



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 501/46
A 61 K 31/545

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) 645 906

(21) Gesuchsnummer: 7342/80

(22) Anmeldungsdatum: 01.10.1980

(30) Priorität(en): 02.10.1979 GB 7934069

(24) Patent erteilt: 31.10.1984

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 31.10.1984

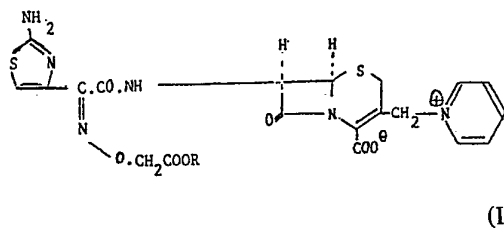
(73) Inhaber:
Glaxo Group Limited, London W1Y (GB)

(72) Erfinder:
O'Callaghan, Cynthia Hilda, Gerrards
Cross/Bucks (GB)
Livermore, David George Hubert, Princes
Risborough/Bucks (GB)
Newall, Christopher Earle, Ealing/London (GB)

(74) Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

(54) Cephalosporinantibiotika.

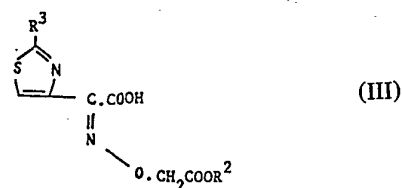
(57) Die Verbindungen der Formel:



worin R ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet, und ihre nicht-toxischen Salze, ihre nicht-toxischen metabolisch labilen Ester und ihre Solvate zeigen ein breites antibiotisches Wirkungsspektrum.

Die Erfindung umfasst auch die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die die erfindungsgemässen Verbindungen enthalten, und Verfahren für die Herstellung der Antibiotika.

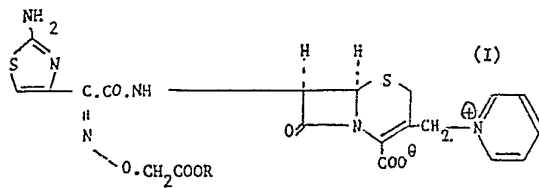
Die Herstellung erfolgt unter anderem durch Umsetzung der 7-Amino-3-(1-pyridinylmethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure oder des entsprechenden Sulfoxids mit einer Verbindung der Formel:



in welcher R³ eine Amino- oder geschützte Aminogruppe und R² eine Schutzgruppe darstellt, worauf im Fall eines Sulfoxids dessen Reduktion zur Thioverbindung und jedenfalls die Abspaltung der Carboxyl- und Aminoschutzgruppen folgen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Cephalosporinantibiotika der allgemeinen Formel



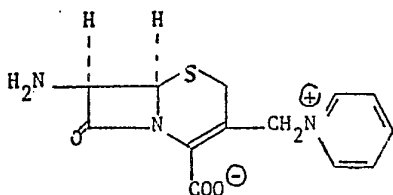
worin R ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet, und ihre nicht-toxischen Salze, ihre nicht-toxischen metabolisch labilen Ester und ihre Solvate.

2. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat und seine nicht-toxischen Salze als Verbindungen gemäss Anspruch 1.

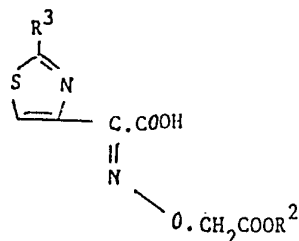
3. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(äthoxycarbonylmethoxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat und seine nicht-toxischen Salze als Verbindungen gemäss Anspruch 1.

4. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methoxycarbonylmethoxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat und seine nicht-toxischen Salze als Verbindungen gemäss Anspruch 1.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1 oder eines nicht-toxischen Salzes hiervon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:

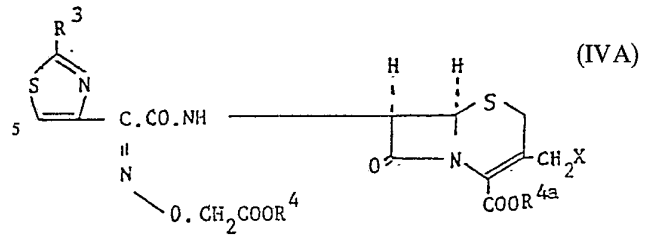


oder ein Salz oder ein N-Silylderivat hiervon oder eine entsprechende Verbindung mit einer Gruppe der Formel -COOR¹ in der 4-Stellung, worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Carboxyl-blockierende Gruppe bedeutet, und einen assoziierten Anion Y[⊖] mit einer Säure der Formel:



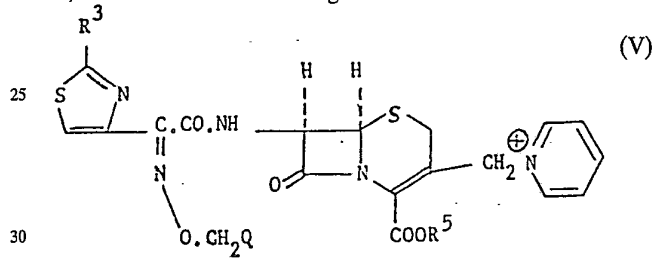
worin R² eine Carboxyl-blockierende Gruppe bedeutet und R³ eine Amino- oder geschützte Aminogruppe darstellt, oder mit einem dieser entsprechenden Acylierungsmittel acyliert, die Carboxyl-blockierende Gruppe R² und eine allenfalls vorhandene Carboxyl-blockierende Gruppe R¹ und/oder Aminoschutzgruppe R³ abspaltet und gewünschtenfalls eine Carboxylgruppe der erhaltenen Verbindung in ein nicht-toxisches Salz umwandelt.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1 oder eines nicht-toxischen Salzes hiervon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



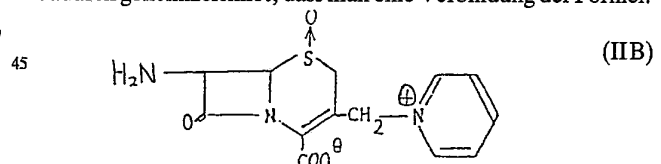
10 worin R³ wie vorstehend definiert ist, R⁴ und R^{4a} unabhängig Wasserstoff oder eine Carboxyl-blockierende Gruppe bedeuten und X einen austauschbaren Rest eines Nukleophilen darstellt, oder ein Salz hiervon mit Pyridin umgesetzt, allenfalls vorhandene Carboxyl-blockierende Gruppen R⁴ und R^{4a} und/oder Aminoschutzgruppe R³ abspaltet und gewünschtenfalls eine Carboxylgruppe der erhaltenen Verbindung in ein nicht-toxisches Salz umwandelt.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1, worin R eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet, oder eines nicht-toxischen Salzes hiervon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:

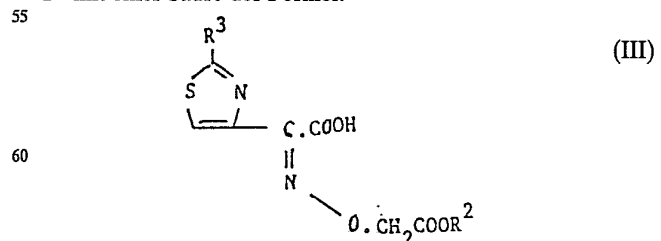


worin R₃ wie vorstehend definiert ist, R₅ eine Carboxyl-blockierende Gruppe bedeutet und Q eine Carboxylgruppe oder ein funktionelles Äquivalent hiervon bedeutet, mit einem Alkylierungsmittel, das dazu dient, die Gruppe Q in eine Gruppe COOR umzuwandeln, worin R eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet, umgesetzt, die Carboxyl-blockierende Gruppe R⁵ und eine allenfalls vorhandene Aminoschutzgruppe R³ abspaltet und gewünschtenfalls eine Carboxylgruppe der erhaltenen Verbindung in ein nicht-toxisches Salz umwandelt.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1 oder eines nicht-toxischen Salzes hiervon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



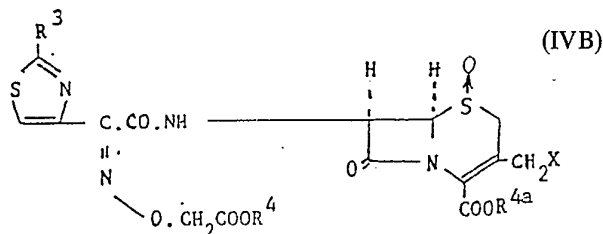
50 oder ein Salz oder ein N-Silylderivat hiervon oder eine entsprechende Verbindung mit einer Gruppe der Formel -COOR¹ in der 4-Stellung, worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Carboxyl-blockierende Gruppe bedeutet, und einem assoziierten Anion Y[⊖] mit einer Säure der Formel:



worin R² eine Carboxyl-blockierende Gruppe bedeutet und R³ eine Amino- oder geschützte Aminogruppe darstellt, oder mit einem dieser entsprechenden Acylierungsmittel acyliert, das erhaltene Sulfoxid zur entsprechenden Thioverbindung reduziert, die Carboxyl-blockierende Gruppe R² und eine allenfalls

vorhandene Carboxyl-blockierende Gruppe R^1 und/oder Aminoschutzgruppe R^3 absplattet, wobei die zwei letztgenannten Verfahrensstufen auch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden können, und gewünschtenfalls eine Carboxylgruppe der erhaltenen Verbindung in ein nicht-toxisches Salz umwandelt.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1 oder eines nicht-toxischen Salzes hiervon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



worin R^3 wie vorstehend definiert ist, R^4 und R^{4a} unabhängig Wasserstoff oder eine Carboxyl-blockierende Gruppe bedeuten und X einen austauschbaren Rest eines Nukleophilen darstellt, oder ein Salz hiervon mit Pyridin umsetzt, das erhaltene Sulfoxid zur entsprechenden Thioverbindung reduziert, allenfalls vorhandene Carboxyl-blockierende Gruppen R^4 und R^{4a} und/oder Aminoschutzgruppe R^3 absplattet, wobei die zwei letztgenannten Verfahrensstufen auch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden können, und gewünschtenfalls eine Carboxylgruppe der erhaltenen Verbindung in ein nicht-toxisches Salz umwandelt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung für die Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine antibiotische Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6 zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Exzipienten enthält.

Die Erfindung betrifft Cephalosporinverbindungen mit wertvollen antibiotischen Eigenschaften.

Die vorliegenden Cephalosporinverbindungen werden unter Bezugnahme auf «Cephem» nach J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400 benannt, wobei die Bezeichnung «Cephem» sich auf die Cephemgrundstruktur mit einer Doppelbindung bezieht.

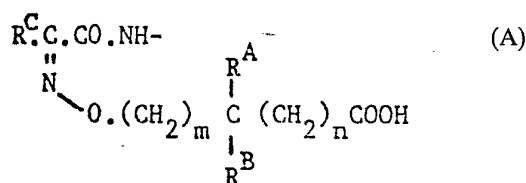
Cephalosporinantibiotika werden in grossem Umfang bei der Behandlung von Krankheiten verwendet, die durch pathogene Bakterien bei Mensch und Tier verursacht werden und sind insbesondere bei der Behandlung von Erkrankungen verwendbar, die durch Bakterien hervorgerufen werden, die gegenüber anderen Antibiotika wie Penicillinverbindungen resistent sind, sowie bei der Behandlung von penicillinempfindlichen Patienten. In zahlreichen Fällen ist es erwünscht, ein Cephalosporinantibiotikum zu verwenden, das sowohl gegenüber Gram-positiven als auch Gram-negativen Mikroorganismen eine Aktivität aufweist, und es wurden umfangreiche Untersuchungen auf die Entwicklung verschiedener Typen an Cephalosporinantibiotika mit breitem Wirkungsspektrum gerichtet.

So wird z. B. in der GB-PS 1 399 086 eine neue Klasse an Cephalosporinantibiotika beschrieben, die eine 7β -(α -verätherte Oxyimino)-acylamido-gruppe enthalten, wobei die Oxyimino-gruppe syn-Konfiguration besitzt. Diese Klasse an antibiotischen Verbindungen ist durch eine hohe antibakterielle Aktivität gegenüber einem Bereich von Gram-positiven und Gram-negativen Organismen in Verbindung mit einer besonders hohen Stabilität gegenüber β -Lactamasen, die von zahlreichen Gram-negativen Organismen gebildet werden, gekennzeichnet.

Das Auffinden dieser Verbindungsklasse regte weitere Forschungen auf dem gleichen Gebiet an, um Verbindungen aufzufinden mit verbesserten Eigenschaften beispielsweise gegenüber

speziellen Organismenklassen, insbesondere Gram-negativen Organismen.

In der GB-PS 1 496 757 werden Cephalosporinantibiotika beschrieben, die eine 7β -Acylamidogruppe der Formel



aufweisen (worin R^C eine Thienyl- oder Furylgruppe bedeutet; R^A und R^B in grossem Umfang variieren können und z. B. Wasserstoffatome umfassen und m und n jeweils 0 oder 1 sind

derart, dass die Summe von m und n 0 oder 1 ist), wobei die Verbindungen syn-Isomere oder Mischungen von syn- und anti-Isomeren mit zumindest 90% des syn-Isomeren sind. Die 3-Stellung des Cephalosporinmoleküls kann unsubstituiert sein oder einen weiten Bereich möglicher Substituenten enthalten einschliesslich beispielsweise der Pyridiniummethylgruppe.

Diese Verbindungen zeigten, dass sie eine besonders gute Aktivität gegenüber Gram-negativen Organismen besitzen. Die Patentschrift beschreibt auch Esterderivate der vorstehenden Verbindungen, die durch Veresterung einer oder beider Carboxylgruppen, die in der 4-Stellung oder in der vorstehenden 7-Seitenkette vorliegen, gebildet werden.

Andere Verbindungen mit ähnlicher Struktur wurden aus diesen Verbindungen bei weiteren Versuchen entwickelt, um Antibiotika mit verbessertem breiten antibiotischen Wirkungsspektrum und/oder hoher Aktivität gegenüber Gram-negativen Organismen zu erhalten. Derartige Entwicklungen umfassten Abänderungen nicht nur hinsichtlich der 7β -Acylamidogruppe der Formel (A), sondern auch die Einführung spezieller Gruppen in die 3-Stellung des Cephalosporinmoleküls.

So werden z. B. in der GB-PS 836 813 Cephalosporinverbindungen beschrieben, in denen die 7β -Acylamidoseitenkette eine 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino oder blockierte hydroxyimino)-acetamidogruppe ist. Die blockierte Hydroxyiminogruppe kann z. B. eine Methoxyiminogruppe sein. In derartigen Verbindungen ist die 3-Stellung des Cephalosporinmoleküls durch eine Methylgruppe substituiert, die ihrerseits gegebenenfalls durch irgendeinen einer grossen Anzahl an Resten dort beschriebener nukleophiler Verbindungen z. B. durch die Pyridiniumgruppe, substituiert sein kann. In der vorstehenden Patentschrift wird derartigen Verbindungen, die lediglich als Zwischenprodukte für die Herstellung der in dieser Patentschrift beschriebenen Antibiotika erwähnt sind, keine antibiotische Aktivität zugeschrieben.

Die BE-PS 853 545 beschreibt Cephalosporinantibiotika, bei denen die 7β -Acylamidoseitenkette vorwiegend eine 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyimino-acetamidogruppe ist und der Substituent in 3-Stellung breit definiert ist analog der vorstehend genannten BE-PS 836 813. Die in der Patentschrift speziell veranschaulichten Verbindungen umfassen eine Verbindung, bei der die 3-Stellung durch eine Pyridiniummethylgruppe substituiert ist.

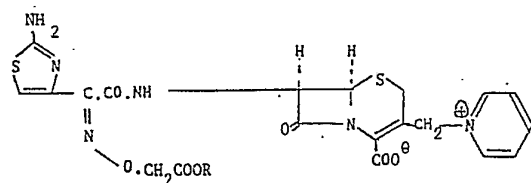
Die südafrikanische Patentbeschreibung 78/1870 beschreibt Cephalosporinantibiotika, bei denen die 7β -Acylamidoseitenkette u. a. eine 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(gegebenenfalls substituierte alkoxyimino)-acetamidogruppe ist und die 3-Stellung z. B. durch die Gruppe $-CH_2Y$ substituiert sein kann, worin Y den Rest eines Nukleophilen darstellt. Die Patentbeschreibung enthält u. a. zahlreiche weitere Beispiele, Bezugnahmen auf Verbindungen, bei denen die vorstehend genannte gegebenenfalls substituierte Alkoxyiminogruppe eine Carboxyalkoxyimino- oder Alkoxy-carbonylalkoxyimino- z. B. eine Carboxymethoxy-, Äthoxycarbonylmethoxy- oder t-Butoxycarbonylmethoxyiminogruppe ist. Im Hinblick auf die 3-Stellung wird auf

den Pyridiniummethylsubstituenten unter zahlreichen anderen Möglichkeiten Bezug genommen. Die südafrikanische Patentbeschreibung 78/2168 offenbart in ganz allgemeiner Form Cephalosporin-1-oxide der in der vorstehend genannten Patentbeschreibung beschriebenen Sulfide.

Die südafrikanische Patentbeschreibung 78/1630 beschreibt 3-Acetoxy-methyl-cephalosporin-antibiotika, bei denen die Gruppe R^C in der vorstehenden Formel (A) ersetzt sein kann durch eine 2-Aminothiazol-4-yl-Gruppe und die Oxyiminogruppe eine Alkylgruppe, substituiert durch eine Carboxygruppe (oder ein Salz oder C_{1-3} -Alkylester hiervon), eine Nitrilgruppe oder einen Carbamoylgruppe ist. Die Patentbeschreibung beschreibt die Herstellung dieser Verbindungen durch Acylierung einer 7-Aminocephalosporinverbindung mit einer geeigneten Carbonsäure (oder einem funktionellen Derivat hiervon). Bei den letztgenannten Materialien kann irgendein Carboxy-substituent der Alkoxyiminogruppe u. a. durch eine Gruppe geschützt sein, die einfach durch saure Hydrolyse oder durch Hydrogenolyse entfernt ist.

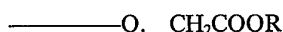
Es wurde nun gefunden, dass durch eine geeignete Auswahl einer geringen Anzahl spezieller Gruppen in der 7- β -Stellung in Kombination mit einer Pyridiniummethylgruppe in der 3-Stellung Cephalosporinverbindungen mit besonders vorteilhafter Aktivität (wie nachfolgend eingehender beschrieben wird) gegenüber einem breiten Bereich an üblicherweise anzutreffenden pathogenen Organismen erzielt werden können.

Die vorliegende Erfindung schafft Cephalosporin-antibiotika der allgemeinen Formel:



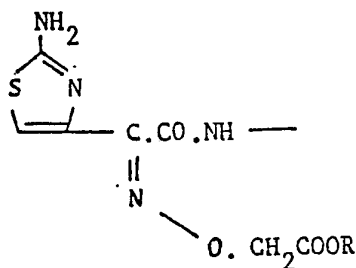
worin R ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe, vorzugsweise eine geradkettige Alkylgruppe, d. h. eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- oder n-Butylgruppe und insbesondere eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeutet, und ihre nicht-toxischen Salze, ihre nicht-toxischen metabolisch labilen Ester und ihre Solvate.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind syn-Isomere. Die syn-Isomere Form wird durch die Konfiguration der Gruppe



im Hinblick auf die Carboxamidogruppe definiert.

Vorliegend wird die syn-Konfiguration strukturell als



bezeichnet.

Es versteht sich, dass, da die erfindungsgemässen Verbindungen zur geometrischen Isomerie befähigt sind, eine Mischung mit den entsprechenden anti-Isomeren auftreten kann.

Die Erfindung umfasst auch Solvate, einschliesslich der Hydrate, der Verbindungen der Formel (I). Sie umfasst auch Salze von Estern der Verbindungen der Formel (I).

Die erfindungsgemässen Verbindungen können in tautomeren Formen (z. B. im Hinblick auf die 2-Aminothiazolylgruppe) auftreten und es versteht sich, dass derartige tautomere Formen

z. B. die 2-Iminothiazolylform in den Bereich der Erfindung fallen. Überdies können die vorstehend dargestellten Verbindungen der Formel (I) auch in alternativen zwitterionischen Verbindungen vorliegen. Bedeutet z. B. die Gruppe R keine

C_{1-4} -Alkylgruppe, so kann die 4-Carboxylgruppe protoniert sein und die Carboxylgruppe in der 7-Seitenkette deprotoniert. Derartige alternative Formen fallen in den Bereich der Erfindung.

Die erfindungsgemässen Verbindungen zeigen ein breites antibiotisches Wirkungsspektrum. Gegenüber Gram-negativen Organismen ist die Aktivität ungewöhnlich hoch. Diese hohe Aktivität erstreckt sich auf zahlreiche β -Lactamase-bildende Gram-negative Stämme. Die Verbindungen besitzen auch eine hohe Stabilität gegenüber β -Lactamasen, die von einem Bereich an Gram-positiven und Gram-negativen Organismen gebildet werden.

Es zeigte sich, dass die erfindungsgemässen Verbindungen eine gute Aktivität gegenüber einem weiten Bereich an Organismen besitzen, einschliesslich zahlreicher Individuen von Enterobacteriaceae wie Stämme von *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Providencia-Spezies*, *Proteus mirabilis* und insbesondere Indol-positiven Proteus-Organismen wie *Proteus vulgaris* und *Proteus morganii*. Sie besitzen auch eine gute Aktivität gegenüber *Haemophilus influenzae* und *Pseudomonas aeruginosa*. Die erfindungsgemässen Verbindungen, bei denen R eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeutet, zeigen auch eine gute Aktivität gegenüber Staphylococcus-Organismen wie *Staphylococcus aureus*-Stämmen.

Nicht-toxische Salze mit Basen können aus den Verbindungen der Formel (I) durch Umsetzung der Carboxylfunktion in der 4-Stellung und/oder derjenigen, die in der 7-Seitenkette vorliegt, in dem Fall, wenn R ein Wasserstoffatom ist, gebildet werden. Es versteht sich, dass, wenn R eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeutet und die Verbindung der Formel (I) in Form eines Basensalzes

vorliegt, diese Verbindung der Formel (I) in Assoziation mit einem geeigneten Anion vorliegt. Diese Salze umfassen Salze anorganischer Basen wie Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (z. B. Calciumsalze); Aminosäuresalze (z. B. Lysin- und Argininsalze); Salze organischer Basen (z. B. Procain-, Phenäthylbenzylamin-, Dibenzyläthylendiamin-, Äthanolamin-, Diäthanolamin- und N-Methylglucosaminsalze). Andere nicht-toxische Salze umfassen Säureadditionssalze, z. B. solche, die mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Salpetersäure, Phosphorsäure, Ameisensäure und Trifluoressigsäure gebildet werden; die Salze können auch in Form von Resinaten vorliegen, die z. B. mit einem Polystyrolharz oder einem quervernetzten Polystyroldivinylbenzocopolymerenharz, enthaltend Amino- oder quaternäre Aminogruppen oder Sulfonsäuregruppen, oder mit einem Harz, enthaltend Carboxylgruppen, wie z. B. einem Polyacrylsäureharz gebildet werden. Lösliche Basensalze (z. B. Alkalimetallsalze wie das Natriumsalz) der Verbindungen der Formel (I) können infolge der raschen Verteilung derartiger Salze in dem Körper nach der Verabreichung bei therapeutischen Verwendungen eingesetzt werden. Wenn jedoch unlösliche Salze der Verbindungen (I) bei einer speziellen Anwendung z. B. für die Verwendung bei Depotpräparaten erwünscht sind, so können derartige Salze in herkömmlicher Weise beispielsweise mit geeigneten organischen Aminen gebildet werden.

Diese und andere Salze, wie die Salze mit Toluol-p-sulfonsäure und Methansulfonsäure, können als Zwischenprodukte bei der Herstellung und/oder Reinigung der Stammverbindungen der Formel (I) z. B. bei den nachstehend beschriebenen Verfahren verwendet werden.

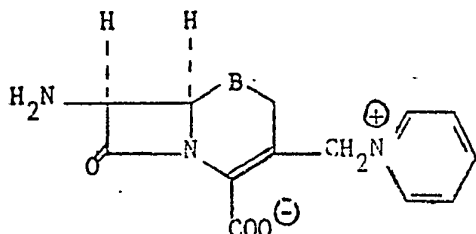
Nicht-toxische metabolisch labile Ester können aus Verbindungen der Formel (I) durch Veresterung der Carboxylfunktion in der 4-Stellung und/oder derjenigen, die in der 7-Seitenkette vorliegt, in dem Fall, wenn R ein Wasserstoffatom bedeutet,

gebildet werden. Diese Ester umfassen Acyloxyalkylester, z. B. niedrig-Alkanoyloxymethyl- oder -äthylester wie Acetoxymethyl-, oder -äthyl- oder Pivaloyloxymethylester.

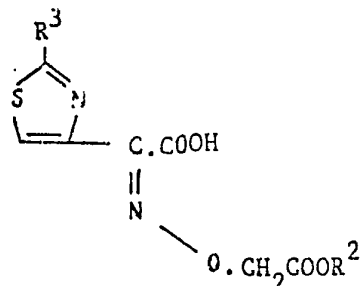
Bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen umfassen (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat, (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(äthoxycarbonylmethoxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat und (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methoxycarbonylmethoxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat sowie ihre nicht-toxischen Salze und nicht-toxischen metabolisch labilen Ester.

Die Verbindungen der Formel (I) können zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen, die durch pathogene Bakterien bei Mensch und Tier verursacht werden, wie Infektionen des Atmungsstrakts und der Harnwege, verwendet werden.

Gemäss der Erfindung wird ferner ein Verfahren zur Herstellung einer antibiotischen Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie vorstehend beschrieben definiert und/oder eines nicht-toxischen Salzes hiervon bereitgestellt, das umfasst (A) die Acylierung einer Verbindung der Formel:

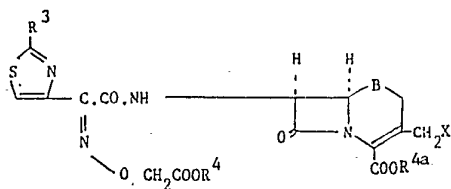


worin B >S oder >S→O (α- oder β-) bedeutet, oder eines Salzes, z. B. eines Säureadditionssalzes (beispielsweise gebildet mit einer Mineralsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure oder einer organischen Säure wie Methansulfonsäure oder p-Toluol-sulfonsäure), oder eines N-Silylderivates hiervon oder einer entsprechenden Verbindung mit einer Gruppe der Formel COOR¹ in der 4-Stellung, worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Carboxyl-blockierende Gruppe, z. B. den Rest eines esterbildenden aliphatischen oder araliphatischen Alkohols oder eines esterbildenden Phenols, Silanols oder Stannanols bedeutet (wobei dieser Alkohol, dieses Phenol, Silanol oder Stannanol vorzugsweise 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthält) und einem assoziierten Anion Y[⊖], wie einem Halogenid-, z. B. Chlorid- oder Bromid- oder Trifluoracetatanion, mit einer Säure der Formel:



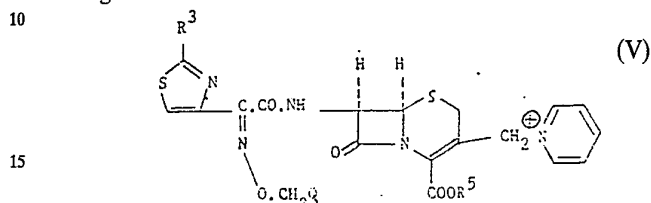
worin R² eine Carboxyl-blockierende Gruppe, z. B. wie vorstehend für R¹ beschrieben, bedeutet und R³ eine Amino- oder geschützte Aminogruppe bedeutet, oder mit einem entsprechenden Acylierungsmittel;

(B) die Umsetzung einer Verbindung der Formel:



worin R³ und B wie vorstehend definiert sind, R⁴ und R^{4a} unabhängig Wasserstoff oder eine Carboxyl-blockierende Gruppe bedeuten können und X einen austauschbaren Rest eines Nukleophilen, z. B. eine Acetoxy- oder Dichloracetoxygruppe oder ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet, oder eines Salzes hiervon mit Pyridin; oder

(C) wenn eine Verbindung der Formel (I), worin R eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet, erwünscht ist, die Umsetzung einer Verbindung der Formel



worin R³ wie vorstehend definiert ist, R⁵ eine Carboxyl-blockierende Gruppe bedeutet und Q eine Carboxylgruppe oder ein funktionelles Äquivalent hiervon bedeutet, mit einem Alkylierungsmittel, das dazu dient, die Gruppe Q in eine Gruppe COOR umzuwandeln, worin R eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet; und hierauf, wenn die Acylierung (A) bzw. die Umsetzung (B) mit einem Ausgangsprodukt der Formel (II) bzw. (IV), in welcher B für >S→O steht, durchgeführt wird, das erhaltene Sulfoxid zur entsprechenden Thioverbindung reduziert, an der durch die Acylierung (A) bzw. die Umsetzung (B) oder (C) erhaltenen Verbindung allenfalls vorhandene Carboxyl-blockierende Gruppen und/oder Aminoschutzgruppen abspaltet, wobei nach der Acylierung (A) und der Umsetzung (B) die letztgenannte Verfahrensstufe und die Reduktion der Sulfoxidgruppe auch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden können, und in der erhaltenen Verbindung gewünschtenfalls eine Carboxylgruppe in ein nicht-toxisches Salz überführt.

Es versteht sich, dass die Verbindung der vorstehenden Formel (V) in geeigneten Fällen zusammen mit ein oder mehreren Ionen mit geeigneter Ladung verwendet werden kann, um sicherzustellen, dass das Molekül als Ganzes eine ausgeglichene Ladung besitzt.

Bei dem vorstehend beschriebenen Verfahren (A) ist das Ausgangsmaterial der Formel (II) vorzugsweise eine Verbindung, bei der (B) >S ist.

Die Umsetzung sollte in Gegenwart einer Base durchgeführt werden, wenn ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel (II) verwendet wird.

Es versteht sich, dass bei den vorstehenden Verfahren (A) und (B) die Carboxyl-blockierenden Gruppen R² bzw. R⁴ C₁₋₄-Alkylgruppen darstellen können, wobei in diesem Fall die geeignete Gruppe in dem Endprodukt beibehalten werden kann, wenn eine Verbindung der Formel (I), worin R eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet, erwünscht ist.

Acylierungsmittel, die bei der Herstellung der Verbindungen der Formel (I) verwendet werden können, umfassen Säurehalogenide, insbesondere Säurechloride oder -bromide. Derartige Acylierungsmittel können hergestellt werden, indem man eine Säure (III) oder ein Salz hiervon mit einem Halogenierungsmittel z. B. Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid oder Oxalylchlorid umsetzt.

Acylierungen unter Verwendung von Säurehalogeniden können in wässrigen und nicht-wässrigen Reaktionsmedien, zweckmässig bei Temperaturen von -50 bis +50°C, vorzugsweise -20 bis +30°C gewünschtenfalls in Gegenwart eines Säure-bindenden Mittels durchgeführt werden. Geeignete Reaktionsmedien umfassen wässrige Ketone wie wässriges Aceton, Ester wie Äthylacetat, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Amide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Nitrile wie Acetonitril oder Mischungen von zwei oder mehreren derartigen Lösungsmittel. Geeignete Säure-bindende Mittel

umfassen tertiäre Amine (z. B. Triäthylamin oder Dimethylanilin), anorganische Basen (z. B. Calciumcarbonat oder Natriumbicarbonat) und Oxirane wie niedrig-1,2-Alkylenoxide (z. B. Äthylenoxid oder Propylenoxid), die den bei der Acylierungsreaktion freigesetzten Halogenwasserstoff binden.

Die Säuren der Formel (III) ihrerseits können als Acylierungsmittel bei der Herstellung der Verbindungen der Formel (I) verwendet werden. Acylierungen unter Verwendung von Säuren (III) werden wünschenswerterweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels beispielsweise eines Carbodiimids wie N,N-Dicyclohexylcarbodiimid oder N-Äthyl-N'-dimethylaminopropylcarbodiimid; einer Carbonylverbindung wie Carbonyldiimidazol; oder eines Isoxazoliumsalzes wie N-Äthyl-5-phenylisoxazoliumperchlorat, durchgeführt.

Die Acylierung kann auch mit anderen Amid-bildenden Derivaten der Säuren der Formel (III) durchgeführt werden wie z. B. einem aktivierten Ester, einem symmetrischen Anhydrid oder einem gemischten Anhydrid (z. B. gebildet mit Pivalinsäure oder mit einem Halogenformiat wie einem niedrig-Alkylhalogenformiat). Gemischte Anhydride können auch mit Phosphorsäuren (z. B. Phosphorsäure oder phosphorige Säure), Schwefelsäure oder aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäuren (z. B. Toluol-p-sulfonsäure) gebildet werden. Ein aktivierter Ester kann zweckmässig in situ gebildet werden beispielsweise unter Verwendung von 1-Hydroxybenzotriazol in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie vorstehend erwähnt. Alternativ kann der aktivierte Ester im vorhinein gebildet werden.

Die Acylierungsreaktionen mit freien Säuren oder ihren vorstehend genannten Amid-bildenden Derivaten werden wünschenswerterweise in einem wasserfreien Reaktionsmedium z. B. mit Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Acetonitril durchgeführt.

Gewünschtenfalls können die vorstehenden Acylierungsreaktionen in Gegenwart eines Katalysators wie 4-Dimethylaminopyridin ausgeführt werden.

Die Säuren der Formel (II) und die ihnen entsprechenden Acylierungsmittel können gewünschtenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze hergestellt und verwendet werden. So können z. B. Säurechloride zweckmässig in Form ihrer Hydrochloridsalze und Säurebromide in Form ihrer Hydrobromidsalze verwendet werden.

Pyridin kann als ein Nukleophiles wirken, um zahlreiche Substituenten X aus dem Cephalosporin der Formel (IV) auszutauschen. Die Leichtigkeit des Austausches steht in Beziehung mit dem pK_a der Säure HX, aus der sich der Substituent ableitet. Somit neigen Atome oder Gruppen X, die sich von starken Säuren ableiten, im allgemeinen dazu, leichter ausgetauscht zu werden als Atome oder Gruppen, die sich von schwächeren Säuren ableiten.

Der Austausch von X durch Pyridin kann zweckmässig durchgeführt werden, indem man die Reaktanten in Lösung oder Suspension hält. Die Umsetzung wird vorzugsweise unter Verwendung von 1 bis 10 Moläquivalenten Pyridin durchgeführt.

Nukleophile Austauschreaktionen können zweckmässig an solchen Verbindungen der Formel (IV) durchgeführt werden, bei denen der Substituent X ein Halogenatom oder eine Acyloxygruppe, z. B. wie nachstehend erörtert, bedeutet.

Acyloxygruppen

Verbindungen der Formel (IV), worin X eine Acetoxygruppe bedeutet, sind geeignete Ausgangsmaterialien für die Verwendung bei der nukleophilen Austauschreaktion mit Pyridin. Alternative Ausgangsmaterialien in dieser Klasse umfassen Verbindungen der Formel (IV), worin X den Rest einer substituierten Essigsäure, z. B. Chloressigsäure, Trichloressigsäure und Trifluoressigsäure, darstellt.

Austauschreaktionen an den Verbindungen (IV) mit X-Substituenten dieser Klasse, insbesondere in dem Fall, bei dem X eine

Acetoxygruppe bedeutet, können durch die Anwesenheit von Jodid- oder Thiocyanationen in dem Reaktionsmedium erleichtert werden. Reaktionen dieses Typs werden eingehender in den GB-PS 1 132 621 und 1 171 603 beschrieben.

Der Substituent X kann sich auch von Ameisensäure, einer Halogenameisensäure, wie Chlorameisensäure oder einer Carbamidsäure ableiten.

Wird eine Verbindung der Formel (IV) verwendet, in der X eine Acetoxy- oder substituierte Acetoxygruppe bedeutet, ist es im allgemeinen erwünscht, dass die Gruppe R^{4a} in der Formel (IV) ein Wasserstoffatom sein sollte und B > S darstellen sollte. In diesem Fall wird die Reaktion vorteilhaft in einem wässrigen Medium, vorzugsweise bei einem pH von 5 bis 8, insbesondere 5,5 bis 7, durchgeführt.

Das vorstehend beschriebene Verfahren unter Verwendung von Verbindungen der Formel (IV), worin X den Rest einer substituierten Essigsäure darstellt, kann, wie in der GB-PS 1 241 657 beschrieben, durchgeführt werden.

Werden Verbindungen der Formel (IV) verwendet, worin X eine Acetoxygruppe bedeutet, dann wird die Reaktion zweckmässig bei einer Temperatur von 30 bis 110°C, vorzugsweise 50 bis 90°C, durchgeführt.

Halogene

Verbindungen der Formel (IV), worin X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeutet, können auch zweckmässig als Ausgangsmaterialien bei der nukleophilen Austauschreaktion mit Pyridin verwendet werden. Werden Verbindungen der Formel (IV) in dieser Klasse verwendet, bedeutet R^{4a} vorzugsweise eine Carboxyl-blockierende Gruppe. Die Umsetzung wird zweckmässig in einem nicht-wässrigen Medium durchgeführt, das vorzugsweise ein oder mehrere organische Lösungsmittel, vorzugsweise polarer Natur, umfasst, wie halogenierte Kohlenwasserstoffe z. B. Methylenchlorid oder Dichloräthan, Äther z. B. Dioxan oder Tetrahydrofuran, Ester z. B. Äthylacetat, Nitrile z. B. Acetonitril, Amide z. B. Formamid, Dimethylformamid oder Dimethylacetamid und Ketone z. B. Aceton. Gewünschtenfalls kann Pyridin selbst auch als Lösungsmittel dienen. Andere geeignete organische Lösungsmittel werden eingehender in der BG-PS 1 326 531 beschrieben. Das Reaktionsmedium sollte weder extrem sauer noch extrem basisch sein. Im Falle von Reaktionen, die an Verbindungen der Formel (IV) durchgeführt werden, worin R^4 und R^{4a} Carboxyl-blockierende Gruppen darstellen, kann das 3-Pyridiniummethylprodukt als entsprechendes Halogenidsalz gebildet werden, das gewünschtenfalls einer oder mehreren Ionenaustauschreaktionen unterzogen werden kann, um ein Salz mit dem gewünschten Anion zu erhalten.

Werden Verbindungen der Formel (IV) verwendet, worin X ein Halogenatom, wie vorstehend beschrieben, ist, wird die Reaktion zweckmässig bei einer Temperatur von -10 bis +60°C, vorzugsweise von +10 bis +30°C, durchgeführt.

Bei dem vorstehenden Verfahren C kann da Alkylierungsmittel z. B. ein Diazo-(C_{1-4})-alkan wie Diazomethan, ein C_{1-4} -Alkanol und ein reaktives Derivat hiervon z. B. ein C_{1-4} -Alkylhalogenid wie Methyl- oder Äthyljodid sein. Wird ein Alkylhalogenid verwendet, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer Base, z. B. eines tertiärenamins wie Triäthylamin oder einer anorganischen Base wie Kaliumcarbonat, durchgeführt. Q bedeutet vorzugsweise die Gruppe COOH.

Wird ein C_{1-4} -Alkanol verwendet, so kann dieses mit einer Säure (nämlich worin Q COOH bedeutet) der Formel (V) in Gegenwart von Kupplungsmitteln z. B. Dicyclohexylcarbodiimid, vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie 4-Dimethylaminopyridin, umgesetzt werden.

Die Alkylierungsreaktion wird zweckmässig in einem Lösungsmittelmedium umfassend z. B. ein Amidlösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Ketone wie Aceton, Ester wie Äthylacetat, halogenierte Kohlenwasserstoffe

wie Methylenchlorid oder Dichloräthan, Nitrile wie Acetonitril, Äther wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diäthyläther oder Mischungen hiervon, vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis +50°C durchgeführt.

Das Reaktionsprodukt kann aus der Reaktionsmischung, die z. B. unverändertes Cephalosporinausgangsmaterial und andere Substanzen enthalten kann, durch zahlreiche Verfahren einschliesslich der Umkristallisation, Ionophorese, Säulenchromatographie und Verwendung von Ionenaustauschern (z. B. durch Chromatographie an Ionenaustauscherharzen) oder makroretikulären Harzen abgetrennt werden.

Wird eine Verbindung erhalten, in der B $\text{S} \rightarrow \text{O}$ bedeutet, wird sie zum entsprechenden Sulfid reduziert, z. B. durch Reduktion des entsprechenden Acyloxysulfonium- oder Alkoxy-sulfoniumsalzes, hergestellt in situ, durch Umsetzung mit z. B. Acetylchlorid im Falle eines Acetoxysulfoniumsalzes, wobei die Reduktion z. B. mit Hilfe von Natriumdithionit oder Jodidion wie in einer Lösung von Kaliumjodid in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel z. B. Essigsäure, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylacetamid durchgeführt wird.

Die Umsetzung kann bei einer Temperatur von +20 bis +50°C durchgeführt werden.

Metabolisch labile Ester der Verbindungen der Formel (I) können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes oder geschützten Derivats hiervon mit einem geeigneten Veresterungsmittel wie einem Acyloxyalkylhalogenid (z. B. Jodid) zweckmässig in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Aceton hergestellt werden, woran sich erforderlichenfalls eine Entfernung irgendwelcher Schutzgruppen anschliesst.

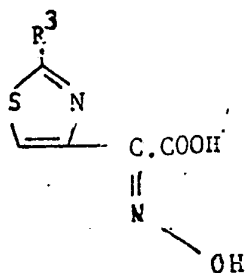
Die Basensalze der Verbindungen der Formel (I) können durch Umsetzung einer Säure der Formel (I) mit einer geeigneten Base gebildet werden. So können z. B. Natrium- oder Kaliumsalze unter Verwendung des jeweiligen 2-Äthylhexanoat-, Acetat- oder Hydrogencarbonatsalzes gebildet werden.

Säureadditionssalze können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) oder eines metabolisch labilen Esters hiervon mit der geeigneten Säure hergestellt werden.

Wird eine Verbindung der Formel (I) als Mischung von Isomeren erhalten, kann das syn-Isomere beispielsweise auch nach herkömmlichen Methoden wie die Kristallisation oder Chromatographie erhalten werden.

Zur Verwendung als Ausgangsmaterialien für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss der Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel (III) und die ihnen entsprechenden Säurehalogenide und Anhydride in ihrer syn-isomeren Form oder in Form von Mischungen der syn-Isomeren und der entsprechenden anti-Isomeren, enthaltend zumindest 90% des syn-Isomeren, bevorzugt verwendet.

Säuren der Formel (III) können hergestellt werden durch Verätherung einer Verbindung der Formel



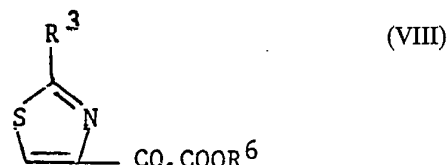
(worin R^3 wie vorstehend definiert ist) oder eines Salzes hiervon durch Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



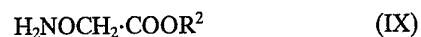
(VII)

(worin R^2 wie vorstehend definiert ist und T ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Jod; eine Sulfatgruppe; oder eine Sulfonatgruppe wie ein Tosylat bedeutet). Die Trennung der Isomeren kann entweder vor oder nach der Verätherung durchgeführt werden. Die Verätherungsreaktion wird im allgemeinen in Gegenwart einer Base z. B. Kalim-tert.-butoxid durchgeführt und wird vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylsulfoxid, einem cyclischen Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan oder einem N,N-disubstituierten Amid wie Dimethylformamid bewirkt, wobei ausreichend Base zur Bildung eines Dianions zugegeben wird. Unter diesen Bedingungen bleibt die Konfiguration der Oxyiminogruppe im wesentlichen durch die Verätherungsreaktion unverändert.

Die Säuren der allgemeinen Formel (III) könne auch hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



(worin R^3 wie vorstehend definiert ist und R^6 ein Wasserstoffatom oder eine Carboxyl-blockierende Gruppe bedeutet) mit einer Verbindung der Formel



(IX)

(worin R^2 wie vorstehend definiert ist), woran sich die Entfernung irgendeiner Carboxyl-blockierenden Gruppe R^6 und erforderlichenfalls die Trennung der syn- und anti-Isomeren anschliesst.

Die Säuren der Formel (III) können in die entsprechenden Säurehalogenide und -anhydride und Säureadditionssalze nach herkömmlichen Methoden, z. B. wie vorstehend beschrieben, übergeführt werden.

Bedeutet X ein Halogen (nämlich Chlor-, Brom- oder Jod-)atom in der Formel (IV), können die Ceph-3-em-Ausgangsverbindungen in herkömmlicher Weise hergestellt werden, z. B. durch Halogenierung eines 7 β -geschützten Amino-3-methylceph-3-em-4-carbonsäureester-1 β -oxids, Entfernung der 7 β -Schutzgruppe, Acylierung der erhaltenen 7 β -Aminoverbindung zur Bildung der gewünschten 7 β -Acylamidogruppe z. B. analog zu dem vorstehenden Verfahren (A) und anschliessende Reduktion der 1 β -Oxidgruppe später in der Reaktionsfolge. Dies wird in der GB-PS 1326 531 beschrieben. Die entsprechenden Ceph-2-em-Verbindungen können durch Acylierung der entsprechenden 7 β -Aminoverbindung hergestellt werden.

Bedeutet X in der Formel (IV) eine Acetoxygruppe, können derartige Ausgangsmaterialien hergestellt werden z. B. durch Acylierung der 7-Aminocephalosporansäure z. B. analog zu dem vorstehenden Verfahren (A). Verbindungen der Formel (IV), worin X andere Acyloxygruppen bedeutet, können hergestellt werden durch Acylierung der entsprechenden 3-Hydroxymethylverbindungen, die z. B. durch Hydrolyse geeigneter 3-Acetoxy-methylverbindungen wie z. B. in den GB-PS'en 1 474 519 und 1 531 212 beschrieben, hergestellt werden.

Die Ausgangsmaterialien der Formel (II) können auch in üblicher Weise hergestellt werden, z. B. durch nukleophilen Austausch der entsprechenden 3-Acetoxy-methylverbindung mit Pyridin, wie z. B. in der GB-PS 1 028 563 beschrieben.

Eine weitere Methode für die Herstellung der Ausgangsmaterialien der Formel (II) umfasst die Abspaltung der Schutzgruppe bei einer entsprechenden geschützten 7 β -Aminoverbindung in herkömmlicher Weise z. B. unter Verwendung von PCl_5 .

Es sollte sich verstehen, dass bei einigen der vorstehenden Umwandlungen es erforderlich sein kann, irgendwelche empfindlichen Gruppen in dem Molekül der zur Rede stehenden

Verbindung zu schützen, um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Beispielsweise kann es während einer der vorstehend erwähnten Reaktionsfolgen erforderlich sein, die NH_2 -Gruppe des Amino-thiazolylteils z. B. durch Tritylierung, Acylierung (z. B. Chloracetylierung), Protonierung oder eine andere herkömmliche Methode zu schützen. Die Schutzgruppe kann hier nach in irgendeiner geeigneten Weise entfernt werden, die kein Aufbrechen der gewünschten Verbindung hervorruft, z. B. im Falle einer Tritylgruppe unter Verwendung einer gegebenenfalls halogenierten Carbonsäure, z. B. Essigsäure, Ameisensäure, Chloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder unter Verwendung einer Mineralsäure z. B. Chlorwasserstoffsäure oder Mischungen derartiger Säuren vorzugsweise in Gegenwart eines protischen Lösungsmittels mit Wasser oder im Fall einer Chloracetylgruppe durch Behandlung mit Thioharnstoff.

Bei der Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder bei der Herstellung erforderlicher Ausgangsmaterialien verwendete Carboxyl-blockierende Gruppen sind wünschenswerterweise Gruppen, die rasch während einer geeigneten Stufe der Reaktionsfolge zweckmässig bei der letzten Stufe abgespalten werden können. Es kann jedoch in einigen Fällen zweckmässig sein, nicht-toxische metabolisch labile Carboxyl-blockierende Gruppen wie Acyloxymethyl- oder -äthylgruppen (z. B. Acetoxymethyl- oder -äthyl- oder Pivaloyloxymethylgruppen) zu verwenden und diese in dem Endprodukt beizubehalten, um ein geeignetes Esterderivat einer Verbindung der Formel (I) zu ergeben. Andere Beispiele für blockierende Gruppen, die in dem Endprodukt beibehalten werden können, umfassen natürlich C_{1-4} -Alkylgruppen, die die freie Carboxylfunktion in der 7-Seitenkette verestern.

Geeignete Carboxyl-blockierende Gruppen sind aus dem Stand der Technik gut bekannt, wobei eine Liste repräsentativer blockierter Carboxylgruppen in der GB-PS 1 399 086 enthalten ist. Bevorzugte blockierte Carboxylgruppen umfassen Aryl-(niedrig-alkoxycarbonyl)-gruppen wie Benzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl und Diphenylmethoxycarbonyl; t-Butoxycarbonyl; und 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl. Carboxyl-blockierende Gruppe(n) können anschliessend durch irgendeine oder in der Literatur beschriebenen Methoden entfernt werden. So ist beispielsweise die Säure- oder Basen-katalysierte Hydrolyse in zahlreichen Fällen, ebenso wie es die Enzym-katalysierten Hydrolysen sind, anwendbar.

Verbindungen, die als Zwischenprodukte bei der Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen verwendbar sind, umfassen:

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(benzyloxycarbonylmethoxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-hydrochloridsalz.

$[\nu_{\text{max}} (\text{Nujol}) 1788 (\beta\text{-Lactam}), 1750 (\text{Ester}) \text{ und } 1740 \text{ cm}^{-1} (\text{Säure})]$ und

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(p-nitrobenzyloxycarbonylmethoxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-hydrochloridsalz.

$[[\alpha]_{\text{D}}^{25} -46,1^\circ (\text{c } 1,0 \text{ Dimethylsulfoxid})]$.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. «Petroläther» bedeutet einen Petroläther mit einem Siedepunkt von 40 bis 60°C .

Herstellung 1

(Z)-2-Methoxycarbonylmethoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure

Man behandelte eine gerührte Lösung von 7 g Natrium-(Z)-2-hydroxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetat in 80 ml Dimethylformamid bei 0°C unter Stickstoff mit 463 mg Natriumhydrid (80%ige Dispersion). Nach 2,5 Stunden bei 0°C wurde die Lösung auf -30 bis -40°C abgekühlt, und man gab 4,74 g Methylbromacetat in 20 ml Dimethylformamid während 20 Minuten zu. Die Mischung wurde dann bei -30 bis -40°C mit

7,75 ml 2N-Chlorwasserstoffsäure behandelt, sich auf 20°C erwärmen gelassen und zwischen Wasser und Äthylacetat verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und zu einem Sirup eingedampft, der in wenig Äthylacetat gelöst und tropfenweise mit Petroläther versetzt wurde. Der erhaltene feste Stoff wurde gesammelt und getrocknet, um 5,3 g Titelverbindung zu ergeben $\tau(\text{CDCl}_3)$ 3,36 (Thiazol), 5,30 (CH_2), 6,28 (CO_2Me).

Herstellung 2

(6R,7R)-3-Acetoxymethyl-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-ceph-3-em-4-carbonsäurehydrochloridsalz

Man kühlte eine gerührte Lösung von 276 mg t-Butyl-(6R,7R)-3-acetoxymethyl-7-[(Z)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat (beschrieben in Beispiel 3 der südafrikanischen Patentbeschreibung 78/1630) in 0,5 ml Ameisensäure auf 10°C . Man gab eine 10%ige Lösung konzentrierter Chlorwasserstoffsäure in Ameisensäure (0,9 ml) zu. Die Mischung wurde 75 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Dabei wurde der Feststoff mit wenig Ameisensäure gewaschen. Das Filtrat und die Waschwasser wurden zu 60 ml Diisopropyläther zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Der Feststoff wurde mit Diisopropyläther und anschliessend mit Diäthyläther gewaschen und dann im Vakuum getrocknet, um 110 mg Titelverbindung zu ergeben. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +49,0$ (c 1,0, DMSO); R_f 0,4 (Cellulose, 1-Propanol-Wasser, 7-3).

Beispiel 1

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat

Man erwärmte eine Mischung von 2,01 g (6R,7R)-3-Acetoxymethyl-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-ceph-3-em-4-carbonsäurehydrochloridsalz, 0,95 g Natriumcarbonat und 2,25 ml Wasser auf 50°C , bis eine Auflösung stattfand. Man gab 0,75 ml Pyridin zu und erwärmte die Lösung auf 80°C . Man gab 7,5 g Natriumjodid zu und rührte die Lösung 40 Minuten bei 80°C , kühlte ab und verdünnte mit 100 ml Aceton. Die Mischung wurde abfiltriert und der Feststoff wurde mit Aceton und Äther gewaschen, um 2,5 g eines orangefarbenen Produkts zu ergeben. Dieser Feststoff wurde in 10 ml Wasser gelöst und mit 10 ml Eisessig angesäuert. Die Mischung wurde durch einen Kieselgurkuchen filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mit Aceton trituriert und filtriert, um 1,7 g eines orangefarbenen Feststoffs zu ergeben. Dieser Feststoff wurde in 25 ml Wasser gelöst und durch eine Kolonne von 200 g Amberlite XAD-2 Harz eluiert, wobei man zuerst Wasser und dann 25% Äthanol in Wasser als Eluierungslösung verwendete. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingengt und der Rückstand mit Aceton trituriert, um 0,28 g Titelverbindung als Monoacetonsolvat zu ergeben. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +20,0^\circ$ (c 1,0, Wasser); λ_{max} (Äthanol) 236 nm, $(E_{1\text{cm}}^{1\%})^{259}$, λ_{inf} 250 nm, $(E_{1\text{cm}}^{1\%})^{286}$ und λ_{inf} 291 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 150).

Beispiel 2

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(äthoxycarbonylmethoxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-dihydrochloridsalz

Man löst 690 mg Phosphorpentachlorid in 30 ml Methylenchlorid und kühlte die Lösung auf -10°C ab. Man gab 1,55 g (Z)-2-Äthoxycarbonylmethoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure zu und rührte die Lösung 25 Minuten bei -5°C . Die Lösung wurde auf -10°C abgekühlt, und man gab 0,92 ml Triäthylamin und anschliessend 10 ml Wasser unter Rühren zu. Die Temperatur wurde 5 Minuten durch Kühlen bei 0°C gehalten.

ten. Die untere Phase wurde zu 1,09 g (6R,7R)-7-Amino-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-dihydrochloridsalz in 15 ml N,N-Dimethylacetamid und 15 ml Acetonitril, enthaltend 2,1 ml Triäthylamin und vorgekühlt auf -20°C , zugegeben. Die Zugabe erfolgte derart, dass die Temperatur der Reaktionsmischung -10°C nicht überschritt. Nach 45 Minuten bei -5 bis -10°C wurde die Mischung während einer Stunde auf 21°C erwärmt. Man gab 1 ml Methanol zu und dampfte das Methylchlorid ab. Der Rückstand wurde zwischen 50 ml Äthylacetat und 50 ml Salz enthaltendem Wasser verteilt. Die Äthylacetatschicht wurde mit weiteren 50 ml Wasser und Salz gemischt. Das sich abscheidende Material wurde gesammelt und mit Diisopropyläther und Diäthyläther trituriert, um 1,49 g eines braunen Feststoffes zu ergeben. 1,40 g dieses Feststoffes wurden in 5 ml Ameisensäure gelöst, und man gab 0,49 ml 11N-wässrige Chlorwasserstoffsäure zu. Nach 1,25 Stunden bei 21°C wurde die Lösung filtriert und der Filterkuchen mit Ameisensäure ausgelaut. Das Filtrat wurde zu einem gummiartigen Material eingedampft, das mit Aceton trituriert wurde, um 970 mg Titelverbindung zu ergeben. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -21,3^{\circ}$ (c 1,41, Dimethylsulfoxid); λ_{max} (pH 6 Puffer) 253 nm, ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 251) und λ_{inf} 282 nm, ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 110).

Beispiel 3

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methoxycarbonylmethoxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-dihydrochloridsalz

Man gab 1,55 g (Z)-2-Methoxycarbonylmethoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure zu einer gerührten Suspension von 0,69 g Phosphorpentachlorid und 15 ml Methylchlorid bei -20°C . Die Temperatur wurde bei weniger als -5°C während etwa 20 Minuten gehalten und dann auf etwa -20°C , als man 0,8 ml Triäthylamin unter heftigem Rühren und anschließend 5 ml Wasser zugab, gesenkt. Nach etwa 2 Minuten liess man sich die Phasen trennen. Die organische Phase wurde tropfenweise zu einer gerührten Mischung von 1,13 g (6R,7R)-7-Amino-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-dihydrochloridsalz, 12 ml N,N-Dimethylacetamid und 12 ml Acetonitril, enthaltend 2,1 ml Triäthylamin und vorgekühlt auf etwa -25°C , zugegeben. Nach etwa 45 Minuten liess man die Temperatur auf etwa 0°C , als man 1 ml Methanol zugab, ansteigen. Man verringerte das Volumen der erhaltenen Mischung im Vakuum und verteilte zwischen 50 ml Äthylacetat und 50 ml Wasser. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Äthylacetat gewaschen. Das sich abscheidende Material wurde gesammelt und mit Diäthyläther trituriert. Der erhaltene Feststoff wurde mit Methanol gelöst und dann in Diisopropyläther ausgefällt. Man gab 1,2 g Feststoff zu 63 ml gerührter und eiswassergekühlter Ameisensäure, woran sich eine Zugabe von 0,42 ml 11N-Chlorwasserstoffsäure anschloss. Nach einer Stunde war die Temperatur auf 5°C angestiegen und die erhaltene Suspension wurde filtriert und das Volumen des Filtrats vermindert und tropfenweise zu 80 ml gerührtem Diisopropyläther zugegeben. Das entstandene gummiartige Material wurde in Methanol gelöst und zu gerührtem Diisopropyläther zugegeben. Der erhaltene Feststoff wurde mit Aceton behandelt, um 0,87 g Titelverbindung zu ergeben. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -28^{\circ}$ (c 1,3, Dimethylsulfoxid); λ_{inf} (pH 6 Puffer) 236 nm, ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 278); λ_{max} 255 nm, ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 286) und 288 nm, ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 177).

Pharmazeutische Formulierungen

Die erfindungsgemässen antibiotischen Verbindungen können für die Verabreichung in jeder geeigneten Weise in Analogie zu anderen Antibiotika formuliert werden, und die Erfindung umfasst daher auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine erfindungsgemässe antibiotische Verbindung angepasst für die Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin enthalten. Derartige Zusammensetzungen können für die Verwendung

in herkömmlicher Weise mit Hilfe irgendwelcher erforderlicher pharmazeutischer Träger oder Exzipienten dargeboten werden.

Die erfindungsgemässen antibiotischen Verbindungen können für die Injektion formuliert werden und in Einheitsdosisform in 5 Ampullen oder in Multidosenbehältern erforderlichenfalls unter Zugabe eines Konservierungsmittels dargeboten werden. Die Zusammensetzungen können auch in Form von Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Trägern vorliegen und können Formulierungsmittel wie Suspendier-, 10 Stabilisierungs- und/oder Dispergiermittel enthalten.

Alternativ kann der Wirkstoff in Pulverform für die Zubereitung mit einem geeigneten Träger z. B. sterilem pyrogenfreiem Wasser vor der Verwendung vorliegen.

Gewünschtenfalls können derartige Pulverformulierungen 15 eine geeignete nicht-toxische Base enthalten, um die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs zu verbessern und/oder sicherzustellen, dass bei der Zubereitung des Pulvers mit Wasser der pH der erhaltenen wässrigen Formulierung physiologisch annehmbar ist. Alternativ kann die Base in dem Wasser vorliegen, mit dem 20 das Pulver zubereitet wird. Die Base kann z. B. eine anorganische Base wie Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat oder Natriumacetat oder eine organische Base wie Lysin oder Lysinacetat sein.

Die antibiotischen Verbindungen können auch als Suppositorien formuliert werden, die z. B. übliche Suppositoriengrundstoffe wie Kakaobutter oder andere Glyzeride enthalten.

Zusammensetzungen für die Veterinärmedizin können auch beispielsweise als intramammäre Präparate in entweder lang wirkenden oder rasch freisetzenden Grundstoffen formuliert 30 werden.

Die Zusammensetzungen können von 0,1 % aufwärts, z. B. 0,1 bis 99 %, Wirkstoff in Abhängigkeit von der Verabreichungsmethode enthalten.

Umfassen die Zusammensetzungen Dosisseinheiten, so enthält 35 vorzugsweise jede Einheit 50 bis 100 mg aktiven Bestandteil. Die für die Behandlung des erwachsenen Menschen verwendete Dosis liegt vorzugsweise im Bereich von 500 bis 6000 mg/Tag in Abhängigkeit vom Weg und der Häufigkeit der Verabreichung. Beispielsweise sollten normalerweise bei der Behandlung des 40 erwachsenen Menschen 1000 bis 3000 mg/Tag bei intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung ausreichend sein. Bei der Behandlung von Pseudomonas-Infektionen können höhere Tagesdosen erforderlich sein.

Die erfindungsgemässen antibiotischen Verbindungen können 45 in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln wie Antibiotika beispielsweise Penicillin oder anderen Cephalosporinen verabreicht werden.

Die folgende Formulierung veranschaulicht, wie die erfindungsgemässen Verbindungen in pharmazeutischen Zusammen- 50 setzungen zubereitet werden können.

Formulierung – für die Injektion

Formulierung je Ampulle

55 (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat	1,00 g
wasserfreies Natriumcarbonat	122 mg

60

Methode

Das sterile Cephalosporinantibiotikum wird unter aseptischen Bedingungen mit sterilem Natriumcarbonat gemischt. Es erfolgt unter aseptischen Bedingungen unter einem Mantel von sterilem 65 Stickstoff eine Abfüllung in die Glasampullen. Die Ampullen werden unter Verwendung von Kautschukscheiben oder -stöpseln, die durch Aluminiumausenabdichtungen in Position gehalten werden, verschlossen, um hierdurch einen Gasaustausch

oder ein Eindringen von Mikroorganismen zu verhindern. Das Produkt wird durch Auflösen in Wasser für Injektionen oder

einem anderen geeigneten sterilen Träger kurz vor der Verabreichung zubereitet.