



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 501/36



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

(12) PATENTSCHRIFT A5

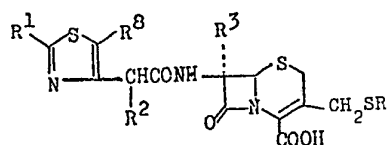
(11)

628 058

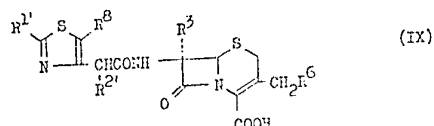
(21) Gesuchsnummer:	4075/80	(73) Inhaber:	Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka (JP)
(62) Teilgesuch von:	16556/75		
(22) Anmeldungsdatum:	19.12.1975	(72) Erfinder:	Michihiko Ochiai, Suita/Osaka (JP) Osami Aki, Kawanishi/Hyogo (JP) Akira Morimoto, Ikeda/Osaka (JP) Taiichi Okada, Fushimi-ku/Kyoto (JP) Kenji Kawakita, Suita/Osaka (JP) Yoshihiro Matsushita, Nishinomiya/Hyogo (JP)
(30) Priorität(en):	19.12.1974 JP 49-146567 09.06.1975 GB 24611/75		
(24) Patent erteilt:	15.02.1982	(74) Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel
(45) Patentschrift veröffentlicht:	15.02.1982		

(54) Verfahren zur Herstellung von Cephemverbindungen.

(57) Hergestellt werden Verbindungen der Formel:

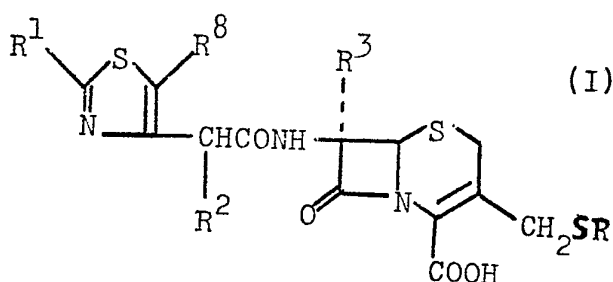


worin R den Rest eines unsubstituierten oder substituierten Heterorings bedeutet und die übrigen Symbole die im Anspruch 1 gegebenen Bedeutungen haben, durch Umsetzung einer 3-Acyloxymethyl-, 3-Carbamoyloxymethyl- oder 3-Halogenmethylverbindung (IX) mit einer Mercaptoverbindung HSR. Man kann auch Salze und Ester der Verbindung IX einsetzen. Die Verbindungen IX haben eine starke antibiotische Wirkung, insbesondere bei oraler Verabreichung; sie können zur Behandlung von Infektionen verwendet werden.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Cephemverbindungen der Formel:



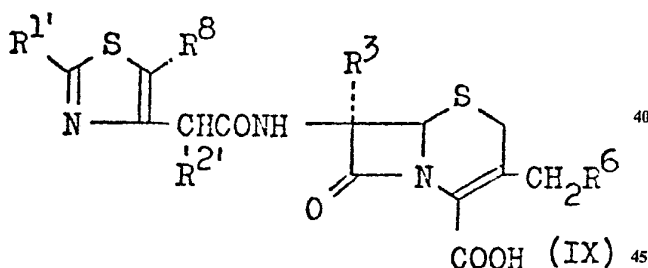
in welcher R¹ eine Aminogruppe oder Hydroxylgruppe darstellt, R² eine Aminogruppe oder Hydroxylgruppe bedeutet oder die Gruppe



für eine Gruppe der Formel



steht, in welcher R⁵ eine Hydroxyl- oder Niederalkoxygruppe bedeutet, R³-Wasserstoff oder einen Methoxyrest, R den Rest eines unsubstituierten oder substituierten Heterorings und R⁸ Wasserstoff oder ein Halogenatom bedeutet, und ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze und Ester, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



in der R³ und R⁸ die obengenannten Bedeutungen haben und R¹ je eine gegebenenfalls geschützte Aminogruppe oder Hydroxylgruppe bedeuten, oder die Gruppe



für eine Gruppe der Formel:

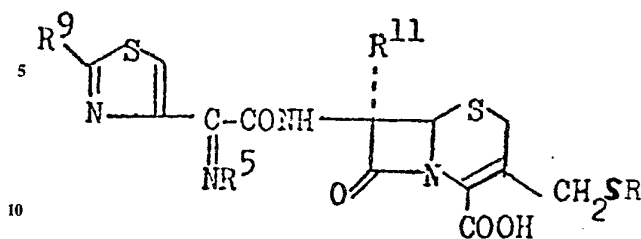


steht, in welcher R⁵ obige Bedeutung hat, und R⁶ einen Acyloxy- oder Carbamoyloxyrest oder ein Halogenatom darstellt, oder ein Salz oder einen Ester derselben mit einer Verbindung der Formel HSR unter Abspaltung von HR⁶ umsetzt und anschließend allfällig anwesende Schutzgruppen entfernt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

2

dass man Cephemverbindungen der Formel:



in der die Gruppe R obige Bedeutung hat, R⁵ eine Hydroxylgruppe oder ein niederer Alkoxyrest, R⁹ eine Aminogruppe oder Hydroxylgruppe und R¹¹ Wasserstoff oder ein Methoxyrest ist, und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze herstellt.

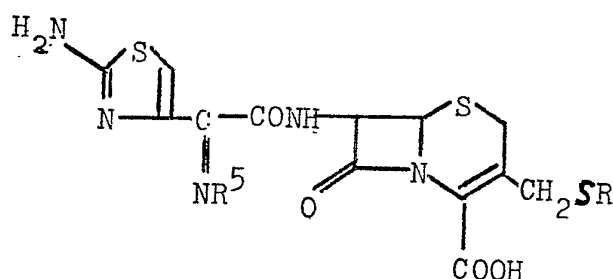
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, in welchen die Gruppe SR einen Thiadiazolylthio-, Triazolylthio- oder Tetrazolylthioest, welcher durch niederes Alkyl substituiert sein kann, darstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man 7β-[α-(2-Aminothiazol-4-yl)-α-methoxyiminoacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure herstellt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, in welcher die Gruppe SR einen gegebenenfalls durch niederes Alkyl substituierten Tetrazolylthioest darstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, in welcher R¹ eine Aminogruppe darstellt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel:



in welcher die Gruppe R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und R⁵ eine Hydroxyl- oder Niederalkoxygruppe bedeutet, herstellt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass R⁵ eine Methoxygruppe darstellt.

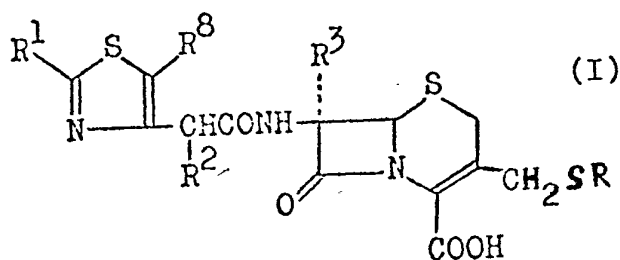
9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe SR einen gegebenenfalls durch niederes Alkyl substituierten Tetrazolylthioest darstellt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass R⁵ eine Methoxygruppe darstellt.

60

Über Cephalosporine und Penicilline sind bereits in sehr grosser Anzahl Vorträge gehalten und Abhandlungen veröffentlicht worden. Darunter seien hier lediglich «Cephalosporins and Penicillins», Academic Press Inc. 1972, Seiten 151-166, The Journal of the Chemical Society 1965, Seiten 5015-5031 und 7020-7028 und das Brit. Patent Nr. 1 326 521 erwähnt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cephemverbindungen der Formel:



in welcher R¹ eine Aminogruppe oder Hydroxylgruppe, R² eine Aminogruppe oder Hydroxylgruppe bedeutet oder die Gruppe

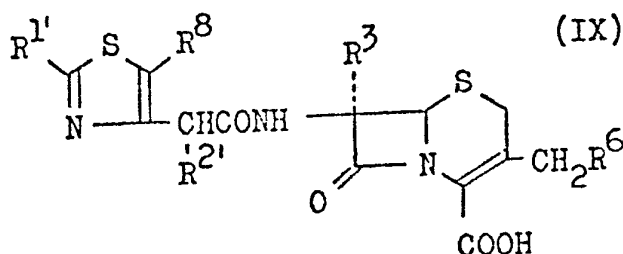


für eine Gruppe der Formel



steht, in welcher R⁵ eine Hydroxyl- oder Niederalkoxygruppe bedeutet, R³ Wasserstoff oder einen Methoxyrest, R den Rest eines unsubstituierten oder substituierten Heterorings und R⁸ Wasserstoff oder ein Halogenatom bedeuten, und ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze und Ester.

Das erfindungsgemässe Verfahren besteht darin, dass man eine Verbindung der Formel:



in der R³ und R⁸ die obengenannten Bedeutungen haben und R^{1'} und R^{2'} je eine gegebenenfalls geschützte Aminogruppe oder Hydroxylgruppe bedeuten, oder die Gruppe



für eine Formel:



steht, in welcher R⁵ obige Bedeutung hat, und R⁶ einen Acyloxy- oder Carbamoyloxyrest oder ein Halogenatom darstellt, oder ein Salz oder einen Ester derselben mit einer Verbindung der Formel HSR unter Abspaltung von HR⁶ umsetzt und anschliessend allfällige anwesende Schutzgruppen entfernt.

Es wurde gefunden, dass die nach dem vorstehend

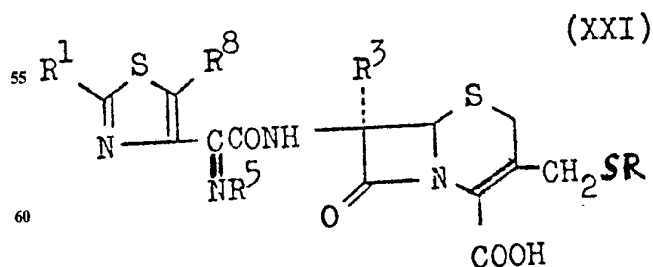
genannten Verfahren hergestellten Cephemverbindungen (I) eine starke antibiotische Wirkung gegen die verschiedensten Mikroorganismen, einschliesslich grampositiver Bakterien sowie gramnegativer Bakterien, selbst oder insbesondere bei oraler Verabreichung haben. Sie übertreffen diesbezüglich die in den eingangs erwähnten Literaturstellen genannten Verbindungen, insbesondere durch ihre Hemmwirkung gegenüber *P. morganii*, *P. rettgeri* und *Cit. freundii*. Deshalb können die Cephemverbindungen I als Arzneimittel gegen die verschiedensten bakteriellen Infektionen von Lebewesen einschliesslich des Menschen verwendet werden.

In den Cephemverbindungen IX steht R^{1'} für eine Aminogruppe oder Hydroxylgruppe oder eine geschützte Aminogruppe oder Hydroxylgruppe. Unter einer geschützten Aminogruppe ist eine Aminogruppe zu verstehen, die mit den üblicherweise in der Peptidchemie verwendeten, leicht entfernbaren Schutzgruppen geschützt ist. Als Beispiele solcher Schutzgruppen seien genannt: Alkylcarbonylgruppen, z.B. Formyl, Acetyl und Propionyl; Alkoxy-carbonylgruppen, z.B. tert.-Butoxycarbonyl; Alkoxy-carbonylgruppen, z.B. Methoxyacetyl und Methoxypropionyl; substituierte Alkoxy-carbonylgruppen, z.B. Trichloräthoxycarbonyl; substituierte Alkoxy-carbonylgruppen, z.B. Monochlormethylcarbonyl, Dichloräthylcarbonyl, Dichlormethylcarbonyl, Dichloräthylcarbonyl und Trichlorpropylcarbonyl; Aralkyloxycarbonylgruppen, z.B. Benzoyloxycarbonyl, und substituierte Aralkyloxycarbonylgruppen, z.B. p-Nitrobenzoyloxycarbonyl. Als geschützte Aminogruppen kommen ferner mit Protonen geschützte Aminogruppen infrage.

Unter einer geschützten Hydroxylgruppe ist eine mit einer leicht entfernbaren Schutzgruppe für Hydroxylgruppen geschützte Hydroxylgruppe zu verstehen. Als Beispiele solcher leicht entfernbaren Schutzgruppen für die Hydroxylgruppe seien genannt: Acylreste, z.B. Formyl, Acetyl, Chloracetyl, Trifluoracetyl, Methoxyacetyl, Phenoxyacetyl, Benzoyl, Benzoylformyl, p-Nitrobenzoyl, Äthoxycarbonyl, β,β,β-Trichloräthoxycarbonyl, β,β,β-Tribromäthoxycarbonyl und p-Nitrophenoxy-carbonyl, und Schutzgruppen, die unter verhältnismässig milden Bedingungen leicht entfernbar sind, z.B. Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiofuranlyl und Methoxytetrahydropyranyl.

Der Rest R² ist eine Aminogruppe oder eine Hydroxylgruppe, oder -CH(R²) stellt eine Gruppe der Formel -C(=NR⁵)- dar, in welcher R⁵ Hydroxyl oder niedere Alkoxy bedeutet. Das Symbol R^{2'} bedeutet eine Amino- oder Hydroxylgruppe bzw. -CH(R^{2'})- stellt eine Gruppe der Formel -C(=NR⁵)- dar, in welcher R⁵ obige Bedeutung hat.

Wenn R² eine Gruppe der Formel =NR⁵ darstellt, kann die Cephemverbindung I durch folgende Formel dargestellt werden:



in welcher die Symbole R¹ und R⁵ die obigen Bedeutungen haben; R³ bedeutet Wasserstoff oder Methoxy, R⁸ steht für ein Wasserstoff- oder ein Halogenatom, wie Chlor, Brom usw.

Beispiele typischer Reste der Formel -SR sind Mercapto-
gruppen, welche mit einem Heteroring, der fünfgliedrig oder
sechsgliedrig sein kann und 1 bis 4 Heteroatome aus der aus
Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff bestehenden Gruppe ent-
hält, substituiert sind. Als Beispiele geeigneter Heteroringe
seien genannt: Sechsgliedrige stickstoffhaltige Heteroringe,
z.B. Pyridyl, N-Oxidopyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl und
N-Oxidopyridazinyl; fünfgliedrige stickstoffhaltige Hetero-
ringe, z.B. Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadi-
azolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadi-
azolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadi-
azolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl,
1H-Tetrazolyl und 2H-Tetrazolyl. Alle diese Heteroringe
können weiter beispielsweise mit den folgenden Substitu-
enten substituiert sein: Niedere Alkylreste, z.B. Methyl, Äthyl
und Propyl; niedere Alkoxyreste, z.B. Methoxy und Äthoxy;
Halogenatome, z.B. Chlor und Brom; halogensubstituierte
Alkylreste, z.B. Trifluormethyl und Trichloräthyl; Amino,
Mercapto, Hydroxyl, Carbamoyl und Carboxyl.

Das Symbol R⁵ stellte eine Hydroxylgruppe dar, welche
durch eine niedere Alkylgruppe, wie die Methyl-, Äthyl-
gruppe usw., geschützt sein kann. Mit anderen Worten
bedeutet R⁵ eine Hydroxyl- oder eine niedere Alkoxygruppe,
wie die Methoxy-, Alkoxygruppe usw., dar. Die Carboxyl-
gruppe in der 4-Stellung des Cephemrings kann als freie
Gruppe oder als Salz mit einem ungiftigen Kation, z.B.
Natrium und Kalium, oder mit einer basischen Aminosäure,
z.B. Arginin, Ornithin, Lysin oder Histidin, oder mit einem
Polyhydroxyalkylamin, z.B. N-Methylglucamin, Diäthanol-
amin, Triäthanolamin und Trishydroxymethylaminomethan,
vorliegen. Die Carboxylgruppe kann auch als biologisch
aktives Esterderivat vorliegen, das beispielsweise einer
erhöhten Konzentration im Blut und/oder einer längeren
Wirkungsdauer förderlich ist. Als Esterreste eignen sich zu
diesem Zweck beispielsweise Alkoxyethyl und α -Alkoxy-
äthyl und andere α -Alkoxy- α -substituierte Methylreste, z.B.
Methoxymethyl, Äthoxymethyl, Isopropoxymethyl, α -Meth-
oxyäthyl und α -Äthoxyäthyl; Alkylthiomethylreste, z.B. Met-
hylthiomethyl, Äthylthiomethyl und Isopropylthiomethyl,
und Acyloxyethyl und α -Acyloxy- α -substituierte Methyl-
reste, z.B. Pivaloxyethyl und α -Acetoxybutyl.

Bevorzugt als Cephemverbindungen (I) werden beispiele-
weise Verbindungen, in denen die Gruppe -CH₂SR
(1-Methyl-tetrazol-5-yl)-thiomethyl, (1,2,3-Triazol-5-yl)-thio-
methyl, (2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl usw. ist.
Diese Verbindungen (I) sind sämtlich neu und wertvoll als
Antibiotika. Ebenso wie die bekannten Cephalosporine oder
Penicilline können die Verbindungen (I) in Form von Injek-
tionslösungen, Kapseln, Tabletten, Granulat, Lösungen,
Suspensionen, in fester Form gegebenenfalls mit einem phy-
siologisch unbedenklichen Träger und Hilfsstoff nach
üblichen pharmazeutischen Verfahren verabreicht werden.
Die Verbindungen z.B. Natrium-7 α -methoxy-7 β -(2-amino-
thiazol-4-ylglycylamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio-
methyl)-3-cephem-4-carbonsäure, können intramuskulär in
einer Tagesdosis von etwa 5 bis 20 mg/kg Körpergewicht in
drei bis vier Dosen pro Tag injiziert werden. Sie sind wirksam
gegen Infektionen der Atmungswege, der Harnwege usw. Sie
zeigen eine starke antibiotische Wirkung gegen die verschie-
densten Mikroorganismen einschliesslich grampositiver und
gramnegativer Bakterien selbst bei oraler Verabreichung.

Die Umsetzung der Verbindungen IX mit einer Mercapto-
verbindung HSR wird im folgenden ausführlich beschrieben.

In den Verbindungen IX ist R⁶ ein Carbamoyloxyrest, ein
Acyloxyrest, z.B. Acetyloxy, Propionyloxy, 3-Oxobutyryl-
oxy, 3-Carboxypropionyloxy, 2-Carboxybenzoyloxy, 4-Car-
boxybutyryloxy, Mandelyloxy, 2-(Carboäthoxycarbamoyl)-

benzoyloxy, 2-(Carboäthoxysulfamoyl)-benzoyloxy und
3-Äthoxycarbamoylpropionyloxy oder ein Halogenatom,
z.B. Brom oder Chlor. Hiervon werden im allgemeinen die
Acyloxyreste benutzt. Die Carboxylgruppe in den Ausgangs-
verbindungen dieser Reaktion kann in Form eines Salzes mit
Alkalimetallen, organischen Aminen, z.B. Natrium, Kalium
und Triäthylamin, oder als Ester vorliegen, der durch milde
Behandlung mit einer Säure oder einem Alkali oder durch
Reduktion leicht in die freie Carboxylgruppe umgewandelt
werden kann. Als Beispiele solcher Ester seien genannt:
 β -Methylsulfonyläthyl, Trimethylsilyl, Dimethylsilyl,
Benzhydryl, β,β,β -Trichloräthyl, Phenacyl, p-Methoxy-
benzyl, p-Nitrobenzyl und Methoxymethyl.

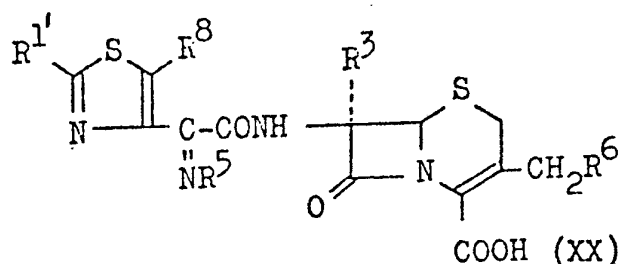
Die Mercaptoverbindung der Formel HSR kann in Form
der freien Verbindung oder in Form eines Salzes mit einem
Alkalimetall, z.B. Natrium oder Kalium, eingesetzt werden.
Die Reaktion wird zweckmässig in einem Lösungsmittel
durchgeführt. Beispielsweise eignen sich hierzu Wasser,
schweres Wasser oder organische Lösungsmittel, die mit
Wasser leicht mischbar und inert gegenüber den Ausgangs-
verbindungen sind, z.B. Dimethylformamid, Dimethylacet-
amid, Dioxan, Aceton, Alkohole, Acetonitril, Dimethylsulfo-
xyd und Tetrahydrofuran. Die Reaktionstemperatur und
-zeit hängen u.a. von den zu verwendenden Ausgangsverbin-
dungen, Lösungsmitteln usw. ab, jedoch wird die Reaktion
im allgemeinen bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis
100°C während einer Zeit von einigen Stunden bis zu mehr-
eren Tagen durchgeführt. Die Reaktion wird zweckmässig in
der Nähe des Neutralpunktes oder zwischen pH 2 und pH 8
und zur Erzielung besserer Ergebnisse zwischen pH 5 und
pH 8 durchgeführt. Die Reaktion verläuft häufiger glatter bei
Zugabe eines quaternären Ammoniumsalzes mit oberflächen-
aktivem Effekt (z.B. Trimethylbenzylammoniumbromid,
Triäthylbenzylammoniumbromid und Triäthylbenzylammo-
niumhydroxyd) auf das Reaktionssystem. Um Oxydation der
Mercaptoverbindungen zu verhindern, ist es zweckmässig,
die Reaktion in einer inerten gasförmigen Atmosphäre, z.B.
in Stickstoffgas durchzuführen.

Falls eine Schutzgruppe vorliegt, werden die erhaltenen
Verbindungen einer Behandlung zur Entfernung der Schutz-
gruppe unterworfen. Die Entfernung der Schutzgruppe der
Aminogruppe kann beispielsweise durch Säurebehandlung
bei tert.-Butoxycarbonyl usw., durch eine Behandlung mit
Zink und Säure bei β,β,β -Trichloräthoxycarbonyl usw. und
durch katalytische Reduktion bei p-Nitrobenzylloxycarbonyl
usw. erfolgen. Die Schutzgruppen der Hydroxygruppe
werden beispielsweise durch Kaliumhydrogencarbonat in
wässrigem Methanol bei Formyl oder Trifluoracetyl, durch
Behandlung mit verdünnter Salzsäure bei Tetrahydropyran-
yl usw., mit Zink und Säurebehandlung, bei β,β,β -Trichloräth-
oxycarbonyl usw. entfernt. Die Esterreste der Carbonsäuren
werden beispielsweise durch eine Säurebehandlung bei Benz-
hydryl, p-Methoxybenzyl usw., durch Alkalibehandlung bei
 β -Methylsulfonyläthyl usw., durch Behandlung mit Wasser
bei Trimethylsilyl, Dimethylsilyl usw., durch Behandlung
mit Zink und Säure bei β,β,β -Trichloräthyl usw. und durch
Reduktion bei p-Nitrobenzyl entfernt.

Die Entfernung der Schutzgruppen kann wenn möglich
gleichzeitig erfolgen, oder die Entfernung kann je nach der
Art dieser Gruppen vorgenommen werden.

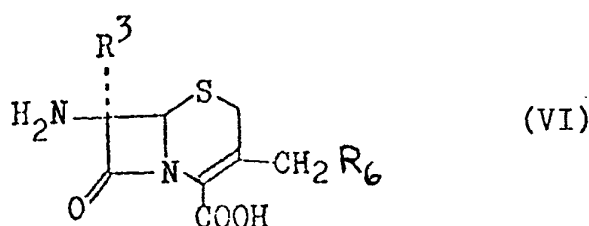
Wenn $\begin{array}{c} \text{—CH—} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array}$ eine Gruppe der Formel =NR⁵ ist, kann die

Verbindung IX durch die Formel:

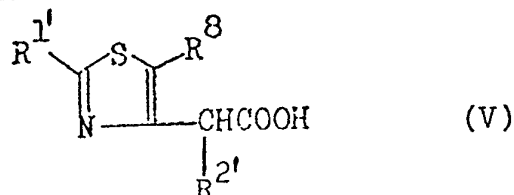


dargestellt werden. Diese Verbindung kann mit Verbindungen der Formel HSR unter ähnlichen Bedingungen, wie sie vorstehend genannt wurden, umgesetzt werden.

Die bei den vorstehend beschriebenen Verfahren zur Herstellung der Cephemverbindungen (I) verwendeten Ausgangsverbindungen können beispielsweise nach dem in der Schweizer Patentschrift Nr. 624 119 beschriebenen Verfahren hergestellt werden, d.h. durch Umsetzung einer Verbindung der Formel:



worin R³ und R⁶ die obigen Bedeutungen haben, oder eines Salzes oder eines Esters derselben mit der Verbindung der Formel:



worin R^{1'}, R^{2'} und R⁸ die obigen Bedeutungen haben, oder einem reaktionsfähigen Derivat derselben.

Die zur Verbindung V gehörenden α-Oximino-2-substituierten Thiazol-4-yl-essigsäurederivate können theoretisch als syn- und anti-Isomere zur Oximinogruppe vorliegen, jedoch eignen sich beide Isomere gleich gut für diese Reaktion.

Die in der beschriebenen Weise hergestellten α-Hydroxy- oder α-Aminoessigsäurederivate (XIX) sind Racemate, jedoch können sie nach an sich bekannten Verfahren, z.B. durch Einführung in ein geeignetes Diastereomeres in optisch aktive Isomere, d.h. in die D-Form und L-Form, getrennt werden.

Nachstehend werden einige Beispiele der bevorzugten Cephemverbindungen (I) genannt:

7β-[α-Hydroxy-α-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure
 7β-[(2-Aminothiazol-4-yl)glycylamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure
 7β-[(2-Aminothiazol-4-yl)glycylamido]-3-(1,2,3-triazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure
 7β-[(2-Aminothiazol-4-yl)glycylamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure
 7β-[α-Hydroxy-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure
 7β-[α-Methoxyimino-α-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure.

Herstellung 1

Zu einer Suspension von 1,17 g α-Äthoxyimino-α-[2-(β,β,β-trichloräthoxycarbonylamino)thiazol-4-yl]essigsäure in 20 ml Wasser werden 3 ml wässrige 1n-Natriumhydroxyd-
 5 lösung gegeben. Die erhaltene Lösung wird gefriergetrocknet, wobei das Natriumsalz erhalten wird. Zu einer Suspension des Natriumsalzes in 30 ml Benzol werden 89 mg Oxalylchlorid und ein Tropfen N,N-Dimethylacetamid
 10 gegeben. Das Gemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 20 ml Aceton gelöst.

Die vorstehend genannte Lösung des Säurechlorids in Aceton wird tropfenweise zu einer Lösung von 817 mg 7-Aminocephalosporansäure und 630 mg Natriumhydrogen-
 15 carbonat in 50 ml Wasser und 25 ml Aceton gegeben, während 30 Minuten bei 0°C gerührt wird. Das Gemisch wird weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Aceton wird unter vermindertem Druck abgedampft und die wässrige Schicht mit Äthylacetat gewaschen und mit 3n-Salzsäure
 20 auf pH 2,0 angesäuert. Das Produkt wird mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Einengen der Extrakte werden 970 mg eines öligen
 25 Rückstandes erhalten. 330 mg dieses Rückstandes werden in 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst. Die Lösung wird der Säulenchromatographie am Polystyrolharz «Amberlite XAD-2» unterworfen. Die Elution wird mit 50%igem wässrigem Äthanol vorgenommen. Die Fraktionen, die die gewünschte Verbindung enthalten, werden zusam-
 30 mengegossen und gefriergetrocknet, wobei 184 mg Natrium-7β-[α-äthoxyimino-α-[2-(β,β,β-trichloräthoxycarbonylamino)thiazol-4-yl]acetamido]cephalosporanat erhalten werden.

35 Analyse: C₂₀H₁₉N₅O₉S₂Cl₃Na · H₂O:
 Ber.: C 35.07; H 3.09; N 10.23.
 Gef.: C 35.24; H 3.18; N 10.33.

40 NMR(ppm, 100 MHz, CF₃CO₂D):
 1.50(3H,t,CH₃CH₂), 2.25(3H,s,CH₃CO), 3.37(2H,q,2-CH₂),
 4.61(2H,q,CH₂CH₃), 4.99(2H,s,Cl₃CCH₂), 5.26(2H,q,3-CH₂),
 5.34(1H,d,6-H), 6.06(1H,d,7-H), 7.95
 45 (1H,s,Thiazolringproton).

Herstellung 2

Zu einer Suspension von 347 mg α-Oximino-α-[2-(β,β,β-trichloräthoxycarbonylamino)thiazol-4-yl]essigsäure in
 50 20 ml Wasser werden 2 ml 1n-Natriumhydroxydlösung gegeben. Die Lösung wird gefriergetrocknet, wobei das Natriumsalz erhalten wird. Zu einer Suspension des Natriumsalzes in 10 ml Benzol werden 300 mg Oxalylchlorid und 1
 55 Tropfen N,N-Dimethylacetamid gegeben. Das Lösungsmittel wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 10 ml Aceton gelöst. Die Acetonlösung wird tropfenweise unter Rühren bei 0°C innerhalb von 10 Minuten zu einer Lösung von 261 mg 7-Aminocephalosporansäure und
 60 200 mg Natriumhydrogencarbonat in 10 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wird weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Aceton wird unter vermindertem Druck abdestilliert und die wässrige Lösung mit Äthylacetat gewaschen und mit 1n-Salzsäure auf pH 2,0 angesäuert. Das Produkt
 65 wird mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Abdampfen des Lösungsmittels wird 7β-[α-Oximino-α-[2-(β,β,β-trichloräth-

oxycarbonylamino)thiazol-4-yl]acetamido]cephalosporan-säure erhalten.

NMR(ppm, 100 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{d}_6$ -DMSO):
2.00(3H,s, CH_3CO), 3.46(2H,q, 2- CH_2), 4.85(2H,s, Cl_3CCH_2),
4.96(2H,q, 3- CH_2), 5.06(1H,d, 6-CH), 5.89(1H,q, 7-CH),
7.39(1H,s, Thiazolringproton), 9.26(1H,d, 7-NH).

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 100,8 mg NaHCO_3 und 127,6 mg 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol in 10 ml Wasser werden 486 mg Natrium-7 β -[α -hydroxy-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]cephalosporanat gegeben. Das Gemisch wird 20 Stunden bei 55°C gerührt. Nach der Abkühlung wird das Gemisch durch eine Säule geleitet, die mit dem Polystyrolharz «Amberlite XAD-2» gefüllt ist, wobei gereinigtes Natrium-7 β -[α -hydroxy-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylat.

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}_8\text{S}_3\text{Na} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$:
Ber.: C 32.14; H 3.78; N 19.99.
Gef.: C 32.53; H 3.77; N 19.50.

NMR(ppm, 100 MHz, D_2O):
3.71(2H,q, 2- CH_2), 4.14(3H,s, n- CH_3), 5.28(1H,s, >CH-CONH), 5.22(1H,d, 6-H), 5.75(1H,d, 7-H), 6.84(1H,s, 5-H).

Beispiel 2

In 20 ml Wasser werden 667 ml Natrium-7 β -[α -äthoxyimino-2-(β , β , β -trichloräthoxycarbonylamino)thiazol-4-yl]acetamido]cephalosporanat, 90 mg NaHCO_3 und 120 mg 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol gelöst. Das Gemisch wird 8 Stunden bei 60°C gerührt und filtriert. Das Filtrat wird mit 1N-HCl auf pH 2,0 eingestellt und der Feststoff abgetrennt. Der abgetrennte Feststoff wird filtriert, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentachlorid unter vermindertem Druck getrocknet, wobei 238 mg 7 β -[α -Äthoxyimino-2-(β , β , β -trichloräthoxycarbonylamino)thiazol-4-yl]acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure erhalten werden.

NMR(ppm, 100 MHz, CF_3COOD):
1.50(3H,t, CH_2CH_3), 4.60(2H,q, - CH_2CH_3), 3.85(2H,q, 2- CH_2), 4.12(3H,s, n- CH_3), 4.98(2H,s, Cl_3CCH_2), 5.38(1H,d, 6-H), 6.02(1H,q, 7-H), 7.91(1H,s, 5-H).

Beispiel 3

Zu einer Lösung von 3,90 g Natrium 7 β [α -Äthoxyimino-2-(chloracetamido)thiazol-4-yl]acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylat in 50 ml Wasser werden 1,52 g Thioharnstoff gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur während 3 Stunden gerührt und auf einen pH von 2,0 mit 1N Salzsäure eingestellt. Die erhaltene Fällung wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 2,40 g 7 β -[α -Äthoxyimino-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure erhalten werden. Ausbeute 73,1%.

NMR(ppm, 60 MHz, d_6 -DMSO):
1.26(3H,6, CH_3CH_2 -), 3.84(3H,s, n- CH_3), 3.90-4.40(4H,m, CH_3CH_2 - und 3- CH_2), 5.02(1H,6,d-H), 5.70(1H,d,7-H), 7.94(1H,s, Thiazolringproton) IR(KBr, cm^{-1}): 1770 β -lactam, 1030(=N-O-C).

Beispiel 4

(1) Zu einer Lösung von 27,3 g Äthyl α -methoxy-imino- β -oxobutyrat in 120 ml Chloroform wird tropfenweise eine Lösung von 25,3 g Brom in 30 ml Chloroform über eine Zeit von 30 Minuten gegeben. Die Lösung wird 1 Stunde bei

Raumtemperatur gerührt und dann mit verdünnter wässriger Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die getrocknete Lösung wird zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert, wobei ein öliges rohes Produkt von Äthyl α -methoxyimino- β -oxo- ζ -brombutyrat erhalten wird. Das rohe Produkt wird in 250 ml Äthanol gelöst, worauf 24 g Thioharnstoff zugegeben werden. Dann wird 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird die Fällung abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und dann in 300 ml eines Gemisches von Äthylacetat und Tetrahydrofuran (1:1) suspendiert. Zu dieser Suspension werden 200 ml einer 10%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung gegeben und die Lösung kräftig durchgeschüttelt. Die organische Schicht wird getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert, wobei man Kristalle erhält, die mit Äther gewaschen werden. Dies ergibt 16,85 g Äthyl α -methoxyimino- α -(2-aminothiazol-4-yl)acetat. Schmelzpunkt 112 bis 113°C.

20 Analyse: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:
Ber.: C 41.91; H 4.84
Gef.: C 41.20; H 4.70

NMR(ppm, 60 MHz, CDCl_3):
25 4.03(3H,s, OCH_3), 7.44 (H, S, Thiazolringproton).

(2) Zu einer Lösung von 10 g Äthyl α -methoxy-imino- α -(2-aminothiazol-4-yl)-acetat in 100 ml Dimethylacetamid werden tropfenweise 5,91 g Chloracetylchlorid unter Eiskühlung gegeben. Nachdem eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und die erhaltene Lösung mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird gewaschen und getrocknet, worauf das Lösungsmittel abdestilliert wird. Dies ergibt 12,66 g Äthyl α -methoxyimino- α -(2-chloracetamido)-thiazol-4-yl]-acetat als Kristalle. Schmelzpunkt 81 bis 82°C.

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{SCl}$:
40 Ber.: C 39.29; H 3.96
Gef.: C 38.74; H 3.58

NMR(ppm, 60 MHz, CDCl_3):
4,10 (3H, S, OCH_3), 4,24 (2H, 2, ClCH_2CO -), 7,94 (1H, S, Thiazolringproton).

(3) 12,66 g Äthyl α -methoxyimino- α -(2-(chloracetamido)-thiazol-4-yl)-acetat werden zu einer Lösung von 11,74 g Kaliumhydroxyd in einem Gemisch von 25 ml Wasser und 500 ml Äthanol zugegeben. Nach 20minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung zur Entfernung des Äthanols unter vermindertem Druck destilliert. Der Rückstand wird zu Wasser gegeben und die erhaltene Lösung durch Zusatz von normaler Salzsäure angesäuert, worauf die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren abgetrennt werden. Dies ergibt 10,54 g α -Methoxyimino- α -(2-(chloracetamido)thiazol-4-yl)essigsäure. Schmelzpunkt 182 bis 183°C.

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_4\text{SCl}$:
60 Ber.: C 34.60; H 2.90; N 15.13
Gef.: C 34.53; H 3.00; N 14.80

NMR(ppm, 60 MHz, d_6 -DMSO):
4.00 (3H,s, OCH_3), 4.38 (2H,s, ClCH_2CO), 8.00 (1H, S, Thiazolringproton).

(4) Zu einer Suspension von 555,4 mg α -Methoxyimino- α -(2-(chloracetamido)-thiazol-4-yl)-essigsäure in

5 ml Methylenchlorid werden 416,3 mg Phosphorpentachlorid unter Eiskühlung gegeben. Die erhaltene Lösung wird 30 Minuten gerührt und n-Hexan zugegeben, um 630 mg α -Methoxyimino- α -[2-chloracetamido]-thiazol-4-yl]-acetylchlorid-hydrochloridsalz auszufällen.

(5) 5,26 g dieses Salzes werden unter Eiskühlung zu einer Lösung von 2,66 g Pyridin und 4 g 7-Aminocephalosporansäure-t-butylester in 60 ml Methylenchlorid gegeben. Nach 1stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 60 ml Chloroform dem Reaktionsgemisch zugegeben und die erhaltene Lösung 2mal mit 0,5n-Salzsäure und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird die Lösung destilliert, wobei 5 g eines weissen Puders von 7 β -[α -Methoxyimino- α -[2-(chloracetamido)thiazol-4-yl]acetamido]-cephalosporansäure-t-butylester erhalten werden. Schmelzpunkt 126 bis 127°C.

Analyse: C₂₂H₂₆N₅O₈S₃Cl:

Ber.: C 44.93; H 4.46; N 11.91

Gef.: C 44.74; H 4.64; N 11.61

NMR(ppm, 60 MHz, CDCl₃):

1.50 (9H, S, t-C₄H₉), 2.10 (3H, S, CH₃CO), 4.3.10 (3H, S, OCH₃), 4.28 (2H, S, Cl CH₂CO), 7.84 (1H, S, Thiazolringproton).

(6) 5 g 7 β -[α -Methoxyimino- α -[2-(chloracetamido)-thiazol-4-yl]-acetamido]-cephalosporansäure-t-butylester, 970,5 mg Thioharnstoff und 250 mg Triäthylbenzylammoniumbromid werden in einem Gemisch von 25 ml Äthanol und 500 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird bei Raumtemperatur während einer Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 100 ml 10%ige wässrige Natriumbicarbonatlösung gegossen und mit Äthylacetat eingeeengt. Das ölige Konzentrat wird der Säulenchromatographie an Kieselgel unterworfen, wobei 2,23 g 7 β -[α -Methoxyimino- α -(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]cephalosporansäure-t-butylester als Pulver erhalten werden.

NMR(ppm, 60MHz, CDCl₃):

1.54 (9H, S, t-C₄H₉), 2.08 (3H, S, CH₃CO), 4.12 (3H, S, OCH₃), 7.45 (1H, S, Thiazolringproton).

(7) Dieses Pulver wird in einem Gemisch von 1,6 ml Anisol und 16 ml Trifluoressigsäure gelöst und die Lösung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 200 ml eines Gemisches von Äther und Hexan (10:1) zugegeben, wobei das 7 β [α -Methoxyimino- α -(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]cephalosporansäuretrifluoressigsäuresalz ausgefällt wird, das abfiltriert und mit Äther gewaschen wird. Ausbeute 1,45 g.

NMR(ppm, 60 MHz, CF₃COOH):

1.85 (3H, S, CH₃CO), 4.00 (3H, S, OCH₃), 7.74 (1H, S, Thiazolringproton).

(8) 7 β -[α -Methoxyimino- α -(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]cephalosporansäuretrifluoressigsäuresalz wird in einer Lösung von 272 mg 1-Methyl-5-mercapto-1H-tetrazol, 555 mg Natriumbicarbonat und 68 mg Triäthylbenzylammoniumbromid in 10 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird auf 60°C in einer Stickstoffatmosphäre während 6 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen wird die Reaktionslösung über eine Säule, die mit dem Polystyrolharz «Amberlite XAD-2» gefüllt ist, gegeben und mit Wasser und dann mit 2,5%igem Äthanol eluiert. Dies ergibt Natrium 7 β -[α -Methoxyimino- α -(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylat. Schmelzpunkt 174 bis 175°C (Zers.).

15 Analyse: C₁₆H₁₆N₉O₅S₃Na · 2H₂O:

Ber.: C, 33.74; H, 3.54; N, 22.13

Gef.: C, 34.25; H, 3.81; N, 21.69

20 NMR(ppm, 100MHz, D₂O):

4.10 (3H, S, N-CH₃), 4.14 (3H, S, OCH₃) 7.58 (1H, S, Thiazolringproton).

Die genannte Methode ergibt eine kleine Menge

25 Natrium-7 β -[α -Methoxyimino- α -(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-desacetylcephalosporanat als Nebenprodukt. Schmelzpunkt 195 bis 196°C (Zers.).

Analyse: C₁₄H₁₄N₅O₆S₂Na · 3H₂O:

30 Ber.: C, 34.35; H, 4.11; N, 14.30

Gef.: C, 34.43; H, 4.13; N, 13.14

NMR(ppm, 60MHz, D₂O):

4.04 (3H, S, OCH₃), 7.46 (1H, S, Thiazolringproton), 3.52 (2H, S, 2-CH₂).

Die Eigenschaften der gemäss Beispiel 1 und 2 hergestellten Verbindungen sind folgende:

40 7 β -[α -Äthoxyimino-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure.

NMR (ppm, 60MHz, d₆-DMSO):

45 1,26 (3H, t, CH₃CH₂-), 3,84 (3H, S, N-CH₃), 3,90-4,40 (4H, m, CH₃-CH₂- und 3-CH₂), 5,02 (1H, d, 6-H), 5,70 (1H, d, 7-H), 7,94 (1H, S, Thiazolringproton).

IR (KBr, cm⁻¹): 1770- (β-Lactam), 1030 (=N-O-C).

Natrium-7 β -[(2-aminothiazol-4-yl)-glycylamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure.

NMR (ppm, 100MHz, D₂O):

3,94 (3H, S, N-CH₃), 6,74 (1H, S, Thiazolringproton)

IR (KBr, cm⁻¹): 1760 (β-Lactam)

55 UV (H₂O, nm): 260 (Cephem).