



Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

213 927

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D501/20

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2618 740
(31) 484129

(22) 11.04.84
(32) 12.04.83

(44) 26.09.84
(33) US

(71) siehe (73)
(72) BLASZCZAK, LARRY C.; KUKOLJA, STJEPAN; TURNER, JAN R., US;
(73) ELI LILLY AND CO., INDIANAPOLIS, US

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON (3-BENZOTHIENYL)-GLYCYLAMIDOCEPHALOSPORIN-DERIVATEN

(57) Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung neuer (3-Benzothienyl)glycylamidocephalosporin-Derivate mit der aus dem Formelblatt hervorgehenden Formel (I), worin R¹ für eine Benzothienylgruppe oder eine 4,5,6,7-Tetrahydrobenzothienylgruppe mit den aus den Formelblatt hervorgehenden beiden Formeln steht, wobei R⁷ und R⁸ Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkanoylamino, C₁-C₄-Alkylsulfonylamino oder zusammen Methylendioxy sind, A und B jeweils Wasserstoff sind oder sich zusammengenommen zu einer Doppelbindung ergänzen, R² Wasserstoff, eine Aminoschutzgruppe, Hydroxy oder Methoxy ist und R³ Wasserstoff ist, R⁴ Wasserstoff, Methoxy oder Methylthio ist, R⁵ Wasserstoff, Methoxy, Methyl, Halogen, Methoxymethyl oder Vinyl ist und R⁶ Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe ist, und von pharmazeutisch annehmbaren Salzen hiervon, durch an sich bekannte Umsetzung bekannter oder an sich bekannter Ausgangsmaterialien. Bevorzugte Verbindungen dieser Art sind Natrium-D-7-(3-benzothienylglycylamido)-3-chlor-3-cephem-4-carboxylat, das Hydrochlorid der entsprechenden freien Säure oder 7-(6-Chlor-3-benzothienylglycylamido)-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure.

1

5

10 Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von (3-Benzothienyl)glycylamidocephalosporin-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung:

15 Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer (3-Benzothienyl)glycylamidocephalosporin-Derivate, bei denen es sich um eine neue Klasse von Cephalosporinen handelt, die oral gegen grampositive Bakterien wirksam sind.

20

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

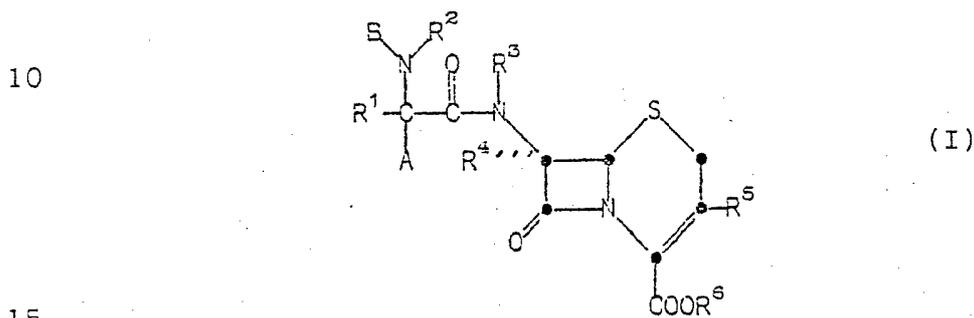
Die Cephalosporinantibiotika sind eingehend untersucht worden, und mehrere Vertreter aus dieser Klasse werden routinemäßig zur Bekämpfung bakterieller Erkrankungen verwendet, die durch ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer Mikroorganismen hervorgerufen werden. Der Großteil dieser Verbindungen ist oral nicht wirksam, so daß er intramuskulär oder intravenös verabreicht wird, was die Zuhilfenahme von medizinisch geschultem Personal erfordert. Ferner sind diese Verbindungen gegenüber einem breiten Spektrum an Mikroorganismen wirksam, und sie werden daher im allgemeinen nicht gezielt eingesetzt. Obigen Ausführungen zufolge besteht immer noch Bedarf an Cephalosporinantibiotika, die oral wirksam sind und über ein bestimmtes Ausmaß an Spezifität gegenüber einer oder mehreren Gruppen an Mikroorganismen verfügen. Ziel der Erfindung ist daher die Bereitstellung einer neuen Verbindungsgrup-

35

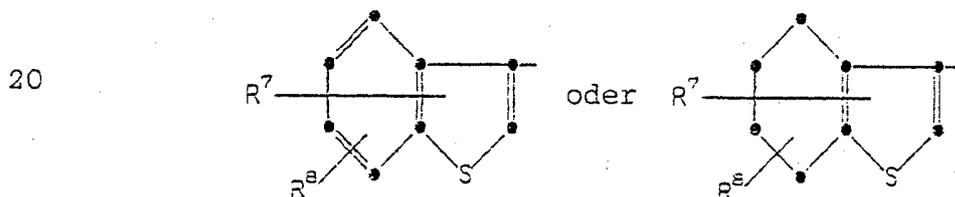
1 pe, die diesem Bedarf gerecht wird.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

5 Das obige Ziel wird nun erfindungsgemäß erreicht durch (3-Benzothienyl)glycylamidocephalosporin-Derivate der Formel (I)



worin R¹ für



25 steht, wobei R⁷ und R⁸ unabhängig Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkanoylamino oder C₁-C₄-Alkylsulfonylamino bedeuten oder R⁷ und R⁸ zusammengenommen Methylendioxy bilden,

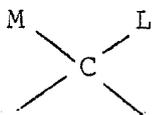
A und B jeweils Wasserstoff sind oder sich zusammengenommen zu einer Doppelbindung ergänzen,

30 R² Wasserstoff, eine Aminoschutzgruppe, Hydroxy oder Methoxy ist und

R³ Wasserstoff ist oder

R² und R³ zusammen für

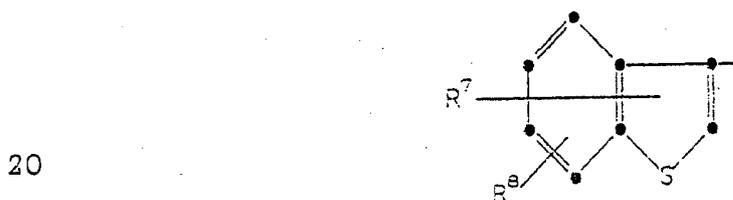
35



- 1 stehen, wobei M und L unabhängig C_1-C_4 -Alkyl sind,
R⁴ Wasserstoff, Methoxy oder Methylthio ist,
R⁵ Wasserstoff, Methoxy, Methyl, Halogen, Methoxyme-
thyl oder Vinyl ist,
5 R⁶ Wasserstoff oder eine Carboxyschutzgruppe ist,
mit der Maßgabe, daß R² nur dann Hydroxy oder Methoxy ist,
wenn sich A und B zusammen zu einer Doppelbindung ergänzen,
und daß A und B beide Wasserstoff sind, wenn R³ etwas ande-
res als Wasserstoff ist,
10 und durch pharmazeutisch annehmbare Salze hiervon.

Diese Verbindungen sind oral wirksame Antibiotika.

- 15 Zu bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen gehören die
Verbindungen der Formel (I), worin R¹ für



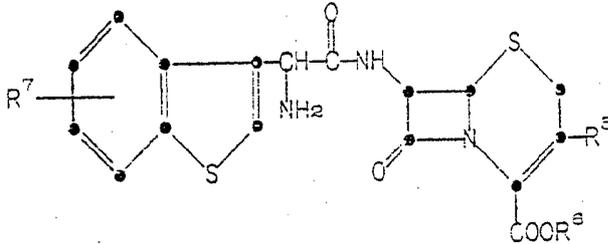
- steht, wobei R⁷ und R⁸ die oben angegebenen Bedeutungen
haben. Innerhalb dieser Gruppe sind wiederum die Verbin-
dungen bevorzugt, bei denen R² Wasserstoff, eine Amino-
schutzgruppe, Hydroxy oder Methoxy ist und R⁶ für Wasser-
stoff oder eine Carboxyschutzgruppe steht. Zu einer weite-
ren bevorzugten Gruppe gehören die Verbindungen der For-
mel (I), worin R¹ für



- 35 steht, wobei R⁷ und R⁸ wie oben definiert sind. Besonders
bevorzugt innerhalb dieser Gruppe sind die Verbindungen,
worin A, B, R², R³, R⁴ und R⁶ insgesamt Wasserstoff sind.

1 Zu einer besonders bevorzugten Gruppe gehören die Verbindungen der folgenden Formel

5



10

worin R^5 , R^6 und R^7 wie oben definiert sind. Am meisten bevorzugt sind die Verbindungen, worin R^7 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder Methoxy ist, R^5 Methyl oder Chlor ist und R^6 Wasserstoff ist, oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon, wie die Natrium- oder Kaliumsalze.

15

Zur Erfindung gehören ferner auch pharmazeutische Formulierungen aus einem Benzothienylglycylamidocephalosporin-Derivat der Formel (I) oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz hiervon in Verbindung mit einem pharmazeutischen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff hierfür. Bevorzugt sind hierbei zur oralen Verabreichung geeignete Formulierungen.

20

25

Eine weitere Ausführungsform ist auf ein Verfahren zur Behandlung von Bakterieninfektionen bei Tieren gerichtet, das darin besteht, daß man dem jeweiligen Tier eine wirksame Menge einer antibakteriellen Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon verabreicht. Ein bevorzugtes Verfahren dieser Art besteht in einer oralen Verabfolgung eines solchen Benzothienylglycylcephalosporin-Derivats zur Behandlung von Erkrankungen, die durch grampositive Mikroorganismen verursacht werden.

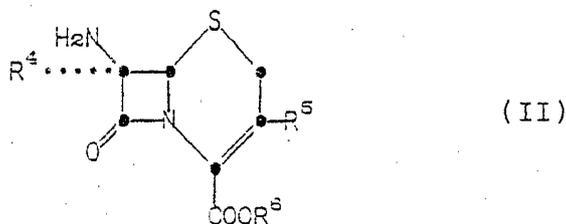
30

35

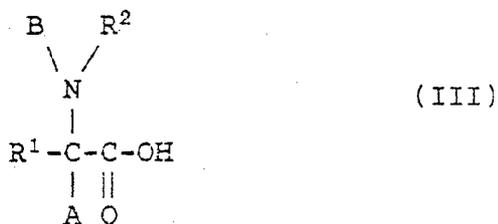
Zur Erfindung gehört ferner ein Verfahren zur Herstellung

1 einer Verbindung der Formel (I), das dadurch gekennzeich-
net ist, daß man

(A) eine Verbindung der Formel (II)



10 mit einem Acylierungsmittel der Formel (III)

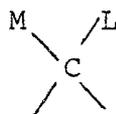


20 oder einem aktivierten Derivat hiervon, worin A, B, R¹, R², R⁴, R⁵ und R⁶ wie oben definiert sind, acy-
liert und gegebenenfalls eventuell vorhandene Amino-
oder Carboxyschutzgruppen entfernt,

(B) eine geschützte Säure der Formel (I), worin R⁶ für
eine Carboxyschutzgruppe steht, deblockiert und so
eine Verbindung der Formel (I) bildet, worin R⁶ Was-
serstoff ist,

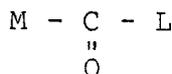
(C) eine Aminoschutzgruppe R² von einer Verbindung der
Formel (I) entfernt und so eine Verbindung der Formel
(I) bildet, worin R² Wasserstoff ist,

(D) falls man eine Verbindung herstellen möchte, worin
R² und R³ zusammen eine Gruppe der Formel



bilden, eine Verbindung der Formel (I), worin R² und
R³ jeweils Wasserstoff sind, mit einem Keton der For-
mel

1



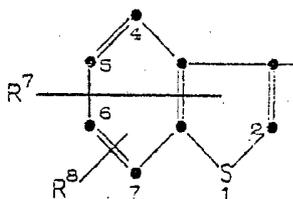
5

worin M und L wie oben definiert sind, umgesetzt, oder (E) eine Verbindung der Formel (I), worin A und B zusammen eine Doppelbindung bilden und R² Hydroxy oder Methoxy ist, reduziert und so eine Verbindung der Formel (I) bildet, worin A, B und R² Wasserstoff sind, und (F) gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel (I) in ein Salz überführt oder (G) gewünschtenfalls ein Salz einer Verbindung der Formel (I) in das freie Amin oder die Säure überführt.

10

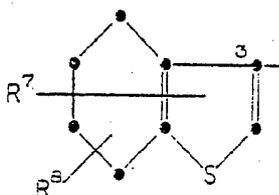
15

In den obigen Formeln steht R¹ für eine 3-Benzothienylgruppe der Formel



20

oder für eine 3-(4,5,6,7-Tetrahydrobenzothienyl)gruppe der Formel



25

30

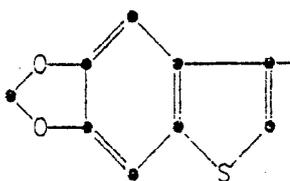
Diese Benzothienyl- und Tetrahydrobenzothienylgruppen können unsubstituiert sein, beispielsweise dann, wenn R⁷ und R⁸ jeweils Wasserstoff sind, monosubstituiert sein, beispielsweise dann, wenn einer der Substituenten R⁷ oder R⁸ Wasserstoff ist und einer eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, oder disubstituiert sein, beispielsweise dann, wenn R⁷ und R⁸ jeweils etwas anderes als Wasserstoff sind. R⁷ kann sich in den Stellungen 2, 4, 5, 6 oder 7 des bi-

35

1 cyclischen Ringsystems befinden. R^7 und R^8 bedeuten defini-
tionsgemäß unter anderem C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Halo-
gen, C_1-C_4 -Alkanoylamino und C_1-C_4 -Alkylsulfonylamino. Der
5 Ausdruck C_1-C_4 -Alkyl umfaßt bekanntlich sowohl geradketti-
ge als auch verzweigt-kettige Niederalkylgruppen, wie Me-
thyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, Isobutyl oder t-Butyl.
In ähnlicher Weise bezieht sich C_1-C_4 -Alkoxy auf Niederalkyl-
gruppen, die über ein Sauerstoffatom an den bicyclischen
10 Benzothienyl- oder Tetrahydrobenzothienylring gebunden
sind. Zu Beispielen für C_1-C_4 -Alkoxygruppen gehören Meth-
oxy, Ethoxy, n-Propoxy, n-Butoxy und Isobutoxy. Der Aus-
druck Halogen bezieht sich auf Fluor, Chlor, Brom und Iod.
Zu bevorzugten Halogengruppen gehören Chlor und Fluor.

15 R^7 und R^8 bedeuten ebenfalls C_1-C_4 -Alkanoylamino oder C_1-C_4 -
 C_4 -Alkylsulfonylamino. Zu typischen Alkanoylamino-
gruppen gehören Formylamino, Acetylamino und Isobutyrylamino. Ty-
pische C_1-C_4 -Alkylsulfonylamino-
gruppen sind Methylsulfonyl-
20 amino, Ethylsulfonylamino und n-Butylsulfonylamino.

Befinden sich R^7 und R^8 an benachbarten Kohlenstoffatomen,
dann können sie zusammen eine Methylendioxygruppe bilden,
nämlich beispielsweise einen Substituenten R^1 , wie



25
30 R^2 bedeutet einen Substituenten am Glycylstickstoffatom,
wie beispielsweise Wasserstoff oder eine Aminoschutzgrup-
pe. Die Angabe Aminoschutzgruppe bezieht sich auf irgend-
welche bekannte Substituenten, die sich an einem Amino-
stickstoffatom befinden können und die sich gewünschten-
35 falls leicht abspalten lassen. Solche Schutzgruppen wer-
den oft während der Herstellung der erfindungsgemäßen
Verbindungen verwendet und dienen zur Verbesserung der

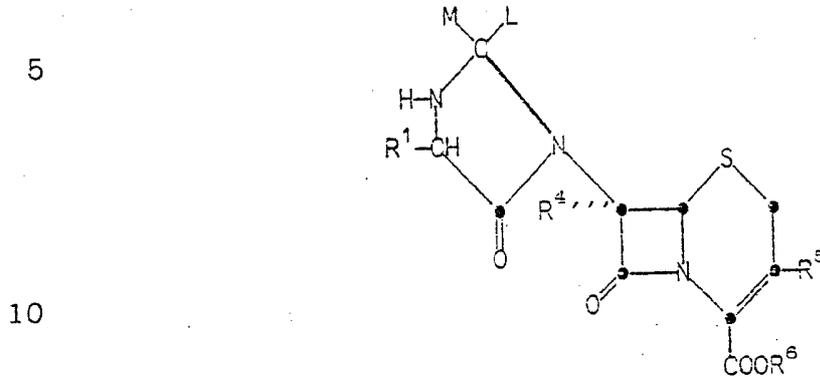
1 Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und Verminderung
der Wahrscheinlichkeit unerwünschter Nebenreaktionen, zu
denen es infolge der Anwesenheit einer freien Aminogruppe
kommt. Die Verbindungen, bei denen R^2 eine Schutzgruppe
5 ist, dürften zwar erwartungsgemäß eine biologische Wirk-
samkeit aufweisen, doch dürften die Verbindungen biologisch
am wirksamsten sein, bei denen R^2 Wasserstoff ist. Die
Verbindungen, worin R^2 eine Aminoschutzgruppe ist, eignen
sich in erster Linie als Zwischenprodukte zur Synthese
10 der bevorzugteren freien Aminoverbindungen.

Die genaue Art der Aminoschutzgruppe ist erfindungsgemäß
nicht kritisch, und es lassen sich alle bekannten Schutz-
gruppen verwenden. Typische Aminoschutzgruppen werden von
15 J.W. Barton in "Protective Groups in Organic Chemistry",
J.F. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y. (1973),
Kapitel 2 und von Greene in "Protective Groups in Organic
Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y. (1981),
Kapitel 7, beschrieben. Beide Literaturstellen werden hier-
20 mit im Zusammenhang mit erfindungsgemäß geeigneten Amino-
schutzgruppen eingeführt.

Zu den am häufigsten verwendeten Aminoschutzgruppen gehö-
ren C_1 - C_{10} -Alkanoylgruppen, wie Formyl, Acetyl, Chlorace-
25 tyl, Dichloracetyl, Propionyl, Hexanoyl, 3,3-Diethylhex-
anoyl oder γ -Chlorbutyryl, C_1 - C_{10} -Alkoxy-carbonylgruppen
und C_5 - C_{15} -Aryloxy-carbonylgruppen, wie t-Butoxy-carbonyl,
Benzyloxy-carbonyl, Allyloxy-carbonyl, 4-Nitrobenzyloxy-car-
bonyl und Cinnamoyloxy-carbonyl, Halogen- C_1 - C_{10} -alkoxy-car-
30 bonyl, wie 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, und C_1 - C_{15} -Aryl-
alkylgruppen und Alkenylgruppen, wie Benzyl, Phenethyl,
Allyl oder Trityl. Andere herkömmlich verwendete Amino-
schutzgruppen sind aus β -Ketoestern, wie Methyl- oder
Ethylacetoacetat, hergestellte Enamine.

35 R^2 kann in obigen Formeln zusätzlich zur Bedeutung Wasser-
stoff oder Aminoschutzgruppe zusammen mit R^3 ein Ringsy-

1 stem bilden, wodurch sich Verbindungen der Formel



15 ergeben, worin R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , M und L wie oben definiert sind. Typisch für diese Verbindungen sind die Acetonide, beispielsweise Verbindungen, worin M und L jeweils Methyl sind. Solche Verbindungen eignen sich besonders als anti-

20 bakterielle Mittel mit langanhaltender Wirksamkeit.

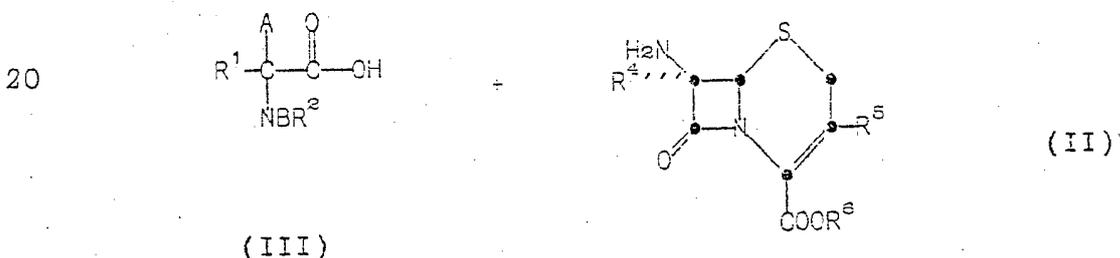
25 R^6 ist in obiger Formel Wasserstoff, ein Säureadditions-salzkation, wie Ammonium, oder ein Alkalimetallkation, beispielsweise Lithium, Natrium oder Kalium, oder eine Carboxyschutzgruppe. Der Ausdruck "Carboxyschutzgruppe" bezieht sich auf die bekannten Gruppen, die gewöhnlich zur Blockierung oder zum Schutz der Carbonsäurefunktion

30 eines Cephalosporinmoleküls während chemischer Umsetzungen an anderen funktionalen Stellen im Molekül verwendet werden und die sich gewünschtenfalls durch Anwendung üblicher Techniken, wie durch Hydrolyse oder Hydrogenolyse, leicht entfernen lassen. Zu typischen Carboxyschutz-

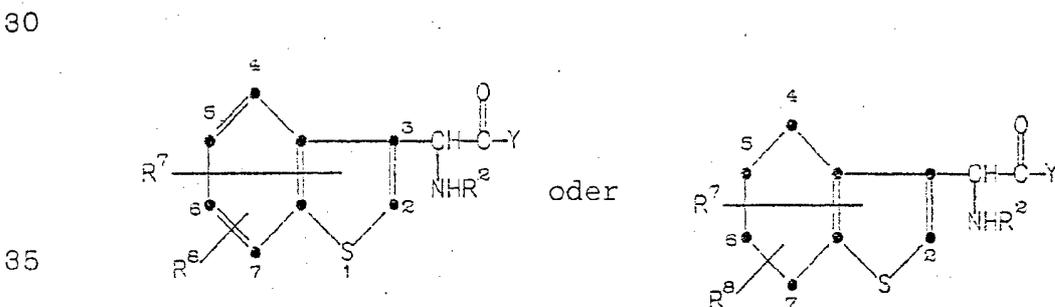
35 gruppen gehören die Gruppen, wie sie von E. Haslam in "Protective Groups in Organic Chemistry", J.F. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y. (1973), Kapitel 5 und von Greene in "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y. (1981), Kapitel 5, beschrieben werden, und diese Literaturstellen werden hiermit eingeführt. Zu Beispielen für gewöhnlich verwendete Carboxyschutzgruppen gehören C_1 - C_{10} -Alkylgruppen, wie Me-

1 thyl, t-Butyl oder Decyl, Halogen-C₁-C₁₀-alkyl, wie 2,2,2-
 Trichlorethyl oder 2-Iodethyl, C₅-C₁₅-Arylalkyl, wie Ben-
 zyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Nitrobenzyl, Triphenylmethyl oder
 5 Diphenylmethyl, C₁-C₁₀-Alkanoyloxymethyl, wie Acetoxyme-
 thyl oder Propionoxymethyl, und andere Gruppen, wie Phen-
 acyl, 4-Halogenphenacyl, Allyl, Dimethylallyl, Tri(C₁-C₃-
 alkyl)silyl, wie Trimethylsilyl, β-p-Toluolsulfonylethyl,
 β-p-Nitrophenylthioethyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, β-Methyl-
 thioethyl, Phthalimidomethyl, 2,4-Dinitrophenylsulfenyl
 10 oder 2-Nitrobenzhydryl.

Die erfindungsgemäßen Benzothienylglycylcephalosporin-De-
 rivate können durch mehrere Verfahren hergestellt werden.
 Ein bevorzugtes Verfahren besteht in einer Umsetzung eines
 15 7-Aminocephalosporinkerns der Formel (II) mit einer Benzo-
 thienylglycylverbindung der Formel (III) oder einem akti-
 vierten Derivat hiervon nach folgendem Reaktionsschema:



25 Hierin sind A, B, R¹, R², R⁴, R⁵ und R⁶ wie oben defi-
 niert. Zu typischen Benzothienylglycinderivaten, die nor-
 malerweise bei solchen direkten Kupplungsreaktionen ver-
 wendet werden, gehören die Verbindungen der folgenden For-
 meln



worin R⁷, R⁸, R² und Y folgende Bedeutungen haben:

	R ⁷	R ⁸	R ²	Y
1	H	H	Chloracetyl	OH
	H	H	Formyl	Cl
	H	H	H	Cl (als Hydrochlorid)
5	H	H	Formyl	OCHO
	5-Cl	H	Trichloracetyl	OH
	H	H	t-Butoxycarbonyl	OH
10	5-OCH ₃	H	4-Chlorbutyryl	OH
	6-OCH ₃	4-Cl	t-Butoxycarbonyl	Cl
	2-OCH ₃	5-Br	Benzyl	Br
	7-OCH ₂ CH ₃	H	Trimethylsilyl	OCHO
	4-OCH ₃	5-OCH ₃	p-Nitrobenzyl	OCOCH ₃
15	2-Cl	6-NO ₂	Acetyl	OH
	2-Br	6-NH ₂	Benzoyloxycarbonyl	Br
	4-F	H	t-Butyloxycarbonyl	Cl
	7-CH ₃	H	Allyloxycarbonyl	OH
	7-I	4-Acetylamin	2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl	Cl
20	4-CH ₃	H	H	Br (Hydrobromid)
	2-CH ₃	5-CH ₂ CH ₃	Formyl	Cl
	7-CH ₂ CH ₃	H	Acetyl	OH
	5-CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F	Benzoyl	HCHO
25	H	6-Methylsulfonylamino	H	Cl (Hydrochlorid)
	H	5-Cl	Allyloxycarbonyl	OCOCH ₃
	H	H	-C=CHCOOCH ₃ CH ₃	Cl
30				

Die Angabe aktiviertes Derivat bezieht sich auf ein Derivat, das die Carboxyfunktion des Acylierungsmittels der Formel (III) gegenüber einer Kupplung mit einer primären Aminogruppe reaktionsfähig macht, so daß die Amidbindung gebildet wird, die die Acylseitenkette an den Kern bindet. Geeignete aktivierte Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung

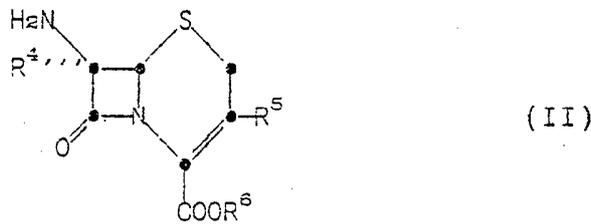
1 lung und ihre Anwendung als Acylierungsmittel für ein pri-
märes Amin sind dem Fachmann geläufig. Bevorzugte aktivier-
te Derivate sind (a) Säurehalogenide (beispielsweise Säure-
5 rechloride oder Säurebromide) oder (b) Alkanoyloxyderiva-
te, wie Formyloxy- oder Acetoxymischanhydride (beispiels-
weise $Y=HCHO$ oder $COCH_3$). Zu anderen Methoden für eine
Aktivierung der Carboxyfunktion gehört eine Umsetzung der
Carbonsäure mit einem Carbodiimid (beispielsweise N,N'-
10 Dicyclohexylcarbodiimid oder N,N'-Diisopropylcarbodiimid)
unter Bildung eines reaktionsfähigen Zwischenprodukts,
das im Reaktionsgemisch mit der 7-Aminogruppe umgesetzt
wird. Diese Reaktion wird später noch näher beschrieben.

Die Benzothienylglycinderivate sind entweder im Handel
15 erhältlich oder durch Verfahren zugänglich, wie sie dem
organischen Chemiker allgemein bekannt sind. Die GB-PS
1 399 089 beschreibt beispielsweise die Synthese von 3-
Benzothienylglyoxyssäuren und -oximen, und letztere las-
sen sich ohne weiteres zu Benzothienylglycinen umwandeln.
20 In US-PS 3 976 680 wird ein Verfahren zur Herstellung
optisch reiner Benzothienylglycine beschrieben. Zur Her-
stellung von Benzothienylglycinderivaten lassen sich alle
diese Verfahren verwenden. Ein hierzu bevorzugter Synth-
seweg besteht jedoch in einer Umsetzung eines Benzothio-
25 phens oder eines Tetrahydrobenzothiophens mit einer α -Hy-
droxyglycinverbindung in Gegenwart von Trifluoressigsäu-
re. Dieses Verfahren ergibt in hoher Ausbeute direkt ein
3-Benzothienylglycin oder ein 3-Tetrahydrobenzothienyl-
glycin, das sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen
30 Verbindungen verwenden läßt.

Genau so wie die als Ausgangsmaterialien benötigten Ben-
zothienylglycine sind auch die zur Synthese der erfin-
dungsgemäßen Verbindungen erforderlichen Cephalosporin-
35 kerne ohne weiteres erhältlich oder unter Anwendung be-
kannter Verfahren herstellbar. Die 3-Halogencephalospo-
rinkerne können beispielsweise durch die in US-PS

1 3 925 372 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. 3-Methylcephalosporine sind durch Ringerweiterung von Penicillinsulfoxiden und anschließende Abspaltung der Seitenketten erhältlich. Der 3-Vinylcephemkern läßt sich nach
 5 dem in US-PS 3 994 884 beschriebenen Verfahren herstellen.

Typische Cephalosporinkerne der Formel (II), die zur Synthese erfindungsgemäßer Verbindungen verwendet werden
 10 können, gehen aus folgender Aufstellung hervor.



(II)

	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>
	H	CH ₃	H
20	H	CH ₃	t-Butyl
	H	Cl	p-Nitrobenzyl
	CH ₃ O	H	Methyl
	CH ₃ S	CH ₃	H
25	H	-CH ₂ OCH ₃	2,2,2-Trichloroethyl
	H	-CH=CH ₂	Benzyl
	H	OCH ₃	Allyl
	CH ₃ O	Br	Trimethylsilyl
	CH ₃ S	H	t-Butyl
30	H	I	Na

Die Kupplung eines Benzothienylglycinderivats mit einem
 7-Aminocephalosporinkern läßt sich unter Anwendung üblicher
 Acylierungstechniken erreichen. Hierzu kann man beispielsweise
 35 ein Benzothienylglycylacylierungsmittel, wie das Säurehalogenid,
 oder ein Alkanoyloxyderivat, wie ein Formyloxy- oder Acetoxyanhydrid,
 mit einem Cephalosporin-

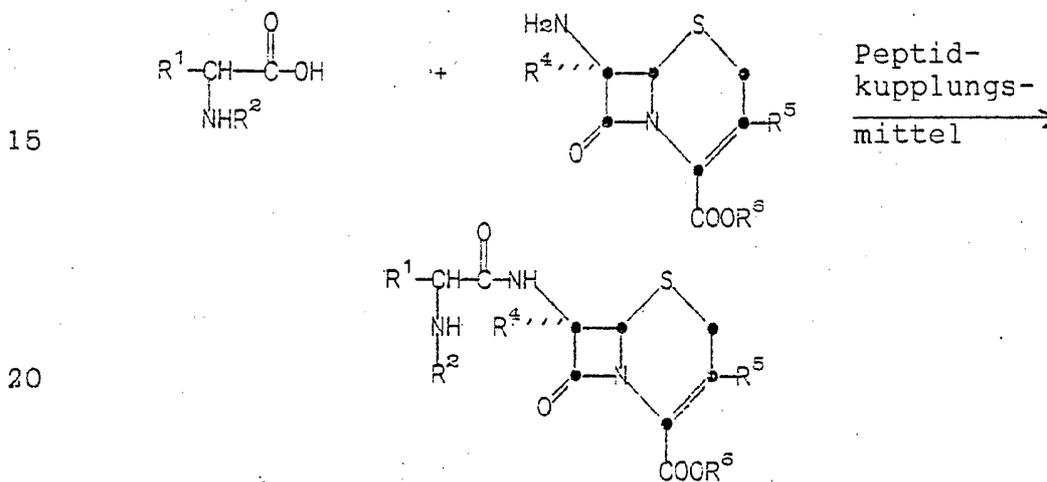
1 kern unter Anwendung herkömmlicher Acylierungsbedingun-
gen umsetzen. Während solcher Acylierungsreaktionen ist
es im allgemeinen bevorzugt, daß R^2 eine Aminoschutzgrup-
pe ist und R^6 eine Carboxyschutzgruppe bedeutet. Durch
5 diese Schutzgruppen sollen unerwünschte Nebenreaktionen
minimal gehalten und die Löslichkeitseigenschaften der
jeweiligen Reaktanten verbessert werden.

10 Zur Durchführung der Acylierungsreaktion vereinigt man im
allgemeinen etwa äquimolare Mengen eines Benzothienylgly-
cylacylierungsmittels der Formel (III) (nämlich eines
Säurehalogenids oder eines gemischten Säureanhydrids) mit
dem 7-Aminocephalosporinkern. Die Acylierungsreaktion
15 wird normalerweise in einem wechselseitigen Lösungsmit-
tel, wie Benzol, Chloroform, Dichlormethan, Toluol, N,N-
Dimethylformamid oder Acetonitril, durchgeführt und ist
gewöhnlich nach etwa 1 bis etwa 12 Stunden beendet, wenn
man bei einer Temperatur von etwa -20°C bis etwa 60°C ar-
beitet. Gewünschtenfalls kann man bei dieser Umsetzung
20 als Säurefänger eine etwa äquimolare Menge einer Base,
wie Pyridin, Triethylamin, Anilin oder Natriumcarbonat,
verwenden. Das Produkt kann aus dem Reaktionsgemisch durch
Entfernung des Lösungsmittels, beispielsweise durch Ver-
dampfung unter verringertem Druck, isoliert werden und
25 unter Anwendung üblicher Techniken, wie Chromatographie,
Kristallisation, Lösungsmittlextraktion oder sonstiger
verwandter Methoden, erforderlichenfalls weiter gereinigt
werden.

30 Ein anderes und bevorzugtes Verfahren zur Kupplung eines
Benzothienylglycinderivats an einen 7-Aminocephalosporin-
kern macht von einem Kupplungsreagens Gebrauch, wie es
bei Peptidsynthesen üblich ist. Zu typischen verwendba-
ren Kupplungsreagenzien gehören Carbodiimide, wie N,N'-
35 Diethylcarbodiimid, N,N-Diisopropylcarbodiimid und N,N-
Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Carbonylkupplungsreagen-
zien, wie Carbonyldiimidazol, Isoxazoliniumsälze, wie

1 N-Ethyl-5'-phenylisoxazolinium-3'-sulfonat, und Chinolin-
verbindungen, wie N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydro-
chinolin (EEDQ).

5 Zur Kupplung eines 7-Aminocephalosporinkerns mit einem
Benzothienylglycinderivat unter Verwendung eines Peptid-
kupplungsreagens vereinigt man im allgemeinen etwa äquimo-
lare Mengen aus einer 7-Aminoceph-3-em-4-carbonsäure, ei-
nem Benzothienylglycin und einem Peptidkupplungsreagens
10 nach folgendem Reaktionsschema miteinander:

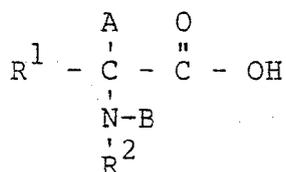


25 Hierin sind R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert.
Während solcher Kupplungsreaktionen ist R^2 vorzugsweise
eine Aminoschutzgruppe und R^6 vorzugsweise Wasserstoff
oder eine Carboxyschutzgruppe. Die eventuell vorhandenen
Schutzgruppen lassen sich dann durch übliche Verfahren
30 entfernen, wodurch man zum jeweiligen antibiotischen
Wirkstoff gelangt.

Die Kupplungsreaktion wird normalerweise in einem gegen-
seitigen Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Aceton, Was-
35 ser, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid oder Chloroform
durchgeführt und ist gewöhnlich innerhalb von etwa 10
bis etwa 90 Minuten beendet, wenn bei einer Temperatur
von etwa -20°C bis etwa 60°C gearbeitet wird. Längere

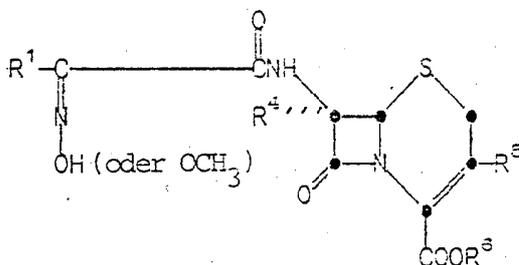
1 Reaktionszeiten schaden dem Produkt nicht und können gewünschtenfalls
angewandt werden. Das Produkt, nämlich ein Benzothienylglycylcephalo-
sporin-Derivat, läßt sich ohne weiteres durch Entfernung des Reaktions-
lösungsmediums isolieren, beispielsweise durch dessen Verdampfung un-
5 ter verringertem Druck. Das Produkt kann auch durch andere übliche
Verfahren gereinigt werden, wie Säure-Base-Extraktion, Chromatographie,
Salzbildung und dergleichen.

Ein anderes Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemä-
ßen Verbindungen macht Gebrauch von einem Benzothienyl-
10 oxim der Formel



15

oder einem aktivierten Derivat hiervon, worin R^1 wie oben
definiert ist, A und B zusammengenommen eine Bindung bil-
den und R^2 Hydroxy oder Methoxy ist. Steht R^2 für Hydroxy,
20 dann ist dieser Substituent während der Kupplungsreaktion
im allgemeinen durch Trimethylsilyl, p-Nitrobenzyl oder
eine ähnliche Hydroxyschutzgruppe geschützt. Solche Benzo-
thienyloximderivate lassen sich durch alle oben beschrie-
benen Verfahren an einen Cephalosporinkern kuppeln, wo-
25 durch man eine Verbindung der folgenden Formel erhält

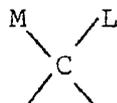


35 worin R^1 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind. Diese
Verbindungen sind als Zwischenprodukte geeignet, weil sie
sich durch übliche Methoden ohne weiteres unter Bildung

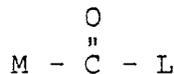
1 der bevorzugten erfindungsgemäßen Benzothienylglycylver-
bindungen reduzieren lassen. Zusätzlich sind die Oxime der
obigen Formel, worin R⁶ Wasserstoff ist, oder die Salze
5 hiervon wertvolle Antibiotika.

5 Verbindungen, die an der Benzothienylglycyl- oder der Te-
trahydrobenzothienylglycyl-Seitenkette eine Nitrogruppe
tragen, können durch Abwandlung in andere erfindungsgemäße
Verbindungen überführt werden. So läßt sich beispielsweise
10 der Nitrosubstituent durch übliche Reduktions- oder Hy-
drierungsverfahren in das entsprechende aminosubstituierte
Benzothienylglycylcephalosporin-Derivat überführen, aus
dem sich gewünschtenfalls durch Acylierung mit einem C₁-C₄-
Alkanoylhalogenid oder -anhydrid oder einem C₁-C₄-Alkyl-
15 sulfonylhalogenid das entsprechende erfindungsgemäße Al-
kanoylamino- oder Alkylsulfonylaminobenzothienylglycyl-
amidocephalosporin herstellen läßt.

20 In ähnlicher Weise können die erfindungsgemäßen Verbin-
dungen, worin R² und R³ zusammengenommen die Gruppe



25 bilden, hergestellt werden, indem man ein Keton der Formel



30 mit einer erfindungsgemäßen Verbindung, worin R² und R³
jeweils Wasserstoff sind, im allgemeinen in Gegenwart ei-
ner katalytischen Menge einer Säure, wie Methansulfonsäu-
re oder dergleichen, umgesetzt. Die so hergestellten cycli-
schen Verbindungen, beispielsweise die bevorzugten Aceto-
35 nide, worin M und L jeweils Methyl sind, sind besonders
wertvolle orale Antibiotika, da sie ihre Wirksamkeit über
eine lange Zeitdauer beibehalten.

1 Andere erfindungsgemäße Verbindungen, von denen zu erwar-
ten ist, daß sie Antibiotika mit besonders langanhaltender
Wirksamkeit sind, sind die Verbindungen, worin R^2 eine Al-
kanoylaminoschutzgruppe ist, wie Formyl oder Acetyl. Sol-
5 che Verbindungen werden zweckmäßigerweise einfach da-
durch hergestellt, daß man ein Benzothienylglycylamido-
cephalosporin, worin R^2 Wasserstoff ist, mit einem C_1-C_{10} -
Alkanoylacylierungsmittel, beispielsweise mit Formylchlorid
10 oder Essigsäureanhydrid, umsetzt. Diese N-acylierten
Produkte dürften nicht nur direkt als Antibiotika, son-
dern auch als sogenannte Vorarzneimittel wirksam sein, da
sie im Tiersystem zum Stamm Benzothienylglycylderivat hy-
drolysiert werden.

15 Die erfindungsgemäßen Cephalosporine enthalten in ihren
Benzothienylglycylseitenketten ein asymmetrisches Kohlen-
stoffatom, falls A beispielsweise Wasserstoff ist, so daß
diese Verbindungen in Form optischer Isomere vorkommen,
nämlich der D- und der L-Isomeren der Seitenketten. Die er-
20 findungsgemäßen Verbindungen können als D,L-Gemisch zur
Behandlung von Bakterieninfektionen bei Tieren verwendet
werden oder die Isomere lassen sich gewünschtenfalls auf-
trennen und einzeln einsetzen. Beide Isomere sind zwar
wirksame antibakterielle Mittel, doch dürfte ein Isomeres
25 stärker als das andere wirksam sein, nämlich das D-Isome-
re, welches daher erfindungsgemäß bevorzugt ist.

Eine Auftrennung oder Auflösung der Isomere läßt sich
durch Anwendung üblicher Verfahren entweder am erfindungs-
30 gemäßen Cephalosporinprodukt oder an der als Ausgangsmate-
rial verwendeten Benzothienylglycinseitenkette erreichen.
Zur Auftrennung der Isomere bedient man sich im allgemei-
nen einer Hochleistungschromatographie, enzymatischen Auf-
lösung, Kristallisation oder chemischen Auflösung. Ein be-
35 sonders bevorzugtes Verfahren zur Bildung von D-(3-Benzo-
thienyl)glycin besteht in einer Umsetzung des D,L-Gemi-
sches mit Benzaldehyd und optisch aktiver Weinsäure nach

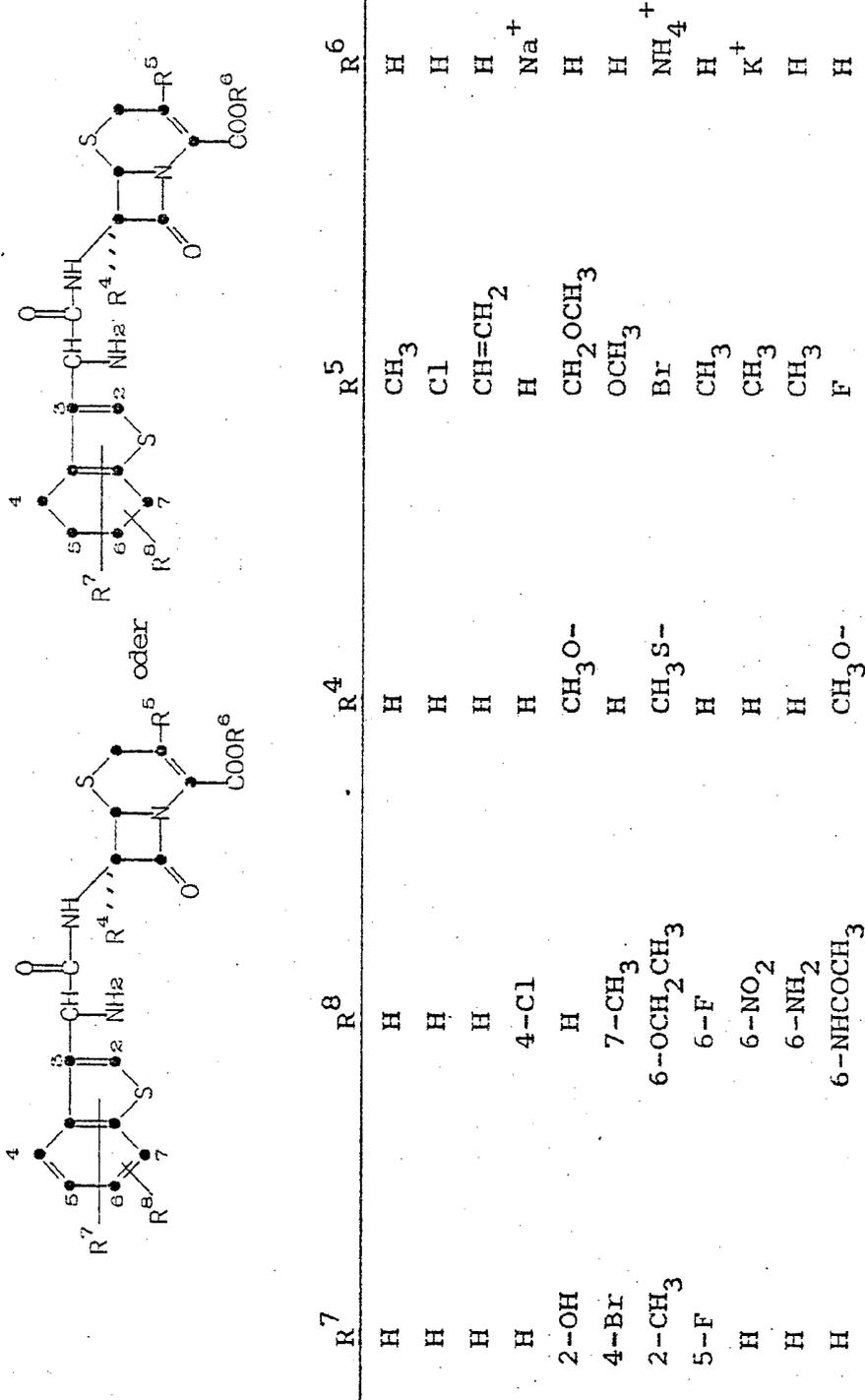
1 dem in US-PS 3 976 680 beschriebenen Verfahren. Ein ande-
res bevorzugtes Verfahren zur Auftrennung besteht im Ein-
satz eines Amidohydrolaseenzym für eine N-Acyl-L-amino-
säure, wie dies beispielsweise in US-PS 3 386 888 beschrie-
5 ben ist.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind, wie bereits
oben erwähnt, die Verbindungen, bei denen R^2 in obiger For-
mel Wasserstoff ist. Diese Verbindungen sind primäre Ami-
10 ne und weisen daher einen basischen Charakter auf, so daß
sie durch Reaktion mit Säuren ohne weiteres Salze bilden.
Die pharmazeutisch annehmbaren Salze sind zur Behandlung
von Bakterieninfektionen bevorzugte Salzformen. Unter
pharmazeutisch annehmbaren Salzen werden solche Salze ver-
15 standen, die sich bei der chemotherapeutischen Behandlung
warmblütiger Tiere verwenden lassen. Zu typischen Säuren,
die gewöhnlich zur Bildung von Salzen verwendet werden,
gehören anorganische Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure,
Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure,
20 und auch organische Säuren, wie Essigsäure, Trifluoressig-
säure, Bernsteinsäure, Methansulfonsäure, Oxalsäure oder
p-Toluolsulfonsäure. Die erfindungsgemäßen Verbindungen,
bei denen sowohl R^2 als auch R^6 Wasserstoff sind, bilden
leicht ein inneres Säureadditionssalz, nämlich ein Zwit-
25 terion.

Bei den Verbindungen, bei denen R^6 Wasserstoff ist, han-
delt es sich um 4-Carbonsäuren. Solche Verbindungen sind
sauer und bilden leicht Salze mit organischen und anorga-
30 nischen Basen. Zu pharmazeutisch annehmbaren Salzen gehö-
ren daher auch diese Basenadditionssalze.

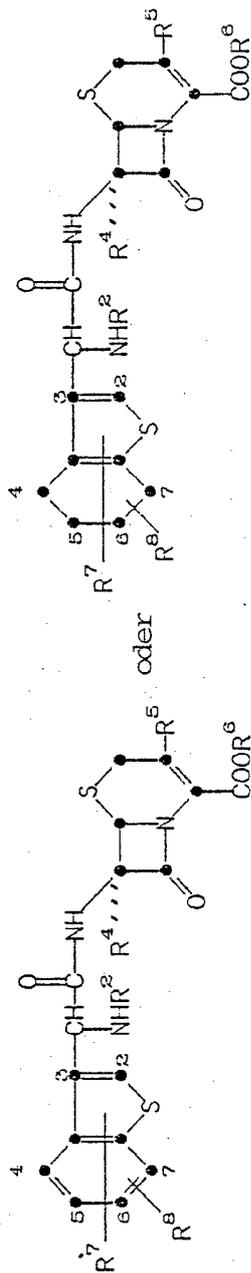
Beispiele für typische Klassen von Benzothienylglycylce-
phalosporinen und spezielle Verbindungen gemäß der Erfin-
35 dung gehen aus folgender Aufstellung hervor.

Bevorzugte Verbindungen der Formeln



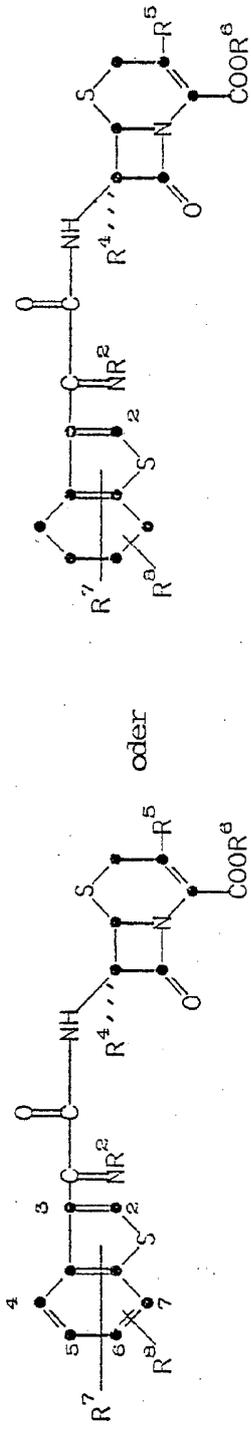
R ⁷	R ⁸	R ⁴	R ⁵	R ⁶
2-Cl	6-NHSO ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH=CH ₂	H
5-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	H	t-Butyl
6-OH	7-CH ₃	CH ₃ S-	CH ₂ OCH ₃	p-Nitrobenzyl
H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂
H	H	H	Cl	CH ₂ CCl ₃ (Hydrochlorid)
6-Cl	H	H	OCH ₃	Trimethylsilyl
5-CH ₃	H	H	CH ₃	H
2-CH ₃	H	H	CH ₃	H

Verbindungen der Formeln



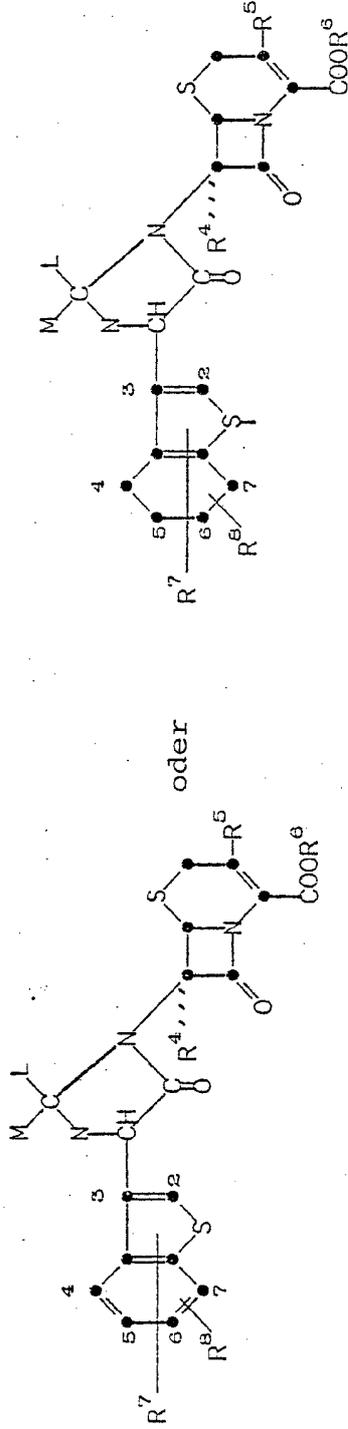
R ⁷	R ⁸	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	H	COO-t-Butyl	H	CH ₃	H
H	H	COOCH ₂ CH=CH ₂	H	Cl	H
H	6-OCH ₃	COCH ₃	CH ₃ O	H	H
2-Cl	6-OCH ₃	COOCH ₂ CCl ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CCl ₃
4-CH ₃	H	CH ₂ ϕ	H	CH ₂ OCH ₃	p-Nitrobenzyl
5-Br	6-Br	C(ϕ) ₃	CH ₃ S	Br	CH ₃
H	6-OH	CHO	H	CH=CH ₂	CH ₂ OCOCH ₃
6,7-Methylen- dioxy		Si(CH ₃) ₃	H	I	Si(CH ₃) ₃
5-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	COOCH ₂ -	H	CH ₃	

Verbindungen der Formeln



R ⁷	R ⁸	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	H	OH	H	CH ₃	H
H	H	OCH ₃	H	Cl	H
H	H	OH	CH ₃ O	CH ₂ OCH ₃	H
H	H	OCH ₃	H	H	t-Butyl
H	6-F	OCH ₃	H	CH=CH ₂	p-Nitrobenzyl
2-Cl	7-OCH ₃	OH	CH ₃ S	F	CH ₂ CCl ₃
2-Br	H	OCH ₃	H	CH ₃	Na ⁺
4-Cl	5-Cl	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃
5-NH ₂	H	OH	H	Cl	CH ₂ CH=CH ₂
5-NHCOCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	CH(Cl) ₂
5,6-Methylenedioxy		OCH ₃	H	CH ₃	H

Verbindungen der Formeln



R ⁷	R ⁸	M	L	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H
H	5-F	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Na ⁺
H	6-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O	OCH ₃	t-Butyl
2-Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃ S	H	H
2-OCH ₃	5-CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH(O) ₂
5-F	6-F	CH ₃	CH ₃	H	CH=CH ₂	CH ₂ CH=CH ₂

1 Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Beispielen weiter erläutert.

5

Herstellung 1

3-Benzothienylglycin

10 A. Herstellung des Oxims

Eine Lösung von 97 g 1-Benzothiophen (Thianaphthen) in 70 ml Essigsäureanhydrid wird auf 60°C erwärmt und unter Rühren in einem Anteil mit 17,5 ml Bortrifluoriddiethyletherat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 90 Minuten gerührt und dann zu 300 ml Wasser gegeben. Das wäßrige Gemisch wird mehrmals mit Diethylether extrahiert, und die Etherextrakte werden vereinigt und zur Trockne eingeengt, wodurch man nach Destillation zu 69 g 3-Acetylbenzothiophen gelangt.

20

11 g des obigen 3-Acetylbenzothiophens werden in 80 ml Pyridin gelöst und auf 60°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird anteilweise mit 9,92 g Selendioxid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 120°C erwärmt und dann auf 90°C abgekühlt und 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann zu 80 ml Wasser gegeben, und das als Lösungsmittel vorhandene Pyridin wird durch Verdampfung entfernt. Das wäßrige Gemisch wird mit Phosphorsäure auf pH 2,0 angesäuert, und das Produkt wird in Diethylether extrahiert. Durch Entfernung des Lösungsmittels durch Verdampfung und Kristallisation des Produkts aus Benzol erhält man 3,85 g 3-Benzothienylglycolsäure mit einem Schmelzpunkt von 89 bis 91°C.

35

Eine Umsetzung der obigen Verbindung mit Hydroxylamin in Methanol ergibt 3,93 g α -Hydroxyimino- α -(3-benzothienyl)-

1 essigsäure.

Zur Verwendung als Zwischenprodukte bei der Synthese erfindungsgemäßer Verbindungen werden auch die folgenden Verbindungen hergestellt:

- α -Methoxyimino- α -(6-fluor-3-benzothienyl)essigsäure,
Schmelzpunkt = 150 bis 151°C,
 α -Methoxyimino- α -(4-fluor-3-benzothienyl)essigsäure,
10 α -Methoxyimino- α -(5-fluor-3-benzothienyl)essigsäure,
 α -Methoxyimino- α -(7-fluor-3-benzothienyl)essigsäure,
Ethyl- α -hydroxyimino- α -(4-methoxy-3-benzothienyl)acetat,
Ausbeute = 49 % (1,1 g),
Ethyl- α -oxo- α -(6-nitro-3-benzothienyl)acetat, Schmelz-
15 punkt = 158 bis 160°C,
Ethyl- α -oxo- α -(5-nitro-3-benzothienyl)acetat, Schmelz-
punkt = 198 bis 200°C,
Ethyl- α -oxo- α -(4-nitro-3-benzothienyl)acetat, Schmelz-
punkt = 120°C,
20 Ethyl- α -oxo- α -(7-nitro-3-benzothienyl)acetat, Schmelz-
punkt = 140°C,
 α -Methoxyimino- α -(6-methoxy-3-benzothienyl)essigsäure,
Ausbeute = 90 %,
Ethyl- α -hydroxyimino- α -(5-chlor-3-benzothienyl)acetat,
25 Ethyl- α -methoxyimino- α -(4-chlor-3-benzothienyl)acetat
und
Ethyl- α -methoxyimino- α -(6-chlor-3-benzothienyl)acetat.

B. Reduktion des Oxims

30 Eine Suspension von 4,0 g 5 %-igem Palladium-auf-Kohle in
200 ml Methanol wird unter Rühren in einem Anteil mit
3,93 g α -Hydroxyimino- α -(3-benzothienyl)essigsäure ver-
setzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 24°C unter
35 Wasserstoff bei einem Druck von etwa 4,2 bar gerührt. Das
Reaktionsgemisch wird dann durch Zusatz von 21 ml in Chlor-
wasserstoffsäure verdünnt und 5 Minuten weitergerührt. Der

1 pH-Wert des Reaktionsgemisches wird mit konzentriertem Na-
triumhydroxid auf 4,3 eingestellt, und der gebildete Nie-
derschlag wird gesammelt und an der Luft getrocknet, wo-
5 durch man zu 1,35 g 3-Benzothienylglycin mit einem Schmelz-
punkt von 195 bis 198°C gelangt.

Die verschiedenen oben erwähnten substituierten Oxime wer-
den durch katalytische Hydrierung oder durch Umsetzung mit
Zink und einer Säure, wie Ameisensäure, reduziert, wodurch
10 man die entsprechenden substituierten 3-Benzothienylgly-
cine erhält.

Herstellung 2

15 Ethyl- α -oxo- α -(6-amino-3-benzothienyl)acetat

Eine Suspension von 1,1 g 5 %-igem Palladium-auf-Kohle in
100 ml Ethanol wird unter Rühren bei einem Druck von 4,2
bar Wasserstoff in einem Anteil mit einer Lösung von 1,1 g
20 Ethyl- α -oxo- α -(6-nitro-3-benzothienyl)acetat in 25 ml Te-
trahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter
einem Wasserstoffdruck von etwa 4,2 bar 45 Minuten bei
25°C gerührt, worauf man das Gemisch filtriert und das Lö-
25 sungsmittel vom Filtrat verdampft, wodurch man Ethyl- α -
oxo- α -(6-amino-3-benzothienyl)acetat erhält. Durch Umset-
zung mit Methoxylamin und anschließende Hydrolyse und Hy-
drierung gelangt man zu (6-Amino-3-benzothienyl)glycin.

Herstellung aminogeschützter Benzothienylglycine

30

Herstellung 3

N-(3-Chlorpropylcarbonyl)-3-benzothienylglycin

35 Eine Lösung von 621 mg (3 mMol) 3-Benzothienylglycin in
15 ml Dichlormethan, die 0,92 ml (6,6 mMol) Triethylamin
und 717 mg Chlortrimethylsilan enthält, wird unter Erwär-

1 men auf 50°C 30 Minuten gerührt und dann auf 5°C abgekühlt.
Das Reaktionsgemisch wird tropfenweise mit einer Lösung von
0,336 ml (3 mMol) 4-Chlorbutyrylchlorid in 5 ml Dichlormethan
5 versetzt und nach erfolgter Zugabe noch eine weitere
Stunde bei 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 25°C
erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Das Reaktionsge-
misch wird dann zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen, ge-
trocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft,
10 wodurch man ein Öl erhält. Das Öl wird aus 0,7 ml Aceton
und 2,7 ml Wasser kristallisiert und aus Ethylacetat um-
kristallisiert, wodurch man zu 150 mg N-(3-Chlorpropyl-
carbonyl)-3-benzothienylglycin mit einem Schmelzpunkt von
167 bis 168°C gelangt.

15 Herstellung 4

Methylacetoacetatenamin von Benzothienylglycin

Eine Suspension von 20,7 g (100 mMol) D,L-3-Benzothienyl-
20 glycin in 375 ml Isopropanol wird in einem Anteil unter
Rühren mit 3,93 g (100 mMol) Natriumhydroxid versetzt. Das
Reaktionsgemisch wird eine Stunde auf Rückflußtemperatur
erhitzt, auf etwa 50°C abgekühlt und durch Zugabe von 2,8
ml (26 mMol) Methylacetoacetat in einem Anteil verdünnt.
25 Das Reaktionsgemisch wird weitere 90 Minuten auf Rückfluß-
temperatur erhitzt, worauf man es auf 25°C abkühlt und
16 Stunden rührt. Der ausgefallene Feststoff wird durch
Filtration gesammelt und an der Luft getrocknet, wodurch
man zu 30,06 g (Ausbeute = 92 %) des Methylacetoacetat-
30 enamins von Natrium-D,L-3-benzothienylglycin gelangt.

NMR-Spektrum (DMSO-d₆): $\delta = 1,70$ (s, 3H), $\delta = 3,48$ (s,
3H), $\delta = 4,2$ (s, 1H), $\delta = 7,1$ bis $7,4$ (m, 3H), $\delta = 7,7$
bis $8,2$ (m, 2H), $\delta = 9,62$ (d, 1H).

35

Ferner werden auch folgende aminogeschützte Benzothienyl-
glycine hergestellt.

- 1 N-t-Butoxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycin, Ausbeute = 92 %,
N-Allyloxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycin, Ausbeute = 86 %, N-Chloracetyl-(3-benzothienyl)glycin, Ausbeute = 83 %, N-(p-Nitrobenzyloxycarbonyl)-(3-benzothienyl)glycin, Aus-
5 beute = 76 %, N-t-Butoxycarbonyl-(5-chlor-3-benzothienyl)glycin, Ausbeute = 66 %, N-t-Butoxycarbonyl-(5-methoxy-3-benzothienyl)glycin.

10 Die folgenden Herstellungen zeigen ein bevorzugtes Verfahren zur Bildung von Benzothienylglycinen.

Herstellung 5

15 N-Allyloxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycin

Eine Lösung von 5,15 g (29,4 mMol) D,L-N-Allyloxycarbonyl- α -hydroxyglycin und 3,95 g (29,4 mMol) Benzo**b**thiophen
in 40 ml Trifluoressigsäure wird 18 Stunden bei 22,5°C ge-
20 rührt. Das Reaktionsgemisch wird dann durch Verdampfung unter verringertem Druck zu einem Öl eingeengt, und das Öl wird in einem Gemisch aus 100 ml Ethylacetat und 100 ml Wasser gelöst. Die organische Schicht wird abgetrennt, und die wäßrige Schicht wird weitere zweimal mit je 50 ml fri-
25 schem Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und dann zweimal mit je 100 ml 10 %-igem wäßrigem Natriumbicarbonat extra-
hiert. Die wäßrigen Extrakte werden vereinigt, zu 100 ml frischem Ethylacetat gegeben und durch Zusatz von konzen-
30 trierter Chlorwasserstoffsäure auf pH 2,0 angesäuert. Die organische Schicht wird abgetrennt, und die wäßrige saure Schicht wird zweimal mit je 50 ml frischem Ethylacetat ex-
trahiert. Die organischen Anteile werden vereinigt, ge-
trocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft,
35 wodurch man zu 7,55 g (Ausbeute = 88 %) N-Allyloxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycin gelangt.

1 Analyse für $C_{14}H_{13}NO_4S$

Berechnet: C 57,92 H 4,50 N 4,81 O 21,97 S 11,27

Gefunden: C 57,98 H 4,57 N 4,54 O 21,80 S 11,27

5 Massenspektrum M^+ : Berechnet = 291, Gefunden = 291

pK_a -Wert (66 % wäßriges DMF): 5,70

IR-Spektrum (KBr): 3313, 1711, 1683, 1543, 1420, 1312 cm^{-1} .

10 In ähnlicher Weise werden die folgenden Benzothienylglycine hergestellt:

N-Allyloxycarbonyl-(5-methoxy-3-benzothienyl)glycin,

N-Ethoxycarbonyl-(5-methoxy-3-benzothienyl)glycin, Ausbeute = 4,62g (21 %),

15 N-Ethoxycarbonyl-(5-benzoyloxy-3-benzothienyl)glycin (anschließend hydrolysiert zum N-Ethoxycarbonyl-(5-hydroxy-3-benzothienyl)glycin),

N-Chloracetyl-(5-methoxy-3-benzothienyl)glycin.

20 Herstellung 6

D-(3-Benzothienyl)glycin

25 Eine Lösung von 4,3 g (19,4 mMol) des Methylesters von D,L-(3-Benzothienyl)glycin in 65 ml Acetonitril, die 2,6 ml (25,7 mMol) Benzaldehyd und 2,88 g (19,4 mMol) (-)-Weinsäure enthält, wird 10 Minuten in einem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 24°C abgekühlt und 26 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, 30 und der Filterkuchen wird unter Vakuum bei 40°C getrocknet, wodurch man zu 6,095 g (Ausbeute = 85 %) des (-)-Weinsäuresalzes von D-(3-Benzothienyl)glycinmethylester mit einem Schmelzpunkt von 174 bis 176°C gelangt.

35 Das so gebildete Produkt wird in 250 ml Dichlormethan suspendiert, und das Gemisch wird zu 250 ml 5 %-igem wäßrigem (Gew./Vol.) Natriumbicarbonat gegeben. Das Gemisch

1 wird 10 Minuten gerührt, worauf man die organische Schicht
abtrennt, mit frischem Wasser wäscht, trocknet und zur
Entfernung des Lösungsmittels eindampft und so zu 3,42 g
5 (Ausbeute = 98 %) D-(3-Benzothienyl)glycinmethylester ge-
langt.

$$\underline{[\alpha]}_D^{25} = -173,8^\circ$$

Der so gebildete Ester (3,299 g, 14,93 mMol) wird in 13,7
ml 2,22n Natriumhydroxid gelöst. Das Reaktionsgemisch wird
10 15 Minuten gerührt, wobei man die Temperatur durch periodi-
sches Eintauchen in kaltes Wasser auf etwa 25°C hält. Das
Reaktionsgemisch wird durch Zusatz einer 2n Chlorwasser-
stoffsäure auf pH 4,6 angesäuert und durch Zugabe von etwa
100 ml Wasser verdünnt. Das wäßrige saure Gemisch wird
15 während etwa 90 Minuten auf etwa 5°C gekühlt, worauf man
den Niederschlag durch Filtration abtrennt und unter Va-
kuum bei 60°C trocknet. Auf diese Weise gelangt man zu
3,09 g (Ausbeute = 96 %) D-(3-Benzothienyl)glycin mit ei-
nem Schmelzpunkt von 203 bis 207°C.

$$\underline{[\alpha]}_D^{25} = -182,6^\circ.$$

Herstellung 7

Enzymatische Auflösung von D,L-3-Benzothienylglycin

25 Unter Befolgung des allgemeinen Verfahrens von US-PS
3 386 888 setzt man 10,0 g, D,L-N-Chloracetyl-3-benzo-
thienylglycin mit einer N-Acyl-L-aminosäureamidohydrola-
se um, die auf einer 3 x 85 cm messenden chromatographi-
30 schen Säule immobilisiert ist. Die Chromatographie wird
bei 37°C unter Elution mit 2000 ml eines 0,1 molaren Puf-
fers aus Kaliumhydrogenphosphat vom pH 7,0, der 10 ml
0,1 molares Kobaltchlorid-hexahydrat enthält, durchge-
führt, den man durch Zugabe von 5n Natriumhydroxid auf
35 pH 7,08 einstellt. Die Fließgeschwindigkeit wird auf
1,13 ml pro Minute eingestellt, und die Chromatographie
ist innerhalb von 28 Stunden und 15 Minuten beendet. Die

1 Fraktionen, die aufgrund einer Dünnschichtchromatographie
und einer Aminosäureanalyse ein Produkt enthalten, werden
vereinigt und durch Zusatz von konzentrierter Chlorwasser-
stoffsäure auf pH 2,0 eingestellt. Die saure Lösung wird
5 mehrmals mit Ethylacetat extrahiert, worauf man die Extrak-
te vereinigt, mit Wasser wäscht, trocknet und zur Trockne
einengt. Auf diese Weise erhält man 4,4 g D-N-Chloracetyl-
3-benzothienylglycin.

10 $[\alpha]_{589}^{25} = -122,0^\circ$, $[\alpha]_{365}^{25} = -490,8^\circ$.

Herstellung 8

α -Methoxyimino- α -(6-methoxy-3-benzothienyl)essigsäure

15 Eine Lösung von Natrium-3-methoxythiophenoxid in 150 ml
Ethanol (hergestellt durch Umsetzung von 14 g 3-Methoxy-
thiophenol mit 5,94 g Natriummethoxid) wird unter Rühren tro-
pfenweise während 10 Minuten mit 27,7 g Ethyl-2-methoxyimino-3-oxo-
4-brombutyrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stun-
20 den bei 25°C gerührt, worauf man das Lösungsmittel durch
Verdampfung unter verringertem Druck entfernt und so zu
einem Öl gelangt. Das Öl wird in Ethylacetat gelöst und
mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird
getrocknet, und das Lösungsmittel wird durch Verdampfung
25 entfernt, wodurch man 16,28 g Ethyl-2-methoxyimino-3-oxo-
4-(3-methoxyphenylthio)butyrat erhält.

NMR-Spektrum (CDCl₃): $\delta = 1,32$ (t, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,05
(s, 3H), 4,34 (q, 2H), 6,7 bis 7,3 (m, 4H).

30 Man gibt 5 g der obigen Verbindung zu 40 ml Methansulfon-
säure und rührt die Lösung 15 Minuten bei 25°C. Das Reak-
tionsgemisch wird hierauf zu 400 ml Eiswasser gegeben, und
das wäßrige Gemisch wird mehrmals mit Diethylether extra-
35 hiert. Die Etherextrakte werden vereinigt, mit Wasser und
mit wäßrigem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und
zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, wodurch man

1 4,31 g Ethyl- α -methoxyimino- α -(6-methoxy-3-benzothienyl)-
acetat erhält.

NMR-Spektrum (CDCl_3): $\delta = 1,36$ (t, 3H), 3,80 (s, 3H),

5 4,02 (s, 3H), 4,3 (q, 2H), 6,8 bis 7,2 (m, 3H), 8,3 (d, 1H).

Eine Lösung von 2,65 g der so hergestellten Verbindung in
50 ml Ethanol, die 3,6 ml 5n Natriumhydroxid enthält, wird
3,5 Stunden bei 25°C gerührt. Das Lösungsmittel wird dann
10 durch Verdampfung und Bildung eines Öls entfernt, das man
in Ethylacetat und Wasser löst. Die wäßrige Schicht wird
abgetrennt, und die organische Schicht wird mit wäßrigem
Natriumbicarbonat extrahiert. Die wäßrigen Anteile werden
vereinigt, mit 1n Chlorwasserstoffsäure auf pH 1,8 ange-
15 säuert und mit frischem Ethylacetat extrahiert. Der organi-
sche Extrakt wird getrocknet und eingeeengt, wodurch man zu
1,39 g α -Methoxyimino- α -(6-methoxy-3-benzothienyl)essigsäu-
re gelangt.

20 NMR-Spektrum (DMSO-d_6): $\delta = 3,82$ (s, 3H), 4,02 (s, 3H),
7,04 bis 8,41 (m, 4H).

Herstellung 9

25 α -Methoxyimino- α -(6-fluor-3-benzothienyl)essigsäure

Eine Lösung von 25,60 g Ethyl- α -(6-fluor-3-benzothienyl)-
acetat in 100 ml Ethanol, die 107 ml 1-molares ethanoli-
sches Natriumethoxid und 17,5 ml n-Butylnitrit enthält,
30 wird etwa 20 Stunden bei 24°C gerührt. Das Reaktionsge-
misch wird durch Zusatz von 300 ml Ethanol und 9,2 ml kon-
zentrierter Essigsäure verdünnt und eine weitere Stunde
gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann eingeeengt, worauf
man das Konzentrat mit Wasser verdünnt und das Produkt in
35 Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatlösung wird mit
wäßrigem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und vom
Lösungsmittel befreit, wodurch man nach Kristallisation
aus n-Hexan und Diethylether zu 7,99 g Ethyl- α -hydroxyimi-

1 no- α -(6-fluor-3-benzothienyl)acetat mit einem Schmelzpunkt von 168 bis 171°C gelangt. Es wird auch eine zweite Ernte von 10,25 g gewonnen. Ausbeute = 64 %.

5 Durch Umsetzung von 7,82 g der so hergestellten Verbindung mit 4,16 ml Dimethylsulfat und 5,53 g Kaliumcarbonat erhält man 3,59 g (48 %) Ethyl- α -methoxyimino- α -(6-fluor-3-benzothienyl)acetat mit einem Schmelzpunkt von 84,5 bis 86°C.

10

Eine Lösung von 3,50 g Ethyl- α -methoxyimino- α -(6-fluor-3-benzothienyl)acetat in 75 ml Ethanol, die 40 ml 0,5n Natriumhydroxid enthält, wird 19 Stunden bei 24°C gerührt. Die Lösung wird dann auf ein Volumen von etwa 50 ml eingengt und mit 50 ml Wasser versetzt. Die wäßrige Lösung wird mit Dichlormethan gewaschen, filtriert und dann durch Zusatz von 6n Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 angesäuert. Der gebildete Niederschlag wird durch Filtration gesammelt, wodurch man 3,02 g (95 %) α -Methoxyimino- α -(6-fluor-3-benzothienyl)essigsäure mit einem Schmelzpunkt von 150 bis 151°C erhält.

15

20

In ähnlicher Weise werden folgende Verbindungen hergestellt:

25

α -Methoxyimino- α -(4-fluor-3-benzothienyl)essigsäure,
 α -Methoxyimino- α -(5-fluor-3-benzothienyl)essigsäure und
 α -Methoxyimino- α -(7-fluor-3-benzothienyl)essigsäure.

30

B e i s p i e l 1

p-Nitrobenzyl-7-N-(3-chlorpropylcarbonyl)-3-benzothienyl/glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat

35

Eine Lösung von 1,56 g (5 mMol) N-(3-Chlorpropylcarbonyl)-3-benzothienylglycin (hergestellt wie bei der Herstellung 3 beschrieben) in 75 ml Acetonitril und 25 ml Tetrahydro-

1 furan, die 750 mg (5 mMol) Hydroxybenzotriazol-monohydrat
enthält, wird bei 25°C gerührt und dabei in einem Anteil
mit 1,24 g (6 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt.
5 Das Reaktionsgemisch wird 2,5 Stunden gerührt und dann
filtriert. Das Filtrat wird in einem Anteil zu einer Lösung
von 1,65 g (5 mMol) p-Nitrobenzyl-7-amino-3-methyl-3-ce-
phem-4-carboxylat in 50 ml Acetonitril gegeben, die 50 ml
Tetrahydrofuran enthält. Das Reaktionsgemisch wird 17 Stun-
10 den bei 25°C gerührt, worauf man den gebildeten Nieder-
schlag durch Filtration sammelt und so zu 834,8 mg (Aus-
beute = 27 %) p-Nitrobenzyl-7-N-(3-chlorpropylcarbonyl)-
3-benzothienyl/glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat
gelangt.

15 NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ = 1,95 (m, 2H), 2,02 (br s, 3H),
2,30 (m, 2H), 3,2 bis 3,75 (m, 4H), 5,12 (d, J=4,5 Hz, 1H),
5,42 (s, 2H), 5,78 (dd, J=4,5 Hz, 8,1 Hz, 1H), 6,09 (d,
J=9Hz, 1H), 7,4 bis 8,4 (m, 9H); 8,68 (d, J=9 Hz, 1H), 9,38
(d, J=8,1 Hz, 1H).

20

B e i s p i e l 2

p-Nitrobenzyl-D,L-7-N-p-nitrobenzyloxycarbonyl-(3-benzo-
thienyl)glycylamido/-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat

25

Eine Lösung von 3,86 g (10 mMol) D,L-N-p-Nitrobenzyloxy-
carbonyl-(3-benzothienyl)glycin (hergestellt wie in der
Herstellung 4 beschrieben) und 2,60 g (10,5 mMol) N-Ethoxy-
carbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin in 25 ml Acetonitril
30 wird 5 Minuten bei 25°C gerührt und dann mit einer Lösung
von 3,84 g (11 mMol) p-Nitrobenzyl-7-amino-3-methyl-3-ce-
phem-4-carboxylat in 200 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das
Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei 25°C gerührt und dann
zur Entfernung der Lösungsmittel eingedampft, wodurch ein
35 weißer Feststoff zurückbleibt. Der Feststoff wird in 1000
ml Dichlormethan gelöst, worauf man die Lösung mit Wasser,
zweimal mit 150 ml 5 %-igem wässrigem Natriumbicarbonat,

1. zweimal mit 5 %-iger Chlorwasserstoffsäure, erneut mit Was-
ser und schließlich mit Kochsalzlösung wäscht. Die Lösung
wird getrocknet und dann zur Entfernung des Lösungsmittels
eingedampft, wodurch man 5,49 g (Ausbeute = 76 %) p-Nitro-
5 benzyl-D,L-7-N-p-nitrobenzyloxycarbonyl-(3-benzothienyl)-
glycylamido/-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat erhält.

NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ = 2,01 und 2,06 (zwei Singulets,
3H, D- und L-Isomere), 3,2 bis 3,8 (m, 2H), 5,0 und 5,16
10 (zwei d, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 5,6 bis 5,9 (m,
2H), 7,2 bis 8,5 (m, 13H), 9,2 bis 9,4 (m, 1H).

B e i s p i e l 3

15 p-Nitrobenzyl-D,L-7-N-t-butoxycarbonyl-(3-benzothienyl)-
glycylamido/-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat

Eine Lösung von 19,25 g (55 mMol) p-Nitrobenzyl-7-amino-3-
methyl-3-cephem-4-carboxylat in 350 ml Tetrahydrofuran und
20 350 ml Acetonitril wird unter Rühren in einem Anteil mit
einer Lösung von 15,35 g (50 mMol) D,L-N-t-Butoxycarbonyl-(3-
benzothienyl)glycin in 350 ml Tetrahydrofuran versetzt,
die 13 g N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin
enthält. Das Reaktionsgemisch wird 5,5 Stunden bei 25°C
25 gerührt und dann zur Entfernung des Lösungsmittels unter
verringertem Druck eingedampft, wodurch man ein Öl erhält.
Das Öl wird in 500 ml Ethylacetat gelöst, worauf man die
Lösung mit 150 ml Wasser, zweimal mit je 150 ml 5 %-igem
Natriumbicarbonat, zweimal mit je 150 ml 5 %-iger Chlor-
30 wasserstoffsäure, erneut mit 150 ml Wasser und schließ-
lich mit 150 ml Kochsalzlösung wäscht. Die Lösung wird ge-
trocknet, und das Lösungsmittel wird durch Verdampfung
entfernt, wodurch man 30,45 g (Ausbeute = 95 %) p-Nitro-
benzyl-D,L-7-N-t-butoxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycyl-
35 amido/-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat erhält.

1 Analyse für $C_{30}H_{30}N_4O_8S_2$

Berechnet: C 56,41 H 4,73 N 8,77

Gefunden: C 56,45 H 4,88 N 8,61

5 IR-Spektrum (KBr): 1774, 1522, 1348 cm^{-1}

UV-Spektrum (CH_3OH): $\lambda_{225} \epsilon 32000$, $\lambda_{265} \epsilon 21000$

10 NMR-Spektrum ($DMSO-d_6$): $\delta = 1,4$ (s, 9H), 2,01 und 2,05 (zwei s, 3H), 3,28 (s, 1H), 3,48 (m, 2H), 5,10 (zwei d, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,70 (m, 1H), 7,3 bis 8,3 (m, 9H), 9,18 (m, 2H).

B e i s p i e l 4

15 p-Nitrobenzyl-7-N-t-butoxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycylamido/-3-chlor-3-cephem-4-carboxylat

20 Eine Lösung von 406 mg (1,1 mMol) p-Nitrobenzyl-7-amino-3-chlor-3-cephem-4-carboxylat in 10 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Acetonitril wird unter Rühren in einem Anteil zu einer Lösung von 307 mg (1 mMol) N-t-butoxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycin in 10 ml Tetrahydrofuran gegeben, die 259 mg (1,05 mMol) N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin enthält. Das Reaktionsgemisch wird 20 Stunden
25 bei 25°C gerührt, und das Lösungsmittel wird dann durch Verdampfung unter verringertem Druck entfernt, wodurch man ein Öl erhält. Das Öl wird in 100 ml Ethylacetat gelöst, und die Lösung wird mit 50 ml Wasser, zweimal mit je 50 ml 5 %-igem wässrigem Natriumbicarbonat, zweimal mit
30 je 50 ml 5 %-iger Chlorwasserstoffsäure und schließlich mit weiteren 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet und durch Verdampfung zur Trockne eingeeengt, wodurch man 510 mg (Ausbeute = 79%) p-Nitrobenzyl-7-N-t-butoxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycylamido-
35 3-chlor-3-cephem-4-carboxylat erhält.

NMR-Spektrum ($DMSO-d_6$): $\delta = 1,40$ (s, 9H), 3,81 (AB, 2H),

1 5,21 (d, J=4,5 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,77 (d, J=9 Hz, 1H),
5,85 (dd, J=4,5 Hz, 9Hz, 1H), 7,26 bis 8,3 (m, 10 H), 9,33
(d, J=9 Hz, 1H).

5 B e i s p i e l 5

p-Nitrobenzyl-7-(3-benzothienyl)glycylamido-3-chlor-3-ce-
phem-4-carboxylat

10 Eine Lösung von 620 mg (0,96 mMol) p-Nitrobenzyl-7-N-t-
butoxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycylamido-3-chlor-3-ce-
phem-4-carboxylat in 25 ml Acetonitril, die 250 mg (1,2
mMol) p-Toluolsulfonsäure enthält, wird 10 Minuten bei
25°C gerührt und dann 16 Stunden bei 5°C stehengelassen.

15 Das Reaktionslösungsmittel wird durch Verdampfung unter
verringertem Druck entfernt, wodurch man p-Nitrobenzyl-7-
(3-benzothienyl)glycylamido-3-chlor-3-cephem-4-carboxylat-
p-toluolsulfonsäuresalz erhält.

20 NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ = 2,3 (s, 3H), 3,65, 3,92 (AB,
J=18 Hz, 2H), 5,2 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,90
(dd, J=5,4 Hz, 8,1 Hz, 1H), 7,05 bis 8,30 (m, 13H), 9,68
(d, J=8,1 Hz, 1H).

25 Das so gebildete Produkt wird in 25 ml Ethylacetat und
25 ml 10 %-igem wäßrigem Natriumbicarbonat gewaschen. Die
organische Schicht wird abgetrennt, getrocknet und durch
Verdampfung vom Lösungsmittel befreit, wodurch man 230 mg
p-Nitrobenzyl-7-(3-benzothienyl)glycylamido-3-chlor-3-ce-
30 phem-4-carboxylat erhält.

B e i s p i e l 6

7-(3-Benzothienyl)glycylamido-3-chlor-3-cephem-4-carbon-
35 säure

Eine Suspension von 230 mg 5 %-igem Palladium-auf-Kohle

1 in 20 ml Ethanol wird 30 Minuten bei 25°C unter einem Was-
serstoffdruck von etwa 4,2 bar gerührt. Das gerührte Reak-
tionsgemisch wird in einem Anteil mit einer Lösung von
5 230 mg p-Nitrobenzyl-7-(3-benzothienyl)glycylamido-3-
chlor-3-cephem-4-carboxylat (von Beispiel 5) in 50 ml Me-
thanol versetzt, das 1 ml ln Chlorwasserstoffsäure und
2,5 ml Tetrahydrofuran enthält. Das Reaktionsgemisch wird
2 Stunden bei 25°C unter einem Wasserstoffdruck von etwa
10 4,2 bar gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann filtriert
und das Filtrat auf etwa 2 ml eingeengt. Die Lösung wird
mit 10 ml Wasser verdünnt, und ihr pH wird mit ln Natrium-
hydroxid auf 7,5 eingestellt. Das Gemisch wird filtriert
und durch Zugabe von ln Chlorwasserstoffsäure auf pH 4,25
eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wird durch Filtra-
15 tion gesammelt, wodurch man 60 mg 7-(3-Benzothienyl)glycyl-
amido-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure (mit einem durch Hoch-
leistungsflüssigkeitschromatographie bestimmten Gehalt von
78 % an D-Isomerem) erhält.

20 NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ = 3,38, 3,74 (AB, J = 17,1 Hz,
2H), 5,02 (d, J=4,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,65 (m, 1H),
7,2 bis 8,1 (m, 5H), 8,6 (m, 1H).

25 B e i s p i e l 7

p-Nitrobenzyl-7-(3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-ce-
phem-4-carboxylat

30 Eine Lösung von 9,6 g (15 mMol) p-Nitrobenzyl-7-/N-t-but-
oxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycylamido/-3-methyl-3-cephem-
4-carboxylat (hergestellt nach dem Verfahren von Beispiel
3) in 210 ml Acetonitril, die 3,42 g (18 mMol) p-Toluol-
sulfonsäure-monohydrat enthält, läßt man 3 Tage bei 25°C
stehen. Der gebildete Niederschlag wird durch Filtration
35 gesammelt und als p-Nitrobenzyl-7-(3-benzothienyl)glycyl-
amido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat-p-toluolsulfonsäure-
salz identifiziert. Das Salz wird in 60 ml 10 %-igem wäß-

1 rigem Natriumbicarbonat gelöst, und die Lösung wird mehr-
mals mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte werden ver-
einigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch Ver-
dampfung unter verringertem Druck zur Trockne eingeengt,
5 wodurch man zu 7,9 g (Ausbeute = 76 %) p-Nitrobenzyl-7-
(3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat
gelangt.

10 NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ = 1,99 und 2,04 (zwei Singulets,
3H, D- und L-Isomere), 3,2 bis 3,6 (m, 2H), 4,9 (s, 2H),
5,1 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,7 (m, 1H), 7,3 bis 8,25 (m,
10H).

15 B e i s p i e l 8

7-(3-Benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbon-
säure

20 Eine Lösung von 5,2 g p-Nitrobenzyl-7-(3-benzothienyl)-
glycylamido-3-cephem-4-carboxylat (von Beispiel 7) in
150 ml Methanol, das 10 ml 1n Chlorwasserstoffsäure und
5,2 g 5 %-iges Palladium-auf-Kohle enthält, wird 90 Minu-
ten unter einem Wasserstoffdruck von etwa 4,2 bar bei
25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, und das
25 Filtrat wird unter Bildung einer gummiartigen Masse zur
Trockne eingeengt. Die gummiartige Masse wird in 40 ml
Wasser und 40 ml Ethylacetat gelöst. Das Gemisch wird
durch Zusatz von 1n Natriumhydroxid auf pH 7,0 neutrali-
siert, und die organische Schicht wird entfernt und ver-
worfen. Die wäßrige Schicht wird durch Zusatz von 1n Chlor-
30 wasserstoffsäure auf pH 4,25 angesäuert. Die wäßrige Lö-
sung wird lyophilisiert, wodurch man 1,62 g D,L-7-(3-Ben-
zothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure er-
hält. Die Isomeren werden durch Hochleistungsflüssigkeits-
35 chromatographie aufgetrennt (299,2 mg an D, 131,7 mg an L,
106,6 mg an D,L).

1 NMR-Spektrum (DMSO- d_6) des D-Isomeren: $\delta = 1,94$ (s, 3H),
w 3,20 und 3,43 (AB, $J=19,5$ Hz, 2H), $\delta 4,96$ (d, $J=4,84$ Hz,
1H), w 5,07 (s, 1H), $\delta 5,62$ (dd, $J=4,4$ Hz, 1H), $\delta 7,2$ bis
5 8,1 (m, 6H).

Beispiel 9

7-(3-Benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbon-
säure

10 Eine Suspension von 1,4 g 10 %-igem Palladium-auf-Kohle
in 50 ml Ethanol wird 30 Minuten unter einem Wasserstoff-
druck von etwa 4,2 bar bei 25°C gerührt. Die Suspension
wird dann durch Zusatz einer Lösung von 1,38 g p-Nitro-
15 benzyl-7-(3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-
carboxylat in 150 ml Methanol, die 20 ml 1n Chlorwasser-
stoffsäure enthält, verdünnt. Das Reaktionsgemisch wird
3 Stunden unter einem Wasserstoffdruck von etwa 4,2 bar
bei 25°C gerührt. Der Katalysator wird durch Filtration
20 entfernt, und das Filtrat wird unter Bildung einer gummi-
artigen Masse zur Trockne eingeengt. Die gummiartige Masse
wird in 50 ml Wasser suspendiert, und der pH wird durch
Zusatz von 1n Natriumhydroxid auf 7,0 eingestellt. Die un-
löslichen Bestandteile werden durch Filtration entfernt,
25 und das Filtrat wird durch Zusatz von 1n Chlorwasserstoff-
säure auf pH 4,6 angesäuert. Durch Lyophilisierung des
wäßrigen Gemisches gelangt man zu 64,3 mg (5,9 %) 7-(3-
Benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure.
Das NMR-Spektrum (DMSO- d_6) ist mit dem in Beispiel 8 ange-
30 gebenen Spektrum identisch.

Beispiel 10

35 p-Nitrobenzyl-7-(3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-
cephem-4-carboxylat

Eine Lösung von 1,54 g (2,5 mMol) p-Nitrobenzyl-7-/N-(3-

1 chlorpropylcarbonyl)-3-benzothienyl/glycylamido-3-methyl-
3-cephem-4-carboxylat (hergestellt wie in Beispiel 1 be-
schrieben) in 250 ml Aceton, 125 ml Wasser und 200 ml Te-
trahydrofuran wird 5 Stunden auf Rückflußtemperatur er-
5 hitzt und dann auf 25°C abgekühlt. Die organischen Lö-
sungsmittel werden durch Verdampfung entfernt, worauf man
das wäßrige Gemisch durch Zusatz von 2 ml 1n Chlorwasser-
stoffsäure ansäuert und dann filtriert. Das Filtrat wird
mit 1n Natriumhydroxid auf pH 7,0 verdünnt, und der gebil-
10 dete Niederschlag wird durch Filtration gesammelt und ge-
trocknet, wodurch man 656 mg (Ausbeute = 51,6 %) p-Nitro-
benzyl-7-(3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-
carboxylat erhält.

15 NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 2,10 (s, 3H), 3,01 bis 3,60 (AB,
2H), 4,91 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,75 (dd,
1H), 7,20 bis 8,20 (m, 9H).

Durch Hydrogenolyse der so gebildeten Verbindung gelangt man
20 zu 7-(3-Benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-car-
bonsäure.

B e i s p i e l 11

25 D,L-Allyl-7-N-allyloxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycylami-
do/-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat

Eine Lösung von 5,82 g (20 mMol) D,L-N-Allyloxycarbonyl-
(3-benzothienyl)glycin (hergestellt wie bei der Herstel-
30 lung 5) in 200 ml Tetrahydrofuran, die 5,18 g (21 mMol)
N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin enthält, wird
in einem Anteil zu einer Lösung von 5,6 g (24 mMol) Allyl-
7-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat in 200 ml Acetoni-
tril gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei
35 25°C gerührt und dann durch Verdampfung des Lösungsmittels
zu einem Öl eingengt. Das Öl wird in einem Liter Ethylace-
tat gelöst, worauf man die Lösung einmal mit 500 ml Wasser,

1 zweimal mit je 250 ml 5 %-igem wässrigem Natriumbicarbonat,
zweimal mit 5 %-iger Chlorwasserstoffsäure, erneut mit
250 ml Wasser und schließlich mit 250 ml Kochsalzlösung
5 wäscht. Die Lösung wird getrocknet, und das Lösungsmittel
wird zur Verdampfung unter verringertem Druck entfernt,
wodurch man 10,47 g (Ausbeute = 99 %) D,L-Allyl-7-N-allyl-
oxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycylamido/-3-methyl-3-cephem-
4-carboxylat erhält.

10 Analyse für $C_{25}H_{25}N_3O_6S_2$

Berechnet: C 56,91 H 4,70 N 7,96

Gefunden: C 57,09 H 4,94 N 7,79

15 NMR-Spektrum (DMSO- d_6): δ = 2,00 und 2,05 (zwei Singulets,
3H, D- und L-Isomere), 3,18 bis 3,80 (m, 2H), 4,45 bis 6,10
(m, 13H), 7,3 bis 8,1 (m, 6H), w = 9,1 bis 9,35 (m, 1H).

B e i s p i e l 12

20 D- und L-7-(3-Benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-
4-carbonsäure

Eine Lösung von 72 mg (0,32 mMol) Bleitetraacetat in 50 ml
Aceton, die 419 mg (1,6 mMol) Triphenylphosphin enthält,
25 wird 30 Minuten bei 25°C gerührt, worauf man sie auf 5°C
abkühlt und mit 30 ml Aceton versetzt, das 6,74 g (12,8
mMol) D,L-Allyl-7-N-allyloxycarbonyl-(3-benzothienyl)gly-
cylamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (von Beispiel 11)
30 enthält. Das kalte Reaktionsgemisch wird 10 Minuten ge-
rührt und dann in einem Anteil mit 7,36 ml (28,2 mMol)
Tributylzinnhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird
eine Stunde bei 0°C bis 5°C gerührt, worauf man es durch
Zugabe von 5 ml 1n Chlorwasserstoffsäure verdünnt und wei-
tere 10 Minuten rührt. Das Reaktionsgemisch wird zu 25 ml
35 Wasser gegeben und zweimal mit je 50 ml n-Hexan gewaschen,
worauf man seinen pH mit 1n Natriumhydroxid auf 4,5 ein-
stellt. Das durch Einengung der Lösung unter Verdampfung

1 des organischen Lösungsmittels ausgefallene Produkt wird
durch Filtration gesammelt und lyophilisiert, wodurch man
4,12 g (Ausbeute = 80 %) D,L-7-(3-Benzothienyl)glycylami-
do-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure erhält. Eine Probe des
5 so gebildeten Produkts (3,625 g) wird durch Hochdruckflüs-
sigkeitschromatographie weiter gereinigt, wodurch man zu
522,5 mg des L-Isomeren und 1,075 g D-7-(3-Benzothienyl)-
glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure gelangt.

10 Analyse für $C_{18}H_{17}N_3O_4S_2$

Berechnet: C 53,58 H 4,25 N 10,41

Gefunden: C 53,94 H 4,22 N 10,62

B e i s p i e l 13

15

7- α -Methoxyimino- α -(6-fluor-3-benzothienyl)acetamido/-3-
methyl-3-cephem-4-carbonsäure

Eine Lösung von 2,70 g (10,7 mMol) α -Methoxy- α -(6-fluor-3-
20 benzothienyl)essigsäure (aus der Herstellung 1) in 60 ml
Benzol, die 2,8 ml Oxalylchlorid und vier Tropfen N,N-Di-
methylformamid enthält, wird 2 Stunden unter Stickstoff
bei 25°C gerührt. Sodann wird das Lösungsmittel durch Ver-
dampfung unter verringertem Druck entfernt, wodurch man
25 α -Methoxy- α -(6-fluor-3-benzothienyl)acetylchlorid erhält.
Das Säurechlorid wird in 60 ml Aceton gelöst und tropfen-
weise während 5 Minuten unter Rühren zu einer kalten (5°C)
Lösung von 2,41 g (11,3 mMol) 7-Amino-3-methyl-3-cephem-4-
carbonsäure in 60 ml Aceton und 120 ml Wasser gegeben, die
30 2,84 g (33,8 mMol) Natriumbicarbonat enthält. Das Reak-
tionsgemisch wird 2 Stunden bei 5°C gerührt, worauf man es
auf 25°C erwärmt und weitere 2 Stunden rührt. Das Reak-
tionsgemisch wird mit 1n Chlorwasserstoffsäure auf pH 7,5
verdünnt und 12 Stunden bei 0°C stengelassen. Das Ace-
35 ton wird vom Reaktionsgemisch durch Verdampfung entfernt,
worauf man das wäßrige Gemisch mit 1n Chlorwasserstoffsäu-
re auf pH 2 ansäuert und die wäßrige saure Schicht mehr-
mals mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrak-

1 te werden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen und ge-
trocknet, worauf man das Lösungsmittel durch Verdampfung un-
ter verringertem Druck entfernt und so zu 5,02 g (100 %) 7- α -Methoxyimino- α -(6-fluor-3-benzothienyl)acetamido/-3-
5 methyl-3-cephem-4-carbonsäure gelangt.

NMR-Spektrum (CDCl_3): $\delta = 2,24$ (s, 3H), 4,04 und 4,15 (zwei
Singulets, 3H), 5,08 und 5,11 (zwei dd, 1H).

10 IR-Spektrum (CHCl_3): 1774 cm^{-1} β -Lactam.

B e i s p i e l e 14 bis 16

15 Unter Befolgung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 13
werden folgende Verbindungen hergestellt:

7- α -Methoxyimino- α -(7-fluor-3-benzothienyl)acetamido/-3-
methyl-3-cephem-4-carbonsäure

20 IR-Spektrum (CHCl_3): 1782 cm^{-1} β -Lactam.

7- α -Methoxyimino- α -(4-fluor-3-benzothienyl)acetamido/-3-
methyl-3-cephem-4-carbonsäure

25 Analyse für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{F}$

Berechnet: C 50,77 H 3,59 N 9,35 F 4,23

Gefunden: C 50,93 H 3,75 N 9,07 F 4,44

30 NMR-Spektrum (CDCl_3): $\delta = 2,22$ (s, 3H), 4,04 (s, 3H),
5,09 (d, 1H), 5,9 (dd, 1H), 6,98 bis 7,63 (m, 6H).

7- α -Methoxyimino- α -(5-fluor-3-benzothienyl)acetamido/-3-
methyl-3-cephem-4-carbonsäure

35 IR-Spektrum (CHCl_3): 1778 cm^{-1} β -Lactam.

NMR-Spektrum (CDCl_3): $\delta = 2,23$ (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 5,1

1 und 5,13 (zwei dd, 1H), 5,9 und 5,94 (zwei dd, 1H).

B e i s p i e l 17

5 D-7-(6-Fluor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure

Eine kalte (5°C) Lösung von 5,01 g (11,1 mMol) 7- α -Methoxyimino- α -(6-fluor-3-benzothienyl)acetamido/-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure in 50 ml Methanol, die 25 ml Wasser und 50 ml Ameisensäure enthält, wird unter Rühren teilweise während 25 Minuten mit 2,70 g (41,3 mMol) Zinkstaub versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch weitere 2 Stunden gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird durch Verdampfung des Lösungsmittels unter verringertem Druck eingeengt, wodurch sich eine gelbe gummiartige Masse ergibt. Die gummiartige Masse wird mit Diethylether behandelt, wodurch man nach Trocknung unter Vakuum 5,36 g D,L-7-(6-Fluor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure erhält. 1 g des Produkts wird durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie über Siliciumdioxidgel unter Elution mit einem Gradienten aus Acetonitril und Essigsäure gereinigt, wodurch man zu 149 mg L, 60 mg D,L und 318 mg D-7-(6-Fluor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure gelangt.

Analyse für das D-Isomere für $C_{18}H_{16}N_3O_4S_2F$

Berechnet: C 51,30 H 3,83 N 9,97 F 4,51

Gefunden: C 49,27 H 3,97 N 9,14 F 4,48

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 1763 cm^{-1} β -Lactam.

B e i s p i e l e 18 bis 21

35 Nach dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 17 werden folgende Verbindungen hergestellt:

1 D-7-(5-Fluor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-
4-carbonsäure

5 IR-Spektrum (CHCl₃): 1761 cm⁻¹ β-Lactam

NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ = 2,01 (s, 3H), 3,35 (dd, 2H),
2,8 bis 4,2 (breit, 3H), 5,0 (s, 2H), 5,62 (d, 1H), 7,23
(m, 1H), 7,75 bis 8,10 (m, 3H), 9,2 (breit, 1H).

10 D-7-(4-Fluor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-
4-carbonsäure

15 NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ = 1,99 (s, 3H), 2,9 bis 4,0 (breit
m, 5H), 5,01 (s, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 7,05 bis
7,90 (m, 4H), 8,91 (breit, 1H).

D-7-(7-Fluor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-
4-carbonsäure

20 NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ = 1,99 (s, 3H), 5,0 (m, 2H), 5,65
(d, 1H), 7,2 bis 7,95 (m, 4H).

L-7-(7-Fluor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-
4-carbonsäure

25

IR-Spektrum (CHCl₃): 1761 cm⁻¹ β-Lactam

Analyse für C₁₈H₁₆N₃FO₄S₂

Berechnet: C 51,30 H 3,83 N 9,97 F 4,51

30 Gefunden: C 49,79 H 3,71 N 9,64 F 4,21

B e i s p i e l 22

35 7-α-Methoxyimino-α-(6-methoxy-3-benzothienyl)/acetamido-3-
methyl-3-cephem-4-carbonsäure

Eine Lösung von 610 mg (3,7 mMol) α-Methoxyimino-α-(6-meth-

1 oxy-3-benzothienyl)essigsäure (von der Herstellung 8) in
50 ml Benzol, die 1,1 ml (12,6 mMol) Oxalylchlorid und
zwei Tropfen N,N-Dimethylformamid enthält, wird eine Stun-
de bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird
5 durch Verdampfung unter verringertem Druck entfernt, wo-
durch man zu α -Methoxyimino- α -(6-methoxy-3-benzothienyl)-
acetylchlorid als Öl gelangt.

Das gebildete Produkt wird in 40 ml Aceton gelöst und die
10 Lösung wird während 30 Minuten tropfenweise unter Rühren
zu einer kalten (10°C) Lösung von 830 mg (3,85 mMol) 7-Ami-
no-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure in 40 ml Aceton und
75 ml Wasser gegeben, die 932 mg (11,1 mMol) Natriumbicar-
bonat enthält. Das Reaktionsgemisch wird nach beendeter
15 Zugabe auf 25°C erwärmt und weitere 90 Minuten gerührt.
Sodann wird das organische Lösungsmittel durch Verdamp-
fung entfernt, worauf man das wäßrige Gemisch mit Ethyl-
acetat überschichtet und mit 1n Chlorwasserstoffsäure auf
pH 2,5 ansäuert. Die organische Schicht wird abgetrennt,
20 mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch Verdampfung zur
Trockne eingengt, wodurch man zu 856 mg 7- α -Methoxyimino-
 α -(6-methoxy-3-benzothienyl)acetamido/-3-methyl-3-cephem-4-
carbonsäure gelangt.

25 Analyse für $C_{20}H_{19}N_3O_6S_2$

Berechnet: C 52,06 H 4,12 N 9,11

Gefunden: C 51,79 H 4,14 N 8,77

30 NMR-Spektrum (DMSO- d_6): δ = 2,02 (s, 3H), 3,34, 3,54 (AB,
J=18,03 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,13 (d, J=
4,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, J=4,4 Hz, 7,9 Hz, 1H), 7,05 (dd,
J=2,4 Hz, 8,79 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,65 (s,
1H), 8,41 (d, J=8,79 Hz, 1H), 9,73 (d, J=7,9 Hz, 1H).

35

1 B e i s p i e l 23

D-7-(6-Methoxy-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-ce-
phem-4-carbonsäure

5

Eine kalte Lösung (5°C) von 309 mg (0,67 mMol) 7-
/ α -Methoxyimino- α -(6-methoxy-3-benzothienyl)acetamido/-3-
methyl-3-cephem-4-carbonsäure (von Beispiel 22) in 0,5 ml
N,N-Dimethylformamid und 10 ml Ameisensäure wird unter Rüh-
10 ren in einem Anteil mit 170 mg (2,6 mMol) Zinkstaub ver-
setzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde gerührt und
dann durch Celite als Filterhilfe filtriert. Der Filter-
kuchen wird zweimal mit je 10 ml Methanol, einmal mit 10
ml Wasser und erneut mit 10 ml Methanol gewaschen. Das
15 Filtrat wird dann durch Verdampfung des Lösungsmittels
unter verringertem Druck eingeeengt, worauf man das Pro-
dukt mit 25 ml Diethylether behandelt und dann in 20 ml
Wasser suspendiert und lyophilisiert, wodurch man zu 290
mg D,L-7-(6-Methoxy-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-
20 3-cephem-4-carbonsäure gelangt. Dieses Produkt wird zur
Auftrennung der Isomeren durch Hochdruckflüssigkeitschro-
matographie gereinigt, wodurch man 42,4 mg D-7-(6-Methoxy-
3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäu-
re erhält.

25

NMR-Spektrum (D₂O): δ = 1,82 (s, 3H), 2,97, 3,40 (AB, J=
17,9 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 5,00 (d, J=4,3 Hz, 1H), 5,62 (s,
1H), 5,70 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,16 bis 7,84 (m, 4H).

30 B e i s p i e l e 24 bis 29

Unter Befolgung der oben angegebenen allgemeinen Verfahren
werden folgende Benzothienylglycylcephalosporine herge-
stellt:

35

7-(5-Chlor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-
4-carbonsäure,

- 1 7-(6-Chlor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-
carbonsäure,
7-(4,7-Dichlor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-ce-
phem-4-carbonsäure,
5 7-(5-Methoxy-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-
4-carbonsäure,
7-(6-Hydroxy-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-
4-carbonsäure,
7-(6-Methylsulfonylamino-3-benzothienyl)glycylamido-3-me-
10 thyl-3-cephem-4-carbonsäure.

B e i s p i e l 30

15 D-7-(3-Benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-car-
bonsäure

Man überführt D-(3-Benzothienyl)glycin (1,035 g (5 mMol)
von der Herstellung 6) zu D-N-t-Butoxycarbonyl-3-benzo-
thienylglycin durch Umsetzung mit 1,2 ml (5,2 mMol) Di-t-
20 butyldicarbonat in 25 ml Tetrahydrofuran und 25 ml Wasser
(Ausbeute = 98 %, 1,508 g). Unter Befolgung des Verfahrens
von Beispiel 3 setzt man 1,38 g (4,5 mMol) D-N-t-Butoxy-
carbonyl-(3-benzothienyl)glycin mit 1,73 g (4,0 mMol) p-
Nitrobenzyl-7-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat in Ge-
25 genwart von 1,17 g (4,7 mMol) EEDQ um, wodurch man 2,673 g
(Ausbeute = 93 %) p-Nitrobenzyl-D-7-/N-t-butoxycarbonyl-
(3-benzothienyl)glycylamido/-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat
erhält.

30 Eine Lösung von 2,55 g (4 mMol) der so gebildeten Verbin-
dung in 180 mg Acetonitril wird unter Rühren in einem An-
teil mit 20 ml Acetonitril versetzt, das 1,67 g (8,8 mMol)
p-Toluolsulfonsäure enthält. Das Reaktionsgemisch wird 3
Stunden bei 24°C gerührt. Der gebildete Niederschlag wird
35 durch Filtration gesammelt (1,688 g), worauf man das Fil-
trat auf 25 ml einengt und das Konzentrat dann 48 Stunden
bei 0°C kühlt. Durch Filtration erhält man einen weiteren

1 Niederschlag (0,576 g). Die gesammelten Feststoffe werden
vereinigt, wodurch man zu 2,26 g (Ausbeute = 78 %) p-Ni-
trobenzyl-D-7-(3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-
5 4-carboxylat-p-toluolsulfonat-monohydrat gelangt. Das Pro-
dukt ist aufgrund einer NMR-Analyse praktisch 100 % reines
D-Isomeres.

10 NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ = 1,97 (s, 3H), 2,28 (s, 3H),
3,30, 3,52 (AB, J=19,3 Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 5,05 (d, J=
4,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,46 (br s, 1H), 5,79 (dd, J=
4,5 Hz, 8,1 Hz, 1H), 7,1 bis 8,3 (m, 9H), 8,7 (br s, 3H),
9,58 (d, J=8,1 Hz, 1H).

15 Ein Gemisch von 2,20 g (3,03 mMol) des obigen Tosylatsal-
zes in 250 ml Dichlormethan und 200 ml 5 %-igem wässrigem
Natriumbicarbonat wird 5 Minuten gerührt. Die organische
Schicht wird abgetrennt, getrocknet und durch Verdampfung
unter verringertem Druck vom Lösungsmittel befreit, wodurch
20 man 1,607 g (Ausbeute = 98,5 %) p-Nitrobenzyl-D-7-(3-benzo-
thienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat erhält.
Das Produkt wird in 100 ml Methanol und 21 ml Ethanol ge-
löst und dann in Gegenwart von 2,2 g 5 %-igem Palladium-auf-
Kohle bei Raumtemperatur 3 Stunden unter einem Wasserstoff-
druck von etwa 4,2 bar hydriert. Das Reaktionsgemisch wird
25 zur Entfernung des Katalysators filtriert, und der Kataly-
sator wird zuerst mit 10 ml Methanol, das 10 ml Wasser ent-
hält, und dann dreimal mit je 10 ml Methanol gewaschen.
Das Filtrat wird auf ein Volumen von etwa 20 ml eingeeengt,
worauf man mit 10 ml Wasser verdünnt und mit 40 ml Ethyl-
30 acetat überschichtet. Der pH wird durch Zusatz von 1n
Chlorwasserstoffsäure auf 7,0 eingestellt, und die wässrige
Schicht wird abgetrennt und auf pH 4,6 angesäuert. Die Lö-
sung wird 12 Stunden bei 5°C stehengelassen, worauf man
den gebildeten weißen Niederschlag durch Filtration sam-
35 melt und an der Luft trocknet. Auf diese Weise gelangt man
zu 875 mg (Ausbeute = 73 %) D-(3-Benzothienyl)glycylamido-
3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure. Eine Hochleistungsflüs-

1 sigkeitschromatographie ergibt, daß das Produkt 100 % reines D-Isomeres ist.

Analyse für $C_{18}H_{17}N_3O_4S_2$

5 Berechnet: C 53,58 H 4,25 N 10,41
Gefunden: C 53,20 H 4,44 N 9,88

10 NMR-Spektrum (D_2O/DCI): $\delta = 2,01$ (s, 3H), 3,09, 3,33 (AB, $J=18,1$ Hz, 2H), 5,01 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,5 bis 8,0 (m, 5H).

Beispiel 31

15 Eine Suspension von 717 mg (1,0 mmol) p-Nitrobenzyl-D,L-7-
/N-p-nitrobenzyloxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycylamido/-
3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (von Beispiel 2) in 10 ml
Ethanol und 100 ml Tetrahydrofuran, die 1,0 g 5 %-iges
Palladium-auf-Kohle und 4,0 ml 1n Chlorwasserstoffsäure
20 enthält, wird 3 Stunden bei 24°C unter einem Wasserstoff-
druck von etwa 4,2 bar gerührt. Das Reaktionsgemisch wird
filtriert, und das Filtrat wird mit Wasser verdünnt, wor-
auf man das Ganze auf etwa 20 ml einengt, dreimal mit je
30 ml Ethylacetat wäscht und dann durch Zusatz von 1n
25 Chlorwasserstoffsäure auf pH 4,3 ansäuert. Durch Lyophil-
sierung des sauren Reaktionsgemisches gelangt man zu D,L-
7-(3-Benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbon-
säure (Ausbeute = 15 %). Ein NMR-Spektrum (D_2O/DCI) ergibt,
daß das Produkt aus etwa 60 % D- und 40 % L-Isomerem be-
steht.

30

Beispiel 32

Auftrennung der D- und L-Isomeren durch Chromatographie

35 2 g p-Nitrobenzyl-D,L-7-
/N-p-nitrobenzyloxycarbonyl-(3-
benzothienyl)glycylamido/-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat
von Beispiel 2 werden in 500 ml Dichlormethan gelöst und

1 mit 15 g Siliciumdioxidgel 60 aufgeschlämmt. Das Lösungs-
mittel wird entfernt, und das Gemisch wird auf eine 8 x
15 cm messende und mit 300 g Siliciumdioxidgel 60 in Toluol
5 gepackte Säule gegeben. Die Säule wird mit einem Gradienten
von 2 l 5 %-igem Ethylacetat in Toluol (Vol/Vol) bis zu 2 l
20 %-igem Ethylacetat in Toluol und schließlich mit 4 l
25 %-igem Ethylacetat in Toluol eluiert. Alle 2 Minuten
werden 25 ml-Fractionen gesammelt. Durch NMR-Analyse und
10 dünnschichtchromatographische Analyse ergibt sich, daß die
Fraktionen 198 bis 209 p-Nitrobenzyl-D-7-/N-p-nitrobenzyl-
oxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycylamido/-3-methyl-3-cephem-
4-carboxylat (347 mg, Ausbeute = 35 %) enthalten. Die Frak-
tionen 210 bis 245 enthalten 1,163 g des D,L-Gemisches.
Die Fraktionen 246 bis 276 enthalten 158 mg des L-Isomeren.

15 Der Versuch wird unter Verwendung einer Säule wiederholt,
die mit 350 g Siliciumdioxidgel 60 gepackt ist, wobei man
mit einem Gradienten von 2 l 10 %-igem (Vol/Vol) Ethylace-
tat in Toluol bis zu 2 l 20 %-igem Ethylacetat in Toluol
20 und schließlich mit 4 l 20 %-igem Ethylacetat in Toluol
eluiert. Die Fraktionen 201 bis 226 werden vereinigt und
zur Trockne eingengt, wodurch man 492 mg (Ausbeute = 49 %)
p-Nitrobenzyl-D-7-/N-p-nitrobenzyloxycarbonyl-(3-benzo-
thienyl)glycylamido/-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat erhält.

25
B e i s p i e l 33

D-7-(3-Benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbon-
säure

30 Eine Lösung von 772 mg (1,07 mMol) p-Nitrobenzyl-D-7-/N-
p-nitrobenzyloxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycylamido/-3-
methyl-3-cephem-4-carboxylat (von Beispiel 32) in 90 ml
Tetrahydrofuran und 12 ml Ethanol, die 4,5 ml 1n Chlorwas-
35 serstoffsäure und 1,2 g 5 %-iges Palladium-auf-Kohle ent-
hält, wird 3 Stunden bei 25°C unter einem Wasserstoffdruck
von etwa 4,2 bar gerührt. Das Reaktionsgemisch wird fil-
triert, und das Filtrat wird eingengt, mit Wasser ver-

1 dünnt und dann lyophilisiert, wodurch man 273 mg D-7-(3-
Benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure
erhält. Das NMR-Spektrum ist mit dem in Beispiel 8 ange-
gebenen Spektrum identisch.

5

B e i s p i e l 34

p-Nitrobenzyl-D-7-/N-t-butoxycarbonyl-(3-benzothienyl)gly-
cylamido/-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylat

10

Eine Lösung von 451 mg (1,25 mMol) p-Nitrobenzyl-7-amino-
3-vinyl-3-cephem-4-carboxylat (hergestellt wie in US-PS
3 994 884 beschrieben) in 10 ml Tetrahydrofuran, die
415 mg (1,35 mMol) D-N-t-Butoxycarbonyl-(3-benzothienyl)-
glycin und 358 mg (1,45 mMol) N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-
1,2-dihydrochinolin enthält, wird 16 Stunden bei 25°C ge-
rührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeeengt,
worauf man das zurückbleibende Öl in 50 ml Ethylacetat
und 50 ml 10 %-igem wässrigem Natriumbicarbonat löst. Die
organische Schicht wird abgetrennt, worauf man sie einmal
mit 10 ml gesättigtem Natriumbicarbonat, einmal mit Wasser,
zweimal mit je 10 ml in Chlorwasserstoffsäure, erneut mit
Wasser und schließlich mit 10 ml Kochsalzlösung wäscht.
Die Lösung wird getrocknet, und das Lösungsmittel wird
durch Verdampfung entfernt, wodurch man zu 700 mg (Aus-
beut = 86 %) p-Nitrobenzyl-D-7-/N-t-butoxycarbonyl-(3-
benzothienyl)glycylamido/-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylat
gelangt.

30 Analyse für $C_{31}H_{30}N_4O_8S_2$

Berechnet: C 57,22 H 4,65 N 8,61

Gefunden: C 57,52 H 4,78 N 8,55

35

1 B e i s p i e l 35

D-7-(3-Benzothienylglycylamido)-3-vinyl-3-cephem-4-carbon-
säure

5

Eine Lösung von 460 mg (0,7 mMol) p-Nitrobenzyl-D-7-N-t-
butoxycarbonyl-(3-benzothienyl)glycylamido/-3-vinyl-3-ce-
phem-4-carboxylat in 2,5 ml Wasser und 20 ml Methanol, die
5 ml 98 %-ige Ameisensäure enthält, wird in einem Anteil
10 unter Rühren mit 300 mg Zinkstaub versetzt. Das Reaktions-
gemisch wird 30 Minuten beschallt und filtriert. Das Fil-
trat wird mit 5 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 20
ml Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt,
mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und
15 durch Verdampfung vom Lösungsmittel befreit, wodurch man
540 mg eines rötlichen Feststoffs erhält. Der Feststoff
wird in 20 ml Dichlormethan gelöst, und die Lösung wird
12 Stunden bei 25°C stengelassen. Das Gemisch wird fil-
triert, und das Filtrat wird zur Trockne eingengt, wo-
20 durch man 320 mg 7-D-N-t-Butoxycarbonyl-(3-benzothienyl)-
glycylamido/-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure erhält.

NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ = 1,38 (s, 9H), 3,2 bis 4,2 (m,
2H), 5,0 bis 5,9 (m, 5H), 6,6 bis 7,1 (m, 1H), 7,2 bis
25 8,1 (m, 5H), 9,25 (d, 1H).

Das obige Produkt wird in 10 ml Dichlormethan gelöst, das
1 ml Trifluoressigsäure enthält. Das Reaktionsgemisch wird
2 Stunden bei 25°C gerührt und dann zur Trockne eingengt,
30 wodurch man zu 330 mg eines orangen Schaums gelangt. Der
Schaum wird in 10 ml Acetonitril gelöst, und die Lösung
wird durch tropfenweisen Zusatz von Diisopropylether ver-
dünnt. Der gebildete Niederschlag wird durch Filtration
gesammelt und an der Luft getrocknet, wodurch man 190 mg
35 D-7-(3-Benzothienylglycylamido)-3-vinyl-3-cephem-4-carbon-
säure-trifluoracetat erhält.

1 UV-Spektrum (EtOH): $\lambda_{\max} = 225$, $\epsilon = 28000$

IR-Spektrum (KBr): 1769 cm^{-1} β -Lactam

5 Analyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2\text{F}_3$

Berechnet: C 47,63 H 3,43 N 7,94 F 10,76

Gefunden: C 47,86 H 3,51 N 8,18 F 10,53

B e i s p i e l 36

10

D-7-(4-Chlor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure

15

Man setzt α -Methoxyimino- α -(4-chlor-3-benzothienyl)essigsäure mit Oxalylchlorid und N,N-Dimethylformamid in Benzol unter Bildung von α -Methoxyimino- α -(4-chlor-3-benzothienyl)acetylchlorid um. Eine Lösung von 1,47 g (5,45 mMol) dieses Säurechlorids in 30 ml Aceton gibt man tropfenweise während 10 Minuten unter Rühren zu einer kalten (5°C) Lösung von 1,22 g (5,7 mMol) 7-Amino-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure in 30 ml Wasser und 30 ml Aceton, die 1,37 g (16,35 mMol) Natriumbicarbonat enthält. Das Reaktionsgemisch wird nach beendeter Zugabe 30 Minuten bei 0°C bis 5°C gerührt, worauf man es auf 20°C erwärmt und weitere 25 2 Stunden rührt. Das Reaktionsgemisch wird auf ein Volumen von etwa 30 ml eingengt, mit 20 ml Wasser verdünnt und mehrmals mit Ethylacetat gewaschen. Das wäßrige Gemisch wird mit 50 ml frischem Ethylacetat überschichtet und durch Zusatz von In Chlorwasserstoffsäure auf pH 2,5 angesäuert. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit frischem Wasser und mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und unter Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, wodurch man zu 2,1 g (Ausbeute = 83 %) 7- α -Methoxyimino- α -(4-chlor-3-benzothienyl)acetamido/-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure gelangt. 35

35

NMR-Spektrum (DMSO-d_6): $\delta = 2,03$ (s, 3H), 3,51 (breites s,

1 2H), 3,98 und 4,10 (zwei Singulets, 3H), 5,11 (d, 1H),
5,68 (dd, 1H), 7,3 bis 8,1 (m, 4H), 8,78 und 8,95 (zwei d,
1H).

5 Eine kalte (5°C) Lösung von 2,02 g (4,33 mMol) des obigen
Methoxims in 21,5 ml Methanol, 21,5 ml Ameisensäure und
13,5 ml Wasser wird unter Rühren anteilweise während 30 Mi-
nuten mit 1,05 g (16 mMol) Zinkstaub versetzt. Das Reak-
tionsgemisch wird 30 Minuten bei 5°C gerührt, worauf man
10 es auf 25°C erwärmt und weitere 5 Stunden rührt. Das Reak-
tionsgemisch wird 16 Stunden bei 0°C stengelassen und
dann filtriert. Die Lösungsmittel werden vom Filtrat ent-
fernt, wodurch man zu 1,79 g (Ausbeute = 95 %) eines wei-
ßen Pulvers gelangt, das als D,L-7-(4-Chlor-3-benzo-
15 thienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure iden-
tifiziert wird. Durch Hochleistungsflüssigkeitschromato-
graphie unter Verwendung eines Trägers aus einem C₁₈-Um-
kehrphasen-Siliciumdioxidgel und Elution mit 2 % Essig-
säure und einem Gradienten von 5 % bis 25 % (Vol/Vol) Ace-
20 tonitril-Wasser unter anschließender Einengung und Lyophi-
lisierung der geeigneten Fraktionen gelangt man zu folgen-
dem:

Beispiel 36A: 169 mg L-7-(4-Chlor-3-benzothienyl)glycyl-
25 amido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure und

Beispiel 36B: 190 mg D-7-(4-Chlor-3-benzothienyl)glycyl-
amido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure.

30 NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ = 2,01 (s, 3H), 3,1 bis 3,7 (m,
2H), 4,7 bis 5,9 (m, 7H), 7,3 bis 8,1 (m, 4H).

B e i s p i e l 37

35 Unter Befolgung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 36
überführt man 2,8 g (10,39 mMol) α-Methoxyimino-α-(6-chlor-
3-benzothienyl)essigsäure in das Säurechlorid und setzt
dieses mit 2,33 g (10,91 mMol) 7-Amino-3-methyl-3-cephem-

1 4-carbonsäure um, wodurch man zu 385 g (Ausbeute = 80 %) 7- α -Methoxyimino- α -(6-chlor-3-benzothienyl)acetamido/-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure gelangt.

5 NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 2,02 und 2,21 (zwei s, 3H), 3,1 bis 3,85 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 5,06 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 7,2 bis 7,8 (m, 4H), 8,3 bis 8,7 (m, 2H).

Durch Reduktion von 3,83 g (8,2 mMol) des bei obiger Um-
10 setzung erhaltenen Methoxims mit 3,04 g Zinkstaub in wäß-
riger Ameisensäure und Methanol erhält man nach entspre-
chender Isolierung 4,6 g eines weißen Pulvers. Dieses Pro-
dukt wird über eine mit C₁₈-Umkehrphasensiliciumdioxidgel
gefüllte Säule chromatographiert. Durch Hochleistungsflüs-
15 sigkeitschromatographie ergibt sich folgendes:

Beispiel 37A: 80 mg L-7-(6-Chlor-3-benzothienyl)glycylami-
do-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure

20 Beispiel 37B: 49 mg D-7-(6-Chlor-3-benzothienyl)glycylami-
do-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure.

NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ = 1,95 (s, 3H), 3,05 bis 3,65
(m, 2H), 4,5 bis 6,0 (m, 6H), 7,3 bis 8,2 (m, 4H).

25

B e i s p i e l 38

7-(5-Chlor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-
4-carbonsäure

30

Man setzt Chloraceton mit 4-Chlorthiophenol zu (4-Chlor-
phenyl)thiomethylmethylketon um und cyclisiert diese Ver-
bindung durch Umsetzung mit Polyphosphorsäure unter Bil-
dung von 5-Chlor-3-methylbenzothiophen. Diese Verbindung
35 wird durch photochemische Umsetzung mit N-Bromsuccinimid
unter Bildung von 5-Chlor-3-brommethylbenzothiophen bro-
miert, das man durch Umsetzung mit Natriumcyanid in 5-
Chlor-3-cyanomethylbenzothiophen überführt. Durch Hydroly-

1 se und Veresterung dieser Verbindung erhält man Methyl- α -
(5-Chlor-3-benzothienyl)acetat. Der Ester wird mit Natrium-
methoxid und n-Butylnitrit umgesetzt, wodurch man zu
Methyl- α -hydroxyimino- α -(5-chlor-3-benzothienyl)acetat ge-
5 langt. Durch Reduktion dieses Oxims durch Umsetzung mit
Zink und Ameisensäure und anschließende Umsetzung mit Di-
t-butylcarbonat erhält man N-t-Butoxycarbonyl-(5-chlor-3-
benzothienyl)glycin.

10 NMR-Spektrum (CDCl_3): $\delta = 1,1$ bis $1,5$ (breites s, 9H),
5,4 bis 5,7 (breites s, 1H), 7,2 bis 8,0 (m, 4H).

Eine Lösung von 766 mg (2,2 mMol) N-t-Butoxycarbonyl-(5-
chlor-3-benzothienyl)glycin und 844 mg (2,4 mMol) p-Nitro-
15 benzyl-7-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat in 380 ml
Acetonitril, die 544 mg (2,2 mMol) N-Ethoxycarbonyl-2-
ethoxy-1,2-dihydrochinolin enthält, wird eine Stunde bei
0°C und zwei Stunden bei 25°C gerührt. Das Reaktionsge-
misch wird durch Verdampfung des Lösungsmittels zur Trockne
20 eingeengt, und das Produkt wird in 200 ml Ethylacetat ge-
löst. Die organische Lösung wird mit 1n Chlorwasserstoff-
säure, mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und mit
Wasser gewaschen. Die Lösung wird getrocknet, und das Lö-
sungsmittel wird durch Verdampfung unter verringertem
25 Druck entfernt, wodurch man 1,28 g (Ausbeute = 87 %) p-Ni-
trobenzyl-D,L-7-N-t-butoxycarbonyl-(5-chlor-3-benzo-
thienyl)glycylamido/-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat er-
hält.

30 NMR-Spektrum (CDCl_3): $\delta = 1,48$ (s, 9H), 2,13 und 2,19
(zwei s, 3H), 3,1 bis 3,5 (m, 2H), 4,9 und 5,01 (zwei Sät-
ze an Dupletts, 1H), 5,3 (breites s, 2H), 5,5 bis 5,9 (m,
3H), 6,9 bis 8,3 (m, 9H).

35 Eine Suspension von 1,8 g 5 %-igem Palladium-auf-Kohle in
30 ml Methanol und 10 ml Ethanol wird 30 Minuten bei 25°C
unter einem Wasserstoffdruck von etwa 3,9 bar geschüttelt.

1 Eine Lösung von 1,28 g der obigen Verbindung in 100 ml Tetrahydrofuran wird zu obigem Reaktionsgemisch gegeben, und
das Gemisch wird 45 Minuten bei 25°C unter einem Wasserstoffdruck von etwa 4 bar geschüttelt. Das Reaktionsgemisch
5 wird filtriert, und das Lösungsmittel wird vom Filtrat entfernt. Das Produkt wird in 50 ml Diethylether und 50 ml Wasser gelöst. Das Gemisch wird auf pH 7,7 alkalisch gestellt, und die organische Schicht wird abgetrennt. Die wäßrige Schicht wird mit frischem Diethylether gewaschen
10 und dann durch Zusatz von 1n Chlorwasserstoffsäure auf pH 2,0 angesäuert. Die wäßrige Schicht wird dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert, und die Extrakte werden vereinigt, getrocknet und zur Trockne eingeengt, wodurch man 700 mg (Ausbeute = 70 %) D,L-7-N-t-Butoxycarbonyl-(5-chlor-3-benzothienyl)glycylamido/-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure erhält.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9H), 2,09 und 2,12 (zwei s, 3H), 3,1 bis 3,5 (m, 2H), 4,8 bis 5,3 (m, 1H), 5,4 bis
20 6,1 (m, 3H), 7,0 bis 8,4 (m, 7H).

Eine Lösung von 700 mg der obigen Verbindung in 8 ml Trifluoressigsäure wird 5 Minuten bei 25°C gerührt. Die Lösung wird zu 20 ml Wasser gegeben, und der pH wird durch
25 Zusatz von 1n Natriumhydroxid auf 6 eingestellt. Der gebildete Niederschlag wird durch Filtration gesammelt und an der Luft getrocknet, wodurch man zu D,L-7-(5-Chlor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure gelangt. Die Isomeren werden durch Chromatographie über
30 eine mit C₁₈-Umkehrphasen-Siliciumdioxidgel gefüllte Säule aufgetrennt, die man mit einem Gradienten von 1 % Essigsäure, 0 % bis 30 % Acetonitril und 99 % bis 69 % Wasser eluiert. Die geeigneten Fraktionen werden vereinigt, durch Verdampfung von Lösungsmitteln auf ein geringeres Volumen
35 eingeengt und lyophilisiert, wodurch man zu folgendem gelangt:

1 Beispiel 38A: L-7-(5-Chlor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure und

5 Beispiel 38B: D-7-(5-Chlor-3-benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure.

NMR-Spektrum (DMSO- d_6): δ = 1,92 (s, 3H), 3,06 bis 3,58 (q, 2H), 4,8 bis 5,0 (breites d, 2H), 5,57 (d, 1H), 7,2 bis 8,1 (m, 5H).

10

Die erfindungsgemäßen Benzothienylglycylcephalosporine sind wertvolle antibiotische Substanzen oder Zwischenprodukte hierfür. Die Verbindungen sind besonders wirksam gegen eine breite Vielfalt grampositiver Bazillen, und sie eignen sich insbesondere zur Behandlung von Infektionen im oberen Atmungstrakt und ähnlichen Krankheiten, die von H. influenza, S. aureus, S. pyogenes und dergleichen hervorgerufen werden. Ferner sind die Verbindungen auch zur Behandlung von Krankheiten wirksam, die von anaeroben Kokken verursacht werden, wie Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus intermedius, Peptostreptococcus productus, Peptococcus osaccharolyticus, Peptococcus prevotii, Peptococcus anaerobius, Bacteroides fragilis, Propionibacterium acnes, Fusobacterium necrophorum und dergleichen.

25

Eine typische und bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung ist 7-(3-Benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure, nämlich die Verbindung von Beispiel 9. Die antibakterielle Wirksamkeit dieser Verbindung ist in vitro durch übliche Agar-Verdünnungsversuche gegenüber einer Reihe grampositiver und gramnegativer Mikroorganismen bestimmt worden. Die folgenden Tabellen zeigen typische minimale Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) in $\mu\text{g/ml}$ für mehrere erfindungsgemäße Verbindungen gegenüber den angegebenen Mikroorganismen. Zum Vergleich sind auch die MHK-Werte für mehrere bekannte Verbindungen erwähnt.

35

IABELLE I

Durch Agar-Verdünnung erhaltene MHK-Werte (µg/ml)

Organismus	Stamm	Ampi- cillin	Cepha- lexin	9	Verbindung von Beispiel					22
					17	18	19	20	21	
Staph. aureus	X1.1	0,25	4	1	1	4	0,5	32	1	
	V41	32	128	8	8	32	16	128	8	
	X400	128	128	64	64	128	128	128	64	
	S13E	64	128	8	8	32	8	128	8	
Staph. epi	EPI1	8	32	8	8	32	4	128	8	
	222	0,25	8	2	4	8	2	64	4	
Strep. A	C203	0,03	0,5	0,125	0,25	1	0,125	8	0,5	
Strep. PN	PARK	0,03	2	0,5	1	4	0,5	16	0,5	
Strep. D	X66	4	128	128	128	128	128	128	64	
	2041	2	128	64	128	128	128	128	64	
H. influ.	C.L.	0,5	8	2	4	16	4	64	8	
	76	16	8	0,5	1	4	0,5	8	2	
E. coli	N10	8	8	128	128	128	128	128	128	
	EC14	4	4	32	64	128	128	128	64	
	TEM	128	8	32	64	128	128	128	128	
Klebsiella	X26	16	4	2	4	16	4	64	1	
	KAE	128	128	128	128	128	128	128	128	
	X68	16	8	128	128	128	128	128	128	

TABELLE I (Fortsetzung)

Durch Agar-Verdünnung erhaltene MHK-Werte ($\mu\text{g/ml}$)

Organismus	Stamm	Ampi- cillin	Cepha- lexin	Verbindung von Beispiel						
				9	17	18	19	20	21	22
Staph. aureus	X1.1	0,25	4	2	64	16	16	1	8	1
	V41	32	128	16	128	128	64	8	32	4
	X400	128	128	32	128	128	128	16	64	8
	S13E	64	128	16	128	128	64	8	16	4
Staph. epi	EP11	8	32	8	128	128	64	4	16	4
	222	0,25	8	2	64	8	32	2	16	2
Strep. A	C203	0,03	0,5	0,125	16	8	4	0,5	1	0,25
Strep. PN	PARK	0,03	2	0,125	8	8	16	1	2	0,25
Strep. D	X66	4	128	64	128	128	128	128	64	64
	2041	2	128	32	128	128	128	32	64	32
H. influ.	C.L.	0,5	8	8	128	128	128	8	32	8
	76	16	8	1	4	16	2	1	2	0,5
E. coli	N10	8	8	128	128	128	128	128	64	64
	EC14	4	4	128	128	128	128	128	64	64
	TEM	128	8	128	128	128	128	128	64	64
Klebsiella	X26	16	4	8	128	128	64	4	16	2
	KAE	128	128	128	128	128	128	128	64	64
	X68	16	8	128	128	128	128	128	64	64

1
3
1

TABELLE II

MHK-Werte ($\mu\text{g/ml}$) gegenüber einem erweiterten Spektrum an Organismen

Verbindung von Beispiel

Organismus	Stamm	9	17	18	19	20	22
Staph. epi	EP11	8	4	8	32	16	16
	270	4	2	4	16	8	8
	219	1	0,5	1	4	2	2
	269	2	2	4	16	4	4
	285	2	1	2	8	4	4
	286	1	0,25	1	1	1	1
Staph. aureus	S224	1	1	1	4	2	2
	S225	1	1	1	4	2	2
	S226	2	1	2	4	2	2
	S227	1	1	2	4	2	2
	S228	1	0,5	1	4	2	2
	S229	2	1	2	8	2	2
	S230	1	1	1	4	2	4
	S231	1	0,5	1	2	1	2
	S234	2	1	2	4	2	2
	S237	1	1	2	4	2	2
	S238	2	1	2	8	4	4
	S239	2	1	2	8	2	2

TABELLE II (Fortsetzung)

MHK-Werte ($\mu\text{g/ml}$) gegenüber einem erweiterten Spektrum an Organismen

Organismus	Stamm	Verbindung von Beispiel					
		9	17	18	19	20	22
H. influenzae	C.L.	2	2	2	16	16	4
	76	1	1	1	4	1	1
	HES8	1	1	2	16	8	4
	STEL	64	64	64	64	64	64
	312	1	0,5	1	8	4	1
	R465	64	64	64	64	64	2
	1930	1	0,5	1	16	4	1
	4842	1	0,5	1	8	2	1
	1683	0,5	0,25	0,25	2	1	0,5
	M366	64	64	64	64	64	64
	N370	1	0,5	1	4	2	1
	M371	1	0,5	1	4	2	2
	105	1	0,5	1	4	2	2
	158	1	0,5	1	4	2	1
	164	1	0,5	1	4	2	1
	171	1	1	1	4	2	2
	169	1	1	1	4	4	2

TABELLE III

Suszeptibilität von anaeroben Bacteroides-Isolaten in Form von durch Agar-Verdünnung erhaltenen MHK-Werten ($\mu\text{g/ml}$), die 24 Stunden nach Inkubation ermittelt werden

Anaerobe Bakterien	Stamm	Moxalactam	Verbindung von Beispiel					
			9	17	18	19	20	
Bacteroides fragilis	1877	2	8	8	16	8	16	
	103	4	32	16	64	32	64	
	104	0,5	4	2	16	16	8	
	106	1	4	4	16	8	16	
	107	1	8	8	16	8	32	
	108	0,5	4	4	16	16	8	
	110	0,5	8	4	16	8	32	
	111	8	64	32	128	64	128	
	9	0,5	4	4	8	8	16	
Bacteroides corrodens	1874	8	32	64	32	64		
Bacteroides thetaiotaomicron	1438	2	4	8	16	16		
	1900A	64	16	32	32	32		

1 Die ausgezeichnete Wirksamkeit der Verbindungen gegenüber
anaeroben Bakterien und gegenüber *Haemophilus influenzae*
ist an erweiterten Versuchen unter Verwendung zusätzli-
cher Stämme von Mikroorganismen gezeigt worden. Die Verbin-
5 dung von Beispiel 9 ist mit bekannten Antibiotika vergli-
chen worden, und sie hat sich dabei als wesentlich stärker
wirksam erwiesen als die Vergleichsverbindungen. Die Ta-
belle IV zeigt gegenüber einer breiten Vielzahl von Stämmen
von *Bacteroides fragilis* und *Haemophilus influenzae* erhal-
10 tene typische MHK-Werte.

15

20

25

30

35

TABELLE IV

MHK-Werte ($\mu\text{g/ml}$) gegenüber einem erweiterten Spektrum von anaeroben Mikroorganismen und von Haemophilus influenzae

Mikroorganismus	Stamm	Cephalexin	Cefaclor	Verbindung A ¹	Verbindung B ²
Bacteroides fragilis	10817	16	64	0,5	4
	180-821	16	64	0,5	2
	10695	64	32	0,5	16
	107268	16	16	2	16
	107266	32	16	0,5	4
	10750	64	>64	8	64
	10774	>64	>64	1	64
	10837	16	>64	0,5	16
	10732	32	16	0,5	4
	10683	>64	16	0,5	16
	10668	>64	64	0,5	64
	108133	32	32	0,5	16
	Mittelwert	40	39	1,2	27
	Standard-abweichung	22	23	2,1	26
Geometrischer Mittelwert	34	32	0,7	15	

TABELLE IV (Fortsetzung)

Mikroorganismus	Stamm	Cephalexin	Cefaclor	Verbindung A ¹	Verbindung B ²
Haemophilus influenzae	101	8	2	1	2
	102	16	16	16	16
	103	16	2	0,5	2
	104	16	1	1	2
	105	4	1	0,5	2
	106	8	2	1	1
	107	8	2	1	4
	108	8	1	2	1
	109	16	2	1	1
	110	8	1	0,5	4
	111	16	1	0,5	1
	112	16	2	2	8
	113	8	2	0,5	2
	114	8	1	2	2
Mittelwert	22	3	2,1	3	
Standard-abweichung	42	4	3,9	4	
Geometrischer Mittelwert	12	2	1,1	2	
1	7-(3-Benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure				
2	7-(2-Benzothienyl)glycylamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure				

1 Die in obigen Tabellen enthaltenen Daten machen deutlich, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen über eine starke antibakterielle Wirksamkeit verfügen.

5 Zusätzlich zu dieser starken antibakteriellen Wirksamkeit gegenüber einer breiten Vielfalt von Mikroorganismen, insbesondere von grampositiven Organismen und anaeroben Bakterien, haben sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch als sehr vorteilhafte Pharmakokinetika bei Tieren erwiesen. Verabreicht man beispielsweise 7-(3-Benzothienylglycylamido)-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure an Ratten in einer intravenösen Dosis von 20 mg/kg, dann liegt die Plasmakonzentration nach einer Stunde bei 25,0 µg/ml, und nach 4 Stunden bei 10,5 µg/ml.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen verfügen ferner auch über eine gute Stabilität gegenüber β -Lactamasen. Die folgende Tabelle V zeigt die Ergebnisse vergleichender Untersuchungen an mehreren Cephalosporinen (niedrigere Zahlen bedeuten eine größere Stabilität gegenüber der angegebenen β -Lactamase).

TABELLE V

25 Stabilität gegenüber β -Lactamase

	O r g a n i s m u s				
	265A	PS185	TEM	1082E	1313G
Cefaclor	138	71	23	65	4605
30 Cephalexin	72	37	1	6	254
7-(3-Benzothienylglycylamido)-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure	14	25	3	25	210

35 Das günstige pharmakokinetische Verhalten der erfindungsgemäßen Verbindungen in Verbindung mit ihrer ausgezeichneten antibakteriellen Wirksamkeit und oralen Absorption .

1 macht diese zu besonders interessanten Mitteln für die Be-
handlung einer Reihe von auf Bakterien zurückzuführende Er-
krankungen. Die Verbindungen eignen sich insbesondere zur
Behandlung ambulanter Patienten, und vor allem solcher Pa-
5 tienten, die an schwachen Infektionen im oberen Atmungs-
trakt leiden, die durch grampositive Mikroorganismen her-
vorgerufen werden.

Zur Erfindung gehört daher auch ein Mittel zur Behandlung
10 von Tieren, die an bakteriellen Erkrankungen leiden oder
bei denen man die Gefahr der Entwicklung einer bakteriel-
len Infektion vermutet. Zur Durchführung dieses Verfahrens
zur Bekämpfung von Bakterien verabreicht man einem Tier,
das einer solchen Behandlung bedarf, eine antibakteriell
15 wirksame Menge eines Benzothienylglycylcephalosporin-Anti-
biotikums. Das Verfahren kann therapeutisch oder prophyl-
aktisch angewandt werden. Die Menge an zu verabreichendem
antibiotischem Wirkstoff ist abhängig von der jeweils für
die Anwendung ausgewählten Verbindung, der Stärke der Er-
20 krankung, die behandelt oder vor der geschützt werden soll,
dem jeweils zu behandelnden Patienten und verwandten Fak-
toren, mit denen man es gewöhnlich bei solchen Behandlun-
gen zu tun hat. Normalerweise werden die Verbindungen je-
doch in einer Dosis von etwa 0,5 bis etwa 50 mg/kg Körper-
25 gewicht des Tiers, und vorzugsweise in einer Menge von et-
wa 1 bis etwa 10 mg/kg, verabreicht. Solche Mengen können
einmal täglich oder auch öfter verabfolgt werden, wie
dies zur Behandlung der jeweiligen Erkrankung oder des Pa-
tienten, der einer Behandlung bedarf, erforderlich ist.
30 Eine typische Tagesdosis für einen mittleren erwachsenen
Menschen beträgt etwa 200 bis etwa 500 mg/Tag.

Die erfindungsgemäßen antibiotisch wirksamen Verbindungen
sind sowohl bei oraler als auch bei parenteraler Verab-
35 reichung wirksam, und sie lassen sich daher in jeder für
einen solchen Verabreichungsweg gewünschten Weise formu-
lieren. Derartige Formulierungen stellen eine weitere Aus-

1 führungsgemäßen Form der Erfindung dar. Die erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten etwa 0,1 bis etwa 95 Gew.-% eines erfindungsgemäßen wirksamen Benzothienylglycylcephalosporin-Antibiotikums in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff hierfür. Typische Formulierungen enthalten etwa 10 bis etwa 60 Gew.-% Wirkstoff, und insbesondere etwa 20 bis etwa 50 % Wirkstoff.

10 Zur Bildung oral verabreichbarer Arzneiformen kann man die Verbindungen mit irgendeinem für orale Formulierungen herkömmlich verwendeten Verdünnungsmittel, Hilfsstoff und Träger vermischen und zu Tabletten, Pillen oder Dragees formen oder in Gelatine kapseln einschließen. Zu typischen 15 herkömmlicherweise verwendeten Trägern, Verdünnungsmitteln und Hilfsstoffen gehören Kartoffelstärke, Maisstärke, Saccharose, Dextrose, mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Alginsäure oder Akazie, Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Bindemittel, wie Tragacanth oder Gelatine, und Aromastoffe, wie Pfefferminzöl, Kirsch- oder 20 Himbeeraroma, Gaultherienöl, und dergleichen. Die Verbindungen können auch als Sirupe oder Elixiere unter Verwendung herkömmlicher Verdünnungsmittel, wie Fettölen, Methylparaben oder Propylparaben, geeigneter Farbstoffe und 25 Aromastoffe formuliert sein. Ferner können die Verbindungen auch zur Form eines Bukkalverschlusses, einer Lozenge oder einer sonstigen Vorrichtung formuliert sein, die sich für eine verzögerte, gesteuerte Freigabe des Wirkstoffs über eine verlängerte Zeitdauer eignet.

30

Die erfindungsgemäßen Antibiotika können auch so formuliert sein, daß sie sich parenteral, wie intravenös, intramuskulär oder subkutan, oder auch transdermal verabreichen lassen. Solche Zusammensetzungen enthalten normalerweise 35 etwa 0,1 bis etwa 20,0 Gew.-% Wirkstoff. Zu typischen Hilfsstoffen, Verdünnungsmitteln und Trägern für parenterale Formulierungen gehören beispielsweise isotonische Koch-

1 salzlösung, verdünnte wäßrige Dextrose oder aliphaatische
Polyhydroxyalkohole oder Gemische hiervon, wie Glycerin,
Propylenglykol oder Polyethylenglykol. Parenteral verab-
reichbare Lösungen enthalten auch Konservierungsmittel,
5 wie Phenethylalkohol, Methylparaben, Propylparaben oder
Thimerosal. Erforderlichenfalls kann man auch etwa 0,05
bis etwa 0,20 Gew.-% eines Antioxidationsmittels, wie
Natriummetabisulfit oder Natriumbisulfit, mit verwenden.
Für intravenöse Verabreichung werden vorzugsweise Formu-
10 lierungen mit einer Anfangskonzentration bis hinab zu et-
wa 0,05 bis etwa 0,25 mg Wirkstoff pro ml angewandt, wäh-
rend zur intramuskulären Injektion vorzugsweise mit einer
Wirkstoffkonzentration von etwa 0,25 bis etwa 0,50 mg/ml
gearbeitet wird.

15 Typische geeignete Formulierungen gehen aus den folgenden
Beispielen hervor.

B e i s p i e l 39

20 Formulierung für eine oral verabreichbare Suspension

<u>Bestandteile</u>	<u>Menge</u>
25 Natrium-D-7-(3-benzothienylglycylamido)- 3-chlor-3-cephem-4-carboxylat	500 mg
Sorbitlösung (70 % N.F.)	40 ml
Natriumbenzoat	150 mg
Saccharin	10 mg
30 Kirscharoma	50 mg
Destilliertes Wasser auf	100 ml

Man gibt die Sorbitlösung zu 40 ml destilliertem Wasser
und suspendiert das Benzothienylglycylcephalosporin darin.
35 Sodann werden Saccharin, Natriumbenzoat und Aroma zuge-
setzt und gelöst. Das Volumen wird mit destilliertem Was-
ser auf 100 ml eingestellt. Jeder ml dieses Sirups enthält

1 5 mg des Benzothienylglycylcephalosporin-Antibiotikums.
Diese orale Formulierung eignet sich vor allem zur pädiatrischen Anwendung.

5 B e i s p i e l 40

Herstellung einer 250 mg-Kapsel

	<u>Bestandteile</u>	<u>Menge</u>
10	7-(6-Chlor-3-benzothienylglycylamido)- 3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure	250 mg
	Lactose	150 mg
	Maisstärke	<u>100 mg</u>
15		500 mg

Die Bestandteile werden gleichförmig miteinander vermischt und in Gelatine kapseln eingeschlossen. Solche Kapseln lassen sich oral verabreichen, beispielsweise ein- oder zweimal täglich.

20

B e i s p i e l 41

25 Herstellung einer zur parenteralen Verabreichung geeigneten Lösung

In einer Lösung aus 700 ml Propylenglykol und 200 ml destilliertem Wasser zur Injektion löst man 20,0 g D-7-(3-Benzothienylglycylamido)-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid. Der pH der Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure auf 5,5 eingestellt und ihr Volumen mit destilliertem Wasser auf 1000 ml gebracht. Die Formulierung wird sterilisiert, in 5,0 ml-Ampullen abgefüllt, die jeweils 2,0 ml Formulierung (was 40 mg Wirkstoffgehalt entspricht) enthalten, und unter Stickstoff verschlossen.

35

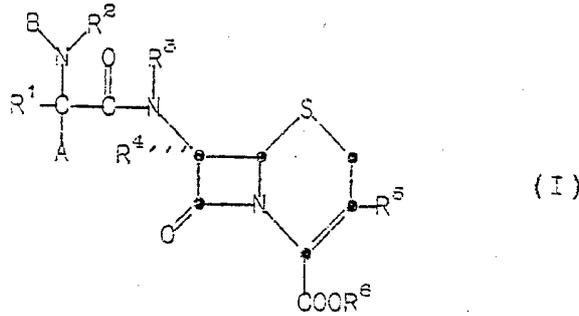
1

Patentansprüche

5

1. Verfahren zur Herstellung von (3-Benzothienyl)glycylamidocephalosporin-Derivaten der Formel (I)

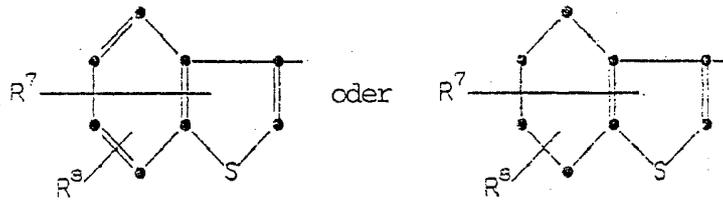
10



15

worin
R¹ für

20



25

steht, wobei R⁷ und R⁸ unabhängig Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkanoylamino oder C₁-C₄-Alkylsulfonylamino bedeuten oder R⁷ und R⁸ zusammengekommen Methylendioxy bilden,

30

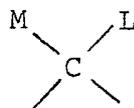
A und B jeweils Wasserstoff sind oder sich zusammengekommen zu einer Doppelbindung ergänzen,

R² Wasserstoff, eine Aminoschutzgruppe, Hydroxy oder Methoxy ist und

R³ Wasserstoff ist, oder

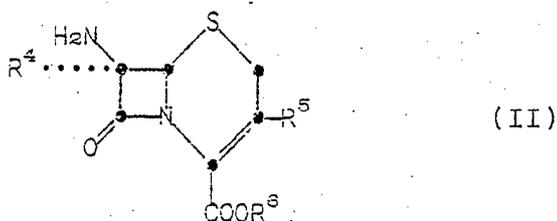
R² und R³ zusammen für

35

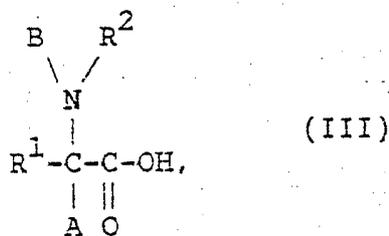


stehen, wobei M und L unabhängig C₁-C₄-Alkyl sind,

- 1 R^4 Wasserstoff, Methoxy oder Methylthio ist,
 R^5 Wasserstoff, Methoxy, Methyl, Halogen, Methoxymethyl
oder Vinyl ist,
 R^6 Wasserstoff oder eine Carboxyschutzgruppe ist,
5 mit der Maßgabe, daß R^2 nur dann Hydroxy oder Methoxy ist,
wenn sich A und B zusammen zu einer Doppelbindung ergän-
zen, und daß A und B beide Wasserstoff sind, wenn R^3 etwas
anderes als Wasserstoff ist,
und von pharmazeutisch annehmbaren Salzen hiervon, dadurch
10 g e k e n n z e i c h n e t , daß man
(A) eine Verbindung der Formel (II)



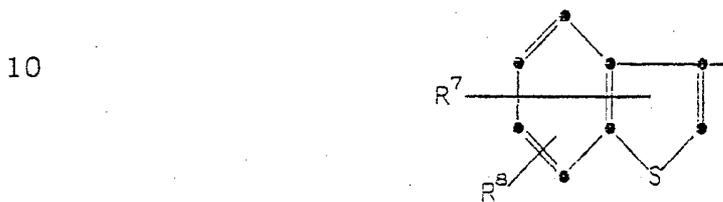
mit einem Acylierungsmittel der Formel (III)



- 20
25
30 oder einem aktivierten Derivat hiervon, worin A, B,
 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^6 wie oben definiert sind, acy-
liert und gegebenenfalls eventuell vorhandene Amino-
oder Carboxyschutzgruppen entfernt,
35 (B) eine geschützte Säure der Formel (I), worin R^6 für ei-
ne Carboxyschutzgruppe steht, deblockiert und so eine
Verbindung der Formel (I) bildet, worin R^6 Wasserstoff
ist,
35 (C) eine Aminoschutzgruppe R^2 von einer Verbindung der For-
mel (I) entfernt und so eine Verbindung der Formel (I)
bildet, worin R^2 Wasserstoff ist,

1 worin A und B zusammengenommen sich zu einer Doppelbindung ergänzen und R² Methoxy ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.

5 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (I), worin R¹ für



15 steht, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.

20 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (I), worin R¹ für



steht, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.

30 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (I), worin R⁷ oder R⁸ unabhängig Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Nitro oder Amino ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.

35 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (I),

- 1 worin R^7 oder R^8 unabhängig Wasserstoff oder Halogen ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.
- 5 8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (I), worin R^7 und R^8 jeweils Wasserstoff sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.
- 10 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (I), worin R^5 Methyl, Chlor, Methoxy, Wasserstoff, Methoxymethyl oder Vinyl ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.
- 15 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (I), worin R^5 Methyl oder Chlor ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.
- 20 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (I), worin R^4 Wasserstoff ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.
- 25 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (I), worin R^6 Wasserstoff ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.
- 30 13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 7-D-(3-Benzothienyl)glycylamido/-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.
- 35 14. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 7-D-(6-Fluor-3-benzothienyl)glycylamido/-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.

1 15. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , daß man 7-D-(5-Fluor-3-benzothienyl)gly-
cylamido/-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharma-
5 zeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.

16. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , daß man 7-D-(3-Benzothienyl)glycylami-
do/-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch
10 annehmbares Salz hiervon herstellt.

17. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , daß man 7-D-(6-Chlor-3-benzothienyl)-
glycylamido/-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure oder ein phar-
mazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.

15 18. Verfahren nach Anspruch 1; dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , daß man 7-D-(5-Chlor-3-benzothienyl)-
glycylamido/-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure oder ein phar-
mazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt.

20 19. Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch
annehmbares Salz hiervon, dadurch g e k e n n z e i c h -
n e t , daß sie nach einem Verfahren gemäß einem der
Ansprüche 1 bis 18 hergestellt worden ist.

25

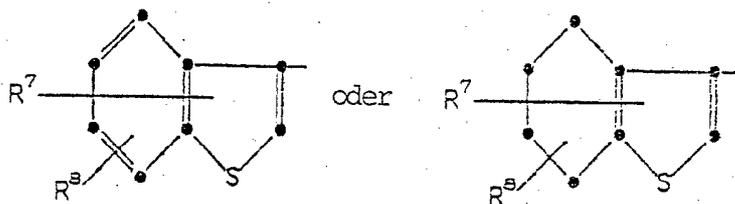
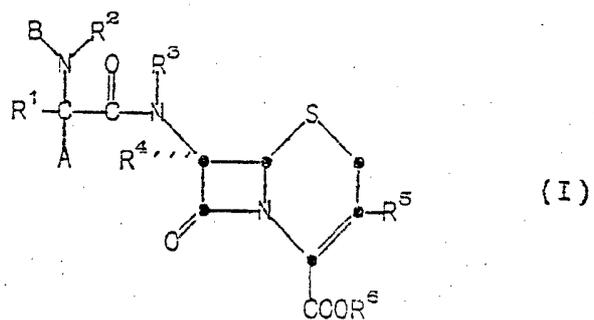
Hierzu 1 Seite Formeln

30

35

X-5882

Formelblatt



11 APR 1994 * 163905