



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

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

⑪ CH 666 274 A5

⑤ Int. Cl.⁴: C 07 D 501/34
A 61 K 31/545

// (C 07 D 501/34, 307:34)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 20/85

㉔ Anmeldungsdatum: 03.01.1985

㉓ Priorität(en): 03.01.1984 GB 8400024

㉔ Patent erteilt: 15.07.1988

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.07.1988

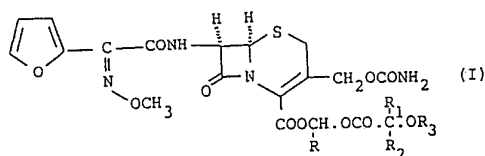
㉗ Inhaber:
Glaxo Group Limited, London W1Y 8DH (GB)

㉗ Erfinder:
Weingarten, Gordon Gad, London NW 11 (GB)

㉗ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ Cephalosporin-Antibiotika.

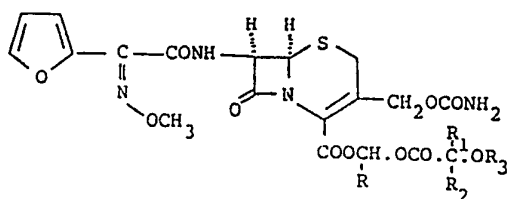
⑤⑦ Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben



worin R, R₁ und R₂, welche gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeuten und R₃ eine C₁₋₄-Alkylgruppe ist, mit der Massgabe, dass, wenn beide R₁ und R₂ Wasserstoffatome bedeuten, R₃ etwas anderes als eine Methylgruppe darstellt. Diese Cefuroximester sind wertvoll, da sie oral verabreichbare Formen des Antibiotikums Cefuroxim schaffen. Verfahren zur Herstellung der Cefuroximester, diese enthaltende, pharmazeutische Zusammensetzungen und neue Zwischenprodukte zur Verwendung bei der Herstellung der Cefuroximester sind ebenfalls beschrieben.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der Formel (I)



worin R, R₁ und R₂, welche gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeuten und R₃ eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt, mit der Massgabe, dass, falls beide R₁ und R₂ Wasserstoffatome bedeuten, R₃ etwas anderes als eine Methylgruppe ist.

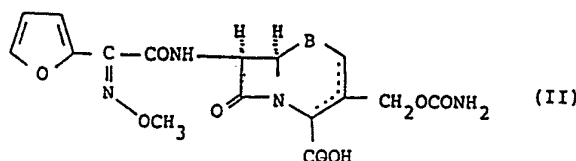
2. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, R₁ und R₂ jeweils eine Methylgruppe und R₃ eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeuten.

3. (R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat und diastereoisomere Mischungen davon nach Anspruch 1.

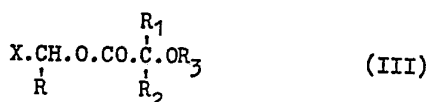
4. (2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-methyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat nach Anspruch 1.

5. Verbindungen gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche in im wesentlichen amorpher Form.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie im Anspruch 1 definiert, gekennzeichnet durch die Veresterung einer Verbindung der Formel:

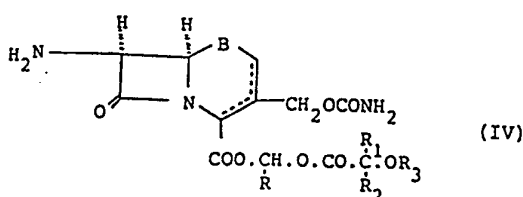


worin B für >S oder >S→O steht und die gestrichelte Linie, welche die 2-, 3- und 4-Stellungen verbindet, anzeigt, dass die Verbindung eine Ceph-2-em- oder Ceph-3-em-Verbindung ist, oder eines Salzes davon oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel:



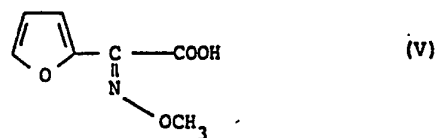
worin R, R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind und X eine austretende Gruppe darstellt und wenn B für >S→O steht oder bei Verwendung einer Ceph-2-em-Verbindung oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats die Sulfoxid- zu einer Sulfidgruppe reduziert, das Ceph-2-em-Isomere in das Ceph-3-em-Isomere überführt bzw. die Carbamoylschutzgruppe entfernt.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, gekennzeichnet durch die Acylierung einer Verbindung der Formel:



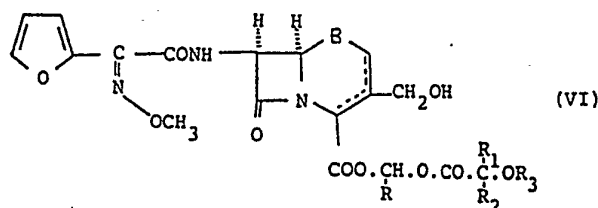
worin R, R₁, R₂, R₃, B und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind, oder eines Salzes davon oder eines 7-N-

Silylderivats davon oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats davon mit einer Säure der Formel:



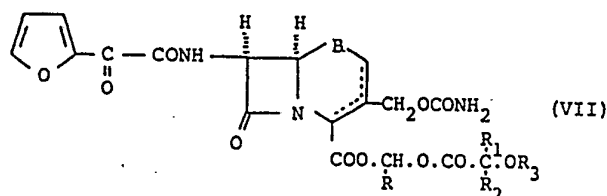
oder mit einem dementsprechenden Acylierungsmittel und, wenn B für >S→O steht oder bei Verwendung einer Ceph-2-em-Verbindung oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats, man die Sulfoxid- zu einer Sulfidgruppe reduziert, das Ceph-2-em-Isomere in das Ceph-3-em-Isomere überführt bzw. die Carbamoylschutzgruppe entfernt.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, gekennzeichnet durch die Reaktion einer Verbindung der Formel:



worin R, R₁, R₂, R₃, B und die gestrichelte Linie wie oben definiert sind, mit einem carbamoylierenden Mittel und, wenn B für >S→O steht oder bei Verwendung einer Ceph-2-em-Verbindung, man die Sulfoxid- zu einer Sulfidgruppe reduziert bzw. das Ceph-2-em-Isomere in das Ceph-3-em-Isomere überführt.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, gekennzeichnet durch die Oximierung einer Verbindung der Formel:

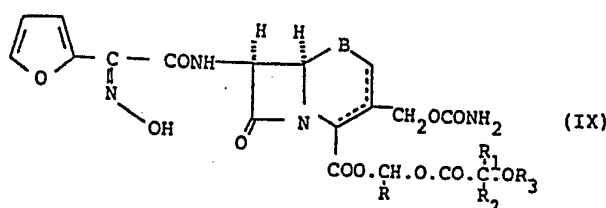


worin R, R₁, R₂, R₃, B und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind, oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats davon durch Reaktion mit Methoxyamin der Formel:



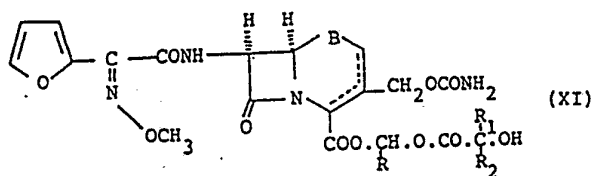
oder eines Salzes davon und, wenn B für >S→O steht oder bei Verwendung einer Ceph-2-em-Verbindung oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats, man die Sulfoxid- zu einer Sulfidgruppe reduziert, das Ceph-2-em-Isomere in das Ceph-3-em-Isomere überführt bzw. die Carbamoylschutzgruppe entfernt.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, gekennzeichnet durch die Methylierung einer Verbindung der Formel:



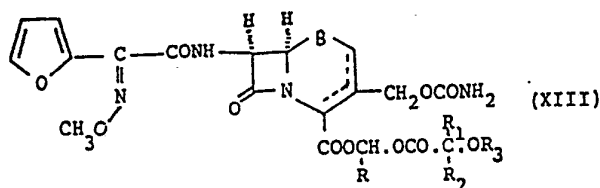
worin R, R₁, R₂, R₃, B und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind, oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats davon durch Reaktion mit einem methylierenden Mittel und, wenn B für >S→O steht oder bei Verwendung einer Ceph-2-em-Verbindung oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats, man die Sulfoxid- zu einer Sulfidgruppe reduziert, das Ceph-2-em-Isomere in das Ceph-3-em-Isomere überführt bzw. die Carbamoylschutzgruppe entfernt.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, gekennzeichnet durch die Alkylierung einer Verbindung der Formel:



worin R, R₁, R₂, B und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind, oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats davon durch Reaktion mit einem geeigneten Alkylierungsmittel und, wenn B für >S→O steht oder bei Verwendung einer Ceph-2-em-Verbindung oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats, man die Sulfoxid- zu einer Sulfidgruppe reduziert, das Ceph-2-em-Isomere in das Ceph-3-em-Isomere überführt bzw. die Carbamoylschutzgruppe entfernt.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, gekennzeichnet durch die Isomerisierung einer Verbindung der Formel:



worin R, R₁, R₂, R₃, B und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind, oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats davon und wenn B für >S→O steht oder bei Verwendung einer Ceph-2-em-Verbindung oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats man die Sulfoxid- zu einer Sulfidgruppe reduziert, das Ceph-2-em-Isomere in das Ceph-3-em-Isomere überführt bzw. die Carbamoylschutzgruppe entfernt.

13. Pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5 zusammen mit wenigstens einem pharmazeutischen Träger oder Exzipienten.

14. Verbindungen der Formel (III), wie in Anspruch 6 definiert, als Ausgangsstoff im Verfahren nach Anspruch 6.

15. Verbindungen der Formel (VII), wie in Anspruch 9 definiert, als Ausgangsstoff im Verfahren nach Anspruch 9.

16. Verbindungen der Formel (IX), wie in Anspruch 10 definiert, als Ausgangsstoff im Verfahren nach Anspruch 10.

17. Verbindungen der Formel (XI), wie in Anspruch 11 definiert, als Ausgangsstoff im Verfahren nach Anspruch 11.

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft Ester der (6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamidol]-ceph-3-em-4-carbonsäure (d.h. des syn-Isomeren), welches den anerkannten Namen «Cefuroxim» trägt.

Cefuroxim, wie es in GB 1 453 049 offenbart ist, ist ein wertvolles Breitband-Antibiotikum, gekennzeichnet durch eine hohe Aktivität gegenüber einem weiten Bereich von gram-positiven und gram-negativen Mikroorganismen, wobei diese Eigenschaft gesteigert wird durch die sehr hohe Stabilität der Verbindung für β-Lactamasen, die durch eine Reihe von gram-positiven und gram-negativen Mikroorganismen erzeugt werden. Es wird im Säugetierkörper gut vertragen und wird in weitem Masse als ein Antibiotikum in der klinischen Praxis verwendet.

Cefuroxim und seine Salze sind prinzipiell von Wert als injizierbare Antibiotika, da sie vom Gastro-Intestinaltrakt schlecht absorbiert werden und daher im Serum und im Urin nur in niedrigen Konzentrationen nach oraler Verabreichung vorhanden sind. Ausführliche Studien bezüglich des Ergebnisses der Verabreichung verschiedener Derivate von Cefuroxim auf oralem Wege haben demgemäss zu der Kenntnis geführt, dass die Entwicklung von Derivaten, welche vom Gastro-Intestinaltrakt absorbiert werden und im Körper in das Stamm-Antibiotikum nach der oralen Verabreichung überführt werden, die wertvolle therapeutische Anwendung von Cefuroxim noch weiter ausdehnen wird.

Aus der die β-Lactam-Antibiotika betreffenden Literatur ist es bekannt, dass die Absorption durch den Gastro-Intestinaltrakt nach oraler Verabreichung gewisser Penicillin- und Cephalosporin-Antibiotika verbessert werden kann (verglichen mit dem Stamm-Antibiotikum) durch Überführung der freien 3-Carboxygruppe im Falle von Penicillinverbindungen oder der freien 4-Carboxygruppe im Falle von Cephalosporinverbindungen in besondere, veresterte Carboxylgruppen. Die Anwesenheit einer geeigneten, veresternden Gruppe kann demnach die Absorption des Stamm-Antibiotikums durch den Gastro-Intestinaltrakt erhöhen, da jedoch der Ester als solcher geringe oder keine antibakterielle Aktivität besitzt, ist es wichtig, dass er nach der Absorption rasch in die antibakterielle Stamm-Säure überführt wird. So sollte die Estergruppe nach der Absorption der enzymatischen Hydrolyse hinreichend zugänglich sein, jedoch ist es andererseits notwendig, dass der Ester genügend stabil ist, um den Sitz der Absorption zu erreichen, ohne einen merklichen Abbau in dem Verdauungstrakt einzugehen. Die Absorption des Esters ist auch abhängig von einer annehmbaren Kombination wässriger und Lipid-Löslichkeiten. Die genaue Natur der veresternden Gruppe ist daher kritisch, wenn dieses empfindliche Gleichgewicht von Eigenschaften erreicht werden soll.

Verschiedene Ester von Cefuroxim wurden als ausserordentlich nützlich für die orale Verabreichung beschrieben. Beispielsweise sind in GB 1 572 993 Acyloxymethylester, in GB 1 571 683 andere Acyloxyalkylester und in GB 1 598 568 Alkoxy-carbonyloxyalkylester von Cefuroxim beschrieben. Aufgrund des heiklen Gleichgewichts von Eigenschaften, die für derartige Ester erforderlich sind, wurde die Suche nach neuen Estern, welche eine besonders erwünschte Kombination von Eigenschaften für die orale Verabreichung aufweisen, fortgesetzt.

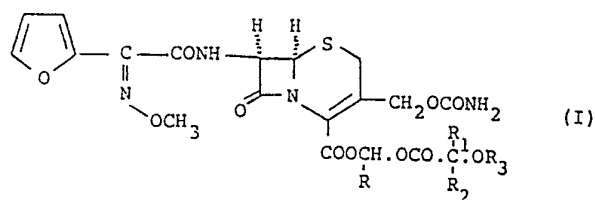
Zwei Ester des Cefuroxims unter den vielen, welche einer vorläufigen Prüfung und Auswertung unterworfen wurden, sind die Pivaloyloxymethyl- und Pivaloyloxyethylester. Wie beispielsweise in GB 1 571 683 angegeben, ist von dem Pivaloyloxymethylester des Ampicillins bekannt, dass er die orale Absorption von Ampicillin verbessert, jedoch wurde gefunden, dass der Pivaloyloxymethylester von Cefuroxim eine geringe Wirkung nach oraler Verabreichung zeigt. Der Piva-

loyloxymethylester zeigte, obgleich er von manchen Tierarten gut absorbiert wird, eine ungenügende Absorption für die therapeutische Anwendung, wenn er an Menschen verabreicht wurde. Infolgedessen waren die Pivaloyloxymethyl- (und Pivaloyloxyethyl)ester von Cefuroxim bisher von geringem Interesse.

Die vorliegende Erfindung wurde als Folge eines besseren Verständnisses der Eigenschaften der Pivaloyloxymethyl- und Pivaloyloxyethylester von Cefuroxim gemacht. Es wurde nun festgestellt, dass diese Ester die sehr erwünschte Eigenschaft einer guten Stabilität für Esterasen, die in der Darmröhre (Intestinallumen) vorhanden sind, aufweisen und so bei oraler Verabreichung in der Lage sind, den Sitz der Absorption zu erreichen, ohne einen merklichen Abbau einzugehen. Andererseits haben diese Ester eine verhältnismässig niedrige Wasserlöslichkeit und werden zur Verwendung in der Humanmedizin ungenügend absorbiert. Es wird angenommen, dass die gute Stabilität für Esterasen, die in dem Intestinallumen vorhanden sind, auf die blockierende Wirkung des sperrigen Pivaloylteils, der in den Estern vorhanden ist, zurückzuführen ist, und Versuche wurden unternommen, um die Wasserlöslichkeit und damit die Absorption zu verbessern, indem eine polare Funktionalität eingeführt wurde unter Aufrechterhaltung der sperrigen Estergruppe, d.h. durch Ersatz eines der Wasserstoffatome des Pivaloylteils durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe. Verbindungen dieses Typs wurden hergestellt, und bei Tests in vivo ergaben sie jedoch einheitlich schlechte Resultate.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Verbindungen, worin eine der Methylgruppen des Pivaloylteils durch eine C₁₋₄-Alkoxygruppe ersetzt ist, eine gute Stabilität für in dem Lumen vorhandene Esterasen mit guter Wasserlöslichkeit und Absorption durch den Gastro-Intestinaltrakt kombinieren. So wurde trotz der entmutigenden Ergebnisse, welche vorher für die Pivaloyloxymethyl- und Pivaloyloxyethylester des Cefuroxims erhalten wurden, gemäss der vorliegenden Erfindung festgestellt, dass verwandte Ester eine Kombination von Eigenschaften aufweisen, welche für die orale Verabreichung besonders erwünscht sind. Es hat sich weiterhin erwiesen, dass andere verwandte Ester, worin eine oder beide der verbleibenden Methylgruppen des Pivaloylteils durch Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkylgruppen ersetzt sind, in gleicher Weise eine erwünschte Kombination von Eigenschaften für die orale Verabreichung aufweisen.

Gemäss der Erfindung werden demnach Verbindungen der Formel (I)



worin R, R₁ und R₂, welche gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeuten und R₃ eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt, mit der Massgabe, dass, wenn sowohl R₁ als auch R₂ Wasserstoffatome bedeuten, R₃ etwas anderes als eine Methylgruppe darstellt, geschaffen. Die individuellen Diastereoisomeren der Estergruppe und Mischungen davon sind in die Erfindung eingeschlossen.

Wie oben ausgeführt, besitzen die erfindungsgemässen Verbindungen eine erwünschte Kombination von Eigenschaften zur oralen Verabreichung und sind daher wertvoll, da sie oral verabreichbare Formen des Antibiotikums Cefuroxim

schaffen. Insbesondere besitzen die Ester (I) eine adäquate Stabilität einschliesslich der Stabilität für Esterasen, die in dem Intestinallumen vorhanden sind, so dass sie nach oraler Verabreichung die Darmschleimhäute erreichen können, ohne dass ein wesentlicher Abbau auftritt, sie haben eine gute Kombination von wässriger und Lipidlöslichkeit, so dass sie vom Gastro-Intestinaltrakt gut absorbiert werden und nach der Absorption durch in den Körpergeweben und im Blut vorhandene Esterasen hydrolysiert werden, was zur Bildung des wertvollen Breitband-Antibiotikums Cefuroxim führt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können zur Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten, die durch pathogene Bakterien bei Menschen und Tieren verursacht werden, wie Infektionen des Respirationstrakts und Urinärtrakts, verwendet werden.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (I), wie oben definiert, sind solche, worin R ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, R₁ und R₂ jeweils eine Methylgruppe darstellen und R₃ eine C₁₋₄-Alkylgruppe, besonders eine Methylgruppe, bedeutet.

Besonders bevorzugte Verbindungen gemäss der Erfindung aufgrund ihrer besonders günstigen Eigenschaften umfassen:

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat (Verbindung A) und diastereoisomere Mischungen davon und (2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-methyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat (Verbindung B).

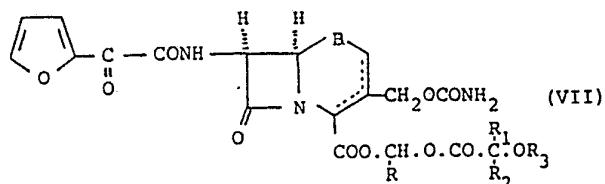
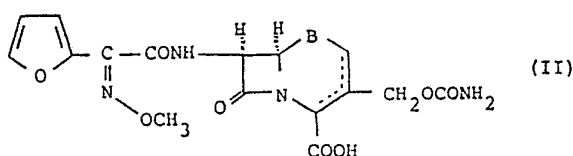
Die Verbindungen der Formel I, worin R₁ und R₂ Wasserstoffatome sind und R₃ eine Methylgruppe bedeutet, haben eine zu hohe Toxizität, um wirklich wertvoll für die orale Verabreichung zu sein, und sind daher nicht in den Bereich der Erfindung eingeschlossen.

Die Verbindung A wurde einer sehr eingehenden Auswertung unterworfen. Es wurde gefunden, dass sie in hohem Masse die erwünschte Kombination von Eigenschaften zur oralen Verabreichung besitzt, welche für die erfindungsgemässen Verbindungen charakteristisch sind, nämlich ausreichende Stabilität einschliesslich guter Stabilität für Esterasen, die in dem Intestinallumen vorhanden sind, eine gute Kombination von wässriger und Lipidlöslichkeit, so dass sie vom Gastro-Intestinaltrakt gut absorbiert wird, und die Fähigkeit zur Hydrolyse nach der Absorption. Was den Grad der Absorption der Verbindung A anbetrifft, so zeigen die Ergebnisse einer Studie, die an Freiwilligen durchgeführt wurde, eine durchschnittliche orale Absorption von grösser als 50% mit Werten für einzelne Patienten im allgemeinen im Bereich von 40 bis 60%. Dies bedeutet einen hohen und beständigen Grad von Absorption, wobei die Beständigkeit der Absorption eine wichtige Eigenschaft für die klinische Verwendung ist. Die Verbindung A hat eine gute Stabilität für die Darmenzyme, und es wird angenommen, dass die Beständigkeit der Absorption wenigstens zum Teil dieser zuzuschreiben ist. Die Verbindung A kann leicht in hochreiner, amorpher Form, die für die pharmazeutische Formulierung durch Ausfällung geeignet ist, hergestellt werden. Die Verbindung A hat auch einen annehmbaren Geschmack zur Formulierung in pädiatrischen Suspensionen.

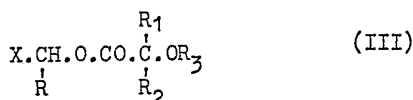
Die Verbindung B wurde einer sehr ausgedehnten Auswertung unterworfen, und es wurde im allgemeinen festgestellt, dass sie ähnliche vorteilhafte Eigenschaften wie Verbindung A besitzt.

Gemäss einem weiteren Merkmal der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung der Cefuroximester der Formel (I) geschaffen, welches umfasst: entweder

(A) die Veresterung einer Verbindung der Formel (II)

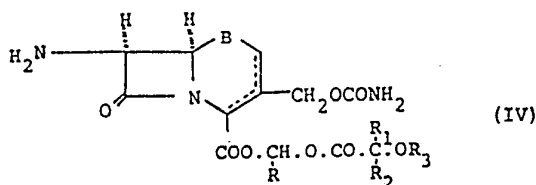


worin B > S oder > S → O ist, und die gestrichelte Linie, welche die 2-, 3- und 4-Stellung verknüpft, zeigt an, dass die Verbindung eine Ceph-2-em- oder Ceph-3-em-Verbindung ist, oder eines Salzes davon, z.B. ein Alkalimetallsalz (wie das Natrium- oder Kaliumsalz) oder ein Oniumsalz, z.B. ein Ammoniumsalz (wie ein quaternäres Ammoniumsalz), oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel (III)

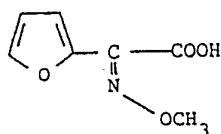


(worin R, R₁, R₂ und R₃ wie vorstehend definiert sind und X eine austretende Gruppe ist, z.B. ein Halogenatom, wie Chlor, Brom oder Jod, oder eine Axyloxygruppe, z.B. eine Hydrocarbylsulfonyloxygruppe, wie Mesyloxy oder Tosyloxy, oder eine Halogenalkanoyloxygruppe, wie eine Dichloracetoxgruppe); oder

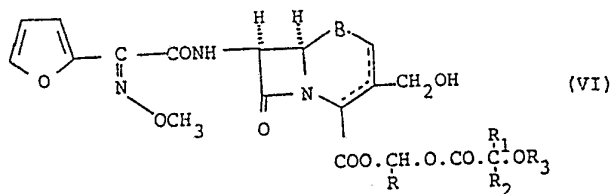
(B) die Acylierung einer Verbindung der Formel (IV)



(worin R, R₁, R₂, R₃, B und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind) oder eines Salzes davon, z.B. eines Säureadditionssalzes (gebildet mit beispielsweise einer Mineralsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, oder einer organischen Säure, wie Methansulfonsäure oder Toluol-p-sulfonsäure) oder eines 7-N-Silyl-Derivats davon oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats davon, mit einer Säure der Formel (V)



oder mit einem dementsprechenden acylierenden Mittel; oder
(C) Reaktion einer Verbindung der Formel (VI)



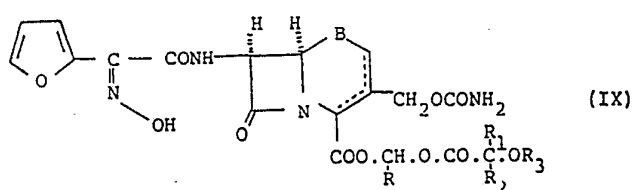
(worin R, R₁, R₂, R₃, B und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind) mit einem geeigneten carbamoylierenden Mittel; oder

(D) Oximieren einer Verbindung der Formel (VII)

10 (worin R, R₁, R₂, R₃, B und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind) oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats davon durch Reaktion mit Methoxyamin der Formel (VIII)



15 oder eines Salzes davon; oder
(E) Methylieren einer Verbindung der Formel (IX)

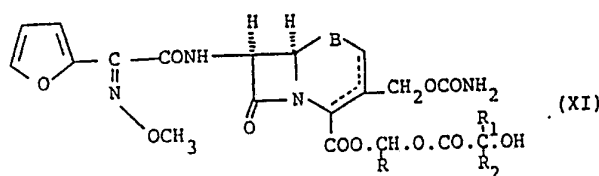


20 (worin R, R₁, R₂, R₃, B und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind) oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats davon durch Reaktion mit einem methylierenden Mittel, z.B. Diazomethan, Dimethylsulfat oder einer Verbindung der Formel (X)



30 (worin Y eine austretende Gruppe bedeutet, z.B. ein Halogenatom, wie Chlor, Brom oder Jod, oder eine Axyloxygruppe, z.B. eine Hydrocarbylsulfonyloxygruppe, wie Mesyloxy oder Tosyloxy, oder eine Halogenalkanoyloxygruppe, wie eine Dichloracetoxgruppe); oder

(F) Alkylieren einer Verbindung der Formel (XI)

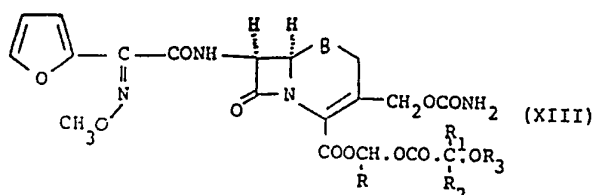


45 (worin R, R₁, R₂, B und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind) oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats davon durch Reaktion mit einem geeigneten Acylierungsmittel, z.B. einem Diazoalkan, einem Dialkyl (z.B. Dimethyl)-sulfat, einem Trialkyl-ortho-formiat oder einer Verbindung der Formel (XII)



55 (worin R₃ wie vorstehend definiert ist und Y eine austretende Gruppe bedeutet, z.B. ein Halogenatom, wie Chlor, Brom oder Jod, oder eine Axyloxygruppe, z.B. eine Hydrocarbylsulfonyloxygruppe, wie Mesyloxy oder Tosyloxy, oder eine Halogenalkanoyloxygruppe, wie eine Dichloracetoxgruppe); oder

(G) Isomerisieren einer Verbindung der Formel (XIII)



(worin R, R₁, R₂, R₃, B und die gestrichelte Linie wie vorstehend definiert sind) oder eines 3-N-Carbamoyl-geschützten Derivats davon; woraufhin, falls notwendig, im jeweiligen Fall eine der folgenden Stufen in irgendeiner geeigneten Reihenfolge durchgeführt wird:

- (i) Überführung eines Ceph-2-em-Isomeren in das gewünschte Ceph-3-em-Isomere,
- (ii) Reduktion einer Verbindung, worin B > S → O ist, zur Bildung einer Verbindung, worin B > S ist;
- (iii) Entfernung irgendwelcher N-schützenden Gruppen oder
- (iv) als letzten Schritt Gewinnung einer Verbindung der Formel (I) in im wesentlichen amorpher Form aus deren Lösung.

In den oben beschriebenen Verfahren sind die Cephalosporin-Ausgangsmaterialien der Formeln (II), (IV), (VI), (VII), (IX), (XI) und (XIII) vorzugsweise Verbindungen, worin B für > S steht und die gestrichelte Linie Ceph-3-em-Verbindungen bedeutet.

Das Verfahren (A) wird zweckmässig in Lösung in einem inerten, organischen Lösungsmittel durchgeführt. Geeignete organische Lösungsmittel umfassen Amide, z.B. ein N,N-disubstituiertes Amid, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphortriamid; Ketone, wie Aceton; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid; Nitrile, wie Acetonitril; oder flüssiges Schwefeldioxid. Die Reaktion kann bei einer Temperatur im Bereich von -50° bis +150 °C, z.B. -10° bis +50 °C, zweckmässig zwischen -10 °C und +30 °C, durchgeführt werden. Wenn ein Cefuroximsalz, z.B. das Natriumsalz, als Ausgangsmaterial verwendet wird und die Reaktion in beispielsweise einem Nitril-Lösungsmittel durchgeführt wird, so kann ein Kronenether, wie [15]Krone-5, falls erwünscht, verwendet werden. Wird Cefuroxim als freie Säure als Ausgangsmaterial verwendet, so wird die Veresterung in Gegenwart einer Base durchgeführt. Geeignete Basen zur Verwendung bei der Veresterung umfassen z.B. anorganische Basen, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat. Es ist zweckmässig, die Base zu dem Cefuroxim-haltigen Reaktionssystem vor der Zugabe der Verbindung (III) zuzusetzen.

Es ist zweckmässig, im wesentlichen äquivalente Mengen von Cefuroxim und Base zu verwenden, z.B. etwa 0,5 Mol einer zweisäurigen Base, wie Kaliumcarbonat, pro Mol Cefuroxim. Die Verwendung einer Verbindung (III), worin X Brom oder Jod ist, wurde vorteilhaft gefunden, da unter diesen Bedingungen die Bildung eines Ceph-2-em-ester-Produkts auf einem Minimum gehalten wird.

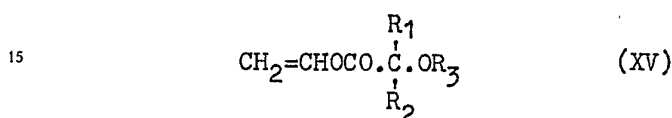
Die oben beschriebenen Ausgangsmaterialien der Formel (II) können in üblicher Weise hergestellt werden, beispielsweise nach den in GB 1 453 049 beschriebenen Methoden.

Die Ausgangsmaterialien der Formel (III) können in üblicher Weise hergestellt werden. Beispielsweise können Verbindungen der Formel (III), worin X ein Halogenatom bedeutet, hergestellt werden durch Reaktion einer Verbindung der Formel (XIV)



(worin R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind und X' ein Halogenatom, wie Brom oder Chlor, bedeutet) mit einem Aldehyd der Formel R CHO in Anwesenheit eines Lewisäure-Katalysators, wie Zinkchlorid oder Aluminiumchlorid. Die Reaktion kann zweckmässig in einem organischen Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan und Chloroform, und zweckmässig bei einer Temperatur von -10 bis +10 °C durchgeführt werden.

Verbindungen der Formel (III), worin X ein Halogenatom bedeutet und R eine Methylgruppe darstellt, können auch hergestellt werden durch Reaktion einer Verbindung der Formel (XV)



(worin R₁, R₂ und R₃ wie vorstehend definiert sind) mit einem Halogenwasserstoff, wie Bromwasserstoff oder Chlorwasserstoff. Die Reaktion kann gewünschtenfalls in Anwesenheit eines organischen Lösungsmittels, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Chloroform, und zweckmässig bei einer Temperatur von -20 bis +30 °C durchgeführt werden.

Verbindungen der Formel (III) können auch durch Halogen-Austausch hergestellt werden. Beispielsweise kann eine Verbindung, worin X für Jod steht, hergestellt werden aus der entsprechenden Chlor- oder Bromverbindung unter Verwendung eines Jodidsalzes, wie Natriumjodid.

Die Ausgangsmaterialien der Formel (III) sind neue Verbindungen und stellen als solche ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung dar.

Acylierende Mittel, welche beim Verfahren (B) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) verwendet werden können, umfassen Säurehalogenide, insbesondere Säurechlorid oder -bromide. Solche acylierenden Mittel können durch Reaktion einer Säure der Formel (V) oder eines Salzes davon mit einem halogenierenden Mittel, z.B. Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, hergestellt werden. Acylierungen unter Verwendung von Säurehalogeniden können in wässrigen und nichtwässrigen Reaktionsmedien und zweckmässig bei Temperaturen von -50 bis +50 °C, vorzugsweise -20 bis +30 °C, durchgeführt werden.

Geeignete Reaktionsmedien umfassen wässrige Ketone, wie wässriges Aceton, wässrige Alkohole, wie wässriges Ethanol, Ester, wie Ethylacetat, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Amide, wie Dimethylacetamid, Nitrile, wie Acetonitril, oder Mischungen von zwei oder mehr solcher Lösungsmittel.

Die Acylierung mit einem Säurehalogenid kann in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels (z.B. ein tertiäres Amin, wie Triethylamin oder Dimethylanilin, eine anorganische Base, wie Calciumcarbonat oder Natriumbicarbonat, oder ein Oxiran, vorzugsweise ein Nieder-1,2-alkylenoxid, wie Ethylenoxid oder Propylenoxid) durchgeführt werden, das dazu dient, den bei der Acylierungsreaktion freigesetzten Halogenwasserstoff zu binden.

Die freie Säure der Formel (V) kann ihrerseits als acylierendes Mittel verwendet werden. Solche Acylierungen werden gewünschtenfalls in Anwesenheit eines kondensierenden Mittels durchgeführt, z.B. eines Carbodiimids, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid; einer Carbonylverbindung, wie Carbonyldiimidazol; oder eines Isoxazoliumsalses, wie N-Ethyl-5-phenylisoxazolium-3'-sulfonat oder N-t-Butyl-5-methylisoxazoliumperchlorat. Die Kondensationsreaktion wird wünschenswerterweise in einem wasserfreien Reaktionsmedium, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff (z.B. Methylenchlorid), einem Amid (z.B. Dimethylformamid),

einem Nitril (z.B. Acetonitril) oder einem Ether (z.B. Tetrahydrofuran), durchgeführt.

Die Acylierung kann auch mit anderen Derivaten von Säuren der Formel (V) durchgeführt werden, wie einem aktivierten Ester. Ein aktivierter Ester kann zweckmässig in situ unter Verwendung von beispielsweise 1-Hydroxbenzotriazol in Anwesenheit eines kondensierenden Mittels z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, gebildet werden.

Die Acylierung kann auch mit anderen amidbildenden Derivaten der Säuren der Formel (V) bewirkt werden, wie z.B. einem symmetrischen Anhydrid oder einem gemischten Anhydrid, z.B. gebildet mit Pivalinsäure oder mit einem Halogenformiat, wie Niedrigalkyl-halogenformiat. Die gemischten oder symmetrischen Anhydride können in situ hergestellt werden. So kann beispielsweise ein gemischtes Anhydrid unter Verwendung von N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin hergestellt werden. Gemischte Anhydride können auch mit Phosphorsäuren (z.B. Phosphor- oder Phosphorigsäure), Schwefelsäure oder aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäuren (z.B. Toluol-p-sulfonsäure) gebildet werden.

Eine alternative Methode umfasst die Reaktion einer Säure der Formel (V) mit einer Lösung oder Suspension, die durch Zugabe eines Carbonylhalogenids, insbesondere Oxalylchlorid oder Phosgen, oder eines Phosphorylhalogenids, wie Phosphoroxychlorid, zu einem Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid, enthaltend ein Niedrigacyl-tert.-amid, wie N,N-Dimethylformamid, vorgebildet ist. Die aktivierte Form der Säure der Formel (V) kann dann mit einer Verbindung der Formel (IV) in einem geeigneten Lösungsmittel oder Gemisch von Lösungsmitteln, z.B. einem Alkanol, wie einem Alkohol, z.B. wässrigem Ethanol oder wässrigem, industriellem, methyliertem Spiritus, umgesetzt werden. Die Acylierungsreaktion kann zweckmässig bei Temperaturen von -50°C bis $+50^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise -40°C bis $+30^{\circ}\text{C}$, gewünschtenfalls in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels, z.B. Triethylamin, durchgeführt werden.

Falls gewünscht, können die obigen Acylierungsreaktionen in Anwesenheit eines Katalysators, wie 4-Dimethylaminopyridin, durchgeführt werden.

Die oben beschriebenen Ausgangsmaterialien der Formel (IV) können in üblicher Weise hergestellt werden, beispielsweise unter Verwendung der in US 3 905 963, GB 1 041 985 und DOS 2 818 025 beschriebenen Techniken, oder durch Veresterung der entsprechenden freien Säure unter Verwendung der oben beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Die Carbamoylierung der 3-Hydroxymethyl-Verbindungen der Formel (VI) gemäss Verfahren (C) kann durch übliche Methoden unter Verwendung geeigneter Carbamoylierungsmittel, z.B. Isocyanaten der Formel $\text{R}_4\cdot\text{NCO}$ (worin R_4 eine labile Substituentengruppe ist), bewirkt werden und ergibt eine Verbindung, die einen Substituenten in 3-Stellung der Formel $-\text{CH}_2\text{O}\cdot\text{CONHR}_4$ (worin R_4 die oben angegebene Bedeutung hat) enthält. Die Carbamoylierungsreaktion kann wünschenswerterweise in Anwesenheit eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches, ausgewählt aus Kohlenwasserstoffen (z.B. aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Benzol und Toluol), halogenierten Kohlenwasserstoffen (z.B. Dichlormethan), Amiden (z.B. Formamid oder Dimethylformamid), Estern (z.B. Ethylacetat), Ethern (z.B. zyklischen Ethern, wie Tetrahydrofuran und Dioxan), Ketonen (z.B. Aceton), Sulfoxiden (z.B. Dimethylsulfoxid) und Mischungen dieser Lösungsmittel, durchgeführt werden. Die Reaktion kann zweckmässig bei einer Temperatur zwischen -80°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, beispielsweise bis zu 100°C , vorzugsweise zwischen -20°C und $+30^{\circ}\text{C}$, durchgeführt werden. Die labile Gruppe R_4 kann anschlies-

send abgespalten werden, z.B. durch Hydrolyse, zur Bildung einer 3-Carbamoyloxymethylgruppe. Beispiele für labile Gruppen R_4 , welche nach anschliessender Behandlung leicht abspaltbar sind, umfassen eine Acylgruppe, besonders eine Niedrigalkanoylgruppe, wie Acetyl, eine Halogen-substituierte Niedrigalkanoylgruppe, wie Mono-, Di- oder Trichloracetyl, eine Chlorsulfonyl- oder Bromsulfonylgruppe, eine halogenierte Alkoxycarbonylgruppe, wie 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, oder eine Trimethylsilylgruppe. Solche labilen Gruppen können im allgemeinen durch säuren- oder basenkatalysierte Hydrolyse (z.B. durch basenkatalysierte Hydrolyse unter Verwendung von Natriumbicarbonat) abgespalten werden. Halogenierte Gruppen, wie Chlorsulfonyl, Dichlorphosphoryl, Trichloracetyl und 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, können auch reduktiv abgespalten werden, während Gruppen, wie Chloracetyl, auch durch Behandlung mit Thioamiden, wie Thioharnstoff, abgespalten werden können.

Das Carbamoylierungsmittel wird wünschenswerterweise im Überschuss verwendet, beispielsweise wenigstens 1,1 Mol in bezug auf die Verbindung der Formel (VI). Die Carbamoylierung kann durch die Anwesenheit einer Base, z.B. einer tertiären, organischen Base, wie einem Tri-(niedrigalkyl)-amin (z.B. Triethylamin), oder durch Verwendung der Verbindung der Formel (VI) in Form eines Alkalimetallsalzes (z.B. Natriumsalzes) unterstützt werden, obgleich eine solche Unterstützung im Falle der aktiveren Isocyanate, z.B. Verbindungen, worin R_4 eine stark Elektronen abziehende Gruppe ist, wie Chlorsulfonyl oder Trichloracetyl, nicht notwendig sein kann. Carbamoylierungen, welche die Reaktion eines Esters der Formel (VI) mit überschüssigem Isocyanat, worin R_4 eine Gruppe, wie Chlorsulfonyl oder Trichloracetyl, bedeutet, einschliessen, sind demnach von besonderem praktischen Vorteil infolge der Einfachheit der Reaktionsbedingungen, da keine Notwendigkeit für eine zeitweilige Blockierung und anschliessende Entblockierung der Carboxylgruppe in 4-Stellung des Cephalosporins besteht und da die Elektronen abziehende Gruppe R_4 in dem entstandenen N-geschützten 3-Carbamoyloxymethyl-cephalosporin-Produkt leicht entfernt wird, beispielsweise durch Hydrolyse mit wässrigem Natriumbicarbonat.

Es sei erwähnt, dass es zweckmässig sein kann, eine N-substituierende Gruppe R_4 während der Umwandlungen der Zwischen-3-carbamoyloxymethyl-Verbindungen zurückzubehalten oder sogar einzuführen, um unerwünschte Nebenreaktionen, welche die Carbamoyloxymethylgruppe einschliessen, auf einem Minimum zu halten.

Ein weiteres, nützliches Carbamoylierungsmittel ist Cyansäure, welche zweckmässig in situ gebildet wird, beispielsweise aus einem Alkalimetallcyanat, wie Natriumcyanat, wobei die Reaktion durch die Anwesenheit einer Säure, z.B. einer starken organischen Säure, wie Trifluoressigsäure, erleichtert wird. Cyansäure entspricht tatsächlich den oben erwähnten Isocyanat-Verbindungen, worin R_4 Wasserstoff ist, und überführt daher Verbindungen der Formel (VI) direkt in ihre 3-Carbamoyloxymethyl-Analoga.

Alternativ kann die Carbamoylierung durch Reaktion der Verbindung der Formel (VI) mit Phosgen oder Carbonyldiimidazol und anschliessend mit Ammoniak oder dem geeigneten substituierten Amin, gegebenenfalls in einem wässrigen oder nicht wässrigen Reaktionsmedium, bewirkt werden.

Die oben beschriebenen Ausgangsmaterialien der Formel (VI) können in situ durch Veresterung der entsprechenden 4-Carbonsäure oder eines Salzes davon (z.B. eines Alkalimetallsalzes, wie dem Natrium- oder Kaliumsalz) mit einer Verbindung der Formel (III), wie oben beschrieben, hergestellt werden, mit der Ausnahme, dass eine Temperatur im Bereich von -100°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, zweckmässig zwischen -70°C und $+30^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise angewandt wird.

Die Oximierungsreaktion gemäss Verfahren (D) kann in wässrigen oder nichtwässrigen Reaktionsmedien, zweckmässig bei einer Temperatur im Bereich von -20 bis $+100$ °C, z.B. -10 bis $+50$ °C, vorzugsweise bei etwa 0 °C, durchgeführt werden. Es ist zweckmässig, das Methoxyamin in Form eines Salzes, beispielsweise eines Säureadditionssalzes, wie des Hydrochlorids, zu verwenden. Wenn ein solches Salz angewandt wird, wird die Reaktion zweckmässig in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. einer organischen Base, wie Pyridin, durchgeführt.

Lösungsmittel, welche verwendet werden können, umfassen Wasser, Alkohole (z.B. Methanol oder Ethanol), Amide (z.B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphoramid), Ether (z.B. zyklische Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, und azyklische Ether, wie Dimethoxyethan oder Diethylether), Nitrile (z.B. Acetonitril), Nitroalkane (z.B. Nitromethan), Sulfoxide (z.B. Dimethylsulfoxid), Sulfone (z.B. Sulfolan), Kohlenwasserstoffe, wie halogenierte Kohlenwasserstoffe (z.B. Methylenchlorid), und Ester, wie Ethylacetat, sowie Gemische aus zwei oder mehreren dieser Lösungsmittel.

Wenn wässrige Bedingungen angewandt werden, kann die Reaktion zweckmässig bei einem pH im Bereich von 2,0 bis 9,0, vorzugsweise von 3 bis 8, durchgeführt werden. Der pH-Wert kann zweckmässig in diesem Bereich durch Zugabe einer geeigneten Säure oder Base, beispielsweise einer Mineralsäure, wie Salzsäure oder Schwefelsäure, oder eines Alkalimetallcarbonats oder -bicarbonats, z.B. Natriumbicarbonat, aufrechterhalten werden.

Die Ausgangsmaterialien der Formel (VII) sind neue Verbindungen und bilden als solche ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung. Sie können durch eine Acylierungsreaktion analog der obigen Verfahrensmethode (B) aus einer Verbindung der Formel (IV) und Fur-2-yl-glyoxylsäure oder einem dementsprechenden Acylierungsmittel hergestellt werden.

Wenn bei der Reaktion gemäss Verfahren (E) Diazomethan als Methylierungsmittel verwendet wird, so kann die Reaktion zweckmässig in einem organischen Medium, beispielsweise in zyklischen oder azyklischen Ethern (z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether oder Diglyme), Amiden (z.B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphoramid), Nitrilen (z.B. Acetonitril), Estern (z.B. Ethylacetat), halogenierten Kohlenwasserstoffen (z.B. Methylenchlorid) oder Kohlenwasserstoffen (z.B. Benzol) sowie in Mischungen solcher Lösungsmittel, vorgenommen werden. Die Reaktion wird zweckmässig bei -50 bis $+50$ °C, vorzugsweise 0 bis 30 °C, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Lewisäure, z.B. BF_3 , zweckmässig in Form eines Solvats, z.B. eines Etherats, durchgeführt.

Beispiele für Reaktionsmedien, welche verwendet werden können, wenn Dimethylsulfat oder eine Verbindung der Formel (X) als Methylierungsmittel verwendet wird, umfassen irgendwelche der oben in bezug auf die Verwendung von Diazomethan angegebenen oder zusätzlich niedrige Ketone (z.B. Aceton), Nitroalkane (z.B. Nitromethan), Sulfoxide (z.B. Dimethylsulfoxid) und Sulfone (z.B. Sulfolan) sowie Mischungen solcher Lösungsmittel. Das Reaktionsmedium kann etwas Wasser enthalten, ist jedoch vorzugsweise wasserfrei. Die Reaktion kann zweckmässig bei einer Temperatur im Bereich von -50 bis $+100$ °C, vorzugsweise 0 bis 50 °C, durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel (IX), welche als Ausgangsmaterialien für die Methylierung verwendet werden, können durch Veresterung der entsprechenden freien 4-Carbonsäure in einer der obigen Verfahrensmethode (A) analogen Weise hergestellt werden. Solche Säuren können durch Verfahren, wie in GB 1 389 194 beschrieben, hergestellt werden. Die Ver-

bindungen der Formel (IX) und die entsprechenden freien 4-Carbonsäuren sind neue Verbindungen und bilden als solche noch ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung.

Die Alkylierungsreaktion gemäss Verfahren (F) wird zweckmässig in einem inerten, organischen Lösungsmittel durchgeführt. Wenn ein Diazoalkan als Alkylierungsmittel verwendet wird, sind geeignete Lösungsmittel und Reaktionstemperaturen und gegebenenfalls Lewisäuren wie oben für die Verwendung von Diazomethan als Methylierungsmittel bei Verfahren (E) beschrieben, z.B. BF_3 -etherat in Dichlormethan/Diethylether oder Aluminiumchlorid in Ether. In gleicher Weise sind, wenn ein Dialkylsulfat (z.B. Dimethylsulfat), ein Trialkyl-orthoformiat oder eine Verbindung der Formel (XII) als Alkylierungsmittel verwendet wird, geeignete Lösungsmittel und Reaktionstemperaturen wie oben für die Verwendung von Dimethylsulfat oder einer Verbindung der Formel (X) als Methylierungsmittel bei Verfahren (E) beschrieben. Wenn ein Trialkyl-ortho-formiat als Alkylierungsmittel verwendet wird, kann die Reaktion vorzugsweise in Anwesenheit einer starken Säure, wie Schwefelsäure oder Perchlorsäure, durchgeführt werden. Wenn eine Verbindung der Formel (XII) als Alkylierungsmittel verwendet wird, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalimetallhydroxids oder -carbonats, z.B. kaustischer Soda oder Natriumcarbonat, durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel (XI), welche als Ausgangsmaterialien für die Alkylierung verwendet werden, können durch Veresterung der entsprechenden 4-Carbonsäure in analoger Weise wie bei der obigen Verfahrensmethode (A) hergestellt werden. Die Hydroxygruppe in dem veresternden Mittel kann während der Veresterungsreaktion geschützt sein, beispielsweise durch Verwendung eines veresternden Mittels in Form eines Esters. Tetrahydropyran-2-yl ist eine geeignete Schutzgruppe.

Die Verbindungen der Formel (XI) und die entsprechenden freien Säuren sind neue Verbindungen und stellen als solche noch ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung dar.

Die Isomerisierungsreaktion gemäss Verfahren (G) wird zweckmässig in einem inerten, organischen Lösungsmittel unter Verwendung von UV-Licht, wünschenswerterweise bei einer Wellenlänge von oberhalb 290 nm, bewirkt. Geeignete Lösungsmittel umfassen Nitrile (z.B. Acetonitril), Alkohole (z.B. t-Butanol) oder Ether (z.B. Tetrahydrofuran). Die Isomerisierung kann zweckmässig bei einer Temperatur im Bereich von 0° bis 100° C, vorzugsweise zwischen 10° und 30° C, durchgeführt werden.

Ein Ceph-2-em-ester-Derivat, das gemäss einem der erfindungsgemässen Verfahren erhalten wurde, kann in das entsprechende Ceph-3-em-Derivat überführt werden, beispielsweise durch Behandlung des Ceph-2-em-esters mit einer Base, wie Pyridin oder Triethylamin.

Wenn das gewünschte Ceph-3-em-ester-Produkt durch das entsprechende Ceph-2-em-Isomere beträchtlich verunreinigt ist, kann das Produkt oxidiert werden (z.B. durch Behandlung mit einer Persäure, wie Metaperjodsäure, Peressigsäure, Monoperphthalsäure oder m-Chlorperbenzoesäure, oder mit t-Butylhypochlorit in Anwesenheit einer schwachen Base, wie Pyridin), um den Ceph-3-em-1-oxidester zu ergeben, der dann, wie weiter unten beschrieben, reduziert wird, um im wesentlichen reinen Ceph-3-em-ester zu ergeben.

Wenn eine Verbindung erhalten wird, worin B für $\text{S} \rightarrow \text{O}$ steht, kann diese in das entsprechende Sulfid, beispielsweise durch Reduktion des entsprechenden Acyloxysulfonium- oder Alkoxysulfoniumsalzes, überführt werden, das in situ durch Reaktion mit beispielsweise Acetylchlorid im Falle eines Acetoxysulfoniumsalzes hergestellt wurde, wobei die Reduktion beispielsweise durch Natriumdithionit oder durch

Jodidion, wie in einer Lösung von Kaliumjodid in einem Lösungsmittel, z.B. Essigsäure, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, bewirkt wird. Die Reaktion kann bei einer Temperatur von -50°C bis $+50^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise -20°C bis $+20^{\circ}\text{C}$, durchgeführt werden.

Geeignete N-Carbamoyl-Schutzgruppen, welche während der oben beschriebenen Verfahren verwendet werden können, schliessen beispielsweise eine Acylgruppe, wie Acetyl, eine Halogen-substituierte Niedrigalkanoylgruppe, wie eine Mono-, Di- oder Trichloracetyl- oder Chlorsulfonylgruppe, oder eine Trimethylsilylgruppe ein. Solche Schutzgruppen können durch säuren- oder basen-katalysierte Hydrolyse abgespalten werden. Die halogenierten Gruppen können auch reduktiv abgespalten werden, während Gruppen, wie Dichloracetyl, auch durch Behandlung mit Thioamiden abgespalten werden können.

Die Verbindungen der Formel (I) können leicht in hochreiner, amorpher Form, im wesentlichen frei von kristallinem Material hergestellt werden. Techniken, welche angewandt werden können, um amorphe Verbindungen der Formel (I) zu gewinnen, umfassen solche, worin das Produkt aus Lösung ausgefällt wird, und solche, wobei das Lösungsmittel aus der Lösung, vorzugsweise rasch, entfernt und das Produkt abgesetzt wird. Methoden, welche die Anwendung dieser Verfahren einschliessen, die als befriedigend gefunden wurden, umfassen Lösungsmittelfällung, Gefriertrocknen, Sprühtrocknen und Walzentrocknung.

Die Lösungsmittelfällung ist die bevorzugte Technik zur Herstellung amorpher Verbindungen der Formel (I). Wenn die Lösungsmittelfällung angewandt wird, schliessen geeignete Lösungsmittel, aus denen die Verbindungen der Formel (I) ausgefällt werden können, Ketone (z.B. Aceton), Alkohole [z.B. Methanol oder Ethanol, gewünschtenfalls in Form von methyliertem Spiritus (z.B. IMS)], Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ester (z.B. Methyl- oder Ethylacetat), chlorierte Lösungsmittel (z.B. Dichlormethan oder Chloroform) und Mischungen davon, gewünschtenfalls mit anderen Lösungsmitteln (z.B. Wasser, wenn dies eine homogene Phase ergibt), ein. Die Ausfällung kann durch Vermischen mit geeigneten Mengen des Nicht-Lösungsmittels für die Verbindungen bewirkt werden. Geeignete Nicht-Lösungsmittel umfassen Wasser, Alkane und Mischungen von Alkanen [z.B. Hexan oder der mittlere Siedebereich von Petrolether (z.B. $60-80^{\circ}\text{C}$)], Ether (z.B. Isopropylether) oder aromatische Kohlenwasserstoffe (z.B. Benzol oder Toluol). Das Lösungsmittel und Nicht-Lösungsmittel sollten verträglich sein, d.h. sie sollten wenigstens teilweise miteinander mischbar und vorzugsweise vollständig mischbar sein. Typische Kombinationen von Lösungsmittel und Nicht-Lösungsmittel sind Dichlormethan/Isopropylether, Ethylacetat/Petrolether, Ethylacetat/Isopropylether, Aceton/Wasser und Methanol/Wasser. Der Feststoff sollte aus der Lösung so rasch als möglich entfernt und so rasch als möglich getrocknet werden, um die Bildung irgendwelchen kristallinen Materials zu vermeiden. Als Hilfe zur raschen Gewinnung kann ein Trägergas, z.B. Luft, durch die Lösung geblasen werden.

Die Technik der Lösungsmittelfällung kann zweckmässig auf die Reaktionsmischung, welche nach einer Veresterungsreaktion, worin die Verbindungen der Formel (I) gebildet wurden, verbleibt, angewandt werden, um die amorphen Verbindungen direkt zu erhalten. Dies kann erreicht werden durch Vermischen des Reaktionsgemisches mit einem Lösungsmittel, z.B. einem Ester, wie Ethylacetat, und einem geeigneten Nicht-Lösungsmittel, z.B. Petrolether, oder durch Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Wasser.

Restlösungsmittel kann in dem Endprodukt in variierenden Mengen unmittelbar nach der Ausfällung vorhanden

sein. Dies kann, falls notwendig, durch eine weitere Behandlung, z.B. durch Trocknen unter Vakuum, entfernt werden.

Gemäss einem noch weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung werden pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung geschaffen, welche eine Verbindung der Formel (I), wie vorstehend definiert, zusammen mit wenigstens einem pharmazeutischen Träger oder Exzipienten umfassen.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäss der Erfindung können die Form beispielsweise von Tabletten oder Kapseln aufweisen, die durch übliche Mittel mit pharmazeutisch annehmbaren Exzipienten, wie Bindemitteln (z.B. vorgelatinierte Maisstärke, Polyvinyl-pyrrolidon oder Hydroxypropyl-methylcellulose), Füllstoffen (z.B. Stärke, Lactose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumphosphate), Gleitmitteln (z.B. Magnesiumstearat, hydrierte Pflanzenöle, Talk, Siliciumdioxid, Polyethylenglykole), Zerteilungsmitteln (z.B. Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglykolat) oder Netzmitteln (z.B. Natriumlaurylsulfat), hergestellt wurden. 20 mittel, z.B. Siliciumdioxid, können, falls erwünscht, ebenfalls verwendet werden. Die Tabletten können durch bekannte Methoden überzogen sein.

Flüssige Präparate zur oralen Verabreichung können die Form beispielsweise von Lösungen, Sirupen oder Suspensionen haben oder sie können als trockenes Produkt entweder zur Zubereitung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Vehikel vor der Verwendung zur Verabreichung als Flüssigkeit oder für die direkte Verabreichung und dann Nachspülen mit Wasser oder einer geeigneten anderen Flüssigkeit angeboten werden. Solche flüssigen Präparate können hergestellt werden durch übliche Mittel mit pharmazeutisch annehmbaren Zusätzen, wie Suspendiermitteln (z.B. Sorbitsirup, Methylcellulose oder hydrierten, essbaren Fetten und Ölen, wie hydriertem Rizinusöl), Emulgier- oder Verdickungsmitteln (z.B. Lecithin, Aluminiumstearate oder Akaziengummi), nicht-wässrigen Trägern (z.B. Mandelöl, fraktioniertes Kokosnussöl, ölige Ester oder Ethylalkohol), Konservierungsmitteln (z.B. Methyl- oder Butyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure) und geeigneten Aromastoffen und Süßmitteln. 30 teln.

Die Zusammensetzungen gemäss der Erfindung können zwischen 0,1 und 99% des aktiven Bestandteils enthalten, zweckmässig von 30 bis 95% für Tabletten und Kapseln und 3 bis 50% für flüssige Präparate. Zusammensetzungen in Einheitsdosierungsform können zweckmässig 50 bis 500 mg aktiven Bestandteil pro Dosierungseinheit enthalten. Die für die Humanbehandlung verwendeten Dosen liegen typisch im Bereich von 100 bis 3000 mg/Tag, z.B. 250 bis 2000 mg/Tag für Erwachsene und 125 bis 1000 mg/Tag für Kinder, 40 obgleich die genaue Dosis u.a. von der Häufigkeit der Verabreichung abhängen wird.

Gemäss einem noch weiteren Merkmal der vorliegenden Erfindung wird eine Methode zur Bekämpfung bakterieller Infektionen des menschlichen oder tierischen Körpers geschaffen, welche die orale Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I), wie vorstehend definiert, umfasst. 55

Die folgenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung. Alle Temperaturen sind in $^{\circ}\text{C}$ angegeben. Cefuroxim ist der anerkannte Name für (6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carbonsäure. Petrolether bezieht sich auf die Fraktionen, die zwischen 40° und 80°C siedend. 60

Wenn nicht anders angegeben, wurden die UV-Spektren in Ethanol, die IR-Spektren in Bromoform bestimmt, die optischen Drehungen wurden als 1%ige Lösung in Ethylacetat gemessen. Die PMR-Spektren wurden auf einem 60-MHz- oder 100-MHz-Spektrometer registriert, und die folgenden

Abkürzungen werden verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett.

Zwischenverbindung 1

1,1-Dimethylethoxyacetylchlorid

13,2 g 1,1-Dimethylethoxyessigsäure wurden in 100 ml 1N wässriger methanolischer Natriumhydroxidlösung gelöst. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und zur Trockene eingedampft, wobei das Wasser mit Toluol (2 × 100 ml) azeotrop entfernt wurde. Das entstandene Natriumsalz wurde über Phosphorpentoxid unter Vakuum über Nacht getrocknet. 300 ml wasserfreier Ether und 0,2 ml N,N-Dimethylformamid wurden zugesetzt, und eine Lösung von 8,5 ml wiederdestilliertem Oxalylchlorid in 50 ml wasserfreiem Ether wurde tropfenweise während 30 min zugegeben, wobei das Lösungsmittel leicht zum Sieden unter Rückfluss kam. Die Mischung wurde 5 h gerührt, filtriert, auf einem Rotationsverdampfer eingeeengt und ergab 13,5 g einer Flüssigkeit, welche unter vermindertem Druck destilliert wurde und 3,24 g Titelsäurechlorid, Kp. 58 bis 60°/22 mm Hg, ergab.

Zwischenverbindung 2

Ethoxyacetyl bromid

Zu einer Lösung von 20,82 g Ethoxyessigsäure in 100 ml wasserfreiem Petrolether, die auf 0° gekühlt war, wurden 22,19 g Phosphortribromid tropfenweise zugesetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und die Lösung 3 h gerührt. Die Schichten wurden dann getrennt, und die untere Schicht wurde mehrmals mit Petrolether extrahiert. Die Petrolether-Lösungen wurden vereinigt, das Lösungsmittel wurde eingedampft und die erhaltene Flüssigkeit unter vermindertem Druck destilliert und ergab 29,4 g Titelsäurebromid, Kp. 72°/54 mm Hg.

Zwischenverbindung 3

2-Methoxy-2-methylpropansäure-ethenylester

Eine Mischung von 5,9 g 2-Methoxy-2-methylpropansäure, 5 ml Vinylacetat, 172 mg Quecksilberacetat, 27 mg Palladiumacetat und 225 mg Kaliumhydroxid wurde 4 h unter Stickstoff bei ca. 50° gerührt. Es wurde mehr Vinylacetat (10 ml) zugesetzt und die Reaktion während weiterer 18½ h fortschreiten gelassen. Die Mischung wurde auf 2° gekühlt und mit 45 ml N wässrigem Natriumhydroxid versetzt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 20 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und auf einem Rotationsverdampfer eingeeengt und ergaben 4,44 g einer gelben Flüssigkeit, welche unter vermindertem Druck destilliert wurde und 2,52 g des Titelethenylesters ergab, Kp. 43–45°/ca. 20 mm Hg.

Zwischenverbindung 4

[Neue Verbindungen der Formel (III)]

(a) 2-Methoxy-2-methylpropansäure-chlormethylester

2,36 g 2-Methoxy-2-methylpropansäure und 1,38 g gepulvertes Kaliumcarbonat wurden 17 h in 50 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gerührt. 7,06 g Chlorjodmethan wurden zugesetzt und das Gemisch während weiterer 2½ h gerührt. Es wurde in 200 ml Wasser gegossen und die wässrige Lösung mit 2 × 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 3 × 60 ml 2N Salzsäure, 50 ml Wasser, 70 ml gesättigtem, wässrigem Natriumbicarbonat, 2 × 60 ml Wasser und 50 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde eingedampft und ergab 1,4 g eines Öls. PMR zeigte an, dass es sich um ein ungefähres 2:3-Gemisch des Chlormethylesters und Di-(2-methoxy-2-methylpropionyloxy)-methan handelte; τ (CDCl_3) 4,12 [s, $(-\text{CO}_2)_2\text{CH}_2$], 4,23 (s, CH_2Cl), 6,72 (s, OCH_3) und 8,56 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; $\nu(\text{CHBr}_3)$ 1760 cm^{-1} (Ester C=O).

loxy)-methan handelte; τ (CDCl_3) 4,12 [s, $(-\text{CO}_2)_2\text{CH}_2$], 4,23 (s, CH_2Cl), 6,72 (s, OCH_3) und 8,56 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; $\nu(\text{CHBr}_3)$ 1760 cm^{-1} (Ester C=O).

5 (b) 2-Methoxy-2-methylpropansäure-jodmethylester

Eine Lösung von 1,36 g rohem 2-Methoxy-2-methylpropansäure-chlormethylester und 4,5 g Natriumjodid in Aceton wurde 50 min unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand zwischen 20 ml 20%iger wässriger Natrium-metabisulfit-Lösung und 3 × 50 ml Ether verteilt. Die organischen Schichten wurden vereinigt, mit 20 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft und ergaben 1,56 g eines Öls. PMR zeigte, dass es sich um ein ungefähres 2:3-Gemisch des Jodmethylesters und Di-(2-methoxy-2-methylpropionyloxy)-methan handelte; τ (CDCl_3) 4,02 (s, CH_2J), 4,12 [s, $(-\text{CO}_2)_2\text{CH}_2$], 6,70 (s, CH_3O), 8,55 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ in dem Jodmethylester] und 8,56 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ in dem Acylal]; $\nu_{\text{max}}(\text{CHBr}_3)$ 1750 cm^{-1} (Ester C=O).

Zwischenverbindung 5

[Neue Verbindung der Formel (III)]

(R und S)-Ethoxyessigsäure-1-bromethylester

Zu einer Lösung von 24,3 g Ethoxyacetyl bromid in 60 ml wasserfreiem Dichlormethan, enthaltend 100 mg Zinkchlorid, die unter trockenem Stickstoff bei –5° gerührt wird, wurde eine Lösung von 12,3 ml Acetaldehyd in 20 ml Dichlormethan tropfenweise während 20 min gegeben. Die Lösung wurde 45 min bei –5° gerührt und dann auf 10° erwärmen gelassen. 100 ml kaltes Dichlormethan wurden zugesetzt, und die Lösung wurde durch neutrales Aluminiumoxid filtriert und unter vermindertem Druck ohne Erhitzen des Kolbens eingedampft und ergab 19,7 g des Bromethylesters als braunes Öl; τ (CDCl_3) 3,26 (t, J = 6 Hz, CHBr), 5,90 (s, CH_2), 6,40 (q, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 8,01 (d, J = 6 Hz, CHCH_3), 8,76 (t, J = 7 Hz, OCH_2CH_3).

Zwischenverbindung 6

[Neue Verbindung der Formel (III)]

(R und S)-Ethoxyessigsäure-1-brom-2-methylpropylester

Zu einer Lösung von 3,0 g Ethoxyacetyl bromid in 15 ml wasserfreiem Dichlormethan, enthaltend 50 mg Zinkchlorid, die unter trockenem Stickstoff bei –4° gerührt wurde, wurde eine Lösung von 2,45 ml wiederdestilliertem 2-Methylpropanal in 5 ml Dichlormethan tropfenweise während 10 min gegeben. Die Lösung wurde 1 h bei –4° gerührt und dann auf 10° erwärmen gelassen. Die Lösung wurde durch neutrales Siliciumdioxid gel filtriert und unter vermindertem Druck ohne Erhitzen eingeeengt und ergab 3,42 g des Esters als dunkles Öl; τ (CDCl_3) 3,45 (d, J = 5 Hz, CHBr), 6,40 (q, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 7,9 [m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 8,76 (t, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 8,95 [d, J = 6 Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

Zwischenverbindung 7

[Neue Verbindung der Formel (III)]

(R und S)-2-Methoxy-2-methylpropansäure-1-bromethylester

Bromwasserstoff wurde in 3,03 g 2-Methoxy-2-methylpropansäure-ethenylester, der in einem Eis/IMS-Bad gekühlt wurde, während 7 min eingeblasen. Überschüssiger Bromwasserstoff wurde mit Stickstoff ausgetrieben und das Produkt unter Wasserstrahl-Pumpendruck (ca. 20 mm Hg) destilliert und ergab 2,86 g des Titel-1-bromethylesters, Kp. 86–88°.

Zwischenverbindung 8

[Neue Verbindung der Formel (III)]

2-Methoxypropansäure-1-bromethylester

Ein langsamer Strom von Bromwasserstoff wurde auf eine eisgekühlte Lösung von 2,9 g 2-Methoxypropansäureethe-

nylester in 15 ml Chloroform während 10 min geleitet. Überschüssiger Bromwasserstoff wurde in einem Stickstoffstrom entfernt und die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft und ergab 4,05 g des Titel-1-bromethylesters; τ (CDCl_3) 3,21 (q, $J = 6$ Hz, CHBr), 6,08 (q, $J = 7$ Hz, $\text{CH}-\text{OCH}_3$), 6,58 (s, CH_3), 7,97 (d, $J = 6$ Hz, CH_3CHBr) und 8,60 (d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3-\text{CH OCH}_3$).

Zwischenverbindung 9

[Neue Verbindung der Formel (III)]

(R und S)-1,1-Dimethylethoxyessigsäure-1-chlorethylester

Zu einer Lösung von 3,33 g 1,1-Dimethylethoxyacetylchlorid in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan, die 120 mg Zinkchlorid enthielt und unter Stickstoff in einem Eis/IMS-Bad gerührt wurde, wurde eine Lösung von 1,5 ml Acetaldehyd in 10 ml Dichlormethan während 5 min gegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung 5½ h gerührt. Die Lösung wurde durch 2,5 g neutrales Aluminiumoxid filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft und ergab 3,13 g des Titel-1-chlorethylesters als Flüssigkeit; ν_{max} (CS_2) 1765 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); τ (CDCl_3) 3,42 (q, $J = 5$ Hz, CHCl), 5,95 (s, CH_2), 8,39 (d, $J = 5$ Hz, CH_3CH) und 8,74 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

Zwischenverbindung 10

(6R,7R)-7-(2-Thienylacetamido)-3-(trichloracetylcarbamoyloxymethyl)-ceph-3-em-carbonsäure

4,3 ml Trichloracetylisocyanat wurden rasch zu einer gerührten Suspension von 10,62 g (6R,7R)-3-Hydroxymethyl-7-(2-thienylacetamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure von 6° in 70 ml Ethylacetat gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 40 min bei 5° gerührt. Petrolether wurde tropfenweise während 15 min zugegeben. Das Gemisch wurde 30 min gerührt, filtriert und der Feststoff mit Petrolether gewaschen und getrocknet und ergab 16,48 g Titelverbindung als Feststoff; $[\alpha]_D^{25} = +73^\circ$ ($c = 1,2$ in Me_2SO).

Zwischenverbindung 11

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-7-(2-thienylacetamido)-3-(trichloracetylcarbamoyloxymethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 8,075 g Zwischenverbindung 10 in 75 ml Dimethylformamid wurde 50 min mit 1,035 g gepulvertem Kaliumcarbonat bei 20° gerührt. Die Lösung wurde gekühlt und bei 4° gerührt und rasch mit 4,50 g Zwischenverbindung 7 behandelt. Sie wurde 1 h bei 4° gerührt, dann 2 h 35 min bei 22° und in 300 ml Ethylacetat und 100 ml 2M Salzsäure gegossen. Die wässrige Schicht wurde mit 3 × 50 ml Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit 100 ml 2M Salzsäure, 100 ml Wasser, 100 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 100 ml Wasser und 2 × 100 ml Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Schaum eingedampft. Dieser Schaum wurde in 40 ml Ethylacetat gelöst und der gebildete Niederschlag durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wurde unter Rühren zu 600 ml Petrolether gegeben und ergab 5,72 g Titelverbindung als Feststoff; $[\alpha]_D^{25} = +47^\circ$ ($c = 1,1$ in CHCl_3).

Zwischenverbindung 12

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-7-amino-3-(trichloracetylcarbamoyloxymethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat

1,30 ml Pyridin wurden zu einer gerührten Lösung von 3,34 g Phosphorpentachlorid in 40 ml Dichlormethan unter Stickstoff bei 3° gegeben. Die Temperatur stieg auf 8°. Das Gemisch wurde auf 4° gekühlt und mit 4,5 g Zwischenverbindung 11 während 5 min behandelt. Die Lösung wurde 1 h 20 min bei etwa 0 °C gerührt und unter Stickstoff zu einer

gerührten Lösung von 7 ml Methanol in 14 ml Dichlormethan bei -40° gegeben. Die entstandene Lösung wurde 30 min gerührt und erwärmte sich auf -5°, wenn 20 ml Wasser zugesetzt wurden. Diese Mischung wurde 1,5 h bei ca. -5° und dann 30 min bei 15° gerührt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit 2 × 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt und mit 50 ml gesättigtem Natriumbicarbonat, 50 ml Wasser und 50 ml Salzlösung gewaschen. Die Lösung wurde getrocknet, auf etwa 20 ml eingengt und zu 200 ml Petrolether gegeben. Der Niederschlag wurde gewaschen und getrocknet und ergab 3,00 g Titelverbindung als Feststoff; λ_{max} 258,5 nm (E1 111).

Zwischenverbindung 13

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxymethylceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 2,8 g Zwischenverbindung 12 in 40 ml Methanol wurde 2 h mit einer Lösung von 0,834 g Natriumformiat in 10 ml Wasser bei 20° gerührt. 0,3 g Natriumformiat wurden zugesetzt und die Lösung weitere 2,5 h bei 20° gerührt. Die Lösung wurde eingengt und in 100 ml Ethylacetat und 50 ml Natriumbicarbonatlösung gegossen. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert und die organischen Schichten wurden vereinigt und mit 100 ml Wasser und dann mit 100 ml Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft und ergaben ein Öl. Dieses Öl wurde in 20 ml Ethylacetat gelöst und die Lösung zu 200 ml Petrolether gegeben und ergab einen Niederschlag, der gewaschen und getrocknet wurde und 1,33 g Titelverbindung als Feststoff ergab; λ_{max} 257,5 nm (E1 136).

Zwischenverbindung 14

Kalium-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxymethyl-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 10,038 g (6R,7R)-7-[(Z)-2-(Fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxymethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure in 150 ml Ethanol wurde bei etwa 40° durch Filtrieren durch Kieselgur geklärt. Das Filtrat wurde tropfenweise mit einer 0,5 molaren Lösung von Kaliumacetat (52,6 ml) während 20 min behandelt. Die kristallisierende Mischung wurde während 1,5 h auf 4° gekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mit 3 × 40 ml Ethanol, dann mit 2 × 40 ml Ether gewaschen und bei etwa 1 mm Hg und 20° über Phosphor-pentoxid während 20 h getrocknet und ergab 11,11 g Titelverbindung; $[\alpha]_D^{25} = +65^\circ$ ($c = 1,2$ in H_2O).

Zwischenverbindung 15

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-hydroxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Suspension von 4,213 g Zwischenverbindung 14 in 200 ml Dimethylformamid wurde unter Stickstoff auf -4° gekühlt. 3,067 g Zwischenverbindung 7 wurden unter Rühren zugesetzt, und die Temperatur stieg kurz auf 6°. Das Gemisch wurde auf -5° gekühlt und 15 min bei -5° und dann weitere 70 min bei 0° gerührt. Diese Lösung der Titelverbindung wurde ohne Charakterisierung verwendet.

Zwischenverbindung 16

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-trichloracetylcarbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung der Zwischenverbindung 15 in Dimethylformamid (100 ml) wurde bei 0° unter Stickstoff mit 3,44 ml Trichloracetylisocyanat gerührt. Die Temperatur stieg auf 10°. Das Gemisch wurde 5 min auf 5° gekühlt und in eine gerührte Mischung von 200 ml Eis, 40 ml 2M Salzsäure und

200 ml Ethylacetat gegossen. Die wässrige Schicht wurde mit weiterem Ethylacetat (200 ml) extrahiert, und die organischen Schichten wurden vereinigt und mit 2 × 100 ml 2M Salzsäure, 3 × 100 ml Wasser (jedoch noch sauer) und 2 × 100 ml Salzlösung (noch sauer) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet, auf etwa 30 ml eingengt und zu 400 ml Petroläther gegeben und ergab 2,373 g der Titelverbindung als Feststoff. Ein Teil (1,50 g) wurde durch Auflösen in Ethylacetat gereinigt, auf –20° gekühlt, filtriert und gewaschen. Die Filtrate wurden vereinigt, mit 50 ml Ethylacetat verdünnt, mit 30 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 2 × 30 ml Wasser, 30 ml Salzlösung gewaschen und getrocknet. Die Lösung wurde auf etwa 15 ml eingengt und zu 300 ml Petroläther gegeben und ergab die Titelverbindung; $\lambda_{\max}$ 275 nm (E| 307).

Zwischenverbindung 17

Kalium-(4R,6R,7R)-3-hydroxymethyl-7-(2-thienylacetamido)-ceph-2-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 5,064 g (4R,6R,7R)-3-Hydroxymethyl-7-(2-thienylacetamido)-ceph-2-em-4-carbonsäure in 150 ml Ethanol von ca. 40° wurde filtriert und tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 1,417 g Kaliumacetat in 10 ml Ethanol behandelt. Ein Feststoff kristallisierte aus, und die Mischung wurde 2 h bei 20° gerührt und filtriert. Der Feststoff wurde gewaschen und getrocknet und ergab 4,927 g Titelverbindung, Fp. 222 bis 240° (Zers.).

Zwischenverbindung 18

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(E)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 8,528 g des 1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethylesters von Cefuroxim in 250 ml Toluol wurde 24 h mit 12,5 g 2-Mercaptobenzothiazol unter Rückfluss gerührt. Sie wurde auf 22° abgekühlt und 24 h stehengelassen und ergab Kristalle, welche abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde eingedampft und ergab 6,10 g eines Schaums. Ein Teil (6,0 g) dieses Schaums wurde an einer Säule von Kieselgel 60 (70–230 mesh; 600 g) in Ethylacetat-Dichlormethan (1:4) aufbereitet, chromatographiert. Die Säule wurde mit Dichlormethan, das steigende Mengen Ethylacetat enthielt, eluiert und ergab Fraktionen, welche vereinigt und zu einem Öl eingedampft wurden. Das Öl wurde in 25 ml Ethylacetat gelöst, welches zu 400 ml Petroläther gegeben wurde und 2,594 g der Titelverbindung als Feststoff ergab; $v_{\max}$ 276 nm (E| 293).

Zwischenverbindung 19

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(4R,6R,7R)-7-(2-thienylacetamido)-3-(trichloracetylcarbamoylmethyl)-ceph-2-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 4,00 g Zwischenverbindung 17 in 200 ml Dimethylformamid wurde auf 0° unter Rühren und Stickstoff gekühlt. 2,98 g Zwischenverbindung 7 wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde zwischen 0 und 6° während 1,65 h gerührt. Die Mischung wurde auf –4° gekühlt und mit 1,5 ml Trichloracetylisocyanat zwischen –4° und 1° behandelt. Die Mischung wurde 15 min bei –4° und dann 1 h bei 8° gerührt. Die Mischung wurde in 400 ml Ethylacetat und 200 ml 2M Salzsäure gegossen. Die wässrige Schicht wurde mit 2 × 150 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt und mit 150 ml 2M Salzsäure, 200 ml Wasser, 2 × 150 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 2 × 150 ml Salzlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, auf etwa 25 ml eingengt und filtriert. Das Filtrat wurde zu 400 ml Isopropylether gegeben und ergab 2,015 g Titelverbindung als Feststoff; $[\alpha]_D^{25} = +208^\circ$ (c = 1,2 in CHCl₃).

Zwischenverbindung 20

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(4R,6R,7R)-7-amino-3-(trichloracetylcarbamoylmethyl)-ceph-2-em-4-carboxylat

0,56 ml Pyridin wurden zu einer Lösung von 1,44 g Phosphorpentachlorid in 20 ml Dichlormethan von 4° unter Stickstoff bei etwa 4° gegeben. 1,90 g Zwischenverbindung 17 wurden zu der Suspension während 5 min zugesetzt. Die Lösung wurde 15 min bei etwa 0° und dann bei –5° gerührt und erwärmte sich auf 10° während 2 h. Das Gemisch wurde dann auf –5° gekühlt und unter Stickstoff zu einer Lösung von 3,5 ml Methanol in 7 ml Dichlormethan bei –40° bis –20° gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei –5° gerührt. 10 ml Wasser wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde 1,5 h bei –5 bis –3° gerührt. Die Mischung wurde auf 15° erwärmt und die wässrige Schicht abgetrennt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, mit 25 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 25 ml Wasser und 25 ml Salzlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, auf etwa 10 ml eingengt und zu 100 ml Isopropylether gegeben und ergab 0,795 g Titelverbindung als Feststoff; $\lambda_{\max}$ 251 nm (E| 122).

Zwischenverbindung 21

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(4R,6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxymethyl-ceph-2-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 0,700 g Zwischenverbindung 20 in 10 ml Methanol wurde 2 h bei 22° mit einer Lösung aus 0,208 g Natriumformiat in 3 ml Wasser gerührt. Weiteres Natriumformiat (69 mg, 1,0 mMol) wurde zugesetzt und die Lösung eine weitere Stunde bei 22° gerührt. Die Lösung wurde eingengt und das Produkt mit 25 ml Ethylacetat und 15 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung geschüttelt. Die wässrige Schicht wurde mit 2 × 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, mit 20 ml Wasser, dann mit 20 ml Salzlösung gewaschen, und die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingedampft. Das Öl wurde erneut bei etwa 1 mm Hg und 22° getrocknet und ergab 437 mg Titelverbindung als Schaum; $\lambda_{\max}$ 224,5 nm (E| 175), λ_{infl} 245 nm (E| 128); $\lambda_{\max}$ 290,5 nm (E| 20).

Zwischenverbindung 22

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(4R,6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-2-em-4-carboxylat

Ein Gemisch von 400 mg Zwischenverbindung 21 und 171 mg (Z)-2-(Fur-2-yl)-2-methoxyiminoessigsäure in 15 ml Dichlormethan wurde 1 h bei 22° mit 230 mg Dicyclohexylcarbodiimid gerührt. 2 Tropfen Essigsäure wurden zugesetzt und der Feststoff abfiltriert und gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und dann zwischen 50 ml Ethylacetat und 15 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische Schicht wurde mit 2 × 15 ml Wasser und 15 ml Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft und ergab 490 mg eines Öls. Dieses Produkt wurde an 2,5 g Siliciumdioxid adsorbiert und auf einer Säule von 50 g Siliciumdioxid, die in Dichlormethan-Ethylacetat (3:1) gebildet ist, chromatographiert. Durch Dichlormethan-Ethylacetat (3:1) wurde eine kleine Menge eines nichtpolaren Materials eluiert. Mit Dichlormethan-Ethylacetat (2:1) eluierte Fraktionen, welche vereinigt und eingedampft wurden, ergaben 22 mg Titelverbindung als Feststoff; $[\alpha]_D^{25} = +286^\circ$.

Zwischenverbindung 23

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(1S,6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-fur-2-yl]-2-methoxyiminoacetamidol-ceph-3-em-4-carboxylat-1-oxid

(i) Eine Lösung von 14 mg Zwischenverbindung 22 und m-Chlorperbenzoesäure (4,9 mg von 85%) in 2 ml Dichlormethan wurde 1 h bei 0° bis 4° gerührt. Die Lösung wurde eingedampft und der Feststoff mit Ether verrieben und ergab 8 mg Titelverbindung als Feststoff; $\nu_{\max}$ (Nujol) 3385, 3270 und 3200 (NH, NH₂), 1788 (β -Lactam), 1745 und 1730 (CO₂R), 1698 (möglicherweise OCONH₂), 1660 und 1530 cm⁻¹ (CONH).

(ii) Eine Lösung von Zwischenverbindung 22 (enthaltend etwa 25% des Δ^3 -Isomeren, 1,144 g) und m-Chlorperbenzoesäure (497 mg von 85%) in 30 ml Dichlormethan wurde 1 h bei 20° gerührt. Die Lösung wurde mit Natriumbicarbonatlösung, Wasser und Salzlösung gewaschen. Sie wurde mit Ethylacetat verdünnt, getrocknet und eingedampft und ergab 0,84 g Titelverbindung als Feststoff; $[\alpha]_D^{25} = +46^\circ$.

Zwischenverbindung 24

Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(fur-2-yl)-glyoxamidol]-ceph-3-em-4-carboxylat

4,28 g Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxymethyl-ceph-3-em-4-carboxylat-toluol-p-sulfonsäuresalz wurden in 200 ml Ethylacetat und 200 ml Natriumbicarbonatlösung gelöst. Die Ethylacetatschicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und auf 0° gekühlt. Zu dieser Lösung wurden Ethylacetatlösungen von 1,46 g Dicyclohexylcarbodiimid und 991 mg 2-Furylglyoxalsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei 0° gerührt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Verreiben des Rückstandes mit Ethanol ergab 3,53 g Titelverbindung, Fp. 169 bis 171°.

Zwischenverbindung 25

(6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-[(fur-2-yl)-glyoxamidol]-ceph-3-em-4-carbonsäure

5,5 ml Trifluoressigsäure wurden zu einer auf 0° gekühlten, gerührten Mischung aus 5,5 ml Anisol und 1,84 g Zwischenverbindung 24 gegeben. Nach 10 min wurde das Reaktionsgemisch in 100 ml wässriges Natriumbicarbonat und 100 ml Ethylacetat gegossen. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, mit 100 ml Ethylacetat gewaschen und unter Ethylacetat auf pH 2 angesäuert. Unlösliches Material wurde abfiltriert und mit dem Feststoff, der nach dem Waschen, Trocknen (MgSO₄) und Eindampfen der Ethylacetatschicht erhalten wurde, vereinigt. Das Produkt wurde aus Methanol kristallisiert und ergab 678 mg Titelverbindung; $[\alpha]_D^{25} = +64^\circ$ (c = 0,988 in wässrigem Natriumbicarbonat).

Zwischenverbindung 26

[Neue Verbindung der Formel (VII)]

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(fur-2-yl)-glyoxamidol]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von (6R,7R)-3-Carbamoyloxy-methyl-7-[(fur-2-yl)-glyoxamidol]-ceph-3-em-4-carbonsäure (3,00 g) in 30 ml Dimethylformamid wurde 1 h bei 22° unter Stickstoff mit 0,524 g Kaliumcarbonat gerührt. Die Lösung wurde auf ca. 0° gekühlt und 2,5 h mit 1,88 g Zwischenverbindung 7 bei 0 bis 4° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 200 ml Ethylacetat und 100 ml 2M Salzsäure gegossen und die wässrige Schicht abgetrennt und mit 2 x 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt und mit 50 ml 2M Salzsäure, 100 ml Wasser, 2 x 100 ml gesättigter Natrium-

bicarbonatlösung und Salzlösung gewaschen und die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde auf etwa 30 ml eingengt und zu 300 ml Petrolether gegeben und ergab 2,940 g Titelverbindung als Feststoff; $[\alpha]_D^{25} = +107^\circ$ (c = 0,94 in CHCl₃).

Zwischenverbindung 27

(6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-hydroxyiminoacetamidol]-ceph-3-em-4-carbonsäure

10 Eine Suspension von 3,00 g (Z)-2-(Fur-2-yl)-2-hydroxyiminoessigsäure in 100 ml Dichlormethan von 10° wurde mit 10 ml 2-Methoxypropen verrührt. Die gebildete Lösung wurde dann 15 min bei etwa 22° gerührt und zu einem Öl eingedampft. Dieses Öl wurde erneut in 100 ml Dichlormethan gelöst und 15 min bei 22° mit 5 ml Methoxypropen gerührt. Die Lösung wurde eingedampft und das Öl in 50 ml Dichlormethan gelöst und ergab eine Lösung der geschützten Säure.

1,85 ml Oxalylchlorid wurde unter Rühren zu einer Lösung von 1,9 ml Dimethylformamid in 40 ml Dichlormethan unter Stickstoff bei -20° gegeben. Das Gemisch wurde 20 10 min bei etwa 0° gerührt, dann auf -20° gekühlt und mit der Lösung der obigen geschützten Säure verrührt. Dieses Gemisch wurde 10 min bei etwa 0° gerührt, auf -20° abgekühlt und zu einer Lösung von 5,465 g (6R,7R)-7-Amino-3-carbamoyloxymethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure und 8 ml Triethylamin in 40 ml methyliertem Industriespirit und 12 ml Wasser bei etwa 0° gegeben. Das Gemisch wurde gerührt und erwärmte sich auf 22° während 25 min. Es wurde in 300 ml Dichlormethan und 50 ml Wasser gegossen und die wässrige Schicht mit 2 x 100 ml Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Schicht wurde etwa 2 h bei 22° und pH 8 stehengelassen. Der pH-Wert wurde mit 2M Salzsäure auf 1,5 eingestellt und das Gemisch mit 4 x 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt und mit 100 ml 2M Salzsäure, 100 ml Wasser und Salzlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft und ergab einen Schaum, der mit Ether verrieben wurde und 4,115 g Titelverbindung als Feststoff lieferte; $\lambda_{\max}$ 270,5 nm (E) 420).

Zwischenverbindung 28

[Neue Verbindung der Formel (IX)]

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-hydroxyiminoacetamidol]-ceph-3-em-4-carboxylat

45 Eine Lösung von 1,00 g Zwischenverbindung 27 in 20 ml Dimethylformamid wurde 1 h mit 168 mg Kaliumcarbonat bei 22° unter Stickstoff gerührt. Dieses Gemisch wurde dann 90 min bei 0 bis 4° mit 0,822 g Zwischenverbindung 7 verrührt und in 100 ml Ethylacetat und 50 ml 2M Salzsäure gegossen. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit 2 x 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt und mit 50 ml 2M Salzsäure, 100 ml Wasser, 3 x 30 ml gesättigtem Natriumbicarbonat und 50 ml Salzlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet auf etwa 15 ml eingengt und zu 200 ml Petrolether gegeben und ergab 0,617 g Titelverbindung als Feststoff; $[\alpha]_D^{25} = +38^\circ$ (c = 1,1).

Zwischenverbindung 29

Chlormethyl-(2-hydroxy-2-methyl)-propionat

5,20 g (2-Hydroxy-2-methyl)-propansäure wurden in 31 ml 40%igem wässrigen Tetra-n-butyl-ammoniumhydroxid gelöst, und die Lösung wurde mit 6 x 100 ml Toluol azeotrop 65 behandelt. Das entstandene Öl wurde unter Vakuum getrocknet und in 250 ml Chloroform gelöst. 17,65 g Jodchlormethan wurden zugesetzt, und die Lösung wurde 112 h bei 22° stehengelassen. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck

eingedampft und das entstandene Öl mit 3 × 50 ml Petrolether gerührt. Die verbleibenden Kristalle wurden mit 2 × 100 ml Ether verrieben. Die Etherlösungen wurden eingedampft und ergaben 2,41 g eines Öls, das mit 2 × 50 ml Petrolether ver-
rührt wurde. Der Petrolether wurde abgedampft und ergab 0,37 g des Chlormethylesters.

Zwischenverbindung 30

Jodmethyl-(2-hydroxy-2-methyl)-propionat

Eine Lösung von 1,0 g Zwischenverbindung 29 und 3 g Natriumjodid in 50 ml Aceton wurde 50 min unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand zwischen 2 × 50 ml wässriger 20%iger Natriummetabisulfitlösung und 2 × 50 ml Chloroform verteilt. Die organischen Schichten wurden vereinigt, mit 20 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhielt 0,89 g Titelverbindung als Öl; $\nu_{\max}$ 3540 (OH) und 1742 cm^{-1} (Ester C=O).

Zwischenverbindung 31

[Neue Verbindung der Formel (XI)]

(2-Hydroxy-2-methylpropionyloxy)-methyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamid]-ceph-3-em-4-carboxylat

1,697 g Cefuroxim und 276 mg gepulvertes Kaliumcarbonat wurden 1 h in 20 ml N,N-Dimethylformamid bei 22° gerührt, und die entstandene Lösung wurde in einem Eis/Salzbad auf -10° gekühlt. Eine Lösung von 0,8 g Zwischenverbindung 30 in 6 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wurde zugesetzt und die Lösung 45 min gerührt. 75 ml Wasser wurden zugesetzt und die Mischung mit 2 × 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden nacheinander mit jeweils 50 ml 2N Salzsäure (2 ×), Wasser, gesättigtem wässrigen Natriumbicarbonat, Wasser, 10%igem wässrigen Natriummetabisulfit, Wasser (2 ×) und gesättigter Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum auf etwa 10 ml eingedampft. Die Lösung wurde tropfenweise zu 100 ml gerührtem Petrolether gegeben und ergab einen Niederschlag, der abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet wurde und 0,788 g des Esters ergab, Fp. 133° (Mettler); $[\alpha]_D^{25} = +45^\circ$ ($c = 1,165$ in Dioxan).

Beispiel 1

1-(2-Methoxypropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamid]-ceph-3-em-4-carboxylat

Zu einer gerührten Lösung von 4,24 g Cefuroxim in 100 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid bei 20° wurden 0,69 g Kaliumcarbonat und anschliessend nach 10 min 2,11 g 2-Methoxypropionsäure-1-bromethylester gegeben. Das Gemisch wurde 2 h gerührt und dann in ein Gemisch von 100 ml Ethylacetat und 100 ml 2N Salzsäure gegossen. Die organische Phase wurde mit 100 ml 2N Salzsäure gewaschen, und die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 2 × 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, nacheinander mit 100 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung, 100 ml Wasser und 100 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft und ergaben 3,56 g eines Schaums. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an 110 g Silikagel und Eluieren mit einem 4:1-Gemisch von Dichlormethan und Aceton gereinigt. Geeignete Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und ergaben 2,85 g des Titelesters als weissen Schaum. PMR zeigt die Anwesenheit von etwa 20% des Δ^2 -Isomeren als Verunreinigung an.

Zu einer Lösung des Gemisches von Δ^2 - und Δ^3 -Isomeren

(4,91 g) (zwei ähnliche Ansätze wurden vereinigt) in 100 ml Dichlormethan, das gerührt und in Eis gekühlt wurde, wurden 1,8 g m-Chlorperoxybenzoesäure gegeben. 100 ml Dichlormethan wurden zu der entstandenen Suspension gegeben, um das Rühren zu erleichtern, und das Gemisch wurde 1,5 h gerührt. Weitere 100 ml Dichlormethan wurden zugesetzt, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Der feste Rückstand wurde mit Ether verrieben, abfiltriert, mit Ether gewaschen und unter Vakuum getrocknet und ergab 3,99 g β -Sulfoxid-Derivat der Titelverbindung als weissen Feststoff; $[\alpha]_D^{25} = +67^\circ$ ($c = 0,903$ in DMSO), $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 276,5 nm (E_1 307).

Zu einer Lösung von 3,768 g des Sulfoxids in 100 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid, die in Eis gekühlt wurde, wurden 4,39 g Kaliumjodid und 0,94 ml Acetylchlorid zugesetzt und das Gemisch 1 h bei 0° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen 100 ml Ethylacetat und 100 ml wässriger Natriummetabisulfitlösung verteilt, und die organische Schicht wurde mit 100 ml wässriger Natriummetabisulfitlösung gewaschen. Die vereinigten, wässrigen Phasen wurden mit 2 × 50 ml Ethylacetat extrahiert und die organischen Schichten vereinigt, nacheinander mit 100 ml 2N Salzsäure, 100 ml Wasser und 100 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft und ergaben 4,02 g eines gelben Feststoffs. Das Rohprodukt wurde in 20 ml Dichlormethan gelöst, unlösliches Material (ca. 400 mg) abfiltriert und das Filtrat an eine Säule von 110 g Silikagel 60 adsorbiert. Die Säule wurde mit einem 3:1-Gemisch von Dichlormethan und Aceton eluiert, und geeignete Fraktionen wurden vereinigt und unter Vakuum eingedampft und ergaben 2,99 g des Cefuroximesters als hellgelben Schaum; $[\alpha]_D^{25} = +35^\circ$ ($c = 1,445$ in Chloroform), form), $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 277 nm (E 344).

Die in Tabelle 1 angegebenen Verbindungen wurden in ähnlicher Weise mit den folgenden Ausnahmen hergestellt.

Beispiel 3

Es wurde die zweifache Zahl der Moläquivalente von Kaliumjodid und Acetylchlorid verwendet. Das Endprodukt wurde nicht chromatographiert, sondern aus Dichlormethan und Petrolether gefällt. Es wurde Cefuroxim-natriumsalz anstelle von Cefuroxim und Kaliumcarbonat verwendet.

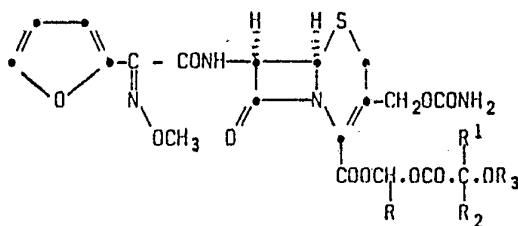
Beispiel 4

Das Gemisch von Δ^2 - und Δ^3 -Isomeren wurde nicht chromatographiert; beide und das Endprodukt wurden aus Ethylacetat durch Zugabe der Lösung zu Petrolether gefällt. Die Reduktionsreaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und 2N Salzsäure verteilt.

Beispiel 5

Cefuroxim-natriumsalz wurde anstelle von Cefuroxim und Kaliumcarbonat verwendet. Weder die Δ^2/Δ^3 -Mischung noch das Endprodukt wurde chromatographiert. Beide wurden aus Dichlormethan durch Zugabe der Lösung zu Petrolether gefällt. Die zweifache Zahl der Moläquivalente von Acetylchlorid und Kaliumjodid wurde bei der Reduktion des Sulfoxids verwendet.

Tabelle I



Bsp. Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	M (M ₂ CO ₃)	Moläquiv. des Alkylierungsmittels	Reaktion Zeit (h)	Reaktion Temp. (°C)
2	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	K	1.0	2	20°
3	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Na	1.8	16	22°
4 ^{1,2}	CH ₃	H	H	C(CH ₃) ₃	K	0.95	67	22°
5	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₂ CH ₃	Na	0.84	16	22°

¹ Gereinigt durch Chromatographie.

² Alkylierung mit einer Chlorverbindung.

Bsp. Nr.	$\lambda_{\max}$ (nm)		E _l		$\nu_{\max}$ (Nujol)		Ester Carbamat	
	>S=O (CHCl ₃)	>S (EtOH)	>S=O	>S	β -Lactam >S=O	>S	>S=O	>S
2	276.5 (EtOH)	277	307	344	1790	1788	1770 1730 1698	1754 1736
3	278	277.5	170	347	1785	1780	1770 1695	1780 1730
4	279	277.5	263	328	1790	1784	1735 1700	1754 1732
5*	279.5	277	262	338	1792	1780	1780 1730 1702	1780 1732

*Infrarot-Spektrum der End-Sulfidverbindung wurde unter Verwendung von Bromoform anstelle von Nujol erhalten.

Beispiel 6

(R und S)-(2-Methoxy-2-methyl-propionyloxy)-methyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat
1,697 g Cefuroxim und 276 mg gepulvertes Kaliumcarbonat wurden in 20 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid 1 h bei 22° gerührt, und die entstandene Lösung wurde in einem Eis/Salzbad auf -8° gekühlt. Eine Lösung von 1,52 g rohem 2-Methoxy-2-methylpropansäure-jodmethylester in 6 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wurde zugegeben und die Lösung 35 min gerührt. 75 ml Wasser wurden zugesetzt und das Gemisch wurde mit 2 x 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Schichten wurden nacheinander mit jeweils 50 ml 2N Salzsäure (3 x), Wasser, gesättigtem wässrigen Natriumbicarbonat, Wasser, 10%igem wässrigen Natriummetabisulfat, Wasser (2 x) und gesättigter Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum auf etwa 10 ml eingengt. Die Lösung wurde tropfenweise zu 100 ml gerührtem Petrolether zugesetzt und ergab einen Niederschlag, der abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet wurde und 1,532 g Titelester ergab; $\lambda_{\max}$ (Ethanol) 277 nm (E_l 323); $\nu_{\max}$ (CHBr₃) 3520 und 3400 (NH und NH₂), 1788 (β -Lactam C=O), 1735 (Ester- und Carbamat C=O) und 1685 und 1510 cm⁻¹ (Amid C=O).

Beispiel 7

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat
4,24 g Cefuroxim und 0,690 g gepulvertes Kaliumcarbonat wurden in 40 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gerührt, bis eine Lösung erhalten wurde. Die Lösung wurde auf -3° gekühlt, mit 2,50 g 2-Methoxy-2-methylpropansäure-1-bromethylester versetzt und die Lösung 1 h gerührt. Sie wurde dann zwischen 100 ml 2N Salzsäure und 200 ml und 100 ml Ethylacetat verteilt, und die vereinigten, organischen Schichten wurden nacheinander mit jeweils 100 ml 2N Salzsäure (2 x), Wasser, gesättigtem wässrigen Natriumbicarbonat, Wasser (2 x) und gesättigter Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck auf etwa 20 ml eingengt. Die Lösung wurde langsam zu 200 ml Petrolether gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und unter Vakuum getrocknet und ergab 2,20 g Titelester; $\lambda_{\max}$ (Ethanol) 277,5 nm (E_l 342); $\nu_{\max}$ (CHBr₃) 3520 und 3400 (NH und NH₂), 1788 (β -Lactam C=O), 1750 (Ester C=O), 1732 (α,β -ungesättigter Ester und Carbamat C=O) und 1688 und 1514 cm⁻¹ (Amid C=O).

Beispiel 8

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 1,085 g Zwischenverbindung 13 und 463 mg (Z)-2-(Fur-2-yl)-2-methoxyiminoessigsäure in Dichlormethan wurde 1 h bei 20° mit 632 mg Dicyclohexylcarbodiimid verrührt. Das Gemisch wurde mit 2 Tropfen Essigsäure behandelt, filtriert, eingedampft und zwischen 100 ml Ethylacetat und 30 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und dann mit Salzlösung gewaschen und getrocknet und eingedampft und ergab 1,74 g eines Schaums. Dieser Schaum wurde mit Dichlormethan verrührt, filtriert, eingengt und die Lösung auf eine Säule (4 cm Durchmesser × 14 cm) von 80 g Siliciumdioxid, das mit Dichlormethan-Ethylacetat (3:1) hergerichtet war, beladen. Die mit Dichlormethan-Ethylacetat (3:1) eluierten Fraktionen wurden verworfen. Die mit Dichlormethan-Ethylacetat (3:2) eluierten Fraktionen wurden eingengt und zu Petrolether gegeben und ergaben 191 mg Titelverbindung als Feststoff; $[\alpha]_D^{25} = +47^\circ$; $\lambda_{\max}$ 277 nm (E) 338).

Beispiel 9

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von Zwischenverbindung 15 (in 100 ml Dimethylformamid) wurde tropfenweise unter Rühren und unter Stickstoff mit 1,691 g Chlorsulfonylisocyanat behandelt und 20 min bei 0° gerührt. Die Lösung wurde dann auf eine gerührte Mischung von 200 g Eis, 200 ml 2M Salzsäure und 200 ml Ethylacetat gegossen und 30 min gerührt. Die zwei Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Schichten wurden mit 2 × 200 ml Wasser und 2 × 50 ml Salzlösung gewaschen, die Lösung wurde getrocknet und auf 30 ml eingengt. Dies wurde zu Petrolether gegeben und ergab 959 mg Titelverbindung als Feststoff; $\lambda_{\max}$ 275 nm (E) 383).

Die vereinigten, wässrigen Schichten von oben wurden 2 h bei 20° gerührt und ähnlich extrahiert und ausgefällt und ergaben eine ähnliche zweite Ausbeute von 373 mg. Die zwei Ausbeuten wurden vereinigt, und das meiste (1,198 g) wurde in Ethylacetat gelöst und die Lösung filtriert. Das Filtrat wurde an 12 g Silikagel adsorbiert und auf einer Säule (4 cm Durchm. × 10 cm) von 60 g Silikagel chromatographiert und Eluieren mit Dichlormethan/Ethylacetat (3:1), anschließend durch Dichlormethan/Ethylacetat (3:2) und die Fraktionen verworfen. Die Säule wurde dann mit Dichlormethan-Ethylacetat (1:1) eluiert, und die Fraktionen wurden vereinigt, eingengt und zu Petrolether gegeben und ergaben 300 mg Titelverbindung als Feststoff; $[\alpha]_D^{25} = +66^\circ$; $\lambda_{\max}$ 277 nm (E) 343).

Beispiel 10

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Methode (i)
Eine Lösung von 150 mg Natriumformiat in 2 ml Wasser wurde zu einer gerührten Lösung von 719 mg Zwischenverbindung 16 in 15 ml Methanol bei 20° gegeben. Nach 3,5 h wurden weitere 51 mg Natriumformiat zugesetzt. Die Lösung wurde eine weitere Stunde gerührt, eingedampft und zwischen 20 ml Natriumbicarbonat und 100 ml Ethylacetat verteilt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die organischen Schichten wurden vereinigt, mit 2 × 50 ml Wasser, 2 × 30 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet,

eingengt und zu Petrolether gegeben und ergaben 317 mg des Carbamats als Feststoff. Das meiste (302 mg) dieses Feststoffs wurde in Dichlormethan gelöst und auf einer Säule (2 cm Durchm. × 9 cm) von 15 g Siliciumdioxid chromatographiert. Die Säule wurde mit Dichlormethan-Ethylacetat (3:1) eluiert und die Fraktionen verworfen. Die Säule wurde dann mit Dichlormethan-Ethylacetat (3:2) eluiert, und die Fraktionen wurden vereinigt, eingengt und zu Petrolether gegeben und ergaben 86 mg Titelverbindung als Feststoff;

$[\alpha]_D^{25} = +95^\circ$; $\lambda_{\max}$ 277 nm (E) 332).

Methode (ii)

409 mg Zwischenverbindung 16 wurden an 4 g Siliciumdioxid adsorbiert und auf einer Säule (2,5 cm Durchmesser × 8 cm) von 20 g Siliciumdioxid in Dichlormethan-Ethylacetat (3:1) chromatographiert. Die Säule wurde mit Dichlormethan-Ethylacetat (3:1) eluiert und die Fraktionen verworfen. Dann folgte das Eluieren mit Dichlormethan-Ethylacetat (3:2), und die Fraktionen wurden vereinigt, eingengt und zu Petrolether gegeben und ergaben 68 mg Titelverbindung als Feststoff; $[\alpha]_D^{25} = +80^\circ$; $\lambda_{\max}$ 277 nm (E) 345).

Beispiel 11

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

(i) Durch Reduktion des Sulfoxids

Eine Lösung von 0,500 g Zwischenverbindung 23 in 15 ml Dimethylformamid wurde 15 min bei 0° mit 1,14 g Kaliumjodid verrührt. Sie wurde auf -15° gekühlt und mit 0,24 ml Acetylchlorid 15 min bei -15° und dann 10 min bei -5°C gerührt. Die Lösung wurde zu 10%igem wässrigen Natriummetabisulfit gegeben und ergab einen Niederschlag, der abfiltriert, gewaschen und getrocknet wurde und eine gummiartige Substanz ergab. Das wässrige Filtrat wurde mit 2 × 30 ml Ethylacetat extrahiert, das zur Auflösung der gummiartigen Substanz verwendet wurde. Die Ethylacetatlösung wurde mit 2 × 30 ml Wasser und dann mit 50 ml Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und auf etwa 5 ml eingengt. Diese Lösung wurde zu Petrolether gegeben und ergab 0,368 g Titelverbindung als Feststoff; $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$; $\lambda_{\max}$ 276 nm (E) 338).

(ii) Durch Isomerisieren

Eine Lösung von Zwischenverbindung 22 (enthaltend etwa 10% des Δ^3 -Isomeren; 112 mg) in 5 ml Ethylacetat wurde mit 0,15 ml Triethylamin 2 h bei 20° gerührt, bis die optische Drehung aufhörte zu fallen. Die Lösung wurde mit 2M Salzsäure, Wasser und Salzlösung gewaschen. Sie wurde getrocknet und eingengt und zu Petrolether zugesetzt und ergab 16 mg eines Feststoffs und ein Filtrat, das zu einer gummiartigen Substanz (105 mg) eingedampft wurde. Der Feststoff und das Gummi enthielten beide etwa 35% des Δ^3 -Isomeren durch HPLC. 1,445 g eines ähnlichen Gemisches wurden auf einer Säule (4,5 cm Durchm. × 14 cm) von 100 g Siliciumdioxid chromatographiert, wobei zuerst mit Dichlormethan-Ethylacetat (3:1) eluiert wurde. Durch Dichlormethan-Ethylacetat (2:1) eluierte eine Lösung, welche eingengt und zu Petrolether gegeben wurde und 118 mg Titelverbindung als Feststoff ergab; $[\alpha]_D^{25} = +103^\circ$; $\lambda_{\max}$ 277,5 nm (E) 333).

Beispiel 12

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Ein Gemisch von 500 mg Zwischenverbindung 26 und 93 mg Methoxyamin-hydrochlorid wurde in 10 ml Ethanol bei etwa 0° gerührt. Dimethylformamid wurde tropfenweise

zugegeben, bis eine klare Lösung erhalten wurde. 0,12 ml Pyridin wurden zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde 26 h bei 0 bis 4° gerührt. 93 mg Methoxyamin-hydrochlorid und 0,12 ml Pyridin wurden zugesetzt und das Reaktionsgemisch weitere 5 h bei 0 bis 4° und bei pH 5,3 gerührt. 93 mg Methoxyamin-hydrochlorid wurden zugesetzt und das pH auf 4,2 mit 2M Salzsäure eingestellt. Die Reaktionsmischung wurde weitere 19 h bei 0 bis 4° gerührt, dann zwischen 50 ml Ethylacetat und 50 ml 2M Salzsäure verteilt. Die wässrige Schicht wurde mit 2 x 30 ml Ethylacetat extrahiert, und die organischen Schichten wurden vereinigt, mit 50 ml Wasser, 30 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 50 ml Salzlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft und ergab ein Öl. Dieses Öl wurde in 5 ml Ethylacetat gelöst und die Lösung zu 50 ml Petrolether gegeben und ergab 270 mg Feststoff als Gemisch, das die Titelverbindung enthielt; $\lambda_{\max}$ 282 nm (Ei 282); $\nu_{\max}$ (Nujol) 3700 bis 3100 (NH₂NH), 1782 (β -Lactam), 1750 und 1730 (CO₂R und -CONH₂), 1663 und 1516 cm⁻¹ (CONH).

Beispiel 13

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 0,300 g Zwischenverbindung 28 in 10 ml Ethylacetat wurde 4 h bei 22° mit einer Lösung von überschüssigem Diazomethan in etwa 20 ml Ether verrührt. Die Lösung wurde auf etwa 0° gekühlt, mit überschüssiger Essigsäure verrührt, mit 30 ml Ethylacetat verdünnt und mit 30 ml Wasser, 30 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 30 ml Wasser und 30 ml Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde auf etwa 5 ml eingengt und zu 30 ml Petrolether gegeben und ergab 207 mg eines Feststoffs. Ein Teil (200 mg) dieses Feststoffs wurde an zwei Whatman 20 x 20 cm PK 6F Siliciumdioxid-Platten chromatographiert, welche mit Dichlormethan-Ethylacetat (3:2) entwickelt wurden. Die geeignete Bande wurde entfernt und mit Ethylacetat eluiert, das eingedampft wurde und die Titelverbindung als Schaum (19 mg) ergab. Dessen Spektralcharakteristika ähnelten denjenigen des Produkts von Beispiel 7.

Beispiel 14

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 101 mg Zwischenverbindung 18 in 120 ml Acetonitril wurde bei etwa 20° durch eine Hanau-Hochdruck-Z1-125-Watt-Quecksilberdampf Lampe durch Pyrexglas während 45 min bestrahlt. Die Lösung wurde eingedampft und das Gummi in 2 ml Ethylacetat gelöst, welches zu 40 ml Petrolether gegeben wurde und 71 mg Titelverbindung als Feststoff ergab; $\lambda_{\max}$ 276 nm (Ei 293).

Beispiel 15

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Eine Lösung von 69,8 g Natriumjodid in 260 ml Aceton von 20° wurde mit 65,5 g Zwischenverbindung 7 behandelt. Das Gemisch wurde 20 min bei 20° gerührt und dann mit 460 ml Petrolether (Kp. 60–80°) und einer Lösung aus 13,1 g Natriumbicarbonat und 100 g Natriumchlorid in 660 ml Wasser versetzt. Die Schichten wurden getrennt. Die obere Schicht wurde mit einer Lösung von 13,1 g Natriumbicarbonat und 100 g Natriumchlorid in 660 ml Wasser gewaschen. Zwischenzeitlich wurden 100 g Cefuroxim-natriumsalz mit 520 ml N,N'-Dimethylacetamid gerührt. Die entstandene

Lösung wurde auf 0° gekühlt, dann mit der organischen Phase von Obigem behandelt, mit 50 ml N,N'-Dimethylacetamid eingewaschen und 1 h bei 5 bis 8° gerührt. Sie wurde dann mit einer Lösung von 5,6 g Natriumsulfit und 8,5 g Natriummetabisulfit in 380 ml Wasser behandelt. Das Gemisch wurde 90 min bei einem pH zwischen 6,5 und 5,3 gerührt. Die Schichten wurden getrennt, und die untere Phase wurde während 15 min zu 5700 ml gerührtem Wasser gegeben. Die entstandene Suspension wurde gerührt und während 60 min auf 12° gekühlt. Das Sammeln durch Filtrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum ergab 100,9 g Titelverbindung mit ähnlichen Spektralcharakteristika wie das Produkt von Beispiel 7.

15 Beispiel 16

(R und S)-1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Der 1-(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-ethylester von Cefuroxim wurde in 350 ml Methanol gelöst und mit 5 g Aktivkohle behandelt. Die Aktivkohle wurde durch Filtrieren durch Kieselgur entfernt und das Bett mit 50 ml Methanol gewaschen. Das vereinigte Filtrat und die Waschflüssigkeiten wurden zu 1000 ml Wasser gegeben, 20 min bei 20° gerührt, und dann wurde die entstandene Suspension auf 10° gekühlt. Filtrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum ergab 78,1 g Titlester als im wesentlichen reinen, amorphen Feststoff mit ähnlichen Spektraleigenschaften wie das Produkt des Beispiels 7.

30

Beispiel 17

(2-Methoxy-2-methylpropionyloxy)-methyl-(6R,7R)-7-carbamoyloxymethyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminocetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

35

Eine Lösung von 81 mg Zwischenverbindung 31 in 10 ml Dichlormethan wurde bei etwa 20° mit einer Lösung von Diazomethan (Überschuss) in 10 ml Ether verrührt. 1 Tropfen Bortrifluorid-etherat und dann weitere 10 ml Diazomethanlösung wurden zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 h bei 20° gerührt und dann mit 1 ml Essigsäure, Ethylacetat und Wasser verrührt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, dreimal mit Wasser und zweimal mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem Gummi eingedampft. Dieses Gummi wurde in 2 ml Ethylacetat gelöst, welches zu 40 ml Petrolether gegeben wurde und 34 mg Titelverbindung als Feststoff ergab; $\lambda_{\max}$ 276 nm (Ei 354). IR- und NMR-Spektren stimmen mit denen des Produkts von Beispiel 7 überein.

50

Pharmazeutische Beispiele

Beispiel A	mg/Tablette
Cefuroxim-1-(2-methoxy-2-methyl-propionyl-oxy)-ethylester äquivalent 250 mg Cefuroxim	334
mikrokristalline Cellulose	31
Natriumcarboxymethylcellulose	40
Natriumlaurylsulfat	10
hydriertes Pflanzenöl	2
Siliciumdioxid	3
Polyvinylpyrrolidon	5
Tablette	425 mg

65

Der Cefuroximester wurde durch ein 100-mesh-Screen-Sieb gesiebt. Er wurde dann mit der mikrokristallinen Cellulose, Siliciumdioxid, Natriumlaurylsulfat und der Hälfte der Natriumcarboxymethylcellulose vermischt. Eine wässrige

Lösung des Polyvinylpyrrolidons (1,5% Gew./Vol.) wurde hergestellt. Diese Lösung wurde dann zu dem Pulvergemisch in einem Mischer zugesetzt. Es war notwendig, ein weiteres Volumen Wasser (0,14% des PVP-Lösung) zur Granulierung zuzusetzen. Das Granulat wurde dann durch ein 20-mesh-Sieb passiert. Die Körnchen wurden dann bei 35 bis 40 °C in einem Ofen getrocknet. Die trockenen Körnchen wurden dann mit den restlichen Exzipienten vermischt, die vorher durch ein 36-mesh-Sieb geschickt worden waren. Das Material wurde auf einer F-Maschine mit kapselförmigen Stempeln gepresst.

Beispiel B	mg/Tablette
Cefuroxim-1-(2-methoxy-2-methylpropionyl-oxy)-ethylester äquivalent 250 mg Cefuroxim	334
Natriumcarboxymethylcellulose	43
Natriumlaurylsulfat	5
hydriertes Pflanzenöl	5
mikrokristalline Cellulose	36,9375
Siliciumdioxid	1,0625
Tablette	425 mg

Der Cefuroximester wurde durch ein 100-mesh-Sieb gesiebt. Er wurde dann mit der Natriumcarboxymethylcellulose, Natriumlaurylsulfat, hydriertem Pflanzenöl und mikrokristalliner Cellulose vermischt. Das Siliciumdioxid wurde durch ein 60-mesh-Sieb zusammen mit etwas von der Mischung gesiebt. Dieses wurde in einen Würfelmischer mit dem Rest der Mischung gegeben und das Mischen während weiterer 10 min fortgesetzt. Das Material wurde auf einer F-Maschine mit 7/16 abgeschrägten Kanten-Tablettenstempel gepresst.

Beispiel C	mg/Kapsel
Cefuroxim-1-(2-methoxy-2-methylpropionyl-oxy)-ethylester äquiv. 250 mg Cefuroxim	335
mikrokristalline Cellulose	41,5
Natriumcarboxymethylcellulose	20
Natriumbicarbonat	22,7
wasserfreie Citronensäure	17,3
Natriumlaurylsulfat	10
hydriertes Pflanzenöl	1,5
Siliciumdioxid	2
Gesamtgewicht	450 mg

Der Cefuroximester wurde durch ein 100-mesh-Sieb gesiebt. Alle anderen Exzipienten mit Ausnahme des hydrierten Pflanzenöls und der wasserfreien Citronensäure wurden

zusammengemischt und dann durch ein 100-mesh-Sieb gegeben. Die Mischung und der Cefuroximester wurden dann mit der Citronensäure vermischt, die zuvor durch ein 60-mesh-Sieb geleitet wurde. Dieses Material wurde anschliessend durch einen Mikrozerstäuber, der mit einem 8-Zoll-Rad und einem Fischgrätensieb versehen war, geleitet. Die entstandene Mischung wurde dann durch ein 20-mesh-Sieb gegeben. Die erforderliche Menge an hydriertem Pflanzenöl wurde durch ein 20-mesh-Sieb gesiebt und mit der Mischung vermischt. Dieses Material wurde in Hartgelatine kapseln Grösse 0 auf einer Zanasi LZ64-Maschine eingefüllt.

Beispiel D	mgh/Dosis
Cefuroxim-1-(2-methoxy-2-methyl)-propionyl-oxyethyl-ester äquiv. 125 mg Cefuroxim	167,7
Natriumcarboxymethylcellulose	40
Puderzucker	3000
Aroma	5,0-70,0

Der Cefuroximester wurde durch ein 100-mesh-Sieb gesiebt und der Puderzucker durch ein 30-mesh-Sieb. Der Cefuroximester wurde dann mit der Natriumcarboxymethylcellulose und dem Puderzucker vermischt. Die Pulvermischung wurde dann unter Verwendung einer wässrigen Lösung von 0,08% Natriumlaurylsulfat granuliert und das Aroma zugesetzt.

Beispiel E	mg/Dosis
Cefuroxim-(2-methoxy-2-methyl)-propionyl-oxy-methylester äquiv. 250 mg Cefuroxim	327
Natriumstärke-glykolat	6
mikrokristalline Cellulose	65
Magnesiumstearat	2
Tablettengewicht	400 mg

Das Magnesiumstearat wurde mit dem Cefuroximester vermischt und Tablettenkugeln durch direktes Verpressen hergestellt. Diese werden durch 12-mesh-, 16-mesh- und 20-mesh-Siebe nacheinander zerbrochen. Dann wurden die Körnchen mit dem Natriumstärkeglykolat und der mikrokristallinen Cellulose vermischt. Das Pressen erfolgte auf geeigneten Stempeln auf einer automatischen Tablettierpresse. Die Tabletten können mit einem dünnen Polymerüberzug überzogen werden, der durch übliche Filmüberzugstechniken aufgebracht wird. Ein Pigment kann in dem Filmüberzug enthalten sein.