

(11) Patent numeris: **3283**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 501/02,
C07D 501/14,
C07D 501/16,
A61K 31/545**

(21) Paraiškos numeris: **IP452**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 03 24**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 10 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 06 26**

(60) SU duomenys: **SU 4895330, 1991 05 17**

(72) Išradėjas:

**Edward Grochowski, PL
Jacek Pankowski, PL
Jerzy Winiarski, PL
Teresa Boleslawska, PL
Marek Cieslak, PL
Piotr Gviazda, PL
Jerzy Szymanski, PL
Ryszard Andruszaniec, PL
Andrzej Schaeffer, PL
Teresa Klimiuk, PL
Zbigniew Ruczaj, PL
Wiesław Szelejewski, PL**

(73) Patent savininkas:

**Polska Akademia Nauk Instytut Chemii Organicznej, ul. Kasprzaka 44, 01-224
Warszawa, PL
Tarchominskie Zakłady Farmaceutyczne "POLFA", ul. Aleksandra Fleminga 2, 03-176
Warszawa, PL**

(74) Patentinis patikėtinis:

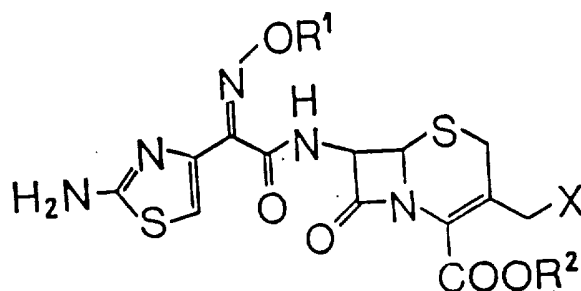
**Marija Lenkutienė, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, J. Basanavičiaus g. 11/1,
2600 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Aminotiazolilinių cefalosporino darinių bei jų natrio ir kalio druskų gavimo būdas

(57) Referatas:

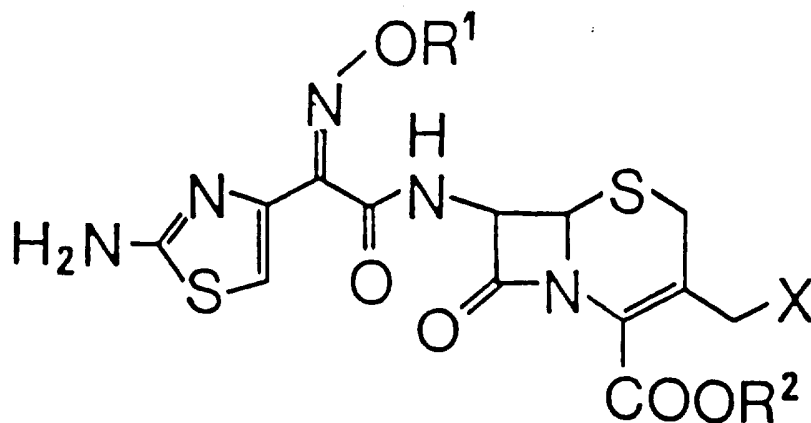
Išradimas priklauso aminotiazolilinių cefalosporino darinių, turinčių bendrą formulę, gavimo būdui



kurioje X reiškia vandenilio atomą, acetoksilinę grupę, N-piridilo grupę, nepakeistą arba pakeistą alkilinę grupę su C₁-C₆ anglies atomais, arba heterociklinį tiolį, būtent, 2-metil-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazintiolinę-3 grupę arba jos tautomerą, tetrazoltiolio arba tiazoltiolio grupes; R¹ reiškia metilo arba alkankarboksilo riebiųjų rūgščių su C₂-C₈ anglies atomais grupes; R² reiškia vandenilio, natrio arba kalio atomą, amonio, sililo, alkilo arba alkilarilo grupes su C₁-C₂₀ anglies atomais.

Aminotiazoliliniai cefalosporino dariniai turi stiprų baktericidinį veikimą ir yra panaudojami medicinoje kaip šiuolaikiniai antibiotikai, turintys platų veikimo spektrą.

Išradimas priklauso aminotiazolilinių cefalosporino darinių gavimo būdui. Šie junginiai turi bendrą formulę:



kurioje X - vandenilio atomas, acetoksi- grupė, N-piridilo grupė, nepakeista arba pakeista grupė su C₁-C₆ anglies atomais, arba heterociklinis tiolis, būtent, 2-metil-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazintiolis-3 arba jo tautomeras, tetrazoltiolio arba tiazoltiolio grupės;

R¹ - metilo arba žemesniųjų riebiųjų rūgščių su C₂-C₈ anglies atomais alkankarboksilo grupės;

R² - vandenilio, natrio arba kalio atomas, amonio, sililo, alkilinę arba alkilarilinę grupes su C₁-C₂₀ anglies atomais.

Aminotiazoliliniai cefalosporino dariniai pasižymi stipriu baktericidiniu veikimu ir panaudojami medicinoje kaip šiuolaikiniai antibiotikai, turintys platų veikimo spektrą.

Žinomuose aminotiazolilinių cefalosporino darinių gavimo būduose naudojama Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-alkoksiiminacto rūgštis. Šios rūgšties aminofunkcija paverčiama į nereaktingą darinį, įvedant taip vadinamą apsauginę grupę. Šios rūgšties karboksilinė grupė

paverčiama į aktyvią formą, pavyzdžiui, rūgšties halogenido grupuotę, o po to ją kondensuoja su 7-aminocefalosporino rūgšties dariniais. Galutiniame etape iš kondensacijos produkto pašalinama amino-

5 funkciją apsauganti grupė, dėka ko gaunami reikalingi junginiai.

Kitas žinomas aminotiazolilinių cefalosporino darinių gavimo būdas charakterizuojamas tuo, kad Z-2-(2-

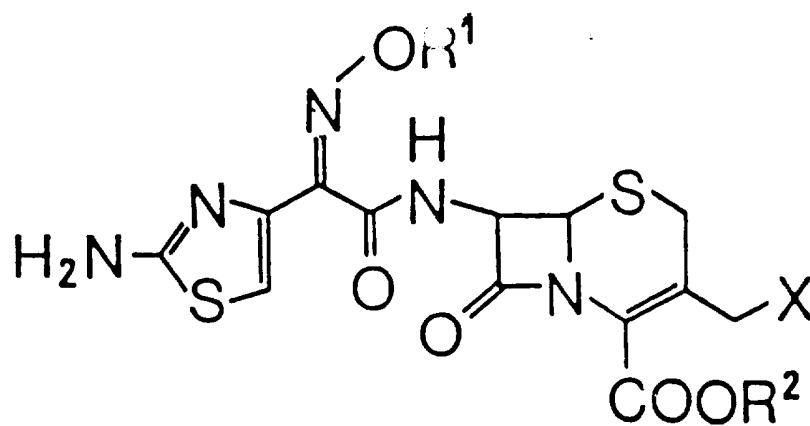
10 aminotiazolil-4)-2-alkoksiiminacto rūgštis paverčiama aktyviu esteriu, pavyzdžiui, su N-hidroksibenztriazoliu arba 2-merkaptobenztriazoliu. Esterį kondensuoja su 7-aminocefalosporino rūgšties dariniais, ir gaunami aminotiazoliliniai cefalosporino dariniai (žr. Angew.

15 Chem. Int. Ed., 24, 180(180); Lenkijos patentas Nr. 122458).

Žinomais būdais gautus darinius, turinčius formulę:

20

25



kurioje R^2 - vandenilio atomas, išvalo ir paverčia

30 medicinoje taikomomis druskomis nurodytos formulės, kurioje R^2 - natrio arba kalio atomas. Minėtos druskos yra hidratai (Lenkijos patentas Nr. 126619).

Žinomi aminotiazolilinių cefalosporino darinių gavimo

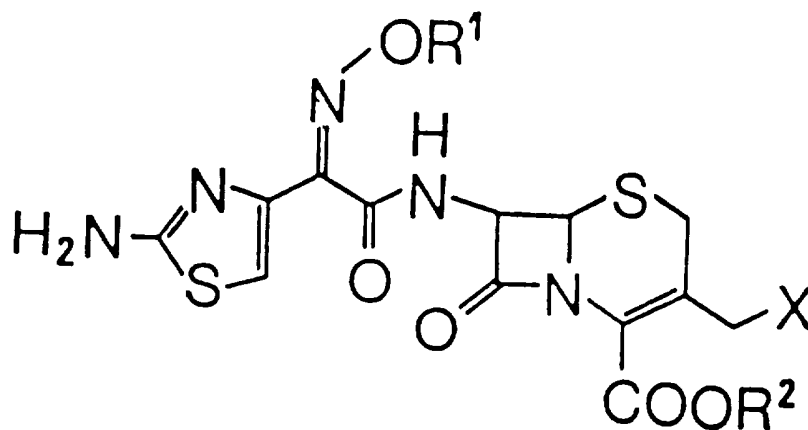
35 būdai pasižymi eile trūkumų. Kadangi yra galima Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-alkoksiiminacto rūgšties aktyvios formos autokondensacija dėl aktyvuotos karboksilinės

grupės reakcijos su amino-funkcija, todėl reikalinga šios funkcijos apsauga. Apsauginių grupių įvedimas, o po to pašalinimas, prailgina sintezę dviem etapais, dėl to sumažėja galutinė išeiga, tuo pačiu pakyla gamybos kaina.

Naudojant sintezėje Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-alkoksiimin-acto rūgšties aktyvus esterius, nebereikia apsaugoti aminogrupės. Tačiau šis būdas yra brangus, kadangi minėtus esterius reikia gauti atskirame procese, panaudojant brangiai kainuojančius reagentus. Be to, aktyvaus esterio kondensacijos su cefalosporino rūgšties dariniais metu, susidaro šalutinis produktas - hidroksibenztriazolas arba merkaptobenztriazolas, kuri būtina atskirti nuo pagrindinio produkto.

Nustatyta, kad minėti trūkumai yra pašalinami, panaudojus išradime siūlomą būdą.

Junginiai, turintys žemiau parodytą formulę



kurioje X, R¹ ir R² turi aukščiau minėtas reikšmes, gaunami aktyvuojant 2-(2-aminotiazolil-4)-2-alkoksiiminacto rūgštį ir kondensuojant gautą aktyvią rūgšties formą su natrio, kalio, amonio druskomis arba sililo, alkiliniiais arba alkilariliniiais esteriais su C₁-C₂₀ anglies atomais arba 7-aminocefalosporino rūgšties dariniais; gavimo būdas charakterizuojamas pagal

išradimą tuo, kad Z-2(2-aminotiazolil-4)-2-alkoksiiminacto rūgšties aktyvacijos procesą atlieka organiniame aprotoniniame tirpiklyje su reagentu, gautu iš dialkilamido, ypač dimetilformamido, dimetilacetamido
5 arba N-metilpirolidono ir neorganinės arba organinės rūgšties halogenido, ypač tionilchlorido, fosforo oksichlorido arba oksalilchlorido, po to, tokiu būdu gautą aktyvią formą kondensuoja žinomu būdu.

10 Aktyvacijos procesą pagal išradimą, vykdo prie temperatūros nuo 0 iki -40°C , ypač nuo -20 iki -25°C .

Optimaliausias kondensacijos proceso variantas pagal išradimą susideda iš aktyvuotos Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-alkoksiiminacto rūgšties tirpalo acetonitrile pridėjimo į vandeninį cefalosporino rūgšties darinio
15 tirpalą, be to reakcijos palaikomas pH nuo 5 iki 10, dozuojant vandeninį natrio arba kalio šarmo tirpalą. Sureagavimo laipsnis pagal išradimą beveik maksimalus, o produktas yra labai švarus, todėl jį galima išskirti
20 iš kondensacijos mišinio medicinoje naudojamų natrio ir kalio druskų pavidalu.

Išradimas iliustruojamas pateikiamais pavyzdžiais.

25 1 PAVYZDYS. 7/Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-metoksiimin-acetilamino/cefalosporino rūgšties gavimas

Į atšaldytą iki -25°C Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-metoksiiminacto rūgšties suspensiją (10,1 g, 0,05 mol) sausame acetonitrile (100 ml) maišant lašinamas reagentas, paruoštas benzole (50 ml) iš tionilchlorido (11 ml, 0,15 mol) ir dimetilformamido (15 ml). Gautas mišinys porcijomis pridedamas į 7-aminocefalosporino
30 rūgšties tirpalą (13,6 g, 0,05 mol) acetonitrile (100 ml), turinčiame trietilamino (35 ml) palaikant -20°C temperatūrą. Gautas mišinys maišomas -20°C tempera-

tūroje 1 val., filtruojamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana ištirpinama vandenyje (50 ml) ir, šaldant, pridedama 6 N druskos rūgšties iki pH 2,5. Pagrindinį junginį iš mišinio išsūdo, pridedant kieto amonio sulfato (40 g). Produkto bandinys buvo palygintas su etalonu, naudojant didelės skiriamosios galios chromatografijos HPLC metodą. Nustatytas abiejų bandinių identiškumas, naudojant tokias chromatografijos sąlygas: RP-18 259x4 mm, CH₃OH-H₂O 1:2, CH₃CO₂NaO, 4%, Bu₄Nbr 0,4%.

II PAVYZDYS. 7/Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-metoksiimin-acetilamino/cefalosporino rūgšties natrio druskos gavimas

Iš atšaldytą iki -20°C acetonitrilo (100 ml) ir dimetilformamido (20 ml) mišinį pridedamas tionilchlorido (14 ml, 0,2 mol), o po to porcijomis 2-2-(2-aminotiazolil-4)-2-metoksiiminacto rūgšties (20,1 g, 0,1 mol). Gautas tirpalas, šaldant vonioje su ledu, lašinamas į vandens (300 ml) ir acetonitrilo (30 ml) mišinį, turintį neutralizuotą natrio hidrokarbonatu (42 g, 0,5 mol) 7-aminocefalosporino rūgštį (27,2 g, 0,1 mol). Gautas reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume iki 150 ml apimties ir skiedžiamas metanolio (200 ml) ir izopropanoliu (200 ml). Gauta suspensija filtruojama, filtratas koncentruojamas iki 100 ml apimties. Aliejinė liekana lašinama į izopropanolį (500 ml). Iškritusios nuosėdos filtruojamos ir ištirpinamos metanole (40 ml), pridedant vandens (10 ml). Tirpalas filtruojamas ir lašinamas į etilacetato (300 ml) ir etanolio (100 ml) mišinį. Nuosėdos filtruojamos ir džiovinamos vakuume. Gaunamas pagrindinis produktas, kuris identifikuojamas nurodytu 1 PAVYZDYJE metodu.

III. PAVYZDYS. 7/Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-metoksiiminacetil-amino/cefalosporino rūgšties natrio druskos gavimas

5 I atšaldytą iki -25°C Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-metoksiiminacto rūgšties (20,1 g, 0,1 mol) suspensiją sausame acetonitrile (100 ml) maišant lašinamas reagentas, pagamintas benzole (100 ml) iš tionilchlorido (22 ml, 0,3 mol) ir dimetilformamido (30
10 ml). Gautas tirpalas porcijomis, šaldant ledo vonioje, dedamas į mišinį, susidedantį iš 7-aminocefalosporino rūgšties, vandens (130 ml) ir acetonitrilo (20 ml), pH palaikomas tarp 7.0-8.0, lašinant 5 N vandeninį natrio hidroksido tirpalą. Galutinis produktas iš mišinio
15 išskiriamas pagal II PAVYZDĮ.

IV. PAVYZDYS 7/Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-metoksiiminacetil-amino/cefalosporino rūgšties gavimas

20 I atšaldytą iki -20°C Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-metoksiiminacto rūgšties (2 g, 0,01 mol) suspensiją dichlormetane (15 ml), dedamas reagentas, pagamintas benzole (15 ml) iš tionilchlorido (2,2 ml, 0,03 mol) ir dimetilformamido (4 ml). Gautas tirpalas lašinamas į 7-
25 aminocefalosporino rūgštį (2,7 g, 0,01 mol), ištirpintą dichlormetano (25 ml) ir trietilamino (7 ml) mišinyje. Gautas mišinys maišomas 0°C temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys plaunamas sočiu natrio hidrokarbonato vandeniniu tirpalu (3x50 ml). Vandeniniai tirpalai
30 sujungiami, prisotinami kietu amonio sulfatu (100 g) ir parūgštinami 6N druskos rūgštimi iki pH 2,5. Išsiskyres produktas filtruojamas ir identifikuojamas pagal etaloną I PAVYZDYJE nurodytu būdu.

35 V PAVYZDYS. 7-/Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-metoksiiminacetilamino/-3'-(2-metil-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahidro-

1,2,4-triazintio-3)-deacetoksicefalosporino rūgšties
gavimo būdas

5 Į atšaldytą iki -30°C acetonitrilo (100 ml) ir
dimetilformamido (30 ml) mišinį, dedamas fosforo
oksichloridas (27,5 ml, 0,3 mol), po to porcijomis Z-2-
(2-aminotiazolil-4)-2-metoksiiminacto rūgštis (20,1 g,
0,1 mol). Gautas tirpalas lašinamas šaldant ledo
vonioje, į mišinį, susidedantį iš 7-amino-3'-(2-metil-
10 5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazintio-
3)deacetoksicefalosporino rūgšties (37,2 g, 0,1 mol),
vandens (130 ml) ir acetonitrilo (20 ml), pH palaikoma
tarp 6,5-7, pridedant 5 N natrio hidroksido vandeninio
tirpalo. Gautas mišinys ekstrahuojamas etilacetatu
15 (2x200 ml) ir parūgštinamas 6N druskos rūgštimi iki pH
2,5. Nuosėdos filtruojamos ir džiovinamos vakuume.
Gaunamas pageidaujamas produktas.

20 ^1H BMR, 500 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,58 (s, 3H), 3,82 (s, 3H),
3,57; 3,81 (kv., 2H), 4,08 ir 4,37 (kv., 2H), 5,12 (d,
1H), 5,76 ir 5,78 (dd, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,19 (s, 2H),
9,57 (d, 1H).

25 VI PAVYZDYS. 7-/Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-metoksiimin-
acetilamino/-3'-2-metil-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahidro-
1,2,4-triazintio-3/deacetoksicefalosporino rūgšties
natrio druskos gavimas

30 Į atšaldytą iki -20°C acetonitrilo (100 ml) ir
dimetilformamido (20 ml) mišinį dedamas tionilchloridas
(14 ml, 0,2 mol), o po to porcijomis Z-2-(2-
aminotiazolil-4)-2-metoksiiminacto rūgštis (20,1 g, 0,1
mol). Gautas tirpalas šaldant ledo vonioje lašinamas į
mišinį, susidedantį iš 7-amino-3'-(2-metil-5,6-diokso-
35 1,2,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazintio-3/deacetoksicefal-
osporino rūgšties (37,2g, 0,1 mol), vandens (130 ml) ir
acetonitrilo (20 ml), pH palaikomas tarp 6,5-7

pridedant 5N mišinys koncentruojamas iki 200 ml apimties, po to skiedžiamas metanolio (150 ml) ir acetonu (150 ml). Filtruojamas ir išpilamas į metanolį (500 ml). Susidarę nuosėdos filtruojamos, džiovinamos
5 vakuume, gaunamas reikiamas produktas.

^1H BMR, 500 MHz (D_2O) δ : 3,48(s, 3H), 3,33 ir 3,59 (kv, m 2H), 3,84 (s, 3H), 3,92 ir 4,22 (kv., 2H), 5,06 (d, 1H), 5,64(d, 1H), 6, 86 (s, 1H).

10

VII PAVYZDYS. 7/Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-(-t-butoksi-karbometiletoksiiminacetilamino)/cefalosporino rūgšties gavimas

15 Į atšaldytą iki -30°C acetonitrilo (100 ml) ir dimetilformamido (20 ml) mišinį dedamas tionilchloridas (14 ml), po to porcijomis Z-2(2-aminotiazolil-4)-2-(α -t-butoksikarbo- α -metiletoksiimino) acto rūgštis (35,7 g). Gautas mišinys lašinamas į atšaldytą ledo vonioje
20 7-aminocefalosporino rūgšties (27,2 g) tirpalą vandenyje (130 ml) su acetonitrilu (20 ml), kurio pH pastoviai palaikomas tarp 6,5-7,5, pridedant 8 N natrio hidroksido tirpalo. Sulašinus, tirpalas parūgštinamas druskos rūgštimi iki pH 2,8 ir daug kartų
25 ekstrahuojamas etilacetatu. Ekstraktai džiovinami ir koncentruojami. Gaunamas reikiamas produktas.

^1H BMR, 200 MHz, δ : 8,39 (d, 1H, CONH); 7,45 (s, 1H, H-tiazolis); 5,97(dd, 1H, 7-H); 5,12(d, 1H, 8-H);
30 5,09(dd, 2H, 3- CH_2); 3,52(dd, 2H, 2- CH_2); 2,10(s, 3H, COCH_3); 1,61 ir 1,60 (s ir s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,42(s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

VIII PAVYZDYS. 7/Z-2-(2-aminotiazolil-4)-2-metoksi-imniacetilamino/-3'-(piridil-1)deacetoksicefalosporino rūgšties gavimas
35

Pagal VII PAVYZDĮ pradedant Z,2(2-aminotiazolil-4)-2-metoksiiminacto rūgštimi (20,1 g) ir 7-amino-3-/piridil-1/deacetoksicefalosporino rūgštimi (29,2 g), gaunamas reikiamas produktas, kurio ^1H BMR spektras turi
5 tokius signalus:

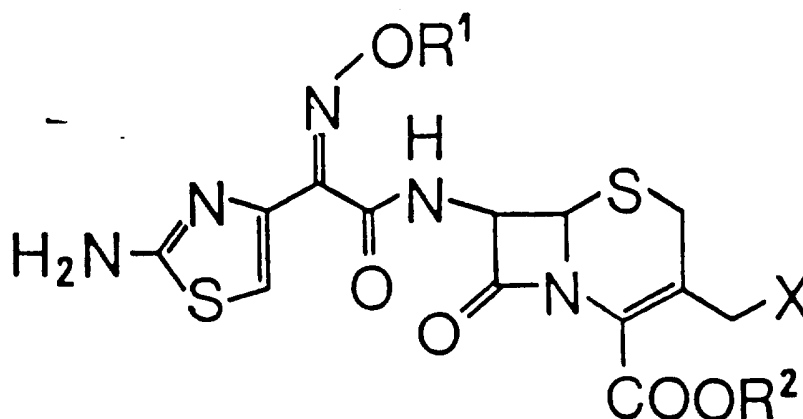
10 δ (DMSO- d_6 , 500 MHz); 8,1-9,4(m, 5H, piridilas); 7,20(s, 2H, NH_2); 6,70(s, 1H, H-tiazolis); 5,64(dd, 1H, 7-H); 5,69 ir 5,11(dd, 2H, $3'\text{CH}_2$); 5,07(d, 1H, 6-H); 3,83(s, 3H, OCH_3); 3,53 ir 3,04(dd, 2H, 2-CH_2).

IX PAVYZDYS. Z,7/2(2-aminotiazolil-4)-2-metoksiimin-acetilamino/cefalosporino rūgšties metilo esteris

15 Pagal IV PAVYZDĮ pradedant Z,2(2-aminotiazolil-4)-2-metoksiiminacto rūgštimi (20,1 g) ir 7-amino-cefalosporino rūgšties metilo esteriu (28,6 g), gaunamas reikiamas produktas, kurio ^1H BMR spektras turi
20 tokius signalus: 9,6(d, 1H, CONH); 7,2(s, 2H, NH_2); 6,7(s, 1H, H-tiazolis); 5,8(dd, 1H, 7-H); 5,1(d, 1H, 6H); 3,8(s, 3H, N-CH_3); 3,3(s, 3H, COOCH_3); 4,0(dd, 2h, $3'\text{-CH}_2$); 3,4(dd, 2H, 2-CH_2); 2,0(s, 3H, COCH_3).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Aminotiazolilinių cefalosporino darinių, turinčių bendrą formulę



kurioje X yra vandenilio atomas, acetoksilo grupė, N-piridilo grupė, nepakeista arba pakeista grupė su C₁-C₆ anglies atomais, arba heterociklinis tiolis, būtent, 2-metil-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazintio-lio-3 grupė arba jos tautomeras, tetrazoltiolio arba tiazoltiolio grupės; R¹ reiškia metilo arba alkankarboksilo žemesniųjų riebiųjų rūgščių su C₂-C₈ anglies atomais grupes, R² reiškia vandenilio, natrio arba kalio atomą, amonio, sililo, alkilo arba alkilarilo grupes su C₁-C₂₀ anglies atomais, aktyvuojant Z-2(2-aminotiazolil-4)-2-alkoksiiminacto rūgštį ir kondensuojant gautą aktyvią rūgšties formą su 7-aminocefalosporino rūgšties darinio natrio, kalio, amonio druskomis arba sililo, alkilo arba alkilarilo esteriais su C₁-C₂₀ anglies atomais, gavimo būdas, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z-2(2-aminotiazolil-4)-2-alkoksiiminacto rūgšties aktyvacijos procesą atlieka organiniame aprotoniniame tirpiklyje esant reagentui, gautam iš dialkilamido, ypač dimetilformamido, dimetilacetamido arba N-metilpirolidono ir neorganinės arba organinės rūgšties halogenido, ypač

tionilchlorido, fosforo oksichlorido arba oksalilchlorido 0°C + -40°C temperatūroje, ir po to tokiu būdu paruoštą aktyvią formą kondensuoja žinomu būdu.

5

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvaciją vykdo alifatiniam nitrile, ypač acetonitrile kaip tirpiklyje, nuo -20°C iki -25°C temperatūroje.