino-cefalosporanowy o wzorze 3, w którym A₁ oznacza atom wodoru, z kwasem o wzorze 2, i izomer syn, lub pochodną funkcyjną tego kwasu o wzorze 2, w którym R₁ oznacza grupę dającą się łatwo usunąć przez hydrolizę kwasową, taką jak grupa IIIr₃ butoksykarbonylowa albo tritylowa lub przez hydrolizę, taką jak grupa tróchloroetylowa, benzylowa, dwubenzylowa, lub karbobenzyloksylowa, albo grupę chlorocetylową, zaś R₁ oznacza grupę dającą się łatwo usunąć przez hydrolizę kwasową lub przez hydrogenolizę, grupę chloracetylową, lub rodnik alkilowy, nasycony lub nienasycony, mający od 1—4 atomów węgla, a następnie otrzymany związek o wzorze 5, w którym A₁ oznacza atom wodoru, a R₁ i R₁' mają wyżej podane znaczenie, hydrolizuje się w środowisku kwaśnym lub hydrogenolizuje, albo w przypadku

2

grupy chloroacetylowej poddaje reakcji z tiomocznikiem.

W polskim opisie patentowym nr 102 925 przedstawiono sposób wytwarzania pochodnych cefalosporyny, przy czym otrzymane związki zawierają jedynie jeden heteroatom. Różnią się więc budową od związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, które zawierają grupę tiazolo lub aminotiazolo o dwóch heteroatomach.

Spośród związków hydroksymino i alkoksymino otrzymanych według opisu 120925 zastosowanie znalazła jedynie sól sodowa kwasu (6R, 7R) 3-karbamylooksymetylo -7- [(z(2-furylo 2)- 2- metoksymino-acetymido) -3- cefalemokarboksylowego-4, jednakże związek ten wykazuje znacznie mniejszą aktywność w porównaniu ze związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków o wzorze 1b, w którym R₁'' oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, nasycony lub nienasycony, mający 1—4 atomów węgla, izomer syn, charakteryzujący się tym, że kwas 7-amino-cefalosporanowy o wzorze 3, w którym A₁ oznacza grupę dającą się łatwo usunąć przez hydrolizę kwasową lub przez hydrogenolizę, poddaje się reakcji z kwasem o wzorze 2, izomer syn, lub z pochodną funkcyjną tego kwasu o wzorze 2, w którym R₁ oznacza grupę dającą się łatwo usunąć przez hydrolizę kwasową lub przez hydrogenolizę lub rodnik chloroacetylowy, zaś R₁' oznacza grupę dającą się łatwo usunąć przez hydrolizę kwasową lub przez

hydrogenolizę, rodnik chloroacetylowy lub rodnik alki-
lowy, nasycony lub nienasycony, mający 1—4— atomów
węgla, a następnie z otrzymanego związku o wzorze 5,
w którym A_1 oznacza grupę dającą się łatwo usunąć
przez hydrolizę kwasową lub hydrogenolizę, a R_1 i R_1'
mają wyżej podane znaczenie, grupy dające się usunąć
przez hydrolizę usuwa się na drodze hydrolizy w środo-
wisku kwaśnym i/lub grupy dające usunąć się przez
hydrogenolizę usuwa się na drodze hydrogenolizy
i/lub grupę chloroacetylową usuwa się na drodze reakcji
z tiomocznikiem.

Spośród grup dających się łatwo usunąć przez hydro-
lizę kwasową lub przez hydrogenolizę, oznaczonych
symbolami R_1 i R_1' można wymienić grupy: trzecio-
rzędową butoksykarbonylową, tritylową, benzylową,
dwubenzylową, trójchloroetylową, karbobenzyloksylow-
ą lub formylową. Można tu również wymienić gru-
py trójchloroetylową i 2-tetrahydropirazyliową.

Spośród znaczeń symbolu A_1 można wymienić
rodnik benzhydrilowy, trzeciorzędowy butylowy, ben-
zylowy, p-metoksybenzylowy i trójchloroetylowy.

W korzystnym sposobie przeprowadzenia procesu
związek o wzorze 3 traktuje się pochodną funkcijną
kwasu o wzorze 2, jak bezwodnik lub chlorobezwodnik
kwasu, przy czym bezwodnik kwasu można wytworzyć
in situ przez działanie chloromrówczanem izobutyli
lub dwucykloheksylokarbodwuimidem na kwas.

Można również stosować inne halogenki jak też inne
bezwodniki wytworzone przez reakcję z innymi chloro-
mrówczanami alkilów, dwualkilokarbodwuimidami lub
innymi dwucykloalkilokarbodwuimidami.

Można również stosować inne pochodne kwasów,
jak azydki kwasów, aktywne amidy kwasów lub aktywne
estry kwasów wytworzone, na przykład, przy użyciu
amidu kwasu hydroksybursztynowego, p-nitrofenolu
lub 2,4-dwunitrofenolu.

W przypadku, gdy reakcję prowadzi się z halogenkiem
kwasu o ogólnym wzorze 2 lub z bezwodnikiem wy-
tworzonym z chloromrówczanem izobutyli korzystnie
jest prowadzić ją w obecności środka zasadowego.

Jako środek zasadowy można wybrać, na przykład,
węglan metalu alkalicznego lub trzeciorzędową zasadę
organiczną, jak N-metylomorfolinę, pirydynę lub
trójalkiloaminę, na przykład trójetyloaminę.

Przekształcenie związków o wzorze 5 w związki
o wzorze 1b ma na celu zastąpienie podstawników R_1
i A_1 atomami wodoru. Tak samo, gdy R_1' oznacza grupę
dającą się łatwo usunąć przez hydrolizę kwasową lub
przez hydrogenolizę, lub grupę chloroacetylową, prze-
kształcenie to ma również na celu zastąpienie tych grup
atomem wodoru.

W tym celu, gdy R_1 i A_1 oznaczają grupę dającą się
łatwo usunąć przez hydrolizę kwasową zaś R_1' oznacza
grupę dającą się usunąć przez hydrolizę kwasową lub
rodnik alkilowy, produkt o wzorze 5 traktuje się jednym
lub większą liczbą środków hydrolizujących kwasowo.

Gdy R_1 i A_1 oznaczają grupę dającą się usunąć przez
hydrogenolizę zaś R_1' oznacza grupę dającą się łatwo
usunąć przez hydrogenolizę lub rodnik alkilowy wtedy
produkt o wzorze 5 traktuje się jednym lub większą
liczbą środków hydrogenolizujących.

Gdy co najmniej jeden z podstawników R_1 , A_1 i R_1'
oznacza grupę dającą się usunąć przez hydrolizę kwa-
sową i co najmniej jeden z nich oznacza grupę dającą

się usunąć przez hydrogenolizę wtedy produkt o wzorze 5
traktuje się jednym lub większą liczbą środków hydroliz-
ujących kwasowo oraz jednym lub większą liczbą
środków hydrogenolizujących.

5 Gdy natomiast co najmniej jeden z podstawników
 R_1 i R_1' oznacza grupę chloroacetylową wtedy produkt
o wzorze 5 traktuje się tiomocznikiem i ewentualnie
jednym lub większą liczbą środków hydrolizujących
kwasowo lub hydrogenolizujących.

10 Jako środki hydrolizujące kwasowo, których działaniu
poddaje się produkty o wzorze 5 można wymienić
kwas mrówkowy, kwas trójfluorooctowy lub kwas oc-
towy. Kwas te mogą być stosowane bezwodne lub
w roztworze wodnym. Można też stosować układ cynk/
15 kwas octowy.

W celu usunięcia grup trzeciorzędowych butoksykar-
bonylowych lub tritylowych oznaczanych symbolem
 R_1 lub R_1' lub grup benzhydrilowych, trzeciorzędowych
butylowych lub p-metoksybenzylowych oznaczanych
symbolem A_1 stosuje się korzystnie jako środki hydro-
20 lizujące kwasowo bezwodny kwas trójfluorooctowy
lub roztwory wodne kwasu mrówkowego lub octowego.

W celu usunięcia grupy trójchloroetylowej oznaczanej
symbolem R_1 , R_1' i A_1 stosuje się korzystnie układ
25 cynk/kwas octowy.

W celu usunięcia grup dwubenzylowych i karboben-
zyloksylowych oznaczanych symbolem R_1 i R_1' oraz
grupy benzylowej oznaczanej symbolem R_1 , R_1' oraz
grupy benzylowej, oznaczonej symbolem R_1 , R_1' i A_1
30 stosuje się korzystnie jako środek hydrogenolizujący
wodór w obecności katalizatora.

Reakcję tiomocznika z produktem o wzorze 5 zawie-
rającym co najmniej jedną grupę chloroacetylową
prowadzi się korzystnie w środowisku obojętnym lub
kwaśnym. Reakcję tego typu opisał Masaki (JACS, 90,
35 4508 (1968)).

Związki o wyżej opisanym wzorze 2 wytwarza się
w ten sposób, że traktuje się zasadą a następnie kwasem
związek o wzorze 4, w którym R' oznacza atom wodoru,
grupę dającą się łatwo usunąć przez hydrolizę kwasową
lub przez hydrogenolizę lub rodnik alkilowy, nasycony
lub nienasycony, mający od 1 do 4 atomów węgla
zaś alc oznacza rodnik alkilowy mający od 1 do 4 a-
45 tomów węgla, w celu otrzymania związku o wzorze 6,
w którym R' ma wyżej podane znaczenie, który to pro-
dukt traktuje się pochodną funkcijną grupy dającej
się łatwo usunąć przez hydrolizę kwasową lub przez
hydrogenolizę lub grupy chloroacetylowej.

Zasadą stosowaną korzystnie do zmydlenia produktu
o wzorze 6 jest węglan sodowy, lecz można też stosować
i inne zasady jak węglan potasowy lub barowy.

Korzystnie stosowanym kwasem służącym do wydzie-
lenia kwasu o wzorze 5 jest rozcieńczony kwas chloro-
wodorowy, lecz można również stosować kwas octowy
55 lub kwas mrówkowy.

Pochodną funkcijną grupy dającej się łatwo usunąć
przez hydrolizę kwasową lub przez hydrogenolizę jest
korzystnie chlorek tritylu. Stosowany w obecności
trójetyloaminy lub innych trzeciorzędowych zasad
aminowych, takich jak inne trójalkiloaminy, metylo-
60 morfolina lub pirydyna.

Można również stosować i inne pochodne funkcyjne
grup dających się łatwo usunąć przez hydrolizę kwasową
lub przez hydrogenolizę. Spośród tych pochodnych

można wymienić chloromrówczan trzeciorzędowego butylu wytworzony in situ lub azydomrówczan trzeciorzędowego butylu, chloromrówczan trójchloroetylu lub benzylu, mieszany bezwodnik mrówkowo-octowy wytworzony in situ, chlorek lub inny halogenek benzylu lub dwubenzylu, bezwodnik ftalowy lub N-karboetoksyfitalimid.

Pochodną funkcijną grupy chloroacetylowej jest korzystnie bezwodnik lub halogenek kwasu chlorooctowego, jak chlorek jednocloroacetyl. W przypadku gdy reakcję prowadzi się z udziałem halogenku chloroacetyl korzystnie jest działać w obecności środka zasadowego identycznego z podanymi wyżej.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, odznaczają się bardzo dużą aktywnością antybiotyczną, z jednej strony na bakterie Gram-dodatnie, jak stafilokoki, streptokoki a w szczególności stafilokoki penicylino-oporne zaś z drugiej strony na bakterie Gram-ujemne, zwłaszcza na bakterie typu Coli, Klebsielle, Salmonelle i Proteusy.

Dzięki tym własnościom omówione wyżej związki są przydatne w leczeniu zakażeń wywołanych wrażliwymi na te leki drobnoustrojami a w szczególności w leczeniu stafilokokoz, to jest zakażeń stafilokokami, stafilokokoz złośliwych twarzy i skóry, ropni skóry, zakaźnych i ropięjących ran, węglik, wrzodów, róży, ostrych stafilokokoz pierwotnych i pogrypowych, zapalenia płuc, ropni płuc.

Związki te można również stosować jako leki w leczeniu zakażeń bakteriami Coli i zakażeń towarzyszących, zakażeń Proteusem, Klebsiellą i Salmonellą oraz innych zakażeń wywołanych bakteriami Gram-ujemnymi.

Szczególnie działanie antybiotyczne wykazuje:

— kwas 7-(2)-(2-amino-4-tiazolilo)-2-hydroksyiminooacetamido)-3-acetoksymetylo-3-emo-4-karboksyloxy, izomer syn, którego aktywność względem różnych drobnoustrojów jest szczególnie widoczna.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wchodzi w skład środków farmaceutycznych zawierających jako składnik aktywny co najmniej jeden z wyżej wymienionych leków. Środki te można aplikować doustnie, doodbytniczo, pozajelitowo lub miejscowo na skórę lub błony śluzowe.

Mogą one być stałe lub ciekłe i mieć postać farmaceutyczną powszechnie stosowaną w medycynie człowieka, jak na przykład pastylki zwykłe lub drażetowane, galaretki, granulki, czopki, preparaty do zastrzyków, maści, kremy, żele wytwarzane zwykłymi metodami.

Składnik lub składniki aktywne mogą być zmieszane z nośnikami powszechnie stosowanymi w tego rodzaju środkach farmaceutycznych, takimi jak talk, guma arabska, laktoza, skrobia, stearynian magnezowy, masło kakaowe, nośniki wodne i niewodne, tłuszcze pochodzenia zwierzęcego i roślinnego, pochodne parafinowe, glikole, różne środki zmniejszające, dyspergujące, emulgujące i konserwujące.

Aplikowana dawka zależy od leczonego schorzenia, osobnika leczonego, sposobu aplikacji i danego produktu. Może ona wynosić, na przykład od 0,500 do 1 g trzy razy dziennie, domięśniowo dla człowieka.

Jako związki przejściowe, niezbędne do wytwarzania opisanych wyżej produktów o wzorze 1b, są produkty o wzorze 5, w którym R_1 , R'_1 i A_1 mają wyżej podane znaczenie. Związki te, podobnie jak związki o wzorze 1

odznaczają się aktywnością antybiotyczną. Przykłady objaśniają wynalazek.

Przykład I. Kwas 7-(2)-(2-amino-4-tiazolilo)-2-hydroksyiminooacetamido)-3-acetoksymetylo-3-emo-4-karboksyloxy, izomer syn.

Etap A. 2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-hydroksyiminooctan etylu, izomer syn.

0,8 g tiomocznika rozpuszcza się w 2,4 cm³ etanolu i 4,8 cm³ wody i dodaje w ciągu 5 minut roztworu 2 g 4-chloro-2-hydroksyiminooctan etylu, po czym miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie odpędza się pod częściowo obniżonym ciśnieniem większą część etanolu, zobojętnia do pH 6 przez dodanie stałego, kwaśnego węgla sodowego, po czym ochładza lodem, odsącza, przemycza wodą, suszy pod próżnią w temperaturze 40°C i otrzymuje 1,32 g spodziewanego produktu. Temperatura topnienia 232°C.

Analiza $C_9H_{10}O_3N_3S$:

Obliczono: C% 39,06, H% 4,21, N% 19,52, S% 14,9

Znaleziono: 38,9 4,4 19,7 14,6

NMR (DMSO, 60 MHz)

(a) triplet z centrum przy 1,25 ppm, J = 7Hz

(b) kwadruplet z centrum przy 4,27 ppm, J = 7Hz

(c) singlet o 6,83 ppm

(d) singlet o 7,11 ppm

(e) singlet o 11,4 ppm.

Etap B: Kwas 2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-hydroksyiminooctowy, izomer syn.

21,5 g produktu wytworzonego jak w etapie A zadaje się 200 cm³ bezwodnego etanolu i 55 cm³ 2-normalnego roztworu węgla sodowego, po czym miesza na łaźni wodnej w temperaturze 45°C. Po 30 minutach umieszcza się mieszaninę reakcyjną na łaźni z lodem i nastawia na pH kwasem octowym. Obserwuje się wytrącanie z osadu, który odsącza się, przemycza 50% roztworem etanolu w wodzie a następnie eterem. Po wysuszeniu otrzymuje się 16,9 g spodziewanego produktu.

Rf = 0,05 (środek wymywający: octan etylu (etanol) woda 7:2:1).

Etap C. Sól sodowa izomeru syn kwasu 2-(2-trityloamino-4-tiazolilo)-2-tritylohydroksyiminooctowego.

16,9 kwasu wytworzonego w etapie B miesza się z 50 cm³ dwumetyloformamidu i 42 cm³ trójetylaminy w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej aż do całkowitego rozpuszczenia.

Roztwór ochładza się do temperatury -20°C, przy czym wykrystalizowuje częściowo sól trójetylaminowa. Następnie dodaje się w ciągu 15 minut w temperaturze -20°C 54 g chlorku tritylu w 100 cm³ chloroformu i miesza w ciągu 1 godziny aż temperatura mieszaniny zrówna się z pokojową. Mieszaninę wlewa się do 200 cm³ wody zawierającej 40 cm³ 2-normalnego kwasu chlorowodorowego.

Fazę organiczną dekantuje się przemycza 2 x 200 cm³ wody, odwadnia, przesącza, odpędza rozpuszczalniki pod obniżonym ciśnieniem a pozostałość zadaje octanem etylu.

Następnie dodaje się 100 cm³ nasyconego roztworu kwaśnego węgla sodowego. Wykrystalizowuje sól sodowa, którą ochładza się lodem w ciągu 30 minut, odsącza, przemycza octanem etylu i otrzymuje 27 g spodziewanego produktu — soli sodowej. Rf = 0,33 (w eterze).

Etap D: 7-(2-(2-trityloamino-4-tiazolilo)-2-tritylo-

hydroksyimino-acetamido) -3- acetoksymetylo-cef -3-emo -4- karboksylan trzeciorzędowego butylu, izomer syn.

17,2 g soli sodowej izomeru syn kwasu 2-(2-trityloamino -4- tiazolilo) -2-tritylohydroksyimino-octowego otrzymanej w etapie C miesza się z 170 cm³ chloroformu i 170 cm³ 1-normalnego kwasu chlorowodorowego, dekantuje, przemywa 5-krotnie wodą, odwadnia, przesącza i odpędza rozpuszczalnik.

Pozostałość zadaje się 170 cm³ chlorku metylenu, dodaje 2,8 g dwucykloheksylokarbodwuimidu, miesza w ciągu 1 godziny i odsącza 1,9 g dwucykloheksylomocznika.

Do przesącza dodaje się 3,66 g 7-amino-3-acetoksymetylo-cef -3- emo -4-karboksylanu trzeciorzędowego butylu, miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, przemywa 1-normalnym kwasem chlorowodorowym a następnie wodą, 5%-wym roztworem wodnym kwaśnego węglanu sodowego i na koniec wodą.

Fazę organiczną odwadnia się, przesącza, odpędza rozpuszczalnik, pozostałość zadaje chlorkiem metylenu i wymywa na kolumnie wypełnionej krzemionką za pomocą 5%-go roztworu eteru w chlorku metylenu.

Interesujące frakcje ($R_f = 0,78$ w eterze) łączy się, odpędza rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i zadaje pozostałość eterem izopropylowym, rozciera, odsącza i przemywa eterem izopropylowym. Otrzymuje się 5,8 g spodziewanego produktu.

Analiza $C_{57}H_{51}O_7N_5S_2$:

Obliczono: C% 69,7, H% 5,2, N% 7,1, S% 6,5
Znaleziono: 70,4 5,6 6,5 5,9

NMR ($CDCl_3$, 60 MHz)

- (a) singlet 1,55 ppm
- (b) singlet 2,06 ppm
- (c) singlet 6,45 ppm
- (d) singlet 7,31 ppm.

Etap E. Kwas 7-(2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-hydroksyimino-acetamido) -3- acetoksymetylo-cef -3- emo -4-karboksylowy, izomer syn.

1 g produktu otrzymanego w etapie D zadaje się 3 cm³ kwasu trójfluorooctowego, miesza w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej a następnie dodaje 30 cm³ eteru izopropylowego. Wytrąca się sól, którą odsącza się i przemywa eterem izopropylowym. W ten sposób otrzymuje się 0,652 g soli kwasu trójfluorooctowego z kwasem 7-(2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-tritylohydroksyimino-acetamido) -3- acetoksymetylo -cef -3 -emo -4-karboksylowy.

Produkt ten rozpuszcza się w 5 cm³ tetrahydrofuranu i dodaje 3 cm³ 50%-go roztworu wodnego kwasu mrówkowego, po czym miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze 50°C, odpędza rozpuszczalnik, pozostałość zadaje eterem, odsącza i przemywa eterem. W ten sposób otrzymuje się 0,441 g mrówczanu produktu spodziewanego. Sól tą rozciera się z 2 cm³ wody zawierającej 3 krople pirydyny (pH około 6), odsącza, przemywa wodą, suszy i otrzymuje 0,136 g sodziewanego produktu. Przesącza odparowuje się do sucha, a pozostałość zadaje się etanolem, odsącza, przemywa etanolem i otrzymuje dodatkowo 0,04 produktu.

NMR ($DMSO$, 60 MHz)

- (a) singlet 2,01 ppm
- (b) singlet 6,67 ppm
- (c) singlet 7,08 ppm
- (d) singlet 11,3 ppm

Przykład II: Kwas 7-(2-(2- amino-4-tiazolilo)-2 - hydroksyimino-acetamido) -3- acetoksymetylo-cef-3-emo-4-karboksylowy, izomer syn.

Etap A. 2-(2-tritaloamino-4-tiazolilo) -2-hydroksyimino-octan etylu, izomer syn.

43,2 g izomeru syn 2-(2-amino-4-tiazolilo) -2 -hydroksyimino-octanu etylu wytworzonego w etapie A przykładu I zadaje się 120 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu, ochładza do temperatury -35°C, dodaje 32 cm³ trójetyleaminy a następnie porcjami 60 g chlorku tritylu. Po ogrzaniu roztworu do temperatury pokojowej następuje całkowite rozpuszczenie się składników, po czym ogrzewa się do temperatury 30°C. Po upływie 1 godziny wlewa się roztwór do 1,2 litra wody chłodzonej lodem zawierającej 40 cm³ kwasu chlorowodorowego o gęstości 22°Bé, miesza na łaźni z lodem, odsącza osad, przemywa go 1-normalnym kwasem chlorowodorowym, rozciera z eterem i otrzymuje 69,3 g chlorowodoru.

Wolną zasadę otrzymuje się przez rozpuszczenie produktu w 5 objętościach metanolu z dodatkiem 120% trójetyleaminy i przez ostrożne wytrącenie 5 objętościami wody.

Analiza $C_{26}H_{23}O_3N_3S \cdot 1/4 H_2O$:

Obliczono: C% 67,6, H% 5,1, N% 9,1, S% 6,9
Znaleziono: 67,5 5,1 8,8 6,8

NMK ($CDCl_3$, 60 MHz)

- (a) triplet z centrum 1,31 ppm, $J = 7\text{Hz}$
- (b) kwadruplet z centrum 4,37 ppm, $J = 7\text{Hz}$
- (c) singlet 6,37 ppm
- (d) singlet 7,28 ppm.

Etap B. 2-(2-trityloamino-4-tiazolilo)-2-tetrahydropiranylooksimino-octan etylu, izomer syn.

5,6 g produktu wytworzonego w etapie A zadaje się 56 cm³ świeżo przedestylowanego dihydropiranu, umieszcza na łaźni z lodem i dodaje 2,4 g kwasu p-toluenosulfonowego, po czym miesza się w ciągu 1 1/2 godziny, pozostawia aż temperatura dojdzie do pokojowej i wlewa do mieszaniny 100 cm³ benzenu, 100 cm³ wody i 2 cm³ trójetyleaminy.

Mieszaninę reakcyjną dekantuje się, przemywa wodą, odwadnia, przemywa benzenem i odpędza rozpuszczalnik. Pozostałość zadaje się eterem izopropylowym, zaszczenia krystalizację, pozostawia na noc w lodówce, odsącza osad i przemywa eterem izopropylowym. Otrzymuje się 4,42 g produktu o temperaturze topnienia 184°C.

Analiza sól p-toluenosulfonowa $C_{38}H_{39}O_7N_3S_2$:

Obliczono: C% 63,9, H% 5,5, N% 5,9, S% 9,0
Znaleziono: 63,7 5,5 5,8 8,9

NMR ($CDCl_3$, 60MHz)

- (a) triplet z centrum 1,36 ppm
- (b) kwadruplet z centrum 4,39 ppm
- (c) singlet 6,60 ppm
- (d) singlet 6,91 ppm
- (e) singlet 7,28 ppm.

Etap C. Kwas 2-(2-trityloamino-4-tiazolilo)-2-tetrahydropiranylooksimino-octowy, izomer syn.

4,56 g produktu wytworzonego w etapie B zadaje się 45 cm³ dioksanu i 8,4 cm³ 2-normalnego roztworu węglanu sodowego, podgrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 1/2 godziny, po czym ochładza na łaźni z lodem. Wytrąca się sól, którą odsącza się, przemywa roztworem wodnym dioksanu a następnie eterem i otrzymuje 4,66 g soli sodowej.

Wolny kwas otrzymuje się przez rozpuszczenie produktu w 50 cm³ dioksanu, zakwaszenie kwasem mrówkowym do pH 5 i wytrącenie 90 cm³ wody. Temperatura topnienia 180°C.

NMR (CDCl₃, 60 MHz): 6,69 ppm (proton pierścienia tiazolowego)

7,31 ppm (pierścień aromatyczny)

Etap D. 7-(2-(2-trityloamino-4-tiazolilo)-2-tetrahydropiranylo-oksymino-acetamido) -3- acetoksymetylo-cef-3-emo -4- karboksylan trzeciorzędowego butylu, izomer syn.

0,362 g produktu wytworzonego w etapie C, 0,244 g 7- amino -3- acetoksymetylo -cef- -3- emo -4- karboksylanu trzeciorzędowego butylu i 0,280 g dwucykloheksylokarbodiimidu zadaje się 4 cm³ bezwodnego chloroformu, miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, odsącza wytworzony dwucykloheksylomocznik i przemywa go chloroformem.

Z przesącza odpędza się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość rozpuszcza w 1 cm³ eteru i chromatografuje na kolumnie wypełnionej krzemionką wymywając eterem.

Frakcje o R_f 0,38 łączy się, odpędza rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, zadaje eterem izopropylowym, rozciera, odsącza, przemywa eterem izopropylowym i otrzymuje 0,184 g spodziewanego produktu.

Analiza C₄₃H₄₅O₈N₅S₂:

Obliczono: C% 62,7, H% 5,5, N% 8,5, S% 7,8

Znaleziono: 62,8 5,9 8,1 7,5

NMR (CDCl₃, 60 MHz)

(a) 1,53 ppm

(b) 2,07 ppm

(c) 5,46 ppm

(d) 6,76 ppm

(e) 7,28 ppm.

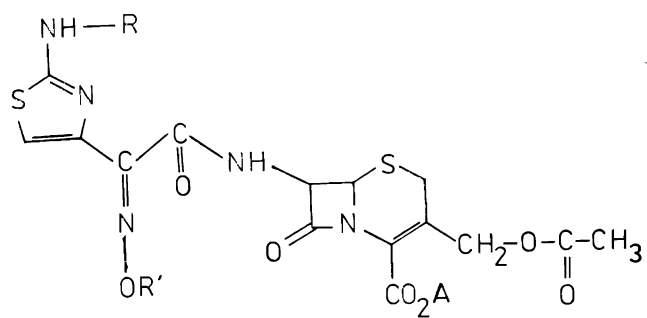
Etap E. Kwas 7-(2-(2-amino -4- tiazolilo)-2-hydroksymino-acetamido) -3- acetoksymetylo-cef-3 - emo-4- karboksylowy, izomer syn.

638 mg produktu wytworzonego jak w etapie D miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej z 1,8 cm³ kwasu trójfluorooctowego, dodaje 18 cm³ eteru izopropylowego i odsącza 404 mg wytrąconego produktu który miesza się w ciągu 15 minut w tempera-

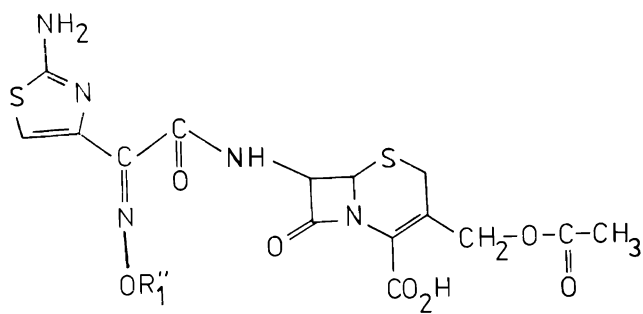
turze 50°C z 2 cm³ 50% roztworu wodnego kwasu mrówkowego. Mieszaninę zatęża się do sucha pod próżnią w temperaturze 30°C, pozostałość zadaje 1 cm³ etanolu, dodaje 1 kroplę pirydyny i odsącza spodziewany produkt. Produkt tej jest identyczny z otrzymanym w przykładzie I.

Zastrzeżenie patentowe

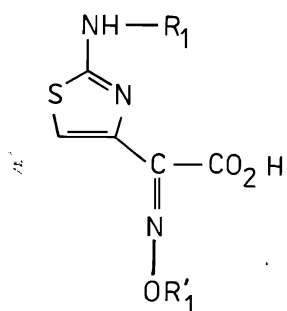
10 Sposób wytwarzania nowych oksymów pochodnych kwasu 7-amino-tiazolilo-acetamido-cefalosporanowego o wzorze 1b, w którym R₁'' oznacza atom wodoru, nasycony lub nienasycony rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, izomer syn, w którym kwas 7-amino-cefalosporanowy o wzorze 3, w którym A₁ oznacza atom wodoru, poddaje się reakcji z kwasem o wzorze 2, izomer syn, lub pochodną funkcyjną tego kwasu, w którym to wzorze R₁ oznacza grupę dającą się łatwo usunąć przez hydrolizę kwasową, taką jak grupa IIIr_z. butoksykarbonylowa albo tritylowa, lub przez hydrogenolizę taką jak grupa trójchloroetylowa, benzylowa, dwubenzylowa, karbo-
15 benzyloksylowa, albo grupę chloroacetylową, a R₁' oznacza grupę dającą się łatwo usunąć przez hydrolizę kwasową lub przez hydrogenolizę, grupę chloroacetylową lub nasycony albo nienasycony rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a następnie otrzymany związek o wzorze 5, w którym A₁ oznacza atom wodoru, a R₁ i R₁' mają
25 wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie w środowisku kwaśnym i/lub hydrogenolizie i/lub reakcji z tiomocznikiem, według patentu nr 122 698, **znamienny** tym, że reakcji z kwasem o wzorze 2 lub jego funkcyjnej pochodnej, w którym R₁ i R₁' mają wyżej podane znaczenie, poddaje się kwas 7-amino-cefalosporanowy o wzorze 3, w którym A₁ oznacza grupę dającą się łatwo
30 usunąć przez hydrolizę kwasową lub przez hydrogenolizę, a następnie z otrzymanego związku o wzorze 5, w którym A₁ oznacza grupę dającą się łatwo usunąć przez hydrolizę kwasową lub hydrogenolizę, a R₁ i R₁' mają wyżej podane znaczenie, grupy dające się usunąć
35 przez hydrolizę usuwa się na drodze hydrolizy w środowisku kwaśnym i/lub grupy dające usunąć się przez hydrogenolizę usuwa się na drodze hydrogenolizy i/lub grupę chloroacetylową usuwa się na drodze reakcji z tiomocznikiem.



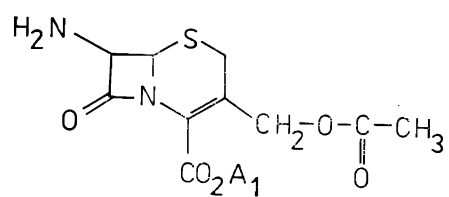
WZÓR 1



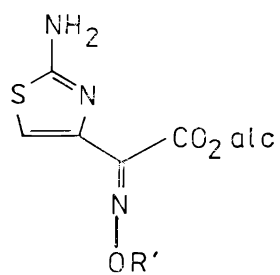
WZÓR 1b



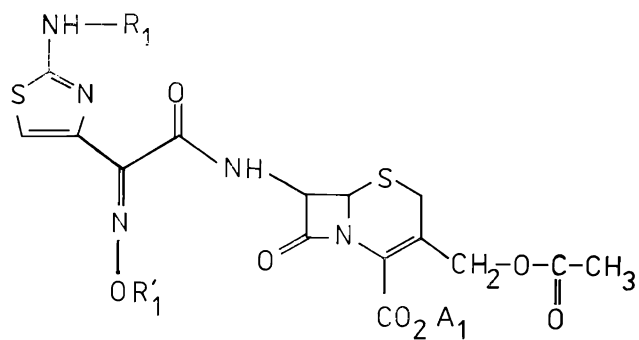
WZÓR 2



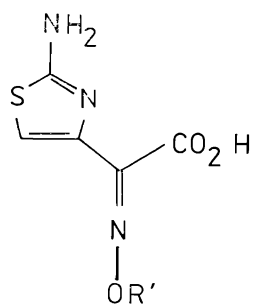
WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6