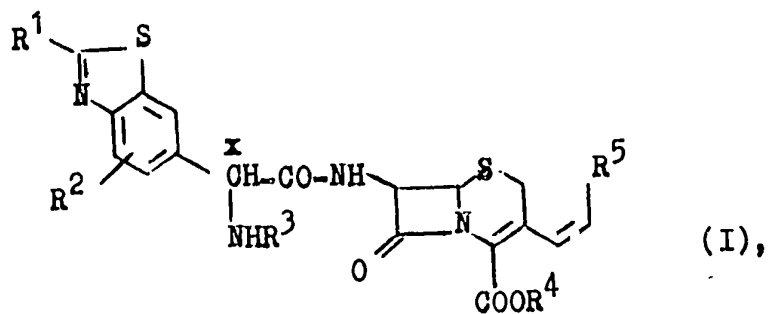


Patentanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von β -Lactam-Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

5

R^1 - für Wasserstoff steht, oder

- für ein geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoff-

10

atomen steht, das durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Phenyl, Sulfo oder durch eine Gruppe der Formel

15



substituiert sein kann,

wobei

20

R^6, R^7 - gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Acyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten,

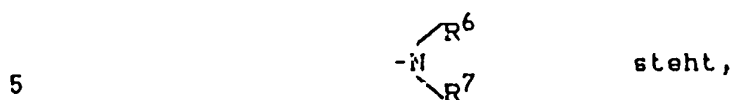
25

oder

30

- für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Halogen, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Sulfo, Sulfamoyl, Mercapto, Hydroxy, Phenylthio, Phenyloxy, Guanidino, Amidino, oder
- für eine Gruppe der Formel

35



wobei

R^6 , R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

10

R^2 - für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio mit
jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl,
Trifluormethoxy, Hydroxy, Mercapto, Nitro,
Cyano, oder Halogen steht,

15

R^3 - für Wasserstoff oder
- für eine Aminoschutzgruppe steht,

20

R^4 - für Wasserstoff,
- für eine Carboxyschutzgruppe oder
- für einen in vivo spaltbaren Ester steht

und

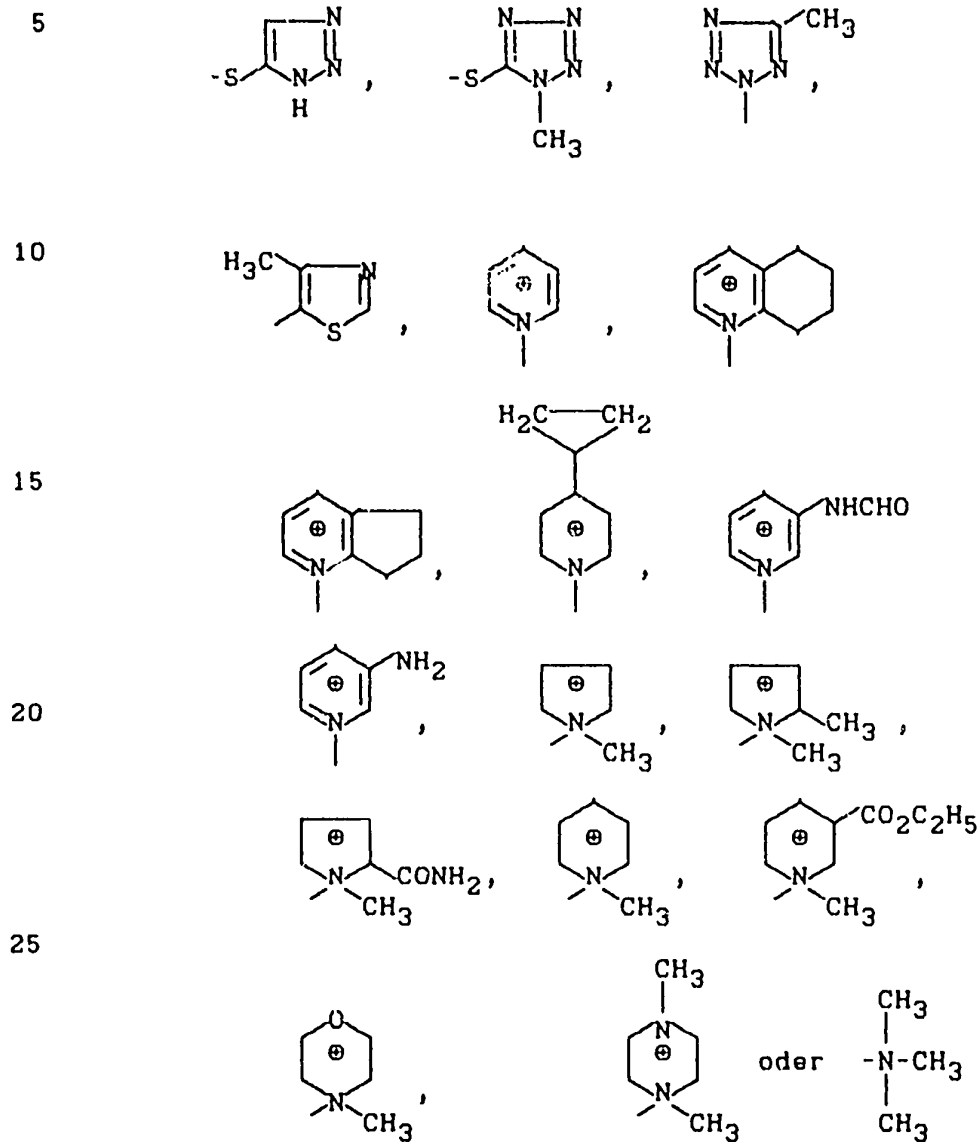
25

R^5 - für Wasserstoff steht,

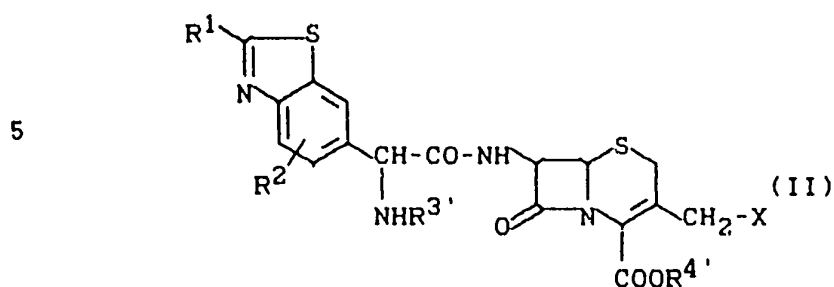
30

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das
substituiert sein kann durch Halogen, Alkoxy,
Alkylthio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen, Hydroxy, Amino oder durch einen Rest der
Formel

35



35



10 in welcher

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

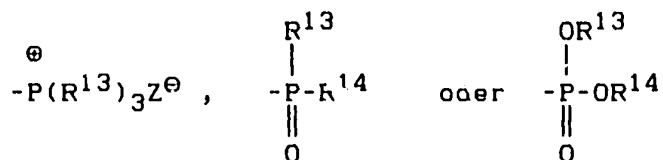
$R^{3'}$ - für eine Aminoschutzgruppe steht,

15

$R^{4'}$ - für eine Carboxyschutzgruppe steht

und

20 X - für eine Gruppe der Formel



25

steht, wobei

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und
Alkyl, Phenyl oder TolyI bedeuten

30

und

$Z^\ominus$ - ein Halogenidanion, bevorzugt Chlorid,
Bromid oder Iodid bedeutet,

35

5 in inerten Lösemitteln in Anwesenheit von Basen,
mit Aldehyden der allgemeinen Formel (III)



in welcher
10 R^5 die oben angegebene Bedeutung hat
umsetzt,

15 oder daß man

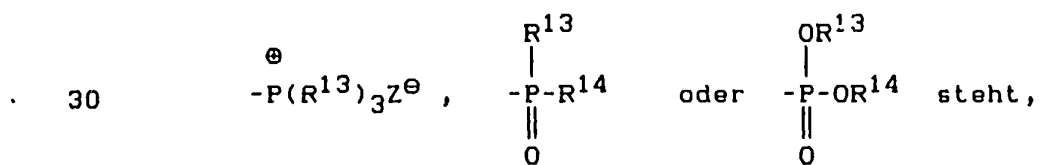
[B] Phosphoniumverbindungen der allgemeinen Formel
(IV)



20 in welcher
 R^5 die oben angegebene Bedeutung hat

25 und

X - für eine Gruppe der Formel



35

wobei

5

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind
und Alkyl, Phenyl oder Toly1 bedeuten

und

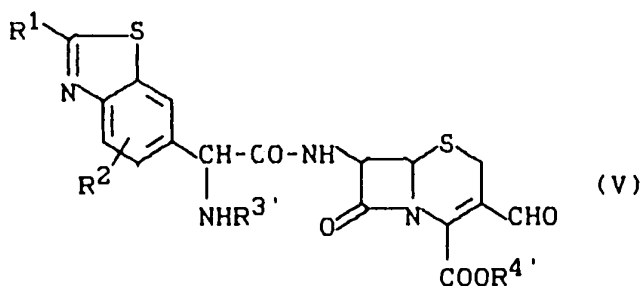
10

$Z^{\ominus}$ - ein Halogenidanion, bevorzugt Chlorid,
Bromid oder Iodid bedeutet,

15

in inerten Lösemitteln in Anwesenheit von Basen,
mit Cephalosporinaldehyden der allgemeinen Formel
(V)

20



25

in welcher

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

$R^{3'}$ für eine Aminoschutzgruppe steht

30

und

$R^{4'}$ für eine Carboxyschutzgruppe steht,

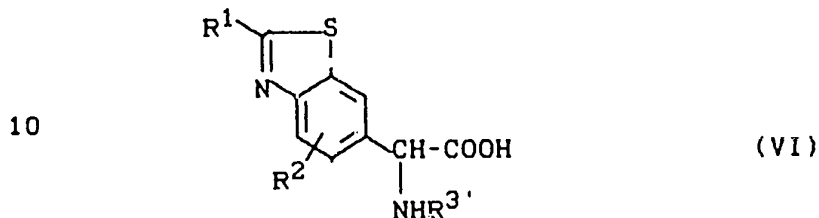
umsetzt,

35

oder, daß man

5

[C] Carbonsäuren der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

15

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

und

20

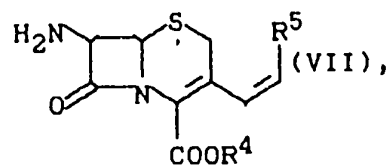
R³ für eine Aminoschutzgruppe steht,

nach Aktivierung der Carboxylgruppe durch Über-
führung in ein gemischtes Anhydrid, beispielsweise
mit Chlorameisensäureethylester oder Chlorameisen-
säureisobutylester oder Methansulfonsäurechlorid,
25 oder durch Überführen in das Säurehalogenid, oder
durch Überführen in einen aktivierten Ester bei-
spielsweise mit N-Hydroxybenztriazol und Dicyclo-
hexylcarbodiimid (DCC),

30

mit den Vinylcephalosporinaminen der allgemeinen
Formel (VII)

35



in welcher

R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

dann gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet und die gewünschten Salze oder aus den Salzen die freien Säuren herstellt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von β -Lactam-Verbindungen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Tierfutter und Tierfutterzusatzmittel.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß verschiedene Vertreter der γ - α -Aminoacylcephalosporine mit unterschiedlichen Substituenten in der 3-Stellung des Moleküls, so z. B. Cephalixin [7-(D- α -Phenylglycylamido)-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure, vgl. DE-OS 24 32 485], Cefaclor [7-(D- α -Phenylglycylamido)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure, vgl. DE-OS 24 08 698 und 27 28 578] und Cefadroxil [7-(D- α -p-Hydroxyphenylglycylamido)-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure, vgl. DE-OS 27 18 741] gut antibiotische Wirksamkeit haben.

Weiterhin sind 3-Alkenyl-substituierte Cephalosporine als oral wirksame Verbindungen in DE-OS 34 02 642 und US-Patent 4 619 925 beschrieben.

Benzothiazolylglycylamido substituierte Vinylcephalosporine sind aus DE-OS 35.08.258 bekannt. Die vorliegende Erfindung betrifft eine Auswahl der in DE-OS 35.08.258 beschriebenen Stoffe.

-1b-

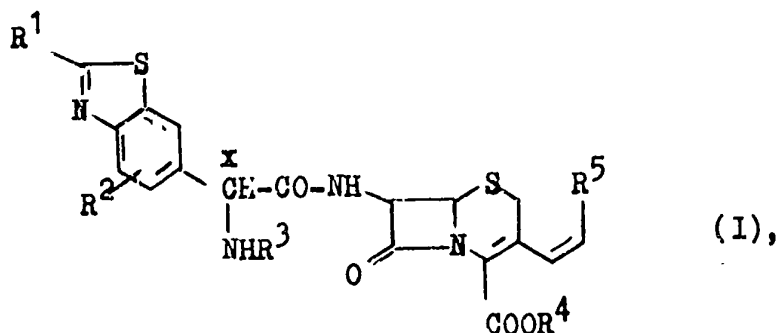
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen β -Lactam-Verbindungen, die bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum gegen gram-positive und gram-negative Keime und anaerobe Bakterien aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

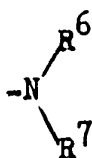
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung von β -Lactam-Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß werden β -Lactam-Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



hergestellt,
in welcher

- R^1 - für Wasserstoff steht, oder
- für ein geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Phenyl, Sulfo oder durch eine Gruppe der Formel



substituiert sein kann,

wobei

- R^6, R^7 - gleich oder verschieden sind und
- Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Acyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

5

- für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Halogen, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Sulfo, Sulfamoyl, Mercapto, Hydroxy, Phenylthio, Phenylloxy, Guanidino, Amidino,

10

oder

- für eine Gruppe der Formel



15

wobei

R^6 , R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

20. R^2 - für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Mercapto, Nitro, Cyano, oder Halogen steht,

- 25 R^3 - für Wasserstoff oder
- für eine Aminoschutzgruppe steht,

- R^4 - für Wasserstoff,
- für eine Carboxyschutzgruppe oder
30 - für einen in vivo spaltbaren Ester steht

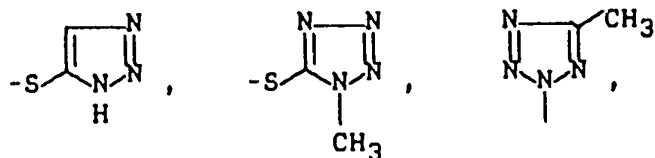
und

R^5 - für Wasserstoff steht,

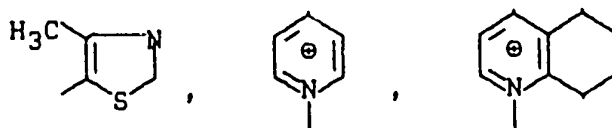
35

- 5 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Alkoxy, Alkylthio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder durch einen Rest der Formel

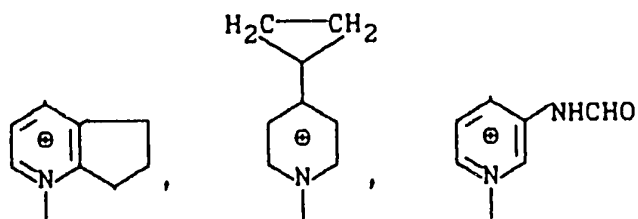
10



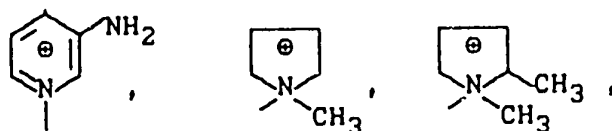
15



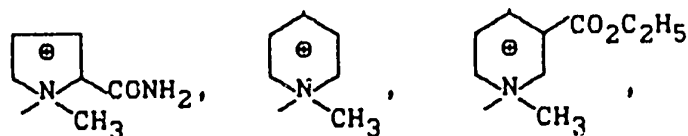
20



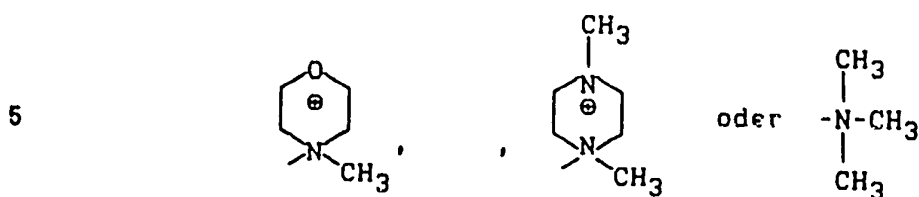
25



30



35



und deren Salze.

- 10 Aminoschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine in der β -Lactam-Chemie üblichen Schutzgruppe aus der Reihe:

- Benzyloxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Fluorenyl-(9)-methoxycarbonyl, N-Diphenyl-methoxycarbonyl, Acetoacetyl, 2-Nitrobenzoyl, 2-Nitrophenylsulfenyl, Phthaloyl, Trityl, Vinyloxycarbonyl, Formyl, Benzoyl, Allyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2-Methylthio-ethoxycarbonyl, 1,3-Dithian-2-ylmethoxycarbonyl (Dmoc), Trimethyl-, Triethyl-, Triphenylsilyl, tert-Butyl-dimethylsilyl, tert-Butyl-diphenylsilyl, 1-Methyl-2-benzoyl-vinyl, 1-Methyl-2-ethoxycarbonyl-vinyl, 1-Methyl-2-methoxycarbonyl-vinyl, 1-Methyl-2-(2,6-dimethoxybenzoyl)-vinyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl (siehe E. Wunsch, Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl, Bd. 15/I (1974)).

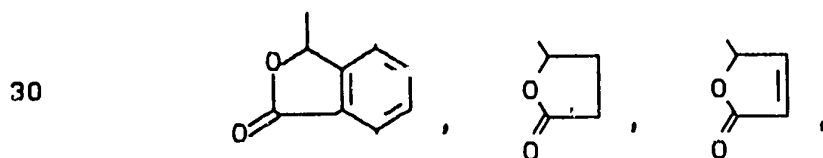
Carboxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht für die in der β -Lactam-Chemie üblichen Carboxyschutzgruppen. Bevorzugt sind leicht abspaltbare Gruppen

zu nennen wie zum Beispiel: Methyl, Ethyl, tert. Butyl, Decyl, 2-Chlorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Cyanoethyl, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl, Acetoxymethyl, Allyl, Benzyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, Trimethylsilylethyl, Trimethylsilyl, tert. Butyl-dimethylsilyl, Acetonyl, 1-Phenoxyethyl oder 2-Methyl-2-propenyl. (Siehe a) E. Wunsch, Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl, Bd. 15/I (1974) und b) Th. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons (1981)).

Steht R^4 für einen in vivo leicht abspaltbaren Esterrest, so sind hiermit pharmazeutisch verträgliche Esterreste gemeint, die in vivo leicht zu freien Carboxylgruppen ($R^4 = H$) hydrolysiert werden.

Solche Esterreste sind auf dem β -Lactam-Gebiet gut bekannt. In den meisten Fällen bessern sie die Absorptionseigenschaften der β -Lactam-Verbindungen. Außerdem sollte der Rest R^4 von solcher Art sein, daß er einer Verbindung der Formel (I) pharmazeutisch annehmbare Eigenschaften verleiht und bei Spaltung in vivo pharmazeutisch annehmbare Fragmente freisetzt.

Beispiele für solche Gruppen befinden sich in der DE-OS 2 228 255 und DE-OS 2 350 230. Bevorzugte in vivo abspaltbare Estergruppen sind die der folgenden Formeln:



35



15 R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, Phenyl oder
- für C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt für Methyl stehen,

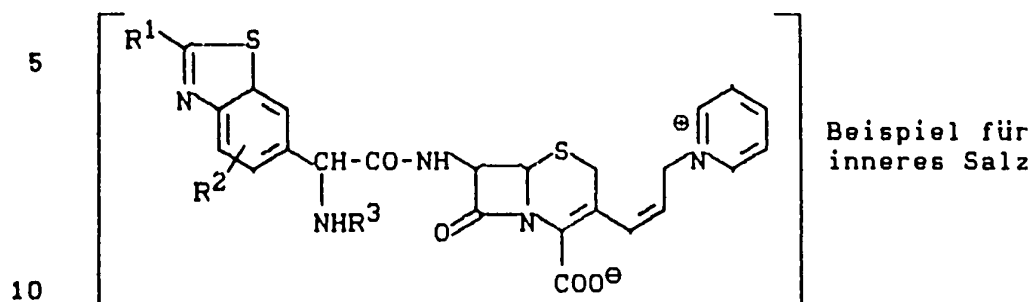
20 R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff oder
- für C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl stehen

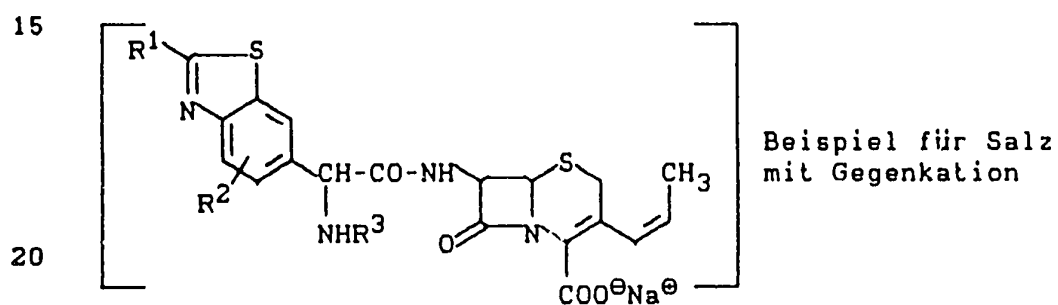
25 R^{12} - für C_1 - C_6 -Alkyl, bevorzugt für C_1 - C_4 -Alkyl steht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können als freie Säuren, als Ester, als innere Salze

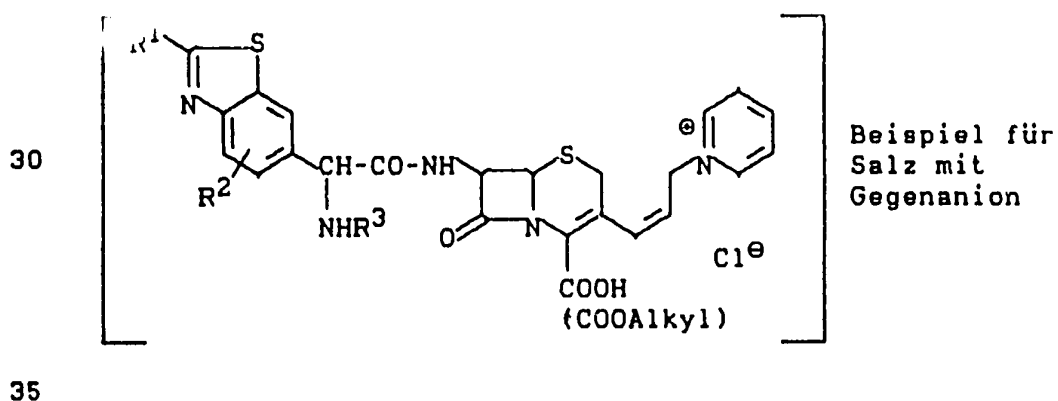
35



oder als nicht-toxische, physiologisch verträgliche Salze mit einem Gegenkation



oder wenn R⁴ ein positiv geladener Rest ist als nicht-toxisch, physiologisch verträgliche Salze mit einem Gegenanion



vorliegen.

5

Als Gegenkationen sind bevorzugt Alkali- oder Erdalkalitionen wie beispielsweise Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumionen zu nennen, oder Aluminium- oder Ammoniumionen, sowie nicht-toxische substituierte Ammoniumionen aus Aminen wie Diniedrigalkylamine, Triniedrigalkylamine, Prokain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, N-Benzyl- β -phenyl-ethylamin, N-Methylmorpholin, 1-Ephenamin, Dihydroabietylamin, N,N'-Bisdihydroabietylethylendiamin, N-Niedrigalkylpiperidine oder andere Amine, die zur Bildung von Salzen von β -Lactamverbindungen verwendet werden können.

10

15

Als Gegenanionen sind bevorzugt anorganische oder organische Säurereste zu nennen wie beispielsweise Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Hydrogensulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Carbonat, Hydrogencarbonat, oder Sulfonate wie Methansulfonat, Ethansulfonat, Toluolsulfonat, Benzolsulfonat, Naphthalindisulfonat, oder Carboxylate wie Acetat, Formiat, Oxalat, Tartrat, Citrat, Maleat, Fumarat, Benzoat, Succinat, Lactat.

20

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) existieren (bzgl. der Doppelbindung) in der Z-(cis)- sowie in der E-(trans)-Konfiguration. Bevorzugt sind die Verbindungen mit Z-(cis)-Konfiguration. Wegen der Anwesenheit des mit *

30

* bezeichneten asymmetrischen Kohlenstoffatoms (siehe Formel I) schließen die erfindungsgemäßen β -Lactamantibiotika der allgemeinen Formel (I) die D-, L- und D,L-Formen ein. Sowohl die Diastereomerengemische als auch

35

5 die D-Form und L-Form der erfindungsgemäßen Verbindungen
können zur Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten
eingesetzt werden. Besonders bevorzugt sind die D-Formen
der erfindungsgemäßen Verbindungen.

10 Bevorzugt seien Verbindungen der allgemeinen Formel (I)
genannt,

in welchen

15 R^1 - für Wasserstoff oder
- für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches
Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder
- für Phenyl steht, oder
- für eine Gruppe der Formel $-NHR^6$ steht,

20 worin

R^6 - Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Benzoyl
oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
bedeutet,

25

R^2 - für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl,
Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Brom
oder Hydroxy steht,

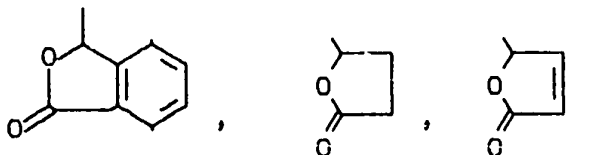
30

R^3 - für Wasserstoff oder
- für eine Aminoschutzgruppe aus der Reihe:

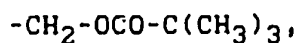
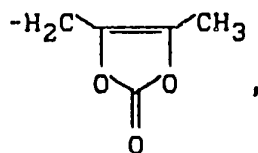
35

- 5 tert-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, 2,2,2-tri-
 chlorethoxycarbonyl, Trityl, Vinyloxycarbonyl.
 Allyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl,
 1-Methyl-2-benzoyl-vinyl, 1-Methyl-2-ethoxy-
 carbonyl-vinyl, 1-Methyl-2-methoxy-carbonyl-vinyl,
 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl steht,
 10 R^4 - für Wasserstoff steht, oder
 - für Methyl, Ethyl, tert. Butyl, 2-Chlorethyl, 2,2,2-
 Trichlorethyl, Cyanoethyl, Diphenylmethyl, Triphenyl-
 methyl, Acetoxymethyl, Allyl, Benzyl, 4-Methoxyben-
 zyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, 1-Phenoxyethyl, 2-Methyl-2-
 propenyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyl, Trimethylsi-
 lylethyl oder tert. Butyl-dimethylsilylethyl steht,
 oder
 - für einen Rest der Formel

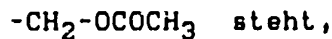
20



25



30



35

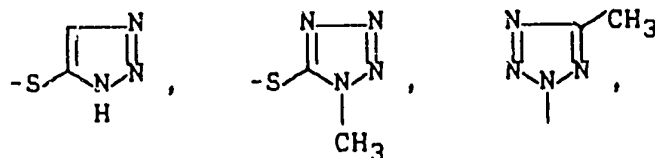
und

5

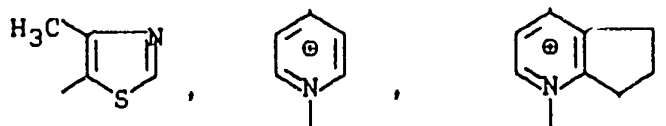
R^5 - für Wasserstoff steht, oder

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein
kann durch Fluor, Chlor, Brom, Iod, Alkoxy mit bis
zu 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder
durch einen Rest der Formel

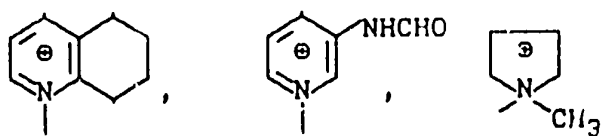
10



15

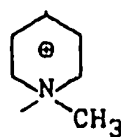


20



25

oder



30 und deren Salze.

35

Besonders bevorzugt seien Verbindungen der allgemeinen
5 Formel (I) genannt,

in welcher

- 10 R^1 - für Wasserstoff oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen steht, oder
- für eine Gruppe der Formel $-NHR^6$ steht,

worin

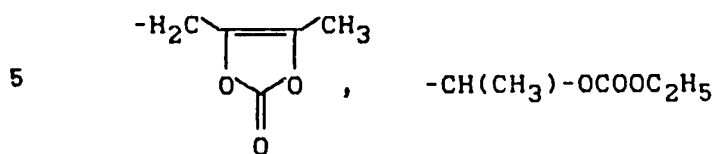
- 15 R^6 - Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder
Isopropyl bedeutet,

- 20 R^2 - für Wasserstoff oder Hydroxy steht,

- R^3 - für Wasserstoff oder
- für Benzyloxycarbonyl, 1-Methyl-2-benzoylviny-,
4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 2-Nitrophenylsulfenyl
(NPS), Trityl, Allyloxycarbonyl, tert-Butyl-di-
25 methylsilyl, 1-Methyl-2-methoxycarbonylviny (MMV)
oder tert-Butoxycarbonyl(Boc) steht, oder

- R^4 - für Wasserstoff steht, oder
- für Methyl, Ethyl, tert-Butyl, Diphenylmethyl,
2,2,2-Trichlorethyl, Allyl, Acetoxymethyl, 4-Ni-
30 trobenzyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Methoxybenzyl, Benzyl
oder Trimethylsilylethyl steht, oder
- für einen Rest der Formel

35

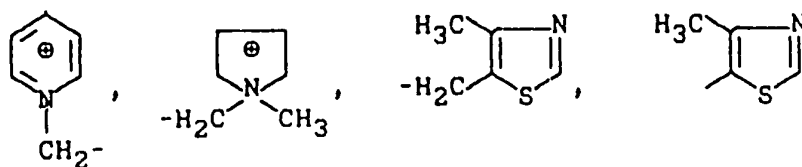


oder $-\text{CH}_2-\text{OCO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ steht,

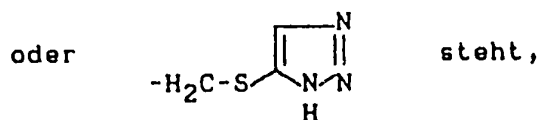
10 und

R^5 - für Wasserstoff, Methyl, Chlormethyl, Dihydroxyethyl, Iodmethyl, oder
- für einen Rest der Formel

15



20

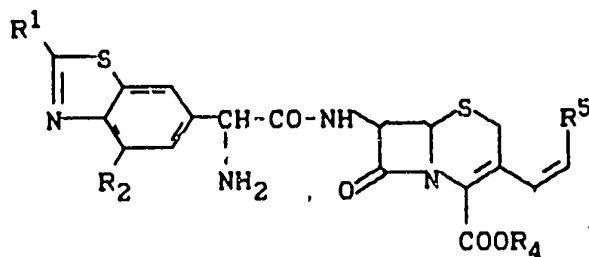


und deren Salze.

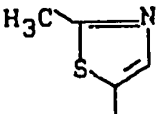
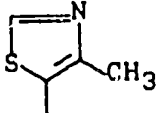
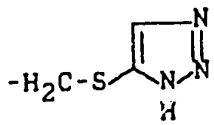
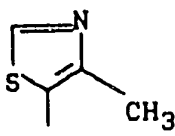
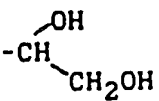
25

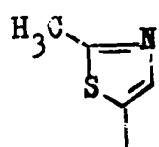
Ganz besonders bevorzugt sind darüberhinaus die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen:

30



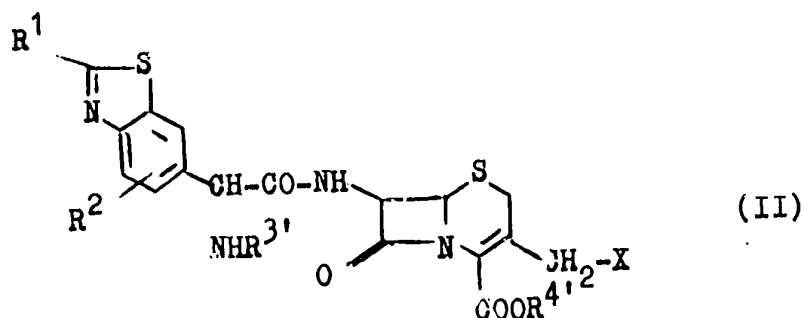
35

	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵
5	H ₃ C-	H	H	-CH ₃
	H ₂ N-	H	H	-C ₂ H ₅
	H ₂ N-	H	H	-CH ₂ Cl
	H ₂ N-	H	H	-CH ₂ -OCH ₃
10	H ₂ N-	H	H	-CH ₂ I
	H-	H	H	
15	H ₃ C-	H	H	
	H ₂ N-	H	H	
20	H ₂ N	H	CH ₂ OCOCH ₃	CH ₃
	H ₂ N	OH	H	CH ₃
	H ₂ N	H	-CH ₂ OCOCH ₃	CH ₂ -OCH ₃
25	H	H ₂ N	H	CH ₃
	H ₂ N	Cl	H	CH ₃
	H ₂ N	H	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	
30	H	OH	H	CH ₃
	H ₂ N	H	H	
35		H	H	CF ₃

R^1	R^2	R^4	R^5
CH_3	H_2N	H	
H_2N	OH	$-CH(CH_3)OCOOC_2H_5$	CH_3

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen substituierten Vinylcephalosporinverbindungen der allgemeinen Formel (I) ist dadurch gekennzeichnet, daß man

(A) substituierte Cephalosporinverbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

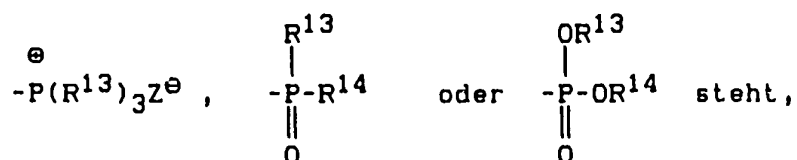
R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

R^3 - für eine Aminoschutzgruppe steht,

R^4 - für eine Carboxyschutzgruppe steht

und

5 X - für eine Gruppe der Formel



10

wobei

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und
Alkyl, Phenyl oder TolyI bedeuten

15

und

$\text{Z}^\ominus$ - ein Halogenidanion, bevorzugt Chlorid, Bromid
oder Iodid bedeutet,

20

in inerten Lösemitteln in Anwesenheit von Basen, mit
Aldehyden der allgemeinen Formel (III)



25

in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat

30

umsetzt,

oder daß man

35

[B] Phosphoniumverbindungen der allgemeinen Formel (IV)



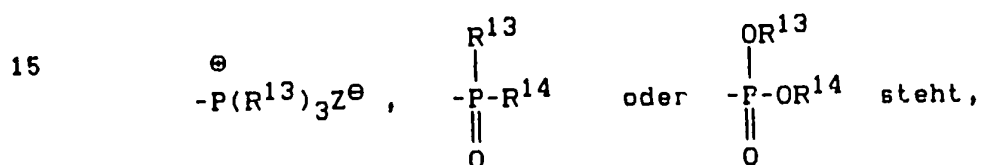
in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat

10

und

X - für eine Gruppe der Formel



wobei

20

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und
 Alkyl, Phenyl oder TolyI bedeuten

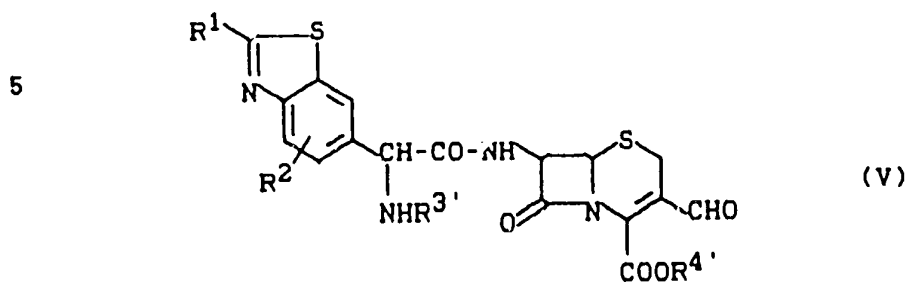
und

25

$Z^\ominus$ - ein Halogenidanion, bevorzugt Chlorid, Bromid
 oder Iodid bedeutet,

30 in inerten Lösemitteln in Anwesenheit von Basen, mit
 Cephalosporinaldehyden der allgemeinen Formel (V)

35



10 in welcher

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

15 $R^{3'}$ für eine Aminoschutzgruppe steht

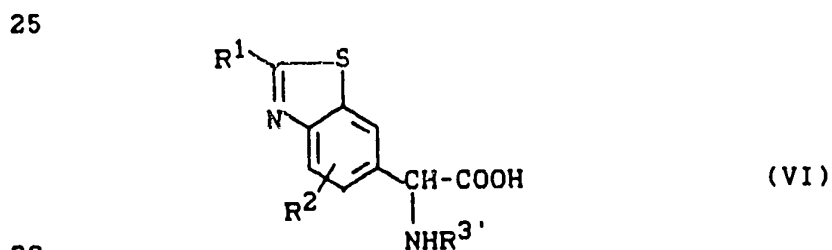
und

$R^{4'}$ für eine Carboxyschutzgruppe steht,

20 umgesetzt,

oder, daß man

25 [C] Carbonsäuren der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

35 und

R^{3'} für eine Aminoschutzgruppe steht,

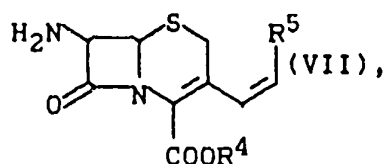
5

nach Aktivierung der Carboxylgruppe durch Überführung in ein gemischtes Anhydrid, beispielsweise mit Chlorameisensäureethylester oder Chlorameisensäureisobutylester oder Methansulfonsäurechlorid, oder durch Überführen in das Säurehalogenid, oder durch Überführen in einen aktivierten Ester beispielsweise mit N-Hydroxybenztriazol und Dicyclohexylcarbodiimid (DCC),

10

mit den Vinylcephalosporinaminen der allgemeinen Formel (VII)

15



20

in welcher

R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

25

umsetzt,

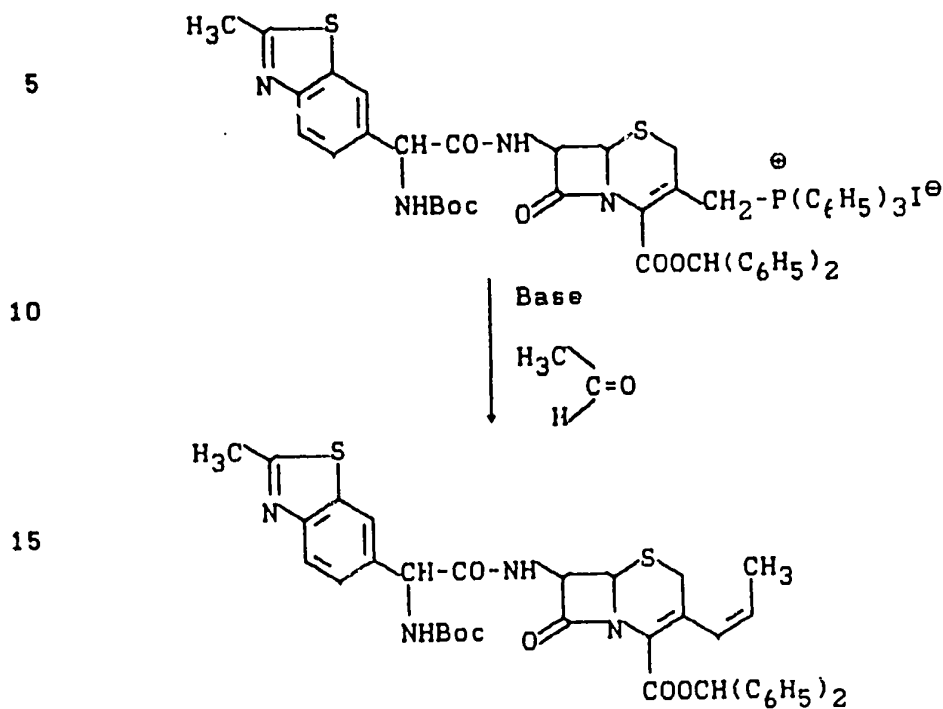
dann gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet und die gewünschten Salze oder aus den Salzen die freien Säuren herstellt.

30

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Formelschema erläutert werden:

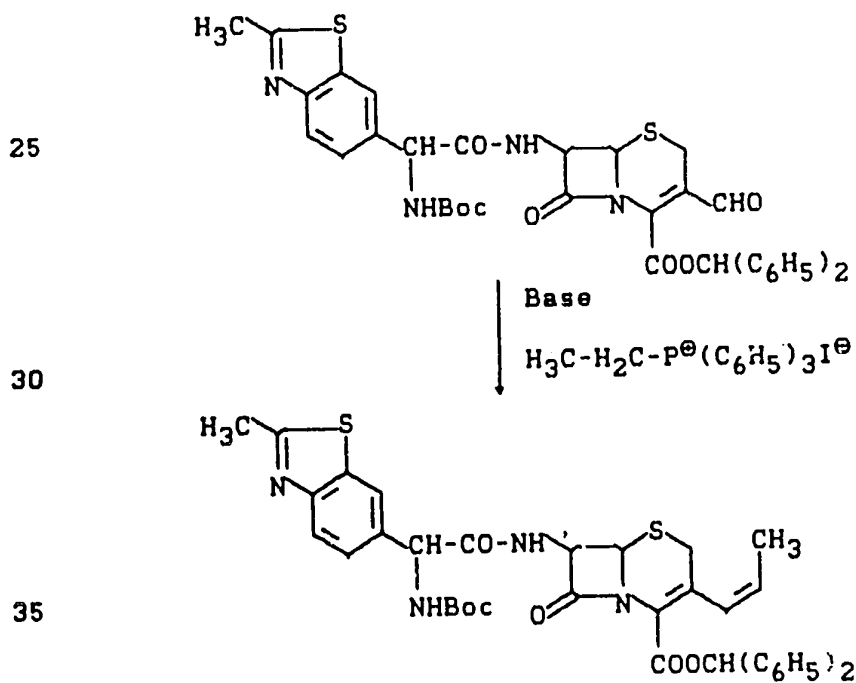
35

Verfahrensvariante A:



* Boc = (H₃C)₃C-O-CO-

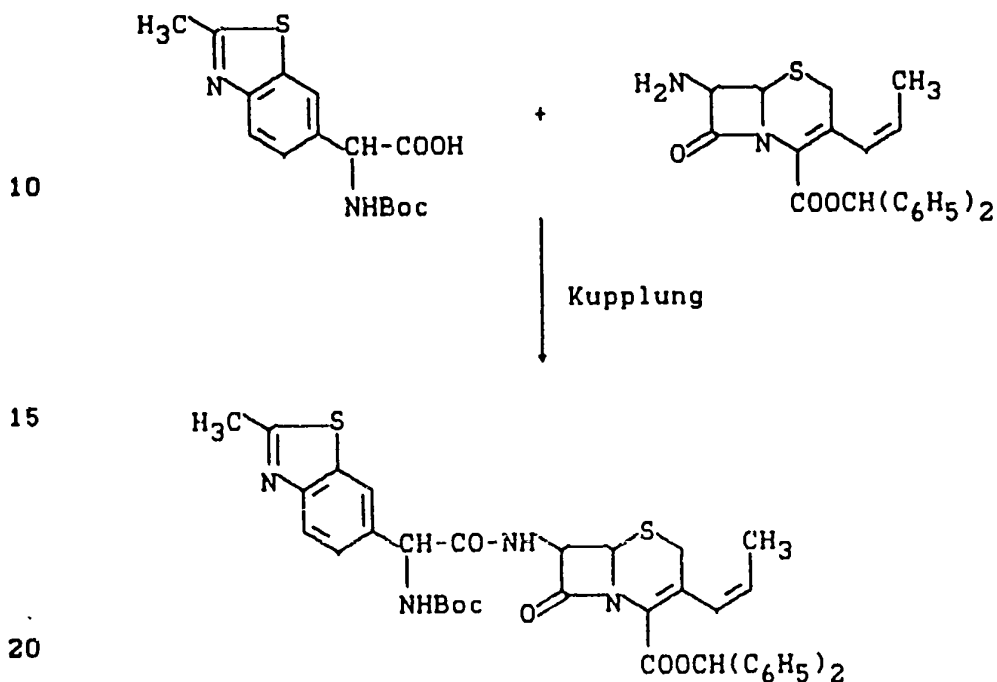
Verfahrensvariante B:



* Boc = (H₃C)₃C-O-CO-

Verfahrensvariante C

5



* Boc = (H₃C)₃C-O-CO-

Verfahrensvarianten A und B

25

Als inerte Lösemittel für die Verfahrensvarianten A und B eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Butylmethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Cyclohexan, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Alkohole wie Methanol, Ethanol, Pro-

35

panol oder Isopropanol, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie
5 Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff,
oder Aceton, Acetonitril oder Essigester. Ebenso ist es
möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwen-
den.

10 Als Basen für Verfahrensvarianten A und B eignen sich
die üblichen basischen Verbindungen. Hierzu gehören be-
vorzugt Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie beispiels-
weise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydro-
xid, oder Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat, Natrium-
15 hydrogencarbonat oder Kaliumcarbonat, oder Alkalialko-
holate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kalium-
methanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butylat.

Die Wahl des Lösemittels bzw. der Base richtet sich nach
20 Stabilität, Hydrolyseempfindlichkeit bzw. CH-Azidität
der entsprechenden Phosphorverbindung. Besonders bevor-
zugt verwendet man als Lösemittel Chlorkohlenwasserstof-
fe wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform oder
Tetrachlorkohlenstoff in Anwesenheit von Dimethylform-
25 amid als Co-Solvens. Als Basen verwendet man besonders
bevorzugt Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat, Natrium-
hydrogencarbonat oder Kaliumcarbonat, oder Alkali- oder
Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid,
Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, besonders bevorzugt
30 in Form ihrer wäßrigen Lösungen.

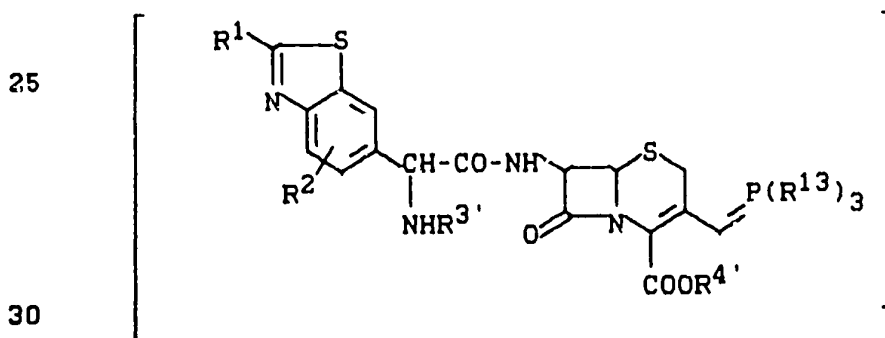
Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperaturbe-
reich von -30°C bis $+80^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+30^{\circ}\text{C}$
durchgeführt.

35

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei
 5 erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. in einem
 Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man
 bei Normaldruck.

Bei der Durchführung der Verfahrensvarianten A und B
 10 werden im allgemeinen die Phosphorverbindungen (II) bzw.
 (IV) in einer Menge von 1 bis 3 mol, bevorzugt in mola-
 ren Mengen, bezogen auf 1 mol der Aldehyde (III) bzw.
 (V) eingesetzt. Die Basen werden im allgemeinen in einer
 Menge von 1 bis 5 mol, bevorzugt von 1 bis 2 mol, be-
 15 zogen auf 1 mol der Phosphorverbindungen eingesetzt.

Besonders bevorzugt werden die Verfahrensvarianten A und
 B als Wittig-Reaktion durchgeführt. Bei der Durchführung
 des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es ebenso möglich,
 20 anstelle der Phosphoniumsalze $[X = -P(R^{13})_3^{\oplus}Z^{\ominus}]$ die
 entsprechenden Phosphorane



5 direkt einzusetzen, die man zuvor aus den entsprechen-
den Phosphoniumsalzen und Base in einer gesonderten Um-
setzung hergestellt hat. Es hat sich jedoch als günstig
erwiesen, die Umsetzung mit den Triphenylphosphonium-
salzen ($X = P^{\oplus}(C_6H_5)_3Z^{\ominus}$) in Anwesenheit von Basen als
Eintopfverfahren durchzuführen. Als besondere Variante
10 eines Eintopfverfahrens kann die Umsetzung je nach der
Stabilität der Phosphorverbindungen auch in Form einer
phasentransferkatalysierten Reaktion durchgeführt wer-
den, wobei als Lösemittel Ether, Kohlenwasserstoffe so-
wie Halogenkohlenwasserstoffe verwendet werden und als
15 Basen wäßrige Natriumhydroxid- oder Kaliumhydroxidlösun-
gen eingesetzt werden.

Wird die Reaktion alternativ derart durchgeführt, daß
das entsprechende Phosphoran als Zwischenverbindung iso-
20 liert wird und in einem zweiten Schritt mit dem Aldehyd
umgesetzt wird, wurde darüberhinaus gefunden, daß durch
Zugabe eines geeigneten Lithiumhalogenids wie beispiels-
weise Lithiumchlorid, Lithiumbromid oder Lithiumiodid
die Ausbeute und das Verhältnis von Z-/E-Isomer der End-
25 produkte der allgemeinen Formel (I) verbessert wird. Die
Umsetzung wird hierbei vorzugsweise mit 10 bis 15 Äqui-
valenten Lithiumhalogenid durchgeführt.

Besonders bevorzugt ist jedoch die Durchführung der Ver-
30 fahrensvarianten A und B als Eintopfreaktion ohne Iso-
lierung des Zwischenproduktes. Die erfindungsgemäßen
Verfahrensvarianten können beispielsweise durchgeführt

35

werden, indem man zu den Phosphoniumverbindungen, in ei-
5 nem geeigneten Lösemittel gelöst oder suspendiert, die
Base und dann einen entsprechenden Aldehyd, gegebenenfalls
in einem geeigneten Lösemittel, zugibt und gegebenen-
falls erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Art
und Weise durch Extraktion, Chromatographie und/oder
10 Kristallisation.

Weitere spezielle Verfahrenvarianten für die Wittig-
Reaktion sind u.a. an den folgenden Stellen beschrieben:
J. Fuhrhop und G. Penzlin: Organic Synthesis, Verlag
15 Chemie, 1983, Seite 26 - 35; R.K. Mackie und D.M. Smith:
Guidebook to Organic Synthesis, Longman Group Limited,
1982, Seite 93 - 99; H.O. House: Stereochemistry of the
Wittig-Reaction with stabilized Ylides: J. Org. Chem. 29,
3327 - 3333 (1964).

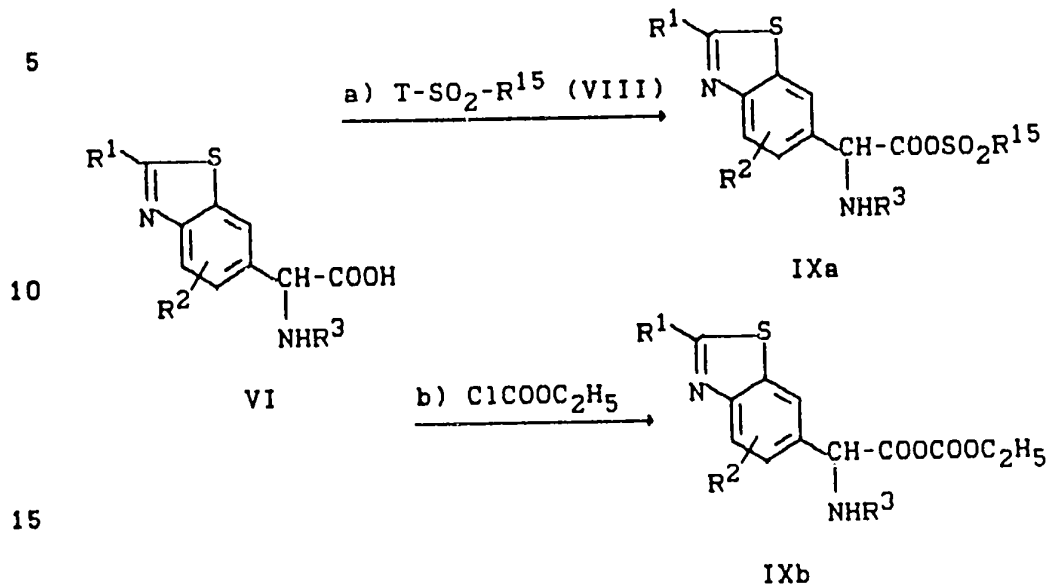
20

Verfahrensvariante C

Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, Aminosäuren zu
aktivieren und dann mit β -Lactamen, die als Salze mit
25 einem Amin in Lösung gebracht werden, zu kuppeln.

Besonders vorteilhaft ist die Aktivierung von Carbonsäurederivaten
der allgemeinen Formel (VI) mit (a) Sulfonsäurederivaten der allgemei-
nen Formel (VIII) oder mit (b) Chlorameisensäureestern, bevorzugt
30 -ethylester zu Anhydriden der allgemeinen Formel (IXa, b), wie im fol-
genden Reaktionsschema verdeutlicht wird:

35



Hierbei steht in der Formel (VIII) bzw. (IXa)

T - für den Rest R¹⁵-SO₂-O- oder Halogen

und

R¹⁵- für Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Fluor, Chlor, Cyano, Alkyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder

- für Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Trifluormethyl oder Phenyl.

Wenn R¹⁵ substituiert ist, sind bevorzugt 1 bis 3 Substituenten, besonders bevorzugt die oben genannten vorhanden.

5 Ganz besonders bevorzugt stellt R^{15} einen Methyl- oder p-Tolylrest dar.

10 Die gemischten Anhydride der allgemeinen Formel (IXa,b) werden hergestellt, indem man die Carbonsäuren der allgemeinen Formel (VI) und 1 bis 1,4 Äquivalente eines Amins in einem Lösemittel löst und mit 1 bis 1,2 Äqui-
valenten eines Sulfonsäurederivates der Formel (VIII) oder eines Chlorameisensäureesters reagieren läßt.

15 Als Lösemittel eignen sich alle Solventien, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie beispielsweise Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlormethan, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Acetonitril oder Aceton.
20 Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

25 Als Amine eignen sich tertiäre Amine, wie beispielsweise Triethylamin, Ethyl-diisopropylamin oder Tributylamin, aber auch sterisch gehinderte sekundäre Amine, wie beispielsweise Diisopropylamin. Ebenso können Gemische der genannten Amine eingesetzt werden.

30 Die Umsetzungen können bei Temperaturen zwischen -80°C und Raumtemperatur durchgeführt werden. Vorteilhaft wird die Aktivierung mit Methansulfonsäurechlorid in Dimethylformamid bei -40°C bis $+60^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 0,2 bis 24 Stunden, vorzugsweise 0,5 bis 5 Stunden durchge-
35 führt.

- Zum Lösen der Vinylcephalosporinamine der Formel (VII)
- 5 für die Umsetzung mit den Verbindungen der Formel (IXa) oder (IXb)
zu den Verbindungen der Formel (I) können die bei der
Herstellung der Verbindungen der Formel (IX) genannten Lösemittel
oder Wasser, sowie als Base die dort genannten Amine verwendet werden.
Besonders vorteilhaft ist auch eine Aktivierung der Car-
- 10 bonsäuren der allgemeinen Formel (VI) durch Überführung
in einen aktivierten Ester mit beispielsweise Dicyclo-
hexylcarbodiimid gegebenenfalls in Anwesenheit von N-
Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxybenztriazol.
- 15 Als Lösemittel eignen sich hierbei alle Solventien, die
sich auch für die Herstellung von Anhydriden der allge-
meinen Formel (IXa,b) eignen und dort bereits aufgeführt
sind.
- 20 Die Umsetzungen können bei Temperaturen zwischen -30°C
und $+100^{\circ}\text{C}$ durchgeführt werden. Vorteilhaft wird mit 1-
Hydroxybenztriazol und Dicyclohexylcarbodiimid in Dime-
thylformamid bei Raumtemperatur 2 bis 6 Stunden akti-
viert, dann vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab-
- 25 gesaugt und mit den Vinylcephalosporinaminen der Formel
(VII) in Form einer Lösung ihres Aminsalzes innerhalb
von 2 bis 24 Stunden umgesetzt. Zum Lösen der Vinylceph-
alosporinamine der Formel (VII) können die bei der Her-
stellung der Verbindungen der Formel (IX) genannten Lö-
- 30 semittel sowie als Base die dort genannten Amine ver-
wendet werden.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Aldehyde der all-
gemeinen Formel (III) sind bekannt oder können nach

35

bekannten Methoden hergestellt werden [Houben-Weyl's
5 "Methoden der organischen Chemie" Bd. VII/1; E2].

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten Cephalosporin-
aldehyde der allgemeinen Formel (V) sind bekannt oder
können nach bekannten Methoden durch Oxidation der ent-
sprechenden 3-Hydroxymethyl-cephalosporinverbindungen
10 mit Chromtrioxid in Aceton (Jones-Reagenz) hergestellt
werden, wie es beispielsweise von J.A. Webber, J. L. Ott
and R.T. Vasileff in J. Med. Chemistry 18, 986 (1987)
beschrieben wird.

15 Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Phosphoniumverbin-
dungen der allgemeinen Formel (IV) sind bekannt oder
können nach bekannten Methoden hergestellt werden
[Houben-Weyl's "Methoden der organischen Chemie" Bd.
20 XII/1, 33, 167; Bd. V/1b, 383, 872].

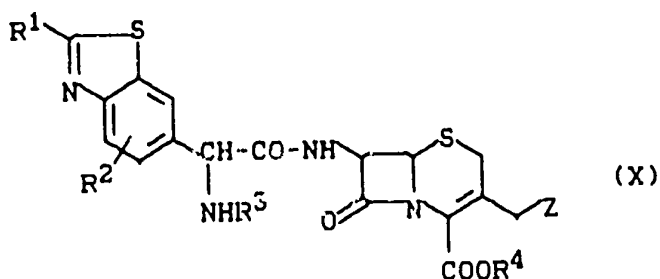
Die als Ausgangsstoffe eingesetzten substituierten
Cephalosporinverbindungen der allgemeinen Formel (II)
sind teilweise neu und können hergestellt werden,

25

indem man

Halogenmethylcephalosporinverbindungen der allgemeinen
Formel (X)

30



35

in welcher

5

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

und

10 Z - für Halogen, bevorzugt für Chlor, Brom oder Iod steht,

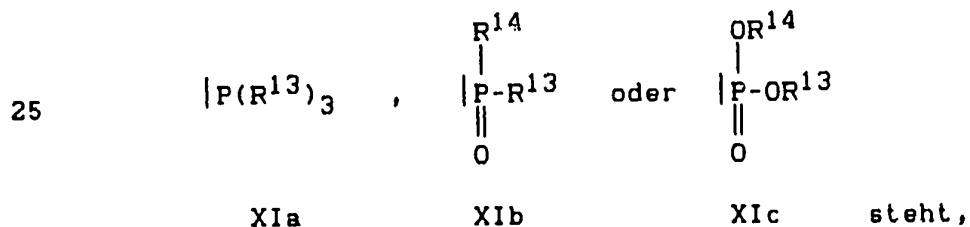
ohne Lösemittel oder in inerten Lösemitteln mit Phosphorverbindungen der allgemeinen Formel (XI)

15



wobei

20 X| - für eine Phosphorverbindung der Formel XIa, XIb, XIc



wobei

30

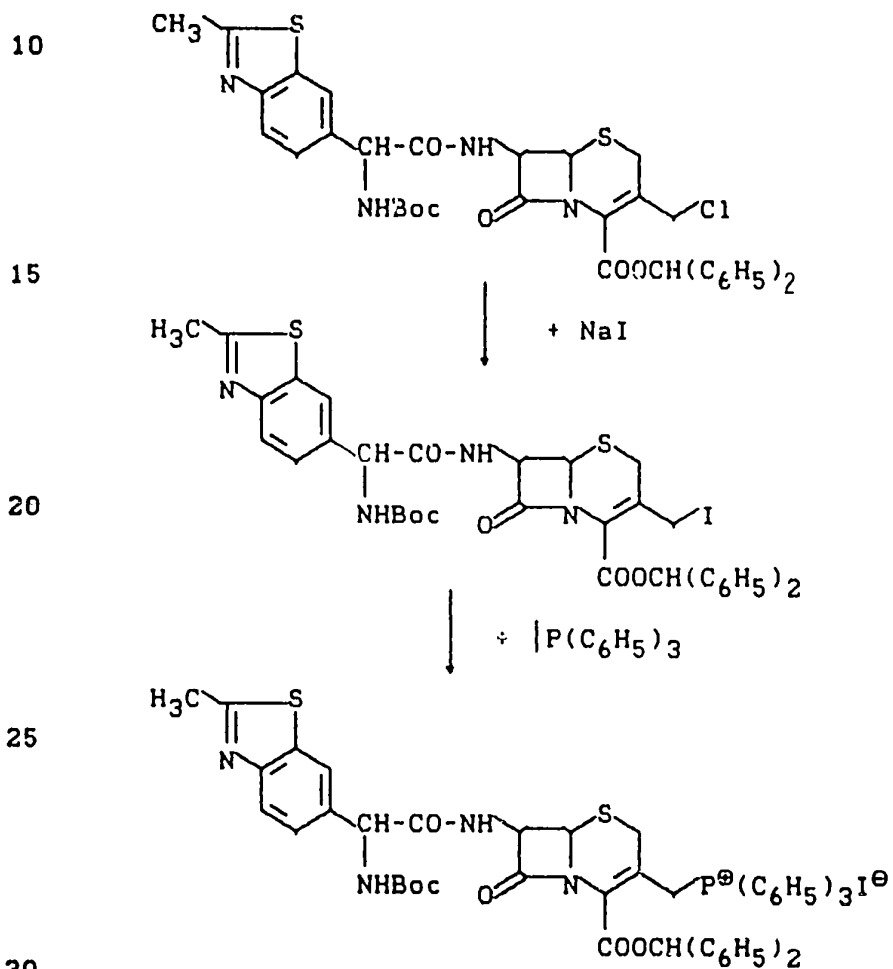
R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und
- für Alkyl, Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl stehen,

35

umsetzt,

5

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Schema verdeutlicht werden:



35

5 wie Diethylether, Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydro-
furan oder Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe
wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erd-
ölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Me-
thylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder
10 Chlorbenzol, oder Essigester, Aceton, Dimethylformamid,
Hexamethylphosphorsäuretriämid oder Dimethylacetamid.
Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel
einzusetzen.

15 Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperatur-
bereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis
+180°C, durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder ernie-
drigtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen ar-
20 beitet man bei Normaldruck.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen derart, daß man die
Halogenmethylcephalosporinverbindung und die Phosphor-
verbindung in einem inerten Lösemittel mischt und ge-
25 gebenfalls erwärmt. Hierbei wird die Phosphorverbin-
dung im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 5, bevor-
zugt von 1 bis 2 mol, bezogen auf 1 mol der Chlormethyl-
cephalosporinverbindung eingesetzt.

30 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens
hat es sich als besonders günstig erwiesen, als Halogen-
methylcephalosporinverbindungen die entsprechenden Iod-
verbindungen einzusetzen ($X = I$), die man aus den ent-
sprechenden Chlormethyl- bzw. Brommethylverbindungen

35

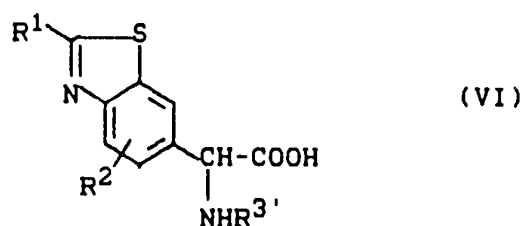
durch Behandeln mit Natriumiodid in Dimethylformamid
5 oder Aceton erhält. Darüberhinaus ist es möglich, bei
der Verwendung der Chlormethyl- bzw. Brommethylverbindungen die Umwandlung zur Iodverbindung und die Umsetzung mit der Phosphorverbindung als Eintopfreaktion
10 durchzuführen. Hierzu werden die entsprechenden Brommethyl- bzw. Chlormethylcephalosporinverbindungen in
einem geeigneten Lösemittel wie beispielsweise Ether,
Essigester, Kohlenwasserstoffe, Chlorkohlenwasserstoffe,
bevorzugt Aceton, mit Natriumiodid und der entsprechenden
15 Phosphorverbindungen umgesetzt.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Halogenmethylcephalosporinverbindungen der allgemeinen Formel (X) sind
neu.

20 Es wurde ein Verfahren zur Herstellung der Halogenmethylcephalosporine der allgemeinen Formel (X) gefunden,
das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

Carbonsäuren der allgemeinen Formel (VI)

25



30

in welcher

35

R^1 und R^2 die angegebene Bedeutung haben,

5

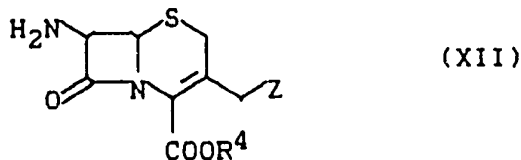
und

$R^{3'}$ für eine Aminoschutzgruppe steht,

10 nach Aktivierung der Carboxylgruppe durch Überführen in
ein gemischtes Anhydrid, beispielsweise mit Chloramei-
sensäureethylester, Chlorameisensäureisobutylester oder
Methansulfonsäurechlorid, oder durch Überführen in das
Säurehalogenid, oder durch Überführen in einen aktivier-
15 ten Ester mit beispielsweise N-Hydroxybenztriazol und
Dicyclohexylcarbodiimid

mit einer β -Lactam-Verbindung der allgemeinen Formel
(XII)

20



25 in welcher

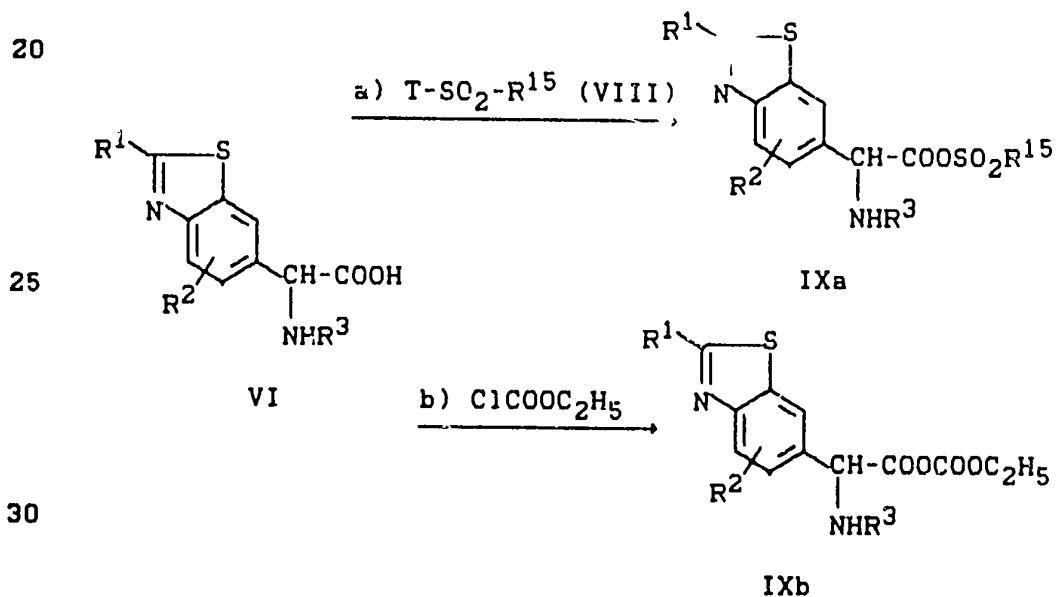
R^4 und Z die oben angegebene Bedeutung haben

umgesetzt werden, dann gegebenenfalls Schutzgruppen
30 abgespalten werden und die gewünschten Salze oder aus
den Salzen die freien Säuren hergestellt werden.

35

Für die Kupplung von Carbonsäuren (VI) an die β -Lactam-
Verbindung (XII) kann eine große Zahl von aus der Cepha-
losporin- bzw. Penicillinchemie bekannten Methoden ver-
wendet werden. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die
Carbonsäuren der allgemeinen Formel (VI) mit Aminschutz-
gruppe (R_3) zu aktivieren und dann mit der β -Lactam-
Verbindung der Formel (XII), die als Salze mit einem Amin
in Lösung gebracht wurden, zu koppeln.

Besonders vorteilhaft ist die Aktivierung von Carbonsäurederivaten der allge-
meinen Formel (VI) mit (a) Sulfonsäurederivaten der allgemeinen Formel
(VIII) oder mit (b) Chlorameisensäureestern, bevorzugt -ethylester zu An-
hydriden der allgemeinen Formel (IXa,b), wie im folgenden
Reaktionsschema verdeutlicht wird:



R¹⁵ steht in der Formel (VIII) bzw. (IXa)

5

T - für den Rest R¹⁵-SO₂-O- oder Halogen

und

- 10 R¹⁵- für Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, das
gegebenenfalls substituiert ist durch Fluor, Chlor,
Cyano, Alkyl, Alkoxycarbonyl, Alkoxy oder Alkyl mit
jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder
- für Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch
15 Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio,
Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffato-
men, Nitro, Trifluormethyl oder Phenyl.

- 20 Wenn R¹⁵ substituiert ist, sind bevorzugt 1 bis 3 Substi-
tuenten, besonders bevorzugt die oben genannten vorhan-
den.

Ganz besonders bevorzugt stellt R¹⁶ einen Methyl- oder p-
Tolylrest dar.

25

- Die gemischten Anhydride der allgemeinen Formel (IXa,b)
werden hergestellt, indem man die Carbonsäuren der
allgemeinen Formel (VI) und 1 bis 1,4 Äquivalente eines
Amins in einem Lösemittel löst und mit 1 bis 1,2
30 Äquivalenten eines Sulfonsäurederivates der Formel (VIII)
oder Chlorameisensäureester reagieren läßt.

- Als Lösemittel eignen sich alle Solventien, die sich unter
den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören
35 bevorzugt Ether wie beispielsweise Diethylether, Dioxan

oder Tetrahydrofuran, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie
5 Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlormethan, oder
Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäure-
triamid, oder Acetonitril oder Aceton. Ebenso ist es
möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

10 Als Amine eignen sich tertiäre Amine, wie beispielsweise
Triethylamin, Ethyl-diisopropylamin oder Tributylamin,
aber auch sterisch gehinderte sekundäre Amine, wie bei-
spielsweise Diisopropylamin. Ebenso können Gemische der
genannten Amine eingesetzt werden.

15 Die Umsetzungen können bei Temperaturen zwischen -80°C und
Raumtemperatur durchgeführt werden. Vorteilhaft wird die
Aktivierung mit Methansulfonsäurechlorid in Dimethylform-
amid bei -40°C bis -60°C innerhalb von 0,2 bis 24 Stunden,
20 vorzugsweise 0,5 bis 5 Stunden durchgeführt.

Zum Lösen der β -Lactam-Verbindung der Formel (VII) für die Umsetzung
mit den Verbindungen der Formel (IXa) oder (IXb) zu den Verbindungen
der Formel (X) können die bei der Herstellung der Verbindungen der
25 Formel (IX) genannten Lösemittel oder Wasser, sowie als Base die dort
genannten Amine verwendet werden.

Besonders vorteilhaft ist auch eine Aktivierung der Car-
bonsäuren der allgemeinen Formel (VI) durch Überführung
in einen aktivierten Ester mit beispielsweise Dicyclohex-
ylcarbodiimid gegebenenfalls in Anwesenheit von N-Hydroxy-
30 succinimid oder 1-Hydroxybenztriazol.

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle Solventien, die
sich auch für die Herstellung von Anhydriden der allgemei-
35

nen Formel (IXa, b) eignen und dort bereits aufgeführt sind.

5

Die Umsetzungen können bei Temperaturen zwischen -30°C und $+100^{\circ}\text{C}$ durchgeführt werden. Vorteilhaft wird mit 1-Hydroxybenzotriazol und Dicyclohexylcarbodiimid in Dimethylformamid bei Raumtemperatur 2 bis 6 Stunden aktiviert, dann
10 vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abgesaugt und mit der β -Lactam-Verbindung der Formel (XII) in Form einer Lösung ihres Aminsalzes innerhalb von 2 bis 24 Stunden umgesetzt. Zum Lösen der β -Lactam-Verbindung der Formel (XII) können die bei der Herstellung der Verbindungen der Formel
15 (IX) genannten Lösemittel, sowie als Base die dort genannten Amine verwendet werden.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (VI) sind bekannt oder können nach
20 bekannten Methoden hergestellt werden [DE-OS 35.08.258].

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten β -Lactam-Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [US-Patentschrift
25 4 639 448 und DE-OS 3 402 642].

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Amino- β -Lactame der allgemeinen Formel (VII) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [DE-OS 34.02.642;
30 US-Patentschrift 4.639.448].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum gegen gram-positive und gram-negative
35 Keime und anaerobe Bakterien auf. Diese Eigenschaften

ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische
5 Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein sehr
breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer
Hilfe können gram-negative und gram-positive Bakterien
10 und bakterienähnliche Mikroorganismen bekämpft sowie die
durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhin-
dert, gebessert und/oder geheilt werden.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindun-
15 gen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganis-
men. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und
Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen
in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese
Erreger hervorgerufen werden.

20 Beispielsweise können lokale und/oder systemische Er-
krankungen behandelt und/oder verhindert werden, die
durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der
folgenden Erreger verursacht werden:

25 Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (Staph. au-
reus, Staph. epidermidis) und Streptokokken (Strept.
agalactiae, Strept. faecalis, Strept. pneumoniae,
Strept. pyogenes); gram-negative Kokken (Neisseria
gonorrhoeae) sowie gram-negative Stäbchen wie Entero-
30 bakteriaceen, z.B. Escherichia coli, Haemophilus in-
fluenzae, Citrobacter (Citrob. freundii, Citrob. di-
vernii), Salmonella und Shigella; ferner Klebsiellen
(Klebs. pneumoniae, Klebs. oxytoca), Enterobacter (Ent.
aerogenes, Ent. agglomerans), Hafnia, Serratia (Serr.

35

marcescens), Proteus (Pr. mirabilis, Pr. rettgeri, Pr.
5 vulgaris), Providencia, Yersinia, sowie die Gattung
Acinetobacter. Darüber hinaus umfaßt das antibakterielle
Spektrum die Gattung Pseudomonas (Ps. aeruginosa, Ps.
maltophilia) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B.
Bacteroides fragilis, Vertreter der Gattung Peptococcus,
10 Peptostreptococcus sowie die Gattung Clostridium; ferner
Mykoplasmen (M. pneumoniae, M. hominis, M. urealyticum)
sowie Mykobakterien, z.B. Mycobacterium tuberculosis.
Insbesondere wirken die erfindungsgemäßen Stoffe gegen
Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken und Haemo-
15 philus influenzae. Bei parenteraler oder insbesondere
oralen Verabreichung sind die neuen Verbindungen gegen
Mikroorganismen wie Staphylokokken, Streptokokken, En-
terobakteriaceen, Escherichia coli, Klebsiella, Salmo-
nella, Shigella und Proteus sehr gut wirksam.

20 Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich bei-
spielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als
Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Misch-
infektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen
25 Verbindungen verhindert, gebessert oder geheilt werden
können, seien beispielsweise genannt:

Infektionskrankheiten beim Menschen wie zum Beispiel
Otitis, Pharyngitis, Pneumonie, Peritonitis, Pyelone-
phritis, Cystitis, Endocarditis, Systeminfektionen,
30 Bronchitis (akut, chronisch), septische Infektionen,
Erkrankungen der oberen Luftwege, diffuse Panbronchi-
olitis, pulmonäres Emphysem, Dysenterie, Enteritis,
Leberabszesse, Urethritis, Prostatitis, Epididymitis,
gastrointestinale Infektionen, Knochen- und Gelenkin-

35

5 fektionen, zystische Fibrose, Hautinfektionen, post-
operative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wund-
infektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, In-
fektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnopera-
tionen, Osteomyelitis, septische Arthritis, Cholecy-
10 stitis, Peritonitis mit Appendicitis, Cholangitis, in-
traabdominale Abszesse, Pankreatitis, Sinusitis, Masto-
iditis, Mastitis, Tonsillitis, Typhus, Meningitis und
Infektionen des Nervensystems, Salpingitis, Endome-
tritis, Genital-Infektionen, Pelveoperitonitis und
Augeninfektionen.

15

Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch
bei anderen Spezies behandelt werden. Beispielhaft seien
genannt:

20 Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysente-
rie, Salmonellose, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom,
Mastitis;

Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis,
Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplas-
mose, Genitalinfektionen;

25 Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und
postpuerperale Infektionen, Salmonellose;

Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis,
Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

30 Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und
andere): Mycoplasmosen, E. coli-Infektionen, chronische
Luftwegserkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose,
Psittakose.

35 Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht

und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden,
 5 wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher
 genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie zum
 Beispiel Pasteurella, Brucella, Campylobacter, Listeria,
 Erysipelothrix, Corynebakterien, Borellia, Treponema,
 Nocardia, Rickettsien, Yersinia, erweitert.

10

In den folgenden Tabellen sind die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK-Werte, $\mu\text{g ml}$) für das Beispiel 6 im Vergleich mit Cefaclor [M. Jorman et al., Cefaclor, Chronicles of Drug Discovery, Vol. 2, 49, J. Wiley & Sons
 15 (1983)] angegeben. Die MHK-Werte werden durch den Agarverdünnungstest mit Hilfe eines Multipoint-Inokulators bestimmt, wobei die Ablesung nach 18 bis 24-stündiger Bebrütung bei 37°C erfolgt. Als Wachstumsmedium wird Iso-sensitest-Agar verwendet.

20

	Haemophilus influenzae	Beispiel 6	Cefaclor
	Nr.		
25	1	1	4
	2	0,5	2
	4	1	8
	5	0,5	4
	6	0,5	4
	7	0,5	2
	8	0,5	1
	9	0,5	1
	10	0,5	2
30			

35

	ICB-Nr.	Beispiel 6	Cefaclor
5	Staph. aureus 25 412	32	256
	25 413	0,5	4
	25 414	0,5	32
	25 417	$\leq$ 0,5	4
	25 418	$\leq$ 0,5	4
	25 473	$\leq$ 0,5	4
10	25 559	$\leq$ 0,5	8
	25 560	$\leq$ 0,5	3
	25 565	$\leq$ 0,5	4
	25 568	$\leq$ 0,5	4
	25 569	$\leq$ 0,5	4
	25 470	0,5	8
	25 508	1	8
	25 527	2	64
15	25 397	$\leq$ 0,5	8
	25 523	$\leq$ 0,5	8
	25 524	$\leq$ 0,5	16
	25 525	$\leq$ 0,5	4
	25 583	4	16

	ICB-Nr.	Beispiel 6	Cefaclor
20	Strep. faecalis 27 261	8	> 256
	27 249	16	> 256
	27 250	16	> 256
	27 251	32	> 256
25	27 252	16	> 256
	27 253	16	> 256
	27 254	16	> 256
	27 255	16	> 256
	27 256	4	> 256
	27 257	4	> 256

30

35

	ICB-Nr.	Beispiel 6	Cefaclor
5			
	Klebs. pneumoniae 6310	$\leq 0,5$	1
	6318	4	2
	6360	64	8
	6362	$\leq 0,5$	1
	6379	$\leq 0,5$	1
10	6380	$\leq 0,5$	1

	ICB-Nr.	Beispiel 6	Cefaclor
15			
	E. Coli 4895	2	1
	4322	2	1
	4800	2	1
	4815	0,5	2

	<u>Anaerobe Bakterien</u> Keime	Beispiel 6	Cefaclor
20			
	1 Bacteroides fragilis	1	256
	4 Bacteroides fragilis	0,5	128
25	6 Bacteroides fragilis	0,5	128
	10 Bacteroides fragilis	0,5	128
	13 Bacteroides thetaiotaomicron	4	> 256
	15 Bacteroides distasonis	$\leq 0,5$	2
	16 Bacteroides ovatus	8	> 256
	17 Clostridium perfringens	$\leq 0,5$	2
	18 Bacteroides vulgatus	$\leq 0,5$	4
30	19 Clostridium perfringens	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$

35

Le A 25 238

5 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

10

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen
15 vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entspricht. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff,
20 die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten
25 Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

35

5 Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können
den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen
enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken,
Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure,
10 (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginate,
Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel,
z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar,
Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer,
z.B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger,
z.B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel,
z.B. Cetyl-alkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel,
15 z.B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel z.B. Talkum,
Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole
oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

20 Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate
können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmitteln
enthaltenden, Überzügen und Hüllen versehen sein
und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die
Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil
25 des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben,
wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und
Wachse verwendet werden können.

30 Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem
oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in
mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die
üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Träger-
35

stoffe enthalten, z.B. Polyethylenglykole, Fette, z.B.
5 Kakaofett und höhere Ester (z.B. C₁₄-Alkohol mit C₁₆-
Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Crèmes und Gele können neben dem oder
den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten,
10 z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine,
Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole,
Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid
oder Gemische dieser Stoffe.

15 Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen
die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker,
Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat
und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays
können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlor-
20 fluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirk-
stoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lö-
sungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethylalko-
25 hol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Ben-
zylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylen-
glykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwoll-
saatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und
Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfuryl-
30 alkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sor-
bitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und

35

5 Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form
vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die
üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel,
z.B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendier-
10 mittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxy-
ethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cel-
lulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und
Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

15 Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemit-
tel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacks-
verbessernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl
und Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.

20 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den
oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vor-
zugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5,
vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamt-
mischung vorhanden sein.

25 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen
können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch
weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

30 Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen
Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten
Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit
dem oder den Trägerstoffen.

35

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier
5 entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intra-
muskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, in-
traperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur
Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen
angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen
10 Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die
orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen,
Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie
können ophthalmologische und dermatologische Formulier-
ungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augen-
15 salben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren
kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser
in geeigneten Formulierungen erfolgen.

Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Ta-
20 bletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets,
Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei
Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die
erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermateria-
lien wie zum Beispiel Kunststoffe (Kunststoffketten zur
25 lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingear-
beitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch
in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den
30 oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen
von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg
Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form meh-
rerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergeb-

35

5 nisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder
die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen
von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg
Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den
genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängig-
keit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandeln-
10 den Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der
Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimit-
tels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb wel-
chem die Verabreichung erfolgt.

15 So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weni-
ger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen,
während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoff-
menge überschritten werden muß. Die Festlegung der je-
weils erforderlichen optimalen Dosierung und Applika-
20 tionsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann auf-
grund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Die neuen Verbindungen können in den üblichen Konzentra-
tionen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw.
25 mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben
werden. Dadurch kann eine Infektion durch gram-negative
oder gram-positive Bakterien verhindert, gebessert
und/oder geheilt werden und dadurch eine Förderung des
Wachstums und eine Verbesserung der Verwertung des Fut-
30 ters erreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zwecke der
Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungs-
steigerung speziell bei β -lactamasebildenden Bakterien
35

zu erzielen mit anderen antimikrobiellen Wirkstoffen und Lactamaseinhibitoren z. B. mit Penicillinen, die besonders penicillinasefest sind und Clavulansäure kombiniert werden. Eine solche Kombination wäre z. B. die mit Oxacillin oder Dicloxacillin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen auch mit Aminoglykosidantibiotica, wie z. B. Gentamicin, Sisomicin, Kanamicin, Amikacin oder Tobramicin kombiniert werden.

Ausführungsbeispiel

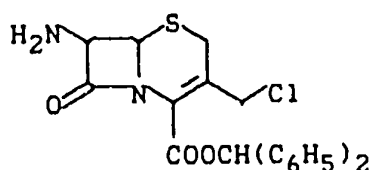
Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Herstellungsbeispiele

5

Beispiel 1

7-Amino-3-chlormethyl-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydryl-
10 ester



Zu einer Suspension von 50 g (0,0972 mol) 7-Phenylacet-
amido-3-hydroxymethyl-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydryl-
ester in 500 ml Methylenchlorid gibt man bei Raumtem-
peratur 19,64 ml (0,242 mol) Pyridin. Nach Abkühlung auf
20 -20°C werden 40,48 g (0,0972 mol) Phosphorpentachlorid
zugegeben und 5 Minuten bei -20°C gerührt. Mit einem
Eisbad wird auf 0°C erwärmt und 10 Minuten gerührt, an-
schließend wird mit einem Wasserbad auf 15°C erwärmt und
25 1 Stunde gerührt. Danach wird der Ansatz auf -70°C ge-
kühlt und 720 ml kaltes Methanol schnell zugegeben. Dann
wird 5 Minuten bei -70°C, 10 Minuten bei 0°C und 25 Mi-
nuten bei +15°C gerührt. Anschließend wird die Lösung
im Vakuum stark eingeeengt und

30

35

mit 1400 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung
 5 versetzt. Man extrahiert diese Lösung dreimal mit Methy-
 lenchlorid, trocknet die organische Phase mit Natrium-
 sulfat und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird an
 500 g Kieselgel 60 (0,04 - 0,063 mm) mit Methylchlorid
 chromatographiert.

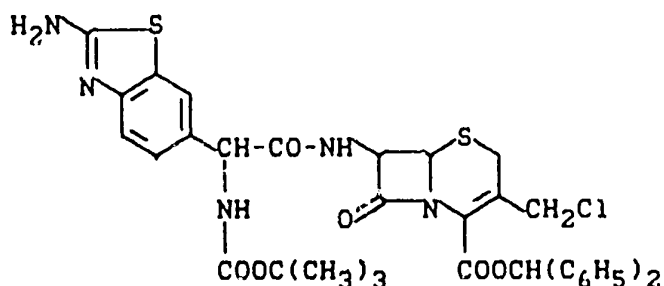
10 Ausbeute: 29,0 g (72% der Theorie)

$C_{21}H_{19}ClN_2O_3S$ (414,9)

NMR ($CDCl_3$): δ = 2,06 (s, 2H); 3,45 (d, 1H); 3,62 (d,
 1H); 4,25 - 4,41 (q, 2H); 4,75 (d, 1H);
 4,93 (d, 1H); 6,97 (s, 1H); 7,25 - 7,46
 15 (m, 10H) ppm.

Beispiel 2

20 D-7-[2-(t-Butoxycarbonylamino)-2-(2-aminobenzothiazol-6-
 yl)-glycylamido]-3-chlormethyl-3-cephem-4-carbonsäure-
 benzhydrylester



30 Zu einer Mischung von 28,3 g (0,0875 mol) D- α -t-Butoxy-
 carbonylamino- α -(2-aminobenzothiazol-6-yl)essigsäure und
 24,1 g (0,058 mol) 7-Amino-3-chlormethyl-3-cephem-4-car-
 bonsäurebenzhydrylester (Beispiel 1) in 136 ml Tetra-

35

hydrofuran und 77 ml Dimethylformamid gibt man 18,07 g
 5 (0,0875 mol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) gelöst
 in 150 ml Tetrahydrofuran bei 0°C hinzu, rührt anschlie-
 ßend 2 Stunden bei Raumtemperatur und engt zur Trockne
 ein. Der Rückstand wird in 1200 ml Essigester suspen-
 diert, 10 Minuten gerührt und danach ungelöste Bestand-
 10 teile durch Absaugen abgetrennt. Nach Abdestillieren von
 Essigester wird der Rückstand an Kieselgel 60 (0,04 -
 0,063 mm) mit Toluol / Essigester (1 : 1) chromatogra-
 phiert.

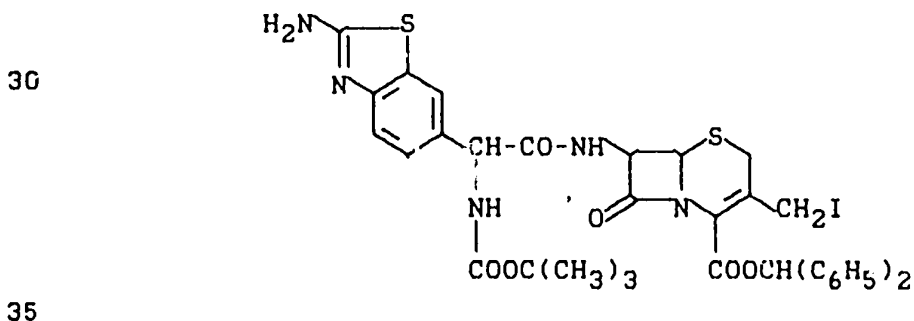
Ausbeute: 17,6 g (42% der Theorie)

15 $C_{35}H_{34}ClN_5S_2O_6$ (720,3)

NMR (DMSO): δ = 1,37 (s, 9H); 3,46 (d, 1H); 3,64 (d,
 1H); 4,32 - 4,43 (q, 2H); 5,11 (d, 5 Hz,
 1H); 5,31 (d, 1H); 5,8 - 5,86 (q, 1H);
 6,98 (s, 1H); 7,15 - 7,5 (m, 14H); 7,67
 20 (s, 1H) ppm

Beispiel 3

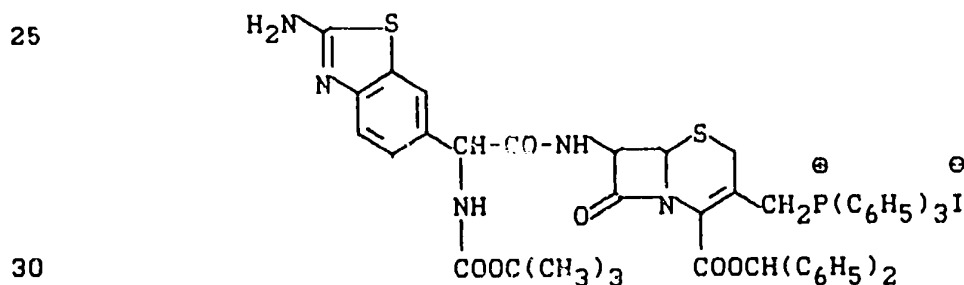
25 D-7-[2-(t-Butoxycarbonylamino)-2-(2-aminobenzothiazol-6-
 yl)glycylamido]-3-iodomethyl-3-cephem-4-carbonsäurebenz-
 hydrylester



Eine Mischung von 20,3 g (0,0282 mol) D-7-[2-(t-Butoxy-
 5 carbonylamino)-2-(2-aminobenzothiazol-6-yl)-glycylami-
 dol-3-chlormethyl-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester
 (Beispiel 2) und 12,68 g (0,0846 mol) Natriumiodid in
 300 ml Aceton wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt
 und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 500
 10 ml Essigester aufgenommen, mit einer wäßrigen Natrium-
 thiosulfat-Lösung, Wasser und Natriumchlorid-Lösung ge-
 waschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird vom Löse-
 mittel abdestilliert und der Rückstand in Ether dige-
 riert.
 15 Ausbeute: 22 g
 Die Verbindung wird direkt in der nächsten Stufe einge-
 setzt.

Beispiel 4

20 D-7-[2-(t-Butoxycarbonylamino)-2-(2-aminobenzothiazol-6-
 yl)glycylamidol-3-(triphenylphosphonio)methyl-3-cephem-
 4-carbonsäurebenzhydrylester-iodid



Eine Mischung von 22 g (0,0271 mol) D-7-[2-(t-Butoxycar-
 35 bonylamino)-2-(2-aminobenzothiazol-6-yl)glycylamidol-3-

iodmethyl-3-cephem-4-carbonsäure-benzhydrylester (Bei-
 5 spiel 3) und 21,32 g (0,0813 mol) Triphenylphosphin in
 500 ml Essigester rührt man 1 Stunde bei Raumtemperatur.
 Das Produkt fällt nach 30 Minuten aus. Man engt die Mi-
 schung bei vermindertem Druck auf etwa 150 ml ein und
 versetzt das Konzentrat mit 500 ml Ether. Der erhaltene
 10 Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether nachgewa-
 schen.

Ausbeute: 19,6 g (67% der Theorie)

$C_{53}H_{49}IN_5O_6PS_2$ (1074,1)

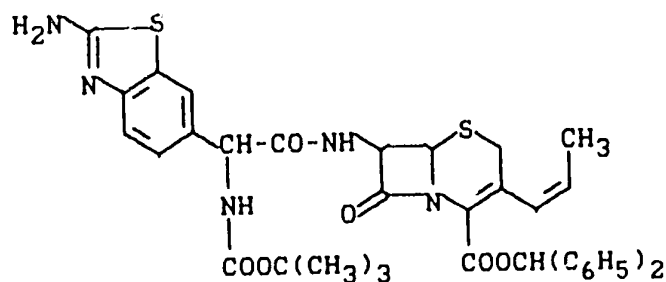
15 NMR (DMSO): δ = 1,35 (s, 9H); 3,32 - 3,42 (dd, 2H); 4,81
 - 4,93 (t, 2H); 5,2 (d, 1H); 5,33 (d,
 1H); 5,72 - 5,79 (q, 1H); 6,24 (s, 1H);
 7,2 - 7,49 (mm, 15H); 7,6 - 7,79 (m,
 15H) ppm.

20

Beispiel 5

D-7-[2-(t-Butoxycarbonylamino)-2-(2-aminobenzothiazol-6-
 25 yl)glycylamido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbon-
 säurebenzhydrylester

30



35

5 Zu einer kalten Lösung von 6,08 g (0,07 mol) Lithiumbromid in 50 ml Dimethylformamid und 150 ml Methylenchlorid gibt man bei -5°C 7,04 ml (0,126 mol) Acetaldehyd und 7,6 g (0,007 mol) D-7-[2-(t-Butoxycarbonylamino)-2-(2-aminobenzothiazol-6-yl)glycylamido]-3-(triphenylphosphonio)methyl-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester-iodid
 10 (Beispiel 4). Man rührt die Mischung 20 Stunden bei -5°C und danach 5 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird im Vakuum auf ca. 50 ml eingeengt und in einem Lösemittelgemisch aus 200 ml Essigester und 200 ml Wasser verteilt. Die obere Schicht wird abgetrennt und einmal mit
 15 wäßriger Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösemittels wird der Rückstand in Toluol aufgenommen und auf eine Säule, die mit Kieselgel (0,04 - 0,063 mm) gepackt ist, gegeben. Zunächst wird mit Toluol und danach mit dem Lösemittelgemisch Toluol / Essigester (5:1) und Toluol / Essigester (1:1) eluiert.

Ausbeute: 2,9 g (58% der Theorie)

$C_{37}H_{37}N_5O_6S_2$ (711,9)

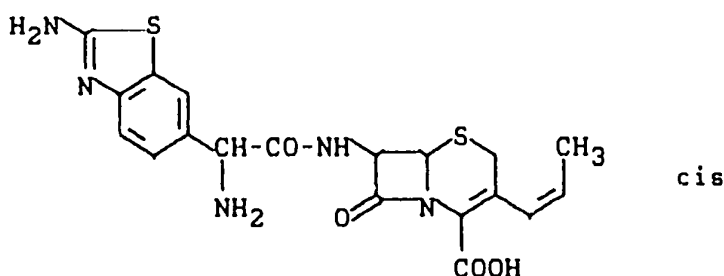
25 NMR ($CDCl_3$). δ = 1,35 (dd, 3H); 1,43 (s, 9H); 3,15 (d, 1H); 3,31 (d, 1H); 4,97 (d, 1H); 5,3 (s, 1H); 5,46 - 5,55 (m, 1H); 5,71 (breites s, 2H); 5,78 - 5,85 (q, 1H); 6,03 (d, J = 11 Hz, 1H); 6,87 (s, 1H); 7,2 - 7,4 (mm, 12H); 7,5 (s, 1H) ppm.

30

Beispiel 6

35 D-7-[(2-Aminobenzothiazol-6-yl)glycylamido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure, cis-Isomer

Le A 25 238



2,9 g (4,1 mmol) D-7-[2-(t-Butoxycarbonylamino)-2-(2-aminobenzothiazol-6-yl)glycylamido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester (Beispiel 5) werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst, mit 40 ml Tri-
 15 fluoressigsäure (TFA) versetzt und 60 Minuten magnetisch bei Raumtemperatur gerührt. Methylenchlorid und Tri-
 fluoressigsäure werden im Vakuum entfernt, das zurückblei-
 bende, halbfeste rote Öl in Ether verrieben, abgesaugt und mit Ether gewaschen. Das hellgelbe Trifluoracetat
 20 wird im Vakuum getrocknet, anschließend in 100 ml Wasser suspendiert, von unlöslichen gelben Flocken über Kie-
 selgur abgesaugt und mit 30 ml Wasser nachgewaschen. Die noch leicht trübe Lösung wird nochmals über ein Membran-
 filter (Millipore, 0,45 µm) filtriert. Das Filtrat wird
 25 auf eine RP 18-Säule (Hibar 250-25, Merck) gepumpt. Die Säule wird zunächst mit 200 ml Wasser (Fraktion 1),
 danach mit 400 ml 5%igem Methanol (Fraktion 2) und schließlich mit 10%igem Methanol eluiert, wobei jeweils
 300 ml Fraktionen gesammelt werden (Fraktion 3 bis 12). Die Fraktionen werden mittels analytischer HPLC unter-
 sucht und die Fraktionen 6 bis 10, die den gewünschten Peak enthalten, vereinigt, Methanol im Vakuum abdestil-
 liert und lyophilisiert.

35

Ausbeute: 400 mg

5 $C_{19}H_{19}N_5O_4S_2$ (445,5)

NMR (DCOOD): δ = 1,67 (dd, 3H); 3,41 (d, 1H); 3,55 (d, 1H); 5,3 (d, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,81-5,91 (q und m, 2H); 6,25 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 7,81 - 7,9 (q, 2H); 8,18 (s, 1H) ppm.

HPLC-analytisch : Hibar 250-4, RP-8, 10 μ m, 254 nm

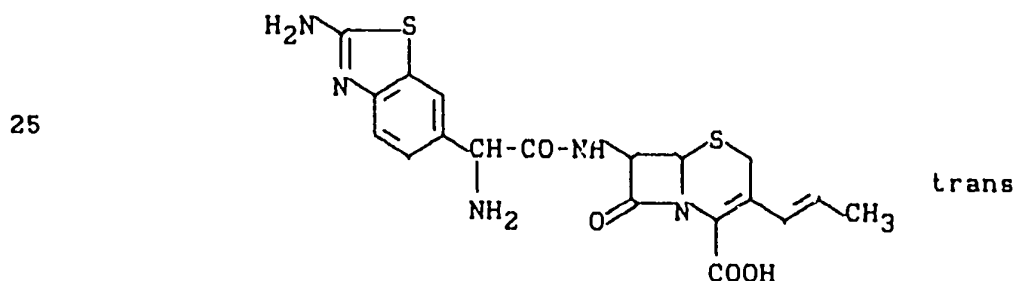
Laufmittel: 1000 ml CH_3CN - 30 ml Essigsäure - 870 ml Wasser

Fluß: 4 ml/min, Konzentration: 1 mg/ml

15 Retention: 3,22 (Gehalt: 97,3%)

Beispiel 7

20 D-7-[(2-Aminobenzothiazol-6-yl)glycylamido]-3-[(E)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure, trans-Isomer



30 Aus der präparativen Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie der D-7-[(2-Aminobenzothiazol-6-yl)glycylamido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure (cis-Isomer; Beispiel 6) gewinnt man durch weitere Elution mit 30%igem Methanol die E-isomere Verbindung.

35

Ausbeute: 137 mg

5 $C_{19}H_{19}N_5O_4S_2$ (445,5)

NMR (DCOOD): δ = 1,9 (d, 3H); 3,61 (s, 2H); 5,25 (d, 1H); 5,72 (s, 1H); 5,87 (d, 1H); 6,23-6,46 (m, 1H); 7,04 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 7,8 - 7,88 (q, 2H); 8,18 (s, 1H)

10 ppm.

HPLC-analytisch: Hibar 250-4, RP-8 10 μ m, 254 nm

Laufmittel: 100 ml CH_3CN - 30 ml Essigsäure - 870 ml Wasser

Fluß: 4 ml/min, Konzentration: 1 mg/ml

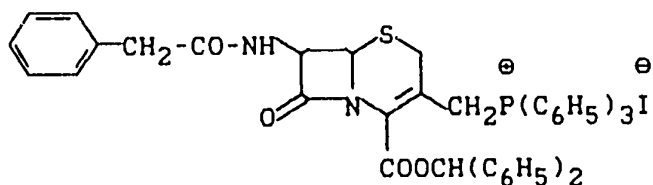
15 Retention: 5,20 (Gehalt: 67,2%)

Beispiel 8

20

7-Phenylacetamido-3-(triphenylphosphonio)methyl-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester-iodid

25



30

32,5 g (0,0609 mol) 7-Phenylacetamido-3-chlormethyl-3-cephem-4-carbonsäure-benzhydrylester werden in 330 ml Aceton gelöst und unter Rühren mit 10,1 g (0,0674

35

mol) NaI und 17,6 g (0,0671 mol) Triphenylphosphin nach-
 5 einander versetzt. Nach 1,5 Stunden Rühren bei Raumtem-
 peratur wird das unlösliche Material durch Absaugen ab-
 getrennt und die klare Mutterlauge in 1000 ml Ether ein-
 gerührt. Das ausfallende weiße flockige Material wird
 abgesaugt, mit 300 ml Ether gewaschen und im Vakuum ge-
 10 trocknet.

Ausbeute: 51 g (94% der Theorie)

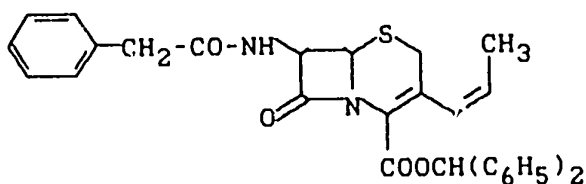
$C_{47}H_{40}IN_2O_4PS$ (886,8)

NMR (DMSO): δ = 3,51 - 3,61 (q, 4H); 4,93 - 5,05 (t,
 1H); 5,22 - 5,33 (d und t, 2H); 5,7 -
 15 5,76 (q, 1H); 6,26 (s, 1H); 7,21 - 7,46
 (m, 15H); 7,68 - 7,79 (m, 15H); 9,14
 (d, 1H) ppm.

20 Beispiel 9

I. 7-Phenylacetamido-3-[(Z)-propen-1-yl]-3-cephem-4-car-
 bonsäurebenzhydrylester

25



30

15,9 g (17,9 mmol) 7-Phenylacetamido-3-(triphenylphos-
 phonio)methyl-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester-
 iodid (Beispiel 8) werden in einem 250 ml Dreihalskolben
 in 100 ml Methylenchlorid und 12,8 ml (229,6 mmol) Acet-
 35 aldehyd vorgelegt. Man kühlt auf 0°C und gibt 100 ml

- Wasser hinzu. Anschließend läßt man unter Konstanthaltung des pH-Wertes bei 8,6 16,3 ml 1N NaOH innerhalb von 4 Stunden zutropfen. Die Reaktionslösung wird mit Methylenchlorid verdünnt, die organische Phase abgetrennt, einmal mit Wasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abtrennen des Trockenmittels wird die Methylenchlorid-Lösung nochmals mit 13 ml (233 mmol) Acetaldehyd versetzt und über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung bis zur Trockene eingedampft, erneut in wenig Methylenchlorid gelöst und auf eine Säule gegeben, die mit 500 ml Kieselgel (0,04 - 0,063 mm) gefüllt ist. Es werden 400 ml Fraktionen gesammelt und mittels analytischer HPLC alle Fraktionen auf die cis-isomere Verbindung untersucht.

HPLC-analytisch: Hibar 250-4, Lichrosorb Si 60, 5 µm, 254 nm

- Laufmittel: 100 ml Methylenchlorid - 3ml Methanol
Fluß: 2 ml/min, Konzentration: 1 mg/ml
Retention: 5,80 (Gehalt 73,1%)
Ausbeute: 4,75 g (51% der Theorie)

$C_{31}H_{28}N_2O_4S$ (524,6)

- NMR ($CDCl_3$): δ = 1,4 (dd, 3H); 3,22 (d, 1H); 3,41 (d, 1H); 3,65 (q, 2H); 5,0 (d, 1H); 5,48 - 5,6 (m, 1H); 6,07 (d, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,21 - 7,4 (m, 15H) ppm.

- II. 7-Phenylacetamido-3-[(Z)-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester (anderes Verfahren)

177,2 g (0,2 mol) 7-Phenylacetamido-3-(triphenylphosphonio)methyl-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester-

35

5 iodid werden in 300 ml CH_2Cl_2 und 80 ml CH_3OH fast
vollständig gelöst, auf $+5^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 167,8 ml
(3,0 mol) Acetaldehyd versetzt; währenddessen die
Temperatur nicht über 20°C ansteigen sollte.

10 Danach werden langsam 26,4 g (0,25 mol) Natriumcarbonat
gelöst in 200 ml Wasser innerhalb von 15 Min. bei 14°C
zugegeben. Das Eisbad wird danach weggenommen und die
Lösung 2 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

15 Man kontrolliert den Ablauf der Reaktion mit der Dünnschichtchromatographie in Acetonitril: Wasser = 9:1 und Toluol: Essigester = 8:2. Nach Ablauf der Wittig-Reaktion wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase nochmals mit CH_2Cl_2 gewaschen. Die vereinigten CH_2Cl_2 -Phasen werden über 150 g Kieselgel (Merck, 0,04-0,063 mm) filtriert und mit CH_2Cl_2 (ca. 1000 ml) solange nachgewaschen, bis das Filtrat farblos ist.

25 Das CH_2Cl_2 -Filtrat wird über Na_2SO_4 getrocknet, danach zu einem öligen Rückstand eingeengt und mit 800 ml Ethanol verrührt. Die ethanolische Lösung läßt man am Rotationsverdampfer 15 Min. rühren, wobei allmählich Produkt auskristallisiert. Ethanol wird weiter abdestilliert und der entstandene Kristallbrei mit ca. 90 ml Ether/100 ml n-Pentan verrührt, abgesaugt und mit 30 60 ml n-Pentan nachgewaschen. Das Produkt wird im Vakuum über P_4O_{10} über Nacht getrocknet.

35

Ausbeute: 41,2 g (39,2 % der Theorie) HPLC-analytisch:

5 Hibar 250-4; Lichrosorb Si 60, 5 μ m, 254 nm.

Laufmittel: 850 ml Toluol - 150 ml Essigester

Fluß: 2 ml Min^{-1}

Retention: 4,73 (80,2 %; Z-Isomer)

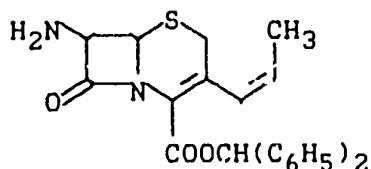
4,90 (17,4 %; E-Isomer)

10

Beispiel 10

I. 7-Amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure-
benzhydrylester

15



20

6,4 g (12,2 mmol) 7-Phenylacetamido-3-[(Z)-propen-1-yl]-
3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester (Beispiel 9) werden
in 64 ml Methylenchlorid gelöst, mit einem Trockeneisbad
auf -40°C gekühlt und nacheinander 2,47 ml (30,5 mmol)
25 Pyridin und 2,54 g (12,2 mmol) Phosphorpentachlorid zu-
gesetzt. Nach 5 Minuten läßt man auf -20°C erwärmen,
danach soll die Temperatur innerhalb von 20 Minuten auf
 -10°C und schließlich auf $+10^{\circ}\text{C}$ ansteigen. Man rührt
nunmehr die Lösung 1 Stunde bei $+10^{\circ}\text{C}$ bis $+15^{\circ}\text{C}$. An-
schließend kühlt man den Ansatz auf -40°C , gibt 100 ml
30 Methanol (-30°C) hinzu und rührt noch 30 Minuten bei
 $+10^{\circ}\text{C}$. Die Reaktionslösung wird schonend eingeeengt, das
anfallende Öl in 600 ml Methylenchlorid gelöst, in 800
ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung eingerührt und 10
35 Minuten gerührt. Die Methylenchlorid-Phase wird ab-

5 getrennt, einmal mit Wasser gewaschen und über Natrium-
sulfat getrocknet. Das Methylenchlorid- Filtrat wird an
400 ml Kieselgel (0,04 -0,063 mm) chromatographiert, wo-
bei zunächst mit Methylenchlorid und danach mit Methy-
lenchlorid unter Zusatz von Methanol (Gradient bis 10%)
10 eluiert wird. Das Eluat wird mittels analytischer HPLC
und DC (Dünnschichtchromatographie) (Methylenchlorid /
Methanol = 100 :1) untersucht.

Ausbeute: 4,2 g

$C_{23}H_{22}N_2O_3S$ (406,5)

15 NMR ($CDCl_3$): δ = 1,4 (dd, J = 2 Hz und 7 Hz, 3H); 3,3
(d, J = 17 Hz, 1H); 3,48 (d, J = 17
Hz, 1H); 4,75 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 4,98
(d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,45 - 5,55 (d und
q, J = 10 Hz und 7 Hz, 1H); 6,07 (d,
J = 11 Hz, 1H); 6,96 (s, 1H); 7,23 -
20 7,42 (m, 10H); 8,6 (d, 2H) ppm.

HPLC-analytisch: Hibar 250-4, Merck, Lichrosorb Si 60,
5 μ m, 254 nm

Laufmittel: 1000 ml Methylenchlorid - 5 ml Methanol

Fluß: 2 ml/min, Konzentration 1 mg/ml

25 Retention: 12,75 (Gehalt: 70,4%)

II. 7-Amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbon-
säurebenzhydylester-hydrochlorid (anderes Verfahren)

30 187,05 g (0,8976 mol; 1,57 equiv.) Phosphorpentachlorid
werden bei Raumtemperatur in 3300 ml CH_2Cl_2 in einem 4 l
Dreihalskolben vorgelegt und innerhalb von 5-10 Min.
66,42 ml (0,821 mol; 1,44 equiv.) Pyridin gelöst in
330 ml CH_2Cl_2 hinzuge tropft, wobei die Temperatur auf

35

24-27°C ansteigt und eine klare, farblose Lösung entsteht. Die Lösung wird auf -2°C gekühlt und 300 g (0,572 mol) 7-Phenylacetamido-3-[(Z)-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester hinzugefügt, wobei die Temperatur nicht über +2°C ansteigen darf. Danach entfernt man das Kühlbad und rührt 40 Min., wobei die Temperatur der Reaktionslösung bis auf 10-12°C ansteigt (Iminochlorid-Lösung).

In einen 6 l Dreihalskolben werden 255 ml (2,843 mol; 4,99 equiv.) 1,3-Butandiol gelöst in 1650 ml CH₂Cl₂ auf -20°C bis -25°C gekühlt (Aceton/Trockeneis) und die Iminochlorid-Lösung mittels Vakuum innerhalb von 5-10 Min. darin eingeleitet. Die Temperatur darf dabei nicht über -20°C ansteigen. Anschließend wird das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung 2 Stunden gerührt, wobei die Temperatur auf 10°C ansteigt.

Nun wird die Reaktionslösung mit 1200 ml Eiswasser, mit 1200 ml 2N HCl und 1200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die CH₂Cl₂-Phase wird kurz über Na₂SO₄ getrocknet, vom Trockenmittel abgetrennt und das Filtrat bis zur Trockene eingengt. Das ausgefallene kristalline Material wird mit 1200 ml bis 2000 ml Essigester verrührt, anschließend abgesaugt und mit Ether nachgewaschen. Das Produkt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet:

Ausbeute: 173,9 g (68,7 % der Theorie)

C₂₃H₂₃ClN₂O₃ (442,96)

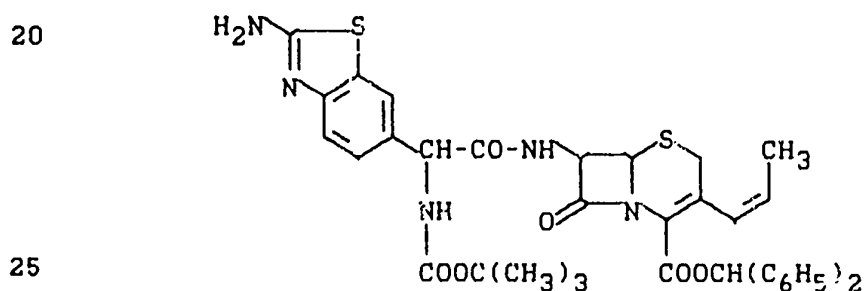
35

5 NMR (DMSO): δ = 1,48 (dd, 3H); 3,56 (d, 1H); 3,79 (d, 1H);
5,2 (d, 1H); 5,31 (d, 1H); 5,56-5,72
(m, 1H); 6,21 (schwaches d, 1H); 6,28
(schwaches d, 1H); 6,91 (s, 1H); 7,23-7,47
(m, 10H) ppm.

10 Das Produkt enthält neben dem Z-Isomer etwas E-Isomer
(Z/E=9:1).

Beispiel 11

15 D-7-[2-(t-Butyloxycarbonylamino)-2-(2-aminobenzothiazol-
6-yl)glycylamidol]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-car-
bonsäurebenzhydrylester



3,4 g (10,5 mmol) D- α -t-Butyloxycarbonylamino- α -(2-ami-
nobenzothiazol-6-yl)essigsäure und 4,0 g (7 mmol) 7-Ami-
30 no-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäurebenzhy-
drylester (Beispiel 10) werden in 100 ml Tetrahydrofuran
gelöst. Die klare gelbe Lösung wird mit 2,2 g (10,5
mmol) DCC versetzt und dann 2 Stunden bei Raumtemperatur
gerührt. Nach zweistündigem Rühren engt man die Mischung

35

zur Trockene ein, der Rückstand wird in 150 ml Essig-
5 ester suspendiert, 10 Minuten magnetisch gerührt und die
unlöslichen Bestandteile durch Absaugen abgetrennt. Das
Essigesterfiltrat wird zur Trockne eingedunstet, der Rück-
stand in 50 ml Methylenchlorid gelöst und an 200 ml Kie-
10 selgel (0,04 - 0,063 mm) chromatographiert. Die Elution
erfolgt mit Methylenchlorid und Methylenchlorid / Metha-
nol -Gemischen in folgender Reihenfolge:

- 1.) Methylenchlorid (Fraktion 1 bis 6): 200 mg,
verworfen
- 2.) Methylenchlorid - 2% Methanol (Fraktion 7, 8): 200
15 mg, verworfen
- 3.) Methylenchlorid - 3% bis 4% Methanol (Fraktion 9,
10)
- 4.) Methylenchlorid - 4% bis 5% Methanol (Fraktion 11
bis 13)
- 20 Ausbeute der Fraktion 9 bis 13 : 3,1 g
- 5.) Methylenchlorid - 5% bis 10% Methanol (Fraktion
14,15): 1,9 g
- 6.) Methylenchlorid - Methanol (1:1, Fraktion 16): 0,7
g, verworfen

25

Gemäß analytischer HPLC-Untersuchung enthalten die Frak-
tionen 9 bis 13 die gewünschte Verbindung.

Ausbeute: 3,1 g (44% der Theorie)

$C_{37}H_{37}N_5O_6S_2$ (711,9)

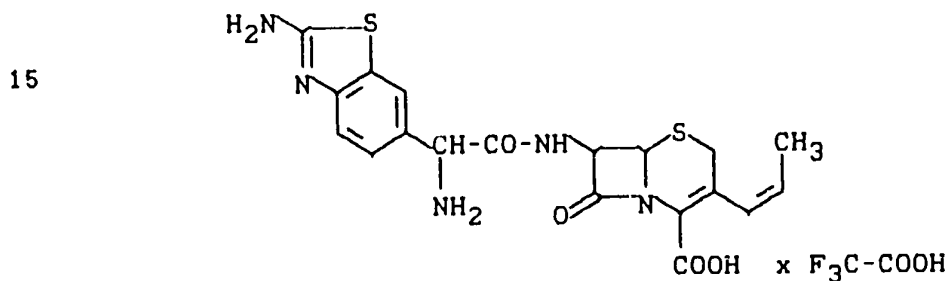
30 NMR ($CDCl_3$): δ = 1,35 (dd, 3H); 1,43 (s, 9H); 3,15 (d,
1H); 3,31 (d, 1H); 4,97 (d, 1H); 5,3
(e, 1H); 5,46 - 5,55 (m, 1H); 5,71
(breites s, 2H); 5,78 - 5,85 (q, 1H);

35

5 6,03 (breites d, J = 11 Hz, 1H); 6,87 (s, 1H); 7,2 - 7,4 (mm, 12H); 7,5 (s, 1H) ppm.

10 Beispiel 12

D-7-[(2-Aminobenzothiazol-6-yl)glycylamido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure-trifluoracetat



25 3,1 g (4,35 mmol) D-7-[2-(t-Butyloxycarbonylamino)-2-(2-aminobenzothiazol-6-yl)glycylamido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester (Beispiel 11) werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst, mit 50 ml Trifluoressigsäure und 5 ml Anisol versetzt und 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man engt die Mischung im Vakuum ein, gibt zu dem Konzentrat 200 ml Ether, filtriert den ausgefallenen Feststoff ab und wäscht mit 100 ml Ether nach. Das heilgelbe Trifluoracetat wird im Vakuum getrocknet.

30

35

Ausbeute: 2,7 g

5 $C_{21}H_{21}F_3N_5O_6S_2$ (560,6)

HPLC-analytisch: Hibar 250-4, Merck RP-8, 10 μ m, 254 nm

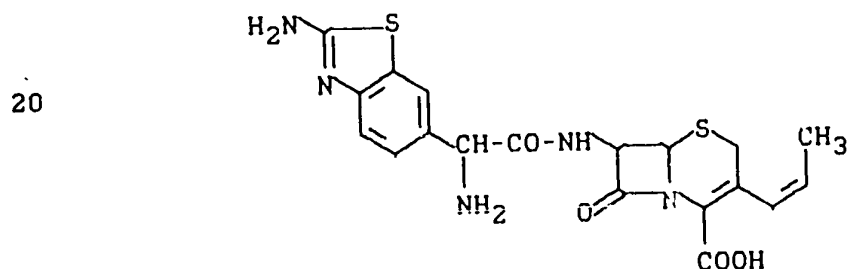
Laufmittel: 250 ml CH_3CN - 75 ml Eisessig - 2175 ml Wasser

Fluß: 4 ml/min, Konzentration: 1 mg/ml

10 Retention 3,33 (Gehalt: 76,4%)

Beispiel 13

15 D-7-[(2-Aminobenzothiazol-6-yl)glycylamido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure



25

2,6 g (4,64 mmol) D-7-[(2-Aminobenzothiazol-6-yl)glycylamido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure-trifluoracetat (Beispiel 12) werden in 100 ml Wasser suspendiert, von gelben unlöslichen Partikelchen über Kieselgur abgetrennt und mit 30 ml Wasser nachgewaschen.

30

35

Die noch leicht getrübbte Lösung wird über ein Membran-
filter (Millipore, 0,45 µm) filtriert und aus dem Fil-
trat analog Beispiel 6 mittels präparativer HPLC das
3-Propenylcephalosporin isoliert.

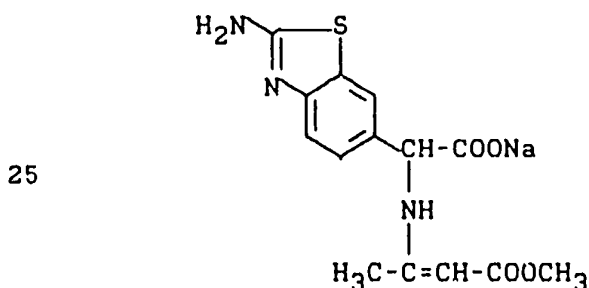
Ausbeute: 500 mg

$C_{19}H_{19}N_5O_4S_2$ (445,5)

NMR (D₂O): δ = 1,67 (dd, 3H); 3,41 (d, 1H); 3,55 (d,
1H); 5,3 (d, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,81
- 5,91 (q und m, 2H); 6,25 (breites d,
J = 11,6 Hz, 1H); 7,81 - 7,9 (q, 2H);
8,18 (s, 1H) ppm.

Beispiel 14

Natriumsalz der D- α -[(1-Methyl-2-methoxycarbonyl-vinyl)-
aminol]-(2-aminobenzothiazol-6-yl)essigsäure



100 g [entspricht 97,2 g (0,435 mol)] D-2-Aminobenzo-
thiazol-6-ylglycin (Gehalt = 97,2%, ee = 89,7%) werden
in methanolische Natronlauge, hergestellt aus 18,6 g
(0,465 mol, d.h. 7% Überschuß) NaOH und 1000 ml
Methanol, eingetragen. Unter Rückflußkochen und Rühren
bildet sich eine klare Lösung, die mit 64 ml (0,59 mol,
ca. 40% Überschuß) Acetessigsäuremethylester, gelöst in
100 ml

Methanol, innerhalb von 40 min versetzt wird (nach be-
 5 endetem Zutropfen pH = 10,3; Probe / Wasser = 1:1). An-
 schließend wird die Lösung 1 h unter Rückfluß erhitzt
 und danach mehrere Stunden ohne Heizung weiter gerührt.
 Das auskristallisierte Material wird abgesaugt und mit
 Toluol (zweimal 200 ml) gewaschen. Der Filtratrückstand
 10 wird in 1000 ml Toluol 30 - 40 min zum Sieden erhitzt,
 anschließend 300 ml Toluol abdestilliert und durch
 Zutropfen von frischem Toluol gewaschen und über Nacht
 im Frischluftschrank bei 70°C getrocknet.

Ausbeute: 81,9 g (52,1% der Theorie)

15 $C_{14}H_{14}N_3O_4SNa \cdot H_2O$ (361,4)

Ber. C 46,53 H 4,46 N 11,62 S 8,87 Na 6,36

Gef. C 46,2 H 4,4 N 11,9 S 8,4 Na 5,6 Br 0,1 Cl 0,5

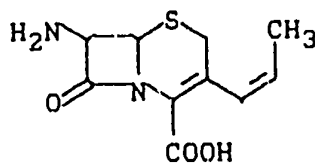
NMR (DMSO): δ = 1,63 (s, 3H); 3,49 (s, 3H); 4,25 (s,
 1H); 4,7 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,12 (dd,
 20 1H); 7,21 (d, 1H); 7,34 (s, 2H); 7,48
 (s, 1H); 9,55 (d, 1H) ppm.

ee = 100%

25 Beispiel 15

7-Amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure (7-
 APCA)

30



35

- Zu einer gerührten Lösung von 500 ml Trifluoressigsäure
 5 (TFA) und 31 ml Anisol, die auf 0°C gekühlt wird, gibt
 man 54,5 g (0,123 mol) 7-Amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-
 cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester-hydrochlorid (Bei-
 spiel 10). Die Mischung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur
 gerührt, anschließend bei 30°C im Vakuum eingedampft und
 10 der ölige Rückstand mit 600 ml Ether 1 Stunde verrührt.
 Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 300 bis 400 ml
 Ether gewaschen und der Filtrerrückstand 3 Stunden im
 Vakuum getrocknet. Das Trifluoracetat wird in 300 ml
 Wasser suspendiert, die Aufschlämmung auf +5°C gekühlt
 15 und mit 12 N HCl der pH-Wert auf 0,2 - 0,4 gestellt. Die
 entstandene klare Lösung wird auf +5°C gekühlt und mit
 4 g Aktivkohle 10 min gerührt. Man saugt über Kieselgur
 ab und wäscht mit ca. 50 ml 0,1 N HCl nach. Das Filtrat
 wird bei +5°C mit 20%iger NaOH bis pH 2,1 eingestellt
 20 und das ausgefallene Produkt 1 Stunde im Kühlschrank
 stehen gelassen, um die Kristallisation zu vervollstän-
 digen. Der Kristallbrei wird abgesaugt, mit 100 ml Was-
 ser und 300 ml Aceton gewaschen und im Vakuum getrock-
 net.
- 25 Ausbeute: 16,4 g (55,4% der Theorie)
 $C_{10}H_{12}N_2O_3S$ (240,3)
 NMR (DMSO- d_6): δ = 1,8 (dd, 3H); 3,61 (d, 1H); 3,77 (d,
 1H); 5,39 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 5,91
 - 6,06 (q, 1H); 6,5 (d, 1H) ppm.
- 30 HPLC-analytisch: Hibar 250-4, Merck RP-8, 10 μ m, 254 nm
 Laufmittel: 10 ml CH_3CN - 30 ml Eisessig - 870 ml Wasser
 Fluß: 2 ml/min, Konzentration: 0,25 mg/ml
 Retention: 2,39 (85,7%; Z-Isomer)
 3,16 (11,3%; E-Isomer)

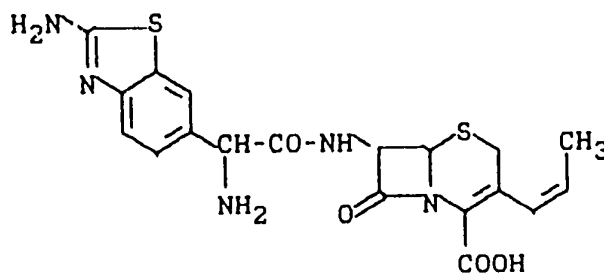
35

Beispiel 16

5

I. D-7-[(2-Aminobenzothiazol-6-yl)glycyl-amido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure

10



15

a) Aktivierung der Precursorsäure:

20

25

12,09 g [entspricht 11,48 g (33,4 mmol)] Natrium-D- α -[(1-Methyl-2-methoxycarbonyl-vinyl)-amino]-(2-aminobenzothiazol-6-yl)acetat (Gehalt = 95%, Beispiel 14) werden in 57 ml Dimethylformamid gelöst und danach 23 ml Acetonitril hinzugegeben. Man kühlt die Lösung auf -70°C und gibt hintereinander 115 μl 3-Dimethylaminopropanol und 3,30 ml (34,4 mmol) Chlorameisensäureethylester hinzu und rührt 20 min bei -70°C .

30

b) Zubereitung der Cephalosporinkomponente (7-APCA)

9,61 g (40 mmol) 7-Amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure (Beispiel 15) werden in 57 ml Dimethylformamid und 23 ml Acetonitril suspendiert und durch Zugabe von 1 N Natronlauge (36,8 ml) bei

35

5 Raumtemperatur bis pH 8,5 in eine klare Lösung verwandelt. Man kühlt die Lösung auf -20°C bis -30°C ab.

c) Kupplung, Deblockierung und Isolierung des Rohbetains

10

Die gekühlte 7-APCA-Lösung (-20°C bis -30°C) nach b) läßt man langsam zur Lösung des gemischten Anhydride der Precursersäure nach a) bei -70°C zutropfen und rührt 10 min bei -70°C nach. Anschließend läßt man die Temperatur der Lösung innerhalb von 45 min auf 0°C kommen (ohne Kühlung) und rührt mit 1,2 g Aktivkohle und 1,2 g Kieselgur noch weitere 10 min. Man filtriert die Reaktionsmischung über ein Seitz-Filter, wäscht mit wenig Dimethylformamid nach und versetzt das Filtrat mit 6,9 ml konzentrierter Salzsäure. Das Volumen der Lösung wird bis auf 115 ml konzentriert, wobei ausgefallene Salze abgetrennt werden. Das Filtrat wird über magnetischem Rühren mit 25% NH_3 -Lösung auf pH 4,0 gestellt und mit 800 ml Aceton versetzt, wobei das Rohbetain ausfällt. Man rührt die Ausfällung 10 min, saugt ab und wäscht mit Aceton nach und trocknet das Material im Vakuum.

Ausbeute: 12,65 g

30 HPLC-analytisch: Hibar 250-4, Merck RP-8, 10 μm ,
254 nm

Laufmittel: 100 ml CH_3CN - 30 ml Eisessig - 870 ml
Wasser

Fluß: 2 ml/min; Konzentration 1 mg/ml

35 Retention: 7.06 (73,8%; Z-Isomer)
11,18 (11,5%; E-Isomer)

Das Rohbetain wird in Wasser suspendiert, mit halbkonzentrierter Salzsäure bei pH 1,2 in Lösung gebracht und 15 min mit 1,2 g A-Kohle gerührt. Die Mischung wird über ein Kieselgur-Bett abgesaugt, mit 20 ml 0,1 N Salzsäure nachgewaschen und das Filtrat auf eine RP 18-Säule (Hi-bar 250-25, Merck) gepumpt. Die Säule wird zunächst mit Wasser, danach mit 5%igem Methanol eluiert. Die Fraktionen werden mittels analytischer HPLC untersucht und die Fraktionen, die das Z-isomere Derivat enthalten, vereinigt, Methanol im Vakuum abdestilliert und die wäßrige Lösung lyophilisiert.

15 Ausbeute: 5,2 g (32,3% der Theorie)

$C_{19}H_{19}N_5O_4S_2 \cdot 2H_2O$ (481,56)

Ber.: C 47,39 H 4,81 N 14,54 S 13,22

Gef.: C 47,7 H 4,8 N 14,3 S 13,0

20 II. D-7-[(2-Aminobenzothiazol-6-yl)glycyl-amido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure (anderes Verfahren)

a) Aktivierung der Precursorsäure:

25

100 g [entspricht 95 g (0,277 mol) Reinmaterial; 1,2 equiv.] Natrium-D- α -[(1-Methyl-2-methoxycarbonyl-vinyl)-amino]-(2-aminobenzothiazol-6-yl)acetat (Gehalt = 95 %, Beispiel 14) werden in 500 ml Dimethylformamid und 200 ml Acetonitril klar gelöst. Man kühlt die Lösung auf $-60^{\circ}C$ und gibt nacheinander 1 ml 3-Dimethylamino-1-propanol und 27,7 ml (0,281 mol) Chlorameisensäureethylester hinzu und 35 rührt 30 Min. bei $-60^{\circ}C$.

b) Zubereitung der Cephalosporinkomponente:

5

102 g (0,2304 mol) 7-Amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylesterhydrochlorid (Beispiel 10/II) werden in 500 ml Dimethylformamid und 100 ml Acetonitril klar gelöst, bei Raumtemperatur mit 31 ml Wasser und 32,2 ml (0,2289 mol) Triethylamin versetzt und 5 Min. bei Eiskühlung gerührt.

15 c) Kupplung:

Die auf 0°C gekühlte Cephalosporin-Lösung (b) gibt man langsam zur Lösung des gemischten Anhydrids (a) bei -60°C hinzu, wobei die Temperatur von -60°C auf -30°C ansteigt. Man rührt insgesamt 30 Min. nach und läßt die Temperatur der Reaktionslösung auf 0°C kommen. Anschließend gibt man 57 ml konzentrierte Salzsäure hinzu und rührt die Lösung 15 Min. bei 0°C.

d) Isolierung des Trifluoracetatsalzes:

Man destilliert aus der Reaktionslösung Acetonitril ab und stellt mit 25 % NH₃-Lösung unter Eiskühlung auf pH 7,5. Man schüttet die Lösung in 5 l Essigester und 3 l 10 %ige NaHCO₃-Lösung, die Kochsalz

35

enthält. Die Mischung wird 5 Min. intensiv gerührt
5 und anschließend über ein Seitz-Filter abgesaugt.
Die Essigester-Phase wird abgetrennt, einmal mit 4 l
gesättigter NaHCO_3 -Lösung und zweimal mit 4 l Wasser
gewaschen. Danach wird die Essigesterphase über
10 Na_2SO_4 getrocknet, vom Trockenmittel abgesaugt und
zum Schluß im Vakuum zur Trockne eingengt. Der ent-
standene Hartschaum wird 30 Min. im Hochvakuum ge-
trocknet. Ausbeute: 170 g.

e) Deblockierung:

15

Der Hartschaum wird in 1600 ml CH_2Cl_2 gelöst, auf
0°C gekühlt und mit einer Mischung von 750 ml Tri-
20 fluoressigsäure und 4 ml Anisol versetzt. Die Lösung
wird danach 45 Min. bei Raumtemperatur gerührt, an-
schließend zu einem Öl eingengt und der ölige Rück-
stand mit 6 l Ether digeriert. Das auskristalli-
sierte Material wird abgesaugt, mit Ether gewaschen
und über Nacht im Vakuum getrocknet.

25 Ausbeute: 125 g (97 % der Theorie)

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{CF}_3\text{COOH}$ (559,55) HPLC-analytisch:

Hibar 250-4, Merck RP-8, 254 nm

Laufmittel: 100 ml CH_3CN - 30 ml Eisessig - 870 ml

Wasser

30

Fluß: 4 ml/Min.

Retention: 2,25 (90,1 %; Z-Isomer)

3,77 (8,3 %; E-Isomer).

35

5 f) Reindarstellung mittels Adsorberharzchromatographie:

10 Man suspendiert 141 g D-7-[(2-Aminobenzothiazol-6-yl)glycyl-amido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure-trifluoracetat [feuchtes Material = 128,8 g (100 % der Theorie)] in 1000 ml Wasser, rührt 15 Min. intensiv, saugt danach unlösliches Material ab und wäscht mit Wasser nach. Das Filtrat (pH 1,3) wird auf eine Säule gegeben, die mit 8 l Adsorberharz LGP 4429 (Lewatit OC 1062, BAYER AG) gefüllt ist. Man eluiert die Säule zunächst mit 5 l Wasser und anschließend mit jeweils 2 l-Portionen Wasser, zu denen man Aceton mit einem steigenden Anteil von 2 % bis 10 % hinzufügt. Man sammelt insgesamt 15 Fraktionen mit einem Volumen von jeweils 2000 ml:

	Fraktion (a=2000 ml)	Ausbeute (g)
	1	3,5
25	2	2,1
	3/4	9,5
	5/6	16,7
	7/8	13,2
	9/10	8,3
30	11	5,1
	12	5,3
	13	3,7
	14	2,3
35	15	1,0

Die Fraktionen von 3 bis 10, die das gewünschte
5 Produkt in hochreiner Form enthalten, werden im
Vakuum von Aceton abdestilliert und lyophilisiert.
Ausbeute: 47,7 g (43,0 % der Theorie)
 $C_{19}H_{19}N_5O_4S_2 \cdot 2H_2O$ (481,56)

10 g) Methanol-Solbatbildung:

168,3 g D-7-[2-Aminobenzothiazol-6-yl)-glycyl-
amido]-3-cephem-4-carbonsäure als Lyophilisat (f)
15 werden in 1700 ml Methanol 90 Min. gerührt, abge-
saugt und mit 500 ml Methanol auf der Nutsche nach-
gewaschen. Der Nutschenrückstand wird erneut in
1000 ml Methanol 45 Min. verrührt, abgesaugt und mit
500 ml Methanol auf der Nutsche nachgewaschen. Das
20 Produkt wird über Nacht im Hochvakuum getrocknet.
Ausbeute: 110,2 g (65,5 % der Theorie) HPLC-ana-
lytisch: Hibar 250-4, Merck RP-8, 10 μ m, 254 nm
Laufmittel: 100 ml CH_3CN - 30 ml Eisessig - 870 ml
Wasser
25 Fluß: 4 ml Min^{-1} ; Konzentration: 1 mg ml^{-1}
Retention: 3,58 (98,4 %; Z-Isomer)
6,54 (0,79 %; E-Isomer)

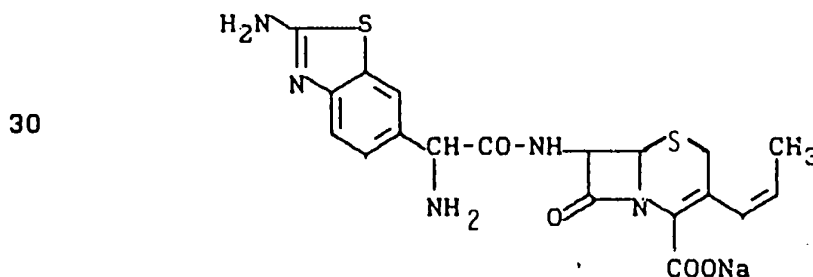
30 h) Hydratbildung:

109,6 g D-7-[2-Aminobenzothiazol-6-yl)glycyl-amido]-
3-[(Z)-1-propen-1-yl-3-cephem-4-carbonsäure-methanol-
35 solvat (g) werden in 1100 ml Wasser (gewonnen aus

- 5 Milli-Q Watersystem, Millipore GmbH) unter Rühren
eingetragen und unter Vakuum 2 Stunden magnetisch
gerührt. Das Produkt wird abgesaugt und dreimal mit
etwa gleich großen Portionen Wasser (aus Milli-Q-
Watersystem) gewaschen. Die Substanz wird 36 Stunden
im Hochvakuum ohne Trockenmittel getrocknet.
- 10 Ausbeute: 94,7 g (86,4 %)
 $C_{19}H_{19}N_5O_4S_2 \cdot 2H_2O$ (463,541)
Ber.: C 49,23 H 4,57 N 15,11 S 13,83
Gel.: C 48,8 H 5,1 N 14,9 S 13,4
- 15 HPLC-analytisch: Hibar 250-4, Merck RP-8, 10 μm ,
254 nm
Laufmittel: 100 ml CH_3CN - 30 ml Eisessig - 870 ml
Wasser
Fluß: 4 ml Min^{-1} ; Konzentration: 1 mg ml^{-1}
- 20 Retention: 3,56 (98,8 %).

Beispiel 17

- 25 Natrium-D-7-[(2-Aminobenzothiazol-6-yl)glycyl-amido]-3-
[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat



15,0 g (0,0324 mol) D-7-[(2-Aminobenzothiazol-6-yl)-
 5 glycyI-amido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbon-
 säure (Beispiel 16/II) werden in 300 ml Wasser
 unter Rühren suspendiert und mit 1 N Natron-
 lauge auf pH = 8,56 unter pH-Stat-Bedingungen gestellt
 (Memo-Titrator DL 40 RC). Die entstandene hellgelbe
 10 Lösung wird über ein Papierfilter abgesaugt und das
 Filtrat lyophilisiert.

Ausbeute: 15,0 g (92,1 % der Theorie)

$C_{19}H_{18}N_5NaO_4S_2 \cdot 2H_2O$ (503,54)

15 Ber.: C 45,32 H 4,40 N 13,91 S 12,74 Na 4,56

Gef.: C 46,0 H 4,9 N 14,0 S 12,9 Na 4,3

NMR (D₂O): δ = 1,64 (dd, 3H); 3,38 (d, 1H);

3,51 (d, 1H); 5,26 (d, 1H);

5,72 (s, 1H); 5,78-5,85 (m, 1H);

20 5,85 (d, 1H); 6,21 (d, 1H); 7,76-7,83

(q, 2H); 8,12 (s, 1H) ppm.

HPLC-analytisch: Hibar 250-4, RP-8, 10 μ m, 254 nm

Laufmittel: 100 ml CH₃CN - 30 ml Essigsäure -

870 ml Wasser

25 Fluß: 2 ml/min,

Konzentration: 1 mg/ml

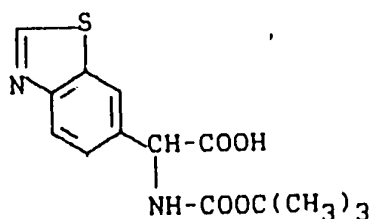
Retention: 4,36 (Gehalt: 98,7 %)

Beispiel 18

30

D- α -t-Butoxycarbonylamino- α -(benzothiazol-6-yl)essigsäure

35



Le A 25 238

5 Zu einer Lösung von 20 g (0,0618 mol) D- α -t-Butyloxycar-
 bonylamino- α -(2-aminobenzothiazol-6-yl)essigsäure in 160
 ml Tetrahydrofuran läßt man 12,2 ml (0,102 mol) tert.-
 Butylnitrit gelöst in 25 ml Tetrahydrofuran innerhalb von
 30 Minuten bei +50°C bis +60°C zutropfen. Anschließend
 10 rührt man 30 Minuten bei +50°C bis +55°C nach, destil-
 liert das Lösemittel ab und verteilt den Rückstand in
 300 ml Wasser und 300 ml Essigester. Die Mischung wird
 bei Eiskühlung mit 2 N HCl auf pH 1,5 angesäuert, 5 Mi-
 nuten gerührt und anschließend mit 40%iger Kaliumcarbo-
 15 nat-Lösung auf pH 8,0 bis 8,5 gestellt. Die wäßrige Pha-
 se wird abgetrennt, nochmals mit Essigester gewaschen
 und danach bei 0°C mit 2 N HCl auf pH 2,5 angesäuert.
 Die saure Lösung wird zweimal mit Essigester extrahiert,
 mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat ge-
 20 trocknet. Die Essigesterphase wird bis auf 50 ml einge-
 engt und in Petrolether eingerührt.
 Ausbeute: 14,4 g (76% der Theorie)
 $C_{14}H_{16}N_2O_4S$ (308,4)
 Ber.: C 54,5 H 5,2 N 9,1 S 10,4
 Gef.: C 54,1 H 5,6 N 8,9 S 9,7
 25 $[\alpha]^{20}_D = -130,3^\circ C$ (c = 1, Methanol)
 589
 NMR (DMSO): δ = 1,43 (s, 9H); 5,31 (d, 1H); 7,6 (dd,
 1H); 7,73 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,2
 (schwaches d, 1H); 9,4 (s, 1H) ppm.

30

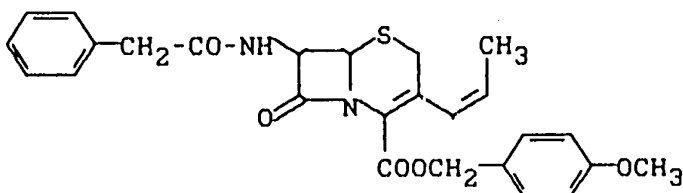
35

Beispiel 19

5

7-Phenylacetamido-3-[(Z)-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbon-
säure-p-methoxybenzylester

10



15 40,0 g (82,1 mmol) 7-Phenylacetamido-3-chlormethyl-3-cephem-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester und 22,66 g (86,4 mmol) Triphenylphosphin werden in 300 ml Dimethylformamid gelöst, mit 12,95 g (86,4 mmol) Natriumiodid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die
20 Reaktionslösung wird anschließend im Hochvakuum zur Trockne bis zu einem Öl eingeeengt.

Der ölige Rückstand von 4,2 g wird in 130 ml Methylenchlorid aufgenommen (keine vollständige klare Lösung),
25 in einem 500 ml Dreihalskolben mit 69,0 ml (1231,5 mmol) Acetaldehyd versetzt und anschließend mit 1 N Natronlauge unter pH-stat Bedingungen mittels Autotitrator bei pH 8,1 behandelt. Nach 1 Stunde sind 8,7 ml 1 N Natronlauge verbraucht. Anschließend werden bei pH 8,3 innerhalb von 20 Stunden noch 72,5 ml 1 N Natronlauge verbraucht. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, die Methylenchlorid-Phase zweimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird die Methylenchlorid-Phase erneut mit 20 ml (358 mmol) Acetaldehyd
35 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, Methylenchlorid

rid abdestilliert und das zurückbleibende Öl in Toluol
 5 aufgenommen und auf eine Säule mit 1 l Kieselgel (0,04
 - 0,063 mm) gegeben.

Die Elution erfolgt zunächst mit Toluol (Fraktion 1 bis
 5) und anschließend mit Toluol / Essigester (5:1, Frak-
 10 tion 6, 7); wobei 600 ml Fraktionen gesammelt werden.

Die Fraktionen 3 bis 6 werden vereinigt, bis zur Trock-
 ne eingeengt und das erhaltene Öl mit 100 bis 150 ml
 Ether verrieben. Das ausgefällte weiße Material wird ab-
 gesaugt und mit Ether (50 bis 80 ml) gewaschen.

15 Ausbeute: 12,1 g (31% der Theorie)

$C_{26}H_{26}N_2O_5S$ (478,6)

NMR ($CDCl_3$): δ = 1,52 (d, 3H); 3,23 (d, 1H); 3,41 (d,
 1H); 3,61 (q, 2H); 3,78 (s, 3H); 4,95
 20 (d, 1H); 5,13 (s, 2H); 5,59 - 5,69 (dq,
 1H); 5,75 - 5,81 (q, 1H); 6,08 (breites
 d, 1H); 6,45 (d, 1H); 6,87 (d, 2H);
 7,25 - 7,36 (m, 7H) ppm.

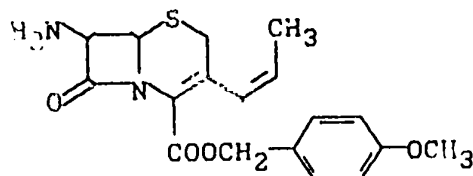
25 Die Fraktionen 7 bis 11 werden bis zu einem leicht röt-
 lichen Öl eingeengt, das nicht der gewünschten Verbin-
 dung zugeordnet werden kann.

Beispiel 20

30

7-Amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure-p-
 methoxybenzylester

35



12,1 g (25,28 mmol) 7-Phenylacetamido-3-[(Z)-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester (Beispiel 15) werden in 133 ml Methylenchlorid gelöst, auf -50°C gekühlt und nacheinander 5,11 ml (63,2 mmol) Pyridin und 5,26 g (25,28 mmol) Phosphorpentachlorid zugesetzt. Danach läßt man die Temperatur innerhalb von 25 Minuten auf -10°C ansteigen. Nach weiteren 20 Minuten beträgt die Temperatur der Lösung 0°C; danach rührt man noch 45 Minuten bis +15°C. Man kühlt den Ansatz jetzt auf -50°C, gibt in einem Guß 200 ml Methanol (ca. -30°C) hinzu und rührt ohne Kühlung 30 Minuten. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, der ölige Rückstand in Methylenchlorid gelöst und auf eine Säule gegeben, die mit 400 ml Kieselgel (0,04 - 0,063 mm) gepackt ist. Man eluiert die Säule zunächst mit Methylenchlorid, danach hintereinander mit den Lösemittelgemischen Methylenchlorid - 5% Methanol und Methylenchlorid - 10% Methanol. Die Fraktionen, die mit dem Gemisch Methylenchlorid - 10% Methanol eluiert werden, engt man zur Trockene ein. Ausbeute: 10 g

Das Öl wird in 500 ml Ethanol aufgenommen, von einem unlöslichen Schleim durch dekantierendes Filtrieren abgetrennt, das Filtrat zur Trockene eingeeengt und das Öl im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 6,8 g (75% der Theorie)

$C_{18}H_{20}N_2O_4S$ (360,4)

NMR ($CDCl_3$): δ = 1,55 (dd, 3H); 1,95 (schwaches dd, 2H); 3,3 (d, 1H); 3,5 (d, 1H); 3,76 (s, 3H); 4,72 (d, 1H); 4,98 (d, 1H); 5,18 (s, 1H); 5,58 - 5,69 (dq, 1H); 6,1 (breites d, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,31 (d, 2H); 8,61 (d, 1H) ppm.

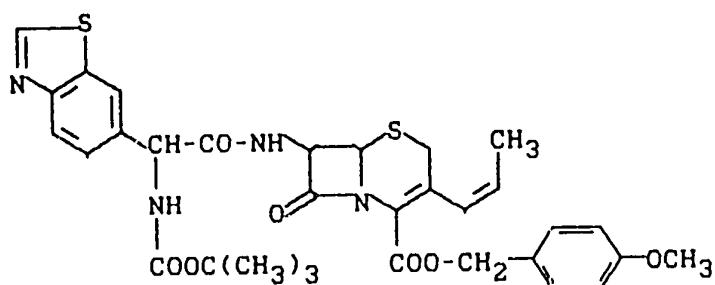
Beispiel 21

5

D-7-[2-(t-Butyloxycarbonylamino)-2-(benzothiazol-6-yl)-glycyamidol-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester

10

15



20

25

30

35

Zu einer Lösung von 5,83 g (18,9 mmol) D- α -t-Butyloxy-carbonylamino- α -(benzothiazol-6-yl)essigsäure und 6,8 g (15,1 mmol) 7-Amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester (Beispiel 19) in 150 ml Tetrahydrofuran gibt man unter magnetischem Rühren 3,90 g (18,9 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid bei Raumtemperatur hinzu und rührt anschließend 2 Stunden. Man saugt den gebildeten Dicyclohexylharnstoff ab, wäscht mit Tetrahydrofuran und engt die Mutterlauge bis zur Trockene ein. Das zurückbleibende Öl wird in 100 ml Methylenchlorid gelöst und an 600 ml Kieselgel (0,04 - 0,063 mm) chromatographiert, wobei man zunächst mit Methylenchlorid (2 x 300 ml) und anschließend mit 5%igem Methanol in Methylenchlorid unter Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Methylenchlorid : Methanol = 100:5) eluiert. Es werden jeweils 300 ml Fraktionen gesammelt. Die gewünschten Fraktionen des Eluates (11 und 12) mit 5%igem Methanol werden vereinigt und zur Trockene eingengt.

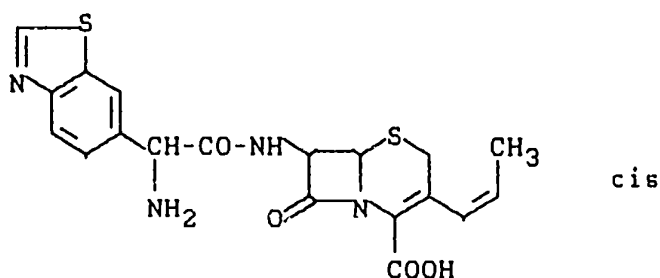
Ausbeute: 8,8 g (89% der Theorie)

5 $C_{32}H_{34}N_4O_7S_2$ (650,8)

NMR ($CDCl_3$): δ = 1,4 (s, 9H); 1,5 (dd, 3H); 3,12 (d, 1H); 3,32 (d, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,91 (d, 1H); 5,13 (s und d, 3H); 5,58 - 5,68 (m, 1H); 5,73 - 5,79 (q, 1H); 6,03 (breites d, 1H); 6,86 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,52 (d, 1H); 8,01 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 9,4 (s, 1H) ppm.

15 Beispiel 22

D-7-[(Benzothiazol-6-yl)glycylamido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure



Eine Mischung von 8,8 g (13,5 mmol) D-7-[2-(t-Butyloxy-carbonylamino)-2-(benzothiazol-6-yl)glycylamido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure-p-methoxybenzyl-ester (Beispiel 20), 3 ml Anisol und 100 ml Trifluor-essigsäure wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man engt die Mischung im Vakuum ein, gibt zu dem hell-roten, leichtbeweglichen Öl 40 ml Toluol und engt erneut im Vakuum ein. Das zurückbleibende Öl wird mit 400 ml Ether verrieben, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 6,3 g Trifluoracetat, die in 800 ml Wasser gelöst und

von unlöslichen Bestandteilen durch Filtrieren über Kieselgur abgetrennt werden. Die Lösung wird über eine HP-20-Säule (600 ml, Diaion-Adsorberharz, Mitsubishi) geleitet, die mit Wasser und danach mit einem Gemisch von Wasser und Methanol (Gradient bis 50%) eluiert wird. Das die gewünschte Verbindung enthaltende Eluat wird lyophilisiert.
Ausbeute: 1,9 g

Das Lyophilisat wird in 150 ml Wasser unter magnetischem Rühren nahezu vollständig gelöst, 100 mg Aktivkohle zugegeben, 5 Minuten gerührt, dann über Kieselgur abgesaugt und mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wird nochmals mit einer Spritze mittels Membranfilter von Millipore filtriert und dann auf eine präparative Säule (Hibar 250-25, RP-18, Merck, Fluß: 10 - 15 ml min⁻¹) gepumpt. Nach der Probenaufgabe wird die Säule mit den folgenden Laufmittelsystemen nacheinander eluiert:

- 1.) 500 ml Wasser
- 2.) 500 ml Wasser mit 10% Methanol
- 3.) 1000 ml Wasser mit 10% bis 40% Methanol: Das Eluat wird hier in 50 - 100 ml Fraktionen gesammelt und anschließend mittels analytischer HPLC untersucht, wobei festgestellt wird, daß die Fraktionen 8 bis 10 das cis-isomere Derivat enthalten.

Ausbeute: 468 mg

$C_{19}H_{18}N_4O_4S_2$ (430,5)

NMR (DCOOD): δ = 1,61 (dd, 3H); 3,31 (d, 1H); 3,48 (d, 1H); 5,25 (d, 1H); 5,75 - 5,9 (m und

5 q, 3H); 6,2 (breites d, 1H); 8,13 (dd, 1H); 8,48 (d, 1H); 8,67 (s, 1H); 10,33 (s, 1H); ppm.

HPLC-analytisch: Hibar 250-4, RP-8, 10 µm, 254 nm

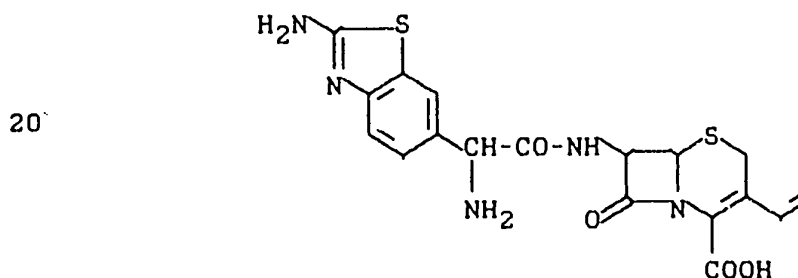
Laufmittelsystem: 790 ml Wasser - 200 ml Methanol - 10 ml Puffer pH 7,0

10 Fluß: 2 ml/min, Konzentration: 1 mg/ml

Retention: 7,53 (Gehalt: 92,4%)

Beispiel 23

15 D-7-[(2-Aminobenzothiazol-6-yl)glycylamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure



25 Zu einer auf -50°C gekühlten Lösung von 512,5 mg (1,585 mmol) D-α-t-Butyloxycarbonylamino-α-(2-aminobenzothiazol-6-yl)essigsäure in 5 ml Dimethylformamid werden nacheinander 276,1 µl (1,585 mmol) Ethyldiisopropylamin und 122,7 µl (1,585 mmol) Mesylchlorid langsam zugespritzt. Man rührt 40 Minuten bei -50°C und tropft eine Lösung (-20°C) von 622 mg (1,585 mmol) 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und 276,1 µl (1,585 mmol) Ethyldiisopropylamin in 5 ml Tetrahydrofuran und 3 ml Dimethylformamid zu. Es wird 5 Minuten bei

35

-50°C und anschließend noch 50 Minuten ohne Kühlung
 5 nachgerührt. Danach wird die Reaktionslösung in 40 ml
 Wasser und 120 ml Essigester eingerührt, die Essigester-
 phase abgetrennt, die wäßrige Schicht nochmals mit 60
 ml Essigester extrahiert, die organischen Phasen verei-
 10 nigt, mit 0,1 N Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lö-
 sung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und
 Abdestillieren des Lösemittels wird der Rückstand in 20
 ml Methylenchlorid aufgenommen, 20 ml Trifluoressigsäure
 mit 1 Tropfen Anisol zugesetzt und 45 Minuten bei Raum-
 temperatur gerührt. Anschließend wird das Trifluoressig-
 15 säure / Methylenchlorid- Gemisch im Vakuum abdestilliert
 und der Rückstand in 15 ml 80%iger Essigsäure gelöst,
 auf eine RP-18-Säule (Hibar 250-25, Merck) gepumpt und
 mit 3%iger Essigsäure eluiert. Das Eluat, das die
 gewünschte Substanz enthält, wird getrocknet.
 20 Ausbeute: 800 mg

Das Lyophilisat wird nochmals in 10 ml 3%iger Essig-
 säure gelöst und an einer RP-18-Säule (Hibar 250-25,
 Merck) rechromatographiert.

25 Ausbeute: 165 mg

$C_{18}H_{17}N_5O_4S_2 \cdot 3H_2O \cdot 1/2CH_3COOH$ (505,5)

NMR (D₂O): δ = 3,61 - 3,76 (dd, 2H); 5,28 (d, 1H);
 5,52 (d, 1H); 5,69 (d, 1H); 5,75 (s,
 1H); 5,91 (d, 1H); 7,18 - 7,28 (q, 1H);
 30 7,84 (m, 2H); 8,18 (s, 1H) ppm.

35