

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

145509

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 85 10 03 (P. 255623)

Pierwszeństwo: 84 10 03 Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 86 07 29

Opis patentowy opublikowano: 89 09 30

CZERNIA

Urzędu Patentowego
Państwa Republiki Polskiej

Int. Cl.⁴ C07D 501/24¹

Twórcy wynalazku: Toyonari Oine, Yoshihisa Yamada, Eisaku Yamato,
Akio Nakao

Uprawniony z patentu: Tanabe Seiyaku Co., Ltd., Osaka (Japonia)

SPOSÓB WYTWARZANIA POCHODNYCH KWASU /6R, 7R/-7-[/Z/-2-/2-AMINOTIAZOLILO -4/-2-OKSYIMINOACETAMIDO]-3-CEFEMOKARBOKSYLOWEGO-4

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu /6R, 7R/-7-[/Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-oksyiminoacetamido]-3-cefemokarboksylowego-4 o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R² oznacza grupę acetoksyłową lub grupę /1-metylo-1H-tetrazolilo-5/tio, a R³ oznacza grupę karboksylową, względnie R² oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza atom wodoru, grupę hydroksymetyłową lub grupę karbamoilową, a R³ oznacza grupę -COO⁻, zaś n oznacza 2 lub 3, oraz farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków.

Związki cefalosporynowe o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole wykazują silne działanie mikrobobójcze wobec wielu różnorodnych drobnoustrojów, w tym bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Są one użyteczne jako środki przeciwbakteryjne, dodatki odżywcze do pasz dla zwierząt oraz jako środki chemioterapeutyczne dla zwierząt ciepłokrwistych oraz ludzi, stosowane w leczeniu chorób zakaźnych powodowanych przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Przykładowo, związki cefalosporynowe o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole wykazują silne działanie mikrobobójcze wobec bakterii należących do rodzaju Staphylococcus, Enterobacteriaceae i Pseudomonas, a szczególnie silne działanie wobec tych drobnoustrojów wykazuje np. /6R, 7R/-7- { /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-[(3S)-2-pirolidonylo-3-oksyimino]acetamido } -3-/1-pirydyniometylo/-3-cefemokarboksylan-4.

Z opublikowanego europejskiego zgłoszenia patentowego nr 0 101 265 A2 znany jest sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 przez kondensację kwasu /Z/-2-/N-zabezpieczonego-aminotiazolilo/-2-/podstawionego-oksyimino/octowego, to jest związku o ogólnym wzorze 3, w którym grupa aminowa jest zabezpieczona grupą zabezpieczającą, np. grupą trytylową, lub jego reaktywnej pochodnej z kwasem /6R, 7R/-7-amino-3-cefemokarboksylowym-4 o ogólnym wzorze 4 lub jego solą i następnie usunięcie grupy zabezpieczającej grupę aminową (i ewentualnie grupy zabezpieczającej grupę karboksylową) z powstałego związku. Uważano, że

zabezpieczenie grupy aminowej jest konieczne, by zapobiec reakcjom ubocznym, np. między grupą aminową i karboksylową w związku wyjściowym o wzorze 3 z wytworzeniem jego dimeru.

Obecnie nieoczekiwanie stwierdzono, że można stosować związek wyjściowy o wzorze 3 z niezabezpieczoną grupą aminową i nie zachodzą żadne reakcje uboczne, a zatem żądane związki można wytworzyć sposobem jednoetapowym, uzyskując przy tym wyższą wydajność niż dotychczas.

Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 i ich soli polega według wynalazku na tym, że kwas /Z/-2-aminotiazolilo-2-/podstawiony-oksymino/octowy o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, lub jego reaktywną pochodną poddaje się kondensacji z kwasem /6R,7R/-7-aminocefemokarboksylowym-4 o ogólnym wzorze 4, w którym R^4 oznacza grupę karboksylową lub zabezpieczoną grupę karboksylową, gdy R^2 oznacza grupę acetoksyłową lub grupę /1-metylo-1H-tetrazolilo-5/tio, względnie R^4 oznacza grupę $-COO^-$, gdy R^2 oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, lub jego solą i w przypadku gdy R^4 oznacza zabezpieczoną grupę karboksylową z powstałego związku usuwa się grupę zabezpieczającą, po czym otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól.

Sposób według wynalazku jest prostszy w realizacji od znanego sposobu opisanego powyżej, gdyż unika się wprowadzania i następnie usuwania grupy zabezpieczającej grupę aminową, zmniejszając liczbę etapów procesu. Umożliwia on też otrzymanie żądanych związków z wyższą wydajnością. I tak, sposobem według wynalazku otrzymano związek, w którym R^1 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza grupę pirydyniową, R^3 oznacza grupę $-COO^-$, a n oznacza 2, i sól sodową związku, w którym R^1 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza grupę $-OCOCH_3$, R^3 oznacza grupę $-COOH$, a n oznacza 2, z wydajnością odpowiednio 70% (przykład I) i 53,1% (przykład IX), natomiast sposobem znanym z opublikowanego europejskiego zgłoszenia patentowego nr 0 101 265 te same związki otrzymano z wydajnością odpowiednio 42,7% (przykład VI) i 36,4% (przykład II). Tak więc wydajność nowego procesu jest znacznie wyższa, pomimo niezabezpieczenia grupy aminowej.

Jako substraty stosuje się np. związki o wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, taką jak grupa metylowa, etylowa lub propylowa, zaś n oznacza 2 lub 3. Gdy stosuje się związek o wzorze 4, w którym R^4 oznacza zabezpieczoną grupę karboksylową, to grupa zabezpieczająca powinna być grupą dającą się łatwo usunąć w znany sposób, np. przez hydrolizę, solwolizę, działanie kwasem lub redukcję. Przykładami takich grup zabezpieczających są niższa grupa alkilowa, taka jak III-rz. butylowa, podstawiona lub niepodstawiona niższa grupa fenyloalkilowa, taka jak benzylowa, p-metoksybenzylowa i p-nitrobenzylowa, grupa benzhydrylowa, niższa grupa trójalkilosililowa, taka jak trójmetylosililowa, itp. Gdy R^4 oznacza grupę karboksylową, przed reakcją kondensacji korzystnie jest przeprowadzić związek o wzorze 4 w sól. Odpowiednimi przykładami soli związku o wzorze 4 są sole nieorganiczne, takie jak sól sodowa lub potasowa, oraz sole organiczne, takie jak sól z trójmetyloaminą lub trójetyloaminą. Związek o wzorze 3 może istnieć w postaci dwóch izomerów optycznych ze względu na obecność asymetrycznego atomu węgla w grupie o wzorze 5, w którym gwiazdka wskazuje asymetryczny atom węgla, a R^1 ma wyżej podane znaczenie. W sposobie według wynalazku można stosować każdy z izomerów optycznych związku o wzorze 3 lub jego racemat.

Reakcję kondensacji związku o wzorze 3 lub jego reaktywnej pochodnej ze związkiem o wzorze 4 lub jego solą przeprowadza się w znany sposób. Przykładowo, kondensację związku o wzorze 3 w wolnej postaci ze związkiem o wzorze 4 prowadzi się w obecności środka odwadniającego w rozpuszczalniku. Odpowiednimi przykładami środków odwadniających są dwucykloheksylokarbodwuimid, N-etylo-N'-/3-dwumetyloaminopropyl/-karbodwuimid, tlenochlorek fosforu, trójchlorek fosforu, chlorek tionylu, chlorek oksalilu, trójfenylofosfina itp. Jako środek odwadniający można także stosować odczynnik Vilsmeiera otrzymany z dwumetyloformamidem i tlenochlorkiem fosforu, dwumetyloformamidem i chlorkiem oksalilu lub dwumetyloformamidem i fosgenem. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są dioksan, tetrahydrofuran, acetonitryl, chloroform, chlorek metylenu, dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid, octan etylu, pirydyna i woda. Korzystnie reakcję prowadzi się w temperaturze od -50 do 50°C , zwłaszcza od -30 do 20°C .

Reakcję kondensacji reaktywnej pochodnej związku o wzorze 3 ze związkiem o wzorze 4 lub jego solą można prowadzić z użyciem lub bez użycia akceptora kwasu w rozpuszczalniku. Odpowiednimi przykładami reaktywnych pochodnych związku o wzorze 3 są chlorki kwasowe, np. chlorek i bromek, mieszane bezwodniki, np. mieszany bezwodnik związku o wzorze 3 z węglanem alkilu, aktywne estry, np. ester p-nitrofenylowy, 2,4-dwunitrofenylowy, sukcydimidowy, ftalimidowy, benzotriazolowy i 2-pirolidonylowy-1, azydki kwasowe oraz amidy kwasowe, np. imidazoloamid, 4-podstawiony imidazoloamid i triazoloamid. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są dioksan, tetrahydrofuran, acetonitryl, chloroform, chlorek metylenu, dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid, octan etylu, pirydyna, aceton i woda. Odpowiednimi przykładami akceptora kwasu są wodorotlenki metali alkalicznych, np. wodorotlenek potasowy i sodowy, węglany metali alkalicznych, np. węglan sodowy i potasowy, wodorowęglany metali alkalicznych, np. wodorowęglan sodowy i potasowy, trójalkiloaminy, np. trójmetyloamina i trójetyloamina, N,N-dwualkiloaniliny, np. N,N-dwumetyloanilina i N,N-dwuetiloanilina, pirydyna i N,N-alkilomorfoliny, np. N-metylomorfolina. Korzystnie reakcję prowadzi się w temperaturze od -50 do 50°C , zwłaszcza od -30 do 20°C .

Gdy w otrzymanym powyżej opisanym sposobem związku R^4 oznacza zabezpieczoną grupę karboksylową, grupę zabezpieczającą usuwa się w znany sposób, np. przez hydrolizę, solwolizę, działanie kwasem lub redukcją. Przykładowo, gdy grupą zabezpieczającą grupę karboksylową jest grupa III-rz. butylowa lub benzhydrylowa, to grupy te można usunąć działając kwasem. Odpowiednimi przykładami takich kwasów są np. kwas mrówkowy, trójfluorooctowy, benzenosulfonowy, p-toluenosulfonowy, solny, bromowodorowy i ich mieszaniny. Reakcję tę można prowadzić z użyciem lub bez użycia rozpuszczalnika. Przykładami rozpuszczalników są woda, metanol, etanol, kwas octowy lub dioksan. Korzystnie reakcję prowadzi się w temperaturze od -30 do 70°C , zwłaszcza $0-30^{\circ}\text{C}$. Gdy jako kwas stosuje się kwas trójfluorooctowy, to wówczas korzystnie reakcję prowadzi się w obecności anizolu. Gdy grupą zabezpieczającą grupy karboksylową jest grupa benzylowa, p-metoksybenzylowa lub p-nitrobenzylowa, to wówczas takie grupy zabezpieczające można usunąć przez katalityczne uwodornienie związku gazowym wodorem w obecności katalizatora. Odpowiednimi przykładami katalizatorów są pallad - BaCO_3 , pallad-węgiel drzewny i czerń palladowa. Uwodornianie katalityczne korzystnie prowadzi się w temperaturze $0-100^{\circ}\text{C}$, zwłaszcza $10-40^{\circ}\text{C}$, pod ciśnieniem atmosferycznym lub zwiększonym, w rozpuszczalniku. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są metanol, etanol, tetrahydrofuran i woda.

Związki cefalosporynowe o wzorze 1 wytwarzane sposobem według wynalazku mogą mieć zastosowanie farmaceutyczne albo w postaci wodnej albo w postaci soli. Farmakologicznie dopuszczalnymi solami są np. nietoksyczne sole metali, takie jak sól sodowa, potasowa, wapniowa lub glinowa, sole z nietoksycznymi aminami, takimi jak trójalkiloaminy, np. fenyloetylobenzylamina, sole z nieorganicznymi kwasami, takimi jak kwas solny lub bromowodorowy, sole z kwasami organicznymi, takimi jak kwas winowy, itd. Sole te łatwo wytwarza się działając na związek o wzorze 1 stechiometrycznie równoważną ilością odpowiedniego środka alkalicznego lub kwasu, w temperaturze zbliżonej do pokojowej, w wodnym rozpuszczalniku.

Związki wyjściowe o wzorze 3 są nowe. Wytwarza się je w reakcji pochodnej kwasu masłowego o ogólnym wzorze 6, w którym $-\text{COOR}^6$ oznacza grupę karboksylową lub zabezpieczoną grupę karboksylową, X oznacza atom chlorowca, a R^1 i n mają wyżej podane znaczenie, z tiomocznikiem w obecności akceptora kwasu, np. trzeciorzędowej aminy organicznej, takiej jak N,N-dwumetyloanilina, trójetyloamina lub pirydyna, w temperaturze około $10-80^{\circ}\text{C}$, w rozpuszczalniku, np. w wodzie lub mieszaninie wody i niższego alkanolu. W przypadku gdy $-\text{COOR}^6$ oznacza zabezpieczoną grupę karboksylową, z powstałego produktu usuwa się następnie grupę zabezpieczającą.

W opisie w zastrzeżeniach patentowych określenie "niższa grupa alkilowa" powinno być rozumiane jako odnoszące się do grupy alkilowej o 1-4 atomach węgla.

Działanie mikrobobójcze. Minimalne stężenie inhibitujące MIC ($\mu\text{g/ml}$) badanego związku określono znaną metodą rozcieńczeń na płytce agarowej (opartej na metodzie opracowanej przez Japan Society of Chemotherapy). W doświadczeniach stosowano agar Muellera-Hintona (MHA, Missui). Wyniki podano w tablicy 1.

T a b l i c a 1

Badany drobnoustrój	MIC (ug/ml)		
	Związek wytworzony sposobem według wynalazku 1/	Cefmenoxime 2/	Ceftazidime 3/
1	2	3	4
Staphylococcus aureus Terajima	0,78	1,56	12,5
Staphylococcus aureus 252R	25	> 100	> 100
Streptococcus faecalis CN-478	12,5	> 100	> 100
Bacillus subtilis ATCC 6633	0,2	1,56	3,13
Klebsiella pneumoniae 5038	0,05	0,1	0,1
Enterobacter cloacae TU-680	≤ 0,05	0,1	0,2
Serratia marcescens 7006	≤ 0,05	0,2	0,2
Pseudomonas aeruginosa 4096	0,39	6,25	0,78
Pseudomonas putida ATCC 12633	1,56	100	12,5

- 1/ /6R,7R/-7- { /2/-2/-2-aminotiazolilo-4/-2-[(3S)-2-pirolidonylo-3/oksyimino]/acetamido } -3-/1-pirydyniometylo/-3-cefemokarboksylan-4
 2/ Kwas /6R,7R/-7-[(2/-2/-2-aminotiazolilo-4/-2-/metoksyimino/acetamido)-3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5/tiometylo)-3-cefemokarboksylowy-4
 3/ /6R,7R/-7- { /2/-2/-2-aminotiazolilo-4/-2-[(2-karboksypropylo-2/oksyimino)/acetamido] -3-/1-pirydyniometylo/-3-cefemokarboksylan-4.

Działanie ochronne przed zakażeniem bakteryjnym u myszy. Badania przeprowadzono stosując 10 myszy płci męskiej o wadze 20 ± 1 g w przypadku każdej dawki związku. Myszy zakażono śródtrzewnowo bakteriami w ilości wystarczającej dla uśmiercenia ich w ciągu 24 godzin, wprowadzając bakterie w 6% mucynie. Badany związek podano śródmięśniowo w godzinę po zakażeniu. W 7 dni po zakażeniu oceniono stopień przeżycia i określono średnią skuteczną dawkę ED₅₀ (mg/kg). Wyniki podano w tablicy 2, przy czym w nawiasach podano również wartości minimalnego stężenia inhibitującego MIC (ug/ml) dla każdego badanego związku, określone tak jak opisano w poprzednim teście.

T a b l i c a 2

Badany drobnoustrój	ED ₅₀ (mg/kg)		
	Związek wytworzony sposobem według wynalazku 1/	Cefmenoxime 2/	Ceftazidime 3/
1	2	3	4
Staphylococcus aureus Smith	1,71 (1,56)	5,32 (1,56)	7,85 (12,5)
Escherichia coli KC-14	0,05 (0,05)	0,16 (0,025)	0,08 (0,05)
Serratia marcescens 7006	0,14 (0,05)	0,88 (0,2)	0,54 (0,2)

c.d. tablicy 2

1	2	3	4
Citrobacter freundii 916	0,06 (0,1)	0,19 (0,05)	0,15 (0,39)
Enterobacter aerogenes 816	1,37 (0,39)	23,85 (1,56)	26,38 (6,25)

1/3-/ - Nazwy związków są takie same jak wymienione pod tablicą 1.

Wynalazek ilustrują poniższe przykłady, przy czym przykłady I-XII dotyczą wytwarzania produktów, a przykłady XIII-XVI dotyczą wytwarzania substratów.

Przykład I. /1/ W 150 ml chloroformu dysperguje się 13,12 g hydratu jodowodoru /6R,7R/-7-amino-3-/1-pirydyniometylo/-3-cefemokarboksylanu-4 i dodaje się 17,8 ml pirydyny i 3,1 g trójetiloaminy w temperaturze od -10 do 0°C. Mieszaninę miesza się w temperaturze od -5 do 0°C w ciągu 2 godzin.

/2/ W 200 ml N,N-dwumetyloacetamidu dysperguje się 6,75 g kwasu /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-[(3S)-2-pirolidonylo-3/oksyimino]octowego. Do powstałej zawiesiny dodaje się 2,6 g trójetiloaminy i zawiesinę ogrzewa się do temperatury 65-70°C uzyskując klarowny roztwór. Po ochłodzeniu roztworu dodaje się doń 50 ml chloroformu. Mieszaninę chłodzi się do temperatury od -20 do -25°C i w tej temperaturze wkrapla się 3,84 g tlenochloru fosforu. Tak otrzymaną mieszaninę wkrapla się w temperaturze od -15 do -20°C do roztworu otrzymanego w punkcie /1/. Powstałą mieszaninę miesza się w tej samej temperaturze w ciągu 15 minut, po czym dodaje się 200 ml 15% wodnego roztworu chlorku sodowego. Mieszaninę miesza się w temperaturze 0-5°C w ciągu 20 minut. Warstwę wodną oddziela się, przemywa chloroformem i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem usuwając chloroform. Otrzymaną warstwę wodną przepuszcza się przez kolumnę wypełnioną 700 ml niejonizowej żywicy "Diaion HP-20" (Mitsubishi Chemical Industries Ltd., Japonia). Kolumnę przemywa się około 6 litrami wody i następnie żądany produkt eluuje się 20% roztworem metanolu. Eluat zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 400 ml i liofilizuje. Otrzymuje się 9,7 g (6R,7R)-7- { /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-[(3S)-2-pirolidonylo-3/oksyimino]acetamido } -3-/1-pirydyniometylo/-3-cefemokarboksylanu-4 w postaci jasnożółtego proszku. Wydajność 70%. Widmo NMR (D₂O) δ : 2,2-2,7/2H,m/, 3,1-3,8 /4H,m/, 5,05/1H,t, J=7Hz/, 5,28 /1H,d,J=5Hz/, 5,36 /1H, d, J=14Hz/, 5,63 /1H, d, J=14Hz/, 5,87 /1H, d, J=5Hz/, 6,98 /1H, s/, 8,10/2H, t, J=7,5Hz/, 8,57 /1H, t, J=7,5Hz/, 8,98 /2H, d, J=7,5Hz/. $\int \alpha \int_D^{20} = -38,0^\circ$ (C=1, H₂O).

Przykład II-VIII. Sposobem opisanym w przykładzie I otrzymuje się następujące związki.

II. /6R,7R/-7- { /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-[(3R)-2-pirolidonylo-3/oksyimino]acetamino } -3-/1-pirydyniometylo/-3-cefemokarboksylanu-4.

Widmo NMR (D₂O) δ : 2,1-2,7/2H,m/, 3,1-3,7 /4H,m/, 4,9-5,5 /4H,m/, 5,79 /1H,d,J=5Hz/, 6,92 /1H, s/, 7,8-9,1 /5H,m/

$\int \alpha \int_D^{20} = +45,70$ (C=1, H₂O)

III. /6R,7R/-7- { /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-[(2S)-2-pirolidonylo-3/oksyimino]acetamido } -3-/4-karbamoilo-1-pirydyniometylo/-3-cefemokarboksylanu-4 o temperaturze topnienia 163-166°C (rozkład).

Widmo NMR (CF₃CO₂D) δ : 2,5-3,0 (2H,m), 3,5-4,0 (4H,m), 5,2-5,5 (3H,m), 5,5-5,8 (1H, m), 5,9-6,2 (1H, m), 7,35 (1H, s), 8,4-8,7 (2H, m), 9,1-9,4 (2H, m).

IV. /6R,7R/-7- { /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-[(2S)-2-pirolidonylo-3/oksyimino]acetamido } -3-/4-hydroksymetylo-1-pirydyniometylo/-3-cefemokarboksylanu-4 o temperaturze topnienia 162-184°C (rozkład).

Widmo NMR (D_2O) δ : 2,3-2,7 (2H, m), 3,1-3,7 (4H, m), 4,8-5,0 (2H, m), 5,03 (2H, s), 5,24 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,3-5,6 (1H, m), 5,83 (1H, d, $J=5$ Hz), 6,81 (1H, s), 7,8-8,2 (2H, m), 8,6-9,0 (2H, m).

V. /6R, 7R/-7- { /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-[/2-pirolidonylo-3/oksyimino/acetamido]-3-/3-hydroksymetylo-1-pirydyniometylo/-3-cefemokarboksylan-4 o temperaturze topnienia 128-135°C (rozkład).

Widmo NMR (D_2O) δ : 2,1-2,8 (2H, m), 3,1-3,8 (4H, m), 4,86 (2H, s), 4,9-5,1 (2H, m), 5,27 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,3-5,6 (1H, m), 5,83 (1H, d, $J=5$ Hz), 6,96 (1H, s), 7,7-8,2 (1H, m), 8,3-8,6 (1H, m), 8,6-9,1 (2H, m).

VI. /6R, 7R/-7- { /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-[/2-piperydonylo-3/oksyimino/acetamido]-3-[/1-metylo-1H-tetrazolilo-5/tiometylo]-3-cefemokarboksylan-4 sodowy.

Widmo NMR (D_2O) δ : 1,5-2,3 (4H, m), 3,0-3,4 (2H, m), 3,4-3,6 (2H, m), 4,50 (3H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 5,03 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,63 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,85 (1H, s).

VII. /6R, 7R/-7- { /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-[/2-pirolidonylo-3/oksyimino/acetamido]-3-[/1-metylo-1H-tetrazolilo-5/tiometylo]-3-cefemokarboksylan sodowy.

Widmo NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2,1-2,5 (2H, m), 3,1-3,5 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,2 - 4,5 (2H, m), 4,6 - 4,8 (1H, m), 5,03 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,5 - 5,8 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,3 (2H, szeroki s), 8,00 (1H, s), 9,55 (1H, szeroki).

VIII. /6R, 7R/-7- { /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-[/1-metylo-2-pirolidonylo-3/oksyimino/acetamido]-3-[/1-metylo-1H-tetrazolilo-5/tiometylo]-3-cefemokarboksylan-4 sodowy.

Widmo NMR (D_2O) δ : 2,1-2,7 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,2-3,8 (4H, m), 4,05 (3H, s), 4,05-4,3 (2H, m), 4,9-5,3 (2H, m), 5,73 (1H, d, $J=5$ Hz), 7,00 (1H, s).

Pr z y k ł a d IX. /1/ W 30 ml N,N-dwumetyloacetamidu dysperguje się 3,0 g kwasu 7-aminocefalosporanowego i dodaje się 3 g trójmetylochlorosilanu i 6,6 ml pirydyny. Mieszanie miesza się w temperaturze 5-15°C uzyskując klarowny roztwór, który następnie chłodzi się do temperatury -25 do -20°C.

/2/ W 80 ml N,N-dwumetyloacetamidu dysperguje się 2,7 g kwasu /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-[/3S)-2-pirolidonylo-3/oksyimino/octowego i do zawiesiny dodaje się 1,1 g trójetyloaminy. Zawiesinę miesza się w temperaturze 65-70°C uzyskując klarowny roztwór, który chłodzi się do temperatury pokojowej. Do roztworu dodaje się 20 ml chloroformu i wkrapla się 1,65 g tlenochloru fosforu, mieszając roztwór w temperaturze -30 do -20°C. Mieszaninę miesza się w tej temperaturze w ciągu 10 minut, po czym wkrapla ją w temperaturze -25 do -15°C do roztworu otrzymanego w punkcie /1/ i powstałą mieszaninę miesza się w tej samej temperaturze w ciągu 30 minut. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 100 ml wody i 200 ml octanu etylu i całość miesza w temperaturze 0-10°C w ciągu 30 minut. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą i ekstrahuje 5% wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego. Ekstrakt wprowadza się do kolumny wypełnionej żywicą Diaion HP-20 i żądany produkt eluuje wodą. Eluat zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Do pozostałości dodaje się aceton i odsącza się osad. Otrzymuje się 2,9 g (6R, 7R)-7- { /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-[/3S)-2-pirolidonylo-3/oksyimino/acetamido]-3-cefalosporaniamu sodowego. Widmo NMR (D_2O) δ : 2,12 (3H, s), 2,3-2,6 (2H, m), 3,2-3,9 (4H, m), 4,75 (1H, d, $J=13$ Hz), 4,95 (1H, d, $J=13$ Hz), 5,10 (1H, t, $J=7$ Hz), 5,25 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,85 (1H, d, $J=5$ Hz), 7,08 (1H, s).

Pr z y k ł a d X. Do mieszaniny 40 ml N,N-dwumetyloacetamidu i 1,85 g trójbutyloaminy dodaje się 1,35 g kwasu /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-[/3S)-2-pirolidonylo-3/oksyimino/octowego i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 60-70°C uzyskując klarowny roztwór. Roztwór chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje doń 20 ml roztworu chlorku metylemu zawierającego 1,65 g (6R, 7R)-7-aminocefalosporanianu III-rz.butylu. Do mieszaniny dodaje się 0,88 g 1-hydroksybenzotriazolu i 1,35 g N,N'-dwucykloheksylokarboduimidu w temperaturze 0-5°C i całość miesza w tej temperaturze w ciągu 5 godzin. Do mieszaniny

reakcyjnej dodaje się 50 ml wody i 100 ml octanu etylu i całość miesza się. Substancje nierozpuszczalne odsąca się, a warstwę organiczną przesącza oddziela się, suszy i zatęcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 30 ml kwasu trójfluorooctowego i 1 ml anizolu i mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 20 minut, po czym zatęcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 15 ml wody i mieszaninę lekko alkalizuje się wodorowęglanem sodowym. Substancje nierozpuszczalne odsąca się, a przesącz wprowadza się do kolumny wypełnionej 150 ml żywicy Diaion HP-20. Żądany produkt eluuje się wodą, a eluat zatęcza się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,2 g (6R, 7R)-7- $\left\{ \text{/Z/-2-/2-aminotiazolilo-4-/2-[(3S)-2-pirolidonylo-3-oksyimino]acetamido} \right\}$ cefalosporanianu sodowego. Własności fizykochemiczne tego produktu są identyczne z własnościami produktu otrzymanego w przykładzie UX.

P r z y k ł a d XL. /1/ W 30 ml tetrahydrofuranu rozpuszcza się 2,5 g (6R, 7R)-7-amino-3-/1-metylo-1H-tetrazolilo-5-tiometylo-3-cefemokarboksylanu-4 benzhydrylu i roztwór chłodzi się do temperatury -20 do -15°C.

/2/ Do mieszaniny 60 ml N,N-dwumetyloacetamidu i 0,8 g trójetyloaminy dodaje się 2,0 g kwasu /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4-/2-[(3S)-2-pirolidonylo-3-oksyimino]octowego i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 65-75°C, uzyskując klarowny roztwór. Roztwór chłodzi się do temperatury -20 do -15°C i wkrapla się doń 1,1 g chlorowęgla izobutyli w temperaturze -20 do -15°C, po czym całość miesza się w tej temperaturze w ciągu 30 minut. Mieszaninę dodaje się w temperaturze -20 do -15°C do roztworu otrzymanego w punkcie /1/ i całość miesza się w tej samej temperaturze w ciągu 2 godzin, a następnie w ciągu 1 godziny w temperaturze -5 do 0°C. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 50 ml zimnej wody i 100 ml octanu etylu i całość miesza się. Warstwę organiczną oddziela się i przemywa wodą, po czym zatęcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 1 g anizolu i 30 ml kwasu trójfluorooctowego i mieszaninę miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut. Mieszaninę zatęcza się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje się 20 ml wody. Wodną mieszaninę alkalizuje się wodorowęglanem sodowym. Substancje nierozpuszczalne odsąca się, a przesącz wprowadza się do kolumny wypełnionej 300 ml żywicy Diaion HP-20. Kolumnę przemywa się wodą, a żądany produkt eluuje się 10% wodnym roztworem metanolu. Eluat zatęcza się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się aceton, a powstały osad odsąca się. Otrzymuje się 1,1 g (6R, 7R)-7- $\left\{ \text{/Z/-2-/2-aminotiazolilo-4-/2-[(3S)-2-pirolidonylo-3-oksyimino]acetamido} \right\}$ -3-/1-metylo-1H-tetrazolilo-5-tiometylo-3-cefemokarboksylanu sodowego.

Widmo NMR (DMSO-d₆) δ : 2,0-2,5 (2H, m), 3,1-3,5 (2H, m), 3,93 (3H, m), 4,1-4,5 (2H, m), 4,6-4,8 (1H, m), 5,04 (1H, d, J=5 Hz), 5,5-5,7 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,3 (2H, szeroki s), 7,98 (1H, s), 9,57 (1H, szeroki).

P r z y k ł a d XII. /1/ W mieszaninie 15 ml N,N-dwumetyloacetamidu i 5 ml chloroformu dysperguje się 1,65 g kwasu (6R, 7R)-7-amino-3-/1-metylo-1H-tetrazolilo-5-tiometylo-3-cefemokarboksylowego-4 i dodaje się 3,0 g N,O-bis/trójmetylosililo/acetamidu. Mieszaninę miesza się w temperaturze 10-20°C uzyskując klarowny roztwór, który chłodzi się do temperatury -30 do -20°C.

/2/ W 10 ml chloroformu rozpuszcza się 440 mg dwumetyloformamidu i do roztworu wkrapla się w temperaturze 0-5°C 820 ml chlorku oksalilu. Mieszaninę miesza się w tej samej temperaturze w ciągu 30 minut, po czym chłodzi się do temperatury -30 do -25°C.

/3/ W 40 ml N,N-dwumetyloacetamidu dysperguje się 1,35 g kwasu /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4-/2-[(3S)-2-pirolidonylo-3-oksyimino]octowego i do zawiesiny dodaje się 0,55 g trójetyloaminy. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 65-70°C uzyskując klarowny roztwór, który chłodzi się do temperatury pokojowej. Do roztworu dodaje się 10 ml chloroformu i mieszaninę chłodzi do temperatury -30 do -20°C. Do tej mieszaniny, miesząc w temperaturze -30 do -20°C, wkrapla się roztwór otrzymany w punkcie /2/ i dalej miesza w tej samej temperaturze w ciągu 15 minut. Mieszaninę reakcyjną wkrapla się w temperaturze -25 do -15°C do roztworu otrzymanego w punkcie /1/ i całość miesza się w tej samej temperaturze w ciągu 30 minut. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 50 ml wody i 150 ml chloro-

formu i mieszaninę lekko alkalizuje się wodorowęglanem sodowym. Warstwę wodną oddziela się i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem usuwając chloroform, po czym wprowadza do kolumny wypełnionej 300 ml żywicy Diaion HP-20. Kolumnę przemywa się wodą, a żądany produkt eluuje się 10% wodnym roztworem metanolu. Eluat zatęża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje się aceton, a powstały osad odsącza się. Otrzymuje się 1,8 g (6R, 7R)-7- $\{ /Z/-2/-2\text{-aminotiazolilo-4/-2-} / (3S)\text{-2-pirolidonylo-3/oksyimino} / \text{acetamido} \}$ -3- $/1\text{-metylo-1H-tetrazolilo-5/tiometylo-3-cefemokarboksylamu-4}$ sodowego. Własności fizykochemiczne tego produktu są identyczne z własnościami produktu otrzymanego w przykładzie XI.

Przykład XIII. /1/ W 150 ml acetonu rozpuszcza się 31,8 g 2-hydroksyimino-3-keto-n-maślanu etylu i do roztworu dodaje się 83 g bezwodnego węgla potasowego. Do mieszaniny, mieszając w temperaturze 20-25°C, dodaje się 33 g 3-bromo-2-pirolidonu i całość miesza w tej samej temperaturze w ciągu 1 godziny. Do mieszaniny dodaje się 1 litr wody z lodem i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt suszy się i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem usuwając rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizuje się z eteru izopropylowego i odsącza się kryształy, które rekrystalizuje się z octanu etylu. Otrzymuje się 32 g $/Z/-2- / (2\text{-pirolidonylo-3/oksyimino}) / \text{-3-keto-n-maślanu etylu}$ w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 92-93°C.

/2/ W 60 ml chlorku metylemu rozpuszcza się 14,5 g $/Z/-2- / (2\text{-pirolidonylo-3/oksyimino}) / \text{-3-keto-n-maślanu etylu}$ i dodaje się 9,6 g chlorku siarczyny. Mieszaninę miesza się w temperaturze 15-25°C w ciągu 40 godzin, po czym zatęża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, a roztwór przemywa się wodą. Roztwór chloroformowy suszy się i zatęża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z eteru i odsącza się kryształy, które rekrystalizuje się z octanu etylu. Otrzymuje się 6,5 g $/Z/-2- / (2\text{-pirolidonylo-3/oksyimino}) / \text{-3-keto-4-chloro-n-maślanu etylu}$ o temperaturze topnienia 102-103°C.

/3/ Do 200 ml etanolu dodaje się 27,7 g $/Z/-2- / (2\text{-pirolidonylo-3/oksyimino}) / \text{-3-keto-4-chloro-n-maślanu etylu}$ i 7,6 g tiomocznika i do tej mieszaniny oddaje się 20 g N,N-dwumetyloaniliny. Mieszaninę miesza się w temperaturze 20-25°C w ciągu 2 godzin, po czym zatęża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, a roztwór przemywa się kolejno wodą z wodnym roztworze wodorowęglanu sodowego. Roztwór chloroformowy suszy się i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem usuwając rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizuje się z izopropanolu i odsącza się kryształy. Otrzymuje się 17,5 g $/Z/-2/-2\text{-aminotiazolilo-4/-2-} / (2\text{-pirolidonylo-3/oksyimino}) / \text{octanu etylu}$ o temperaturze topnienia 156-158°C.

/4/ W 60 ml metanolu dysperguje się 3,0 g $/Z/-2/-2\text{-aminotiazolilo-4/-2-} / (2\text{-pirolidonylo-3/oksyimino}) / \text{octanu etylu}$ i do zawiesiny dodaje się 10 ml 2n wodorotlenku sodowego. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Po ochłodzeniu mieszaninę neutralizuje się 20 ml 1n kwasu solnego i zatęża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z 10 ml wody z lodem, a kryształy odsącza się i suszy w temperaturze 70°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2,2 g kwasu $/Z/-2/-2\text{-aminotiazolilo-4/-2-} / (2\text{-pirolidonylo-3/oksyimino}) / \text{octowego}$ w postaci bezbarwnych słupków o temperaturze topnienia 158-159°C (rozkład).

Przykład XIV. /1/ W 30 ml acetonu dysperguje się 2 g $/R/-3\text{-hydroksy-2-pirolidonu}$ /Tetrahedron Letters, 2617 (1971)/ i w temperaturze pokojowej dodaje się do zawiesiny 15 ml 2n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego uzyskując klarowny roztwór. Roztwór chłodzi się do temperatury -3 do -5°C i dodaje się doń 5,7 g chlorku p-toluenosulfonylu. Mieszaninę miesza się w tej samej temperaturze w ciągu 1 godziny i w temperaturze 10-15°C w ciągu nocy. Mieszaninę zakwasza się do pH 2 dodając około 10 ml 2n kwasu solnego i mieszaninę zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem usuwając aceton. Tak otrzymaną

mieszaninę ekstrahuje się chloroformem, a ekstrakt przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego. Roztwór chloroformowy suszy się i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem usuwając rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizuje się z eteru, a kryształy rekrystalizuje się z octanu etylu. Otrzymuje się 3,5 g /R/-3-/p-tosyloksy/-2-pirolidonu o temperaturze topnienia 148-149°C. $[\alpha]_D^{25} = +17,7$ (C=1, CH₃OH).

/2/ W 5 ml dwumetylosulfotlenku rozpuszcza się 1,07 g /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-/hydroksyimino/octanu etylu i do roztworu dodaje się 1 g węglanu potasowego i 1,53 g /R/-3-/p-tosyloksy/-2-pirolidonu. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, po czym do mieszaniny reakcyjnej dodaje się wodę. Mieszaninę ekstrahuje się chloroformem. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy i zatęża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z eteru izopropylowego, a kryształy rekrystalizuje się z wodnego roztworu metanolu. Otrzymuje się 0,86 g /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-/[(3S)-2-pirolidonylo-3/oksyimino]octanu etylu o temperaturze topnienia 160-163°C. $[\alpha]_D^{25} = 15,9^\circ$ (C=1, CH₃OH).

/3/ W mieszaninie 3 ml metanolu i 1 ml wody rozpuszcza się 0,27 g wodorotlenku sodowego i do roztworu dodaje się 1 g estru otrzymanego w punkcie /2/, po czym mieszaninę miesza się w temperaturze 20°C w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną zakwasza się do pH 5 dodając 10% kwas solny i zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem usuwając metanol. Pozostałość zakwasza się do pH 3 10% kwasem solnym i mieszaninę chłodzi się lodem. Wytrącone kryształy odsącza się, przemywa metanolem i suszy. Otrzymuje się 730 mg kwasu /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-/[(3S)-2-pirolidonylo-3/oksyimino]octowego o temperaturze topnienia 199-200°C (rozkład). $[\alpha]_D^{25} = -50,8^\circ$ (C=1, H₂O).

Pr z y k ł a d XV. Postępuje się tak jak w przykładzie XIV, stosując /5/-3-hydroksy-2-pirolidon. Otrzymuje się kwas /Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-/[(3R)-2-pirolidonylo-3/oksyimino]octowego o temperaturze topnienia 198-200°C (rozkład). $[\alpha]_D^{25} = +50,5^\circ$ (C=1, H₂O).

Pr z y k ł a d XVI. W 85 ml wody rozpuszcza się 250 g jodku sodowego i 32,5 g pirydyny i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 70°C. Po dodaniu 50 g kwasu 7-formamido-cefalosporanowego całość miesza się w temperaturze 70°C w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu mieszaniny dodaje się doń 250 ml metanolu. Następnie do mieszaniny wkrapla się 250 ml 22% metanolowego roztworu chlorowodoru w temperaturze 18-20°C i całość miesza się w tej samej temperaturze w ciągu 1,5 godziny. Wytrącony chlorek sodowy odsącza się, a do przesączu dodaje się 80 ml wody. Odczyn przesączu doprowadza się do pH 3,5-3,7 dodając pirydynę. Wytrącone kryształy odsącza się, przemywa wodą i metanolem, po czym suszy. Otrzymuje się 33 g hydratu jodowodoru /6R, 7R/-7-amino-3-/1-pirydyniometylo/-3-cefemokarboksylanu-4 o temperaturze topnienia 160-163°C (rozkład).

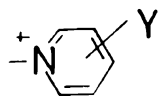
Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu /6R, 7R/-7-/[(Z/-2-/2-aminotiazolilo-4/-2-oksyiminoacetamido]-3-cefemokarboksylowego-4 o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R² oznacza grupę acetoksyłową lub grupę (1-metylo-1H-tetrazolilo-5/tio, a R³ oznacza grupę karboksylową, względnie R² oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza atom wodoru, grupę hydroksymetyłową lub grupę karbamoilową, a R³ oznacza grupę -COO⁻, zaś n oznacza 2 lub 3, oraz farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, z n a m i e n n y t y m, że kwas /Z/-2-/2-aminotiazolilo-2-/podstawiony-oksyimino/-octowy o ogólnym wzorze 3, w którym R¹ i n mają wyżej podane znaczenia, lub jego reaktywną pochodną poddaje się kondensacji z kwasem /6R, 7R/-7-amino-3-cefemo-

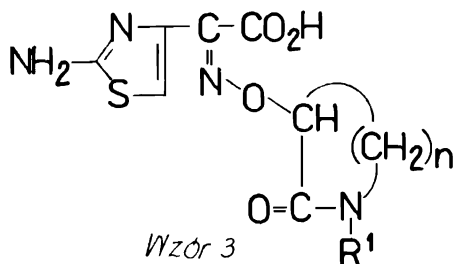
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y m, że reakcję kondensacji kwasu /Z/-2-aminotiazolilo-2-/podstawionego-oksymino/octowego o wzorze 3 w wolnej postaci z kwasem /6R, 7R/-7-amino-3-cefemokarboksylovym-4 o wzorze 4 w postaci soli prowadzi się w obecności środka odwadniającego w rozpuszczalniku, w temperaturze od -30 do 20°C, a reakcję kondensacji reaktywnej pochodnej związku o wzorze 3 ze związkiem o wzorze 4 lub jego solą prowadzi się z użyciem lub bez użycia akceptora kwasu w rozpuszczalniku, w temperaturze od -30 do 20°C.

Nc1nc2c(s1)nc(s2)C(=O)N[C@H]3C(=O)N4C(=CN(C=C4)C(R3)CC(R2)C)S3C(=O)OCCN(C)C(R1)C

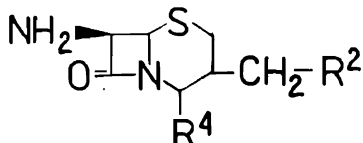
Wzór 1



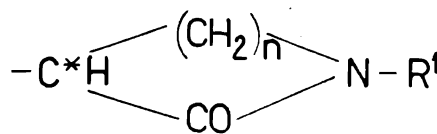
Wzior?



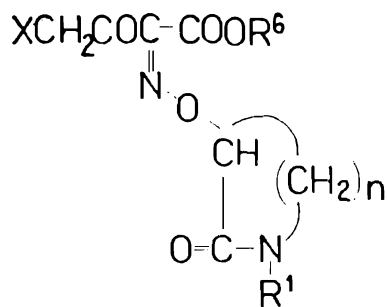
Wzór 3



Wzór 4



Wzor 5



Wzor 6