



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.²: C 07 D 501/20



PATENTSCHRIFT A5

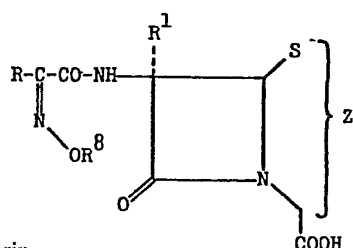
11

615 436

21	Gesuchsnummer:	9273/74	73	Inhaber:	Glaxo Laboratories Limited, Greenford/Middx (GB)
22	Anmeldungsdatum:	05.07.1974			
30	Priorität(en):	06.07.1973 GB 32273/73	72	Erfinder:	Brian Laundon, Grange-over-Sands/Lancs (GB)
24	Patent erteilt:	31.01.1980			
45	Patentschrift veröffentlicht:	31.01.1980	74	Vertreter:	Brühwiler, Meier & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung des syn-Isomers oder eines Gemisches von syn- und anti-Isomer von neuen 7-alpha-substituierten 7-beta-Acylaminoceph-3-em-4-carbonsäuren.

57 Das syn-Isomer oder ein Gemisch von syn- und anti-Isomer von Verbindungen der Formel I



(I),

bedeuten, wird durch N-Acylierung einer entsprechenden 7β-Aminoverbindung mit einer der 7β-Acylgruppe entsprechenden Säure oder einem funktionellen Derivat hergestellt. Die Verfahrensprodukte können anschließend in ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Ester übergeführt werden. Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch ein breites antibakterielles Wirkungsspektrum gegen eine Reihe von gram-positiven und gram-negativen Organismen aus.

worin

R eine Aryl- oder Heteroarylgruppe;

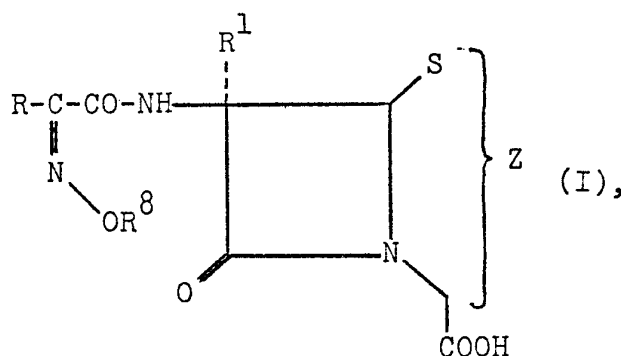
R¹ eine C₁-C₄-Alkoxygruppe in 7α-Stellung;

R⁸ Wasserstoff oder eine Schutzgruppe; und

Z eine das Kernschwefelatom mit dem die Carboxylgruppe tragenden Kohlenstoffatom verbindende Brücke mit 2 Kohlenstoffatomen, welche Substituenten tragen können, wobei die Brücke eine Doppelbindung aufweist, derart, dass eine Ceph-3-em-Verbindung vorliegt,

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung des syn-Isomers oder eines Gemisches von syn- und anti-Isomer, wobei der Anteil des syn-Isomers mindestens 75% beträgt, von antibiotisch wirksamen neuen 7 α -substituierten 7 β -Acylaminoceph-3-em-4-carbonsäuren der Formel I



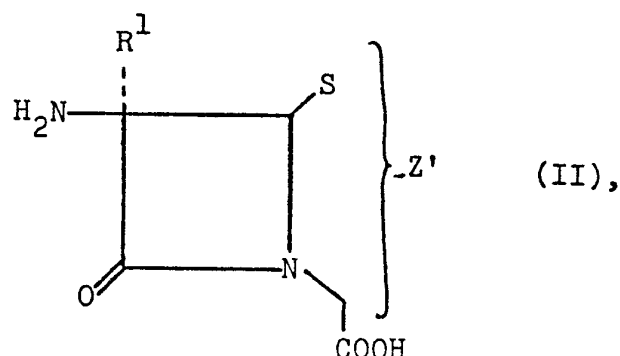
worin

R eine Aryl- oder Heteroarylgruppe;

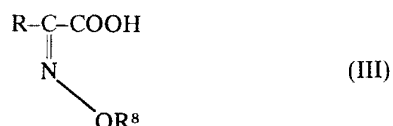
R¹ eine C₁-C₄-Alkoxygruppe in 7 α -Stellung;

R⁸ Wasserstoff oder eine Schutzgruppe; und

Z eine das Kernschwefelatom mit dem die Carboxylgruppe tragenden Kohlenstoffatom verbindende Brücke mit 2 Kohlenstoffatomen, welche Substituenten tragen können, wobei die Brücke eine Doppelbindung aufweist, derart, dass eine Ceph-3-em-Verbindung vorliegt, bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



worin Z' die gleiche Bedeutung wie Z hat, mit dem Unterschied, dass die Doppelbindung auch derart angeordnet sein kann, dass eine Ceph-2-em-Verbindung vorliegt, oder ein Salz oder ein N-Silylderivat davon, gegebenenfalls unter intermediärem Schutz der 4-Carboxylgruppe, durch Umsetzung mit einer Säure der Formel III



oder einem funktionellen Derivat davon, acyliert und falls man von einer Ceph-2-em-Verbindung ausgegangen ist, eine erhaltene Ceph-2-em-Verbindung zur entsprechenden Ceph-3-em-Verbindung isomerisiert und, falls notwendig, das syn-Isomer oder ein Gemisch der syn- und anti-Isomere, worin der Anteil des syn-Isomers mindestens 75% beträgt, abtrennt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als funktionelles Derivat einer Säure der Formel III, worin R⁸ eine Schutzgruppe bedeutet, ein Säurehalogenid, vorzugsweise das Chlorid, verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R⁸ eine Acylgruppe bedeutet, entacyliert.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R⁸ eine Äthergruppe bedeutet, einer Ätherspaltung unterwirft.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III, worin R⁸ eine Triphenylmethylgruppe bedeutet, verwendet.

6. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines tertiären Amins, einer anorganischen Base oder eines Oxirans, durchführt.

7. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein physiologisch unbedenkliches Salz überführt.

8. Verfahren zur Herstellung eines physiologisch unbedenklichen Esters einer Verbindung der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 eine Verbindung der Formel I herstellt und diese anschliessend verestert.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren gemäss Oberbegriff des Patentanspruchs 1.

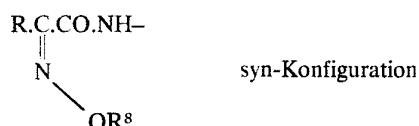
Die erfindungsgemäss erhältlichen 7 α -substituierten 7 β -Acylaminoceph-3-em-4-carbonsäuren der Formel I können anschliessend in ihre physiologisch unbedenklichen Salze übergeführt oder zur Bildung der entsprechenden physiologisch unbedenklichen Ester verestert werden.

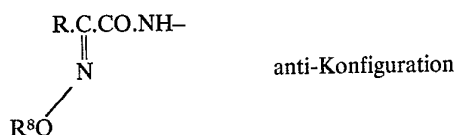
Bekanntlich umfassen Antibiotica der Cephalosporinreihen 7 β -Acylamido-ceph-3-em-4-carbonsäuren und ihre verschiedenen nicht toxischen Derivate, z. B. Salze, Ester, Lactone (falls solche gebildet werden können), Amide, Hydrate oder die entsprechenden Sulfoxyde. Diese Antibiotika können in der 3-Stellung verschiedene Substituenten enthalten, einschliesslich unsubstituierte Methylgruppen und Methylgruppen, die mit verschiedenen Substituenten wie in der Literatur beschrieben substituiert sind.

Zu einer bekannten Klasse von Cephalosporinantibiotika zählen Verbindungen, bei denen die 7 β -Acylaminogruppe in der α -Stellung durch eine Hydroxyiminogruppe substituiert ist. Es wurde nun gefunden, dass bestimmte 7 α -substituierte Analoge solcher Cephalosporinoxime, nämlich Verbindungen, die eine niedrige Alkoxygruppe in der 7 α -Stellung tragen, wertvolle antibiotische Eigenschaften entwickeln und gegen eine Reihe von grampositiven und gramnegativen Organismen wirksam sind, wobei diese Wirkung mit einer geringen Serumbindung gekuppelt ist.

Die erfindungsgemäss erhältlichen neuen Verbindungen liegen als syn-(cis-)Isomere, was die Konfiguration der Hydroxyiminogruppe =N~OR⁸ in bezug auf die Carboxamidogruppe betrifft, oder in Form eines Gemisches aus syn- und anti-Isomer, wobei der Anteil des syn-Isomers mindestens 75%, vorzugsweise mindestens 90%, beträgt, vor. Für zahlreiche Anwendung ist es von Vorteil, wenn die Verbindung der Formel I in Form des praktisch reinen syn-Isomers vorliegt.

Diese Konfigurationen werden gemäss dem Vorschlag von Ahmad und Spencer (Can. J. Chem. 1961, Vol. 39, 9, 1340) wie folgt dargestellt:





Der Ausdruck «nicht-toxisch», wie er hier auf die Derivate der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen angewandt wird, umfasst jene Derivate, die physiologisch bei der verabreichten Dosierung verträglich sind.

Salze, die aus den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen hergestellt werden können, schliessen ein:

- (a) Salze mit anorganischen Basen, wie Alkalimetallsalze, z. B. Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, z. B. Calciumsalze, und Salze mit organischen Basen, z. B. Procain, Phenyläthylbenzylamin und Dibenzyläthylendiamin-Salze; und
(b) Säureadditionssalze, z. B. mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, p-Toluolsulfonsäure und Methansulfonsäure.

Die Salze können auch in Form von Resinaten vorliegen, die z. B. mit einem Polystyrolharz gebildet werden, das Aminogruppen, quaternäre Aminogruppen oder Sulfonsäuregruppen enthält oder die mit einem Harz gebildet werden, das Carboxylgruppen enthält, z. B. Polyacrylsäureharz. Das Harz kann gewünschtenfalls vernetzt sein, d. h. es kann ein Styrol/Divinylbenzol-Mischpolymerisat sein, das Amino-, quaternäre Aminogruppen oder Sulfonsäuregruppen enthält.

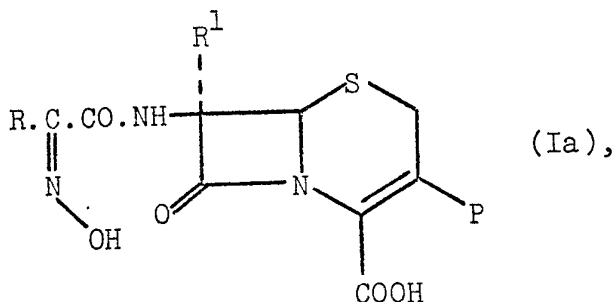
Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel I einschliesslich ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Ester zeichnen sich durch ihre hohe antibakterielle Wirkung gegen eine Vielzahl gram-positiver und gram-negativer Organismen aus, die mit einer besonders hohen Stabilität gegen β -Lactamasen, die durch verschiedene gram-negative Organismen gebildet werden, verbunden ist.

Die Stabilität gegenüber β -Lactamasen kann im Vergleich zu Cephaloridin bewertet werden, dem durch Definition ein Wert von 1 hinsichtlich des besonderen Organismus zugesprochen werden kann.

Als physiologisch unbedenklich werden diejenigen Derivate bezeichnet, die bei der zur Anwendung kommenden Dosierung keine toxische bzw. schädigende Wirkung auf den behandelten Organismus ausüben.

Die Cephalosporinverbindungen, auf die im vorliegenden Fall Bezug genommen wird, werden im allgemeinen mit Hinsicht auf das Cepham (J. Amer. Chem. Soc. 1962, 84, 3400) benannt. Der Ausdruck «Cepham» betrifft die Cephamgrundstruktur, die mit einer Doppelbindung versehen ist. Die Penicillinverbindungen, auf die im folgenden Bezug genommen wird, werden im allgemeinen in bezug auf das Penam (J. Amer. Chem. Soc. 1953, 75, 3293) benannt.

Von den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel I sind diejenigen der Formel Ia



worin

R und R¹ die angegebenen Bedeutungen haben; und

P eine organische Gruppe darstellt, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Ester von besonderem Interesse.

- Bedeutet R in den obengenannten Formeln eine Arylgruppe, so kommen hierfür insbesondere Phenyl- oder Naphthylgruppen, die gegebenenfalls substituiert sein können, in Betracht. Neben unsubstituiertem Phenyl oder Naphthyl, z. B. Naphth-1-yl, sind insbesondere durch die nachfolgenden Substituenten substituierte Phenyl- und Naphthylgruppen zu nennen. Als Substituenten kommen insbesondere Halogen, z. B. Chlor oder Brom, wie in o-Chlorphenyl, Hydroxy, Niederal-
kyl, wie Methyl, Nitro, Amino, Niederalkylamino, wie Methyl-
amino, Diniederalkylamino, wie Dimethylamino, Niederalka-
noyl, wie Acetyl, Niederalkanoylamido, Niederalkoxy, wie
Methoxy oder Äthoxy, oder Niederalkylthio, wie Methylthio,
in Betracht. Bedeutet R eine Heteroarylgruppe, so kommen
hierfür insbesondere 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Grup-
pen mit mindestens einem Heteroatom aus der Gruppe S, N,
M und O in Betracht, wobei diese Gruppen ihrerseits substitu-
iert sein können. Als Beispiele sind zu nennen: Thien-2-yl,
Thien-3-yl, Furyl, wie Fur-2-yl, Pyridyl, wie Pyrid-3-yl, Pyrro-
lyl, N-substituiertes Pyrrolyl, wie N-Methylpyrrolyl, Isothiazol-
yl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, 3- oder 4-Isoxazolyl, ferner
substituiertes 3- oder 4-Isoxazolyl, z. B. 3-Aryl-5-methyl-
isoxazol-4-yl, wobei die Arylgruppe z. B. Phenyl oder Halo-
genphenyl sein kann. Des weiteren sind als Beispiele für R
kondensierte heterocyclische Gruppen mit mindestens einem
Heteroatom aus der Gruppe S, M und O zu nennen; hierzu
zählen unter anderem Benzothienyl, z. B. Benzothien-3-yl,
sowie Benzofuryl und Indolyl.

Der Alkylteil der Gruppe R¹ kann geradkettig oder verzweigt sein. Als Beispiele sind zu nennen: Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy und Isopropoxy, wobei die Methoxygruppe bevorzugt ist.

- Für den Substituenten P in 3-Stellung in Formel Ia kommen beliebige organische Gruppen in Betracht, da das charakterisierende Merkmal der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen in der Natur des Substituenten in 7-Stellung liegt. Die Gruppe P kann dementsprechend eine gesättigte oder ungesättigte, substituierte oder unsubstituierte organische Gruppe sein, die im allgemeinen 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthält. Als gesättigte organische Gruppen kommen insbesondere Methyl- und Äthylgruppen und als ungesättigte organische Gruppen insbesondere Vinyl- und substituierte Vinylgruppen in Betracht. Als Substituenten für die Vinylgruppe kommen beispielsweise Niederalkyl, wie Methyl oder Äthyl, C₅- bis C₇-Cycloalkyl, z. B. Cyclopentyl oder Cyclohexyl, Arylniederal-
kyl, z. B. Benzyl- oder Phenyläthyl, carbocyclisches Aryl mit 6
bis 12 Kohlenstoffatomen, z. B. Phenyl, Toly oder Nitrophen-
yl, ferner Nitril oder Niederalkoxy-carbonyl, wie Methoxycar-
bonyl, in Betracht.

Bedeutet das Symbol P eine substituierte Methylgruppe, so kann sie durch die Formel -CH₂Y, worin Y ein Atom oder eine Gruppe, z. B. den Rest eines Nukleophils oder ein Derivat eines nukleophilen Restes, darstellt, wiedergegeben werden. Die Gruppe Y kann sich von einer Vielzahl nukleophiler Verbindungen herleiten, welche dadurch charakterisiert sind, dass sie ein nukleophiles Stickstoff-, Kohlenstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom aufweisen. Derartige Gruppen sind allgemein literaturbekannt und werden in Patentschriften und Veröffentlichungen, die sich auf Cephalosporine beziehen, beschrieben.

Als Beispiele für Stickstoffnukleophile sind Pyridine, welche unsubstituiert oder beispielsweise durch Niederalkyl oder Carbamoyl substituiert sein können, sowie Azyde, z. B. Alkalimetallazide, wie Natriumazid, zu nennen.

Als Beispiele für Kohlenstoffnukleophile sind anorganische Cyanide, Pyrrole, substituierte Pyrrole, z. B. Indole, sowie

Verbindungen, die stabilisierte Carbanione ergeben, z. B. Acetylene, Enamine, Iminine, Enole und Verbindungen mit β -Diketogruppen, wie Acetessigester, Malonester und Cyclohexan-1,3-dion.

Als Beispiele für Schwefelnukleophile sind Thioharnstoff sowie aliphatisch, aromatisch, araliphatisch, alicyclisch und heterocyclisch substituierte Thioharnstoffe, Dithiocarbamate, aromatische, aliphatische und cyclische Thioamide, z. B. Thioacetamid oder Thiosemicarbazid, Thiosulfate, Thiole, Thiophenole, Thiosäuren, z. B. Thiobenzoessäure oder Thiopicolinsäure, und Dithiosäuren zu nennen. Von den Schwefelnukleophilen sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, welche der Formel



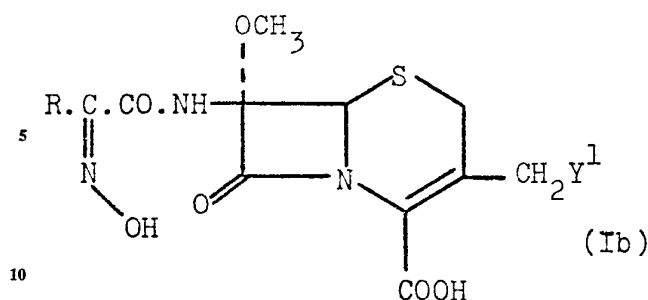
entsprechen, bevorzugt. In dieser Formel bedeutet R^2 Niederalkyl, z. B. Methyl, oder eine heterocyclische Gruppe, die mindestens einen 5- oder 6-gliedrigen Ring enthält und mindestens ein Heteroatom aus der Gruppe O, M und S aufweist. Diese heterocyclischen Gruppen können unsubstituiert oder substituiert sein. Als Beispiele für geeignete heterocyclische Gruppen sind zu nennen: Thiadiazolyl, z. B. 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, Diazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, z. B. 1-Methyltetrazol-5-yl, 1-Äthyltetrazol-5-yl oder 1-Phenyltetrazol-5-yl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, z. B. 2-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, Pyridyl, Pyridyl-1-oxyl, Pyrimidyl, ferner kondensierte heterocyclische Ringsysteme, wie Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Triazolopyridyl oder Purinyl, ferner substituierte Versionen solcher kondensierter Ringsysteme, z. B. Nitrobenzothiazol-2-yl, wie 5- oder 6-Nitrobenzothiazol-2-yl.

Als Beispiele für Sauerstoffnukleophile sind Wasser, Alkohole, z. B. Alkanole, wie Methanol, Äthanol, Propanol und Butanol, und Niederalkansäuren sowie Alkansäuren zu nennen.

Falls das Nukleophil Wasser ist, so erhält man 3-Hydroxymethylcephalosporine. Derartige 3-Hydroxymethylverbindungen und ihre nicht-toxischen Derivate können eine antibakterielle Wirkung aufweisen, wobei es bemerkenswert ist, dass sie Metabolite von Verbindungen der Formel Ia, worin P Acetoxymethyl bedeutet, sein können. 3-Hydroxymethylcephalosporine können unter Bildung von Derivaten acyliert werden. Diese Derivate zeichnen sich dadurch aus, dass sie die Gruppe $3-CH_2-O-CO-R^3$ oder $3-CH_2-O-CO-AR^4$ aufweisen. In diesen Formeln bedeuten A O, S oder NH; R^3 eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffgruppe, z. B. Niederalkyl, wie Äthyl, Propyl oder Butyl, Niederalkenyl, z. B. Vinyl oder Propenyl, carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl, z. B. Phenyl, Naphthyl, Thienyl oder Pyridyl, Cycloalkyl, beispielsweise mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, oder Arylniederalkyl, wie Benzyl, wobei die vorstehend genannten Gruppen ein- oder mehrfach durch Cyano, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Carboxycarbonyl, Halogen, Amino, Nitro, Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, oder Niederalkylthio, wie Methylthio, substituiert sein können; und R^4 Wasserstoff oder einen der für R^3 genannten Reste.

Eine weitere wichtige Gruppe von Cephalosporinen der obengenannten Formel sind solche, die in 3-Stellung die Gruppe $-CH_2Hal$, wobei Hal Chlor, Brom oder Jod bedeutet, aufweisen. Diese Verbindungen kommen in erster Linie als Zwischenprodukte zur Herstellung von aktiven Cephalosporinen in Betracht.

Von den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen sind insbesondere diejenigen der Formel Ib



von Bedeutung. In dieser Formel hat R die bei Formel I angegebene Bedeutung und stellt vorzugsweise eine Phenyl-, Thienyl- oder Furylgruppe dar, während Y^1 Acetoxy oder eine

Gruppe R^6S bedeutet, wobei R^6 Diazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Thiatriazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Triazolopyridyl oder Purinyl darstellt, sowie die physiologisch annehmbaren Salze und Ester dieser Verbindungen. Als bevorzugte Beispiele für den Rest R^6 sind zu nennen: 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1-Methyltetrazol-5-yl, 1-Äthyltetrazol-5-yl, 1-Phenyltetrazol-5-yl, 2-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl und 5- und 6-Nitrobenzothiazol-2-yl.

Verbindungen dieses Typs zeichnen sich durch ein breites antibakterielles Wirkungsspektrum gegen eine Reihe von gram-positiven und gram-negativen Organismen, gepaart mit einer hohen Stabilität gegen β -Lactamasen, die durch eine Reihe von gram-negativen Organismen und Organismen der Staphylokokkenreihe erzeugt werden, sowie durch eine bemerkenswerte Immunität gegen eine Serumbindung aus.

Als spezielle Beispiele für erfindungsgemäss erhältliche Verbindungen sind zu nennen:

(6R,7S)-3-Acetoxymethyl-7-[2-hydroxyimino-2-(thien-2-yl)-acetamido]-7-methoxyceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres);
(6R,7S)-3-Acetoxymethyl-7-[2-hydroxyimino-2-(fur-2-yl)-acetamido]-7-methoxyceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres);
(6R,7S)-3-Acetoxymethyl-7-(2-hydroxyimino-2-phenyl-acetamido)-7-methoxyceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres); und
(6R,7S)-7-[2-Hydroxyimino-2-(thien-2-yl)-acetamido]-7-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres).

Die Verbindungen der Formel I werden mit Hilfe des im kennzeichnenden Teil des Patentanspruchs 1 definierten Verfahrens hergestellt. Die nach diesem Verfahren erhaltenen Verfahrensprodukte können anschliessend in ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Ester übergeführt werden.

Bei der Durchführung des Verfahrens wird in den Verbindungen der Formel II die 4-Carboxylgruppe gegebenenfalls intermediär geschützt. Als Schutzgruppen kommen beispielsweise die Reste esterbildender aliphatischer oder araliphatischer Alkohole, Phenole, Silanole oder Stannanole in Betracht. Diese Schutzgruppen enthalten vorzugsweise 1 bis 20 Kohlenstoffatome. Als Schutzgruppen kommen weiterhin die Reste geeigneter Säuren in Betracht. Die Verbindungen der Formel II können ausserdem in Form eines Salzes oder eines N-silylierten Derivates eingesetzt werden. Als Salze kommen beispielsweise Säureadditionssalze, wie Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Nitrate, Phosphate, Methansulfonate oder Tosylate, in Betracht.

Als Acylierungsmittel werden die funktionellen Derivate von Verbindungen der Formel III, insbesondere die Säurehalogenide, bevorzugt. Bei Verwendung der Säurehalogenide ist es von Vorteil, wenn R^8 die Bedeutung einer Schutzgruppe,

z. B. einer leicht entfernbaren Acylgruppe oder einer veräther-
ten Gruppe, hat, um unerwünschte Nebenreaktionen, welche
die Hydroxyiminogruppe inbeziehen, zu vermeiden. Die
Abspaltung der Schutzgruppe wird zweckmässigerweise nach
erfolgter Acylierungsreaktion zusammen mit der Eliminierung
vorhandener Carboxylschutzgruppen vorgenommen, um die
gewünschte Hydroxyiminoverbindung zu erhalten.

Werden für die Acylierungsreaktion Säurehalogenide als
funktionelle Derivate der Säure der Formel III verwendet, so
arbeitet man zweckmässigerweise bei Temperaturen von -50
bis $+50^{\circ}\text{C}$, z. B. von -20 bis $+30^{\circ}\text{C}$. Die Säurehalogenide
können hergestellt werden, indem man eine Säure der Formel
III oder ein Salz davon mit einem Halogenierungsmittel, z. B.
Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid oder Oxalylchlorid,
umsetzt. Bevorzugt geht man vom Natrium- oder Kaliumsalz
einer Säure der Formel III aus und setzt dieses mit Oxalylchlo-
rid um, da unter diesen Bedingungen die Isomerisierung des
syn-Isomers zum anti-Isomer minimal ist. Die Acylierung kann
im wässrigen oder nicht-wässrigen Medium durchgeführt wer-
den. Als geeignete Reaktionsmedien empfehlen sich wässrige
Ketone, z. B. wässriges Aceton, Ester, z. B. Äthylacetat,
Amide, z. B. Dimethylacetamid, Nitrile, z. B. Acetonitril,
halogenierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylenchlorid, oder
Gemische der genannten Verbindungen.

Die Acylierung mit Hilfe eines Säurehalogenids kann vor-
teilhafterweise in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels
durchgeführt werden. Als geeignete säurebindende Mittel sind
zu nennen: tertiäre Amine, z. B. Pyridin, Triäthylamin oder
Dimethylanilin, anorganische Basen, z. B. Calciumcarbonat
oder Natriumbicarbonat, oder Oxirane, wie Niederalkylen-1,2-
oxyd, z. B. Äthylenoxyd oder Propylenoxyd. Diese Verbindun-
gen dienen dazu, den bei der Acylierungsreaktion freigesetzten
Halogenwasserstoff zu binden.

Geeignete Schutzgruppen R^8 sind beispielsweise Acylgrup-
pen, wie Acetyl, welche gegebenenfalls durch elektronenzie-
hende Gruppen am α -Kohlenstoffatom substituiert sein könn-
en. Als Beispiele für geeignete Gruppen sind zu nennen:
Trichloracetyl, Dichloracetyl, Monochloracetyl, Trifluoracetyl,
Difluoracetyl und Monofluoracetyl; Formyl; Diphenylmetho-
xycarbonyl; Benzyloxycarbonyl; t-Butoxycarbonyl sowie
2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl. Derartige Gruppen können
beispielsweise durch hydrolytische oder reduktive Spaltung
entfernt werden. Die Acetylgruppe lässt sich beispielsweise
durch Behandlung mit wässrigem Alkali entfernen, während
halogenierte Acetylgruppen vorteilhaft durch Behandlung mit
wässrigem Bicarbonat eliminiert werden. Zusätzlich kann
Chloracetyl unter Verwendung einer nukleophilen Verbin-
dung, wie Thioharnstoff, entfernt werden. Diphenylmethoxy-
carbonyl- und t-Butoxycarbonylgruppen können unter Ver-
wendung von Trifluoressigsäure, gegebenenfalls in Anwesen-
heit von Anisol, eliminiert werden, während 2,2,2-Dichloräth-
oxycarbonyl mit Hilfe eines Reduktionsmittels, z. B. Zink/
Essigsäure oder Zink/Ameisensäure entfernt werden kann.
Bedeutet R^8 eine veräthernde Gruppe, so eignen sich hierfür
verzweigte Niederalkylgruppen, wie Isopropyl oder t-Butyl
und Aralkylgruppen, wie Benzyl oder ein- oder mehrfach
durch Methoxygruppen substituiertes Benzyl, ferner Diphenyl-
methyl und Triphenylmethyl, wobei die letztgenannte Gruppe
besonders bevorzugt ist. Derartige Gruppen können beispiels-
weise durch saure Hydrolyse, z. B. durch Behandeln mit Tri-
fluoressigsäure, gegebenenfalls in Anwesenheit von Anisol,
abgespalten werden.

Als Acylierungsmittel können auch andere amidbildende
Derivate von Säuren der Formel III verwendet werden. Geeig-
nete derartige Derivate sind beispielsweise symmetrische oder
gemischte Anhydride, z. B. mit Pivalinsäure oder einem Halo-
genformiat, z. B. einem Niederalkylhalogenformiat, gebildete
gemischte Anhydride. Sowohl die gemischten als auch die

symmetrischen Anhydride können in situ erzeugt werden. So
kann beispielsweise ein gemischtes Anhydrid unter Verwen-
dung von N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin
hergestellt werden. Weiterhin können gemischte Anhydride
auch mit Phosphor enthaltenden Säuren, z. B. Phosphorsäure
oder phosphorige Säure, Schwefelsäure oder aliphatischen
oder aromatische Sulfonsäuren, z. B. p-Toluolsulfonsäure,
erhalten werden.

Als Acylierungsmittel eignen sich weiterhin aktivierte Ester,
z. B. Verbindungen der Formel IIIa



worin R und R^8 die im vorhergehenden angegebene Bedeu-
tung haben und L eine aktivierende Gruppe, z. B. Azido,
Oxysuccinimido, Oxybenztriazolo, Pentachlorphenoxy oder
p-Nitrophenoxy, darstellt.

Wird als Acylierungsmittel eine Verbindung der Formel III
in Form der freien Säure eingesetzt, so wird die Umsetzung
zweckmässigerweise in Anwesenheit eines Kondensationsmit-
tels durchgeführt. Geeignete Kondensationsmittel für diesen
Zweck sind beispielsweise Carbodiimide, z. B. N,N'-Diäthyl-,
N,N'-Dipropyl- oder N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N,N'-
Dicyclohexylcarbodiimid oder N-Äthyl-N'- γ -dimethylamino-
propylcarbodiimid, ferner Isoxazoliniumsalze, z. B. N-Äthyl-5-
phenylisoxazolinium-3'-sulfonat sowie N-t-Butyl-5-methyliso-
xazoliniumperchlorat. Bei Verwendung der freien Säure der
Formel III als Acylierungsmittel arbeitet man vorzugsweise in
einem wasserfreien Reaktionsmedium, z. B. in Methylenchlo-
rid, Dimethylformamid oder Acetonitril, da man in diesen
Fällen die Reaktionsbedingungen, z. B. die Temperatur,
genauer regulieren kann.

Die als Acylierungsmittel zu verwendende Säure der Formel
III kann nach üblichen Methoden hergestellt werden, z. B.
nach den in den BE-PSen 778 630 und 783 449 beschriebenen
Methoden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können in N-
silylierter Form eingesetzt werden. Die Verwendung derartiger
N-silylierter Derivate begünstigt in vielen die Acylierungsreak-
tion, da die N-silylierten Derivate im allgemeinen eine bessere
Löslichkeit in den üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln
besitzen, als die entsprechenden freien γ -Aminoverbindun-
gen. Auf diese Weise wird erreicht, dass die Acylierungsreak-
tion leichter und mit besserer Ausbeute verläuft.

Als N-silylierte Derivate kommen eine Vielzahl von Verbin-
dungen der Formel II in Betracht, welche nach einer Vielzahl
von bekannten Methoden hergestellt werden können. Eine
vorteilhafte Herstellungsmethode für diese Derivate besteht in
der Umsetzung mit einem Halogensilan, z. B. Trimethylchlor-
silan, Dimethyldichlorsilan oder Methyltrichlorsilan, oder mit
einem Silazan, z. B. Hexamethyldisilazan.

Wie bereits erwähnt, ist es vorteilhaft, die 4-Carboxygruppe
in der Ausgangsverbindung der Formel II intermediär zu
schützen. Als Schutzgruppen kommen im allgemeinen solche
Gruppen in Frage, die in einer späteren Stufe der Umsetzung
leicht wieder abgespalten werden können. Als Beispiele für
geeignete geschützte Carboxylgruppen, welche dem Fachmann
wohl bekannt sind, sind die folgenden Gruppen zu nennen:
Arylniederalkoxycarbonylgruppen, wie p-Methoxybenzyloxy-
carbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl oder Diphenylmethoxy-
carbonyl, Niederalkoxycarbonylgruppen, z. B. t-Butoxycarbo-
nyl, und Halogenniederalkoxycarbonylgruppen, z. B. 2,2,2-
Trichloräthoxycarbonyl. Die Carboxylschutzgruppe kann im
Anschluss an die Acylierungsreaktion nach üblichen Methoden
entfernt werden, wofür sich beispielsweise die säure- oder

basenkatalysierte Hydrolyse sowie die entymatisch katalysierte Hydrolyse empfehlen.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können nach literaturbekannten Methoden, z. B. nach dem in der BE-PS 768 528 oder in der veröffentlichten NL-Patentanmeldung 7 204 982 beschriebenen Methoden, hergestellt werden. Sie können ausserdem durch N-Entacylierung von durch Fermentation erhaltenen 7 β -Acylamido-7 α -methoxy-cephalosporinen oder durch Ringerweiterung von 6 α -Alkoxy-penicillinsulfoxiden erhalten werden. Die Ausgangsverbindungen der Formel II können auch nach Methoden hergestellt werden, welche die in J. Amer. Chem. Soc. 95 (1973) S. 2401–2403 und 2403–2404, sowie in J. Org. Chem. 38 (1973) S. 38 und in Tetrahedron Letters 1973, Nr. 4, S. 273–276, beschriebenen Methoden einbeziehen.

Die als Ausgangsmaterial dienenden Verbindungen der Formel II sind im allgemeinen nicht sehr stabil, so dass es erwünscht ist, sie unmittelbar im Anschluss an ihre Herstellung zu acylieren.

Wird bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens als Verfahrensprodukt ein Ceph-2-em-4-ester erhalten, so kann darauf die gewünschte Ceph-3-em-Verbindung durch Behandlung der erstgenannten mit einer Base hergestellt werden.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können durch geeignete Techniken, z. B. durch Ultraviolett-spektroskopie, durch Dünnschicht- oder Papierchromatographie oder durch Aufnahme ihrer Kernresonanzspektren charakterisiert werden. So zeigen beispielsweise die Verbindungen der Formel I in DMFO-d₆-Lösung das Doublett des Amid-NH für die syn-Isomere in einem niedrigeren Feld als für das entsprechende anti-Isomer. Diese Faktoren können zur Überwachung der Reaktionen verwendet werden.

Die physiologisch annehmbaren Salze und Ester der Verbindungen der Formel I können in jeder zweckmässigen Weise hergestellt werden. So können z. B. die Basensalze um Umsetzen der Cephalosporinsäure mit Natrium- oder Kalium-2-äthylhexenoat hergestellt werden.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können in üblicher Weise, analog zu anderen Antibiotika, zu Arzneimittel-formulierungen konfektioniert werden. Für die Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin werden die Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch annehmbaren Salze zusammen mit pharmazeutischen Träger- oder Hilfsstoffen konfektioniert. Für die Veterinärmedizin kommen beispielsweise intramammare Präparate in Betracht, bei denen je nach Art der verwendeten Grundlage eine langsame oder eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffs herbeigeführt werden kann.

Die Zubereitungen können das aktive Material in Mengen von 0,1% aufwärts, vorzugsweise von 10 bis 60%, je nach Darreichungsmethode, enthalten. Werden die Zubereitungen in Form von Einzeldosen konfektioniert, so enthält jede Einheit vorzugsweise 50 bis 500 mg des aktiven Bestandteils. In der Humanmedizin beträgt die Tagesdosis für Erwachsene vorzugsweise 100 bis 3000 mg, beispielsweise 1500 mg, je nach Art und Häufigkeit der Verabreichung.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können ausserdem mit anderen therapeutischen Mitteln, wie Antibiotika, z. B. anderen Cephalosporinen, Penicillinen oder Tetracyclinen, kombiniert und so verabreicht werden.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Falls nicht anders erwähnt, wurden folgende Arbeitsgänge durchgeführt:

Die Schmelzpunkte wurden in Glaskapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert. Optische Drehungen wurden in Chloroformlösung zwischen 18 und 25° bei Konzentrationen von

1 $\pm$ 0,3% durchgeführt. Die Papierchromatographie wurde an Whatman Nr. 1-Papier in 4:1:5 = Butan-1-ol:Äthanol:Wasser durchgeführt. Die Dünnschichtchromatographie wurde an vorbeschichteten Siliciumdioxidgelplatten (Merck) in 9:1 = Benzol:Äthylacetat durchgeführt. Ultraviolett-spektren wurden in äthanolischer Lösung aufgenommen. Organische Lösungen wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet; Feststoffe wurden im Vakuum bei +20°C getrocknet.

Methylenchlorid und 1,4-Dioxan wurden durch Leiten durch basisches Aluminiumoxid (Woelm, Stufe I) getrocknet. Die Chromatographie mit Siliciumdioxidgel bezieht sich auf die Verwendung von Merck-Kieselgel (0,21–0,062 mm Korngrösse, 70–230 mesh). Kieselgel G bezieht sich auf das Merck-Sortiment für Dünnschichtchromatographie. Alle Temperaturen sind in Centigraden angegeben. Die Struktur jeder der hergestellten Verbindungen wurde durch PMR-Spektroskopie (alle Verbindungen), IR-Spektroskopie (mit Ausnahme der Verbindung von Herstellung 1c) und Mikroanalyse (mit Ausnahme der Verbindungen von Beispiel 3b) und der Herstellung 1a) und 1c)) bestätigt.

Herstellung 1

t-Butyl-(6R,7S)-3-acetoxymethyl-7-amino-7-methoxyceph-3-em-4-carboxylat

a) 2,70 g (39 mMol) Natriumnitrit wurden zu einer kalten (0 bis +5°) gerührten Mischung von 6,65 g (20,1 mMol) t-Butyl-(6R,7R)-3-acetoxy-methyl-7-aminoceph-3-em-4-carboxylat in 14,7 ml (29,4 mMol) 2n-Schwefelsäure, 400 ml Wasser und 400 ml Methylenchlorid gefügt. Die Mischung wurde eine Stunde bei 0 bis +5°C gerührt und die Phasen wurden anschliessend getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit 100 ml Methylenchlorid gewaschen und die vereinten organischen Schichten wurden getrocknet und bei +15 bis +20° auf etwa 125 ml konzentriert.

Während dieser Diazotisierung wurden Lösungen von Triäthylammoniumazid und Bromazid wie folgt hergestellt: 11,7 g (180 mMol) Natriumazid wurden zu einer kalten (0 bis +5°) gerührten Mischung von 9,7 ml konzentrierter Schwefelsäure, 30 ml Wasser und 190 ml Methylenchlorid gefügt und es wurde weitere 30 Minuten bei 0 bis +5° gerührt. Die Phasen wurden durch Dekantieren getrennt und die wässrige Schicht wurde mit 10 ml Methylenchlorid gewaschen. Die vereinten organischen Schichten wurden getrocknet und in zwei gleiche Teile geteilt. Zu einem Teil wurden 4,9 ml (35 mMol) Triäthylamin und zum zweiten Teil 4,93 g (27,7 mMol) N-Bromsuccinimid gefügt. Die zwei Lösungen wurden bis zur Verwendung bei 0 bis +5° gelagert.

Die Diazotisierungslösung wurde unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre auf –40° gekühlt und gerührt, während die Lösung von Triäthylammoniumazid zugefügt wurde. Die Bromazidlösung wurde anschliessend während fünf Minuten bei –25 bis –30° zugefügt und die Mischung anschliessend während 20 Minuten auf 0° erwärmen gelassen. Die Lösung wurde mit einer Lösung von 10 g Dinatriumhydrogenphosphat in 300 ml Wasser gewaschen und anschliessend getrocknet und zu einem gelben Schaum verdampft. Durch Chromatographie an 125 g Siliciumdioxidgel in Benzol erhielt man 6-Butyl-(6R,7R und S [5:1])-3-acetoxymethyl-7-azido-7-bromoceph-3-em-4-carboxylat in Form eines gelben Öls (2,960 g, 6,85 mMol, 34%), λ_{max} 252,5 nm, Inflexion bei 266 nm (ϵ 7650 bzw. 7400). Das NMR-Spektrum zeigte das zugeordnete Isomerenverhältnis an.

Eine weitere Umsetzung, bei der die Diazotisierungslösung nicht konzentriert wurde, lieferte das Produkt in 58%iger Ausbeute.

b) eine Lösung von 17,255 g (39,8 mMol) t-Butyl-(6R,7R und S [5:1])-3-acetoxymethyl-7-azido-7-bromoceph-3-em-4-

carboxylat in 3,24 ml (40 mMol) Pyridin, 8,55 g (43,8 mMol) Silbertetrafluorborat in 160 ml Methylenchlorid und 320 ml Methanol wurde 16 Stunden bei +20 bis +25° gerührt (ein grauer Niederschlag trat innerhalb von ein bis zwei Minuten auf, die Dünnschichtchromatographie zeigte jedoch, dass eine lange Reaktionszeit notwendig war). Die Mischung wurde durch Celit filtriert und das Filtrat wurde verdampft und an 250 g Siliciumdioxidgel in 5% Äthylacetat in Benzol chromatographiert. Eine Mischung von t-Butyl-(6R, 7R und S [1:5])-3-acetoxymethyl-7-azido-7-methoxyceph-3-em-4-carboxylat in Form eines blassgelben viskosen Öls erhalten, das langsam kristallisierte (13,910 g, 36,2 mMol, 90,5%), $\lambda_{\max}$ 248,5 nm, Inflexion bei 265 nm (ϵ 7500 bzw. 7060). Das NMR-Spektrum zeigte das zugeordnete Isomerenverhältnis an. Die Kristallisation einer Probe aus Äther und Petroläther (Kp. 60 bis 80°) lieferte eine Probe von t-Butyl-(6R, 7S)-3-acetoxymethyl-7-azido-7-methoxyceph-3-em-4-carboxylat in Form eines weissen kristallinen Feststoffs vom F 77,5 bis 78,5° (Zersetzung); $[\alpha]_D^{25}$ -33,2°, Dünnschichtchromatogramm Rf 0,51; $\lambda_{\max}$ 247,5 nm, Inflexion bei 264,5 nm (ϵ 8180 bzw. 7600).

c) i) Eine Suspension von 99,4 mg Platinoxid in 10 ml trockenem Dioxan wurde unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Ein langsamer Wasserstoffstrom wurde anschliessend während drei Minuten durch die Suspension geblasen. Eine Lösung von 98,7 mg (0,257 mMol) t-Butyl-(6R,7S)-3-acetoxymethyl-7-azido-7-methoxyceph-3-em-4-carboxylat in 5 ml trockenem Dioxan wurde zu der Suspension gefügt und es wurde weiter auf insgesamt 25 Stunden gerührt. Der Wasserstoffstrom wurde die ersten 7,5 Stunden und die letzten zwei Stunden dieses Zeitraums eingeleitet. Die schwarze Lösungssuspension wurde mit 2 g Aktivkohle 10 Minuten gerührt und anschliessend durch ein Bett von Aktivkohle auf Kieselgel G (Merck) auf Celit filtriert. Das Filtrat wurde verdampft, wobei man eine rohe Probe der Titelverbindung erhielt; Dünnschichtchromatogramm Rf 0,13.

ii) Bei Reduktionen in grösserem Masstab wurde die 5:1-Mischung von t-Butyl-(6R,7S bzw. R)-3-acetoxymethyl-7-azido-7-methoxyceph-3-em-4-carboxylat des vorstehenden Absatzes b) ohne weitere Reinigung verwendet. Die Reduktion wurde durch Verwendung von einem Gewichtsäquivalent von Platinoxid mit einem Wasserstoffdruck von 2,5 bis 3 Atmosphären während einer Stunde beschleunigt, worauf weitere 0,25 Gewichtsäquivalente Platinoxid mit einem Wasserstoffdruck von 2,5 bis 3 Atmosphären während 40 Minuten folgten. Nach dieser Zeit war die Reduktion vollständig. Die Mischung wurde durch Papier filtriert und das zurückgebliebene Platin wiedergewonnen. Die Reaktionslösung enthielt noch kolloidales Platin, wurde jedoch verdampft und ohne weitere Reinigung verwendet.

Herstellung 2

2-Triphenylmethoxyimino-2-(thien-2-yl)-acetyl-chlorid (syn-Isomeres)

a) 2,5106 g (14,68 mMol) des syn-Isomeren von 2-Hydroxyimino-2-(thien-2-yl)-essigsäure, 6,122 g (21,95 mMol) Triphenylmethylchlorid und 5 ml (36,4 mMol) Triäthylamin in 50 ml trockenem Methylenchlorid wurden 30 Minuten bei 0° gerührt. Die Mischung wurde mit 50 ml 2n-Chlorwasserstoffsäure und 50 ml Wasser gewaschen, anschliessend getrocknet und unter Bildung eines gelben Öls verdampft. Die Lösung dieses Öls in 30 ml Äther wurde gerührt, wobei 2,5 ml (18,2 mMol) Triäthylamin zugesetzt wurden. Das syn-Isomere von Triäthylammonium-2-triphenylmethoxyimino-2-(thien-2-yl)-acetat kristallisierte sofort aus und wurde fünf Minuten bei 0 bis +5° gerührt und anschliessend durch Filtrieren gewonnen, mit Äther gewaschen und zu einem weissen Pulver getrocknet (7,28 g 14,15 mMol, 96%), F = 161–168° (Zersetzung); $\lambda_{\max}$ 260, 267,5 und 290,5 nm (ϵ 9000, 8900 bzw. 11 470).

b) Eine Lösung von 2,30 g (4,46 mMol) des syn-Isomeren von Triäthylammonium-2-triphenylmethoxyimino-2-(thien-2-yl)-acetat in 50 ml trockenem Methylenchlorid wurde auf 0 bis +5° gekühlt und gerührt, wobei 0,38 ml (4,46 mMol) Oxalylchlorid zugefügt wurden. Etwa 0,1 ml N,N-Dimethylformamid wurden zugesetzt und die Mischung rund 2,5 Stunden bei 0 bis +5° gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand mit 100 ml Äther eine Stunde gerührt und die Suspension wurde anschliessend filtriert. Das Filtrat und die Ätherwaschlösungen (100 ml) wurden verdampft, wobei man die Titelverbindung in Form eines weissen kristallinen Feststoffs erhielt (1,985 g, quantitativ). Dieses Säurechlorid wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Herstellung 3

2-Triphenylmethoxyimino-2-(fur-2-yl)-acetyl-chlorid (syn-Isomeres)

a) 35 ml (250 mMol) Triäthylamin, 35 g (125 mMol) Triphenylchlormethan und 15,505 g (100 mMol) des syn-Isomeren von 2-Hydroxyimino-2-(fur-2-yl)-essigsäure wurden miteinander, im wesentlichen wie in Herstellung 2 beschrieben, umgesetzt, wobei man das syn-Isomere von Triäthylammonium-2-triphenylmethoxyimino-2-(fur-2-yl)-acetat in Form eines blassgelben Feststoffs erhielt (39,5 g 79 mMol, 79%), F = 170 bis 172° (Zersetzung), $\lambda_{\max}$ 275,5 nm, Inflexionen bei 265 und 271,5 nm (ϵ 17 900, 15 900 bzw. 17 500).

b) Die Titelverbindung wurde aus dem vorstehenden Produkt von a), im wesentlichen wie in Herstellung 2b) beschrieben, hergestellt und ohne weitere Reinigung in Beispiel 2 verwendet.

Herstellung 4

2-Triphenylmethoxyimino-2-phenylacetyl-chlorid (syn-Isomeres)

a) 4,13 g (25,0 mMol) des syn-Isomeren von 2-Hydroxyimino-2-phenyllessigsäure, 8,7 ml (62,5 mMol) Triäthylamin und 10,40 g (37,5 mMol) Triphenylchlormethan wurden zusammen wie in Herstellung 2a) beschrieben, unter Bildung des syn-Isomeren von Triäthylammonium-2-triphenylmethoxyimino-2-phenylacetat in Form eines weissen Feststoffs umgesetzt (10,625 g, 21 mMol, 84%), F = 166 bis 175° (Zersetzung), $\lambda_{\max}$ 260 nm, Inflexionen bei 264 und 292 nm (ϵ 15 000, 14 400 bzw. 2300).

b) Die Titelverbindung wurde aus dem vorstehenden Produkt von a) (10 mMol) nach der in Herstellung 2b) beschriebenen Arbeitsweise hergestellt und ohne weitere Reinigung in Beispiel 3 verwendet.

Beispiel 1

a) t-Butyl-(6R,7S)-3-acetoxymethyl-7-methoxy-7-[2-triphenyl-methoxyimino-2-(thien-2-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

i) Eine Lösung von t-Butyl-(6R,7R und S)-3-acetoxymethyl-7-amino-7-methoxyceph-3-em-4-carboxylat (hergestellt in Übereinstimmung mit Herstellung 1c) ii) aus 3,90 mMol der entsprechenden 7-Azido-7-methoxy-Verbindung) in 50 ml trockenem Methylenchlorid wurde gerührt und auf 0 bis +5° gekühlt. 0,63 ml (7,80 mMol) Pyridin wurden zugesetzt, gefolgt von einer Lösung des syn-Isomeren von 2-Triphenylmethoxyimino-2-(thien-2-yl)-acetylchlorid (hergestellt aus 4,46 mMol des entsprechenden Säure-Triäthylaminsalzes wie in Herstellung 2 beschrieben) in 10 ml trockenem Methylenchlorid. Die Umsetzung wurde 23,5 Stunden bei 0 bis 5° gerührt und nacheinander mit 50 ml 0,5n-Chlorwasserstoffsäure, 50 ml Wasser und 50 ml Wasser – gesättigtes Natriumbicarbonat (1:1) gewaschen, getrocknet und zu einem dunklen Öl verdampft. Die Chromatographie dieses Öls an 150 g Kieselgel G in 5:1 = Benzol-Äthylacetat lieferte eine Probe der

Titelverbindung in Form eines gelben Schaums (253 mg, 0,34 mMol, 8,7%), $[\alpha]_D +44^\circ$, $\lambda_{\max}$ 264 nm, Inflexion bei 286,5 nm (ϵ 15 000 bzw. 13 250).

ii) Eine Lösung von t-Butyl-(6R,7R und S)-3-acetoxymethyl-7-amino-7-methoxyceph-3-em-4-carboxylat (hergestellt in Übereinstimmung mit Herstellung 1c) ii) aus 12,00 mMol der entsprechenden 7-Acido-7-methoxy-Verbindung) in 150 ml trockenem Methylenchlorid wurde gerührt und auf 0 bis +5° gekühlt. 0,97 ml (12,00 mMol) Pyridin wurden zugesetzt, gefolgt von 1,54 ml (12,00 mMol) Trimethylsilylchlorid. Die Mischung wurde gerührt und während 30 Minuten auf +20°C anwärmen gelassen, worauf auf 0 bis 5° gekühlt wurde. Weitere 0,97 ml (12,00 mMol) Pyridin wurden zugesetzt und anschliessend wurde eine Lösung des syn-Isomeren von 2-Triphenylmethoxyimino-2-(thien-2-yl)-acetylchlorid (hergestellt aus 13,00 mMol des entsprechenden Säure-Triäthylaminsalzes wie in Herstellung 2 beschrieben) in 30 ml trockenem Methylenchlorid zugesetzt. Die Mischung wurde gerührt und während 2,5 Stunden auf +20° erwärmen gelassen und anschliessend wie vorstehend in i) aufgearbeitet und chromatographiert, wobei man die Titelverbindung erhielt (730 mg, 0,97 mMol, 8%). Die IR- und NMR-Spektren sowie das Verhalten bei der Dünnschichtchromatographie dieses Produkts glichen denen des im vorstehenden Teil i) isolierten Produkts. Die Fraktionen, die direkt vor den vorstehenden isoliert wurden, wurden verdampft, wobei man eine weitere Menge von weniger reiner Titelverbindung erhielt (1,110 g, etwa 1,45 mMol, 12%). Das dünnschichtchromatographische Verhalten und das NMR-Spektrum zeigten, dass dieser Ansatz des Produktes 20 bis 30% des syn-Isomeren von t-Butyl-(6R,7R)-3-acetoxymethyl-7-methoxy-7-[2-triphenylmethoxyimino-2-(thien-2-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat enthält.

b) (6R,7S)-3-Acetoxymethyl-7-[2-hydroxyimino-2-(thien-2-yl)-acetamido]-7-methoxyceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

1,172 g (1,56 mMol) t-Butyl-(6R,7R und S [ca. 1:8])-3-acetoxymethyl-7-methoxy-7-[2-triphenylmethoxyimino-2-(thien-2-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat wurden mit 1,5 ml Anisol und 5 ml Trifluoressigsäure eine Stunde bei +20° gerührt. Die Lösung wurde zu 400 ml einer kräftig gerührten gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gefügt. Die Mischung wurde 10 Minuten gerührt und mit Äthylacetat (3 × 80 ml) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit 80 ml Äthylacetat bedeckt und mit Orthophosphorsäure auf den pH-Wert 3 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat extrahiert (3 × 80 ml) und die vereinten Äthylacetatschichten wurden mit Salzlösung gewaschen, anschliessend durch ein Whatman 1 PS-Phasentrennungspapier geleitet und verdampft. Der zurückbleibende Schaum wurde an 60 ml Kieselgel G 4:1:5 Butan-1-ol:Äthanol:Wasser chromatographiert. Die geeigneten Fraktionen wurden vereint und verdampft und der Rückstand wurde in Azeton gelöst, durch Celit gefiltert und verdampft, wobei man die Titelverbindung in Form eines blass-braunen amorphen Feststoffs erhielt, der 0,8 Mol Butan-1-ol, 0,07 Mol Aceton (NMR) und 5 Mol Wasser enthielt (416 mg, 0,66 Mol, 42,5%), Papierchromatographie Rf/Rf Cephaloram 0,84, $[\alpha]_D +40^\circ$ (Me₂SO), $\lambda_{\max}$ (pH 6-Puffer) 264,5 nm, Inflexion bei 290 nm (ϵ 15 200 bzw. 10 700).

Beispiel 2

a) t-Butyl-(6R,7S)-3-acetoxymethyl-7-methoxy-7-[2-triphenylmethoxyimino-2-(fur-2-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

Eine Acylierung ähnlich der in Beispiel 1a) i) beschriebenen mit dem gleichen 7-Amino-7-methoxy-ester (aus 0,555 mMol des entsprechenden 7-Azido-7-methoxy-esters), 1 mMol 2-

Triphenylmethoxyimino-2-(fur-2-yl)-acetylchlorid (syn-Isomeres) und 2,17 mMol Pyridin lieferte die Titelverbindung in Form eines Schaums (120,9 mg, 0,164 mMol, 29,5%), Dünnschichtchromatogramm Rf (Benzol:Äthylacetat = 3:1) 0,83, $[\alpha]_D +46^\circ$, $\lambda_{\max}$ 281 nm (ϵ 21 200).

Ein weiterer Versuch, ähnlich dem in Beispiel 1a) ii) beschriebenen, jedoch mit dem syn-Isomeren von 2-Triphenylmethoxyimino-2-(fur-2-yl)-acetylchlorid ergab die Titelverbindung in 24,8%iger Ausbeute.

b) (6R,7S)-3-Acetoxymethyl-7-[2-hydroxyimino-2-(fur-2-yl)-acetamido]-7-methoxyceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

713,3 mg (0,966 mMol) des syn-Isomeren von t-Butyl-(6R,7S)-3-acetoxymethyl-7-methoxy-7-[2-triphenylmethoxyimino-2-(fur-2-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat wurden mit 10 ml Trifluoressigsäure und 5 ml Anisol während insgesamt 40 Minuten behandelt und anschliessend langsam zu einer rasch gerührten gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (600 ml) gefügt. Die Mischung wurde mit Äthylacetat (2 × 150 ml) extrahiert, mit 200 ml Äthylacetat beschichtet und mit Orthophosphorsäure auf den pH-Wert 2 eingestellt. Die organische Schicht wurde mit der Äthylacetat-Waschlösung (200 ml) der wässrigen Schicht vereint, getrocknet und zu einem braunen Schaum verdampft. Durch Chromatographie an drei präparativen Dünnschichtplatten (40 × 20 cm) in Chloroform-Methanol-Ameisensäure (90:16:2) erhielt man eine Probe der Titelverbindung in Form eines blassgelben Schaums, der etwa 2,5 Mol Äquivalente Wasser (IR- und Mikroanalyse) enthält. (137 mg, 0,283 mMol, 29%), Papierchromatographie Rf 0,26, Rf/Rf Cephaloram 0,58, $\lambda_{\max}$ (pH 6-Puffer) 272,5 nm (ϵ 16 400).

Beispiel 3

a) t-Butyl-(6R,7S)-3-acetoxymethyl-7-methoxy-7-[2-triphenylmethoxyimino-2-phenylacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

Eine Acylierung ähnlich der in Beispiel 1a) ii) beschriebenen mit dem gleichen 7-Amino-7-methoxy-ester (aus 10 mMol des entsprechenden 7-Azido-7-methoxy-esters), 2,02 ml (25 mMol) Pyridin und 1,28 ml (10 mMol) Trimethylsilylchlorid und anschliessend 10 mMol 2-Triphenylmethoxyimino-2-phenylacetylchlorid (syn-Isomeres) und 2,02 ml (25 mMol) Pyridin lieferte die Titelverbindung in Form eines gelben Schaums, der ein halbes Mol-Äquivalent Toluol (Chromatographie-co-Lösungsmittel) enthielt (490 mg, 0,617 mMol, 6,2%); Dünnschichtchromatogramm Rf (Toluol:Äthylacetat = 3:1) 0,55 (das Ausgangsamin hat einen Rf-Wert in diesem System von etwa 0,30), $[\alpha]_D +19^\circ$, $\lambda_{\max}$ 262 nm, Inflexionen bei 265,5 und 294 nm (ϵ 20 100, 20 000 bzw. 4900).

b) Natrium-(6R,7S)-3-acetoxymethyl-7-[2-hydroxyimino-2-phenylacetamido]-7-methoxyceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

400 mg (0,535 mMol) des syn-Isomeren von t-Butyl-(6R,7S)-3-acetoxymethyl-7-methoxy-7-[2-triphenylmethoxyimino-2-phenylacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat wurden mit 2 ml Anisol und 8 ml Trifluoressigsäure wie in Beispiel 1b) beschrieben behandelt, wobei man das syn-Isomere von (6R,7S)-3-Acetoxymethyl-7-[2-hydroxyimino-2-phenylacetamido]-7-methoxyceph-3-em-4-carbonsäure als elektrostatische weissen Feststoff erhielt (135 mg, 0,30 mMol). Diese Säure wurde durch Auflösen in Wasser, das 25 mg (0,298 mMol) Natriumbicarbonat enthielt, Filtern in der Lösung und Gefriertrocknen des Filtrats in die Titelverbindung umgewandelt, wobei man das Produkt als amorphen Feststoff erhielt (120 mg, 0,255 mMol, 51%), Papierchromatographie Rf 0,40, Rf/Rf Cephaloram 0,78, $\lambda_{\max}$ (pH 6-Puffer) 254 nm (ϵ 10 400).