



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 667 458 A5

⑤① Int. Cl. 4: C 07 D 501/36

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

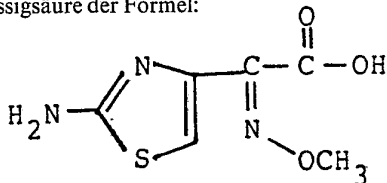
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

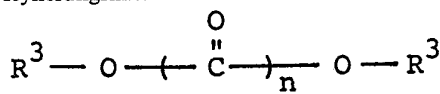
②① Gesuchsnummer:	1615/85	⑦③ Inhaber:	Korea Advanced Institute of Science and Technology, Dongdaemun-Ku/Seoul (KR)
②② Anmeldungsdatum:	16.04.1985		
③⑩ Priorität(en):	27.04.1984 KR 84-2267	⑦② Erfinder:	Kim, Wan Joo, Seoul (KR) Lee, Chul Hae, Kyunggi-do (KR) Kim, Bong Jin, Kyunggi-do (KR) Lee, Kwan Soon, Seoul (KR)
②④ Patent erteilt:	14.10.1988		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	14.10.1988	⑦④ Vertreter:	Schmauder & Wann, Patentanwaltsbüro, Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Cephemderivaten.**

⑤⑦ Beschrieben wird ein neues Verfahren zur Herstellung von Cephemderivaten. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Veresterung eines organischen Säurederivats der betreffenden Cephemverbindung, nämlich von 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyiminoessigsäure der Formel:



ein Acylierungsmittel der Formel:

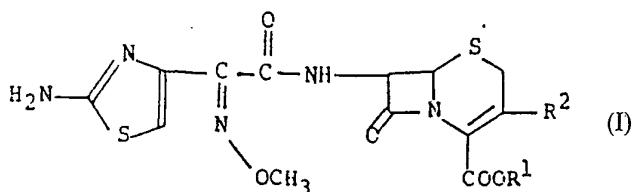


worin R³ für eine Benzotriazolyl-, Pyridyl, Succinimidyl oder Phthalimidylgruppe steht und n = 1 oder 2, verwendet. Der erhaltene Ester wird dann mit 7-Amino-cephalosporansäure zu dem gewünschten Cephemderivat reagierengelassen. Bei Verwendung des genannten Acylierungs-

mittels lassen sich die Stufen eines Schutzes der Aminogruppe und einer Wegnahme der Schutzgruppe von der Aminogruppe der als Ausgangsmaterial verwendeten organischen Säure vermeiden.

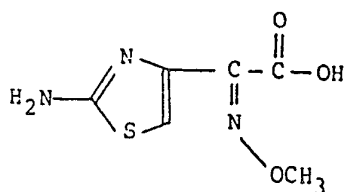
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Cephemderivaten der allgemeinen Formel:

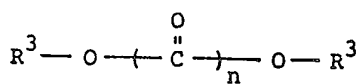


worin bedeuten:

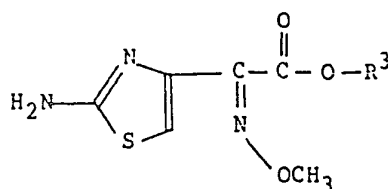
R¹ ein Wasserstoffatom oder ein Alkalienmetall und
R² ein Wasserstoffatom, eine Acetoxymethylgruppe oder einen über eine Thiomethylgruppe -CH₂S- gebundenen gegebenenfalls durch eine kurzketige Alkylgruppe substituierten, 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit einem, zwei oder mehreren Stickstoffatom(en), dadurch gekennzeichnet, dass man eine organische Säure der Formel:



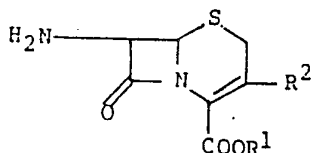
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel:



worin R³ für eine Benzotriazolyl-, Pyridyl-, Succinimidyl- oder Phthalimidylgruppe steht und n = 1 oder 2, in Gegenwart eines organischenamins zu einem entsprechenden reaktionsfähigen Ester der allgemeinen Formel:



worin R³ die angegebene Bedeutung besitzt, verestert und die erhaltene Verbindung der Formel (V) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel:



worin R¹ und R² die angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart eines organischen Reaktionslösungsmittels acyliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Herstellung des reaktionsfähigen Esters der Formel (V) als organisches Reaktionslösungsmittel N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und/oder N-Methyl-2-pyrrolidon verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Veresterung bei Raumtemperatur während 10–15 h durchführt.

2

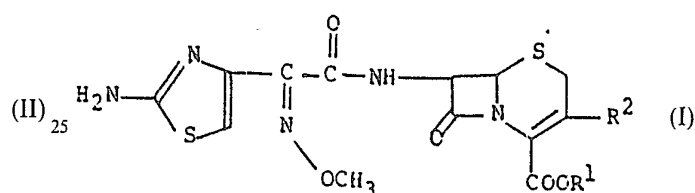
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Veresterung als organisches Amin Pyridin, Triethylamin, N,N-Dimethylanilin, N,N-Dimethylaminopyridin und/oder Isopropylamin verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Acylierung als Reaktionslösungsmittel Acetonitril, Tetrahydrofuran, Ethylacetat, Aceton, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und/oder Dioxan verwendet.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Acylierung in Gegenwart einer aus Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und/oder Triethylamin bestehenden Base durchführt.

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Antibiotika wirksamen β -Lactamderivaten der allgemeinen Formel:

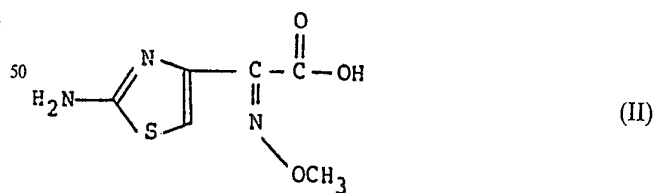


worin bedeuten:

R¹ ein Wasserstoffatom oder ein Alkalimetall und
R² ein Wasserstoffatom, eine Acetoxymethylgruppe oder einen über eine Thiomethylgruppe -CH₂S- gebundenen gegebenenfalls durch eine kurzketige Alkylgruppe substituierten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit mindestens einem Stickstoffatom.

Zur Herstellung von Antibiotika aus der β -Lactamreihe gibt es bereits die verschiedensten Verfahren. Gemäss diesen Verfahren werden Antibiotika der β -Lactamreihe in der Regel durch Kondensation eines 7-Aminodesoxycephalosporansäure (7-ADCA)- oder 7-Aminocephalosporansäure (7-ACA)-Derivats mit einem reaktionsfähigen Derivat einer organischen Säure unter Ausbildung einer Peptidbindung (zwischen beiden Reaktionsteilnehmern) hergestellt.

Bei einem typischen bekannten Verfahren zur Herstellung einer Acylverbindung der Formel (I) wird in den an einer organischen Säure der Formel:



hängenden Aminrest eine durch eine Säure leicht entfernbare Schutzgruppe eingeführt, worauf die organische Säure in ein reaktionsfähiges Derivat, z.B. ein Säurechlorid, einen reaktionsfähigen Ester oder ein reaktionsfähiges Amid, ein Gemisch des Säureanhydrids u.dgl. überführt wird.

Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) über Säurechloride einer Verbindung der Formel (II) sind aus den JP-OS 52-102 096, 53-34 795, 53-68 796, 54-52 096 und 54-157 596 sowie der GB-PS 2 025 933 bekannt. Diese Verfahren bestehen in der Regel darin, die an die organische Säure der Formel (II) gebundene Aminogruppe mittels einer Schutzgruppe zu schützen, die geschützte Säure mit Thionylchlorid (SOCl₂) Phosphorpentachlorid (PCl₅), Phosphorylchlorid (POCl₃) u.dgl. zu dem entsprechenden Säure-

chlorid umzusetzen, das Säurechlorid zu acylieren und danach unter Gewinnung einer Verbindung der Formel (I) die Aminoschutzgruppe zu entfernen.

Nachteilig an diesen Verfahren ist jedoch, dass die gesamte Reaktion unter drastischen Bedingungen durchgeführt werden muss und dass das Säurechloridzwischenprodukt instabil ist.

Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) über die reaktionsfähigen Derivate der organischen Säure der Formel (II) sind aus den JP-OS 52-102 293, 54-95 593 und 56-152 488 bekannt. Gemäss den Lehren dieser Literaturstellen wird die organische Säure der Formel (II) in den entsprechenden 2-Pyridinthioester, 2-Benzothiazolester oder 1-Hydroxybenzotriazolester überführt und dieser dann zu einer Verbindung der Formel (I) acyliert. Nachteilig an diesen Verfahren ist, dass im Laufe der Esterherstellung auftretende unerwünschte Nebenreaktionen zu einer schlechten Ausbeute führen können und die Acylierung zu ihrer Beendigung lange Zeit benötigt.

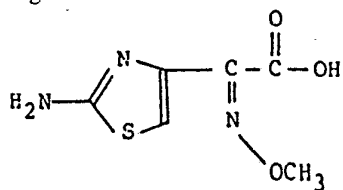
Auch die über das Säureamid oder ein Gemisch des Säurehydrids der organischen Säure der Formel (II) verlaufenden Verfahren sind mit ähnlichen Nachteilen (wie beschrieben) behaftet.

Folglich ist es bei Durchführung der bekannten Verfahren erforderlich, zunächst vor ihrer Acylierung zur Umwandlung in das entsprechende Säurechlorid, den entsprechenden reaktionsfähigen Ester oder das entsprechende reaktionsfähige Amid u.dgl. die Aminogruppe der organischen Säure der Formel (II) mittels einer Schutzgruppe zu schützen, danach das Zwischenprodukt mit 7-ADCA oder 7-ACA zu acylieren und schliesslich die Schutzgruppe aus der acylierten Verbindung zu entfernen.

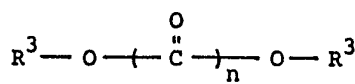
Es hat sich nun überraschenderweise gezeigt, dass man die Ausbeute und Reinheit des Endprodukts erhöhen kann, wenn man auf einen Schutz der Aminogruppe der organischen Säure der Formel (II) verzichtet.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein wirtschaftlicher und bequemer (als bisher) durchführbares neues Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) in höherer Ausbeute und grösserer Reinheit anzugeben.

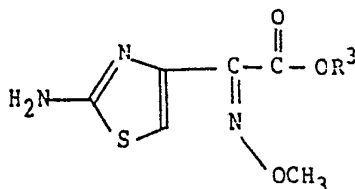
Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung eines β -Lactamderivats der allgemeinen Formel (I), worin die verschiedenen Reste die angegebene Bedeutung besitzen, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine organische Säure der Formel:



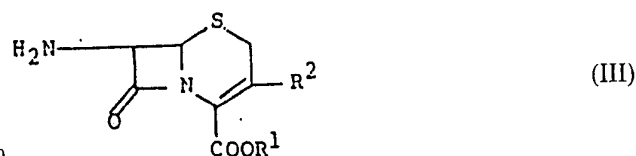
mit einem Veresterungsmittel der allgemeinen Formel:



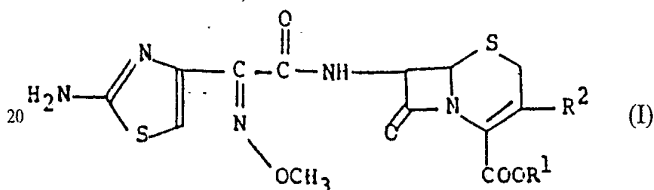
worin R^3 für eine Benzotriazolyl-, Pyridyl-, Succinimidyl- oder Phthalimidylgruppe steht und $n = 1$ oder 2, in Gegenwart eines organischenamins zu einem reaktionsfähigen Säureester der Formel:



worin R^3 die angegebene Bedeutung besitzt, verestert und den erhaltenen Ester mit einer Verbindung der allgemeinen Formel:



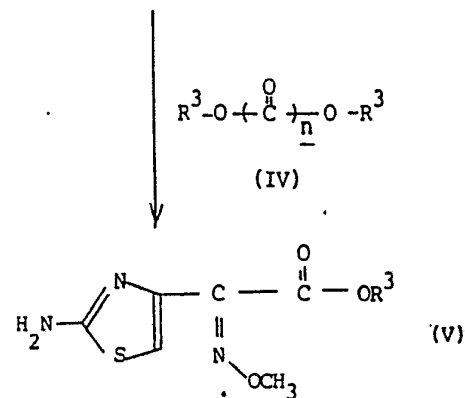
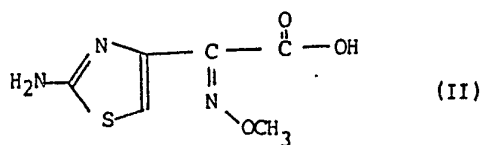
worin R^1 und R^2 die angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart eines organischen Reaktionslösungsmittels zu einem β -Lactamderivat bzw. Cephemderivat der allgemeinen Formel:



worin R^1 und R^2 die angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt.

Das erfindungsgemässe Verfahren lässt sich durch folgendes Reaktionsschema darstellen:

Reaktionsschema:



(II)

(V)

(IV)

(IV)

(V)

(V)

(I)

Aus dem Reaktionsschema ergibt sich, dass bei Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens die Aminogruppe der organischen Säure der Formel (II) nicht geschützt zu werden braucht. Die Veresterungsreaktion zur Gewinnung des reaktionsfähigen Esters der Formel (V) gemäss dem Reaktionsschema kann in der Regel in Gegenwart eines organischen Reaktionslösungsmittels durchgeführt werden.

Zu diesem Zweck geeignete organische Lösungsmittel sind beispielsweise N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Chloroform, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan u.dgl., vorzugsweise N,N-Dimethylformamid und N,N-Dimethylacetamid. Die Veresterung muss unter den von einem schwachen organischen Amin geschaffenen basischen Bedingungen durchgeführt werden. Zur Veresterung geeignete Aminbasen sind beispielsweise Pyridin, Triethylamin, N,N-Dimethylanilin, N,N-Dimethylaminopyridin, Isopropylamin und dergleichen.

Das Verhältnis von organischer Säure der Formel (II) und Base zu dem Veresterungsmittel der Formel (IV) sollte vorzugsweise 1,2 Äquivalente bzw. äquimolar sein. Die Reaktion wird üblicherweise bei Raumtemperatur durchgeführt und liefert 10–15 h nach ihrem Einsetzen quantitativ den reaktionsfähigen Ester der Formel (V). Der Ester der Formel (V) kann zur Ausfällung gebracht werden, wenn das Reaktionsgemisch auf einmal in Wasser eingegossen wird. Die zu diesem Zweck benötigte Wassermenge sollte vorzugsweise das etwa 20- bis 30-fache der Menge an verwendetem Lösungsmittel betragen.

Die folgende Acylierung des Esters der Formel (V) mit einer Verbindung der Formel (III) kann in einem Lösungsmittelgemisch aus einer basischen Lösung und einem organischen Lösungsmittel ablaufen gelassen werden. Zur Zubereitung der basischen Lösung geeignete Basen sind beispielsweise Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Triethylamin, Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, wässriges Ammoniak u.dgl., vorzugsweise Natriumhydrogencarbonat. Zur Zubereitung des Lösungsmittelgemischs geeignete organische Lösungsmittel sind beispielsweise Acetonitril, Aceton, Ethylacetat, Tetrahydrofuran, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dioxan u.dgl., vorzugsweise Acetonitril, Tetrahydrofuran und N,N-Dimethylformamid. Bei der Durchführung der Acylierung wird zunächst das jeweils gewählte organische Lösungsmittel in eine basische Lösung einer Verbindung der Formel (III) eingetragen, worauf das erhaltene Gemisch mit dem zuvor in kristalliner Form gewonnenen reaktionsfähigen Ester versetzt wird. Danach wird das Ganze 6–8 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion verläuft quantitativ. Nach beendeter Reaktion wird das organische Lösungsmittel durch Abdestillieren im Vakuum entfernt, worauf der pH-Wert der getrennt angefallenen wässrigen Schicht zur Ausfällung der Verbindung der Formel (I) auf den jeweiligen isoelektrischen Punkt eingestellt wird. Die zu diesem Zweck benötigten Mengen an Wasser und Lösungsmittel betragen vorzugsweise das etwa 20- bis 30-fache Menge an Ausgangsmaterial der Formel (III). Das Verhältnis von Wasser zu verwendetem Lösungsmittel beträgt vorzugsweise 1:1 oder 1:2. Der pH-Wert der wässrigen basischen Lösung beträgt vorzugsweise 7,0 bis 7,5.

Die vorherigen Ausführungen zeigen, dass es bei Durchführung des Verfahrens gemäss der Erfindung

1. nicht nötig ist, die Aminogruppe der organischen Säure der Formel (II) zu schützen und anschliessend die Aminoschutzgruppe zu entfernen,

2. möglich wird, ein einfach handhabbares stabiles Veresterungsmittel (Acylierungsmittel) einzusetzen,

3. möglich wird, sämtliche Reaktionsstufen bei Raumtemperatur durchzuführen, und

4. möglich wird, das Endprodukt nach beendeter Gesamtumsetzung einfach aus einer wässrigen Lösung zu isolieren.

Erfindungsgemäss kann man somit bei der Herstellung der fraglichen Cephemverbindungen im Vergleich zu den bekannten Verfahren sowohl die Verfahrensstufen vereinfachen als auch die Analogenkosten senken, weswegen das erfindungsgemässe Verfahren als wirtschaftlich wertvoll anzusprechen ist.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher veranschaulichen.

15 Herstellungsverfahren für eine Ausgangsverbindung 1:

Eine Suspension von 82 g 1-Hydroxybenzotriazol in 400 ml Toluol wird mit 36 ml Trichlormethylchlorformiat versetzt, worauf das Gemisch 2,5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt wird. Der hierbei gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit 150 ml Toluol gewaschen und getrocknet, wobei in 80%iger Ausbeute 71 g 1,1'-(Carbonyldioxy)-dibenzotriazol eines Fp (unter Zersetzung) von 150 °C mit einem IR-Spektrum (KBr, cm^{-1}) bei 1800 erhalten werden.

25 Herstellungsverfahren für eine Ausgangsverbindung 2:

Eine Suspension von 27,3 g 1-Hydroxybenzotriazol in 300 ml Toluol wird mit 8,6 ml Oxalylchlorid versetzt, worauf das erhaltene Gemisch 3 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt und danach in einem Eisbad gekühlt wird. Der hierbei ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, wobei in 67%iger Ausbeute 21,7 g 1,1'-Dibenzotriazoloxalat eines Fp (unter Zersetzung) von 158–160 °C und mit einem IR-Spektrum (KBr, cm^{-1}) bei 1725 erhalten wird.

35 Beispiel 1

Eine Lösung von 2,0 g 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyiminoessigsäure in 35 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 0,8 ml Pyridin versetzt, worauf das Gemisch 10 min gerührt wird. Nach Zugabe von 6,0 g 1,1'-(Carbonyldioxy)-dibenzotriazol wird das Gemisch 12 h lang bei Raumtemperatur gerührt und dann langsam zur Ausfällung eines Niederschlags in 600 ml Wasser eingegossen. Nach 1-stündigem Rühren der Reaktionslösung wird der Niederschlag abfiltriert und getrocknet, wobei in 95%iger Ausbeute 3,2 g 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyiminoessigsäurebenzotriazolester als reaktionsfähiger Ester erhalten werden.

IR-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 1780 (β -Lactamcarbonyl). Kernresonanzspektrum (DMSO- d_6 , δ): 4,0 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 7,18 (1H, s, Thiazol-Proton), 7,21 (2H, s, $-\text{NH}_2$) und 7,7–8,25 (4H, m, Benzotriazol).

Beispiel 2

Beispiel 1 wird wiederholt, wobei jedoch anstelle des N,N-Dimethylformamids 32 ml N,N-Dimethylacetamid verwendet werden. Man erhält in 93%iger Ausbeute 2,95 g 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-Methoxyiminoessigsäurebenzotriazolester eines Fp von 141–143 °C.

Beispiel 3

Beispiel 1 wird wiederholt, wobei jedoch anstelle des N,N-Dimethylformamids 40 ml N-Methyl-2-pyrrolidon verwendet werden. Man erhält in 91%iger Ausbeute 2,5 g 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyiminoessigsäurebenzotriazolester eines Fp von 141–143 °C.

Beispiel 4

Eine Suspension von 2,72 g 7-Aminocephalosporansäure in 40 ml Wasser wird mit 2,0 g Natriumhydrogencarbonat

versetzt, worauf das Gemisch bis zum Erhalt einer Lösung 15 min lang gerührt wird. Nach Zugabe von 40 ml Acetonitril wird das Gemisch auf 10 °C gekühlt und dann mit 3,18 g eines der 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyiminoessigsäurebenzotriazolester der Beispiele 1, 2 oder 3 versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 6 h lang gerührt, bis eine klare Lösung erhalten wird (Endprodukt der Reaktion). Das Acetonitril wird im Vakuum aus der Lösung verdampft, worauf die erhaltene wässrige Schicht mit 40 ml Wasser versetzt und dann mit 2N-HCl auf einen pH-Wert von 4,0 eingestellt wird. Nach 1-stündigem Rühren wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird mit Natriumchlorid gesättigt und dann mit 80 ml Ethylacetat behandelt. Beim Einstellen des Gemischs auf einen pH-Wert von 2,5 unter kräftigem Rühren fallen weisse Kristalle aus. Diese werden abfiltriert und getrocknet, wobei in 93%iger Ausbeute 4,22 g 7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyimino]-acetamido]-cephalosporansäure («Cefotaxime») erhalten werden.

IR-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 1780 (β -Lactamcarbonyl).
Kernresonanzspektrum ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$, δ): 2,08 (3H, s,

O
||
-C-CH₃), 3,53 (2H, d, C₂-H), 4,02 (3H, s, -OCH₃), 4,84 (2H, d, -S-CH₂), 5-2 (1H, d, C₆-H), 5,83 (1H, d, C₇-H) und 6,97 (1H, s, Thiazol-Proton).

Beispiel 5

Beispiel 4 wird wiederholt, wobei jedoch anstelle des Acetonitrils 40 ml Tetrahydrofuran verwendet werden. Man erhält in 91%iger Ausbeute 4,13 g 7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyimino]-acetamido]-cephalosporansäure.

Beispiel 6

Eine Suspension von 2,72 g 7-Aminocephalosporansäure in 40 ml Wasser und 20 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 2,0 g Natriumhydrogencarbonat versetzt, worauf das Ganze bis zur Gewinnung einer Lösung 10 min lang bei Raumtemperatur gerührt wird. Danach wird die Lösung auf 10 °C gekühlt und mit 3,18 g eines der 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyiminoessigsäurebenzotriazolester der Beispiele 1, 2 oder 3 in 20 ml N,N-Dimethylformamid innerhalb von 10 min lang versetzt.

Danach wird das Reaktionsgemisch 1 h lang bei 10 °C und dann bei Raumtemperatur 3 h lang gerührt, um die Reaktion vollständig ablaufen zu lassen. Das Reaktionsgemisch wird nun zweimal mit 80 ml Ethylacetat extrahiert, um daraus die N,N-Dimethylformamidanteile zu entfernen. Danach wird die erhaltene wässrige Schicht mit Natriumchlorid gesättigt. Nach dem Abkühlen auf 5 °C wird der pH-Wert des Gemischs mit 2N-HCl auf 4,0 eingestellt und dann zur Entfernung von unlöslichen Bestandteilen filtriert. Beim Einstellen des pH-Werts des Filtrats auf 2,5 erhält man einen weissen Niederschlag. Nach 2-stündigem Rühren wird aus dem Gemisch der Niederschlag abfiltriert, mit einer geringen Menge Wasser gewaschen und getrocknet, wobei in 88%iger Ausbeute 3,99 g 7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyimino]-acetamido]-cephalosporansäure erhalten werden.

Beispiel 7

Eine Suspension von 3,28 g 7-Amino-[3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure in 35 ml Wasser wird mit 2,0 g Natriumhydrogencarbonat versetzt, worauf das Ganze bis zum Erhalt einer Lösung 20 min lang bei Raumtemperatur gerührt wird. Nach Zusatz von 40 ml Acetonitril und Kühlen auf 10 °C wird das Gemisch mit 3,81 g 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyiminoessigsäurebenzotriazolester versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nun

5 h lang gerührt, bis eine klare Lösung erhalten wird (Endprodukt der Reaktion). Zur Entfernung der Acetonitrilanteile wird die Lösung im Vakuum eingedampft. Die hierbei erhaltene wässrige Schicht wird mit weiteren 40 ml Wasser versetzt und mittels 2N-HCl auf einen pH-Wert von 3,8 eingestellt. Nach 1-stündigem Rühren werden die dabei gebildeten Kristalle abfiltriert. Das Filtrat wird mit NaCl gesättigt und mit 2N-HCl auf einen pH-Wert von 2,7 eingestellt, wobei ein kristalliner Niederschlag ausfällt. Nach 2-stündigem Rühren bei 5 °C wird der gebildete Niederschlag abfiltriert, wobei in 91%iger Ausbeute 4,65 g des gewünschten Produkts 7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyimino]-acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure («Cefmenoxime») erhalten werden.

IR-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 1780 (β -Lactamcarbonyl).
Kernresonanzspektrum ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$, δ): 3,84 (2H, d, C₂-H), 4,01 (3H, s, -OCH₃), 4,05 (3H, s, >N-CH₃), 5,02 (1H, d, C₆-H), 5,77 (1H, d, C₇-H) und 7,01 (1H, s, Thiazol-Proton).

Beispiel 8

Beispiel 7 wird wiederholt, wobei jedoch das Acetonitril durch 40 ml Ethylacetat ersetzt wird. Hierbei erhält man in 90%iger Ausbeute 4,60 g 7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyimino]-acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

Beispiel 9

Eine Suspension von 3,28 g 7-Amino-[3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure in 40 ml Wasser und 20 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 2,0 g Natriumhydrogencarbonat versetzt, dann bis zur Gewinnung einer Lösung 10 min lang bei Raumtemperatur gerührt und schliesslich auf 10 °C gekühlt. Der erhaltene Lösung wird dann innerhalb von 10 min eine weitere Lösung von 3,81 g 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyiminoessigsäurebenzotriazolester in 20 ml N,N-Dimethylformamid einverleibt, worauf das Ganze zur Beendigung der Umsetzung zunächst 1 h lang bei 10 °C und dann 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt wird. Nach zweimaligem Extrahieren des Reaktionsgemischs mit 80 ml Ethylacetat zur Entfernung der N,N-Dimethylformamidanteile und Sättigen der erhaltene wässrigen Schicht mit Natriumchlorid wird die Lösung auf 5 °C gekühlt, auf einen pH-Wert von 4,0 eingestellt und schliesslich filtriert, um unlösliche Substanzen zu entfernen. Das Filtrat wird mit 2N-HCl auf einen pH-Wert von 2,5 eingestellt, wobei ein weisser Niederschlag ausfällt. Nach 2-stündigem Rühren des Gemischs wird der Niederschlag abfiltriert, mit einer geringen Menge Wasser gewaschen und getrocknet, wobei in 82%iger Ausbeute 4,19 g 7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyimino]-acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure erhalten werden.

Beispiel 10

Eine Suspension von 3,71 g 7-Amino-3-(2,5-dihydro-2-methyl-6-hydroxy-5-oxo-as-triazin-3-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure in 40 ml Wasser und 30 ml Tetrahydrofuran wird mit 2,7 g Natriumhydrogencarbonat behandelt, um bei einem pH-Wert von 8,0 bis 8,2 eine klare Lösung herzustellen. Nach Zugabe von 3,81 g 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyiminoessigsäurebenzotriazolester wird das Reaktionsgemisch 1 h lang bei 5 °C gerührt, dann auf 25 °C erwärmt und zur Vervollständigung der Umsetzung 5 h lang weitergeführt. Danach wird das Reaktionsgemisch zur Entfernung des Tetrahydrofurans im Vakuum eingedampft. Der hierbei angefallene Verdampfungsrückstand wird mit 30 ml

Wasser versetzt, auf 5 °C gekühlt, mit 2N-HCl auf einen pH-Wert von 4,2 eingestellt und 30 min lang gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch zur Entfernung unlöslicher Substanzen filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumchlorid gesättigt und mit 2N-HCl auf einen pH-Wert von 2,9 bis 3,0 eingestellt, wobei ein Niederschlag ausfällt. Hierauf wird das Gemisch unter einem bestimmten pH-Wert 2 h lang weitergeführt und durch Filtrieren von dem ausgefallenen Niederschlag befreit. Der Niederschlag wird getrocknet, wobei in 85%iger Ausbeute 4,7 g 7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyimino]-acetamido]-3-[[2,5-dihydro-6-methoxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl]-thio]-methyl-3-cephem-4-carbonsäure («Ceftriaxon») erhalten werden.

IR-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 1780 (β -Lactamcarbonyl).

Kernresonanzspektrum ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$, δ): 3,2 (2H, d, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,62 (3H, s, N- CH_3), 3,95 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,21 (2H, d, $-\text{S}-\text{CH}_2-$), 5,17 (1H, d, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,72 (1H, d, $\text{C}_7\text{-H}$) und 6,95 (1H, s, Thiazol-Wasserstoff).

Beispiel 11

Beispiel 10 wird wiederholt, wobei jedoch das Tetrahydrofuran durch 40 ml Acetonitril ersetzt wird. Hierbei erhält man in 81%iger Ausbeute 4,5 g 7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyimino]-acetamido]-3-[[2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl]-thio]-methyl-3-cephem-4-carbonsäure.

Beispiel 12

Eine Suspension von 1,88 g 7-Amino-3-cephem-4-carbonsäure in 20 ml Wasser und 20 ml Tetrahydrofuran wird mit 2,0 g Natriumhydrogencarbonat versetzt, wobei eine Lösung erhalten wird. Diese wird auf 5 °C gekühlt und dann innerhalb von 10 min mit 3,18 g 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyiminoessigsäurebenzotriazolester versetzt. Da-

nach wird das Reaktionsgemisch 1 h lang bei 5 °C und zur Vervollständigung der Umsetzung 2 h lang bei 25 °C gerührt. Nach dem Eindampfen des Reaktionsgemischs im Vakuum zur Entfernung der Tetrahydrofurananteile wird der

Verdampfungsrückstand mit 15 ml Wasser versetzt, auf 5 °C gekühlt, mit 2N-HCl auf einen pH-Wert von 4,2 eingestellt und 30 min lang gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch zur Entfernung unlöslicher Substanzen filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumchlorid gesättigt und mit 2N-HCl auf einen pH-Wert von 2,8 eingestellt. Nach 2-stündigem Rühren in einem Eisbad bei einem bestimmten pH-Wert wird das Gemisch filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit mit Kochsalz gesättigtem Wasser und dann mit gekühltem Wasser gewaschen und getrocknet, wobei in 91%iger Ausbeute 3,48 g 7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-methoxyimino]-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure («Ceftizoxime») erhalten werden.

IR-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 1780 (β -Lactamcarbonyl).

Kernresonanzspektrum ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3,60 (2H, breites s), 3,84 (3H, s), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,84 (1H, dd, J=5Hz), 6,52 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,26 (2H, breites s) und 9,65 (1H, d, J=8Hz).

Beispiel 13

Beispiel 12 wird wiederholt, wobei jedoch das Tetrahydrofuran durch 20 ml Aceton ersetzt wird. Hierbei erhält man in 90%iger Ausbeute 3,4 g 7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-methoxyimino]-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure.

Beispiel 14

Beispiel 6 wird wiederholt, wobei jedoch das in Beispiel 12 verwendete Tetrahydrofuran durch N,N-Dimethylformamid ersetzt wird. Hierbei erhält man in 86%iger Ausbeute 3,26 g 7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-methoxyimino]-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure.