



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 501/04
C 07 D 501/46
A 61 K 31/545

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

646 178

⑳ Gesuchsnummer: 4915/79

㉔ Anmeldungsdatum: 25.05.1979

㉔ Priorität(en): 26.05.1978 GB 22911/78
26.05.1978 GB 22913/78

㉔ Patent erteilt: 15.11.1984

㉔ Patentschrift
veröffentlicht: 15.11.1984

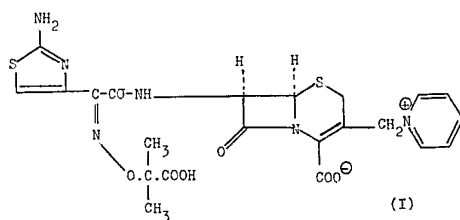
㉔ Inhaber:
Glaxo Group Limited, London W1Y (GB)

㉔ Erfinder:
O'Callaghan, Cynthia Hilda, Gerrards
Cross/Bucks (GB)
Livermore, David George Hubert, London (GB)
Newall, Christopher Earle, London (GB)

㉔ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ Cephalosporinantibiotika.

⑤⑦ Die Verbindung der Formel:



mit Namen (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-carboxy-prop-2-oxymino]-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat, zeigt ein breites antibiotisches Wirkungsspektrum, wobei die Aktivität gegenüber gram-negativen Organismen und insbesondere gegenüber Stämmen von Pseudomonasorganismen ungewöhnlich hoch ist. Die Erfindung umfasst auch nichttoxische Salze und nichttoxische, metabolisch labile Ester der Verbindung der Formel (I). Es werden auch Zusammensetzungen beschrieben, die die erfindungsgemässen Antibiotika enthalten, und Verfahren zur Herstellung dieser Antibiotika.

PATENTANSPRÜCHE

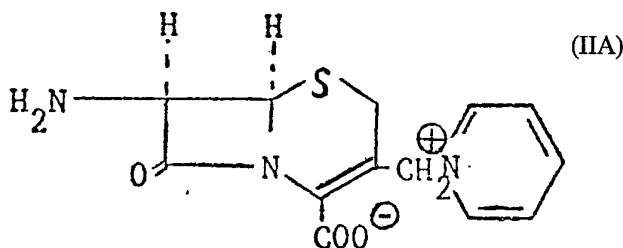
1. Die Verbindung (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oximino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat.

2. Die nichttoxischen Salze der Verbindung gemäss Anspruch 1.

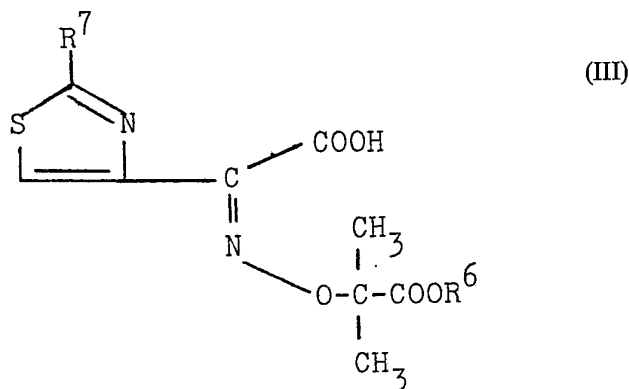
3. Das Mononatriumsalz der Verbindung gemäss Anspruch 1.

4. Die nichttoxischen, metabolisch labilen Ester der Verbindung gemäss Anspruch 1.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäss Anspruch 1 und ihrer nichttoxischen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:

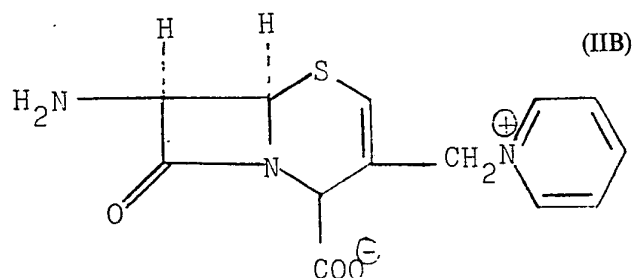


oder ein Salz oder ein N-Silylderivat derselben oder eine entsprechende Verbindung mit einer Gruppe der Formel $-\text{COOR}^5$ in der 4-Stellung, worin R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylblockierungsgruppe darstellt, und einem assoziierten Anion $\text{A}^\ominus$ mit einer Säure der Formel:



in welcher R^6 eine Carboxylblockierungsgruppe und R^7 eine Amino- oder geschützte Aminogruppe bedeuten, oder mit einem dieser entsprechenden Acylierungsmittel acyliert, allenfalls vorhandene Carboxylblockierungs- und/oder N-Schutzgruppen entfernt und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein nichttoxisches Salz überführt.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäss Anspruch 1 und ihrer nichttoxischen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:

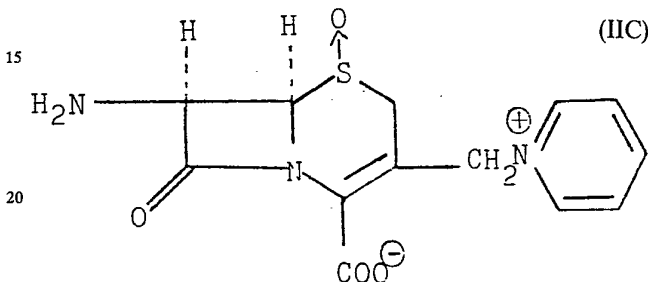


oder ein Salz oder ein N-Silylderivat derselben oder eine entsprechende Verbindung mit einer Gruppe der Formel $-\text{COOR}^5$ in der 4-Stellung, worin R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylblockierungsgruppe darstellt, und einem

2

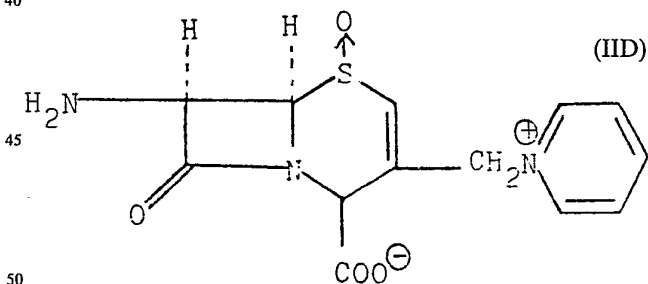
assozierten Anion $\text{A}^\ominus$ mit einer Säure der im Anspruch 5 wiedergegebenen Formel III oder mit einem dieser entsprechenden Acylierungsmittel acyliert, das entstandene Δ^2 -Isomere in das gewünschte Δ^3 -Isomere umwandelt, allenfalls vorhandene Carboxylblockierungsgruppen und/oder N-Schutzgruppen entfernt, wobei die zwei letzten Verfahrensstufen auch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden können, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein nichttoxisches Salz überführt.

7. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäss Anspruch 1 und ihrer nichttoxischen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



oder ein Salz oder ein N-Silylderivat derselben oder eine entsprechende Verbindung mit einer Gruppe der Formel $-\text{COOR}^5$ in der 4-Stellung, worin R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylblockierungsgruppe darstellt, und einem assoziierten Anion $\text{A}^\ominus$ mit einer Säure der im Anspruch 5 wiedergegebenen Formel III oder mit einem dieser entsprechenden Acylierungsmittel acyliert, das entstandene Sulfoxid zur entsprechenden Thioverbindung reduziert, allenfalls vorhandene Carboxylblockierungsgruppen und/oder N-Schutzgruppen entfernt, wobei die zwei letzten Verfahrensstufen auch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden können, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein nichttoxisches Salz überführt.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäss Anspruch 1 und ihrer nichttoxischen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



oder ein Salz oder ein N-Silylderivat derselben oder eine entsprechende Verbindung mit einer Gruppe der Formel $-\text{COOR}^5$ in der 4-Stellung, worin R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylblockierungsgruppe darstellt, und einem assoziierten Anion $\text{A}^\ominus$ mit einer Säure der im Anspruch 5 wiedergegebenen Formel III oder mit einem dieser entsprechenden Acylierungsmittel acyliert, das entsprechende Sulfoxid zur entsprechenden Thioverbindung reduziert, das erhaltene Δ^2 -Isomere in das gewünschte Δ^3 -Isomere umwandelt, allenfalls vorhandene Carboxylblockierungsgruppen und/oder N-Schutzgruppen entfernt, wobei die drei letzten Verfahrensstufen auch in anderer Reihenfolge durchgeführt werden können, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein nichttoxisches Salz überführt.

9. Verfahren zur Herstellung von nichttoxischen, metabolisch labilen Estern der Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 5 besagte Verbindung herstellt und diese durch

Veresterung in einen nichttoxischen, metabolisch labilen Ester überführt.

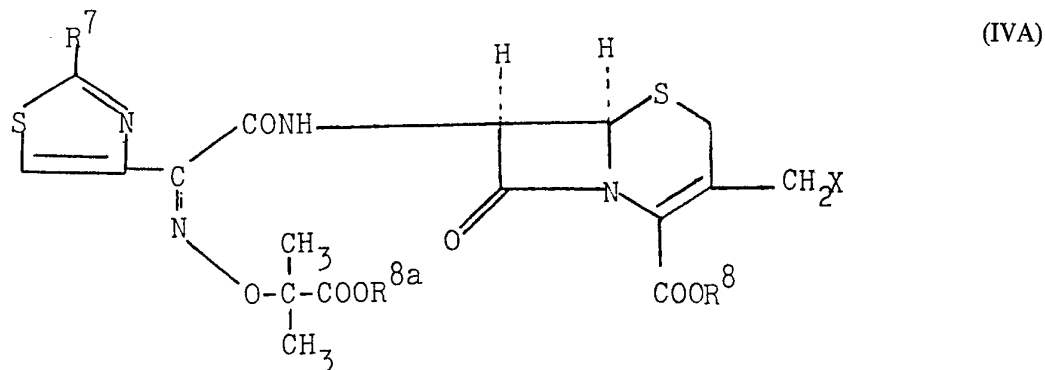
10. Verfahren zur Herstellung von nichttoxischen, metabolisch labilen Estern der Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 6 besagte Verbindung herstellt und diese durch Veresterung in einen nichttoxischen, metabolisch labilen Ester überführt.

11. Verfahren zur Herstellung von nichttoxischen, metabolisch labilen Estern der Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 7 besagte Verbindung herstellt und diese

durch Veresterung in einen nichttoxischen, metabolisch labilen Ester überführt.

12. Verfahren zur Herstellung von nichttoxischen, metabolisch labilen Estern der Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 8 besagte Verbindung herstellt und diese durch Veresterung in einen nichttoxischen, metabolisch labilen Ester überführt.

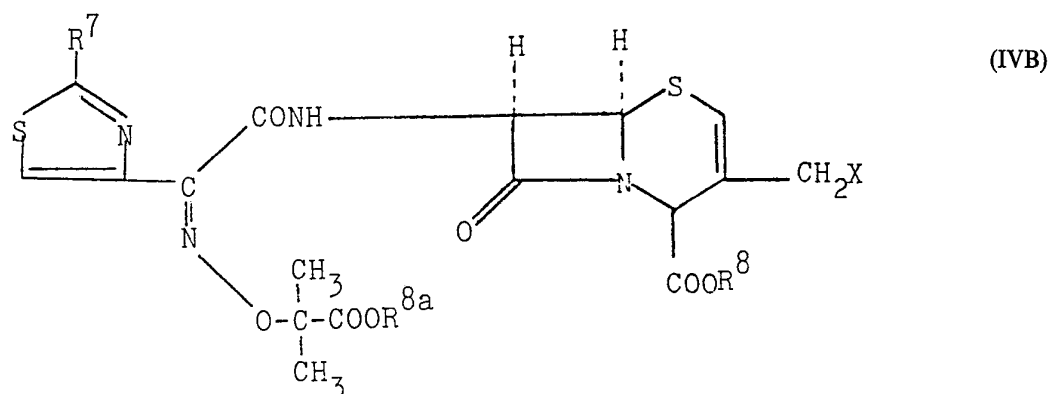
13. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäss Anspruch 1 und ihrer nichttoxischen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



in welcher R^7 eine Amino- oder geschützte Aminogruppe, R^8 und R^{8a} unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder Carboxylblockierungsgruppen und X den austauschbaren Rest eines Nucleophils darstellen, oder ein Salz derselben mit Pyridin umgesetzt, allenfalls vorhandene Carboxylblockierungs- und/oder N-Schutzgruppen entfernt und die erhaltene

Verbindung gegebenenfalls in ein nichttoxisches Salz überführt.

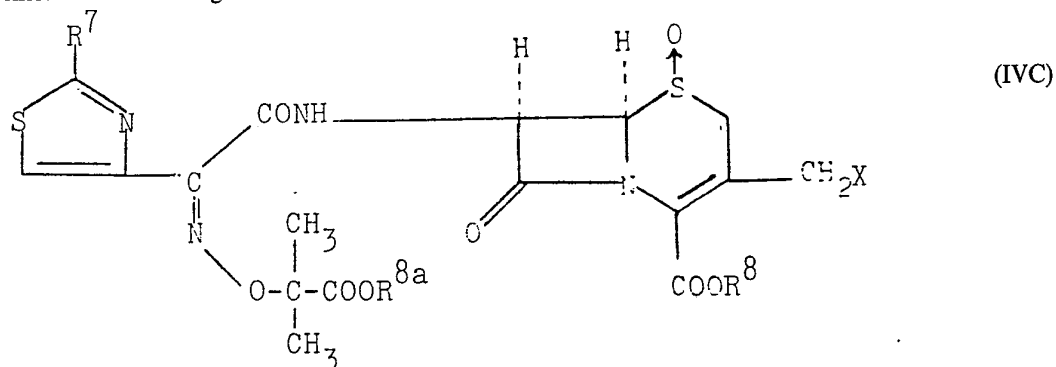
14. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäss Anspruch 1 und ihrer nichttoxischen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



in welcher R^7 , R^8 , R^{8a} und X die im Anspruch 13 angegebenen Bedeutungen haben, oder ein Salz derselben mit Pyridin umgesetzt, das entstandene Δ^2 -Isomere in das gewünschte Δ^3 -Isomere umwandelt, allenfalls vorhandene Carboxylblockierungsgruppen und/oder N-Schutzgruppen entfernt, wobei die zwei letzten Verfahrensstufen auch in umgekehrter Reihen-

folge durchgeführt werden können, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein nichttoxisches Salz überführt.

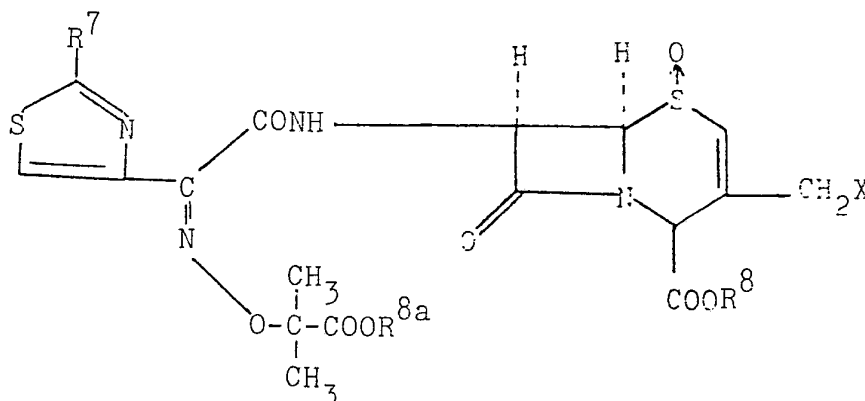
15. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäss Anspruch 1 und ihrer nichttoxischen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



in welcher R^7 , R^8 , R^{8a} und X die im Anspruch 13 angegebenen Bedeutungen haben, oder ein Salz derselben mit Pyridin umgesetzt, das entstandene Sulfoxid zur entsprechenden Thioverbindung reduziert, allenfalls vorhandene Carboxylblockierungsgruppen und/oder N-Schutzgruppen entfernt, wobei die zwei letzten Verfahrensstufen auch in umgekehrter Reihen-

folge durchgeführt werden können, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein nichttoxisches Salz überführt.

16. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäss Anspruch 1 und ihrer nichttoxischen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



in welcher R^7 , R^8 , R^{8a} und X die im Anspruch 13 angegebenen Bedeutungen haben, oder ein Salz derselben mit Pyridin umgesetzt, das entstandene Sulfoxid zur entsprechenden Thioverbindung reduziert, das erhaltene Δ^2 -Isomere in das gewünschte Δ^3 -Isomere umwandelt, allenfalls vorhandene Carboxylblockierungsgruppen und/oder N-Schutzgruppen entfernt, wobei die drei letzten Verfahrensstufen auch in anderer Reihenfolge durchgeführt werden können, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein nichttoxisches Salz überführt.

17. Verfahren zur Herstellung von nichttoxischen, metabolisch labilen Estern der Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 13 besagte Verbindung herstellt und diese durch Veresterung in einen nichttoxischen, metabolisch labilen Ester überführt.

18. Verfahren zur Herstellung von nichttoxischen, metabolisch labilen Estern der Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 14 besagte Verbindung herstellt und diese durch Veresterung in einen nichttoxischen, metabolisch labilen Ester überführt.

19. Verfahren zur Herstellung von nichttoxischen, metabolisch labilen Estern der Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 15 besagte Verbindung herstellt und diese durch Veresterung in einen nichttoxischen, metabolisch labilen Ester überführt.

20. Verfahren zur Herstellung von nichttoxischen, metabolisch labilen Estern der Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 16 besagte Verbindung herstellt und diese durch Veresterung in einen nichttoxischen, metabolisch labilen Ester überführt.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung für die Human- oder Veterinärmedizin, umfassend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 zusammen mit einem pharmazeutischen Trägerstoff oder Exzipienten.

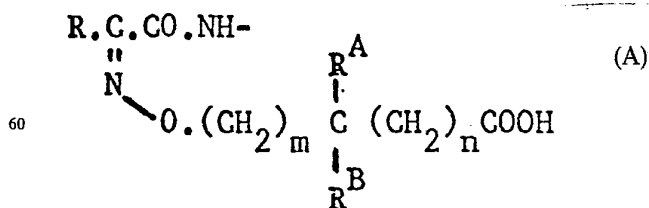
nung «cephem» sich auf diese cepham-Grundstruktur mit einer Doppelbindung bezieht.

Cephalosporinantibiotika werden in grossem Umfang bei der Behandlung von Krankheiten verwendet, die durch pathogene Bakterien bei Mensch und Tier hervorgerufen werden, und sind insbesondere bei der Behandlung von Krankheiten verwendbar, die durch Bakterien hervorgerufen werden, welche gegenüber anderen Antibiotika, wie Penicillinverbindungen, resistent sind, sowie bei einer Behandlung von penicillinempfindlichen Patienten. In zahlreichen Fällen ist es erwünscht, ein Cephalosporinantibiotikum zu verwenden, das sowohl gegenüber gram-positiven als auch gram-negativen Mikroorganismen eine Aktivität besitzt, und es wurden umfangreiche Untersuchungen auf die Entwicklung verschiedenartiger Typen von Cephalosporinantibiotika mit breitem Wirkungsspektrum gerichtet.

So wird z.B. in der GB-PS 1 399 086 eine neue Klasse von Cephalosporinantibiotika beschrieben, die eine 7β -(α -verätherte-Oximino)-acylamidogruppe enthalten, wobei die Oximinogruppe die syn-Konfiguration aufweist. Diese Klasse an antibiotischen Verbindungen ist durch eine hohe antibakterielle Aktivität gegenüber einem Bereich von gram-positiven und gram-negativen Organismen und gleichzeitig durch eine besonders hohe Stabilität gegenüber β -Lactamasen, die von zahlreichen gram-negativen Organismen gebildet werden, gekennzeichnet.

Das Auffinden dieser Verbindungsklasse hat weitere Untersuchungen auf dem gleichen Gebiet zum Auffinden von Verbindungen angeregt, die verbesserte Eigenschaften, beispielsweise gegenüber speziellen Organismenklassen, insbesondere gram-negativen Organismen, besitzen.

In der GB-PS 1 496 757 werden Cephalosporinantibiotika beschrieben, die eine 7β -Acylamidogruppe der Formel



aufweisen (worin R eine Thienyl- oder Furylgruppe bedeutet; R^A und R^B in weitem Umfang variieren können und beispielsweise C_{1-4} -Alkylgruppen sein können oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine C_3-7 -Cycloalkylidengruppe bilden können, und m und n jeweils 0

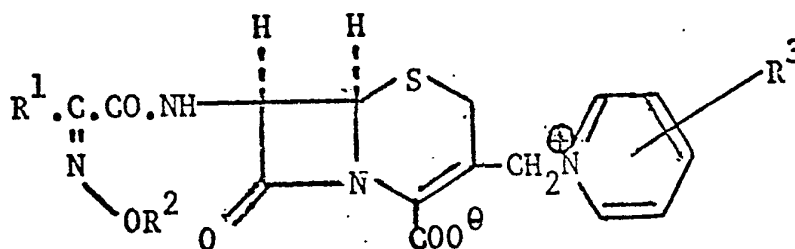
Die Erfindung betrifft eine Cephalosporinverbindung mit wertvollen antibiotischen Eigenschaften, ihre nichttoxischen Salze und ihre nichttoxischen, metabolisch labilen Ester.

Die vorliegenden Cephalosporinverbindungen werden unter Bezugnahme auf «cepham» entsprechend J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400, bezeichnet, wobei die Bezeich-

oder 1 bedeuten, derart, dass die Summe von m und n 0 oder 1 darstellt), wobei die Verbindungen *Syn*isomere oder Mischungen von *Syn*- und *Anti*isomeren darstellen, die zumindest 90% *Syn*isomeres enthalten. Die 3-Stellung des Cephalosporinmoleküls kann unsubstituiert sein oder kann einen Substituenten einer grossen Vielzahl möglicher Substituenten

enthalten. Es zeigte sich, dass diese Verbindungen eine besonders gute Aktivität gegenüber gram-negativen Organismen besitzen.

Weiterhin werden in der GB-PS 1 522 140 Cephalosporinantibiotika der Formel



(B)

beschrieben (worin R¹ eine Furyl- oder Thienylgruppe bedeutet; R² eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₃-C₇-Cycloalkylgruppe, eine Furylmethyl- oder Thienylmethylgruppe bedeutet; und R³ ein Wasserstoffatom oder eine Carbamoyl-, Carboxy-, Carboxymethyl-, Sulpho- oder Methylgruppe bedeutet), wobei die Verbindungen *Syn*isomere sind oder als Mischungen von *Syn*- und *Anti*isomeren, die zumindest 90% *Syn*isomeres aufweisen, vorliegen. Diese Verbindungen zeigen gegenüber einem breiten Bereich von gram-positiven und gram-negativen Organismen eine hohe antibakterielle Aktivität. Die Verbindungen besitzen auch eine hohe Stabilität gegenüber β-Lactamasen, die von zahlreichen gram-negativen Organismen gebildet werden, sowie eine gute Stabilität *in vivo*.

Weitere Verbindungen ähnlicher Struktur wurden aus diesen Verbindungen entwickelt, um Antibiotika aufzufinden, mit einem verbesserten breiten Spektrum hinsichtlich der antibiotischen Aktivität und/oder hoher Aktivität gegenüber gram-negativen Organismen. Derartige Entwicklungen beinhalteten Abänderungen nicht nur hinsichtlich der 7β-Acylamidogruppen in den obigen Formeln, sondern auch die Einführung spezieller Gruppen in der 3-Stellung des Cephalosporinmoleküls. So werden beispielsweise in der BE-PS 852 427 antibiotische Cephalosporinverbindungen beschrieben, die in den allgemeinen Bereich der GB-PS 1 399 086 fallen, worin die Gruppe R in der vorstehenden Formel (A) durch zahlreiche verschiedene organische Gruppen einschliesslich der 2-Aminothiazol-4-yl-gruppe ersetzt sein kann, und das Sauerstoffatom in der Oximinogruppe an die aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe gebunden ist, die ihrerseits beispielsweise durch Carboxy substituiert sein kann. Bei derartigen Verbindungen ist der Substituent in der 3-Stellung eine Acyloxymethyl-, Hydroxymethyl-, Formyl- oder gegebenenfalls substituierte heterocyclisch-Thiomethylgruppe.

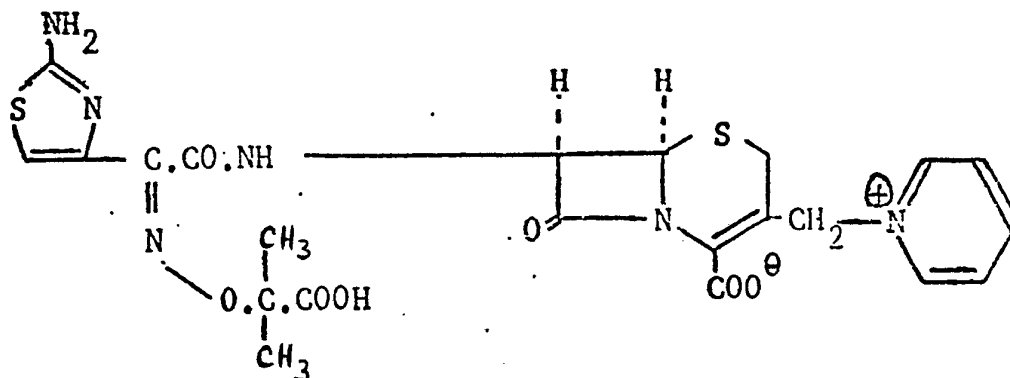
Weiterhin beschreibt die BE-PS 836 813 Cephalosporinverbindungen, bei denen die Gruppe R in der vorstehenden Formel (A) beispielsweise durch die 2-Aminothiazol-4-ylgruppe ersetzt sein kann, und die Oximinogruppe eine Hydroxyiminogruppe oder blockierte Hydroxyiminogruppe, z.B. eine Methoxyiminogruppe ist.

Bei derartigen Verbindungen ist die 3-Stellung des Cephalosporinmoleküls durch eine Methylgruppe substituiert, die ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein kann durch irgendeinen der grossen Anzahl von Resten der dort beschriebenen nucleophilen Verbindungen, z.B. die Pyridiniumgruppe, die z.B. durch eine Carbamoylgruppe substituiert sein kann. In der vorstehenden Patentschrift wird derartigen Verbindungen, die dort lediglich als Zwischenprodukte für die Herstellung der dort beschriebenen Antibiotika erwähnt sind, keine antibiotische Aktivität zugeschrieben.

Die BE-PS 853 545 beschreibt Cephalosporinantibiotika, bei denen die 7β-Acylamidoseitenkette primär eine 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(*syn*)-methoxyimino-acetamido-gruppe ist und der Substituent in 3-Stellung eine breite Definition analog zu derjenigen in der vorstehend erwähnten BE-PS 836 813 besitzt. In der Patentschrift speziell angegebene Verbindungen umfassen Verbindungen, bei denen die 3-Stellung durch eine Pyridiniummethyl- oder 4-Carbamoylpyridiniummethylgruppe substituiert ist.

Es wurde nun gefunden, dass durch die Wahl einer speziellen Gruppe an der 7β-Stellung in Kombination mit einer Pyridiniummethylgruppe in der 3-Stellung Cephalosporinverbindungen mit besonders vorteilhafter Aktivität (nachstehend eingehender beschrieben) gegenüber einem weiten Bereich von häufig auftretenden pathogenen Organismen hergestellt werden können.

Die Erfindung betrifft ein Cephalosporinantibiotikum der Formel

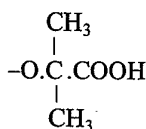


(I)

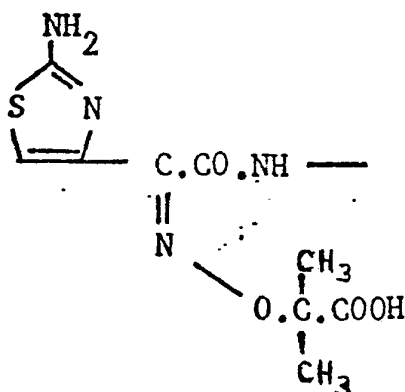
und ihre nichttoxischen Salze und nichttoxischen, metabolisch labilen Ester.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind *Syn*isomere.

Die *syn*isomere Form wird durch die Konfiguration der Gruppe



im Hinblick auf die Carboxamidogruppe definiert. Vorliegend ist die *Syn*konfiguration strukturell gekennzeichnet als



Es versteht sich, dass, da die erfindungsgemässen Verbindungen geometrische Isomere sind, eine Beimischung der entsprechenden *Anti*isomeren auftreten kann.

Die Erfindung umfasst auch die Solvate (insbesondere die Hydrate) der Verbindungen der Formel (I). Sie umfasst in ihrem Bereich auch Salze von Estern der Verbindungen der Formel (I).

Die erfindungsgemässen Verbindungen können in tautomeren Formen vorliegen (z.B. im Hinblick auf die 2-Aminothiazolylgruppe) und es versteht sich, dass derartige tautomere Formen, z.B. die 2-Iminothiazolinylnform, in den Bereich der Erfindung fallen. Überdies können die Verbindungen der vorstehenden Formel (I) auch in alternativen zwitterionischen Formen vorliegen, beispielsweise, wenn die 4-Carboxylgruppe protoniert ist und die Carboxylgruppe in der 7-Seitenkette deprotoniert ist, wobei diese alternativen Formen in den Bereich der Erfindung fallen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen zeigen hinsichtlich ihrer antibiotischen Aktivität ein breites Wirkungsspektrum. Gegenüber gram-negativen Organismen ist die Aktivität ungewöhnlich hoch. Diese hohe Aktivität erstreckt sich auf zahlreiche β -Lactamase bildende, gram-negative Stämme. Die Verbindungen besitzen auch eine hohe Stabilität gegenüber β -Lactamasen, die von einem Bereich gram-negativer Organismen gebildet werden.

Es erwies sich, dass die erfindungsgemässen Verbindungen eine ungewöhnlich hohe Aktivität gegenüber Stämmen von *Pseudomonas*organismen besitzen, z.B. Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* sowie eine hohe Aktivität gegenüber zahlreichen Gliedern der Enterobacteriaceae (z.B. Stämme von *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Providencia species*, *Proteus mirabilis* und insbesondere indolpositive *Proteus*organismen, wie *Proteus vulgaris* und *Proteus morgani*) und Stämmen von *Haemophilus influenzae*.

Die antibiotischen Eigenschaften der erfindungsgemässen Verbindungen erweisen sich beim Vergleich mit denjenigen der Aminoglykoside, wie Amikacin oder Gentamicin, als sehr günstig. Dies betrifft insbesondere ihre Aktivität gegenüber Stämmen von zahlreichen *Pseudomonas*organismen, die gegenüber dem grössten Teil der bestehenden, im Handel erhältlichen antibiotischen Verbindungen nicht empfindlich sind. Im Gegensatz zu den Aminoglykosiden zeigen die Cephalosporinantibiotika normalerweise bei Menschen eine niedrige Toxizität. Die Verwendung von Aminoglykosiden bei der

Humantherapie neigt dazu, durch die hohe Toxizität dieser Antibiotika eingeschränkt oder schwierig zu werden. Die Cephalosporinantibiotika der Erfindung besitzen somit potentiell grosse Vorteile gegenüber den Aminoglykosiden.

- 5 Nichttoxische Salze, die durch Reaktion von entweder einer oder beiden der Carboxylgruppen, die in den Verbindungen der Formel (I) vorliegen, gebildet werden, umfassen Salze anorganischer Basen, wie Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalimetallsalze (z.B. Calciumsalze); Salze von Aminosäuren (z.B. Lysin- und Argininsalze); Salze organischer Basen (z.B. Procain-, Phenyläthylbenzylamin-, Dibenzyläthylendiamin-, Äthanolamin-, Diäthanolamin- und N-Methylglucosaminsalze). Andere nichttoxische Salze umfassen Säureadditionssalze, die z.B. mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Ameisensäure und Trifluoressigsäure gebildet werden. Die Salze können auch in Form von Resinaten vorliegen, die z.B. mit einem Polystyrolharz oder quervernetztem Polystyrol-Divinylbenzol-Copolymerenharz, enthaltend Amino- oder quaternäre Aminogruppen oder Sulfonsäuregruppen, oder mit einem Carboxylgruppen enthaltenden Harz, z.B. einem Polyacrylsäureharz, gebildet werden. Lösliche Salze von Basen (z.B. Alkalimetallsalze wie das Natriumsalz) der Verbindungen der Formel (I) können bei therapeutischer Anwendung aufgrund der raschen Verteilung derartiger Salze in dem Körper nach der Verabreichung verwendet werden. Sind jedoch unlösliche Salze der Verbindungen (I) bei einer speziellen Anwendung, z.B. für die Verwendung von Depotpräparaten, erwünscht, so können derartige Salze in herkömmlicher Weise, beispielsweise mit geeigneten organischen Aminen, hergestellt werden.

Diese und andere Salze sowie die Salze mit Toluol-p-sulfon- und Methansulfonsäure können auch als Zwischenprodukte bei der Herstellung und/oder Reinigung der vorliegenden Verbindung der Formel (I), beispielsweise bei dem nachstehend beschriebenen Verfahren, verwendet werden.

Nichttoxische, metabolisch labile Ester, die durch Veresterung entweder einer oder beider Carboxylgruppen in der Stammverbindung der Formel (I) gebildet werden können, umfassen Acyloxyalkylester, z.B. Niedrigalkanoyloxymethyl- oder -äthylester, wie Acetoxymethyl- oder -äthyl- oder Pivaloyloxymethylester.

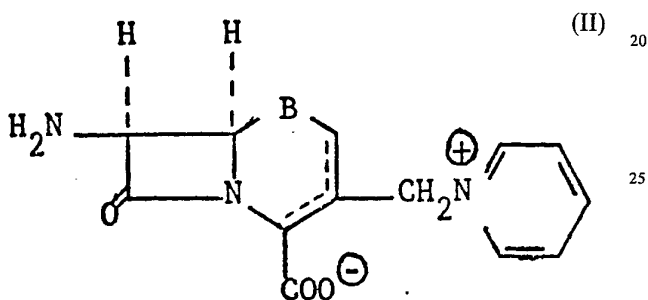
Der chemische Name der Verbindung der oben wiedergegebenen Formel I ist (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridinylmethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat.

Die Verbindung der Formel (I) besitzt in einem herausragenden Ausmass die allgemeinen antibiotischen Eigenschaften, die vorstehend angegeben wurden. Man kann jedoch ihre ausgezeichnete Aktivität gegenüber Stämmen von *Pseudomonas*organismen hervorheben. Die Verbindung besitzt ausgezeichnete antibakterielle Eigenschaften, die durch das menschliche Serum nicht beeinträchtigt werden und überdies ist die Wirkung verstärkter Inocula gegenüber der Verbindung niedrig. Die Verbindung ist bei Konzentrationen nahe der minimalen inhibierenden Konzentration rasch bakterizid. Sie wird schnell in den Körpern kleiner Nagetiere verteilt, was nach der subkutanen Injektion verwertbare therapeutische Spiegel ergibt. Bei Primaten ergibt die Verbindung hohe und langanhaltende Serumspiegel nach der intramuskulären Injektion. Die Serumhalbwertszeit bei Primaten deutet auf die Wahrscheinlichkeit einer vergleichsweise langen Halbwertszeit beim Menschen, mit der Möglichkeit, dass weniger häufige Dosierungen für weniger ernsthafte Infektionen erforderlich sind, hin. Experimentelle Infektionen bei der Maus mit gram-negativen Bakterien wurden erfolgreich unter Verwendung der Verbindung behandelt, und insbesondere wurde ein ausgezeichneter Schutz gegenüber Stämmen von *Pseudomo-*

nas aeruginosa erzielt, ein Organismus, der normalerweise gegenüber einer Behandlung mit Cephalosporinantibiotika nicht empfindlich ist. Dieser Schutz war vergleichbar mit der Behandlung mit einem Aminoglykosid, wie Amikacin. Akute Toxizitätstests mit der Verbindung bei der Maus ergaben LD_{50} -Werte von höher als 1,0 g/kg. Es wurde bei Ratten bei Dosen von 2,0 g/kg keine Nephrotoxizität beobachtet.

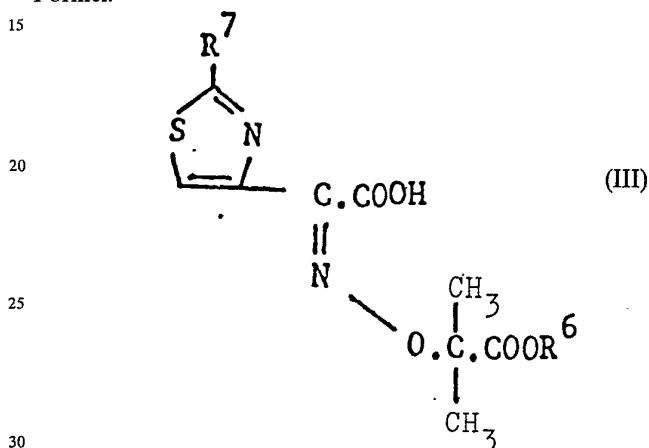
Die Verbindungen der Formel (I) können zur Behandlung zahlreicher Krankheiten verwendet werden, die durch pathogene Bakterien bei Mensch und Tier hervorgerufen werden, wie Infektionen des Atmungssystems und Infektionen des Harnsystems.

Gemäss der Erfindung werden ferner Verfahren geschaffen zur Herstellung der antibiotischen Verbindung der Formel (I) oder eines nichttoxischen Salzes oder nichttoxischen, metabolisch labilen Esters derselben, welche umfassen (A) die Acylierung einer Verbindung der Formel:

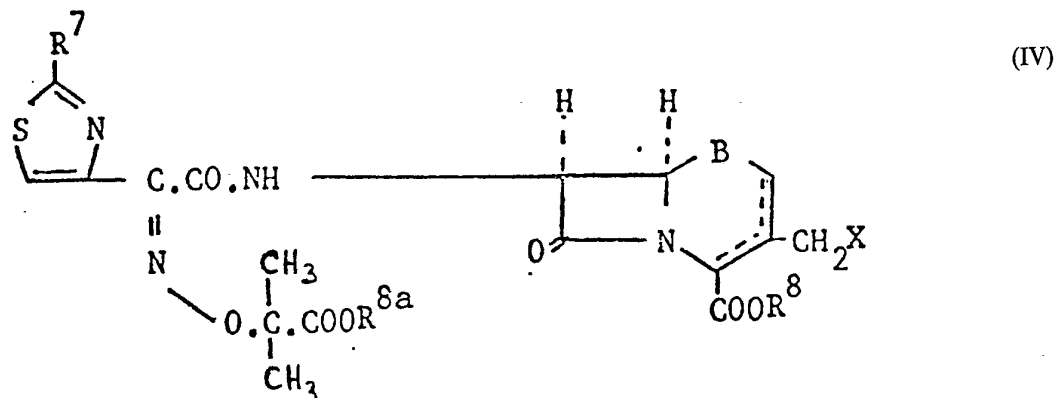


worin B >S oder >S→O (α - oder β -) bedeutet; und die die 2-, 3- und 4-Stellungen verbindende gestrichelte Linie angibt, dass die Verbindung eine Ceph-2-em- oder Ceph-3-em-Verbindung ist, oder eines Salzes, z.B. eines Säureadditionssalzes (gebildet mit beispielsweise einer Mineralsäure, wie Chlor-

wasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, oder einer organischen Säure, wie Methansulfonsäure oder Toluol-p-sulfonsäure) oder eines N-Silylderivats derselben, oder einer entsprechenden Verbindung mit einer Gruppe der Formel $-COOR^5$ in der 4-Stellung, worin R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylblockierungsgruppe, z.B. den Rest eines esterbildenden aliphatischen oder araliphatischen Alkohols oder eines esterbildenden Phenols, Silanols oder Stannanols bedeutet (wobei dieser Alkohol, dieses Phenol, Silanol oder Stannanol vorzugsweise 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthält), und einem assoziierten Anion $A^\ominus$, wie ein Halogenid-, z.B. Chlorid- oder Bromid-, oder Trifluoracetatanion, mit einer Säure der Formel:



worin R^6 eine Carboxylblockierungsgruppe, z.B. wie für R^5 beschrieben, bedeutet und R^7 eine Amino- oder geschützte Aminogruppe ist, oder mit einem dieser entsprechenden Acylierungsmittel; oder (B) die Umsetzung einer Verbindung der Formel



worin R^7 , B und die gestrichelte Linie die vorstehend definierten Bedeutungen besitzen; R^8 und R^{8a} unabhängig Wasserstoff oder eine Carboxylblockierungsgruppe bedeuten; und X einen austauschbaren Rest eines Nucleophils, z.B. eine Acetoxy- oder Dichloracetoxygruppe oder ein Halogenatom, wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet, oder eines Salzes hiervon mit Pyridin, wonach je nach Bedeutung von B, R^5 , R^7 , R^8 und R^{8a} und je nach Stellung der Cephemdoppelbindung eine oder mehrere der folgenden Reaktionen durchgeführt werden:

i) die Umwandlung eines Δ^2 -Isomeren in das gewünschte Δ^3 -Isomere,

ii) die Reduktion einer Verbindung, worin B >S→O bedeutet, zur Bildung einer Verbindung, worin B>S bedeutet, und

iii) die Entfernung allenfalls vorhandener Carboxylblockierungs- und/oder N-Schutzgruppen.

Gewünschtenfalls wird die erhaltene Verbindung der Formel

I durch Umwandlung einer Carboxylgruppe in ein nichttoxisches Salz oder einen nichttoxischen, metabolisch labilen Ester übergeführt.

Bei dem vorstehend beschriebenen Verfahren (A) ist das Ausgangsmaterial der Formel (II) vorzugsweise eine Verbindung, in der B>S bedeutet und die gestrichelte Linie eine Ceph-3-em-Verbindung darstellt. Ein derartiges Ausgangsmaterial, das sich als besonders geeignet für die Verbindung bei dem Verfahren (A) erwies, ist aufgrund der grossen Reinheit, mit der es hergestellt werden kann, das N-(7-Aminoceph-3-em-3-ylmethyl)-pyridinium-4-carboxylat-dihydrochlorid.

Acylierungsmittel, die bei der Herstellung der Verbindung der Formel (I) verwendbar sind, umfassen Säurehalogenide, insbesondere Säurechlorid oder -bromide. Derartige Acylierungsmittel können hergestellt werden, indem man eine Säure (III) oder ein Salz derselben mit einem Halogenierungsmittel,

z.B. Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid oder Oxalylchlorid umgesetzt.

Acylierungen, die Säurehalogenide verwenden, können in wässrigen oder nichtwässrigen Reaktionsmedien, geeigneterweise bei Temperaturen von -50 bis $+50$ °C, vorzugsweise -20 bis $+30$ °C, erforderlichenfalls in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels durchgeführt werden. Geeignete Reaktionsmedien umfassen wässrige Ketone, wie wässriges Aceton, Ester, wie Äthylacetat, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylchlorid, Amide, wie Dimethylacetamid, Nitrile, wie Acetonitril, oder Mischungen von zwei oder mehreren derartigen Lösungsmitteln. Geeignete säurebindende Mittel umfassen tertiäre Amine (z.B. Triäthylamin oder Dimethylanilin), anorganische Basen (z.B. Calciumcarbonat oder Natriumbicarbonat) und Oxirane, wie niedrige, 1,2-Alkylenoxyde (z.B. Äthylenoxyd oder Propylenoxyd), die bei der Acylierungsreaktion freigesetzten Halogenwasserstoff binden.

Die Säuren der Formel (III) können ihrerseits als Acylierungsmittel bei der Herstellung der Verbindung der Formel (I) verwendet werden. Acylierungen, die Säuren (III) verwenden, werden zweckmässigerweise in Anwesenheit eines Kondensierungsmittels durchgeführt, z.B. eines Carbodiimids, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder N-Äthyl-N'- γ -dimethylaminopropylcarbodiimid; einer Carbonylverbindung, wie Carbonyldiimidazol; oder eines Isoxazoliumsalzes, wie N-Äthyl-5-phenylisoxazoliumperchlorat.

Die Acylierung kann auch mit anderen amidbildenden Derivaten von Säuren der Formel (III), wie z.B. einem aktivierten Ester, einem symmetrischen Anhydrid oder einem gemischten Anhydrid (z.B. gebildet mit Pivalinsäure oder mit einem Haloformiat, wie einem Niedrigalkylhaloformiat) durchgeführt werden. Gemischte Anhydride können auch mit Phosphorsäuren (z.B. Phosphorsäure oder phosphorige Säure), Schwefelsäure oder aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäuren (z.B. Toluol-*p*-sulfonsäure) gebildet werden. Ein aktivierter Ester kann geeigneterweise *in situ* gebildet werden, beispielsweise unter Verwendung von 1-Hydroxybenzotriazol, in Anwesenheit eines Kondensationsmittels wie vorstehend angegeben. Alternativ kann der aktivierte Ester im Vorhinein gebildet werden.

Die die freien Säuren oder deren vorstehend genannte amidbildende Derivate umfassenden Acylierungsreaktionen werden gewünschterweise in einem wasserfreien Reaktionsmedium, z.B. Methylchlorid, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Acetonitril, durchgeführt.

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

Die Säuren der Formel (III) und die ihnen entsprechenden Acylierungsmittel können gewünschtenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze hergestellt und verwendet werden. So können z.B. in geeigneter Weise Säurechloride in Form ihrer Hydrochloridsalze und Säurebromide in Form ihrer Hydrobromidsalze verwendet werden.

Pyridin kann als Nucleophile wirken, um zahlreiche Substituenten X aus dem Cephalosporin der Formel (IV) auszutauschen. Bis zu einem gewissen Ausmass hängt die Leichtigkeit des Austausches mit dem pK_a der Säure HX, von der sich der Substituent ableitet, zusammen. So neigen Atome oder Gruppen X, die sich von starken Säuren ableiten, im allgemeinen dazu, leichter ausgetauscht zu werden als Atome oder Gruppen, die sich von schwächeren Säuren ableiten.

Der Austausch von X durch Pyridin kann geeigneterweise durchgeführt werden, indem man die Reaktanten in Lösung oder Suspension hält. Die Reaktion wird vorteilhafterweise unter Verwendung von 1 bis 10 Mol Pyridin durchgeführt.

Die nucleophile Austauschreaktion kann geeigneterweise

an derartigen Verbindungen der Formel (IV) durchgeführt werden, bei welchen der Substituent X ein Halogenatom oder eine Acyloxygruppe, wie z.B. vorstehend erörtert, ist.

5 Acyloxygruppen

Verbindungen der Formel (IV), worin X eine Acetoxygruppe darstellt, sind geeignete Ausgangsmaterialien für die Verwendung bei der nucleophilen Austauschreaktion mit Pyridin. Alternative Ausgangsmaterialien in dieser Klasse umfassen Verbindungen der Formel (IV), worin X den Rest einer substituierten Essigsäure, z.B. Chloressigsäure, Dichloressigsäure und Trifluoressigsäure, darstellt.

Die Austauschreaktion an Verbindungen (IV), die X-Substituenten dieser Klasse besitzen, insbesondere in dem Fall, bei dem X eine Acetoxygruppe darstellt, kann durch die Anwesenheit von Jodid oder Thiocyanationen in dem Reaktionsmedium erleichtert werden. Reaktionen dieses Typs werden eingehender in den GB-PSen 1 132 621 und 1 171 603 beschrieben.

Der Substituent X kann sich auch von Ameisensäure einer Haloameisensäure, wie Chlorameisensäure, oder einer Carbonsäure ableiten.

Wird eine Verbindung der Formel (IV) verwendet, worin X eine Acetoxygruppe oder substituierte Acetoxygruppe darstellt, so ist es im allgemeinen erwünscht, dass die Gruppe R^8 in der Formel (IV) ein Wasserstoffatom ist und dass B>S darstellen sollte. In diesem Fall wird die Reaktion vorteilhafterweise in einem wässrigen Medium, vorzugsweise bei einem pH von 5 bis 8, insbesondere 5,5 bis 7, durchgeführt.

Das oben beschriebene Verfahren unter Verwendung von Verbindungen der Formel (IV), worin X den Rest einer substituierten Essigsäure darstellt, kann wie in der GB-PS 1 241 657 beschrieben durchgeführt werden.

Werden Verbindungen der Formel (IV) verwendet, worin X eine Acetoxygruppe darstellt, so wird die Reaktion geeigneterweise bei einer Temperatur von 30 bis 110 °C, vorzugsweise 50 bis 80 °C, durchgeführt.

Halogene

Verbindungen der Formel (IV), worin X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellt, können auch geeigneterweise als Ausgangsmaterialien bei der nucleophilen Austauschreaktion mit Pyridin verwendet werden. Bei Verwendung von Verbindungen der Formel (IV) in dieser Klasse kann B>S $\rightarrow$ O darstellen und R^8 kann eine Carboxylblockierungsgruppe sein. Die Reaktion wird zweckmässig in einem nicht-wässrigen Medium durchgeführt, das vorzugsweise ein oder mehrere organische Lösungsmittel, vorteilhafterweise polarer Natur, umfasst, wie Äther, z.B. Dioxan oder Tetrahydrofuran, Ester, z.B. Äthylacetat, Amide, z.B. Formamid und N,N-Dimethylformamid, und Ketone, z.B. Aceton. In bestimmten Fällen kann Pyridin selbst das Lösungsmittel sein. Andere geeignete organische Lösungsmittel werden eingehender in der GB-PS 1 326 531 beschrieben. Das Reaktionsmedium sollte weder extrem sauer noch extrem basisch sein. Im Fall von Reaktionen, die an Verbindungen der Formel (IV) durchgeführt werden, worin R^8 und R^{8a} Carboxylblockierungsgruppen sind, wird das 3-Pyridiniummethylprodukt in Form des entsprechenden Halogenids gebildet, das gewünschtenfalls ein oder mehreren Ionenaustauschreaktionen unterzogen werden kann, um ein Salz mit dem gewünschten Anion zu erhalten.

Bei Verwendung von Verbindungen der Formel (IV), worin X ein Halogenatom bedeutet, wie vorstehend beschrieben, wird die Reaktion zweckmässig bei einer Temperatur von -10 bis $+50$ °C, vorzugsweise $+10$ bis $+30$ °C durchgeführt.

Das Reaktionsprodukt kann aus der Reaktionsmischung, das z.B. unverändertes Cephalosporinausgangsmaterial und

andere Substanzen enthalten kann, durch zahlreiche Verfahren einschliesslich der Umkristallisation, der Ionophorese, der Säulenchromatographie und der Verwendung von Ionenaustauschern (z.B. durch Chromatographie an Ionenaustauscherharzen) oder makroretikulärer Harze abgetrennt werden.

Δ^2 -Cephalosporinester, welche als Zwischenprodukte erhalten werden, können in die entsprechenden Δ^3 -Derivate, z.B. durch Behandlung des Δ^2 -Esters mit einer Base, wie Pyridin oder Triäthylamin, übergeführt werden.

Ein Ceph-2-em-Reaktionsprodukt kann zur Erzielung des entsprechenden Ceph-3-em-1-Oxyds, beispielsweise durch Umsetzung mit einer Persäure, z.B. Peressigsäure oder *m*-Chlorperbenzoesäure, oxydiert werden. Das erhaltene Sulfoxyd kann gewünschtenfalls anschliessend, wie nachstehend beschrieben, reduziert werden, um das entsprechende ceph-3-em-Sulfid zu ergeben.

Wird eine Verbindung erhalten, in der $B \rightarrow S \rightarrow O$ bedeutet, so wird diese in das entsprechende Sulfid durch Reduktion, beispielsweise des entsprechenden Acyloxysulfonium- oder Alkoxysulfoniumsalzes, hergestellt *in situ* durch Umsetzung mit z.B. Acetylchlorid im Fall eines Acetoxysulfoniumsalzes, übergeführt, wobei die Reaktion z.B. mit Natriumdithionit oder Jodidion wie in einer Lösung von Kaliumjodid in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, z.B. Essigsäure, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, durchgeführt wird. Die Reaktion kann bei einer Temperatur von -20 bis $+50$ °C durchgeführt werden.

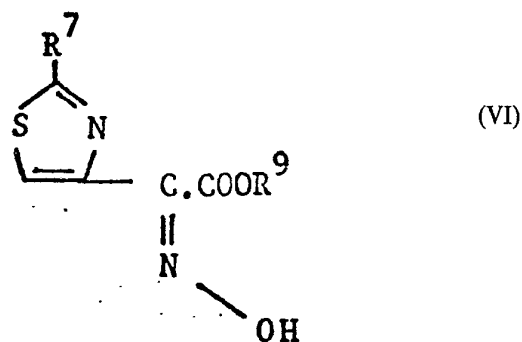
Metabolisch labile Esterderivate der Verbindungen der Formel (I) werden hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz oder ein geschütztes Derivat derselben mit einem geeigneten Veresterungsmittel, wie einem Acyloxyalkylhalogenid (z.B. -jodid), zweckmässigerweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Aceton, umsetzt, woran sich erforderlichenfalls eine Entfernung etwaiger Schutzgruppen anschliesst.

Die Salze der Verbindungen der Formel (I) mit Basen können gebildet werden, indem man eine Säure der Formel (I) mit der geeigneten Base umsetzt. So können z.B. Natrium- oder Kaliumsalze hergestellt werden, indem man das entsprechende 2-Äthylhexanoat- oder Hydrogencarbonatsalz verwendet. Säureadditionssalze können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel (I) oder einen metabolisch labilen Ester derselben mit der geeigneten Säure umsetzt.

Wird eine Verbindung der Formel (I) in Form einer Mischung von Isomeren erhalten, so kann das *Synisomere* z.B. nach herkömmlichen Methoden, wie die Kristallisation oder die Chromatographie, erhalten werden.

Bei der Verwendung als Ausgangsmaterialien zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss der Erfindung werden vorzugsweise Verbindungen der allgemeinen Formel (III) und deren entsprechende Halogenide und Anhydride in der *synisomeren* Form oder in Form von Mischungen der *Synisomeren* und der entsprechenden *Antisomeren*, die zumindest 90% des *Synisomeren* enthalten, verwendet.

Säuren der Formel (III) können durch Verätherung einer Verbindung der Formel

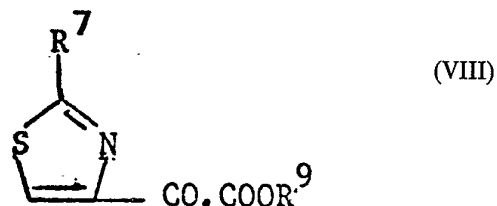


worin R^7 wie vorstehend definiert ist und R^9 eine Carboxylblockierungsgruppe bedeutet, durch Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

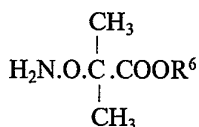


worin R^6 wie vorstehend definiert ist und T Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, bedeutet; Sulfat; oder Sulfonat, wie Tosylat, hergestellt werden, woran sich eine Entfernung der Carboxylblockierungsgruppe R^9 anschliesst. Die Trennung von Isomeren kann entweder vor oder nach einer derartigen Verätherung erfolgen. Die Verätherungsreaktion wird im allgemeinen in Anwesenheit einer Base, z.B. Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid, durchgeführt und wird vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylsulfoxyd, einem cyclischen Äther, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder einem N,N-disubstituierten Amid, wie Dimethylformamid, durchgeführt. Unter diesen Bedingungen bleibt die Konfiguration der Oxyiminogruppe im wesentlichen durch die Verätherungsreaktion unverändert. Die Reaktion sollte in Anwesenheit einer Base durchgeführt werden, wenn ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel (VI) verwendet wird. Die Base sollte in ausreichender Menge verwendet werden, um rasch die zur Rede stehende Säure zu neutralisieren.

Die Säuren der allgemeinen Formel (III) können auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



worin R^7 und R^9 wie vorstehend definiert sind, mit einer Verbindung der Formel



worin R^6 wie vorstehend definiert ist, hergestellt werden, woran sich die Entfernung der Carboxylblockierungsgruppe R^9 und, wenn erforderlich, die Trennung der *Syn*- und *Antiso*-meren anschliesst.

Die Säuren der Formel (III) können in die entsprechenden Säurehalogenide und -anhydride und Säureadditionssalze nach herkömmlichen Methoden, wie beispielsweise vorstehend beschrieben, umgewandelt werden.

Ist X ein Halogen- (z.B. Chlor-, Brom- oder Jod-)atom in der Formel (IV), können die ceph-3-em-Ausgangsverbindungen in herkömmlicher Weise, z.B. durch Halogenierung eines 7 β -geschützten Amino-3-methyl-ceph-3-em-4-carbonsäure-ester-1 β -oxyds, Entfernung der 7 β -Schutzgruppe, Acylierung der erhaltenen 7 β -Aminoverbindung zur Bildung der gewünschten 7 β -Acylamidogruppe, z.B. in analoger Weise zu dem vorstehenden Verfahren (A) durchgeführt werden, woran sich die Reduktion der 1 β -Oxydgruppe später in der Abfolge anschliesst. Dies wird in der GB-PS 1 326 531 beschrieben. Die entsprechenden Ceph-2-em-Verbindungen können nach der in der veröffentlichten niederländischen Patentanmeldung Nr. 6 902 013 beschriebenen Methode durch Umsetzung einer 3-Methyl-ceph-2-em-Verbindung mit N-Bromsuccinimid hergestellt werden, um die entsprechende 3-Brom-methyl-ceph-2-em-Verbindung zu erhalten.

Stellt X in der Formel (IV) eine Acetoxygruppe dar, können die Ausgangsmaterialien z.B. durch Acylierung der 7-Aminocephalosporansäure, z.B. in analoger Weise zu dem vorstehenden Verfahren (A), hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (IV), worin X andere Acyloxygruppen bedeutet, können durch Acylierung der entsprechenden 3-Hydroxymethylverbindungen hergestellt werden, die z.B. durch Hydrolyse der geeigneten 3-Acetoxy-methylverbindungen, beispielsweise wie in den GB-PSen 1 474 519 und 1 531 212 beschrieben, hergestellt werden.

Die Ausgangsmaterialien der Formel (II) können auch in herkömmlicher Weise, z.B. durch nucleophilen Austausch der entsprechenden 3-Acetoxy-methylverbindung mit dem geeigneten Nucleophil, wie z.B. in der GB-PS 1 028 563 beschrieben, hergestellt werden.

Eine weitere Methode zur Herstellung der Ausgangsmaterialien der Formel (II) umfasst die Schutzgruppenabspaltung bei einer entsprechenden geschützten 7 β -Aminoverbindung in herkömmlicher Weise, z.B. unter Verwendung von PCl_5 .

Es dürfte sich verstehen, dass es bei einigen der obigen Umwandlungen erforderlich ist, etwaige empfindliche Gruppen in dem Molekül der zur Rede stehenden Verbindung zu schützen, um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Beispielsweise kann es während irgendeiner der Reaktionsfolgen, auf die vorstehend Bezug genommen wurde, erforderlich sein, die NH_2 -Gruppe des Aminothiazolylteils z.B. durch Tritylierung, Acylierung (z.B. Chloracetylierung), Protonierung oder andere herkömmliche Methoden zu schützen. Die Schutzgruppe kann hiernach in jeder geeigneten Weise entfernt werden, die keine Spaltung der gewünschten Verbindung verursacht, z.B. im Fall einer Tritylgruppe unter Verwendung einer gegebenenfalls halogenierten Carbonsäure, z.B. Essigsäure, Ameisensäure, Chloressigsäure oder Trifluoressigsäure, oder unter Verwendung einer Mineralsäure, z.B. Chlorwasserstoffsäure oder Mischungen von derartigen Säuren, vorzugsweise in Anwesenheit eines protischen Lösungsmittels, wie Wasser, oder im Fall einer Chloracetylgruppe durch Behandlung mit Thioharnstoff.

Bei der Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder bei der Herstellung von erforderlichen Ausgangsmaterialien verwendete Carboxylblockierungsgruppen sind wünschenswerterweise Gruppen, die rasch während einer geeigneten Stufe der Reaktionsfolge, zweckmässigerweise bei der letzten Stufe, abgespalten werden.

Geeignete Carboxylblockierungsgruppen sind aus dem Stand der Technik gut bekannt, wobei eine Liste repräsentativer blockierter Carboxylgruppen in der GB-PS 1 399 086 enthalten ist. Bevorzugte blockierte Carboxylgruppen umfassen Arylniedrigalkoxycarbonylgruppen, wie *p*-Methoxybenzyl-oxy-carbonyl, *p*-Nitrobenzyl-oxy-carbonyl und Diphenylmethoxy-carbonyl; Niedrigalkoxycarbonylgruppen, wie *t*-Butoxy-carbonyl; und Niedrighaloalkoxycarbonylgruppen, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl. Carboxylblockierungsgruppe(n) können anschliessend nach irgendeiner geeigneten Methode, wie sie in der Literatur beschrieben wird, entfernt werden. So ist z.B. die säure- oder basenkatalysierte Hydrolyse in zahlreichen Fällen ebenso wie die enzymatisch katalysierte Hydrolyse anwendbar.

Die erfindungsgemässen antibiotischen Verbindungen können für die Verabreichung in jeder geeigneten Weise in Analogie zu anderen Antibiotika formuliert werden, und die Erfindung umfasst daher pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine erfindungsgemässe antibiotische Verbindung umfassen, die für die Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin geeignet ist. Derartige Zusammensetzungen können für die Verwendung in herkömmlicher Weise mit Hilfe irgendwelcher erforderlicher pharmazeutischer Träger oder Exzipienten dargeboten werden.

Die erfindungsgemässen antibiotischen Verbindungen können für die Injektion formuliert werden und können in einer Einheitsdosisform in Ampullen oder in Mehrfachdosenbehältnissen, erforderlichenfalls mit einem zugegebenen Konservierungsmittel, dargeboten werden. Die Zusammensetzungen können auch Formen annehmen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Trägern, und können Formulierungsmittel, wie Suspendier-, Stabilisierungs- und/oder Dispergiermittel, enthalten. Alternativ kann der wirksame Bestandteil in Pulverform für die Wiederaufbereitung mit einem geeigneten Träger, z.B. sterilem, pyrogenfreiem Wasser, vor der Verwendung vorliegen.

Gewünschtenfalls können derartige Pulverformulierungen eine geeignete, nichttoxische Base enthalten, um die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs zu verbessern und/oder sicherzustellen, dass bei einer Wiederaufbereitung des Pulvers mit Wasser der pH der erhaltenen wässrigen Formulierung physiologisch annehmbar ist. Alternativ kann die Base in dem Wasser, mit dem das Pulver wiederaufbereitet wird, vorliegen. Die Base kann z.B. eine anorganische Base, wie Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat oder Natriumacetat, oder eine organische Base, wie Lysin oder Lysinacetat, sein.

Die antibiotischen Verbindungen können auch als Suppositorien formuliert werden, die z.B. herkömmliche Suppositorienbasen, wie Kakaobutter oder andere Glyzeride, enthalten.

Zusammensetzungen für die Veterinärmedizin können z.B. als Präparate zur Verabreichung in das Euter bzw. die Zitzen in entweder langwirkenden oder rasch freigebenden Basen formuliert werden.

Die Zusammensetzungen können 0,1% und mehr, z.B. 0,1 bis 99%, aktives Material in Abhängigkeit der Verabreichungsmethode enthalten. Umfassen die Zusammensetzungen Einheitsdosierungen, so enthält jede Einheit vorzugsweise 50 bis 1500 mg Wirkstoff. Die Dosis, wie sie zur Behandlung des erwachsenen Menschen verwendet wird, liegt vorzugsweise im Bereich von 500 bis 6000 mg je Tag in Abhängigkeit des Wegs und der Häufigkeit der Verabreichung. Z.B. genügen normalerweise bei der Behandlung des erwachsenen Men-

schen 1000 bis 3000 mg je Tag bei intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung. Zur Behandlung von *Pseudomonas*-Infektionen können höhere Tagesdosen erforderlich sein.

Die erfindungsgemässen antibiotischen Verbindungen können in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln, wie Antibiotika, z.B. Penicillinen oder anderen Cephalosporinen, verabreicht werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Petroläther bedeutet einen Petroläther mit einem Siedebereich von 40 bis 60 °C, sofern nicht anders angegeben.

Protonenmagnetische Resonanzspektren (PMR) wurden bei 100 MHz bestimmt. Die Integrale stimmen mit den Zuordnungen überein, die Kupplungskonstanten, J, werden in Hz angegeben, wobei die Symbole nicht bestimmt sind; s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, m = Multiplett und ABq = AB-Quartett.

Herstellung 1

Äthyl-(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)-acetat

Man gab zu einer gerührten und eisgekühlten Lösung von 292 g Äthylacetat in 296 ml Eisessig eine Lösung von 180 g Natriumnitrit in 400 ml Wasser mit einer derartigen Geschwindigkeit, dass die Reaktionstemperatur unterhalb 10 °C gehalten wurde. Man setzte das Rühren und Kühlen ca. 30 Min. fort, wonach eine Lösung von 160 g Kaliumchlorid in 800 ml Wasser zugegeben wurde. Die erhaltene Mischung wurde 1 Std. gerührt. Man trennte die niedrigere ölige Phase ab und extrahierte die wässrige Phase mit Diäthyläther. Der Extrakt wurde mit dem Öl vereint, nacheinander mit Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das verbliebene Öl, das sich beim Stehenlassen verfestigte, wurde mit Petroläther gewaschen und im Vakuum über Kaliumhydroxyd getrocknet, wobei man 309 g Äthyl-(Z)-2-(hydroxyimino)-3-oxobutyrat erhielt.

Man behandelte eine gerührte und eisgekühlte Lösung von 150 g Äthyl-(Z)-2-(hydroxyimino)-3-oxobutyrat in 400 ml Methylenchlorid tropfenweise mit 140 g Sulfurylchlorid. Die erhaltene Lösung wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gehalten und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in Diäthyläther gelöst, mit Wasser gewaschen, bis die Waschwässer fast neutral waren, getrocknet und eingedampft. 177 g verbliebenes Öl wurden in 500 ml Äthanol und 77 ml Dimethylanilin gelöst und man gab unter Rühren 42 g Thioharnstoff zu. Nach 2 Std. wurde das Produkt durch Filtrieren gesammelt, mit Äthanol gewaschen und unter Erzielung von 73 g Titelverbindung getrocknet. F = 188 °C (Zers.).

Herstellung 2

Äthyl-(Z)-2-hydroxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetat-hydrochlorid

Man gab anteilweise 16,75 g Tritylchlorid im Verlauf von 2 Std. zu einer gerührten und gekühlten (−30 °C) Lösung von 12,91 g Produkt der Herstellung 1 in 28 ml Dimethylformamid, das 8,4 ml Triäthylamin enthielt, zu. Man liess sich die Mischung während einer Std. auf 15 °C erwärmen, rührte weitere 2 Std. und verteilte dann zwischen 500 ml Wasser und 500 ml Äthylacetat. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit zweimal 500 ml Wasser gewaschen und dann mit 500 ml 1N HCl geschüttelt. Man sammelte den Niederschlag, wusch ihn nacheinander mit 100 ml Wasser, 200 ml Äthylacetat, 200 ml Äther und trocknete im Vakuum, um 16,4 g Titelverbindung in Form eines weissen Feststoffs zu erhalten; F = 184 bis 186 °C (Zers.).

Herstellung 3

Äthyl-(Z)-2-(2-t-butoxycarbonylprop-2-oxymino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetat

Man gab 34,6 g Kaliumcarbonat und 24,5 g t-Butyl-2-

brom-2-methylpropionat in 25 ml Dimethylsulfoxyd zu einer unter Stickstoff gerührten Lösung von 49,4 g des Produkts der Herstellung 2 in 200 ml Dimethylsulfoxyd und rührte die Mischung 6 Std. bei Raumtemperatur. Die Mischung wurde in 2 l Wasser gegossen, 10 Min. gerührt und filtriert. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und in 600 ml Äthylacetat gelöst. Die Lösung wurde nacheinander mit Wasser, 2N-Salzsäure, Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Petroläther (Siedepunkt 60–80 °C) unter Erzielung von 34 g Titelverbindung umkristallisiert; F = 123,5 bis 125 °C.

Herstellung 4

(Z)-2-(2-t-Butoxycarbonylprop-2-oxymino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure

Man löste 2 g des Produkts von Herstellung 3 bis 20 ml Methanol und gab 3,3 ml 2N-Natriumhydroxyd zu. Die Mischung wurde 1,5 Std. am Rückfluss gekocht und dann eingengt. Der Rückstand wurde in einer Mischung von 50 ml Wasser, 7 ml 2N-Salzsäure und 50 ml Äthylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Äthylacetat extrahiert. Man vereinigte die organischen Lösungen, wusch nacheinander mit Wasser und gesättigter Salzlösung, trocknete und dampfte ein. Der Rückstand wurde aus einer Mischung von Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther umkristallisiert, um 1 g Titelverbindung, F = 152 bis 156 °C (Zers.), zu ergeben.

Herstellung 5

(6R,7R)-7-Amino-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäuredihydrochlorid

(a) Man behandelte eine gerührte Suspension von 4,15 g (6R,7R)-7-(2-Thienylacetamido)-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat in 30 ml Methylenchlorid mit 5,09 ml N,N-Dimethylanilin und 2,52 ml Chlortrimethylsilan. Diese Mischung wurde 1 Std. bei 30 bis 35 °C gerührt und dann auf −28 °C abgekühlt und mit 4,16 g Phosphorpen-tachlorid behandelt, bei −25 bis −30 °C eine weitere Std. gerührt und dann in eine gerührte gekühlte (−20 °C) Lösung von 8,1 ml Butan-1,3-diol und 20 ml Methylenchlorid gegossen. Man liess die Lösung im Verlauf von 30 Min. 0 °C erreichen und filtrierte den ausgefallenen Feststoff (A) ab, wusch mit Methylenchlorid und trocknete im Vakuum. Man löste ihn in 17,5 ml Methanol, rührte und verdünnte mit 87,5 ml Methylenchlorid, filtrierte den ausgefallenen Feststoff ab, wusch mit Methylenchlorid und trocknete im Vakuum, um 3,2 g Titelverbindung als weissen Feststoff zu erhalten. $\lambda_{\max}$

1% (pH 6 Puffer) 258 nm (ϵ 318); die τ (D₂O)-Werte umfas-

sen 0,95, 1,32 und 1,84 (Pyridinium-Protonen), 4,10 bis 4,46 (ABq, J 16 Hz, 3-CH₂), 4,56 (d, J 5 Hz 7-H), 4,70 (d, J 5 Hz, 6-H), 6,14 bis 6,50 (ABq, J 17 Hz, C₂-H).

(b) Man löste 8 g des in der obigen Stufe (a) hergestellten Feststoffs (A) in 25 ml 1N-Salzsäure. Durch Zugabe von 95 ml Isopropanol wurden 4,95 g kristalline Titelverbindung als Dihydrat ausgefällt. Die τ (D₂O)-Werte umfassen 1,02, 1,36 und 1,87 (Pyridinium-Protonen); 4,2 + 4,55 (ABq, J = 14 Hz, 3-CH₂); 4,62 (d, J = 5 Hz, C₇-H); 47,4 (d, J = 5 Hz, C₆-H); 6,19 + 6,38 (ABq, J = 18 Hz, C₂-H). Wassergehalt nach der Karl Fischer-Methode: 9,4%.

Beispiel 1

a) t-Butyl-(6R,7R)-3-acetoxymethyl-7-[(Z)-2-(2-t-butoxycarbonylprop-2-oxymino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Man kühlte eine gerührte Lösung von 572 mg Produkt der Herstellung 4 und 328 mg t-Butyl-(6R,7R)-3-acetoxymethyl-7-amino-ceph-3-em-4-carboxylat in 10 ml Dimethyl-

formamid auf 0 °C und fügte 150 mg 1-Hydroxybenzotriazol und anschließend 225 mg Dicyclohexylcarbodiimid zu. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 5 Stdn. gerührt und über Nacht stehengelassen. Die Mischung wurde abfiltriert und der weisse Feststoff mit wenig Äther gewaschen. Das Filtrat und die Waschwasser wurden mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt und nacheinander mit Wasser, 2N-Salzsäure, Wasser, Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch eine Silicasäule mit Äther eluiert. Das das Produkt enthaltende Eluat wurde gesammelt und eingengt, um 533 mg Titelverbindung zu ergeben. Ein Teil wurde aus Diisopropyläther umkristallisiert, F = 103 bis 113 °C (Zers.);

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 8,5^{\circ} (c = 1,0, \text{DMSO}).$$

b) (6R,7R)-3-Acetoxymethyl-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-ceph-3-em-4-carbonsäure

Man gab 18 ml Trifluoressigsäure zu einer Lösung von 2,4 g Produkt der Stufe a) in 18 ml Anisol bei 0 °C. Die Mischung wurde 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Der pH der wässrigen Lösung wurde auf 6 eingestellt und die Lösung mit Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde unter Äthylacetat auf pH 1,5 angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml warmer 50%iger wässriger Ameisensäure gelöst und 2 Stdn. stehengelassen. Die Mischung wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand wurde in 50 ml Wasser aufgenommen, erneut filtriert und lyophilisiert, um 920 mg Titelverbindung zu ergeben.

$$\lambda_{\text{max}} (\text{pH 6 Puffer}) 236 \text{ nm } (E_{1 \text{ cm}}^{1\%} 250), \lambda_{\text{inf}} 255 \text{ nm}$$

$$(E_{1 \text{ cm}}^{1\%} 235), 296 \text{ nm } (E_{1 \text{ cm}}^{1\%} 103);$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 20,0^{\circ} (c = 1,0, \text{DMSO})$$

c) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-Pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-mononatriumsalz

Man gab 2 ml Pyridin und 1,8 g Produkt der Stufe b) zu einer gerührten Lösung von 7,12 g Natriumjodid in 2,2 ml Wasser bei 80 °C. Die Lösung wurde 1 Std. bei 80 °C gerührt, abgekühlt und mit 100 ml Wasser verdünnt. Der pH der Lösung wurde mit 2N-Natriumhydroxidlösung auf 6,0 eingestellt und diese Lösung wurde zur Entfernung des Pyridins eingengt. Der wässrige Rückstand wurde auf 100 ml mit Wasser verdünnt, und man gab 2 Tropfen Methylisobutylketon zu und säuerte die Lösung mit 2N-Salzsäure auf pH 1 an. Die Mischung wurde filtriert und der Feststoff mit wenig Wasser gewaschen. Das Filtrat und die Waschwasser wurden gesammelt und mit Äthylacetat gewaschen und der pH auf 6,0 mit 2N-Natriumhydroxidlösung eingestellt. Die Lösung wurde auf 50 ml eingengt und auf eine Säule von 500 g Amberlite XAD-2-Harz aufgebracht, wobei man zuerst Wasser und dann 20%iges wässriges Äthanol als Eluierungsmittel verwendete. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingengt und lyophilisiert, um 0,56 g Titelverbindung zu ergeben.

12

$$\lambda_{\text{max}} (\text{pH 6 Puffer}) 253,5 \text{ nm } (E_{1 \text{ cm}}^{1\%} 307),$$

$$\lambda_{\text{inf}} 282 \text{ nm } (E_{1 \text{ cm}}^{1\%} 159), 260 \text{ nm } (E_{1 \text{ cm}}^{1\%} 295);$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 24,5^{\circ} (c = 1,0, \text{DMSO}).$$

Beispiel 2

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-natriumsalz

Man löste 2,5 g (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat in Wasser und behandelte die Lösung mit 1,52 g Natrium-2-äthylhexanoat in 8 ml Methanol.

Die Mischung wurde während 15 Min. zu gerührtem Aceton zugegeben und die erhaltene Suspension filtriert, gewaschen und getrocknet, um 2,5 g Titelverbindung zu ergeben.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} 0^{\circ} (c = 1,9, \text{H}_2\text{O}),$$

$$\lambda_{\text{max}} (\text{pH 6 Phosphat}), 255 (E_{1 \text{ cm}}^{1\%} 327,$$

$$\epsilon 18 630) \text{ mit } \lambda_{\text{inf}} \text{ bei } 240 (E_{1 \text{ cm}}^{1\%} 305,$$

$$\epsilon 17 370 \text{ und } 280 (E_{1 \text{ cm}}^{1\%} 172, \epsilon 9800),$$

$$\nu_{\text{max}} (\text{Nujol}), 1780 \text{ cm}^{-1} (\beta\text{-Lactam});$$

$$\text{Natrium, gefunden: 4,5\%; berechnet für } \text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}_6\text{S}_2 \text{ Na: } 4,04\%.$$

Beispiel 3

a) Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-t-butoxycarbonylprop-2-oxymino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-brommethyl-ceph-3-em-1-oxyl-4-carboxylat

Man suspendierte 0,75 g Phosphorpentachlorid unter Rühren in 20 ml Methylenchlorid. Die Mischung wurde auf -10 °C abgekühlt und man gab 2,0 g Produkt von Herstellung 4 zu. Man setzte das Rühren bei -5 bis -10 °C 10 Min. fort. Man gab 0,88 ml Triäthylamin in 5 ml Methylenchlorid bei -10 °C und nach 5 Min. eine Suspension von 1,67 g Diphenylmethyl-(1S,6R,7R)-7-amino-3-brommethyl-ceph-3-em-1-oxyl-4-carboxylat-hydrobromid in 30 ml Methylenchlorid, enthaltend 0,42 ml Triäthylamin, zu und wusch mit 5 ml Methylenchlorid. Die Mischung wurde 20 Min. bei -5 bis -10 °C gerührt und danach in 50 ml einer halbgesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gegossen. Man trennte die organische Schicht ab, wusch mit 3 x 30 ml verdünnter 1N-Salzsäurelösung und 2 x 30 ml Salzlösung und dampfte im Vakuum unter Bildung eines Schaums ein. Der Schaum wurde in ca. 10 ml Äthylacetat aufgenommen und mit 100 ml Diisopropyläther behandelt. Der ausgefallene Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt, mit Diisopropyläther gewaschen und bei 40 °C im Vakuum über Nacht getrocknet, um 2,1 g Titelverbindung zu ergeben. Die τ (CDCl₃)-Werte umfassen 3,11 (s, -CH₂Ph₂), 3,37 (s, Thiazol-5-yl-Proton), 3,88 (dd, J 9 Hz und 5 Hz, 7-H), 5,22 + 6,02 (ABq-3CH₂), 5,49 (d, 5 Hz 6-H), 8,46 (s, CMe₂).

b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat

Man löste 1 g Produkt von Stufe a) in 22 ml Aceton und rührte bei Raumtemperatur. Man gab 0,08 ml Pyridin zu und rührte die Mischung 3 Stdn. bei Raumtemperatur. Man gab 0,72 ml weiteres Pyridin zu und liess die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die Mischung wurde in 75 ml gerührten Diäthyläther gegossen und der ausgefallene Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt, mit Äther gewa-

schen und im Vakuum bei 40 °C getrocknet. 0,8 g dieses Feststoffs wurden erneut in 22 ml Aceton bei – 10 °C gelöst. Man gab 0,7 g Kaliumjodid und anschließend 0,17 ml Acetylchlorid zu. Die Mischung wurde 20 Min. bei – 10 °C gerührt und man gab dann weitere 0,7 g Kaliumjodid und 0,17 ml Acetylchlorid zu. Nach weiteren 20 Min. Rühren bei – 10 °C wurde die Mischung zu einer Lösung von 0,6 g Natriummetabisulfit in 60 ml Wasser und 30 ml gesättigter Salzlösung gegeben. Das Produkt wurde mit 2 × 50 ml Methylenchlorid extrahiert und die Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck unter Bildung eines Schaums eingedampft. Dieser wurde in 6,5 ml Ameisensäure gelöst und 15 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man gab 0,25 ml konzentrierte Salzsäure zu und liess die Mischung weitere 1,25 Stdn. stehen. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit einer geringen Menge Ameisensäure gewaschen. Das vereinigte Filtrat und die Waschlösung wurden in 5 ml Äthylacetat und 5 ml Diäthyläther mit 10 ml Wasser und 5 ml Acetonitril gegossen. Man gab weiteres Wasser zu, bis sich 2 getrennte Schichten ausbildeten. Man liess die untere Schicht ablaufen und extrahierte mit 14 ml Diäthyläther, das 7 ml Amberlite LA2 und 0,7 ml Essigsäure enthielt. Die wässrige Schicht wurde wiederum abgetrennt und auf eine Säule von «Zerolit» 225 SRC 15 (H⁺-Form, 15 ml) gegeben. Die Säule wurde bis zur Neutralität mit Wasser gewaschen. Das Produkt wurde mit einer 10%igen Lösung von Pyridin in Wasser eluiert. Das Eluat wurde im Vakuum bis auf eine geringe Menge eingedampft und mit Aceton behandelt. Die Mischung wurde über Nacht auf 0 bis 40 °C abgekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mit Aceton gewaschen und bei 40 °C im Vakuum getrocknet, um 0,25 g Titelverbindung zu ergeben. Das NMR-Spektrum war demjenigen der in Beispiel 2 hergestellten Verbindung ähnlich,

$\lambda_{\max}$ (pH 6 Phosphat) 255,5 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 374),

λ_{inf} bei 238 ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 340) und 290 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 160).

Beispiel 4

a) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Triphenylmethylaminothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxycarbonylprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat

Man gab 3,44 g Produkt von Herstellung 4 zu einer gerührten Lösung von 1,38 g Phosphorpentachlorid in 60 ml Methylenchlorid und kühlte auf – 10 °C ab. Die erhaltene Lösung wurde 30 Min. bei – 5 °C gerührt und danach auf – 10 °C abgekühlt. Man gab 1,33 g Triäthylamin und danach 20 ml Wasser zu. Die Mischung wurde 3 Min. bei 0 °C gerührt und man gab die untere Phase im Verlauf von 10 Min. zu einer gerührten Suspension von 2,19 g Produkt von Herstellung 10 a) in einer Mischung von 30 ml N,N-Dimethylacetamid und 30 ml Acetonitril, enthaltend 3,03 g Triäthylamin, die auf – 10 °C abgekühlt war, zu. Die Mischung wurde 45 Min. bei – 10 bis – 5 °C und dann 1 Std. ohne Kühlung gerührt. Man gab 1 ml Methanol zu. Das Methylenchlorid wurde durch Abdampfen unter vermindertem Druck entfernt. Die verbliebene Lösung wurde zu 300 ml Wasser unter Rühren zugegeben, um 4,89 g Titelverbindung auszufallen. Die τ (CDCl₃)-Werte umfassen 2,78 (s, –[C₆H₅]₃); 3,37 (s, -Thiazolproton); 0,35, 1,80, 2,12 (Pyridiniumprotonen); 4,18 (m, -7-H); 4,95 (6-H); 8,66 (s, -t-Butyl); 8,50 (s, –C(CH₃)₂).

b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäuredihydrochlorid

Man löste 3,38 g Produkt von Stufe a) unter Rühren in

20 ml 98%iger Ameisensäure. Man gab 1,2 ml konzentrierte Salzsäure zu und rührte die Mischung 1 Std. Der ausgefallene Feststoff wurde durch Vakuumfiltration entfernt. Das Lösungsmittel wurde aus dem Filtrat durch Eindampfen unter vermindertem Druck entfernt, um ein Öl zu hinterlassen, das mit 30 ml Aceton trituriert wurde, um 2,20 g Titelverbindung zu ergeben. Die τ (D₂O/NaHCO₃)-Werte umfassen 3,08 (s, -Thiazolproton); 1,06, 1,44, 1,93 (Pyridiniumprotonen); 4,16 (d, H 5 Hz, 7-H); 4,74 (d, J 5 Hz, 6-H); 8,55 (s, –C(CH₃)₂).

Aceton durch NMR 1 Mol.

Wassergehalt 5% (Karl-Fischer-Methode).

Chlor, berechnet 10,1% (Cl berechnet für C₂₂H₂₄N₆O₇S₂Cl₂ + Aceton (1 Mol) + Wasser (5%): 10,0%.

Beispiel 5

a) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Triphenylmethylaminothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxycarbonylprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat

Man setzte 2,18 g Produkt von Herstellung 5 b) wie in Beispiel 4a) um, um 4,03 g Titelverbindung zu erhalten, deren spektroskopische Eigenschaften denjenigen des Produkts von Beispiel 4 a) ähnlich waren.

b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-dihydrochlorid

Man behandelte 3,8 g Produkt von Stufe a) wie in Beispiel 4b), um 2,17 g Titelverbindung zu erhalten, deren spektroskopische Eigenschaften denjenigen des Produkts von Beispiel 4 b) ähnlich waren.

Beispiel 6

a) (6R,7R)-3-Acetoxymethyl-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-ceph-3-em-4-carbonsäurehydrochlorid

Man löste 200 g Produkt von Beispiel 1a) in zuvor auf + 10 °C abgekühlten 800 ml Ameisensäure und gab im Verlauf von 5 Min. zu der gerührten Mischung 60 ml konzentrierte Salzsäure zu. Man rührte weitere 1 1/4 Stdn. bei 20 bis 22 °C, bevor man auf + 10 °C abkühlte und filtrierte. Das Bett wurde mit 30 ml Ameisensäure gewaschen. Die Vereinigung von Filtrat und Waschwasser wurde durch Eindampfen bei 20 °C zu einem gelben Schaum eingengt, der mit 800 ml Äthylacetat trituriert wurde. Der sich abscheidende Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt, mit 200 ml Äthylacetat gewaschen und im Vakuum über Nacht bei Raumtemperatur getrocknet, um 124,6 g Titelverbindung zu ergeben.

$\lambda_{\max}$ (Äthanol) 234,5 nm, ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 311).

b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(pyridinium-1-ylmethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-hydrat

Man gab 40 g Produkt von Stufe a) zu einer gerührten Mischung von 40 ml Wasser und 25,6 ml Pyridin und anschließend 160 g Natriumjodid und erhitzte die Mischung 3 1/2 Stdn. auf 60 °C. Die heisse Lösung wurde in 2 l gerührtes Aceton gegossen und mit 1,2 l Diäthyläther verdünnt. Die Suspension wurde auf 2 °C abgekühlt und man sammelte durch Filtrieren 50,65 g Rohrprodukt. Dieses wurde in 480 ml Wasser gelöst und mit 19,3 ml Ameisensäure und 280 ml «Amberlite LA2» in 560 ml Äther gerührt. Die Mischung wurde getrennt und die organische Schicht zweimal mit jeweils 240 ml Wasser gewaschen. Die wässrigen Schichten wurden mit 280 ml Äther gewaschen und auf eine Säule von «Zerolit 225, SRC 15» (200 ml H⁺) und anschließend destilliertes Wasser gebracht, bis das Eluat neutral war. Die Säule wurde mit 10% Pyridin in Wasser eluiert und das Eluat durch eine Säule von

40 g neutralem Aluminiumoxyd hindurchgeleitet. Das Eluat wurde unter Bildung eines Syrups unter vermindertem Druck eingengt und der Syrup tropfenweise zu 500 ml gerührtem Aceton gegeben. Man erhielt durch Filtrieren und Gleichgewichtseinstellung an Luft 13,09 g Titelverbindung.

H₂O, 7,0% (Karl Fischer); $\lambda_{\max}^{1\%}$ 255 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 364),

$\lambda_{\text{infl}}^{1\%}$ 243 und 285 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 338 und 171),

$[\alpha]_D^{20} -3^\circ$ (pH 6 Phosphatpuffer).

Beispiel 7

a) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxycarbonylprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-N,N-dimethylformamid-solvat

Man gab fein gepulvertes Produkt von Beispiel 4 a) bei 23 °C zu 15 ml gerührtem N,N-Dimethylformamid. Der Feststoff löste sich auf und es trat kurz darauf eine Kristallisation ein. Die gerührte Mischung wurde durch tropfenweise Zugabe von 20 ml Diisopropyläther verdünnt. Der Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt, um 3,06 g Titelverbindung in Form farbloser Nadeln zu ergeben.

N,N-Dimethylformamid durch NMR = 2 1/2 Mol.

τ (DMSO-d₆): 2,4–3,0 (m, Trityl); 3,32 (s, Aminothiazol-Ringproton); 0,47, 1,38, 1,82 (Pyridiniumprotonen); 4,34 (m, C-7-Proton); 4,92 (d, J-5, C-6-Proton); 8,64 (s, t-Butyl

protonen); 8,62 (s, (CH₃)₂-C <),

$[\alpha]_D^{20} = -27,5^\circ$ (c = 1,1 in Methanol).

b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-dihydrochlorid

Man löste 2,1 g Produkt von Stufe a) in 10 ml Ameisensäure bei 22 °C. Man gab 0,8 ml konzentrierte Salzsäure zu und filtrierte nach 75 Min. den ausgefallenen Feststoff ab. Das Filtrat wurde eingedampft und man gab 10 ml methylier- 40 ten Industriespiritus zu. Die Lösung wurde erneut eingedampft, der Rückstand wurde in Methanol gelöst und die Lösung zu Diisopropyläther gegeben, wobei man 1,35 g Titelverbindung erhielt.

$[\alpha]_D^{20} -14,7^\circ$ (c = 0,95 im pH 6 Puffer)

τ (DMSO-d₆) 0,28 (d, J 9, -C-NH), 0,77 (d, J 6), 1,25 (t, J 6), 1,70 (t, J 6, Pyridiniumringprotonen); 3,0 (s, Aminothiazolprotonen); 3,99 (dd, J 9,5, 7-H7; 4,67 (d, J 5, 6-H); 8,42 (s, -(CH₃)₂).

Pharmazeutische Beispiele

Beispiel A

Trockenes Pulver für die Injektion, Formulierung je Ampulle

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat 500 mg
Lysinacetat 189 mg

Methode

10 Das Cephalosporinantibiotikum wurde mit Lysinacetat gemischt und in eine Glasampulle abgefüllt. Der freie Ampullenraum wurde mit Stickstoff gespült und man brachte einen Kombinationsverschluss durch Andrücken auf. Das Produkt wurde zur Verabreichung durch Zugabe von 2 ml Wasser für 15 Injektionen gelöst.

Beispiel B

Trockenes Pulver für die Injektion

Man füllt steriles (6R,7R)-7-[(Z)-2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-mononatriumsalz derart 20 in Glasampullen ab, dass jede Ampulle eine Menge entsprechend 1,0 g Antibiotikum-Säure enthält. Man führt das Abfüllen aseptisch unter steriler Stickstoffatmosphäre durch.

25 Man verschliesst die Ampullen unter Verwendung von Gummischeiben oder -stöpseln, die durch Aluminiumverschlusskappen in der geeigneten Lage gehalten werden, wobei man einen Gasaustausch oder ein Eindringen von Mikroorganismen vermeidet. Das Produkt wird wieder aufbereitet, indem 30 man in Wasser für Injektionen oder anderen geeigneten sterilen Trägern kurz vor der Verabreichung löst.

Beispiel C

Injektionsdoppelpackung

35 (a) Man füllt 500 mg Mengen an sterilem (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat aseptisch unter steriler Stickstoffatmosphäre in Glasampullen ab. Man verschliesst die Ampullen unter Verwendung von Gummischeiben oder -stöpseln, die durch Aluminiumverschlusskappen in geeigneter Stellung gehalten werden, wobei man einen Gasaustausch oder das Eindringen von Mikroorganismen verhindert.

(b) Man stellt eine 3,84%ige Gew./Vol.-Lösung von Natriumbicarbonat her, klärt durch Filtrieren und füllt 2,15 ml in reine Ampullen ab. Man leitet Kohlendioxyd in den Inhalt einer jeden Ampulle 1 Min. vor dem Verschliessen ein. Man sterilisiert die Ampullen durch Autoklavenbehandlung und prüft hinsichtlich der Klarheit.

50 (c) Das Cephalosporinantibiotikum wird kurz vor der Verabreichung wiederaufbereitet, indem man in 2,0 ml der Natriumbicarbonatlösung löst.