



(19) Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: AT 400 436 B

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2212/92

(51) Int.Cl.<sup>6</sup> : C07D 501/18

(22) Anmeldetag: 10.11.1992

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 5.1995

(45) Ausgabetag: 27.12.1995

(56) Entgegenhaltungen:

EP 0503453A2  
CHEMICAL ABSTRACTS, BD. 116, NR. 19, 11.5.1992, SEITEN  
642-3, ABSTRACT NR. 193986W

(73) Patentinhaber:

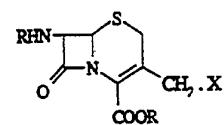
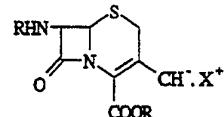
BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H.  
A-6250 KUNDL, TIROL (AT).

(72) Erfinder:

WIESER JOSEF DR.  
KUFSTEIN, TIROL (AT).

## (54) NEUES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 3-VINYLCEPHALOSPORINVERBINDUNGEN

(57) Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinverbindungen der Formel I,  
worin R für eine Silylschutzgruppe, X für -P(R<sub>1</sub>)<sub>3</sub>J oder  
-P(O).(OR<sub>1</sub>)<sub>2</sub> und X<sup>+</sup> für -P<sup>+(R<sub>1</sub>)<sub>3</sub>} oder -P(O).(OR<sub>1</sub>)<sub>2</sub>.Y,  
wobei R<sub>1</sub> eine niedere Alkylgruppe oder eine Arylgruppe  
und Y ein Kation aus der Alkalireihe oder die protonierte  
Form einer organischen Base bedeuten, dadurch gekennzeichnet,  
daß man Verbindungen der Formel II,  
mit einer Base mit relativ schwacher Basenstärke, gegebenenfalls unter Zusatz eines Silylierungsmittels umsetzt.</sup>

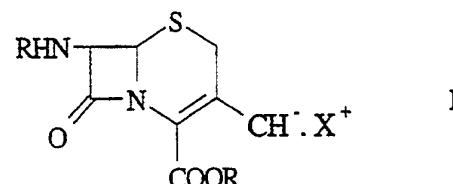


AT 400 436 B

AT 400 436 B

Die Erfindung betrifft ein neues wirtschaftliches und einfaches Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinverbindungen der Formel

5

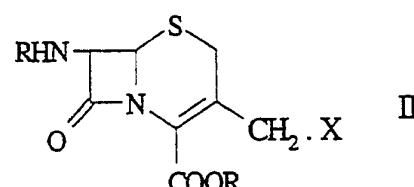


10

worin R für eine Silylschutzgruppe, X für  $-P(R_1)_3$ .J oder  $-P(O).(OR_1)_2$  und  $X^+$  für  $-P^+(R_1)_3$  oder  $-P(O).(OR_1)_2.Y$ , wobei  $R_1$  eine niedere Alkylgruppe oder eine Arylgruppe und Y ein Kation aus der Alkalireihe oder die protonierte Form einer organischen Base bedeuten, durch Umsetzung von Verbindungen der Formel

15

20

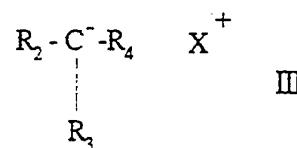


mit einer Base mit relativ schwacher Basenstärke.

25 Es wurde überraschenderweise gefunden, daß dieses Verfahren unter Einsatz von Basen mit relativ geringer Basenstärke durchführbar ist. Dies ist von besonderem Vorteil, da dadurch die Reaktionsbedingungen milder gehalten werden können, d.h., die Gefahr der Zerstörung des  $\beta$ -Laktamgerüstes wird vermieden. Weiters können auch Basen verwendet werden, deren konjuguierten Säuren silylierbar sind. Die konjuguierten Säuren sind gegebenenfalls durch Zusatz eines Silylierungsmittels schneller silylierbar, sodaß die Silylgruppe an der 7-Aminogruppe nicht abgespalten wird. Dies erlaubt den Einsatz schwacher Basen, z.B. von Anionen von Enolen oder Salzen von Carbonsäuren.

30 Vorzugsweise werden Basen der Formel

35



40

45 worin entweder  $R_2$  für Wasserstoff, Alkyl oder Aryl steht,  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sind und jeweils eine aktivierende Gruppe der Formeln  $-COO.R_5$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2R_5$ ,  $-CO.R_5$  oder  $-CO.N(R_5)_2$  bedeuten oder worin  $R_2$  und  $R_3$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Aryl stehen und  $R_4$  obige Bedeutung besitzt, wobei  $R_5$  Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl bedeutet, und X für ein Kation, z.B. Lithium, Natrium oder Kalium steht, eingesetzt oder Salze von Carbonsäuren der Formel



50 wobei  $R_5$  eine gegebenenfalls verzweigte Alkylgruppe oder einen gegebenenfalls substituierten Arylrest darstellt und  $X^+$  obige Bedeutung besitzt, in Kombination mit einem Silylierungsmittel verwendet.

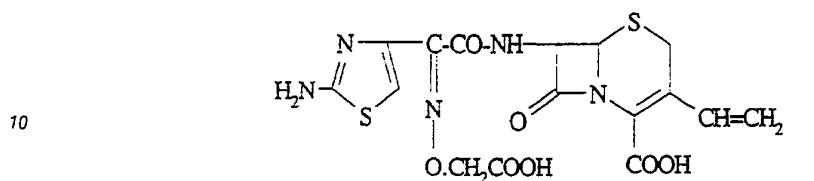
Besonders bevorzugt sind das Lithium- und Natriumsalz des Malonsäurediethylesters, des Acetessigesters, der Essigsäure, der Pivalinsäure oder Ethylhexansäure oder das Li-Salz der Benzoesäure.

Um die Gefahr der Entsilylierung der Trialkylsilylgruppe an der Aminogruppe in Position 7 in den Verbindungen der Formel I und II durch silylierbare Anteile in den oben definierten Basen oder deren 55 konjuguierte Säuren zu vermeiden, kann vor oder gleichzeitig mit der Basenzugabe ein Silylierungsmittel zugegeben werden. Als Silylierungsmittel eignen sich besonders N,O-Bistrimethylsilylacetamid und Bissilylharnstoff.

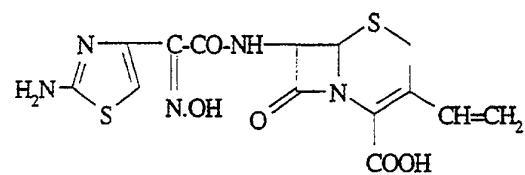
# AT 400 436 B

Die Verbindungen der Formel I sind wichtige Ausgangsprodukte zur Herstellung von wertvollen Cephalosporinantibiotika. In 3-Stellung vinylsubstituierte Cephalosporine werden entweder oral resorbiert oder zeichnen sich bei parenteraler Applikation durch ein sehr breites, effizientes Wirkungsspektrum aus. Beispielsweise können folgende Verbindungen hergestellt werden:

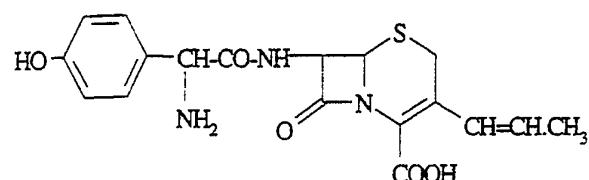
5



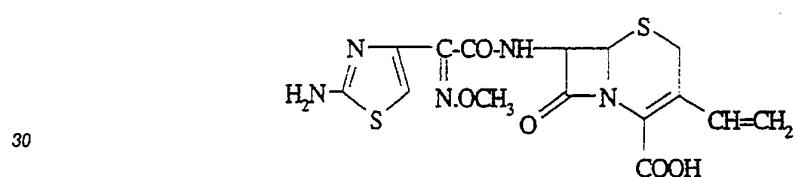
15



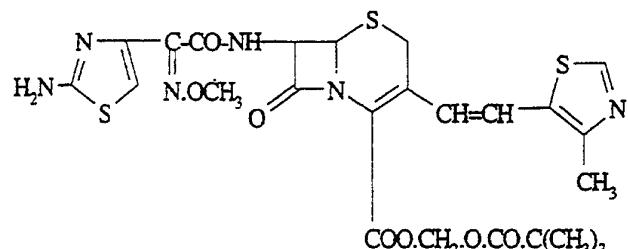
20



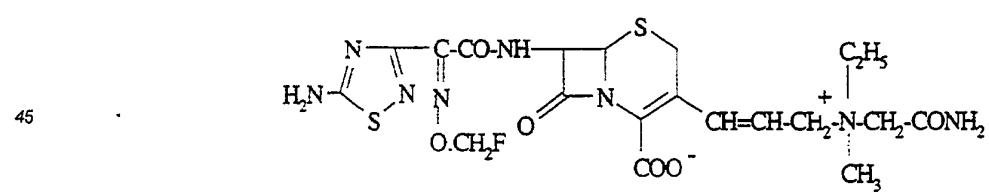
25



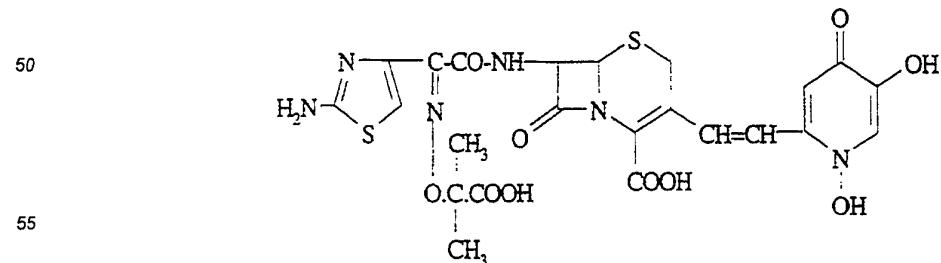
35



40



50



Im nachfolgenden Beispiel, das die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken soll, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

**Beispiel: 7-Trimethylsilylamino-3-triphenylphosphoranylidemethyl-3-cephem-4-carbonsäure-trimethylsilylester**

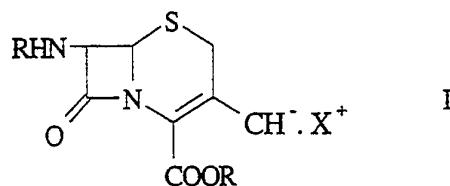
1 ml einer Lösung von 0.64 g 7-Trimethylsilylamino-3-triphenylphosphoniummethyl-3-cephem-4-carbon-säure-trimethylsilylester-jodid in Dichlormethan werden im Vakuum zu einem Schaumharz eingedampft und in 2 ml deuteriertem N,N-Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 0.35 g N,O-Bis-trimethyl-silylaceta-mid werden 114 mg festes Lithiumbenzoat zugegeben und 10 Minuten gerührt, bis sich das gesamte Lithiumsalz gelöst hat. Infolge Yldbildung färbt sich die zuerst hellbraune Lösung des Phosphoniumsalzes dunkelrot.  $^1\text{H-NMR}$  (DMF-d<sub>7</sub>,  $\delta$  in ppm): 2.28 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , NH); 2.92 (AB,  $J=14\text{Hz}$ , CH<sub>2</sub>-S); 4.43 (dd,  $J=13.2\text{Hz}$ ,  $J=3.8\text{Hz}$ , H7); 5.12 (d,  $J=3.8\text{Hz}$ , H6); 5.5 (breites Dublett, J(P,H) = 22Hz, CH = P).

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stimmt mit dem im Beispiel 1b der EPA 0503453 beschriebenen 7-Trimethylsilylamino-3-triphenylphosphoranylidemethyl-3-cephem-4-carbonsäuretrimethylsilyl-ester überein.

**Patentansprüche**

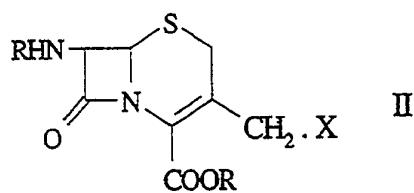
**1. Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinverbindungen der Formel**

20



worin R für eine Silylschutzgruppe, X für -P(R<sub>1</sub>)<sub>3</sub>.J oder -P(O).(OR<sub>1</sub>)<sub>2</sub> und X<sup>+</sup> für -P<sup>+(R<sub>1</sub>)<sub>3</sub> oder -P(O)-(OR<sub>1</sub>)<sub>2</sub>.Y, wobei R<sub>1</sub> eine niedere Alkylgruppe oder eine Arylgruppe und Y ein Kation aus der Alkalireihe oder die protonierte Form einer organischen Base bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel</sup>

35

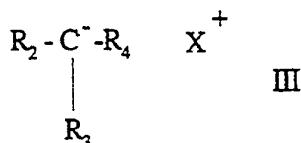


40

mit einer Base mit relativ schwacher Basenstärke, gegebenenfalls unter Zusatz eines Silylierungsmittels umgesetzt.

**45 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als schwache Base eine Base der Formel**

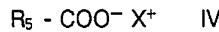
50



55 worin entweder R<sub>2</sub> für Wasserstoff, Alkyl oder Aryl steht, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und jeweils eine aktivierende Gruppe der Formeln -COO.R<sub>5</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -CO.R<sub>5</sub> oder -CO.N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub> bedeuten oder worin R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sind und jeweils für Aryl stehen und R<sub>4</sub> obige Bedeutung besitzt, wobei R<sub>5</sub> Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl bedeutet, und X für ein Kation, z.B. Lithium,

**AT 400 436 B**

Natrium oder Kalium steht, eingesetzt oder Salze von Carbonsäuren der Formel



- 5 wobei  $R_5$  eine gegebenenfalls verzweigte Alkylgruppe oder einen gegebenenfalls substituierten Arylrest darstellt und  $X^+$  obige Bedeutung besitzt, gegebenenfalls in Kombination mit einem Silylierungsmittel verwendet, werden.
- 10 3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß als schwache Base das Lithium- und Natriumsalz des Malonsäurediethylesters, des Acetessigesters, der Essigsäure, der Pivalinsäure oder Ethylhexansäure oder das Li-Salz der Benzoësäure eingesetzt werden.
- 15 4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Silylierungsmittel N,O-Bistrimethylsilylacetamid oder Bissilylharnstoff eingesetzt werden.

15

20

25

30

35

40

45

50

55