



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.²: C 07 D 501/36

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

PATENTSCHRIFT A5

11



616 685

21 Gesuchsnummer: 8421/78

62 Teilgesuch von: 9277/74

22 Anmeldungsdatum: 05.07.1974

24 Patent erteilt: 15.04.1980

45 Patentschrift
veröffentlicht: 15.04.1980

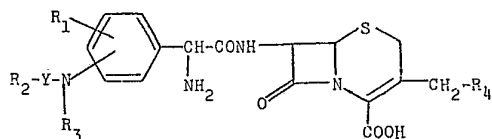
73 Inhaber:
Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka (JP)

72 Erfinder:
Kunihiko Tanaka, Toyonaka-shi/Osaka-fu (JP)
Yoshiharu Nakai, Otsu-shi/Shiga-ken (JP)
Teiji Kishimoto, Kawanishi-shi/Hyogo-ken (JP)
Keiji Takai, Nara-shi/Nara-ken (JP)
Takashi Kamiya, Suita-shi/Osaka-fu (JP)
Yoshihisa Saito, Takarazuka-shi/Hyogo-ken (JP)
Tsutomu Teraji, Toyonaka-shi/Osaka-fu (JP)

74 Vertreter:
A. Braun, Basel

54 Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Cephalosporinreihe.

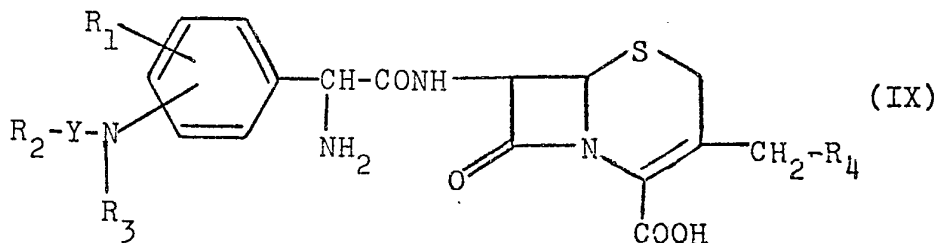
57 Verbindungen der Formel:



worin R_4 eine heterocyclisch substituierte Thiogruppe bedeutet (Legende der Symbole R_1 , R_2 , R_3 und Y siehe Anspruch 1), werden durch Umsetzung einer entsprechenden, aber in 3-Stellung eine Alkanoyloxymethylgruppe tragenden Cephemcarbonsäure mit einem Thiol R_4 -H erhalten. Die Verbindungen und ihre Salze haben eine ausgeprägte und lang anhaltende antimikrobielle Wirkung; sie können zur Behandlung von Infektionen verwendet werden.

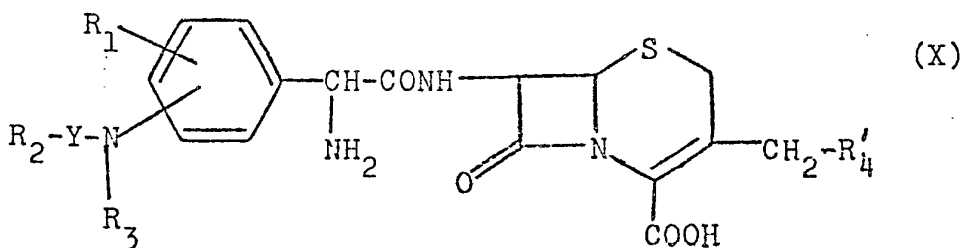
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel:



worin R₁ Wasserstoff oder Hydroxyl bedeutet, R₂ Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt, R₃ Wasserstoff oder Alkylsulfonil mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, R₄ eine heterocyclisch substituierte Thiogruppe, deren heterocyclische Gruppe durch Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert

sein kann, darstellt und Y -SO₂-, -NHSO₂-, -NHCO- oder -NHCS- bedeutet, wobei R₃ immer Wasserstoff ist, wenn Y -MHSO₂-, NHCO- oder -NHCS- darstellt, sowie deren Salze und Ester an der Carboxylgruppe, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



worin R₁, R₂, R₃ und Y die obigen Bedeutungen haben und R₄ Alkanoyloxy mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, deren α-Aminogruppe in geschützter Form vorliegen kann, oder ihre Salze und Ester an der Carboxylgruppe mit einer Thiolverbindung der Formel:



worin R₄ die obige Bedeutung hat, oder einem Alkalimetallsalz derselben umgesetzt und anschliessend die Schutzgruppe, die im erhaltenen Produkt vorhanden sein kann, eliminiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ und R₃ Wasserstoff bedeuten, R₄ durch Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiertes Thiadiazolylthio darstellt und Y -SO₂- bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ Methyl bedeutet und R₄ 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio darstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

30 dass man erhaltene Carbonsäuren durch Umsetzung mit einer pharmazeutisch verträglichen anorganischen oder organischen Base in entsprechende Salze überführt.

35

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von neuen Cephalosporinantibiotica.

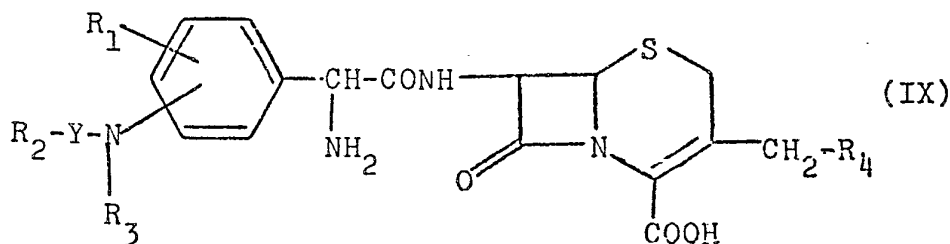
Im folgenden werden unter «Niederalkylgruppen» solche mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, verstanden.

40

Es ist bereits eine grosse Anzahl von Cephalosporinverbindungen hergestellt worden. Darunter werden jedoch nur einige wenige praktisch verwendet und es besteht ein unaufhörlicher Bedarf nach neuen Cephalosporinantibiotica, die praktisch

45

verwendbar sind. Nach umfangreichen Untersuchungen wurde nun gefunden, dass Cephalosporinverbindungen der allgemeinen Formel:



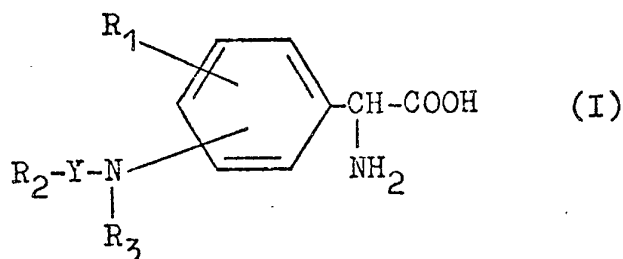
worin R₁ Wasserstoff oder Hydroxyl, R₂ C₁ = C₈-Alkyl (z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Pentyl), R₃ Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkylsulfonil (z.B. Methansulfonil, Äthansulfonil), R₄ eine heterocyclisch substituierte Thiogruppe, deren heterocyclische Gruppe durch Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und Y -SO₂-, -NHSO₂-, -NHCO- oder -NHCS- bedeuten, mit der Massgabe, dass R₃ Wasserstoff ist, wenn Y -NHSO₂-, -NHCO- oder -NHCS- darstellt, eine starke antimikrobielle Aktivität (Wirksamkeit) gegenüber den verschiedensten

Mikroorganismen, einschliesslich grampositiver und Gramnegativer Bakterien, aufweisen. Es ist insbesondere bemerkenswert, dass ihre antimikrobielle Wirksamkeit gegenüber einigen Arten von pathogenen Mikroorganismen höher ist als diejenige von Cephalexin, einem bekannten Cephalosporinantibiotikum. Es ist auch bemerkenswert, dass bei oraler Verabreichung an Säugetiere ihre antibiotische Wirksamkeit für einen langen Zeitraum auf einem hohen Niveau beibehalten wird. Sie eignen sich daher als oral verabreichbare, langwirkende Antibiotica.

60

65

Die Aminosäuren, die als Acylaminogruppen in der 7-Stellung des Cephalosporinkerns vorliegen, können durch folgende allgemeine Formel dargestellt werden:



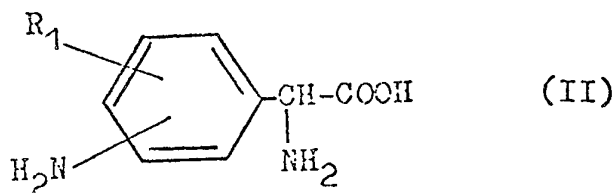
worin R₁, R₂, R₃ und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben. Wenn der Rest R₃ eine C₁-C₈-Alkansulfonylgruppe bedeutet, entspricht er einer Gruppe der Formel R₂-Y-.

Ziel der Erfindung ist es also, neue chemische Verbindungen der Cephalosporinreihe der zuvor gegebenen allgemeinen Formel und ihre funktionellen Derivate an der Carboxylgruppe zur Verfügung zu stellen.

In den Aminosäuren der obigen Formel I kann die α-Aminogruppe in geschützter Form vorliegen.

Beispiele einer geschützten Form der α-Aminogruppe sind Salze, Acylamide, Schiff'sche Basen u. dgl..

Die die Acylgruppen liefernden Aminosäuren der Formel I können nach verschiedenen Verfahren hergestellt werden; ein typisches geeignetes Verfahren umfasst die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel:



worin R₁, wie oben definiert ist, in einer freien oder geschützten Form an der Carboxylgruppe und/oder der α-Aminogruppe mit einem Acylierungsmittel der allgemeinen Formel



worin Z den Rest einer Säure bedeutet und R₂ und Y jeweils wie oben definiert sind.

Wenn die α-Aminogruppe geschützt ist, können darin 1 oder 2 Wasserstoffatome beispielsweise durch Acyl, wie substituiertes oder unsubstituiertes Benzoyloxycarbonyl (z.B. Benzoyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzoyloxycarbonyl, 4-Brombenzoyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzoyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzoyloxycarbonyl, 4-(Phenylazo)benzoyloxycarbonyl, 4-(4-Methoxyphenylazo)benzoyloxycarbonyl), substituiertes oder unsubstituiertes Alkoxycarbonyl oder Cycloalkoxycarbonyl (z.B. t-Butoxycarbonyl, t-Pentyloxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, 2-Pyridylmethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, 2,2,2-Tribromäthoxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, 3-Jodpropoxycarbonyl, 2-Furfuryloxycarbonyl, 1-Adamantylloxycarbonyl), (heterocyclisches Ring)oxycarbonyl (z.B. 8-Chinolyloxycarbonyl) oder substituiertes Alkanoyl (z.B. Trifluoracetyl); Trityl; Trialkylsilyl (z.B. Trimethylsilyl, Triäthylsilyl); substituiertes Phenylthio (z.B. 2-Nitrophenylthio, 2,4-Dinitrophenylthio) u. dgl. ersetzt sein. Die α-Aminogruppe kann auch in Form einer Schiff'schen Base geschützt sein und in einem solchen Falle sind die beiden Wasserstoffatome darin durch substituiertes Alkyliden (z.B. 2-Hydroxybenzyliden, 2-Hydroxy-5-chlorbenzyliden, 2-Hydroxy-1-naphthylmethyliden,

3-Hydroxy-4-pyridylmethyliden, 1-Methoxy-carbonyl-2-propyliden, 1-Äthoxycarbonyl-2-propyliden, 3-Äthoxycarbonyl-2-butyliden, 1-Acetyl-2-propyliden, 1-Propionyl-2-propyliden, 1-Benzoyl-2-propyliden, 1,3-Bis(äthoxycarbonyl)-2-propyliden, 1,3-Bis(äthoxycarbonyl)-2-propyliden, 1-(N-Methylcarbamoyl)-2-propyliden, 1-(N,N-Dimethylcarbamoyl)-2-propyliden, 1-[N-(2-Methoxyphenyl)carbamoyl]-2-propyliden, 1-[N-(4-Methoxyphenyl)carbamoyl]-2-propyliden, 1-(N-Phenylcarbamoyl)-2-propyliden, 2-Äthoxycarbonylcyclopentyliden, 2-Äthoxycarbonylcyclohexyliden, 2-Acetoxycyclohexyliden, 3,3-Dimethyl-5-oxocyclohexyliden) o. dgl. ersetzt.

Die α-Aminogruppe kann ausserdem in Form eines Säureadditionssalzes, beispielsweise in Form des Hydrochlorids, Hydrobromids, Hydrojodids o. dgl., geschützt sein.

Die Carboxylgruppe kann durch irgendeine übliche Schutzgruppe geschützt sein. Die besonders bevorzugte geschützte Form an der Carboxylgruppe ist ein Silylester, der durch Umsetzung mit einer Silylverbindung, wie Trialkylhalogensilan, Dialkylhalogensilan, Alkyltrihalogensilan, Hexaalkylcyclotrisilazan, Octaalkylcyclotetrasilazan, Trialkylsilylacetamid oder Bis(trialkylsilyl)acetamid hergestellt werden kann.

Ausserdem können die α-Aminogruppe und die Carboxylgruppe gleichzeitig beispielsweise mittels einer ein Chelat bildenden Metallverbindung geschützt sein. Beispiele für geeignete Metallverbindungen sind solche, die mit der α-Aminogruppe und der Carboxylgruppe eine Chelatbildung bilden können, wie z.B. organische und anorganische Kupfer-, Kobalt-, Nickel- und Magnesiumverbindungen. Geeignete Beispiele sind insbesondere Kupfer(II)chlorid, Kupfer(II)bromid, Kupfer(II)fluorid, Kupfernitrat, Kupfersulfat, Kupferborat, Kupferphosphat, Kupfercyanid, Kupferformiat, Kupferacetat, Kupferpropionat, Kupfercitrat, Kupfertartrat, Kupferbenzoat, Kupfersalicylat u. dgl..

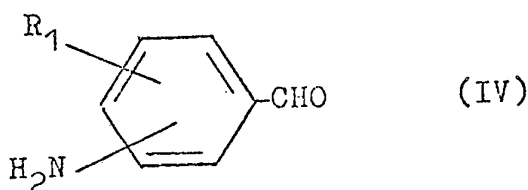
Das Acylierungsmittel der Formel III kann beispielsweise ein Säurehalogenid, z.B. ein Säurechlorid oder Säurebromid, ein Säureanhydrid, ein Säureester oder ein Säureazid sein.

Die Umsetzung wird in der Regel in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für geeignete inerte Lösungsmittel sind Aceton, Dioxan, Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Äthylenchlorid, Tetrahydrofuran, Äthylacetat, Dimethylformamid, Pyridin u. dgl.. Wenn das Lösungsmittel mit Wasser mischbar ist, kann es in Form einer Mischung mit Wasser verwendet werden. Bezüglich der Reaktionstemperatur besteht keine spezielle Beschränkung, in den meisten Fällen kann die Umsetzung jedoch unter Kühlung oder bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Wenn der Rest Y in der Aminosäure der Formel I -NHCO- oder -NHCS- bedeutet, kann als Acylierungsmittel anstelle der Verbindung der Formel III eine Verbindung der allgemeinen Formel verwendet werden:

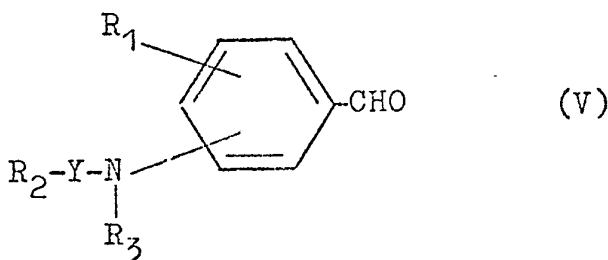


worin Y' Isocyanato oder Thioisocyanato bedeutet. Die Umsetzung kann auf ähnliche Weise wie bei Verwendung der Verbindung III durchgeführt werden.

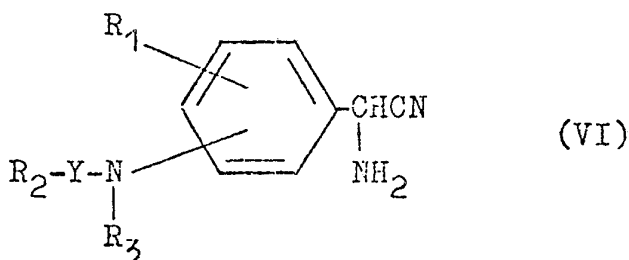
Ein anderes typisches Verfahren zur Herstellung der Aminosäure der Formel I umfasst (1) die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_1 wie oben definiert ist, mit dem Acylierungsmittel der Formel III oder III', (2) die Umsetzung des dabei erhaltenen Produkts der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 und Y jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Cyanwasserstoff in Gegenwart von Ammoniak und (3) Hydrolyse des dabei erhaltenen Produkts der Formel



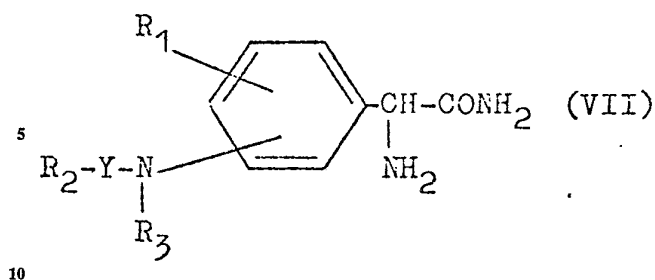
worin R_1 , R_2 , R_3 und Y wie oben definiert sind.

Die Umsetzung (1) kann leicht durchgeführt werden durch Behandeln der Verbindung der Formel IV mit dem Acylierungsmittel der Formel III oder III' in einem inerten Lösungsmittel (z.B. Wasser, Dioxan, Tetrahydrofuran, Äther), erforderlichenfalls in Gegenwart einer Base (z.B. Pyridin, Triäthylamin, Dimethylanilin). Die Ausgangsverbindung der Formel IV ist manchmal in polymerisierter Form im Handel erhältlich und sie kann als solche auf die gleiche Weise wie bei Verwendung ihrer monomeren Form der Umsetzung unterworfen werden.

Bei der Umsetzung (2) handelt es sich um die sogenannte «Strecker-Aminosäuresynthese» und sie kann auf an sich bekannte Weise durchgeführt werden. Sie kann beispielsweise durchgeführt werden durch Behandeln der Verbindung der Formel V mit einem Alkalimetallcyanid (z.B. Natriumcyanid, Kaliumcyanid) und einem Ammoniumhalogenid (z.B. Ammoniumchlorid, Ammoniumbromid) in wässrigem Ammoniak.

Die Hydrolyse (3) kann ebenfalls auf an sich bekannte Weise durchgeführt werden, beispielsweise durch Behandeln der Verbindung der Formel VI mit einer Säure (z.B. Chlorwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure) in einem wässrigen Medium. Wenn die Behandlung unter verhältnismässig strengen Bedingungen, beispielsweise unter Verwendung einer höheren Konzentration der Säure und/oder bei einer höheren Temperatur, durchgeführt wird, wird die Cyano- 60 gruppe in einer einzigen Stufe zu einer Carboxylgruppe hydrolysiert. Wenn andererseits die Behandlung unter verhältnismässig milden Bedingungen, beispielsweise unter Verwendung einer niedrigeren Konzentration der Säure und/oder bei einer niedrigeren Temperatur durchgeführt wird, wird die Cyano- 65 gruppe nur bis zu einer Carbamoylgruppe hydrolysiert, wobei als Hauptprodukt eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel erhalten wird

4



worin R_1 , R_2 , R_3 und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben. Im letzteren Falle kann die Carbamoylgruppe durch Behandlung unter verhältnismässig strengen Bedingungen, wie 15 oben angegeben, leicht zu einer Carboxylgruppe hydrolysiert werden. Dabei wird die Hydrolyse in zwei Stufen durchgeführt.

Die Schutzgruppe in der so hergestellten Aminosäure der Formel I kann, falls gewünscht, auf an sich bekannte Weise mit 20 oder ohne vorherige Isolierung oder Reinigung des Produkts eliminiert werden. Eines der typischen Eliminierungsverfahren für die Schutzgruppe an der α -Aminogruppe wird durchgeführt durch Behandlung mit einer Säure, wie sie in der Regel für Benzyloxycarbonyl, substituiertes oder unsubstituiertes 25 Benzyloxycarbonyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkoxycarbonyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aralkoxycarbonyl, Adamantylloxycarbonyl, Trityl, substituiertes Phenylthio, substituiertes Aralkylen, substituiertes Alkylen, substituiertes Cycloalkylen o. dgl. angewendet wird. Als Säure 30 können die verschiedensten Säuren verwendet werden, besonders bevorzugt wird eine solche verwendet, die unter vermindertem Druck leicht abdestilliert werden kann (z.B. Ameisensäure, Trifluoressigsäure). Die Eliminierung wird manchmal in einem inerten Lösungsmittel, in der Regel in einem mit 35 Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel oder in Wasser oder einer Mischung davon durchgeführt.

Ein anderes typisches Verfahren ist die katalytische Reduktion, wie sie üblicherweise auf substituiertes oder unsubstituiertes Benzyloxycarbonyl, 2-Pyridylmethoxycarbonyl u. dgl. 40 angewendet wird. Der am häufigsten verwendete Katalysator ist ein Palladiumkatalysator, es kann aber auch jeder andere Katalysator verwendet werden. Andere typische Verfahren umfassen die Behandlung mit Wasser, die auf Trifluoracetyl anwendbar ist, und die Behandlung mit einem Schwermetall 45 (z.B. Kupfer, Zink), die auf Halogenalkoxycarbonyl und 8-Chinolyloxycarbonyl anwendbar ist.

Wenn die α -Aminogruppe in Form eines Säureadditionssalzes geschützt ist, kann die Eliminierung durch Behandlung mit einer organischen Base (z.B. Trimethylamin, Triäthylamin, N-Methylpiperazin, N,N-Dimethylanilin oder Pyridin) oder einer anorganischen Base (z.B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, 50 Ammoniumhydroxyd, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Ammoniumcarbonat) durchgeführt werden. Wenn die α -Aminogruppe zusammen mit der Carboxylgruppe in Form eines Chelates geschützt ist, kann die Eliminierung der zur 55 Chelatbildung verwendeten Metallverbindungen auf übliche Weise, beispielsweise durch Behandlung mit Schwefelwasserstoff oder einem Ionenaustauscherharz, durchgeführt werden.

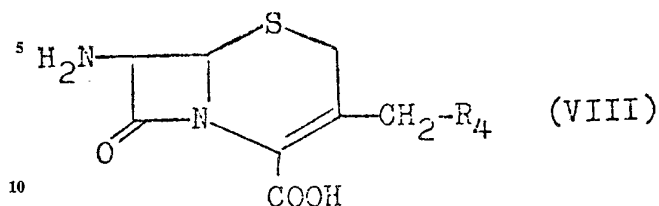
Die Eliminierung des Silylesters zur Rückgewinnung einer 60 Carboxylgruppe kann ganz leicht in Gegenwart von Wasser durchgeführt werden. So führt beispielsweise die Aufarbeitung der Aminosäure der Formel I, in der die Carboxylgruppe in Form eines Silylesters geschützt ist, enthaltenden Reaktionsmischung auf übliche Weise in Gegenwart von Wasser zur 65 leichten Eliminierung der Silylgruppe. Dabei ist eine spezielle Arbeitsweise zum Eliminieren der Silylgruppe in der Regel nicht erforderlich. Wenn die Carboxylgruppe in irgendeiner anderen Form als in Form eines Silylesters geschützt ist, kann

die Eliminierung dieser Schutzgruppe nach einem üblichen Verfahren durchgeführt werden.

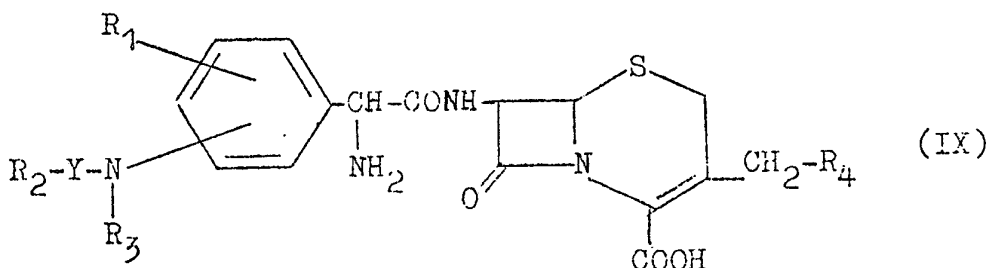
Die Aminosäure der Formel I kann in Form des D-Isomeren oder des L-Isomeren oder in Form einer racemischen Mischung vorliegen. Wenn sie in der racemischen Form erhalten wird, kann sie in jeder Stufe der Herstellung einer racemischen Auftrennung unterworfen werden. Bei der Herstellung der Aminosäure der Formel I nach einem Verfahren, das drei Stufen, d. h. die Umsetzung (1), die Umsetzung (2) und die Hydrolyse (3) umfasst, wird das Endprodukt in der Regel in Form einer racemischen Mischung erhalten und die Aufspaltung der racemischen Mischung in die optischen Antipoden kann in der Stufe nach der Umsetzung (2) (d. h. mit der Verbindung der Formel VI) oder in der Stufe nach der Hydrolyse (3) (d. h. mit der Verbindung der Formel I) durchgeführt werden. Im allgemeinen ist die optische Aufspaltung der racemischen Mischung nach der Umsetzung (2) günstig, weil dabei bessere Ergebnisse erhalten werden.

Zur Herstellung der Cephalosporinverbindung mit der erwähnten Acylaminogruppe in der 7-Stellung durch Verwendung der oben hergestellten Aminosäure der Formel I kann

eine 7-Amino-3-substituierte-3-cephem-4-carbonsäure der allgemeinen Formel



worin R₄ eine heterocyclisch substituierte Thiogruppe bedeutet, wobei die heterocyclische Gruppe durch Niedrigalkyl substituiert sein kann, oder ihr Derivat an der Aminogruppe und/oder der Carboxylgruppe mit der Aminosäure der Formel I oder ihrem reaktionsfähigen Derivat an der Carboxylgruppe nach einem an sich bekannten Kupplungsverfahren, wie es zur Herstellung einer Amidbrückenbindung angewendet wird, umgesetzt werden unter Bildung einer Cephalosporinverbindung der allgemeinen Formel



worin R₁, R₂, R₃, R₄ und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder eines Derivats davon.

Der hier verwendete Ausdruck «heterocyclische Thiogruppe» umfasst den Rest einer Thiolverbindung mit einer heterocyclischen Gruppe, bei der es sich um den Rest von Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Thiazol, Isothiazol, Oxazol, Isoxazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Thiatriazol, Oxatriazol, Tetrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Benzothiofphen, Benzofuran, Indol, Indazol, Benzimidazol, Benzothiazol, Benzothiadiazol, Benzoxazol, Purin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Naphthyridin, Chinoxalin, Chinazolin, Pyrrolidin, Imidazolidin, Piperidin, Piperazin o. dgl. handelt. Der heterocyclische Rest der «heterocyclischen Thiogruppe» kann durch einen oder mehrere Niedrigalkylreste substituiert sein.

Bei dem Derivat an der Carboxylgruppe der Verbindung der Formel VIII kann es sich um ein Salz, z.B. ein Magnesium-, Calcium-, Triäthylaminsalz u. dgl.; Einen Ester, z.B. einen Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Trimethylsilyl-, 2-Mesyläthyl-, 2-Jodäthyl-, 2,2,2-Trichloräthyl-, Benzyl-, 4-Methoxybenzyl-, 4-Nitrobenzyl-, Phenacyl-, Phenäthyl-, Trityl-, Diphenylmethyl-, Bis(methoxyphenyl)-methyl-, 3,4-Dimethylbenzyl-, (1-Cyclopropyl)äthyl-, Äthynyl-, 4-Hydroxy-3,5-di-t-butylbenzylester u. dgl.; ein Amid o. dgl. handeln. Das Derivat an der Carboxylgruppe und/oder der Aminogruppe der Verbindung der Formel VIII kann das Reaktionsprodukt der Verbindung der Formel VIII mit einer Silylverbindung, wie z.B. Bis(trimethylsilyl)acetamid, sein.

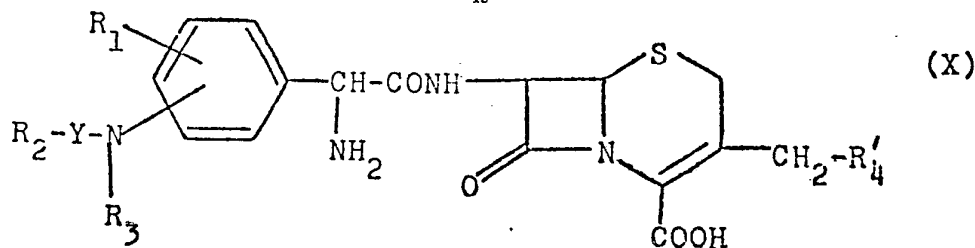
Bei dem reaktionsfähigen Derivat an der Carboxylgruppe der Aminosäure der Formel I kann es sich um ein Säurehalogenid, ein Säureanhydrid, ein aktiviertes Amid, einen aktivierten Ester o. dgl. handeln. Geeignete Beispiele sind ein Säurechlorid, ein Säureazid, ein gemischtes Säureanhydrid mit einer Säure, wie Dial-

kylphosphorsäure, Phenylphosphorsäure, Diphenylphosphorsäure, Dibenzylphosphorsäure, einer halogenierten Phosphorsäure, Dialkylphosphoriger Säure, Schwefliger Säure, Thioschwefelsäure, Schwefelsäure, Alkylkohlsäure, einer aliphatischen Carbonsäure (z.B. Pivalinsäure, Pentansäure, Isopentansäure, 2-Äthylbuttersäure, Trichloressigsäure) oder einer aromatischen Carbonsäure (z.B. Benzoesäure), oder ein symmetrisches Säureanhydrid; ein Säureamid mit Imidazol, 4-substituiertem Imidazol, Dimethylpyrazol, Triazol oder Tetrazol; oder ein Ester (z.B. ein Cyanomethyl-, Methoxymethyl-, Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Methansulfonyl-phenyl-, Phenylazophenyl-, Phenylthio-, p-Nitrophenylthio-, p-Cresylthio-, Carboxymethylthio-, Pyranlyl-, Pyridyl-, Piperidyl-, 8-Chinolylthioester oder ein Ester mit N,N-Dimethylhydroxylamin, 1-Hydroxy-2-(1H)pyridon, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid) o. dgl.

Wenn die Aminosäure der Formel I in Form der freien Säure oder in Form eines Salzes verwendet wird, wird die Kupplungsreaktion vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels durchgeführt, das in geeigneter Weise ausgewählt wird aus N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholinoäthylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-(4-diäthylaminocyclohexyl)carbodiimid, N,N'-Diäthylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, N,N'-Carbonyldi(2-methylimidazol), Pentamethylenketen-N-cyclohexylimin, Diphenylketen-N-cyclohexylimin, Alkoxyacetylen, 1-Alkoxy-1-chloräthyl, Trialkylphosphit, Äthylpolyphosphat, Isopropylpolyphosphat, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Triphenylphosphin, 2-Äthyl-7-hydroxybenzisoxazolium-Salz, intramolekulares 2-Äthyl-5-(m-sulfophenyl)isoxazoliumhydroxyd-Salz, (Chlormethylen)dimethylammoniumchlorid u. dgl.

Bei dem Salz der Aminosäure der Formel (I) kann es sich um ein Alkalimetallsalz, ein Erdalkalimetallsalz, ein Ammoniumsalz, ein Salz mit einer organischen Base, wie Trimethylamin, Dicyclohexylamin o. dgl. handeln.

Die Kupplungsreaktion kann in Gegenwart einer Base, wie Alkalimetallbicarbonat, Trialkylamin, N,N-Dialkylbenzylamin oder Pyridin, in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, durchgeführt werden. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind Aceton, Dioxan, Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Äthylenchlorid, Tetrahydrofuran, Äthylacetat, Dimethylformamid, Pyridin u. dgl.. Unter diesen können die hydrophilen Lösungsmittel in Mischung mit Wasser verwendet werden. Wenn die Base oder das Kondensationsmittel flüssig ist, kann



worin R₁, R₂, R₃ und Y die obigen Bedeutungen haben und R₄ Alkanoyloxy mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, deren α-Aminogruppe in geschützter Form vorliegen kann, oder ihre Salze und Ester an der Carboxylgruppe mit einer Thiolverbindung der Formel:



worin R₄ die obige Bedeutung hat, oder einem Alkalimetallsalz derselben umgesetzt und anschliessend die Schutzgruppe, die im erhaltenen Produkt vorhanden sein kann, eliminiert.

Das Alkalimetallsalz der Thiolverbindung der Formel X kann ein Natrium-, Kaliumsalz o. dgl. sein.

Die obige Umsetzung kann in einem inerten Lösungsmittel, wie Wasser, Aceton, Chloroform, Nitrobenzol, Dimethylformamid, Methanol, Äthanol oder Dimethylsulfoxyd, durchgeführt werden. Unter diesen Lösungsmitteln können die hydrophilen Lösungsmittel in Mischung mit Wasser verwendet werden. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei einem pH-Wert um 7 oder in einem nahezu neutralen Medium durchgeführt. Wenn die Ausgangsverbindung der Formel X in freier Form verwendet wird, wird die Umsetzung zweckmässig in Gegenwart einer Base, wie z.B. eines Alkalimetallhydroxyds, eines Alkalimetallcarbonats, eines Alkalimetallbicarbonats, einer Trialkylamin- oder Pyridinbase, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist in keiner Weise beschränkt und die Umsetzung wird in der Regel bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen durchgeführt. Das Reaktionsprodukt kann nach irgendeinem üblichen Verfahren aus der Reaktionsmischung isoliert werden. Wenn das Reaktionsprodukt an der Aminogruppe geschützt ist, kann die Schutzgruppe durch Anwendung eines der oben erwähnten geeigneten Verfahren eliminiert werden.

Die so erhaltene Cephalosporinverbindung der Formel IX kann nach einem an sich bekannten Verfahren, beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen Base, wie z.B. einem Alkalimetallhydroxyd, einem Alkalimetallbicarbonat oder einem Alkalimetallcarbonat, oder einer organischen Base in ihre pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nicht-toxischen Salze überführt werden. Das bevorzugte Verfahren zur Herstellung der Salze besteht darin, dass man die Cephalosporinverbindung der Formel IX in freier Form in einem Lösungsmittel löst, in dem das Salz unlöslich ist, und anschliessend eine Lösung der Base zugibt, wodurch das Salz aus der Reaktionsmischung ausgefällt wird.

sie bzw. es auch als Lösungsmittel verwendet werden. Die Reaktionstemperatur ist in keiner Weise beschränkt und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlen oder bei Raumtemperatur durchgeführt.

Je nach Art kann die Schutzgruppe für die Aminogruppe im Verlaufe der Kupplungsreaktion oder durch eine Nachbehandlung entfernt werden. Wenn das Produkt eine geschützte Aminogruppe aufweist, kann die Schutzgruppe gewünschtenfalls durch Anwendung eines der obengenannten geeigneten Verfahren eliminiert werden.

Erfindungsgemäss werden die Cephalosporinverbindungen der zuvor gegebenen Formel IX dadurch hergestellt, dass man eine Verbindung der Formel:

15

Die Cephalosporinverbindungen der Formel IX weisen eine ausgezeichnete antimikrobielle Aktivität (Wirksamkeit) auf. Ausserdem können sie ihre antibiotische Wirksamkeit für einen längeren Zeitraum auf einem hohen Niveau beibehalten, wenn sie oral verabreicht werden.

Wie oben angegeben, eignen sich die erfindungsgemäss hergestellten Cephalosporinverbindungen der Formel IX als oral verabreichbare Antibiotica mit langer Wirkungsdauer. Für die therapeutische Verabreichung werden die Cephalosporinverbindungen der Formel IX in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet, welche diese Verbindungen in Mischung mit einem pharmazeutisch verträglichen organischen oder anorganischen festen oder flüssigen Träger oder Hilfsstoff enthalten, der sich für die orale, parenterale, intestinale oder percutane Verabreichung eignet. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. in Form von Kapseln, Tabletten oder Dragees, oder in flüssiger Form, z.B. in Form von Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Sie können auch in jeder beliebigen anderen Form, beispielsweise in Form von Suppositorien und Salben, vorliegen. Gewünschtenfalls können die oben erwähnten Präparate auch Hilfssubstanzen, Stabilisatoren, Netzmittel oder Emulgiermittel, Puffer und andere üblicherweise verwendete Zusätze enthalten.

Obleich die Dosierung der Cephalosporinverbindungen der Formel IX variiert und auch von dem Alter und Zustand des Patienten abhängt, hat sich eine mittlere Einzeldosis von etwa 100 mg, 250 mg und 500 mg als wirksam zur Behandlung von durch Bakterieninfektion hervorgerufenen Erkrankungen erwiesen. Im allgemeinen können Mengen zwischen 10 und etwa 1000 mg oder noch grössere Mengen verabreicht werden.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein.

Beispiel 1 A

Herstellung von

Verbindungen für die Ausgangsstoff-Herstellung

(1) 8,7 g N-t-Butoxycarbonyl-2-(3-aminophenyl)-D-glycin und 13,1 g N-Trimethylsilylacetamid wurden zu 166 ml Methylenchlorid zugegeben und die dabei erhaltene Mischung wurde 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu der erhaltenen Mischung wurden 13,1 g Pyridin unter Eiskühlen zutropft und dann wurde bei einer Temperatur von 3 bis 5°C eine Lösung von 8,45 g Methansulfonylchlorid in 35 ml

Methylenchlorid zugetropft. Es wurde weitere 30 Minuten lang bei der gleichen Temperatur und dann 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer wässrigen Zitronensäurelösung geschüttelt, mit Wasser gewaschen und dann wurde die Methylenchloridschicht abgetrennt. Die Methylenchloridschicht wurde mit einer 5%igen wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt und die Wasserschicht wurde abgetrennt. Die Wasserschicht wurde mit einer wässrigen Zitronensäurelösung auf pH 5 eingestellt und ausgesalzen unter Bildung einer harzartigen Substanz. Die harzartige Substanz wurde mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt wurde mit einer verdünnten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man 6,3 g N-t-Butoxycarbonyl-2-(3-mesyaminophenyl)-D-glycin in Form eines amorphen Pulvers erhielt, NWR: (DMSO-d₆) δ ppm: 1,38 (9H,s); 2,99 (3H,s); 5,09 (1H,d,J = 7,5Hz); 7,00 bis 7,60 (4H,m).

(2) 4,0 g des vorstehend hergestellten N-t-Butoxycarbonyl-2-(3-mesyaminophenyl)-D-glycins wurden in 100 ml Ameisensäure gelöst, die Lösung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in 10 ml 10%igem wässrigen Acetonitril gelöst und filtriert. Zu dem Filtrat wurden 10 ml Acetonitril zugegeben und die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und getrocknet und man erhielt 2,7 g 2-(3-Mesyaminophenyl)-D-glycin in Form von farblosen Prismen, F. 196–198°C, IR (Nujol) ν cm⁻¹: 3240, 2580, 1616, 1147; NMR (D₂O+DCl) δ ppm: 3,18 (3H,s); 5,32 (1H,s), 7,47 (4H,m).

Beispiel 2 A

Wie in Beispiel 1 wurde das Natriumsalz von D- α -(3-Mesyaminophenyl)-N-(1-methoxycarbonyl-1-propen-2-yl)glycin aus dem Natriumsalz von D-(α -3-Aminophenyl)-N-(1-methoxycarbonyl-1-propen-2-yl)glycin und Methansulfonchlorid hergestellt, F. 141 bis 143°C, IR (Nujol) ν cm⁻¹: 3250, 1650, 1610, 1150; NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,68 (3H,s), 2,92 (3H,s), 3,52 (3H,s), 4,31 (1H,s), 4,78 (1H,d,J = 5,6 Hz), 6,90 bis 7,25 (4H,m), 9,58 (1H,d,J = 5,6 Hz).

Beispiel 3 A

Zu einer Lösung von 1,34 g D- α -Aminophenyl)-N-t-butoxycarbonylglycin und 924 mg Natriumhydrogencarbonat in 25 ml Wasser, die auf -2°C abgekühlt worden war, wurden innerhalb von 10 Minuten 860 mg Methansulfonchlorid zugetropft und die erhaltene Mischung wurde 1 Stunde lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Nach der Zugabe von 164 mg Natriumhydrogencarbonat wurde das Rühren bei der gleichen Temperatur 2 Stunden lang und dann 1 Stunde lang bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 30 ml Äther zweimal gewaschen und eine geringe Menge an unlöslichen Materialien wurde durch Filtrieren abgetrennt. Das Filtrat wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 eingestellt, ausgesalzen und mit 40 ml Äthylacetat zweimal extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Bildung von 1,4 g α -(3-Mesyaminophenyl)-N-t-butoxycarbonylglycin, $[\alpha]_D = -96^\circ$ (Methanol, C = 1).

Beispiel 4 A

(1) Zu einer Lösung von 5,326 g N-t-Butoxycarbonyl-2-(3-aminophenyl)-D-glycin in 100 ml Methylenchlorid wurden 8,20 g N,N-Bis(trimethylsilyl)acetamid unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben. Das Rühren wurde 1 Stunde lang

bei Raumtemperatur fortgesetzt. Dann wurden 3,165 g Pyridin unter Eiskühlung (2 bis 3°C) zugegeben und innerhalb von 30 Minuten wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 4,58 g Methansulfonchlorid in 25 ml Methylenchlorid zugetropft.

Das Rühren wurde 30 Minuten lang unter Eiskühlung und dann 3 Stunden lang bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde mit 100 ml Äthylacetat und 50 ml einer 2M-Zitronensäurelösung geschüttelt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt und mit 50 ml einer 2M-Zitronensäurelösung gewaschen. Das Washwasser wurde mit 30 ml Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit der Äthylacetatschicht vereinigt, mit einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und dreimal mit 40 ml einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die Extrakte wurden miteinander vereinigt, mit 50 ml Äthylacetat gewaschen, mit einer 2M Zitronensäurelösung auf pH 4 eingestellt und mit Natriumchlorid ausgesalzen. Der Niederschlag wurde viermal mit 50 ml Äther extrahiert und die Extrakte wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Bildung von 6,15 g N-t-Butoxycarbonyl-2-(3-mesyaminophenyl)-D-glycin in Form eines Pulvers, NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,40 (9H,s), 3,00 (3H,s), 5,11 (1H,d,J = 8 Hz), 7,00 bis 7,60 (5H,m).

(2) Das vorstehend erhaltene N-t-Butoxycarbonyl-2-(3-mesyaminophenyl)-D-glycin wurde wie in Beispiel 1 (2) behandelt unter Bildung von 2-(3-Mesyaminophenyl)-D-glycin.

Beispiel 5 A

16,6 g D-2-(3-Aminophenyl)glycin wurden in 100 ml einer 1N Natriumhydroxydlösung gelöst und es wurden 40 ml Dioxan zugegeben. Zu der erhaltenen Lösung wurde eine Lösung von 26,2 g Kupfer(II)sulfatpentahydrat in 50 ml Wasser bei Raumtemperatur zugegeben und das Rühren wurde 40 Minuten lang fortgesetzt. Die erhaltene Mischung wurde mit einer 20%igen Natriumhydroxydlösung auf pH 7,0 eingestellt und eine Lösung von 17,1 g Methansulfonchlorid in 20 ml Dioxan wurde bei 26 bis 28°C innerhalb 1 Stunde zugetropft, wobei während dieser Zeit 47 ml einer 20%igen Natriumhydroxydlösung zugetropft wurden, um den pH-Wert bei 6,0 bis 6,5 zu halten. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und mit einer 10%igen Chlorwasserstoffsäure auf pH 3,0 eingestellt. Bei der Entfernung der organischen Schicht durch Destillation unter vermindertem Druck erhielt man Kupfer(II)-2-(3-mesyaminophenyl)-d-glycinat, das an einem Ionenaustauscherharz («Amberlite IR 120B» der Firma Rohm & Haas, Co.) adsorbiert wurde, und es wurde mit Wasser gewaschen, bis das Eluat neutral war. Das Ionenaustauscherharz wurde anschliessend mit Ammoniakwasser (Wasser: 30%iges Ammoniakwasser = 14:1, bezogen auf das Gewicht) eluiert. Das Eluat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in einer geringen Menge methanolischer Chlorwasserstoffsäure gelöst und mit methanolischem Ammoniak auf pH 5 eingestellt. Die erhaltene Lösung wurde über Nacht stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und getrocknet und man erhielt 15,6 g 2-(3-Mesyaminophenyl)-D-glycin in Form von blassbraunen Nadeln, F. 186,5 bis 187°C, IR (Nujol) ν cm⁻¹: 1605 (breit), 1150, NMR (DCl+D₂O) δ ppm: 3,17 (3H,s), 5,16 (1H,s), 7,43 (4H,m).

Beispiel 6 A

Zu der bei Verwendung von 16,6 g D-2-(3-Aminophenyl)glycin und 26,2 g Kupfer(II)sulfatpentahydrat in Beispiel 5 erhaltenen Mischung wurde eine Lösung von 27,5 g Methan-

sulfonylchlorid in 27 ml Dioxan innerhalb 1 Stunde bei 26 bis 28°C zugetropft, wobei während dieser Zeit eine 20%ige Natriumhydroxydlösung zugetropft wurde, um den pH-Wert bei 8 bis 9 zu halten. Die Reaktionsmischung wurde wie in Beispiel 5 behandelt unter Bildung von 2-(3-Dimesylaminophenyl)-D-glycin in Form von farblosen Prismen, F. 171 bis 173°C (Zers.); IR (Nujol) ν cm⁻¹: 1650, 1160; NMR (DCl+D₂O) δ ppm: 3,50 (6H,s), 5,33 (1H,s), 7,61 (4H,m).

Beispiel 7 A

Eine Lösung von 5 g D-(α -4-Aminophenyl)-N-t-butoxycarbonylglycin und 11,0 g Bis(trimethylsilyl)acetamid in 120 ml Methylenchlorid wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und bei 2 bis 3°C wurde innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 4,12 g Methansulfonylchlorid in 40 ml Methylenchlorid zugetropft. Die erhaltene Mischung wurde bei der gleichen Temperatur 30 Minuten lang gerührt und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden Äthylacetat und eine 1M Zitronensäurelösung zu dem Rückstand zugegeben. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt und mit einer wässrigen Zitronensäurelösung gewaschen. Die Waschwasser und die wässrige Schicht wurden miteinander vereinigt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt und die vorher erhaltene Äthylacetatschicht wurden miteinander vereinigt, mit Wasser gewaschen und mit einer wässrigen gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, mit einer 2M Zitronensäurelösung auf pH 4 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wurde mit einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation unter vermindertem Druck wurde das erhaltene Öl (6,0 g) mit Äther und Isopropyläther pulverisiert und man erhielt 5,5 g D- α -(4-Mesylaminophenyl)-N-t-butoxycarbonylglycin in Form von Kristallen; F. 165 bis 183°C, IR (Nujol) ν cm⁻¹: 3325, 3125, 1747, 1673; NMR [(CD₃)₂CO] δ ppm: 1,32 (9H,s), 2,84 (3H,s), 5,0 (1H,d), 6,90 bis 7,3 (4H,m).

Beispiel 8 A

3,99 g N-t-Butoxycarbonyl-2-(3-aminophenyl)-D-glycin und 6,12 g N,N-Bis(trimethylsilyl)acetamid wurden zu 40 ml Methylenchlorid zugegeben und die erhaltene Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu der erhaltenen Mischung wurden unter Eiskühlung 2,4 g Pyridin und 3,84 g Äthansulfonylchlorid zugetropft. Das Rühren wurde 2 Stunden lang bei 0 bis 5°C und dann 1 Stunde lang bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde zweimal mit 20 ml 2%iger Chlorwasserstoffsäure, zweimal mit 20 ml Wasser und einmal mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung in der angegebenen Reihenfolge gewaschen. Die Methylenchloridschicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde aus Diisopropyläther umkristallisiert und man erhielt 4,4 g N-t-Butoxycarbonyl-2-(3-äthansulfonamidophenyl)-D-glycin in Form eines Pulvers; IR (Film) ν cm⁻¹: 3230, 1720, 1680; NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,18 (3H,t,J = 7,5 Hz), 1,36 (9H,s), 3,05 (2H,q,J = 7,5 Hz), 3,16 (1H,breit,s), 7,23 (4H,s), 7,71 (1H,breit s), 8,59 (1H,breit s).

Beispiel 9 A

Eine Lösung von 0,5 g D- α -(3-Aminophenyl)-N-t-butoxycarbonylglycin und 1,15 g Bis(trimethylsilyl)acetamid in 20 ml Methylenchlorid wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und auf 2 bis 3°C abgekühlt. Es wurden 0,3 g Pyridin und eine Lösung von 0,54 g Äthylaminosulfonylchlorid in 6 ml Methylenchlorid zugetropft. Die erhaltene Mischung wurde bei der gleichen Temperatur 30 Minuten lang und dann

15 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurden Äthylacetat und eine 1M Zitronensäurelösung zu dem Rückstand zugegeben. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt und mit einer wässrigen Zitronensäurelösung gewaschen. Die Waschwasser und die Wasserschicht wurden miteinander vereinigt, ausgesalzen und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt und die vorher erhaltene Äthylacetatschicht wurden miteinander vereinigt und es wurde eine wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Die Wasserschicht wurde abgetrennt, mit Äthylacetat gewaschen, mit einer 2M Zitronensäurelösung auf pH 4 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wurde mit einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation unter vermindertem Druck erhielt man 0,54 g D- α -(3-Äthylaminosulfonamidophenyl)-N-t-butoxycarbonylglycin in Form eines Öls; IR (Film) ν cm⁻¹: 3250, 1700 (breit); NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,97 (3H,t), 1,35 (9H,s), 3,00 (2H,q), 5,20 (1H,breit s), 7,20 (4H,m).

Beispiel 10 A

Zu einer Lösung von 8,0 g D- α -(3-Amino-4-hydroxyphenyl)-N-t-butoxycarbonylglycin in 150 ml Methylenchlorid wurden 11,5 g Bis(trimethylsilyl)acetamid zugegeben und die erhaltene Lösung wurde 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen mit Eis wurden 4,5 g Pyridin zugegeben und dann wurden 6,5 g Methansulfonylchlorid zu der erhaltenen Mischung zugetropft. Das Rühren wurde 30 Minuten lang unter Eiskühlung und dann 2 Stunden lang bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit Äthylacetat und Wasser gemischt, mit Phosphorsäure sauer gemacht und die Äthylacetatschicht wurde von der Wasserschicht abgetrennt. Die Äthylacetatschicht wurde mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung rückextrahiert und die Wasserschicht wurde abgetrennt, mit Phosphorsäure sauer gemacht und erneut mit Äthylacetat rückextrahiert. Der Äthylacetatextrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit Aktivkohle behandelt. Die erhaltene Lösung wurde dann eingeengt unter Bildung von 6,0 g D- α -(3-Mesylamino-4-hydroxyphenyl)-N-t-butoxycarbonylglycin; IR (Chloroform) ν cm⁻¹: 1730 (Schulter), 1715; NMR (D₂O-NaHCO₃) δ ppm: 1,4 (9H,s), 3,05 (3H,s), 4,83 (1H,s), 6,87 (1H,d,J = 8 Hz).

Beispiel 11 A

Zu einer Lösung von 7,0 g D- α -(3-Aminophenyl)-N-t-butoxycarbonylglycin und 2,92 g Triäthylamin in 100 ml Methylenchlorid, die auf 5°C abgekühlt war, wurde eine Lösung von 3,0 g Methylisocyanat in 25 ml Methylenchlorid innerhalb von 5 Minuten zugetropft und die erhaltene Mischung wurde 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation wurde der Rückstand in Äthylacetat gelöst und mit einer 2M Zitronensäurelösung gewaschen. Die organische Lösungsmittelschicht wurde mit Wasser gewaschen und mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die Wasserschicht wurde abgetrennt, mit Äther gewaschen und mit 10%iger Schwefelsäure auf pH 6 eingestellt. Die erhaltene Lösung wurde mit Zitronensäure auf pH 3 bis 4 eingestellt, ausgesalzen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt unter Bildung von D- α -[3-(3-Methylureido)phenyl]-N-t-butoxycarbonylglycin (5,7 g) in Form eines schaumigen Materials; NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (9H,s), 2,54 (3H,d,J = 5 Hz), 4,97 (1H,d,J = 8 Hz), 5,96 (1H,d,J = 5 Hz), 6,7 bis 7,6 (6H,m), 8,47 (1H,s); $[\alpha]_D = 111^\circ$ (99% Äthanol).

Beispiel 12 A

Eine Mischung aus 9,00 g D- α -(3-Aminophenyl)-N-t-butoxycarbonylglycin, 3,41 g Triäthylamin und 3,70 g Methylthioisocyanat in 45 ml Methanol wurde 2 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Nach der Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation wurde der Rückstand in 100 ml Äthylacetat gelöst und die erhaltene Lösung wurde viermal mit 40 ml einer 2M Zitronensäurelösung und einmal mit einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und dann mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (40 ml) viermal extrahiert. Die Wasserschicht wurde abgetrennt, mit Äthylacetat gewaschen, mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt und mit 50 ml Äther dreimal extrahiert. Der Extrakt wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und mit Aktivkohle behandelt. Nach der Entfernung der Aktivkohle durch Filtrieren wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt und man erhielt 8,60 g D- α -(3-(3-Methylthioureido)phenyl)-N-t-butoxycarbonylglycin; IR (Nujol) ν cm⁻¹: 3350, 1740 bis 1670 (mehrere), 1370, 1250, 1163, 1052; NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,37 (9H,s), 2,93 (3H,d), 5,07 (1H,d, J = 9 Hz), 6,9 bis 7,9 (6H,m), 9,21 (1H,s); $[\alpha]_D = -101^\circ$ (Methanol, C = 1).

Beispiel 13 A

(1) 5,16 g 3-Aminobenzaldehyd (polymerisierte Form; Wassergehalt 3 Gew.-%) und 3,3 ml Wasser wurden zu 80 ml Tetrahydrofuran zugegeben und die erhaltene Mischung wurde auf 5 bis 10°C abgekühlt. Nach der Zugabe von 7,9 g Pyridin wurden 11,45 g Methansulfonylchlorid bei der gleichen Temperatur innerhalb von 15 Minuten zugetropft und das Rühren wurde 3,5 Stunden lang bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingengt, es wurden 120 ml einer 5%igen Chlorwasserstoffsäure, 60 ml Äthylacetat und Natriumchlorid zugegeben und der Niederschlag wurde durch Filtrieren gesammelt und aus Äthylacetat umkristallisiert unter Bildung von 1,8 g 3-Mesylaminobenzaldehyd in Form von Kristallen; F. 142 bis 144°C. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, mit einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde aus Äthylacetat umkristallisiert und man erhielt das gleiche Produkt wie oben (4,36 g). Aus der Äthylacetatmutterlauge wurden weitere 0,83 g des oben erhaltenen gleichen Produkts erhalten; Gesamtausbeute 6,99 g; IR (Nujol) ν cm⁻¹: 3120, 1670, 1600, 1580, 1320, 1242, 1160, 1143, 997, 970, 890, 788, 753, 670; NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3,03 (3H,s), 7,4 bis 7,8 (4H,m), 9,95 (1H,s), 10,07 (1H,breit s).

(2) Zu einer Mischung aus 2,18 g Natriumcyanid, 2,19 g Ammoniumchlorid und 17 ml 28%igem Ammoniakwasser, abgekühlt auf 10°C, wurden innerhalb von 4 Stunden unter Rühren 3,98 g 3-Mesylaminobenzaldehyd bei 10 bis 15°C zugegeben. Nach der Entfernung des überschüssigen Ammoniaks aus der Reaktionsmischung bei 15°C unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf pH 7 eingestellt und fünfmal mit 30 ml Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit 30 ml einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt unter Bildung von 4,19 g DL- α -Amino- α -(3-mesylaminophenyl)-acetonitril in Form eines Öls; IR (Film) ν cm⁻¹: 3270, 1608, 1595, 1477, 1400, 1327, 1148, 972, 890, 795, 768, 697; NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3,00 (3H,s), 5,01 (1H,s), 7,0 bis 7,7 (4H,m).

(3) Zu 2,10 g DL- α -Amino- α -(3-mesylaminophenyl)acetonitril wurden 7 ml Eisessig und 1,56 g feinpulverisierte L(+)-

Weinsäure zugegeben. Zu der erhaltenen Lösung wurden unter Rühren 4,7 ml Äthylacetat portionsweise zugegeben und das Rühren wurde über Nacht bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, mit einer Mischung aus Äthylacetat und Essigsäure und mit Äthylacetat in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und getrocknet, wobei man 3,25 g D- α -Amino- α -(3-mesylaminophenyl)acetonitril-L(+)-tartrat (mit 1 Molekül Essigsäure) erhielt; F. 97 bis 98°C; IR (Nujol) ν cm⁻¹: 3220, 2670, 1735, 1692, 1593, 1542, 1520, 1422, 1405, 1310, 1262, 1237, 1220, 1165, 1133, 1070, 978, 903, 800, 782, 663, 602; NMR (D₂O-DCI) δ ppm: 2,13 (3H,s), 3,20 (3H,s), 4,78 (2H,s), 5,87 (1H,s), 7,3 bis 7,7 (4H,m); $[\alpha]_D = +31^\circ$ (1N HCl, C = 1).

(4) Eine Lösung von 434 mg D- α -Amino- α -(3-mesylaminophenyl)acetonitril-L(+)-tartrat (mit 1 Molekül Essigsäure) in 1,9 ml 23,2%iger Chlorwasserstoffsäure wurde 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach der Entfernung der Chlorwasserstoffsäure unter vermindertem Druck wurden etwa 5 ml Methanol zu dem Rückstand zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde mit methanolischem Ammoniak auf pH 6 eingestellt und über Nacht in einem Kühlschrank stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, die gesammelten Kristalle (132 mg) wurden im heißen Zustand in 0,5 ml Wasser gelöst, es wurden 2 ml Methanol zugegeben und die erhaltene Mischung wurde über Nacht in einem Kühlschrank stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und mit Methanol gewaschen unter Bildung von 54,3 mg D- α -(3-Mesylaminophenyl)-glycin, F. 193 bis 194°C (Zers.), IR (Nujol) ν cm⁻¹: 3230, 2720, 2550, 1610, 1508, 1400, 1330, 1310, 1260, 1145, 985, 783, 695, 662; NMR (D₂O-HCl) δ ppm: 3,20 (3H,s), 6,38 (1H,s), 7,3 bis 7,7 (4H,m); $[\alpha]_D = -100^\circ$ (1N HCl, C = 1).

(5) Zu einer Lösung von 1,08 g Natriumcyanid (Reinheit 90%) und 1,18 g Ammoniumchlorid (Reinheit 98,5%) in 17 ml 30%igem wässrigem Ammoniak wurden bei 15°C 1,99 g m-Mesylaminobenzaldehyd zugegeben und die erhaltene Mischung wurde bei der gleichen Temperatur 4,5 Stunden lang gerührt, das überschüssige Ammoniak wurde unter vermindertem Druck bei 35°C abdestilliert. Die erhaltene Lösung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 7 eingestellt und mit 15 ml Äthylacetat viermal extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und unter vermindertem Druck auf etwa 10 ml eingengt. Die eingengte Lösung wurde mit 5 ml einer 10%igen Chlorwasserstoffsäure viermal extrahiert. Der Extrakt wurde mit 5 ml Äthylacetat gewaschen, mit 8,6 ml 35%iger Chlorwasserstoffsäure gemischt und 3 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde mit Aktivkohle behandelt, zur Entfernung der Chlorwasserstoffsäure unter vermindertem Druck eingengt und mit 5 ml Äthanol gemischt und anschliessend unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Methanol durch Erhitzen gelöst und mit methanolischem Ammoniak auf pH 5 eingestellt. Die ausgefallenen Kristalle wurden nach dem Stehenlassen über Nacht in einem Kühlschrank durch Filtrieren gesammelt, mit Methanol gewaschen und unter Absaugen getrocknet. Die erhaltenen Kristalle (1,93 g) wurden durch Erhitzen in 4 ml Wasser gelöst, es wurden 8 ml Äthanol zugegeben und die erhaltene Mischung wurde in einem Kühlschrank über Nacht stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und getrocknet und man erhielt 0,98 g D- α -(3-Mesylaminophenyl)glycin; IR (Nujol) ν cm⁻¹: 3260, 1695, 1605, 1590, 1477, 1400, 1330, 1250, 1150, 973, 890, 790, 760; NMR (D₂O + DCI) δ ppm: 3,18 (3H,s), 5,38 (1H,s), 7,2 bis 7,6 (4H,m).

Beispiel 14 A

(1) 435 mg D- α -Amino- α -(3-mesylaminophenyl)acetonitril-L(+)-tartrat (mit 1 Mol Essigsäure) wurden in 1,5 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gelöst und die erhaltene Lösung wurde unter Rückfluss erhitzt. Aus der Reaktionsmischung wurde die Chlorwasserstoffsäure durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde auf eine Ionenaustauscherharzsäule («Amberlite IR-120B», H⁺-Typ der Firma Rohm & Haas Co.) (10 ml) aufgegeben und mit Wasser gewaschen, bis die Waschwasser neutral wurden. Dann wurde 7%iges wässriges Ammoniak auf die Säule aufgegeben. Das Eluat wurde gesammelt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Methanol kristallisiert und man erhielt 220 mg D- α -(3-Mesylaminophenyl)glycin in Form von Kristallen, F. 207°C (Zers.), $[\alpha]_D = -100^\circ$ (1N Chlorwasserstoffsäure, C = 1).

(2) In eine Suspension von 3,0 g des vorstehend hergestellten D- α -(3-Mesylaminophenyl)glycins in 60 ml wasserfreiem Methanol, die mit Eiswasser gekühlt worden war, wurde trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet, um sie damit zu sättigen. Die erhaltene Mischung wurde 40 Stunden lang bei 4 bis 5°C stengelassen. Nach der Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation unter vermindertem Druck wurden die Niederschläge durch Filtrieren gesammelt, unter vermindertem Druck getrocknet, mit Aceton gewaschen und dann erneut getrocknet unter Bildung von 3,8 g des Hydrochlorids des D- α -(3-Mesylaminophenyl)glycinmethylesters (mit 1/2 Mol Aceton); NMR (CD₃OD-D₂O) δ ppm: 2,16 (3H,s), 3,05 (3H,s), 3,81 (3H,s), 5,23 (1H,s), 7,16 bis 7,5 (4H,m).

Beispiel 15 A

Eine Lösung von 1,3 g D- α -Amino- α -(3-mesylaminophenyl)acetonitril-L(+)-tartrat (mit 1 Mol Essigsäure) in 10 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wurde bei Raumtemperatur 1,5 Stunden lang stengelassen. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und im Vakuum getrocknet. Der erhaltene gelbe viskose Feststoff wurde mit 10 ml Aceton gewaschen und gesammelt und man erhielt 580 mg D- α -(3-Mesylaminophenyl)glycinamidhydrochlorid in Form eines grünlich-weißen Pulvers, F. 236 bis 240°C, IR (Nujol) ν cm⁻¹: 3450 bis 3350, 3240, 3180, 1695, 1605, 1590, 1150.

Beispiel 16 A

Zu einer mit 10 ml Wasserstoffsäure gesättigten Methanol-Lösung wurden Wasser (1 Tropfen) und 435 mg D- α -Amino- α -(3-mesylaminophenyl)acetonitril-L(+)-tartrat (mit 1 Mol Essigsäure) zugegeben und die erhaltene Mischung wurde 1 Stunde lang unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, es wurden 20 ml Wasser zugegeben und die erhaltene Lösung wurde mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die neutralisierte Lösung wurde dann mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und man erhielt 230 mg D- α -(3-Mesylaminophenyl)glycinmethylester, F. 101 bis 153°C, IR (Nujol) ν cm⁻¹: 3370, 3300, 1740, 1605, 1590.

Herstellung der Ausgangsprodukte

(1) Zu einer Lösung von 9,93 g N-t-Butoxycarbonyl-2-(3-mesylaminophenyl)-D-glycin in einer Mischung aus 140 ml Tetrahydrofuran und 3,22 g Triäthylamin, die bei -10°C gehalten wurde, wurden 3,95 Isobutylchlorformiat zugegeben und die erhaltene Mischung wurde 20 Minuten lang bei -10°C gerührt. Es wurde eine kalte Lösung von 7,87 g 7-Aminoccephalosporansäure in einer Mischung aus 3,5 g Triäthylamin, 40 ml Tetrahydrofuran und 40 ml Wasser auf einmal zugege-

ben und die erhaltene Mischung wurde unter Eiskühlung 1 Stunde lang und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Tetrahydrofuran durch Destillation entfernt und es wurden 100 ml Wasser zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung auf pH 2,5 eingestellt und mit Äthylacetat geschüttelt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wurde mit Äther behandelt und man erhielt 10,2 g 7-[D-N-t-Butoxycarbonyl-2-(3-mesylaminophenyl)glycinamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure in Form eines gelben Pulvers, F. 83 bis 84°C (Zers.).

(2) Eine Lösung von 1 g 7-[D-N-t-Butoxycarbonyl-2-(3-mesylaminophenyl)glycinamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure in 15 ml Ameisensäure wurde bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt. Nach der Entfernung der Ameisensäure durch Destillation wurden 10 ml Wasser zugegeben und die erhaltene Lösung wurde mit Äthylacetat gewaschen und mit einer Lösung eines Ionenaustauscherharzes («Amberlite LA-1» der Firma Rohm & Haas Co.) in 3 ml Methylisobutylketon 1 Stunde lang gerührt. Die Wasserschicht wurde abgetrennt, mit Äther gewaschen und lyophilisiert, wobei man 0,63 g 7-[D-2-(3-Mesylaminophenyl)glycinamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure in Form eines farblosen Pulvers erhielt, F. 240°C (Zers.).

Beispiel 1

0,86 g Natriumbicarbonat wurden zu einer unter Rühren gehaltenen Suspension von 7-[D-N-tert.-Butoxycarbonyl-2-(3-mesylaminophenyl)-glycinamido]-cephalosporansäure 3 g in 130 ml Phosphatpuffer vom pH-Wert 6,4 gegeben, und danach wurden 80 ml Aceton zugefügt. Der Lösung wurden 0,68 g 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol zugesetzt, und das Gemisch wurde sechs Stunden bei 60 bis 65°C gerührt. Aus dem resultierenden Gemisch wurde Aceton unter vermindertem Druck entfernt, und die verbleibende wässrige Schicht wurde mit Äther gewaschen. Die wässrige Lösung wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt und danach mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (Elutionsmittel: Chloroform) gereinigt, wobei 1,8 g 7-[D-N-tert.-Butoxycarbonyl-2-(3-mesylaminophenyl)glycinamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure erhalten wurden.

IR-Spektrum
 ν_{Nujol} (cm⁻¹): 3300, 1780, 1725, 1685, 1670

2,23 g der so erhaltenen 7-[D-N-tert.-Butoxycarbonyl-2-(3-methylaminophenyl)glycinamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure wurden in 35 ml Ameisensäure gelöst und 4 Stunden bei 18 bis 20°C gerührt. Das resultierende Gemisch wurde unter vermindertem Druck konzentriert, mit Äthylacetat pulverisiert und danach filtriert, wobei 1,95 g 7-[D-2-(3-Mesylaminophenyl)-glycinamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure erhalten wurden. Das Produkt wurde zu 30 ml Aceton gegeben, bei 15 bis 20°C eine Stunde gerührt, stengelassen und danach wurde die überstehende Lösung durch Dekantieren entfernt. Dem Rückstand wurden 30 ml Aceton zugesetzt, das Gemisch wurde 3 Stunden bei 15 bis 20°C gerührt und dann wurde der Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wurde mit Aceton und mit Äther gewaschen, wobei die gewünschte

reine Verbindung in Form eines blassgelben Pulvers erhalten wurde.

IR-Spektrum

ν_{Nujol} (cm^{-1}): 1765, 1690, 1605

NMR-Spektrum

$\delta_{\text{D}_2\text{O}-\text{DCI}}$ (ppm): 2.97 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.38, 3.78 (2H, AB-q, $J = 18\text{Hz}$), 4.26, 4.47 (2H, AB-q, $J = 14\text{Hz}$), 5.12 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$), 5.35 (1H, s), 5.71 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$)

Beispiel 2

7-[D-N-tert-Butoxycarbonyl-2-(3-mesyaminophenyl)-glycinamido]cephalosporansäure wird mit 1H-1,2,3-Triazol-5-yl-thiol nach derselben Arbeitsweise wie in Beispiel 1 umgesetzt. Man erhält 7-[D-N-tert-Butoxycarbonyl-2-(3-mesyaminophenyl)glycinamido]-3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure von Smp. über 160°C (Zers.).

NMR-Spektrum (δ , Aceton- D_6)
ppm: 1,4 (9H, s), 2,9 (3H, s), 3,40, 3,85 (2H,

AB-q, $J = 18\text{Hz}$), 3,9, 4,1 (2H, AB-q, $J = 16\text{Hz}$), 5,0 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 5,4 (1H, d, $J = 10\text{Hz}$), 5,75 (4H, q, $J = 5\text{Hz}$, 10Hz), 7,15 bis 7,5 (4H, m), 8,55 (1H, s)

5

1,35 g 7-[D-N-t-Butoxycarbonyl-2-(3-mesyaminophenyl)-glycinamido]-3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure werden zu 13,5 ml Ameisensäure gegeben und das Gemisch wird während 2 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Von der erhaltenen Lösung wird die Ameisensäure entfernt und der Rückstand wird mit 95%igem Acetonitril verrieben. Das entstandene Pulver wird durch Abfiltrieren abgetrennt und mit Acetonitril gewaschen. Man erhält 1,13 g 7-[D-2-(3-Mesyaminophenyl)glycinamido]-3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure von Smp. über 175°C (Zers.).

NMR-Spektrum (δ , $\text{DCI} + \text{D}_2\text{O}$)
ppm: 3,15 (3H, s), 3,6 (2H, breites s), 3,65, 4,25 (2H, AB-q, $J = 16\text{Hz}$), 5,1 (1H, d, $J = 3,5\text{Hz}$), 5,4 (1H, s), 5,7 (1H, d, $J = 3,5\text{Hz}$), 7,5 (4H, breites s), 8,5 (1H, s)

20