


Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

642 968

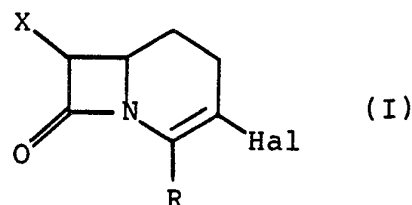
(21) Gesuchsnummer: 11345/79	
(22) Anmeldungsdatum: 20.12.1979	(73) Inhaber: Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Chiyoda-ku/Tokyo (JP)
(30) Priorität(en): 26.12.1978 JP 53-162008	(72) Erfinder: Tadashi Hirata, Yokohama-shi/Kanagawa-ken (JP)
(24) Patent erteilt: 15.05.1984	Ikuko Matsukuma, Yokkaichi-shi/Mie-ken (JP)
(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.05.1984	(74) Vertreter: Bovard AG, Bern 25

(54) Cephalosporin-Analogue und Verfahren zu deren Herstellung.

(57) Die neuen Cephalosporin-Analogverbindungen entsprechen der Formel I, worin die Substituenten die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben. Die Salze dieser neuen Verbindungen sind ebenfalls umfasst. Die Verbindungen der Formel I und deren Salze sind nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung von anderen Verbindungen mit antibakterieller Wirkung. Die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X eine Azido- oder geschützte Amino-Gruppe bedeutet, erfolgt, indem man aus einer entsprechenden Ausgangsverbindung der Formel I, die in 3-Stellung eine Gruppierung der Formel -Y-R¹ aufweist, diese Gruppierung eliminiert. Hier-

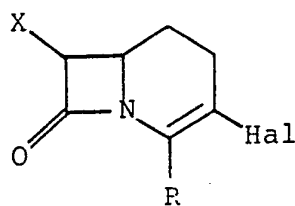


bei bedeuten Y Schwefel oder Selen und R¹ gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aralkyl oder Aryl oder eine heterocyclische Gruppe.



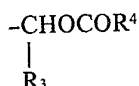
PATENTANSPRÜCHE

1. Cephalosporin-Analogverbindungen der Formel



(I)

worin X eine Amino-, Azido- oder geschützte Aminogruppe, wobei die Schutzgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe von Phthaloyl, t-Butyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthylloxycarbonyl, 2,2,2-Trifluoräthylloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, Phenylacetyl, Phenoxyacetyl, Benzyliden und Salicyliden, Hal ein Halogenatom und R eine Carboxyl- oder geschützte Carboxylgruppe der Formel $-\text{COOR}^2$ bedeuten, wobei R^2 für gegebenenfalls halogeniertes Alkyl mit 1-5 C-Atomen, Arylmethyl mit 7-20 C-Atomen, Arylmethyl mit 8-20 C-Atomen und mindestens einer Methoxy- oder Nitrogruppe am Phenylring, Trimethyl- oder Triphenylsilyl oder für eine Gruppe der Formel



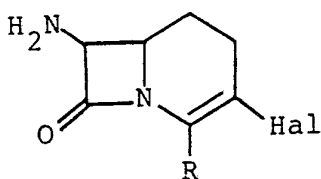
steht, in welcher R^3 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1-6 C-Atomen und R^4 Niederalkyl oder Niederalkoxy mit 1-6 C-Atomen oder Phenyl bedeuten, und deren Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Wasserstoffatome in der Formel I in 6- und 7-Stellung in cis-Konfiguration vorliegen.

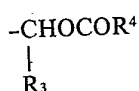
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Hal in der Formel Chlor bedeutet.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^2 in der Formel $-\text{COOR}^2$ der geschützten Carboxylgruppe t-Butyl, Benzyl, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl, p-Nitrophenylmethyl oder p-Methoxyphenyl bedeutet.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

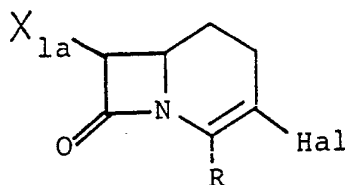


worin Hal ein Halogenatom und R eine Carboxyl- oder geschützte Carboxylgruppe der Formel $-\text{COOR}^2$ bedeuten, wobei R^2 für gegebenenfalls halogeniertes Alkyl mit 1-5 C-Atomen, Arylmethyl mit 7-20 C-Atomen, Arylmethyl mit 8-20 C-Atomen und mindestens einer Methoxy- oder Nitrogruppe am Phenylring, substituiertes Silyl oder für eine Gruppe der Formel



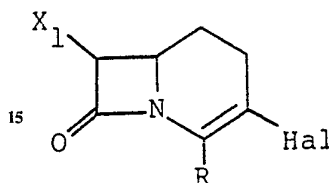
steht, in welcher R^3 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1-6 C-Atomen und R^4 Niederalkyl oder Niederalkoxy mit 1-6 C-Atomen oder Phenyl bedeuten, und deren Salze, steht, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel

2

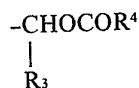


worin X_{1a} eine Azido- oder Phthaloylaminogruppe bedeutet, die Gruppe X_{1a} in eine Aminogruppe umwandelt.

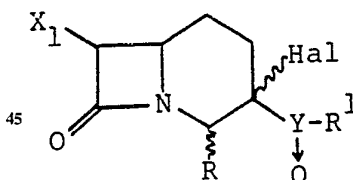
6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



worin X_1 eine Azido- oder geschützte Aminogruppe, deren Schutzgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe von Phthaloyl, t-Butyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthylloxycarbonyl, 2,2,2-Trifluoräthylloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, Phenylacetyl, Phenoxyacetyl, Benzyliden und Salicyliden; Hal ein Halogenatom und R eine Carboxyl- oder geschützte Carboxylgruppe der Formel $-\text{COOR}^2$ bedeuten, wobei R^2 für gegebenenfalls halogeniertes Alkyl mit 1-5 C-Atomen, Arylmethyl mit 7-20 C-Atomen, Arylmethyl mit 8-20 C-Atomen und mindestens einer Methoxy- oder Nitrogruppe am Phenylring, substituiertes Silyl oder für eine Gruppe der Formel

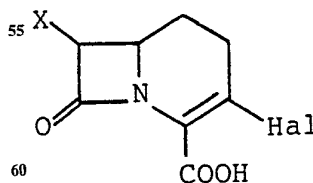


steht, in welcher R^3 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1-6 C-Atomen und R^4 Niederalkyl oder Niederalkoxy mit 1-6 C-Atomen oder Phenyl bedeuten, und deren Salze, steht, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der Formel



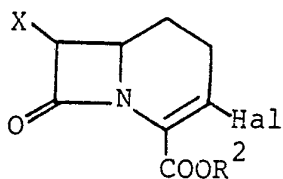
worin Y ein Schwefel- oder Selenatom und R^1 gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aralkyl oder Aryl oder eine heterocyclische Gruppe bedeuten, die Gruppierung $\text{R}^1-\text{Y}-\text{OH}$ eliminiert.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

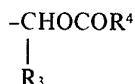


worin X eine Amino-, Azido- oder geschützte Aminogruppe, deren Schutzgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe von Phthaloyl, t-Butyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthylloxycarbonyl, 2,2,2-Trifluoräthylloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, Phenylacetyl, Phenoxyacetyl, Benzyliden und Salicyliden; und Hal ein Halogenatom bedeuten, dadurch gekennzeichnet,

zeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel

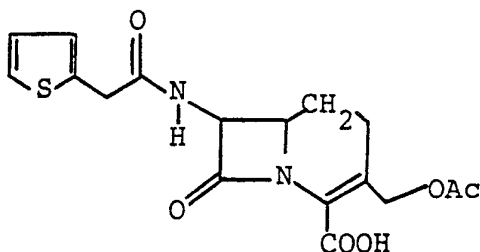


worin R^2 gegebenenfalls halogeniertes Alkyl mit 1–5 C-Atomen, Arylmethyl mit 7–20 C-Atomen, Arylmethyl mit 8–20 C-Atomen und mindestens einer Methoxy- oder Nitrogruppe am Phenylring, substituiertes Silyl oder für eine Gruppe der Formel



steht, in welcher R^3 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1–6 C-Atomen und R^4 Niederalkyl oder Niederalkoxy mit 1–6 C-Atomen oder Phenyl bedeuten, und deren Salze, steht, die Gruppierung —COOR^2 zu einer —COOH -Gruppe umwandelt.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Cephalosporin-Analoga, spezifischer auf neue Carbacephem-Verbindungen, die sich von Cephalosporin dadurch unterscheiden, dass sie im Dihydrothiazinring anstelle des Schwefelatoms ein Kohlenstoffatom aufweisen. In «Journal of the American Chemical Society», 96, S. 7584 (1974) und «J. Med. Chem.», 20, S. 551 (1977) wird offenbart, dass bestimmte Carbacephem-Verbindungen mit substituierten Methylgruppen in der C-3-Stellung, beispielsweise ($\pm$)-1-Carbacephalotin der Formel



antibakteriell wirksam sind.

Weiterhin sind einige der von der Definition der erfindungsgemässen Carbacephem-Verbindungen umfasste Verbindungen in der US-PS 4 123 528 als Ausgangsmaterialien beschrieben, wobei jedoch keine physikalischen Daten davon offenbart sind.

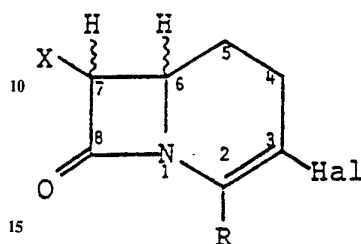
Dessen ungeachtet besteht ein Bedarf an neuen antibakteriellen Verbindungen, da Mikroorganismenstämme gegen vorhandene Antibiotika Immunität entwickeln. In dieser Hinsicht wurden neue Carbacephem-Verbindungen mit einem Wasserstoffatom in C-3-Stellung synthetisiert, die als Zwischenprodukte in der Herstellung von Verbindungen mit unerwartet hoher antibakterieller Wirkung nützlich sind, und derartige Carbacephem-Verbindungen sind in den DE-OS 29 11 786/1979 und 29 11 787/1979 beschrieben.

Es wurden nun neue Carbacephem-Verbindungen mit einem Halogenatom in C-3-Stellung synthetisiert, die als Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen mit unerwartet hoher antibakterieller Wirkung ebenfalls nützlich sind.

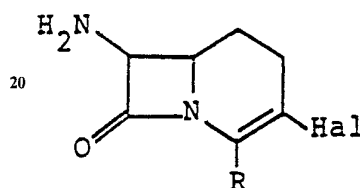
Nach der vorliegenden Erfindung werden neue Carbace-

phem-Verbindungen, d.h. Cephalosporin-Analoga, synthetisiert. Im nachstehenden gelangt das in der Formel I dargestellte Nummerierungssystem zum Einsatz.

Gegenstand der Erfindung sind die im Patentanspruch 1 definierten Cephalosporin-Analoga der Formel I, welche die nachfolgenden Strukturformeln umfassen.

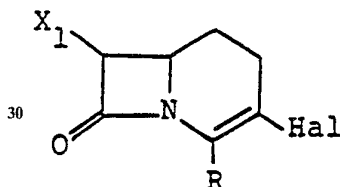


(I)



(I-1)

25 und auch Verbindungen der Formel

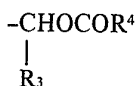


(I-2)

worin X_1 eine Azido- oder geschützte Aminogruppe bedeutet, sowie die Salze dieser Verbindungen.

Die Schutzgruppen von geschützten Aminogruppen für X und X_1 sind im Patentanspruch 1 definiert.

Halogenatome sind beispielsweise Chlor, Brom und Jod. Die geschützte Carboxylgruppe für R entspricht der Formel —COOR^2 , worin R^2 für eine im Patentanspruch 1 definierte, üblicherweise in der Synthese von Penicillinen und Cephalosporinen verwendete Schutzgruppe für Carboxylgruppen steht. Derartige Schutzgruppen R^2 sind beispielsweise Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl; halogenierte Alkylgruppen, wie Chlormethyl, 2,2,2-Trichloräthyl, 2,2,2-Trifluoräthyl; Arylmethylgruppen, wie Benzyl, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl; Arylmethylgruppen, wie p-Nitrophenylmethyl, p-Methoxyphenylmethyl; in vivo enzymatisch oder nicht-enzymatisch leicht eliminierbare Gruppen, wie solche der Formel

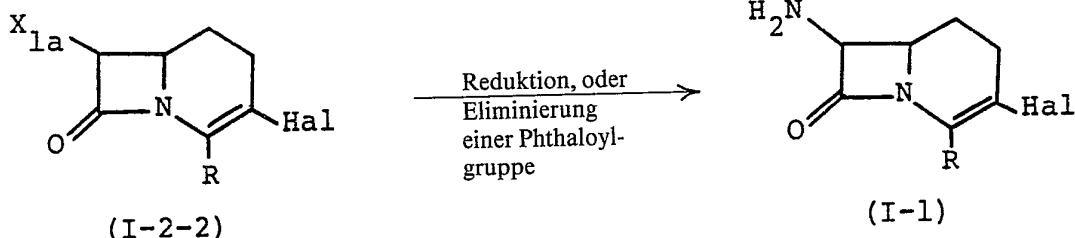


Salze der Verbindung I sind beispielsweise solche mit anorganischen Säuren, wie Hydrochlorid, Sulfat, Phosphat, Carbonat; Salze mit organischen Säuren, wie Formiat, Acetat, Trifluoracetat, Malat, Tartrat; und falls R eine Carboxylgruppe bedeutet, Salze mit einer anorganischen Base, wie das Natrium-, Kalium-, Calcium- und Bariumsalz; und Salze mit einer organischen Base, wie mit Triäthylamin.

Die Verbindung I umfasst alle Stereoisomere in 6- und 7-Stellung. Eine durch Umwandlung von X in der Formel I eines cis-Isomers in eine Acylaminogruppe erhaltene Verbindung zeigt stärkere antibakterielle Wirkung als eine auf gleiche Art aus dem entsprechenden trans-Isomer erhaltene Verbindung. Daher sind cis-Isomere, die zu nützlicheren

Antibiotika umgesetzt werden können, besser verwendbar. Dessen ungeachtet sind jedoch trans-Isomere auch nützlich, da sie durch Einführung einer α -Methoxygruppe in 7-Stellung zu brauchbaren Antibiotika umgewandelt werden können.

Reaktionsschema



worin X_{1a} eine Azido- oder Phthaloylaminogruppe darstellt.

Die Reduktion der Verbindung I-2-2, worin X_{1a} eine Azidogruppe bedeutet, kann auf konventionelle, im Gebiet der Synthesechemie von Penicillinen und Cephalosporinen geläufige Art erfolgen. In der Reaktion kann die Verbindung I-1 durch Auswahl zweckentsprechender Bedingungen und Reaktanten zur Vermeidung der Zersetzung von Substituenten oder funktionellen Gruppen des Carbacephem-Moleküls hergestellt werden.

Geeignete Reduktionsmethoden sind beispielsweise:

1) katalytische Reduktion; 2) Reduktion unter Verwendung von Schwefelwasserstoff und einer Base; 3) Reduktion mittels Natrium-borhydrid; 4) Reduktion unter Verwendung von Zink in Gegenwart einer Säure; 5) Reduktion mittels Chrom(II)-chlorid, wie nachstehend beispielsweise erläutert.

1) Für katalytische Reduktion wird die Verbindung I-2-2 in Gegenwart eines Katalysators in einem inaktiven Lösungsmittel einem gasförmigen Wasserstoffstrom ausgesetzt, um die Verbindung I-1 zu erhalten. Hierbei kann jedes beliebige Lösungsmittel, das die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, verwendet werden, vorzugsweise Äthanol, Wasser, Tetrahydrofuran, Dioxan, Äthylacetat, Essigsäure, oder ein Gemisch solcher Substanzen. Als Katalysator sind beispielsweise Palladium auf Kohle, Platinoxid, Palladium/Calcium-carbonat und Raney-Nickel geeignet.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20 bis 100°C , vorzugsweise bei Zimmertemperatur, und bei einem Druck von 1–50 bar, vorzugsweise bei normalem Atmosphärendruck, ausgeführt.

In dieser Reaktion kann bei Verwendung einer Verbindung der Formel I-2-2, worin R eine durch eine substituierte Arylmethylgruppe, beispielsweise Benzyl, p-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzyl, Benzhydryl, Trityl, geschützte Carboxylgruppe bedeutet, als Ausgangsmaterial auch eine Verbindung der Formel I-1, worin R eine Carboxylgruppe bedeutet, erhalten werden.

2) Für die Reduktion unter Verwendung von Schwefelwasserstoff und einer Base wird die Verbindung I-2-2 mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart einer Base in einem inaktiven Lösungsmittel reduziert, um die Verbindung I-1 zu erhalten. Als Lösungsmittel kann Methylenchlorid, Chloroform und dergleichen allein oder in Kombination verwendet werden. Als Base ist Triäthylamin, Pyridin und dergleichen geeignet.

Die Reaktion kann im Temperaturbereich von 0 – 50°C , vorzugsweise bei Zimmertemperatur, ausgeführt werden.

3) Für die Reduktion mittels Natrium-borhydrid wird die

Die Verbindungen I-1, wobei X in der Verbindung I eine Aminogruppe bedeutet, werden aus den nachstehend dargestellten Verbindungen I-2-2, worin X_1 in der Verbindung I-2 eine Azido- oder Phthaloylaminogruppe bedeutet, nach dem nachstehenden Reaktionsschema (1) hergestellt.

Verbindung I-2-2 mit Natrium-borhydrid in einem inaktiven Lösungsmittel reduziert, um die Verbindung I-1 zu erhalten. Als Lösungsmittel sind Methanol, Äthanol, Dioxan, Tetrahydrofuran, einzeln oder in Kombination, geeignet. Das Natrium-borhydrid kann in äquivalentem oder überschüssigem Mengenanteil, bezogen auf die Verbindung I-2-2, zum Einsatz gelangen.

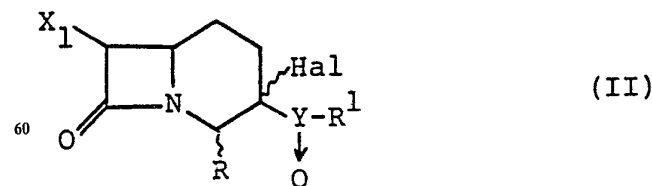
Die Reaktion kann im Temperaturbereich von 0 bis 100°C , vorzugsweise 10 – 50°C , ausgeführt werden.

4) Die Reduktion der Verbindung der Formel I-2-2 mit Zink und Säure kann in einem inaktiven Lösungsmittel erfolgen, um die Verbindung I-1 zu erhalten. Als Lösungsmittel kann Aceton, Wasser, Dioxan, Tetrahydrofuran, Äthanol, Essigsäure einzeln oder in Kombination untereinander verwendet werden. Das Zink und die Säure können in einem äquivalenten Mengenanteil oder im Überschuss zur Verbindung I-2-2 zum Einsatz gelangen. Die Reaktion kann im Temperaturbereich von 0 – 100°C , üblicherweise von Zimmertemperatur bis 60°C , erfolgen.

5) Die Reduktion mittels Chrom(II)chlorid der Verbindung I-2-2 kann in Gegenwart einer Säure in einem inaktiven Lösungsmittel mit gleicher Säure, gleichem Lösungsmittel und unter gleichen Reaktionsbedingungen, wie vorstehend unter 4) beschrieben, erfolgen.

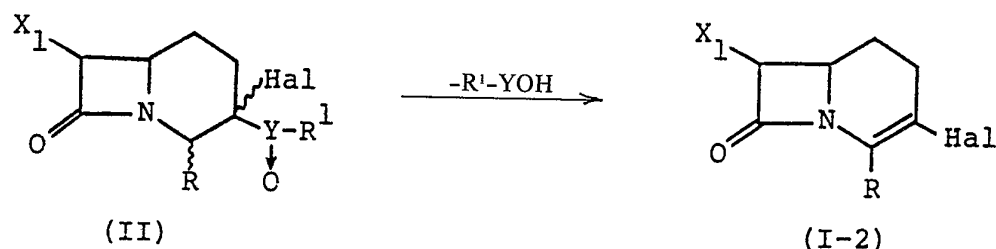
Die Elimination von Phthaloylgruppen aus Verbindungen I-2-2 kann nach den hierfür üblichen Methoden ausgeführt werden. Als geeignete Mittel zur Elimination von Phthaloylgruppen sind beispielsweise Hydrazin, Hydroxylamin, Äthylamin, Dimethylaminopropylamin, Natrium-sulfid-methylhydrazin, zu nennen. Die Reaktion kann bei -20 bis 30°C in einem Alkohol, wie Methanol, Äthanol, ausgeführt werden, wobei jedoch auch andere konventionelle Bedingungen anwendbar sind.

Die Herstellung von Verbindungen I-2 erfolgt aus Verbindungen der Formel



worin X_1 eine Azido- oder geschützte Aminogruppe, Hal ein Halogenatom, und R eine Carboxyl- oder geschützte Carboxylgruppe, Y ein Schwefel- oder Selenatom, und R^1 gegebenenfalls substituiertes Alkyl, oder Aralkyl, Aryl oder eine heterocyclische Gruppe bedeuten, nach dem nachstehenden Reaktionsschema 2:

Reaktionsschema 2



Bei dieser Reaktion erfolgt die Elimination der Gruppierung R^1-Y-OH üblicherweise in einem Lösungsmittel, gegebenenfalls jedoch auch ohne Lösungsmittel. Die Reaktionstemperatur kann im Bereich von 0–200°C liegen, und als Lösungsmittel werden vorzugsweise inerte Lösungsmittel, beispielsweise aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Heptan; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Methylchlorid, Tetrachlorkohlenstoff; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan; Ester, wie Äthylacetat; Amide, wie Dimethylformamid und -acetamid; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid verwendet.

Im Falle des Sulfoxids $Y=S$ erfolgt die Reaktion zweckmässig unter Erwärmen in einem Temperaturbereich von 50 bis 200°C. Für die Eliminierung einer Phenylsulfinylgruppe werden bevorzugte Resultate unter Erwärmung auf Rückflusstemperatur erzielt.

Im Falle des Selenoxids $Y=Se$ erfolgt die Reaktion im Vergleich zum Sulfoxid bei niedrigerer Temperatur, vorzugsweise in einem Bereich von 0–30°C.

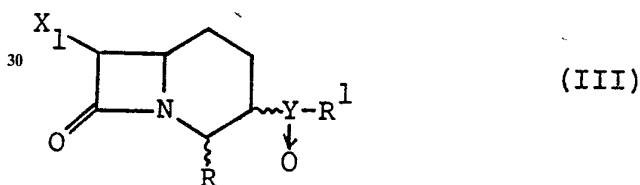
Falls R^1 in der Formel II Alkyl bedeutet, kann dies beispielsweise Alkyl mit 1–5 C-Atomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl; falls es eine Aralkylgruppe ist, Phenylalkyl mit 7–20 C-Atomen, wie Benzyl, Phenäthyl; als Arylgruppe, Phenyl, sein. Substitu-

enten für Alkyl, Aralkyl und Aryl sind beispielsweise Halogene, wie Chlor, Brom; Nitro; Niederalkyl oder -alkoxy mit 1–4 C-Atomen. Heterocyclische Gruppen sind beispielsweise 15 Tetrazolyl und Thiatriazolyl.

Vorzugsweise bedeutet R^1 Phenyl, Y Schwefel und Hal Chlor.

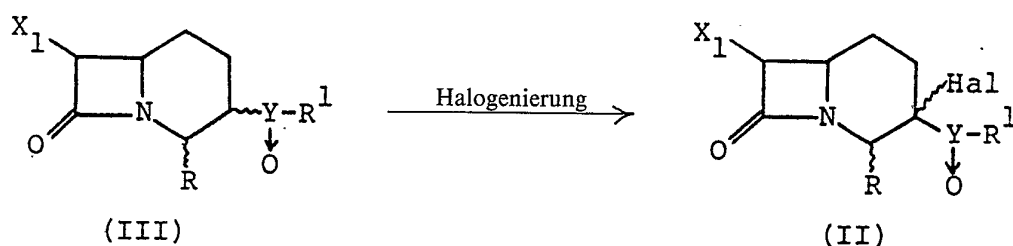
Die Verbindung II umfasst alle Stereoisomere in 2-, 3-, 6- und 7-Stellung sowie Gemische davon. Die Verbindung II, in 20 welcher die 6- und 7-Stellung in cis-Konfiguration vorliegen, ist als Ausgangsverbindung für die nützlichere Verbindung I in cis-Konfiguration besser geeignet. Dessen ungeachtet ist die Verbindung II mit trans-Konfiguration als Ausgangsverbindung für die Herstellung der Verbindung I mit trans-Konfiguration geeignet.

Die Verbindung II ist auch eine neue Verbindung und erhältlich aus einer Verbindung der Formel



nach dem nachstehenden Reaktionsschema 3:

Reaktionsschema 3



Bei dieser Reaktion erfolgt Einführung eines Halogenatoms an α -Kohlenstoff der Sulfinyl- oder Seleninyl-Gruppe.

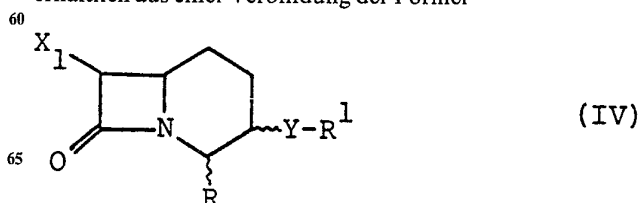
Nachstehend wird α -Chlorierung des Sulfoxids erläutert. Die Reaktion kann unter Verwendung eines Halogenierungsmittels, wie Tosylchlorid, Nitrosylchlorid, Dichlor-jodophenyl, t-Butyl-hypochlorid, vorzugsweise Sulfurylchlorid, nötigenfalls in Gegenwart einer Base, wie Pyridin, erfolgen.

Zweckmässig erfolgt die Reaktion im Temperaturbereich von –78 bis 20°C, vorzugsweise unter Kühlung in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt ohne Wasser. Die Reaktionsdauer beträgt üblicherweise nicht mehr als 30 min. In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Reaktion sehr mild und schnell bei Verwendung von Sulfurylchlorid als Halogenierungsmittel und eines halogenierten Kohlenwasserstoffs, wie Dichlormethan, als Lösungsmittel, um die erwünschte Verbindung in guter Ausbeute zu erhalten.

Zusatz von Calciumoxid zum Einfangen des bei fortschreitender Reaktion gebildeten Chlorwasserstoffs zeigt

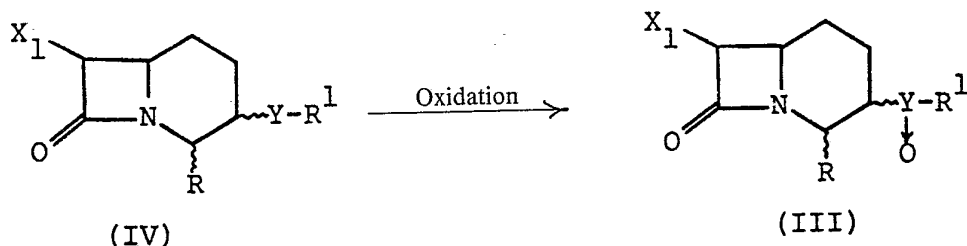
manchmal gute Auswirkung. Bei Einsatz eines Überschusses an Sulfurylchlorid werden manchmal Dichlorverbindungen als Nebenprodukte gebildet. Die Reaktion von Alkylphenylsulfoxid oder Dialkylsulfoxid mit Sulfurylchlorid wurde von 55 K.C. Tin et. al. in «Tetrahedron-Letter», S. 4643 (1970) beschrieben, jedoch gibt es keine Angaben über die Anwendung der Reaktion auf die β -Lactamverbindung.

Die Verbindung III ist auch eine neue Verbindung und erhältlich aus einer Verbindung der Formel



nach dem nachstehenden Reaktionsschema 4:

Reaktionsschema 4



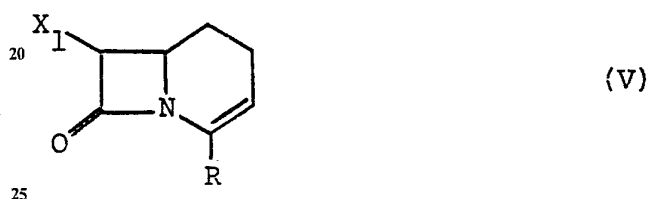
Diese Reaktion ist die Oxidation von Sulfid oder Selenid und kann nach konventioneller Oxidationsmethode zur Sulfinyl- oder Seleninyl-Verbindung erfolgen. Es können verschiedene Oxidationsmittel zum Einsatz gelangen, beispielsweise Mangan-dioxid, Chromsäure, Blei-tetraacetat, Rutheniumtetroxid, N-Halogencarbonamid, Sauerstoff, Ozon. Besonders bevorzugte Oxidationsmittel sind anodische Oxidation, Perjodsäure, Wasserstoffperoxid, organische Persäuren, wie m-Chlorperbenzoesäure.

Das Lösungsmittel wird zweckmässig in Abhängigkeit vom jeweiligen Oxidationsmittel gewählt, wobei vorzugsweise Wasser, Alkohol, Essigsäure oder ein Gemisch davon; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, eingesetzt werden.

Die Reaktion erfolgt üblicherweise im Temperaturbereich

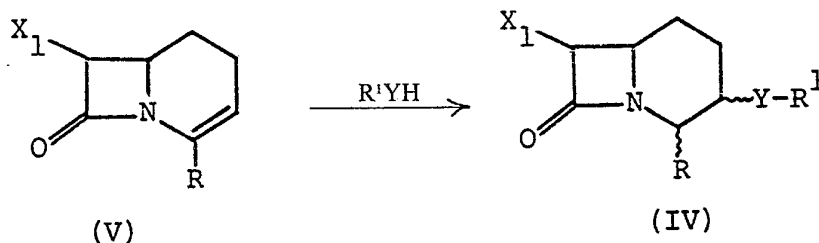
von -50 bis 100°C. Bei überschüssigem Mengenanteil des Oxidationsmittels und erhöhter Temperatur wird manchmal Sulfon gebildet.

Die Verbindung IV ist eine neue Verbindung und erhältlich aus einer Verbindung der Formel



nach dem nachstehenden Reaktionsschema 5:

Reaktionsschema 5



Diese Reaktion ist eine Additionsreaktion von Thiol oder Selenol der Formel R^1-Y-H und erfolgt üblicherweise im Temperaturbereich von -50 bis 100°C in einem Lösungsmittel, nötigenfalls in Gegenwart einer Base.

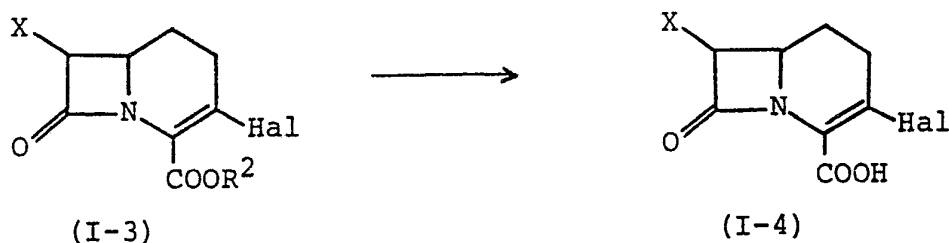
Geeignete Basen sind beispielsweise organische Basen, wie Piperidin, Diäthylamin, Triäthylamin; Metallhydride, wie Natrium- und Kaliumhydrid; Alkylolithium, wie n-Butyllithium; Natrium- und Kaliumhydroxid. Bei Verwendung einer starken Base wird zur Vermeidung der Abspaltung des β -Lactamrings die Verbindung der Formel R^1-Y-H zuerst mit einem äquivalenten Mengenanteil oder weniger der Base vorbehandelt und dann mit der Verbindung V zur Reaktion gebracht. Bei Verwendung einer schwachen Base sind bevorzugtere Resultate erhältlich als mittels einer starken Base.

Bevorzugte Resultate werden beispielsweise erhalten bei Verwendung von Piperidin mit Thiophenol als Verbindung der Formel R^1-Y-H .

In der Additionsreaktion kann ein inaktives Lösungsmittel zum Einsatz gelangen, beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff; Äther, wie Äthyläther, Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan; Ester, wie Äthylacetat; Alkohole, wie Methanol, Äthanol; Amide, wie Dimethylformamid und -acetamid; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid; Acetonitril.

Die Verbindung I, worin R eine Carboxylgruppe bedeutet, ist unter Verwendung einer Verbindung der Formel I-3 nach dem nachstehenden Reaktionsschema 6 erhältlich:

Reaktionsschema 6



Die Reaktion kann nach den üblichen, in der Syntheschemie von Penicillinen und Cephalosporinen zum Einsatz

gelangenden Methoden erfolgen. Die Verbindung I-4 kann unter Auswahl zweckentsprechender Bedingungen und

Reaktanten zur Vermeidung der Zersetzung von Substituenten oder funktionellen Gruppen des Carbacephem-Moleküls hergestellt werden.

Geeignete Reaktionen zur Umwandlung der $-\text{COOR}^2$ -Gruppe in eine $-\text{COOH}$ -Gruppe sind beispielsweise: 1) katalytische Reduktion; 2) Azidolyse; 3) Abspaltungsreaktion unter Verwendung einer Lewissäure; 4) Hydrolyse; 5) andere als katalytische Reduktion unter Verwendung von Reduktionsmitteln; 6) Verwendung einer Esterase; wie nachstehend beispielsweise beschrieben.

1) Bei der katalytischen Reduktion wird die $-\text{COOR}^2$ -Gruppe in Gegenwart eines Katalysators in einem inaktiven Lösungsmittel in Wasserstoffatmosphäre zu einer $-\text{COOH}$ -Gruppe umgewandelt. Es kann hierbei jedes beliebige Lösungsmittel zum Einsatz gelangen, das die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, vorzugsweise Äthanol, Wasser, Tetrahydrofuran, Dioxan, Äthylacetat, Essigsäure, allein oder in Kombination untereinander. Als Katalysator ist Palladium auf Kohle, Platinoxid, Palladium-calciumcarbonat und Raney-Nickel geeignet. Die Reaktion erfolgt im allgemeinen bei einem Druck von 1–50 bar und einer Temperatur von 0–100°C, vorzugsweise bei normalem Atmosphärendruck und Zimmertemperatur.

Diese Methode gelangt vorzugsweise zum Einsatz, wenn R^2 Benzyl, p-Nitrobenzyl, Diphenylmethyl oder p-Methoxybenzyl bedeutet.

Falls X eine Azidogruppe ist, kann diese, wenn R^2 durch katalytische Reduktion zu H umgewandelt wird, zu einer Aminogruppe reduziert werden. Die erhaltene Verbindung mit einer Aminogruppe ist auch eine nach der Erfindung erwünschte Verbindung.

2) Bei der Azidolyse wird die $-\text{COOR}^2$ -Gruppe mittels einer Säure in einem inaktiven Lösungsmittel zu einer $-\text{COOH}$ -Gruppe umgewandelt. Als Säure kann Salz-, p-Toluolsulfon-, Trifluor-essigsäure und als Lösungsmittel jedes beliebige Lösungsmittel, das die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, vorzugsweise Äthylacetat, Benzol, Äthanol, Essigsäure, Dioxan, Methylenchlorid, Chloroform, einzeln oder in Kombination untereinander, verwendet werden.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen im Temperaturbereich von –15 bis 50°C, vorzugsweise 0–25°C, während 10 min bis 5 h, vorzugsweise 30 min bis 3 h.

Diese Methode gelangt vorzugsweise zum Einsatz, wenn R^2 t-Butyl oder Trityl oder dergleichen bedeutet.

3) Bei der Abspaltung unter Verwendung einer Lewissäure wird die $-\text{COOR}^2$ -Gruppe durch Abspaltung zu einer $-\text{COOH}$ -Gruppe in einem beliebigen inaktiven Lösungsmittel, das die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, vorzugsweise einem Gemisch eines Nitroalkans, wie Nitromethan,

und eines Halogenalkans, wie Methylenchlorid, umgewandelt. Als Lewissäure kann Aluminiumchlorid, Bor-trifluorid, Titan- oder Zinn-tetrachlorid verwendet werden, wobei der Mengenanteil 1,0–1,5 Moläquivalente, bezogen auf die Verbindung I-3, beträgt. Vorzugsweise erfolgt die Reaktion in Gegenwart eines Mittels, wie Anisol, das gegebenenfalls gebildetes Carboniumkation aufnimmt. Die Reaktion erfolgt im allgemeinen bei 0–50°C, vorzugsweise bei Zimmertemperatur, während 1–10 h.

10 Diese Methode gelangt vorzugsweise zum Einsatz, wenn R^2 p-Nitrobenzyl bedeutet.

4) Bei Hydrolyse wird die $-\text{COOR}^2$ -Gruppe in Gegenwart einer Säure oder eines Alkalis in einem inaktiven Lösungsmittel zu einer $-\text{COOH}$ -Gruppe umgewandelt. Geeignete Säuren sind beispielsweise p-Toluolsulfon-, Salz-, Essigsäure. Es kann jedes beliebige Lösungsmittel verwendet werden, das die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, vorzugsweise 2%iges wässriges Methanol, N,N-Dimethylformamid, Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran. Die Reaktion erfolgt im allgemeinen bei 0–50°C, vorzugsweise 15–25°C, während 10 min bis 2 h.

Diese Methode gelangt vorzugsweise zum Einsatz, wenn R^2 t-Butyldimethylsilyl bedeutet.

25 Als Alkali wird vorzugsweise Calciumcarbonat in einem Mengenanteil von 1–6 Moläquivalenten, bezogen auf die Verbindung I-3, eingesetzt, und es kann jedes beliebige Lösungsmittel, das die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, verwendet werden, vorzugsweise ein wässriges Gemisch von Tetrahydrofuran, Dioxan oder Aceton. Die Reaktion erfolgt im allgemeinen bei 0–30°C während 30 min bis 24 h.

Diese Methode unter Verwendung eines Alkalis gelangt vorzugsweise zum Einsatz, wenn R^2 Methyl, Äthyl oder dergleichen bedeutet.

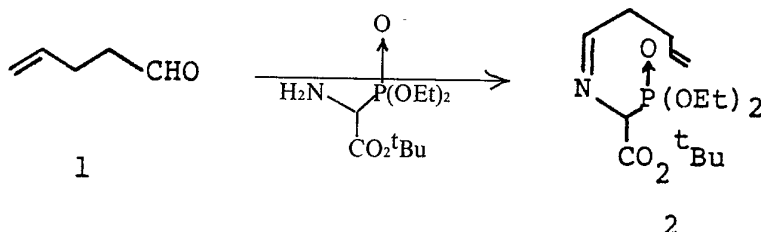
35 5) Die andere als katalytische Reduktion unter Verwendung von Reduktionsmitteln zur Umwandlung der $-\text{COOR}^2$ -Gruppe zu einer $-\text{COOH}$ -Gruppe erfolgt in einem inaktiven Lösungsmittel, beispielsweise unter Verwendung von Zink und Säure. Als Lösungsmittel kann Aceton, Wasser, Dioxan, Tetrahydrofuran, Äthanol, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid oder Essigsäure, einzeln oder in Kombination untereinander, verwendet werden. Als Säure ist Salz- oder Essigsäure geeignet. Die Reaktion erfolgt im allgemeinen bei 40 0–100°C, vorzugsweise 0–40°C, während 1–10 h. Der Mengenanteil Zink liegt üblicherweise im Bereich von 1–10 Moläquivalenten.

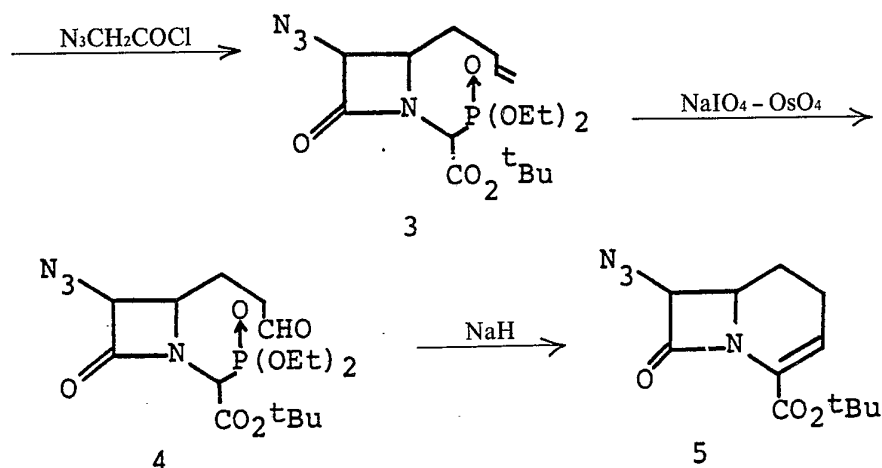
Diese Methode gelangt vorzugsweise zum Einsatz, wenn R^2 2,2,2-Trichloräthyl oder dergleichen bedeutet.

Die Verbindung V und das Verfahren zu deren Herstellung sind in der DE-OS 29 11 786/1979 offenbart.

Ein repräsentatives Beispiel dieses Verfahrens ist vergleichsweise im nachstehenden Reaktionsschema A dargestellt:

Reaktionsschema A

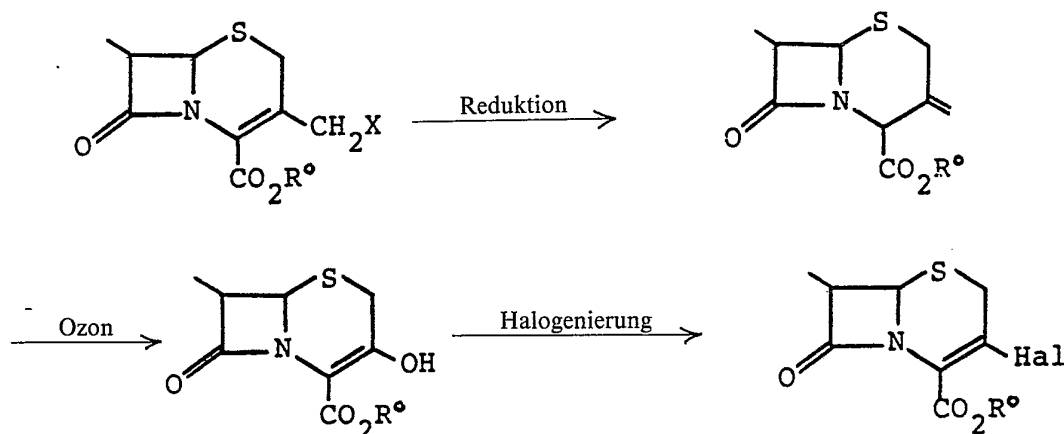




Als Bezugshinweis ist die Herstellung von Cephalosporinen mit einem Halogensubstituenten in 3-Stellung nach G.V. Kaiser et al gemäss «J.O. Chem.», 35, S. 2430 (1970) und

R.R. Chauvette et al gemäss «J. Am. Chem. Soc.», 96, S. 4986 (1974) im nachstehenden Reaktionsschema B vergleichsweise angeführt.

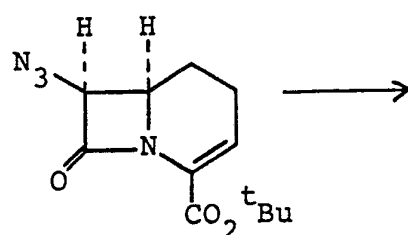
Reaktionsschema B



Aus dem vorstehenden ist ersichtlich, dass das Verfahren in vier Stufen erfolgt, d.h. 1) Zusatz von Thiol oder Selenol, 2) Oxidation, 3) Halogenierung, 4) Eliminierungsreaktion, und nötigenfalls zusätzlicher Stufe oder Stufen, d.h.

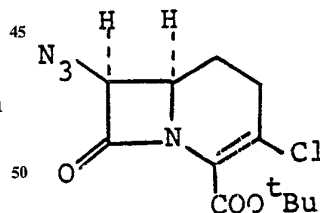
5) Umwandlung einer Azido- oder Phthaloylaminogruppe in eine Aminogruppe in 7-Stellung, und/oder 6) Umwandlung einer geschützten Carboxylgruppe in eine Carboxylgruppe in 2-Stellung unter Verwendung einer 3H-Carbacephem-Verbindung, beispielsweise der Verbindung Nr. 5 im Reaktionsschema A, als Ausgangsverbindung. Die vorliegende Erfindung bietet somit neue und nützliche 3-Halogen-substituierte Carbacephem-Strukturen und neue Verfahren zu deren Herstellung, die sich von bekannten Verfahren zur Herstellung von Cephalosporin-Analogen unterscheiden.

In den nachstehenden Beispielen sind praktische Ausführungsformen zur Herstellung von bevorzugten Formen der erfindungsgemässen Verbindungen erläutert. Die Eluierungsmittelgemische sind volumemässig angegeben.



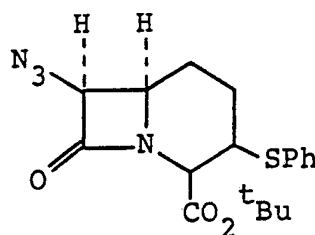
Beispiel 1

Die Herstellung von (±)-cis-7-Azido-3-chlor-2-t-butyloxy-carbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on der Formel



erfolgt nach den nachstehenden Verfahren a), b), c) und d). Im nachstehenden bedeutet «cis» den Stereoisomerismus in 3- oder 4-Stellung des 2-Azetidinonrings oder in 6- oder 7-Stellung des 1-Azabicyclo[4,2,0]octanrings.

a) Herstellung von (±)-cis-7-Azido-3-phenylthio-2-t-butyl-oxy-carbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]octan-8-on

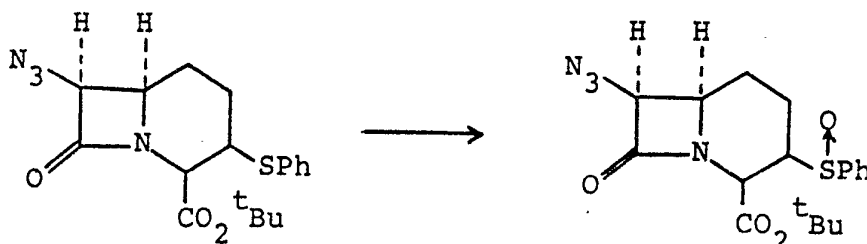


In diesem Beispiel werden 528 mg (2 mmol) ($\pm$)-cis-7-Azido-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on in 15 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Der Lösung werden 0,2 ml (2 mmol) Thiophenol und 0,2 ml (2 mmol) Piperidin zugesetzt, und das Gemisch wird während 2 h bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 10 gew.-%iger wässriger Zitronensäure und gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene ölige Rückstand durch Chromatographie über eine Silicagelsäule von Silicagel «Wako-gel» C-200 der Wako Junyaku Co., Ltd., das bei sämtlichen nachfolgenden Säulenchromatographie-Reinigungsverfahren zum Einsatz

gelangt, und eines 1:4-Gemischs von Äthylacetat/n-Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Es werden mit einer Ausbeute von 96,3% 720 mg der erwünschten Verbindung der nachstehenden Kenndaten erhalten:

5 Schmelzpunkt: 77,5–78,0°C
 IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1765, 1745
 NMR(CDCl_3) δ (ppm): 7,28–7,60(5H,m), 4,78(1H,d, $J=5$ Hz), 4,33(1H,s), 3,78–3,98(1H,m), 3,81(1H,s), 1,50–2,34(4H,m), 10 1,42(9H,s)

b) Herstellung von ($\pm$)-cis-7-Azido-3-phenylsulfinyl-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]octan-8-on

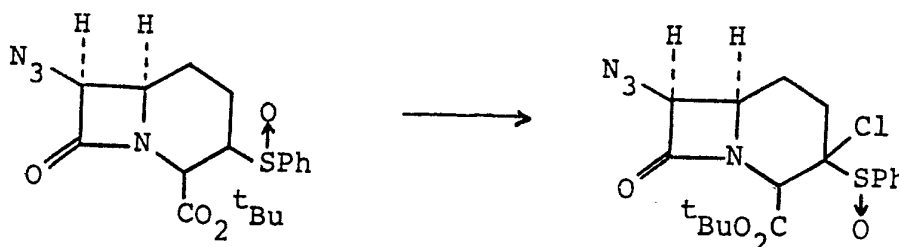


In diesem Beispiel werden 480 mg (1,28 mmol) der wie vorstehend unter a) beschrieben erhaltenen 3-Phenylthioverbindung in 50 ml wasserfreiem Chloroform gelöst. Die Lösung wird unter Eiskühlung mit 240 mg (1,41 mmol) m-Chlorperbenzoesäure versetzt. Die Reaktion wird unter Rühren während 30 min ausgeführt und das Reaktionsgemisch dann mit gesättigten wässrigen Lösungen von Natriumbicarbonat und Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, wonach mit 99,9% Ausbeute 500 mg der erwünschten Verbindung der nachstehenden

Kenndaten erhalten werden:

Schmelzpunkt: 95,5–96,5°C
 IR(KBr) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2120, 2100, 1780, 1735, 1035
 30 NMR(CDCl_3) δ (ppm): 7,55–7,91(5H,m), 4,87(1H,d, $J=4,6$ Hz), 4,05(1H,s), 3,90–4,10(1H,m), 3,10(1H,s), 1,70–2,84(4H,m), 1,30(9H,s)

35 c) Herstellung von ($\pm$)-cis-7-Azido-3-chlor-3-phenylsulfinyl-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]octan-8-on



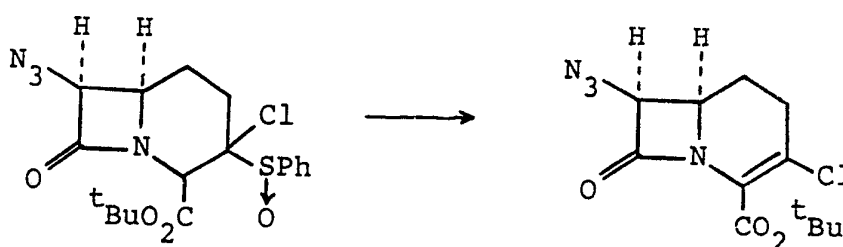
In diesem Beispiel werden 109 mg der wie vorstehend unter b) beschrieben hergestellten Sulfoxidverbindung in 1 ml Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird mit 23,5 mg (0,42 mmol) Calciumoxid und dann unter Eiskühlung mit 27 μ l (0,34 mmol) Sulfinylchlorid versetzt. Die Reaktion wird unter Rühren und Eiskühlung während 1 h ausgeführt.

Das Reaktionsgemisch wird mit 10%iger wässriger Zitronensäure und gesättigten wässrigen Lösungen von Natriumbicarbonat und Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene ölige Rückstand durch Säulenchromatographie über 5 g Sili-

cagel unter Verwendung eines 1:5-Gemischs von Äthylacetat/n-Hexan gereinigt, wobei mit einer Ausbeute von 56,1% 66,5 mg der erwünschten Verbindung als öliges Produkt der nachstehenden Kenndaten erhalten werden:

IR(CHCl_3) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2120, 1770, 1735, 1055
 NMR(CDCl_3) δ (ppm): 7,53–8,00(5H,m), 4,90(1H,d, $J=5$ Hz), 4,43(1H,s), 4,15–4,35(1H,m), 1,83–2,85(4H,m), 1,38(9H,s)

55 d) Herstellung von ($\pm$)-cis-7-Azido-3-chlor-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



In diesem Beispiel werden 1,3 g (3,06 mmol) der wie vorstehend unter c) beschriebenen hergestellten 3-Chlor-3-phenylsulfonfylverbindung in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, und die Lösung wird während 6 h auf Rückflusstemperatur gehalten.

Nach Abschluss der Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie über 100 g Silicagel unter Verwendung eines 1:5-Gemischs Äthylacetat/n-Hexan gereinigt, wobei mit 65,2% Ausbeute 596 mg der erwünschten Verbindung der nachstehenden Kenndaten

erhalten werden:

Schmelzpunkt: 96–97°C

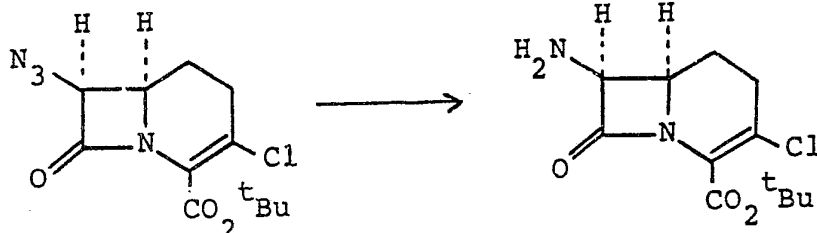
IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2120, 1765, 1735, 1630

¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm): 4,93(1H,d,J=5Hz), 3,72–3,92(1H,m), 2,56–2,70(2H,m), 1,86–2,32(2H,m), 1,55(9H,s)

¹³C NMR(CDCl₃) δ (ppm): 127,7, 125,0

Beispiel 2

Herstellung von (±)-cis-7-Amino-3-chlor-2-*t*-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



In diesem Beispiel werden 350 mg (1,17 mmol) der gemäss Beispiel 1 d) erhaltenen Azidoverbindung in 20 ml Äthanol gelöst. Die Lösung wird mit 1,2 ml 1N Salzsäure und 70 mg 10 Gew.-% Palladium auf Kohle versetzt. In das Gemisch wird bei normalem Atmosphärendruck und Zimmertemperatur während 3 h Wasserstoffgas eingeleitet. Die Palladiumkohle wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der erhaltene Festkörper wird in Wasser gelöst und die Lösung mit Diäthyläther gewaschen. Die wässrige Schicht wird durch Zusatz von Natriumbicarbonat schwach alkalisch gestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Die Schicht von Äthylacetat wird mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird

unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei mit einer Ausbeute von 68,4% 218,4 mg der erwünschten Verbindung in Form eines Pulvers der nachstehenden Kenndaten erhalten werden:

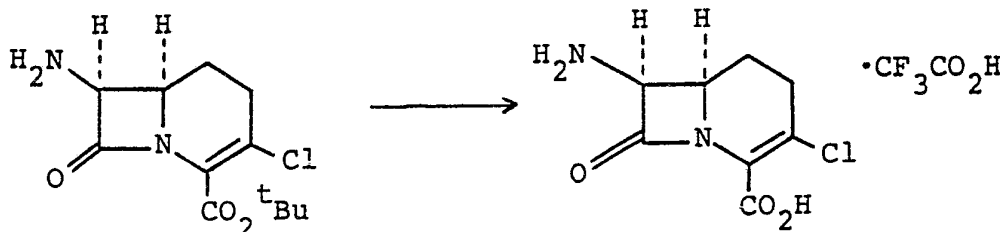
Schmelzpunkt: 102,5–104,5°C

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1770, 1720, 1620

¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm): 4,43(1H,d,J=5Hz), 3,52–3,90(1H,m), 5,52–2,72(2H,m), 2,22(2H,br), 1,82–2,17(2H,m), 1,55(9H,s)

Beispiel 3

Herstellung von Trifluoressigsäure von (±)-cis-7-Amino-3-chlor-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure



In diesem Beispiel wird 1 ml Trifluoressigsäure unter Eiskühlung zu 102,2 mg (0,31 mmol) der gemäss Beispiel 2 erhaltenen Aminoesterverbindung gegeben und das Gemisch bei Zimmertemperatur während 30 min gerührt.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene ölige Rückstand mit Diäthyläther versetzt, um ihn zu pulverisieren. Der Rückstand wird abgenutscht und im Vakuum getrocknet, wobei mit einer Ausbeute von 60,9% 75,5 mg der erwünschten Verbindung der

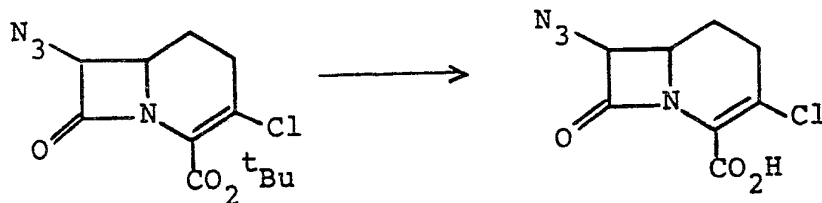
nachstehenden Kenndaten erhalten werden:

Schmelzpunkt: 208–220°C (Zersetzung)

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1795, 1630

Beispiel 4

Herstellung von (±)-cis-7-Azido-3-chlor-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure

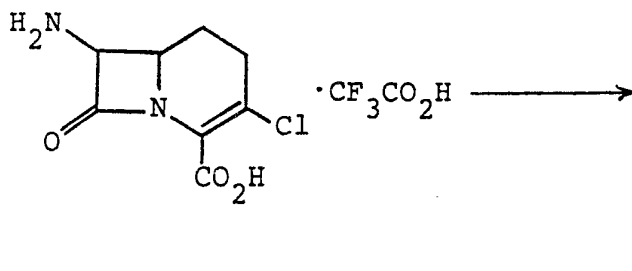


In diesem Beispiel werden 2 ml Trifluoressigsäure zu 83,9 mg (0,28 mmol) der gemäss Beispiel 1 d) erhaltenen Azido-esterverbindung gegeben, und das Gemisch wird bei Zimmertemperatur während 30 min gerührt.

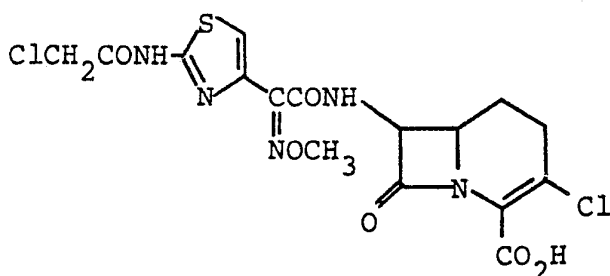
Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abde-

stilliert und der erhaltene ölige Rückstand mittels Diäthyläther pulverisiert. Der Rückstand wird abgenutscht und im Vakuum getrocknet, wobei mit 36,7% Ausbeute 25,0 mg der erwünschten Verbindung der nachstehenden Kenndaten erhalten werden:

Schmelzpunkt: 147,5–148,5°C
 IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2130, 1770, 1715, 1605
 NMR(CD₃OD) δ (ppm): 5,16(1H,d,J=5Hz),
 3,82–4,02(1H,m), 2,63–2,77(2H,m), 1,73–2,21(2H,m)



In diesem Beispiel werden 122,6 mg (0,44 mmol) 2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyiminoessigsäure in 2,5 ml wasserfreiem Methylchlorid gelöst und unter Kühlung in einem Eis/Salz-Bad mit 68 μ l (0,49 mmol) Triäthylamin unter Lösung und 92,0 mg (0,44 mmol) Phosphor-pentachlorid versetzt. Das Gemisch wird bei gleicher Temperatur während 1 h gerührt und dann mit 5 ml n-Hexan versetzt und weiterhin während 15 min unter Eiskühlung gerührt. Das abgeschiedene ölige Material wird durch Dekantierung von n-Hexan abgetrennt und zur Herstellung einer Säurechloridlösung in 4 ml Tetrahydrofuran gelöst. Andererseits werden 121,7 mg (0,37 mmol) des gemäss Beispiel 3 erhaltenen Trifluoracetats von ($\pm$)-7-Amino-3-chlor-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure in 5 ml 50 gew.-%igem wässrigem Tetrahydrofuran und 0,2 ml (1,47 mmol) Triäthylamin gelöst. Die erhaltene Lösung wird unter Eiskühlung in die vorstehend beschriebene Säurechloridlösung in Tetrahydrofuran eingerührt. Das Gemisch wird bei gleichbleibender Temperatur während 1 h gerührt und



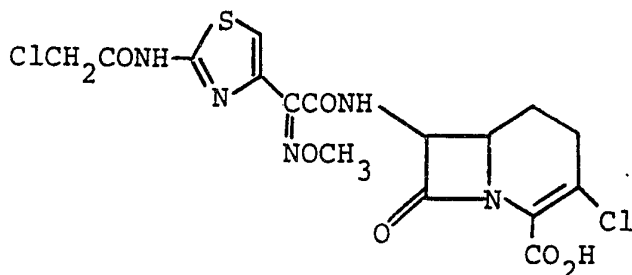
In diesem Beispiel werden 51,2 mg (0,11 mmol) der gemäss Beispiel 5 hergestellten Chloracetamido-Verbindung in 1 ml Dimethylacetamid gelöst und mit 16,3 mg (0,22 mmol) Thioharnstoff versetzt. Die Reaktion wird durch Rühren des Gemischs bei Zimmertemperatur während 14 h ausgeführt.

Dann werden dem Reaktionsgemisch 7 ml Diäthyläther zugesetzt, und das Rühren wird während weiteren 10 min fortgesetzt. Das abgeschiedene ölige Material wird durch Dekantieren des Diäthyläthers abgetrennt, in wenig Dimethylsulfoxid gelöst, in einer Säule auf 10 ml Harz HP-10 adsorbiert und mit Dimethylsulfoxid eluiert. Das Eluat wird zweimal mit Harz HP-10 behandelt unter Verwendung eines Wasser/Methanol-Gemischs als Eluierungsmittel, wobei der Volumenanteil Methanol graduell erhöht wird und die letzte Eluierung mit einem 1:1 Wasser/Methanol-Gemisch erfolgt, wobei mit einer Ausbeute von 35,4% 15,2 mg der erwünschten Verbindung der nachstehenden Kenndaten erhalten werden:

Schmelzpunkt: 185,0–188,0°C (Zersetzung)
 IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1765, 1670, 1630, 1540, 1040
 NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,28(1H,d,J=8,8Hz), 7,17(2H,s),
 6,75(1H,s), 5,44(1H,q,J=5,3, 8,8Hz), 3,84(3H,s),
 1,24–2,52(4H,m)

Beispiel 5

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[2-(2-Chloracetamido-thiazol-4-yl)-2-syn-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure

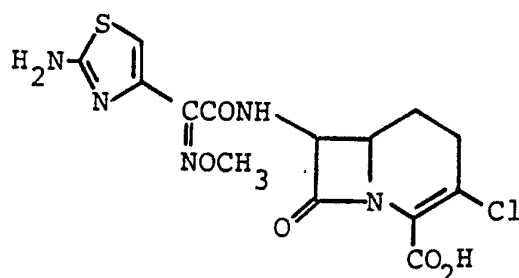


mit 1 N Salzsäure auf pH-Wert 3 gestellt. Nach Zugabe von Wasser wird das Gemisch mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter zweckentsprechenden Bedingungen abdestilliert, wobei mit einer Ausbeute von 30,5% 53,9 mg der erwünschten Verbindung in Form eines Pulvers der nachstehenden Kenndaten erhalten werden:

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1770, 1680, 1555, 1045
 NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,38(1H,d,J=8Hz), 7,37(1H,s),
 5,45(1H,q,J=5, 8Hz), 4,35(2H,s)

Beispiel 6

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure



In der nachstehenden Tabelle ist die antibakterielle Wirksamkeit der gemäss Beispiel 6 hergestellten Verbindung angeführt. Die Bestimmung der Aktivität erfolgte nach der Herz-Infusions-Agar-Verdünnungsmethode bei pH-Wert 7,2 unter Verwendung von «Cefazolin» als Vergleichssubstanz.

Bakterienstamm	«Cefazolin»	Verbindung gemäss Beispiel 6
Staphylococcus aureus 209-P	< 0,05	50
Staphylococcus aureus Smith	0,4	50
Staphylococcus epidermidis	0,78	50
Escherichia coli NIHJC-2	1,56	0,78
Escherichia coli Juhl	1,56	0,4
Klebsiella pneumoniae 8045	0,78	≤ 0,05
Klebsiella pneumoniae Y-60	3,12	0,78
Serratia marcescens T-55	50	1,56
Proteus mirabilis 1287	12,5	0,1
Proteus vulgaris 6897	12,5	0,4
Proteus morgnii KY4298	> 100	0,4
Proteus rettgeri KY4289	25	0,1
Pseudomonas putida F264	> 100	3,12