

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **280 533 A5**

4(51) C 07 D 501/59

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 327 653 3

(22) 07.06.88

(44) 11.07.90

(71) siehe (73)

(72) Baker, Stephen R.; Vittorio, Farina; Cester Jr., Sapino, US

(73) Bristol-Myers Company, New York, US

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 3-Trifluormethan-Sulfonyloxy-3-Cephem-Zwischenverbindungen

(55) Verfahren; Herstellung; Zwischenverbindungen; 3-Trifluormethan-sulfonyloxy-Derivate; Cephalosporin-Derivat; Umsetzung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von

3-Trifluormethan-sulfonyloxy-3-cephem-Zwischenverbindungen. Erfindungsgemäß stellt man aus

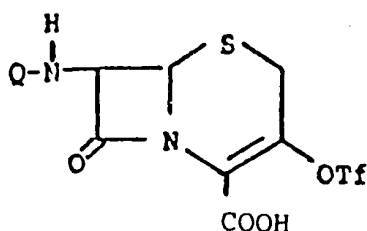
3-Hydroxycephem-Verbindungen durch Einführung einer Trifluormethansulfonyl-Gruppe

3-Trifluormethan-sulfonyloxy-3-cephem-Verbindungen her. Diese kann man mit einem Hydrocarbyltributylstannan in Gegenwart von Bis(dibenzylidenacetonyl)-palladium, einem Phosphin und einem Metallhalogenid, wie z. B.

Zinkchlorid, weiter umsetzen. Bei 1-Alkenyl- und konjugierten 1-Polyalkenylderivaten verläuft die Umsetzung im wesentlichen stereospezifisch. Die auf diese Weise erhaltenen 3-ungesättigten Alkyl-3-cephemderivate sind Breitspektrumantibiotika und in der Medizin zur Bekämpfung von Infektionen brauchbar.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung der 3-Trifluormethansulfonyloxy-3-cepheme der Formel

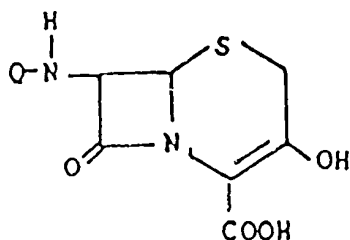


worin

Tf für die Trifluormethansulfonyloxygruppe $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2$ - steht, und

Q für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist unter H; einer Acylgruppe $\text{R}-\text{CO}-$, worin R eine organische Gruppe mit 1–20 Kohlenstoffatomen bedeutet und ausgewählt ist unter

- unsubstituiertem und substituiertem, carbocyclischem und heterocyclischem Aryl,
- unsubstituiertem und substituiertem, geradem und verzweigtem Alkyl,
- unsubstituiertem und substituiertem, carbocyclischem und heterocyclischem Aralkyl,
- unsubstituiertem und substituiertem, carbocyclischem und heterocyclischem Cycloalkyl,
- unsubstituiertem und substituiertem Alkenyl,
- unsubstituiertem und substituiertem Cycloalkenyl, und g) unsubstituiertem und substituiertem Alkynyl; unsubstituiertem und substituiertem Trialkylsilyloxycarbonyl und Triarylsilyloxycarbonyl; und Trialkylsilyl- und Triarylsilylgruppen, worin, wenn sie substituiert sind, die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl- und Alkynylgruppen mit 1 bis 3 Substituenten substituiert sein können, die ausgewählt sind unter Halo-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Mono- und Dialkylamino-, Nitro-, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl-, Oximino- und Cyanogruppen, und die Arylgruppen mit 1 bis 3 Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halo-, Amino-, Mono- und Dialkylamino-, Nitro-, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl- und Cyanogruppen substituiert sein können, und der pharmazeutisch verträgliche Säureadditions- und Basensalze und Ester davon, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



worin Q wie oben definiert ist, mit einem Reagenz für die Einführung der Trifluormethansulfonylgruppe in Anwesenheit einer Base umsetzt.

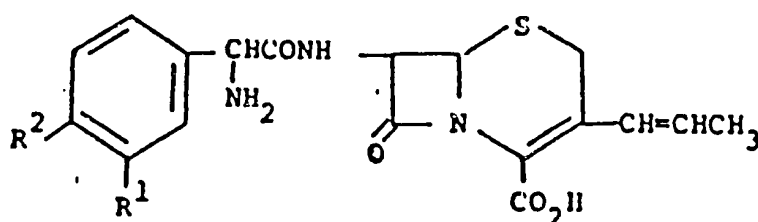
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Reagenz zur Einführung der Trifluormethansulfonylgruppe Trifluormethansulfonsäureanhydrid oder Trifluormethansulfonylchlorid verwendet.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Trifluormethansulfonyloxy-3-cephem-Zwischenprodukten, welche mit einem 1-Alkenyltributylstannan in Anwesenheit von Bis(dibenzylidenacetonyl)palladium, einem Phosphin und einem Metallhalogenid zu 3-Hydrocarbyl-3-cephem-Derivaten umgesetzt werden. Die entstandenen 3-ungesättigten Alkyl-3-cepheme können als antibakterielle Breitbandmittel verwendet werden.

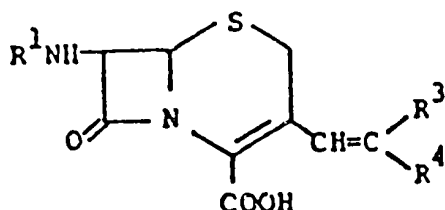
Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In den US-PSen 4591 641 (5/86) und 4520 022 (5/85) sind vinylsubstituierte Cephalosporine offenbart mit 3-((Z)-1-Propenyl)- und 7-Phenylglycylamidgruppen, die durch die Strukturformel A



A

dargestellt werden, worin die 3-Propenylgruppe (Z)-Konfiguration hat. Diese patentierten Verbindungen wurden hergestellt, indem eine substituierte Vinylgruppe in 3-Stellung des Cephalosporinnukleus durch Umsetzen eines 3-Halomethylcephalosporins oder eines Alkylhalogenids (z.B. Methylhalogenid) mit einem Triarylphosphin gebildet wurde, wobei sich ein Phosphoranylzwischenprodukt bildete, welches dann mit einem Alkylhydrogencarbonylreagenz bzw. einem 3-Hydrogencarbonylcephalosporin behandelt wurde. Diese vorhergehenden Verbindungen wurden gemäß den in den US-PS 3769277 (10/73), 3994884 (11/76) und 4107431 (8/78) beschriebenen Synthesewegen hergestellt. Die US-PS 3769277 (10/73) beschreibt Δ^3 -4-Carboxycephalosporine der Formel



1

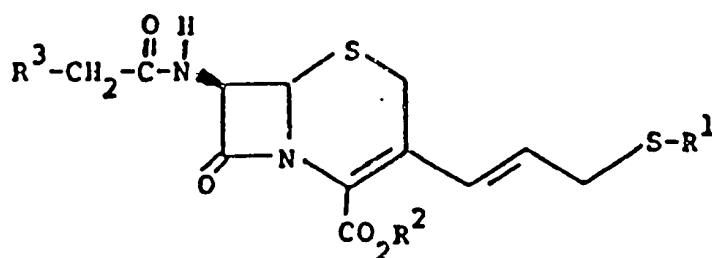
welche erhalten werden durch Umsetzen eines 3-Formylcephalosporins (z.B. eines 3-Hydrogencarbonylcephalosporins) mit einem Phosphoran der Formel $R^3P=CR^3R^4$.

Die US-PS 3994884 (11/76) beschreibt die Herstellung von Δ^3 -4-Carboxycephalosporin mit einer 3-Vinylgruppe durch Umsetzen der entsprechenden 3-Halomethylcephalosporin-Verbindung mit einem Phosphin zum Phosphoniumzwischenprodukt, anschließende Umwandlung des Phosphoniumzwischenproduktes zu dem entsprechenden Phosphoranylidenzwischenprodukt und Umsetzen des Phosphoranylidenzwischenproduktes mit Formaldehyd.

Die US-PS 4107431 (8/78) (GB 1342241) beschreibt die Herstellung von Δ^3 -Vinyl- oder substituierten Vinyl-4-carboxycephalosporinen durch Umsetzen eines 3-Phosphoranylidencephalosporins mit einer Carbonylverbindung der Formel R^3COR^4 oder durch Umsetzen eines 3-Formylcephalosporins mit einem Phosphoran der Formel $R^3P=CR^3R^4$.

Die US-PS 3830700 (8/74) beschreibt bestimmte 3-Arylvinylcephalosporine, welche als Chromogene für den Nachweis von β -Lactamase-Aktivität verwendet werden können. Die in dem patentierten Verfahren brauchbaren Verbindungen wurden durch Umsetzen eines 3-Phosphoranylidencephalosporins mit einer Hydrogencarbonylarylverbindung (Arylaldehyd) oder durch Umsetzen eines 3-Hydrogencarbonylcephalosporins mit einem Phosphoran der Formel $(R)_3P=CHAr$ hergestellt.

Die US-PS 3383113 (9/76), 4049806 (9/77) und 4139618 (2/79) beschreiben 3-(Heterocyclothio)-propenylcephalosporine, dargestellt durch die Formel



(trans)

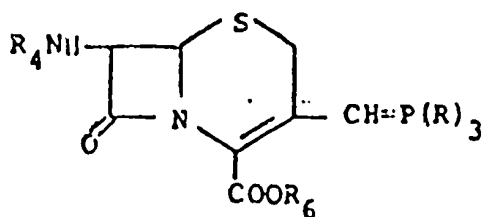
wobei die Verbindungen durch Umsetzen des Ausgangsstoffes 3-Formylcephalosporin mit einem geeigneten Vinyl-Grignard-Reagenz hergestellt wurden, um eine Mischung aus α - und β -Hydroxy-Isomeren des entsprechenden 3-(1-Hydroxyprop-2-enyl)cephalosporins zu erhalten, und anschließende Behandlung des vorhergehenden Zwischenproduktes mit einem mercapto-substituierten Heterocyclus, welcher dem SR^1 -Substituent entspricht, in Anwesenheit einer kleinen Menge starker Säure. Die US-PS 4112087 (9/78) beschreibt eine Verbindung der oben dargestellten Formel, wobei jedoch „CR“ durch „S-R¹“ substituiert ist.

Die US-PS 4065620 (12/77) beschreibt 3-(substituierte) Vinylcephalosporine, die durch Umsetzen einer 3-Formylcephalosporin-Verbindung mit einem Phosphoran der Formel $R_1R_2R_3P=CH-Y$ unter den üblichen Wittig-Reaktionsbedingungen hergestellt wurden.

Die EP-OS 0030630 (6/81) beschreibt Derivate der 7-Acylamino-3-vinylcephalosporinsäure, die durch Umsetzen einer 3-Formylcephalosporinverbindung mit einem geeigneten Phosphoran hergestellt wurden.

Die US-PS 4147863 (4/79) beschreibt Cephalosporinderivate mit einer (1-Alkyl-1H-tetrazol-5-yl)vinylgruppe in 3-Stellung des Cephemnukleus. Das Patent offenbart die Herstellung des Zwischenproduktes mit dem vorgegebenen 3-Vinylsubstituenten durch Umsetzen eines bekannten 3-Formylcephalosporins mit einem Wittig-Reagenz (Phosphoran).

Die US-PS 4255423 (3/81) beschreibt Cephalosporinverbindungen mit einer substituierten oder nichtsubstituierten Vinylgruppe in 3-Stellung des Cephalosporinnukleus, die durch Umsetzen einer Phosphoranylidenverbindung mit einer Verbindung hergestellt wurden, welche eine Carbonylgruppe enthält. Es kann vor allem eine Phosphoranylidenverbindung der Formel



mit einer Carbonylverbindung der Formel $R_2\text{-CO-R}_3$ umgesetzt werden, um den $-\text{CH=CR}_2\text{R}_3$ -Substituenten in 3-Stellung des Cephemnukleus zu erhalten.

Es ist bekannt, daß Verbindungen mit cis(Z)-stereoisomerer Konfiguration Verbindungen mit trans(E)-stereoisomerer Konfiguration bevorzugt sind, weil erstere eine größere antibakterielle Aktivität besitzen (siehe US-PS 4520022, Spalte 16, Zeilen 23-29).

Die in der Literatur bekannten, früheren Verfahren zur Herstellung von 3-(1-Propenyl)-3-cephem ergeben eine Mischung aus Cis(Z)- und Trans(E)-Isomeren, wobei eine kostspielige Trennung erforderlich ist, um das bevorzugte, antibakteriell aktivere Cis(Z)-Isomer zu erhalten und demgemäß die Gesamtausbeute des begehrten Cis(Z)-Isomers, bezogen auf die Ausgangssubstanz, verhältnismäßig gering ist.

Scott, Crisp und Stille beschreiben in J. Amer. Soc., 106, 4630 (1984) die durch Palladium katalysierte Umsetzung von Organozinnverbindungen mit Elektrophilen, welche durch die Zugabe von Zinkchlorid erleichtert wird.

Scott und Stille beschreiben in J. Amer. Chem. Soc., 108, 3033 (1986) die durch Palladium katalysierte Reaktion von verschiedenen Vinyltriflaten mit Organostannanen, wie beispielsweise Vinyltributylstannan, wobei man ein Produkt erhält, bei dem die Vinylgruppe an das Kohlenstoffatom gebunden ist, welches durch die Triflatgruppe ersetzt war.

Um die Verfahren zur Herstellung von 3-Vinylcephem-Derivaten mit der bevorzugten cis(Z)-stereoisomeren Konfiguration zu verbessern, wurde nun versucht, auf stereospezifische, synthetische Weise die Z-Propenyl-Seitenkette am C (3) des Cephemnukleus zu bilden, indem man die durch Palladium katalysierte Umsetzung eines in geeigneter Weise funktionalisierten Cephems mit Cis(Z)-Propenyltributylstannan anwendet.

Ausgehend von den leicht erhältlichen 3-Hydroxycephemen und Derivaten davon, einschließlich Trifluormethylsulfonat-(Triflat), Methansulfonat-, Chlor- und Diphenylphosphat-Derivaten, wurde die Umsetzung mit den oben erwähnten metallorganischen Agentien untersucht. Es wurde festgestellt, daß die oben erwähnten Reaktionen unzulänglich waren, wenn sie unter den von Scott und Stille berichteten Bedingungen ausgeführt wurden. Die Umsetzung von Diphenylmethyl-7-(phenylacetamid)-3-triflyloxy-3-cephem-4-carboxylat und Stannanen verlief unbefriedigend, wenn sie unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen erfolgte. Die Verwendung von $\text{Pd}(\text{P}\Phi_3)_4\text{-LiCl}$ in THF ergab größtenteils das 3-Chlorderivat des oben erwähnten Cephems, welches leicht zum A2-Cephem isomerisierte, andererseits nur geringe Mengen des gewünschten Cephems lieferte. Die Verwendung von ZnCl_2 anstelle von LiCl ergab keines der Δ^2 -Cephemnebenprodukte. Wurde die Umwandlung zu dem gewünschten Produkt in THF unter Rückfluß ausgeführt, so erfolgte diese jedoch so langsam, daß es zu einer massenden Zersetzung des Ausgangs-Triflates kam. Dementsprechend gering war daher auch die Ausbeute des gewünschten Produktes Diphenylmethyl-7-(phenylacetamid)-3-(Z-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat.

Ziel der Erfindung

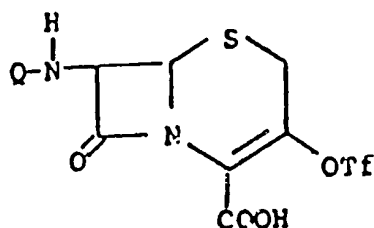
Die Herstellung von antibakteriell wirksamen 3-Hydrocarbyl-3-cephemderivaten gelingt im allgemeinen nur mit geringer Ausbeute und Stereospezifität. Ziel der Erfindung ist es, die Herstellung dieser Derivate zu erleichtern.

Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, Zwischenverbindungen für ein verbessertes Verfahren zur Herstellung der genannten Cephemderivate zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurde festgestellt, daß die Reaktion zwischen 3-Triflyloxycephemen und bestimmten ungesättigten Hydrocarbylstannanen (ungesättigten Hydrocarbyltrialkylstannanen) die Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung in 3-Stellung des Cephemnukleus in guter Ausbeute, und, bei Verwendung von 1-Alkenyl- und 1-Polyalkenylderivaten, mit im wesentlichen vollständiger Stereospezifität (d. h. größer als 99% Stereospezifität) bewirken kann. Dies wird dadurch bewirkt, daß die Umsetzung bei Raumtemperatur in Anwesenheit eines verhältnismäßig polaren, aprotischen Lösungsmittels, eines Pd-O oder einer PdII-Verbindung, bestimmten Metallhalogeniden und einem Phosphin erfolgt.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 3-Trifluormethansulfonyloxy-3-cephemverbindungen der Formel (II)



II

worin

Tf für die Trifluormethansulfonyloxy $\text{CF}_3\text{S(O)}_2$ -gruppe steht; und

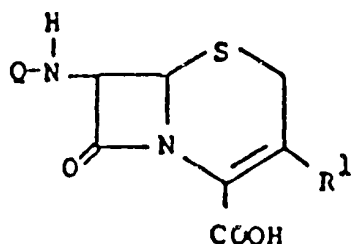
Q für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist unter H; einer Acylgruppe R-CO- , worin R für eine organische Gruppe mit 1-20 Kohlenstoffatomen steht und ausgewählt ist unter

a) unsubstituiertem und substituiertem, carbocyclischem und heterocyclischem Aryl,

b) unsubstituiertem und substituiertem, geradem und verzweigtem Alkyl,

- c) unsubstituiertem und substituiertem, carbocyclischem und heterocyclischem Aryl;
 d) unsubstituiertem und substituiertem, carbocyclischem und heterocyclischem Cycloalkyl,
 e) unsubstituiertem und substituiertem Alkenyl,
 f) unsubstituiertem und substituiertem Cycloalkenyl, und
 g) unsubstituiertem und substituiertem Alkynyl; unsubstituiertem und substituiertem Trialkylsilyloxycarbonyl und Triarylsilyloxycarbonyl; und Trialkylsilyl- und Triarylsilylgruppen, worin, wenn sie substituiert sind, die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl- und Alkynylgruppen mit 1 bis 3 Substituenten substituiert sein können, welche ausgewählt sind unter Halo-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Mono- und Dialkylamino-, Nitro-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Oximino- und Cyanogruppen, und die Arylgruppen mit 1 bis 3 Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halo-, Amino-, Mono- und Dialkylamino-, Nitro-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl- und Cyanogruppen substituiert sein können, und pharmazeutisch verträgliche Säureadditions- und Basensalze und Ester davon.

Diese Verbindungen dienen zur Herstellung von 3-Hydrocarbyl-3-cephem-Derivaten der Formel (I):



worin

R^1 für eine Hydrocarbylgruppe steht, ausgewählt unter unsubstituiertem und substituiertem 1-Alkenyl, konjugiertem und nicht konjugiertem 1-Polyalkenyl, 1-Alkynyl und carbocyclischem und heterocyclischem Aryl,

und worin

Q für eine Gruppe steht, ausgewählt unter H; einer Acylgruppe $R-CO-$, worin R eine organische Gruppe mit 1–20 Kohlenstoffatomen ist, ausgewählt unter

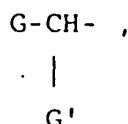
- unsubstituiertem und substituiertem, carbocyclischem und heterocyclischem Aryl,
- unsubstituiertem und substituiertem, geradem und verzweigtem Alkyl,
- unsubstituiertem und substituiertem, carbocyclischem und heterocyclischem Cycloalkyl,
- unsubstituiertem und substituiertem, carbocyclischem und heterocyclischem Cycloalkenyl,
- unsubstituiertem und substituiertem Alkenyl,
- unsubstituiertem und substituiertem Cycloalkenyl und g) unsubstituiertem und substituiertem Alkynyl; unsubstituiertem und substituiertem Trialkylsilyloxycarbonyl und Triarylsilyloxycarbonyl, und Trialkylsilyl- und Triarylsilylgruppen, worin, wenn sie substituiert sind, die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl- und Alkynylgruppen mit 1 bis 3 Substituenten substituiert sein können, welche ausgewählt sind unter Halo-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Mono- und Dialkylamino-, Nitro-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Oximino- und Cyanogruppen, und die Arylgruppen mit 1 bis 3 Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halo-, Amino-, Mono- und Dialkylamino-, Nitro-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl- und Cyanogruppen substituiert sein können sowie pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze und basische Salze und Ester davon,

wobei man:

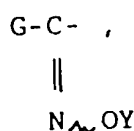
- ein 3-Trifluormethansulfonyloxy-3-cephem in einem verhältnismäßig polaren, aprotischen Lösungsmittel als Ausgangsverbindung zur Verfügung stellt;
- die Ausgangsverbindung von Stufe a) mit mindestens einer äquimolaren Menge Hydrocarbyltrialkylstannan in Anwesenheit von etwa 1 bis 10 Mol-% einer Palladiumverbindung, etwa 3 bis 30 Mol-% eines Phosphinreagenzes und 0 bis 7 Moläquivalenten eines Metallhalogenides zur Reaktion bringt; und
- das 3-Hydrocarbyl-3-cephem-Produkt des Reaktionsgemisches von Stufe b) gewinnt.

Gemäß dem Verfahren der vorliegenden Erfindung wurden verschiedene neue Verbindungen erhalten, welche nach den bekannten, oben erwähnten Verfahren nicht gewonnen werden konnten.

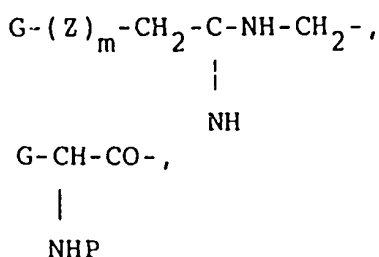
Beispielsweise kann Q in den oben angegebenen Formeln (I) und (II) stehen für unsubstituiertes und substituiertes Hydrocarbyl, wie Phenacyl (ΦCO); Phenacetyl (ΦCH_2CO), t-Butyloxycarbonyl (t-BuOCO); eine Gruppe der Formel



worin G 2- oder 3-Thienyl oder unsubstituiertes und substituiertes Phenyl und G' Hydroxy, Foryloxy, Acetoxy, Carboxy, Sulfo, oder Amino und substituiertes Amino bedeuten;
 eine Gruppe der Formel



worin G die oben gegebene Bedeutung hat und Y für H, Methyl oder Acetyl steht; eine Gruppe der Formel $G-(Z)_m-CH_2-$, worin G die oben gegebene Bedeutung hat, m für 0 (Null) oder 1 steht und Z für O (Sauerstoff) oder S (Schwefel) steht; eine Gruppe der Formel



worin G, Z und m die oben gegebenen Bedeutungen haben; und

worin P eine der bekannten Schutzgruppen bedeutet, die üblicherweise in der Cephalosporin-Chemie bei Amino-, Hydroxy- und Carboxylgruppen verwendet werden, wie z. B. Benzyl, Diphenylmethyl und dgl.

Die Ausgangssubstanz 3-Trifluormethansulfonyloxy-3-cephem (auch als 3-Triflyloxy-3-cephem bezeichnet, worin das Akronym „Triflyl“ oder „Triflat“ verwendet wird, um die Trifluormethansulfonylgruppe zu bezeichnen) kann leicht aus den bekannten 3-Hydroxycephemen erhalten werden. Die Ausgangssubstanz 3-Triflyloxy-3-cephem kann, wie dem Fachmann bekannt ist, verschiedene Substituenten tragen. Die Carboxylgruppe in 4-Stellung kann in Form eines Esters oder Salzderivates vorliegen. Die 7-Stellung des 3-Cephemnukleus kann eine unsubstituierte oder substituierte Aminogruppe tragen, worin der Substituent unter irgendeinem in der Literatur bekannten Substituenten ausgewählt sein kann. So kann beispielsweise die 4-Carboxylgruppe als Diphenylmethylcarboxylester vorhanden sein und der Substituent in 7-Stellung kann eine Phenylacetamid- oder t-Butyloxycarbonylaminogruppe sein.

Das aprotische Lösungsmittel, welches in dem Verfahren dieser Erfindung verwendet wird, sollte verhältnismäßig polar sein. So kann das Lösungsmittel ausgewählt werden unter 1-Methyl-2-pyrrolidinon, Tetrahydrofuran (THF), Nitrilen, wie Acetonitril, Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), Äthern, wie Glyme und Dioxan, Hexamethylphosphoramid (HMPA), Aceton, Nitromethan und Nitrobenzol. Vorzugsweise wird das Lösungsmittel unter 1-Methyl-2-pyrrolidinon, THF, Acetonitril, DMSO und DMF ausgewählt. Noch besser ist es, das Lösungsmittel unter N-Methylpyrrolidinon, THF und Acetonitril auszuwählen. Das beste Lösungsmittel ist jedoch 1-Methyl-2-pyrrolidinon.

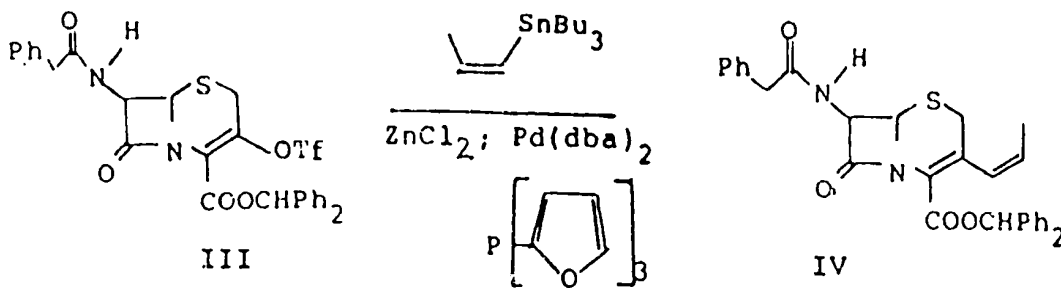
Der Terminus „Hydrocarbonyl“ für den 3-Hydrocarbonylsubstituenten am Cephemnukleus, der von Hydrocarbonyltrialkylstannan abgeleitet wurde, bedeutet unsubstituiertes und substituiertes Alkenyl-, unkonjugiertes und konjugiertes Polyalkenyl-, Alkenyl- und Aryltrialkylstannan, z. B. 1-Alkenyl- und 1-Dienyl-, 1-Alkenyl- und Aryltrialkylstannan. Obgleich die 1-Alkenyl-, 1-Dienyl-, 1-Alkenyl- und Arylgruppe irgendeiner dieser Gruppen sein kann, werden doch C₂-C₄-1-Alkenyl- und -1-Alkenylgruppen bevorzugt, z. B. -C(CH₃)=CH₂, H₂C=CH-, CH₃CH=CH-, (CH₃)₂C=CH-, CH₃-C=C- und H₂C=C(OC₂H₅)-, die an die Sn(C₄H₉)₃- (oder -SnBu₃)-Gruppe gebunden sind. Repräsentativ für die 1-Polyalkenylgruppe sind die CH₃-CH=C=CH- und H₂=CH-CH=CH-Gruppen. Der Terminus „Hydrocarbonyl“ für die „Hydrocarbonyl“-Gruppe des heterocyclischen Aryls und heterocyclischen Alkyls bedeutet 2-, 3- oder 4-Pyridyl und -Pyridylmethyl, 2-Imidazolyl und Imidazolylmethyl, 2-Thiazolyl und -Thiazolylmethyl, 2- oder 3-Furyl und -Furylmethyl, 2-Pyrryl und -Pyrrylmethyl, 2-Thienyl und -Thienylmethyl und die Salze davon. Das Verfahren der Erfindung wird vorzugsweise verwendet, um 1-Alkenyl- und 1-Alkenyl-cephem-Derivate herzustellen. In erster Linie wird aber das Verfahren der Erfindung angewandt, um die 3-(Z-1-Propenyl)-Derivate, d. h. die 3-(Z-CH=CHCH₃)-3-cephem-, 3-(Propen-2-yl)-2-cephem- und 3-(1-Propynyl)-3-cephem-Derivate, herzustellen.

Das Phosphinreagenz kann unter Phosphinverbindungen ausgewählt werden, wie z. B. Triphenylphosphin, Tri-(3-fluorphenyl)-phosphin, Tri-(3-chlorphenyl)-phosphin, Tri-(3-methoxyphenyl)-phosphin, Diphenyl-methylphosphin, Dimethylphenylphosphin, Tributylphosphin, Tri-(2-thienyl)-phosphin und Tri-(2-furyl)-phosphin. Phosphitverbindungen, wie z. B. Trimethyl- und Triethyl-, Triphenyl- und Triisopropylphosphit, können die oben erwähnten Phosphinverbindungen ersetzen. Auch chelatbildende Phosphine, wie z. B. Bisdiphenylphosphinoethan und Bis-diphenylphosphinopropan können die oben erwähnten Phosphine ersetzen. Das bevorzugt verwendete Phosphin ist Tri-(2-furyl)-phosphin.

Wenn auch jede Pd-Verbindung im Verfahren dieser Erfindung verwendet werden kann, so wird doch bevorzugt die Pd-Verbindung unter einer Pd⁰-Verbindung, wie Bis(dibenzyliden-aceton)palladium [Pd(dba)₂], und einer Pd^{II}-Verbindung, wie Pd(OAc)₂ und PdCl₂ ausgewählt. Das zuerst genannte Pd-Reagenz [Pd(dba)₂] ist in dem Verfahren gemäß der Erfindung von besonderem Vorteil.

Die in Kombination mit der Pd-Verbindung in dem Verfahren gemäß der Erfindung verwendeten Metallhalogenide werden unter ZnCl₂, ZnBr₂, LiCl, LiBr, MgCl₂, MgBr₂, HgCl₂, Bor-, Aluminium- und Cadmiumhalogeniden (Cl und Br) ausgewählt. Vorzugsweise wird das Metallhalogenid unter ZnCl₂ und ZnBr₂, vor allem ZnCl₂, ausgewählt.

Folgende Gleichung ist repräsentativ für die Verwendung der erfindungsgemäß hergestellten Zwischenverbindungen:



In Bezugnahme auf die obige Gleichung folgt nun die allgemeine experimentelle Vorgehensweise, um das Verfahren dieser Erfindung durchzuführen:

Triflat III (107 mg, 0,169 mmol) in trockenem 1-Methyl-2-pyrrolidinon (3 ml) wird mit dem geeigneten Stannan (0,20 mmol, in 1 ml 1-Methyl-2-pyrrolidinon) behandelt. Dann gibt man Zinkchlorid (52 mg, 0,38 mmol), Pd(dba)₂ (2,45 mg, 0,0042 mmol) und Tri-(2-furyl)phosphin (2,0 mg, 0,0085 mmol) zu. Die dunkle Lösung wird unter Argon bei 25°C–50°C etwa 25 Stunden gerührt. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an SiO₂ isoliert und durch Elementaranalyse, ¹H-NMR und Massenspektroskopie charakterisiert.

Das Endprodukt kann aus dem Reaktionsgemisch mit Hilfe von Techniken gewonnen werden, die auf dem Gebiet der Cephalosporin- und Penicillinchemie üblich sind, beispielsweise denjenigen, die in der allgemeineren, experimentellen Vorgehensweise beschrieben sind.

Die folgende Tabelle erläutert einige repräsentative Hydrocarbyltributylstannane, die entstandenen Produkte aus der Reaktion mit diesen und dem oben erläuterten Triflat III, die Reaktionszeit und die Ausbeute (%) des Produktes gemäß dem Verfahren dieser Erfindung.

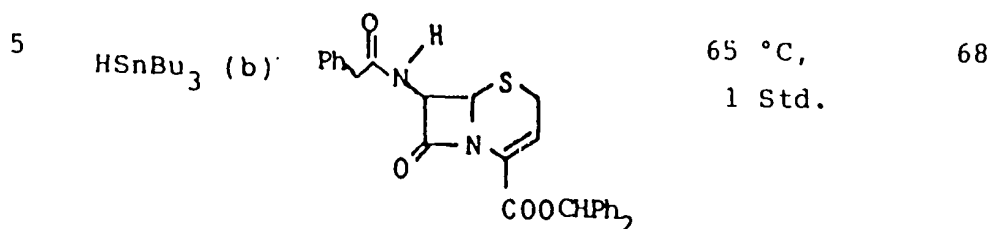
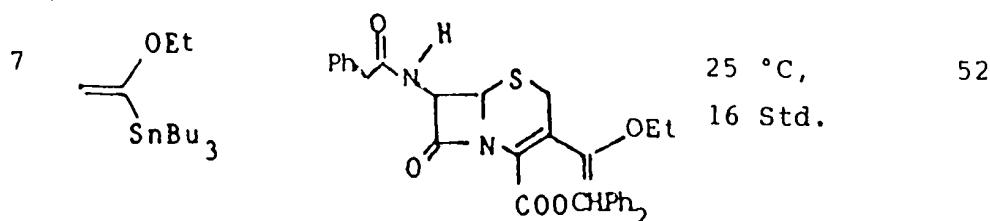
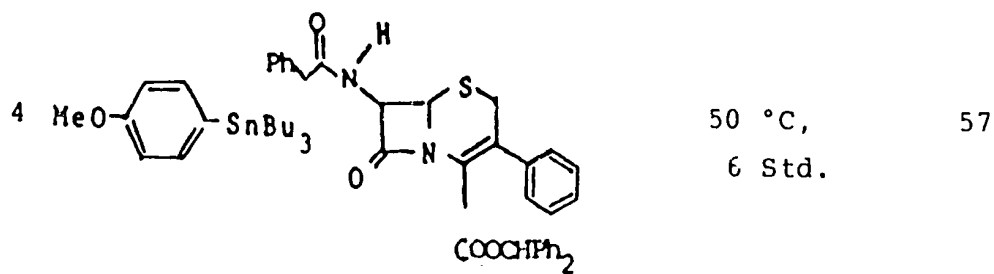
Beispiel 5, welches die Herstellung eines 3-(Desmethyl)-3-cephem's erläutert, liegt zwar außerhalb des beschriebenen und beanspruchten Umfanges der Erfindung, wird jedoch aufgeführt, um den Nutzen des Verfahrens gemäß der Erfindung zu zeigen.

Angesichts der erhaltenen Ergebnisse, die in den Beispielen erläutert sind, sind Reaktionszeit und -temperatur in Stufe (b) des Verfahrens gemäß der Erfindung nicht kritisch und können zwischen etwa 20°C bis etwa 65°C bei 1 bis 75 Stunden, vorzugsweise bei etwa 25°C bis 50°C bei 1 bis 72 Stunden liegen, je nach Wahl und Reaktionsvermögen der einzelnen Reaktionsteilnehmer und des Katalysatorsystems.

Tabelle

Umsetzung von III mit Stannanen, katalysiert durch Palladium

| Beispiel-Nr. | Stannane | Produkt | Temperatur Zeit | % Ausbeute (isoliert) |
|--------------|---|---------|--------------------|--------------------------|
| 6 | | | 25 °C, 1 Std. | 79 |
| 1 | | | 25 °C, 16 Std. | 65 |
| 3 | | | 25 °C, 72 Std. | 66 |
| 2 | $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-SnBu}_3$ | | 50 °C, 1 Std. | 50 |



(a) 98% Z-Stannan ergab 97% Produkt;

(b) THF wurde als Lösungsmittel mit 5 Äquivalenten Zinnhydrid verwendet.

Die folgenden Beispiele 1–4 und 6–14 erläutern nur einige repräsentative, aktuelle Vorgehensweisen, um das Verfahren gemäß der Erfindung auszuführen. Die Beispiele A und B zeigen die Herstellung einer repräsentativen Ausgangssubstanz. Alle Teil- und Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht; Temperaturangaben erfolgen, wenn nicht anders angegeben, in Grad Celsius.

Ausführungsbeispiele

Beispiel A:

Diphenylmethyl-7-(phenylacetamido)-3-hydroxy-3-cephem-4-carboxylat

Zu einer Lösung aus Diphenylmethyl-7-amino-3-hydroxy-3-cephem-4-carboxylat-p-toluolsulfonsäuresalz¹ (3,38 g, 0,006 Mol) und Natriumbisulfid (1,87 g, 0,018 Mol) in 120 ml Tetrahydrofuran und 30 ml Wasser tropft man eine Lösung aus Phenylacetylchlorid (1,41 g, 0,009 Mol) in 10 ml Tetrahydrofuran. Ist die Zugabe des Säurechlorides erfolgt, wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann entfernt man unter reduziertem Druck Tetrahydrofuran aus dem Reaktionsgemisch und extrahiert das wäßrige Konzentrat mit Äthylacetat. Der organische Extrakt wird zweimal mit 5% Natriumbicarbonat und zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen. Schließlich entfernt man das organische Lösungsmittel unter reduziertem Druck, wobei ein fester Schaumrückstand übrig bleibt. Der Rückstand wird an 100 g Silikagel chromatographiert, wobei man 1,85 g (61,6%) Diphenylmethyl-7-(phenylacetamido)-3-hydroxy-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die magnetische Kernresonanz stimmt mit der gewünschten Struktur überein.

¹ E. Scartazzini und H. Bickel, Helv. Chim. Acta, 57, 1974, 1919.

Beispiel B:

Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat

Zu Diphenylmethyl-7-(phenylacetamid)-3-hydroxy-3-cephem-4-carboxylat (1,57 g, 0,00313 Mol) in 63 ml Methylenchlorid gibt man 0,546 ml (0,00313 Mol) N,N-Diisopropylethylamin und rührt das Gemisch unter Stickstoffatmosphäre bei –20 °C 10 Minuten. Dann gibt man 0,633 ml (0,00376 Mol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu dem Gemisch und rührt weitere 20 Minuten bei –20 °C. Das Reaktionsgemisch wird auf 400 ml Volumen durch Zugabe von Methylenchlorid verdünnt. Zu der organischen Lösung werden 100 ml 0,25 N Salzsäure gegeben. Die Phasen werden getrennt und die Methylenchloridphase wird nacheinander mit Wasser, verdünntem Natriumbicarbonat, 0,25 N Salzsäure und Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Man filtriert das Sulfat ab und entfernt das Lösungsmittel unter reduziertem Druck, wobei man 1,37 g (69,2%) Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die magnetische Kernresonanz stimmt mit der gewünschten Struktur überein.

| | | | | |
|---|-------|------|------|-------|
| Analyse für C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₇ S ₂ F ₃ : | C | H | N | S |
| ber. | 55,06 | 3,66 | 4,43 | 10,14 |
| gef. | 55,28 | 3,66 | 3,94 | 10,68 |

Beispiel 1:**Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(Z-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat**

Eine Lösung aus Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat (0,226 g, 0,00358 Mol), Z-1-Propenyl-tri-n-butylstannan (0,130 g, 0,00039 Mol), Tri(2-furyl)phosphin (0,0033 g, 0,000014 Mol) und Palladium(0)-bis(dibenzylidenacetone) (0,0041 g, 0,000007 Mol) in 4 ml Tetrahydrofuran wird unter einer Argonatmosphäre bei reduziertem Druck 30 Sekunden entgast. Dann wird auf einmal eine Lösung aus Zinkchlorid (0,097 g, 0,00072 Mol) in 1 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Man rührt das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 16 Stunden. Das Gemisch wird dann mit Ethylacetat verdünnt und mit verdünnter Ammoniumchloridlösung gewaschen. Das organische Lösungsmittel wird bei reduziertem Druck entfernt und durch Acetonitril ersetzt. Die Acetonitrillösung wird dreimal mit n-Pentan gewaschen und das Lösungsmittel wieder bei reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert, wobei man 0,123 g (65%) Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(Z-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die magnetische Kernresonanz stimmt mit der gewünschten Struktur überein.

Beispiel 2:**Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(1-propinyl)-3-cephem-4-carboxylat**

Eine Mischung aus Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat (1,03 g, 0,00162 Mol), (1-Propinyl)-tri-n-butylstannan (0,533 g, 0,00162 Mol), Zinkchlorid (0,665 g, 0,00488 Mol), Tri(2-furyl)phosphin (0,030 g, 0,00013 Mol) und Palladium(II)acetat (0,00727 g, 0,000032 Mol) in 30 ml trockenem N,N-Dimethylformamid wird 2 Stunden bei 65°C und 19 Stunden bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat verdünnt und die organische Lösung fünfmal mit Wasser gewaschen. Das Ethylacetat wird unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in Acetonitril gelöst. Man wäscht die organische Phase zweimal mit n-Pentan und entfernt das Acetonitril unter reduziertem Druck. Der Rückstand wird durch eine Phasenumkehrchromatographie gereinigt, wobei man 0,281 g (30%) Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(1-propinyl)-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die magnetische Kernresonanz stimmt mit der gewünschten Struktur überein.

| | | | | |
|-------------------------------------|-------|------|------|------|
| Analyse für $C_{31}H_{28}N_2O_4S$: | C | H | N | S |
| ber. | 71,24 | 5,02 | 5,36 | 6,14 |
| gef. | 71,23 | 5,02 | 5,30 | 6,11 |

Beispiel 3:**Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(2-methyl-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat**

Eine Mischung aus Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat (0,105 g, 0,000166 Mol), (2-Methyl-1-propenyl)-tri-n-butylstannan (0,070 g, 0,0002 Mol), Zinkchlorid (0,052 g, 0,00038 Mol) und Tri(2-furyl)phosphin (0,0039 g, 0,000016 Mol) in 4 ml trockenem 1-Methyl-2-pyrrolidinon wird unter einer Argonatmosphäre 30 Sekunden entgast. Dann gibt man auf einmal Palladium(0)-bis(dibenzylidenacetone) (0,0049 g, 0,000008 Mol) zu. Man rührt das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 19 Stunden. Es wird dann mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase mit verdünntem Ammoniumchlorid gewaschen. Man entfernt das Ethylacetat unter reduziertem Druck und ersetzt es durch Acetonitril. Man wäscht die organische Lösung mit n-Pentan und entfernt das Acetonitril unter reduziertem Druck. Der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert, wobei man 0,0603 g (66%) Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(2-methyl-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die magnetische Kernresonanz und das Massenspektrum stimmen mit der gewünschten Struktur überein.

| | | | | |
|-------------------------------------|-------|------|------|------|
| Analyse für $C_{32}H_{30}N_2O_4S$: | C | H | N | S |
| ber. | 71,35 | 5,61 | 5,20 | 5,95 |
| gef. | 70,97 | 5,67 | 5,07 | 5,42 |

Beispiel 4**Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(p-methoxyphenyl)-3-cephem-4-carboxylat**

Eine Mischung aus Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat (0,1029 g, 0,000163 Mol), (p-Methoxyphenyl)-tri-n-butylstannan (0,0775 g, 0,000195 Mol), Zinkchlorid (0,044 g, 0,00032 Mol) und Tri(2-furyl)phosphin (0,00378 g, 0,000016 Mol) in 4 ml trockenem 1-Methyl-2-pyrrolidinon wird 30 Sekunden unter einer Argonatmosphäre entgast. Dann gibt man auf einmal Palladium(0)-bis(dibenzylidenacetone) (0,0047 g, 0,000008 Mol) zu. Man rührt das Reaktionsgemisch 5,5 Stunden bei 50°C und 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Ethylacetat verdünnt und die organische Lösung mit verdünntem Ammoniumchlorid gewaschen. Man entfernt unter reduziertem Druck das Ethylacetat und ersetzt es durch Acetonitril. Die organische Phase wird mit n-Pentan gewaschen und das Acetonitril unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert, wobei man 0,0548 g (57%) Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(p-methoxyphenyl)-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die magnetische Kernresonanz stimmt mit der gewünschten Struktur überein.

| | | | |
|-------------------------------------|-------|------|------|
| Analyse für $C_{35}H_{30}N_2O_5S$: | C | H | N |
| ber. | 71,16 | 5,12 | 4,74 |
| gef. | 70,95 | 5,18 | 4,70 |

Beispiel 5 (Vergleich):**Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(desmethyl)-3-cephem-4-carboxylat**

Zu einer Mischung aus Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat (0,100 g, 0,000158 Mol), Zinkchlorid (0,065 g, 0,00047 Mol), Tri(2-furyl)-phosphin (0,00293 g, 0,000012 Mol) und Palladium(II)acetat (0,0007 g, 0,000003 Mol) in 3 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man unter einer Argonatmosphäre portionsweise Tri-n-

butylzinnhydrid (0,216 g, 0,00074 Mol). Man rührt das Reaktionsgemisch bei 65°C 2 Stunden. Es wird dann mit Methylenchlorid verdünnt, die organische Lösung mit n-Pentan gewaschen und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert, wobei man 0,053 g (68,5 %) Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(desmethyl)-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die magnetische Kernresonanz stimmt mit der gewünschten Struktur überein.

| | | | | |
|-------------------------------------|-------|------|------|------|
| Analyse für $C_{23}H_{24}N_2O_4S$: | C | H | N | S |
| ber. | 39,40 | 4,99 | 5,78 | 6,62 |
| gef. | 68,04 | 4,96 | 5,52 | 6,60 |

Beispiel 6:

Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-ethenyl-3-cephem-4-carboxylat

Eine Mischung aus Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat (0,4645 g, 0,00073 Mol), Ethenyl-tri-n-butylstannan (0,279 g, 0,00088 Mol), Zinkchlorid (0,200 g, 0,00146 Mol) und Tri(2-furyl)phosphin (0,0068 g, 0,00029 Mol) in 6 ml trockenem 1-Methyl-2-pyrrolidinon wird 30 Sekunden unter einer Argonatmosphäre entgast. Dann gibt man auf einmal Palladium(0)bis(dibenzylidenacetone) (0,0084 g, 0,00014 Mol) zu. Man rührt das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur. Es wird dann mit Ethylacetat verdünnt und die organische Lösung mit verdünntem Ammoniumchlorid gewaschen. Man entfernt das Ethylacetat unter reduziertem Druck und ersetzt es durch Acetonitril. Die organische Phase wird mit n-Pentan gewaschen und das Acetonitril unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus Ethanol/Methylenchlorid kristallisiert, wobei man 0,320 g (85 %) Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-ethenyl-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die magnetische Kernresonanz stimmt mit der gewünschten Struktur überein.

| | | | | |
|-------------------------------------|-------|------|------|------|
| Analyse für $C_{30}H_{26}N_2O_4S$: | C | H | N | S |
| ber. | 70,56 | 5,13 | 5,49 | 6,28 |
| gef. | 70,22 | 5,13 | 5,21 | 6,41 |

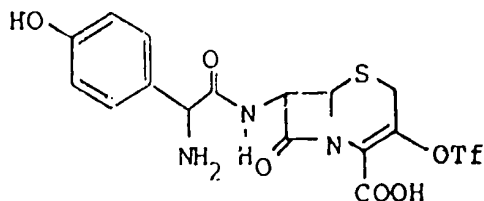
Beispiel 7:

Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(1-ethoxy-1-ethenyl)-3-cephem-4-carboxylat

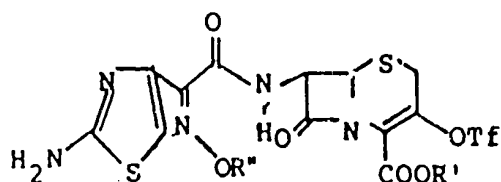
Eine Mischung aus Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat (0,200 g, 0,00031 Mol), (1-Ethoxyvinyl)-tri-n-butylstannan (0,115 g, 0,00038 Mol), Zinkchlorid (0,090 g, 0,00066 Mol) und Tri(2-furyl)phosphin (0,00293 g, 0,00012 Mol) in 6 ml trockenem 1-Methyl-2-pyrrolidinon wird 30 Sekunden unter einer Argonatmosphäre entgast. Dann gibt man auf einmal Palladium(0)bis(dibenzylidenacetone) (0,0036 g, 0,00006 Mol) zu. Man rührt das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 19 Stunden. Es wird dann mit Ethylacetat verdünnt und die organische Lösung mit verdünntem Ammoniumchlorid gewaschen. Man entfernt das Ethylacetat unter reduziertem Druck und ersetzt es durch Acetonitril. Die organische Lösung wird mit n-Pentan gewaschen und das Acetonitril unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert, wobei man 0,092 g (52 %) Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(1-ethoxy-1-ethenyl)-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die magnetische Kernresonanz stimmt mit der gewünschten Struktur überein.

| | | | | |
|-------------------------------------|-------|------|------|------|
| Analyse für $C_{32}H_{30}N_2O_6S$: | C | H | N | S |
| ber. | 69,29 | 5,45 | 5,05 | 5,78 |
| gef. | 69,24 | 5,54 | 4,89 | 5,60 |

Folgt man im wesentlichen der in der Erfindungsbeschreibung und den Beispielen gegebenen Vorgehensweise unter Ersatz des gegebenen Triflat-Derivats (Tf) von 7-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-aminoacetamido]- und 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure und bestimmten Estern davon und des in der oben gezeigten Tabelle gegebenen Hydrocarbyltributylstannans, so werden gemäß dem Verfahren dieser Erfindung zusätzliche Cephem-Derivate hergestellt. Die Ausgangstriflate (Tf), auf die in den folgenden Tabellen verwiesen wird, sind diejenigen mit „V“ und „VI (a, b)“ bezeichneten Verbindungen, deren saure Gruppen mittels Techniken geschützt sind, die üblich sind. Im Anschluß an die Umsetzung, die zur Einführung des gewünschten 3-Hydrocarbyl-Substituenten am Cephemnukleus führt, können die Schutzgruppen mittels herkömmlicher Techniken entfernt werden. Zu den geeigneten Carboxyl-Schutzgruppen zählen Alkylgruppen, wie Benzyl, Methoxybenzyl und Diphenylmethyl (Benzhydryl); Alkyl, wie t-Butyl; und Haloalkyl, wie 2,2,2-Trichlorethyl und ähnliche. Zu den geeigneten Amino- und Hydroxy-Schutzgruppen zählen Trityl- und Acylgruppen, wie Chloracetyl, Formyl, t-Butoxycarbonyl und Carbobenzyloxy usw. In der in der Tabelle aufgeführten Formel stellen „Q“ den von den Triflaten „V“ und „VI (a, b)“ abgeleiteten Cephemnukleus und R1 die ungesättigte Alkylgruppe des Stannans dar.



Verbindung "V"



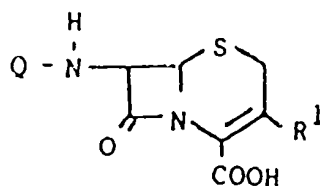
Verbindung "VI"

VI (a): $R' = R'' = H$

VI (b): $R' = CH_2OCOC(CH_3)_3; R'' = H$

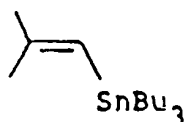
Tabelle

Zusätzliche Beispiele der durch Palladium katalysierten Umsetzung von Triflaten (Tf) mit Stannanen



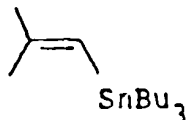
| <u>Beispiel-Nr.</u> | <u>Stannan</u> | <u>Tf</u> | <u>Produkt</u> |
|---------------------|-----------------------|-----------|---|
| 8 | | VI(a) | Q = 7-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-(Z)-hydroxyiminoacetyl] $R^1 = CH=CH_2$ F.P.: 170 °C (Zers.) |
| 9 | | VI(a) | Q = 7-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-(Z)-hydroxyiminoacetyl], Pivaloyloxymethylester $R^1 = CH=CH_2$ F.P.: 130 °C (Zers.) |
| 10 | $CH_3\equiv C-SnBu_3$ | VI(b) | Q = 7-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-(Z)-hydroxyiminoacetyl] $R^1 = C\equiv C-CH_3$ Pivaloyloxymethylester F.P.: 115 °C |

11



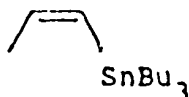
VI(a) Q = 7-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-(Z)-hydroxyiminoacetyl]
 $R^1 = \text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$
 F.P.: >160 °C (allmähliche Zersetzung)

12



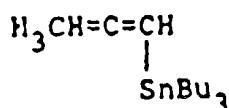
VI(b) Q = 7-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-(Z)-hydroxyiminoacetyl]
 $R^1 = \text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$
 Pivaloyloxymethylester
 F.P.: 110-113 °C

13



V Q = 7-[D-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]
 $R^1 = \text{CH}=\text{CHCH}_3$
 F.P.: 213-218 °C (Zers.)

14



V Q = 7-[D-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]
 $R^1 = \text{CH}=\text{C}=\text{CHCH}_3$

Beispiel 15**Diphenylmethyl-7-phenylacetamido-3-(N'-methyl-2-imidazolyl)-3-cephem-4-carboxylat**

Eine Mischung von 0,4645 g (0,00073 Mol) Diphenylmethyl-7-phenylacetamido-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat, N'-Methyl-2-imidazolyltributylstannan (0,271 g, 0,00073 Mol), Zinkchlorid (0,020 g, 0,00146 Mol) und tris(2-Furyl)phosphin (0,0068 g, 0,000029 Mol) in trockenem 1-Methyl-2-pyrrolidinon (5 ml) wird unter Argon entgast und mit Palladium(0)bis(Dibenzylidenacetone) (0,0084 g, 0,000014 Mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Ethylacetat (30 ml) und verdünnte Ammoniumchloridlösung werden anschließend hinzugefügt. Die organische Phase wird dreimal mit wässrigem Ammoniumchlorid gewaschen, getrocknet und eingedampft. Acetonitril (30 ml) wird zum Rückstand hinzugegeben, die dadurch erhaltene Lösung wird dreimal mit Pentan gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird durch Silikagelchromatographie durch Elution mit Ethylacetat und Hexan gereinigt. Ausbeute: 0,0767 g (19%) von Diphenylmethyl-7-phenylacetamido-3-(N'-methyl-2-imidazolyl)-3-cephem-4-carboxylat. Das ¹H-NMR-Spektrum stimmt mit der gewünschten Struktur überein.

Die Verbindungen der Formel I, die aus den erfindungsgemäßen Zwischenverbindungen hergestellt werden, können als pharmazeutisch verträgliche Säureadditions- und Basensalze zur Verfügung gestellt werden, in denen das Anion bzw. das Kation nicht wesentlich zur Toxizität des Salzes beitragen; auch entsprechen die Salze den herkömmlichen, pharmazeutisch verträglichen Trägern und anderen herkömmlichen Adjuvantien und Exipienten, die gewöhnlich für pharmazeutische Mittel zur oralen oder parenteralen Verabreichung verwendet werden. Die Säureadditionssalze werden durch herkömmliche Techniken gebildet; zu diesen gehört die Reaktion der Verbindung der Formel I mit Mineral säuren, wie z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure und Schwefelsäure, und mit organischen Carbon- und Sulfonsäuren, wie z. B. Essigsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und ähnlichen.

Pharmazeutisch verträgliche Basensalze werden durch herkömmliche Techniken gebildet; zu diesen gehört die Reaktion der Verbindungen der Formel I mit Alkali (Na, K) und Erdalkalimetallbasen (Ba, Zn, Mg), vorzugsweise mit Alkalibasen, wie z. B. verdünnten Lösungen aus Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat und Natriumbicarbonat. Des weiteren werden pharmazeutisch verträgliche Basensalze durch herkömmliche Techniken wie die Reaktion mit Aminen, wie z. B. Triethylamin, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Procain und ähnlichen Aminen gebildet.

Zu pharmazeutisch verträglichen Estern gehören jene Ester, welche selbst aktiv sind oder welche als Produkt des Arzneimittels fungieren, indem sie durch Hydrolyse das aktive Antibiotikum per se ergeben.

Zu geeigneten Estern letzterer Art zählen Phenacyl-, Acetoxymethyl-, Pivaloyloxymethyl-, -Acetoxybenzyl-, 3-Phthalidyl-, 5-Indanyl-, Methoxymethyl-, Benzoyloxymethyl-, Glycyoxymethyl- und andere in der Cephalosporin- und Penicillinchemie bekannte Ester. Die pharmazeutischen Mittel mit Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, indem diese Verbindungen mit einem festen oder flüssigen, pharmazeutisch verträglichen Träger und gegebenenfalls mit pharmazeutisch verträglichen Adjuvantien und Excipienten kombiniert werden, wobei die herkömmlichen Techniken berücksichtigt werden. Zu Mitteln in fester Form zählen Pulver, Tabletten, dispersible Granula, Kapseln, Kachets und Suppositorien. Ein fester Träger kann mindestens eine Substanz sein, die auch als Verdünnungs-, Geschmacks-, Solubilisierungs-, Gleit-, Suspendier-, Binde-, Tablettendisintegrations- und Einkapselungsmittel fungieren kann.

Zu inerten, festen Trägern zählen Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talk, Zucker, Lactose, Pectin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Cellulosestoffe, Wachs mit niederem Schmelzpunkt, Kakaobutter und dgl.

Zu Mitteln in flüssiger Form gehören Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Lösungen der Verbindungen dieser Erfindung können beispielsweise mit Wasser und Wasser-Propylenglycol- und Wasser-Polyethylenglycolsystemen hergestellt werden; sie können gegebenenfalls geeignete, herkömmliche Farb- und Geschmacksstoffe, Stabilisatoren und Verdickungsmittel enthalten.

Das pharmazeutische Mittel wird bevorzugt mit Hilfe herkömmlicher Techniken in Form von Dosiseinheiten hergestellt, welche entsprechende Mengen der aktiven Komponente, nämlich der Verbindung der Formel I gemäß dieser Erfindung, enthalten.

Die Menge der aktiven Komponente, nämlich der Verbindung der Formel I gemäß dieser Erfindung, im pharmazeutischen Mittel und in seiner Dosiseinheit kann je nach spezieller Anwendung, Wirksamkeit der speziellen Verbindung und gewünschter Konzentration variieren. Im allgemeinen macht die Menge der aktiven Komponente zwischen 0,5% bis etwa 90%, bezogen auf das Gewicht des Mittels, aus.

In der therapeutischen Anwendung zur Behandlung oder Bekämpfung grampositiver und gramnegativer bakterieller Infektionen bei Warmblütern, einschließlich der Menschen, werden die Verbindungen in einer Dosis verabreicht, die eine Konzentration, d. h. eine Menge oder einen Blutspiegel in dem zu behandelnden Wirt gewährleistet, welche bzw. welcher antibakteriell wirksam ist. Im allgemeinen beträgt eine solche antibakteriell wirksame Dosis zwischen etwa 100 mg bis etwa 5000 mg pro Tag. Die Dosen können je nach Bedarf im Hinblick auf den Patienten, der Schwere der zu behandelnden bakteriellen Infektion und der besonderen Verbindung, die verwendet wird, variieren. Des weiteren kann die verabreichte Anfangsdosis über die Obergrenze hinaus erhöht werden, um rasch den gewünschten Blutspiegel zu erhalten, oder die Anfangsdosis kann unter der optimalen Dosis liegen, und die tägliche Dosis kann je nach Situation im Laufe der Behandlung kontinuierlich erhöht werden.

Die aus den erfindungsgemäßen Zwischenprodukten hergestellten Verbindungen der Formel I werden vorteilhafterweise parenteral verabreicht, d. h. durch Injektion, beispielsweise durch intravenöse Injektion oder andere parenterale Verabreichungswege. Pharmazeutische Mittel zur parenteralen Verabreichung enthalten im allgemeinen eine pharmazeutisch verträgliche Menge der Verbindung der Formel I als lösliches Salz (Säureadditions- oder Basensalz), welches in einem pharmazeutisch verträglichen, flüssigen Träger, wie z. B. Injektionswasser und einem Puffer gelöst ist, wobei man eine entsprechend gepufferte isotonische Lösung mit einem pH von 3,5–7 erhält.

Zu geeigneten Puffern zählen z. B. Trinatriumorthophosphat, Natriumbicarbonat, Natriumcitrat, N-Methylglucamin, L(+)-Lysin und L(+)-Arginin, – um nur einige repräsentative Puffer zu nennen. Die Verbindung der Formel I wird im allgemeinen im Träger in einer Menge gelöst, die ausreichend ist, um eine pharmazeutisch verträgliche, injizierbare Konzentration von etwa 1 mg/ml bis zu etwa 400 mg/ml der Lösung zu gewährleisten. Das entstandene flüssige Mittel wird verabreicht, damit die oben erwähnte, antibakteriell wirksame Dosismenge von etwa 100 mg bis zu etwa 5000 mg pro Tag erreicht wird.

Die folgende Tabelle erläutert die Aktivität verschiedener repräsentativer Verbindungen, die nach dem Verfahren dieser Erfindung hergestellt werden.

Tabelle

Antibakterielle Aktivität

| Organismus | MIC (g/ml) Beispiele | | | | CEFA- CLOR | CEPHA- PHLEXIN |
|---------------------------------|-------------------------|-------|-------|------|---------------|-------------------|
| | 2 | 3 | 1 | 14 | | |
| <i>S. pneumoniae</i> | 8 | 0,03 | 0,03 | 2 | 0,13 | 0,5 |
| <i>S. pyogenes</i> | 4 | 0,03 | 0,016 | 2 | 0,13 | 0,25 |
| <i>S. faecalis</i> | 16 | 4 | 8 | > 63 | 32 | 63 |
| <i>S. aureus</i> | 4 | 0,06 | 0,13 | 8 | 0,25 | 0,5 |
| <i>S. aureus</i> / 50% Serum | > 16 | 0,06 | 0,5 | 32 | 1 | 1 |
| <i>S. aureus</i> /Pen. Res. | 8 | 0,5 | 1 | 63 | 1 | 8 |
| <i>S. aureus</i> /Meth. Res. | > 16 | > 125 | > 125 | > 63 | > 125 | > 125 |
| <i>E. coli</i> | 16 | 2 | 1 | > 63 | 1 | 4 |
| <i>E. coli</i> | 16 | 32 | 4 | > 63 | 2 | 4 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 16 | 4 | 0,5 | > 63 | 0,5 | 4 |
| <i>K. pneumoniae</i> | > 16 | > 125 | 63 | > 63 | 63 | 63 |
| <i>E. cloacae</i> | > 16 | 63 | > 125 | > 63 | > 125 | > 125 |
| <i>P. mirabilis</i> | 16 | 4 | 1 | 63 | 2 | 4 |