



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 501/18
C 07 D 501/57



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11)

636 621

(21) Gesuchsnummer: 7864/77

(73) Inhaber:
Beecham Group Limited, Brentford/Middx (GB)

(22) Anmeldungsdatum: 27.06.1977

(30) Priorität(en): 26.06.1976 GB 26684/76

(72) Erfinder:
Andrew William Taylor, Dorking/Surrey (GB)
George Burton, Sutton/Surrey (GB)
John Peter Clayton, Horsham/Sussex (GB)

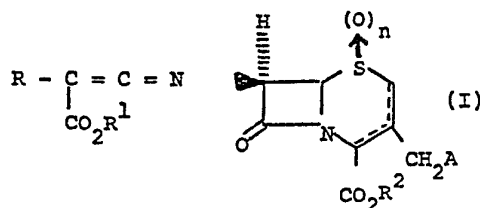
(24) Patent erteilt: 15.06.1983

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.06.1983

(74) Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

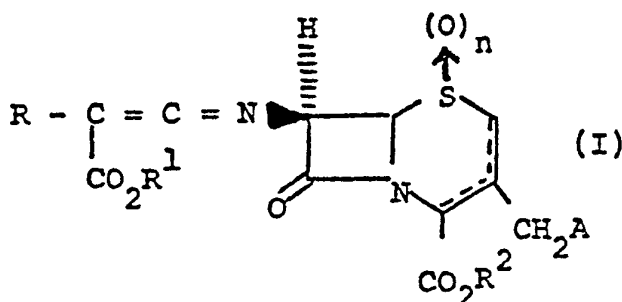
(54) Verfahren zur Herstellung von Keteniminen als Vorstufen zu antibakteriell wirksamen Cephalosporin-Derivaten.

(57) Für die Herstellung von antibakteriell wirksamen Cephalosporin-Derivaten geeignete Ketenimine der Formel I worin die Substituenten die im Patentanspruch 1 genannte Bedeutung haben werden erhalten durch Umsetzung von entsprechenden 7-Acylaminocephalosporinen mit Säurehalogeniden.

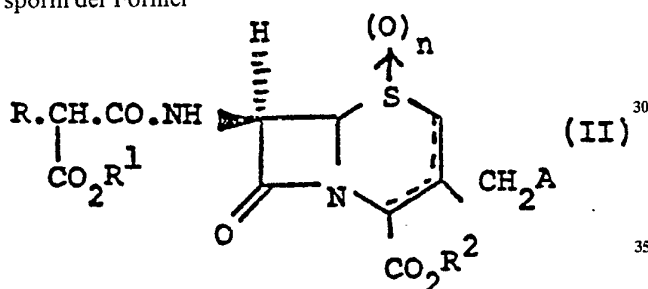


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines Ketenimins der Formel



worin R eine Fluryl-, Thienyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Phenylgruppe oder eine mit 1-3 Hydroxy-, Nitro-, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Amino- oder Carboxygruppen oder Halogenatom(en) substituierte Phenylgruppe, R¹ ein esterbildendes Radikal, R₂ ein esterbildendes Radikal, ein Salz bildendes Ion oder eine Acylgruppe, A Wasserstoff, eine Pyridyl-, Acetoxy-, Carbamoyloxy- oder heterocyclische Thiogruppe, n Null oder 1 und die gestrichelte Linie eine Doppelbindung in entweder 2- oder 3-Stellung bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 7-Acylaminocephalo-
sporin der Formel



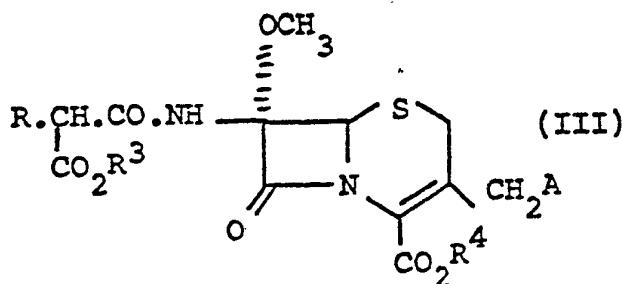
mit einem Säurehalogenid zur Reaktion bringt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin R² ein in vivo hydro-
lisierbares esterbildendes Radikal bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-
zeichnet, dass man als Säurehalogenid Phosphor-pentachlorid, Phosgen, Phosphor-pentabromid, Phosphoroxychlorid, Oxalylchlorid oder p-Toluolsulfonsäure-chlorid verwendet.

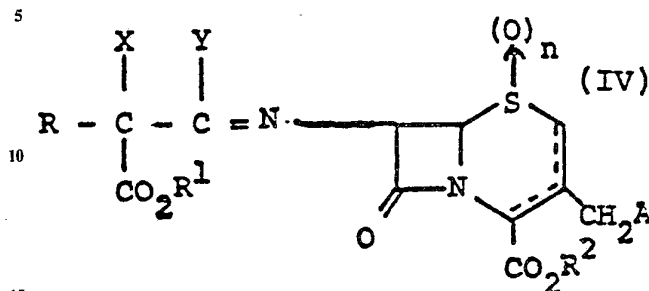
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in Gegenwart eines tertiären Amins ausführt.

5. Verwendung einer gemäß Patentanspruch 1 erhaltenen Verbindung der Formel I zur Herstellung einer Verbindung der Formel

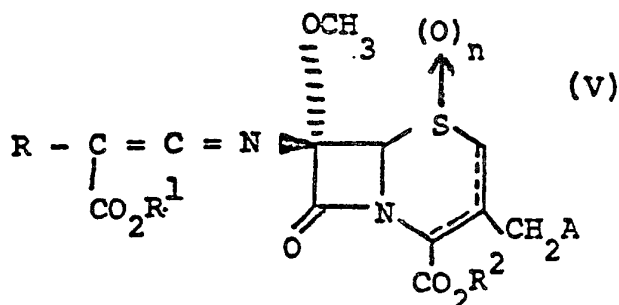


worin R und A die in Anspruch 1 in bezug auf die Formel I angegebene Bedeutung haben, R³ Wasserstoff oder ein pharmazeutisch annehmbares, salzbildendes Ion und R⁴ Wasserstoff oder ein pharmazeutisch annehmbares, salzbildendes

Ion bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ketenimin der Formel I mit einem Doppelbindungs-additionsreagens zur Reaktion bringt und die erhaltene Verbindung der Formel



worin X und Y die Radikale eines Doppelbindungs-additionsreaktanten sind, mit einer Verbindung der Formel CH₃OM, worin M ein Alkalimetall oder Thallium bedeutet, zur Reaktion bringt, worauf man die erhaltene Verbindung der Formel



hydrolysiert, jegliche Carboxyl-blockierenden Gruppen entfernt, ein Δ²-Isomer zum gewünschten Δ³-Isomer umsetzt, und eine Sulfoxidverbindung, worin n = 1 bedeutet, zur gewünschten Sulfidverbindung, worin n = 0 bedeutet, reduziert.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man das gebildete Zwischenprodukt der Formel IV nicht isoliert.

7. Verwendung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Doppelbindungs-additionsreaktanten ein Halogen verwendet.

8. Verwendung nach Patentanspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man nach der Abspaltung von Carboxyl-blockierenden Gruppen jegliche freie Carboxylgruppen versalzt.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Herstellung einer Klasse von Zwischenprodukten für die Herstellung von
antibakteriell wirksamen Cephalosporin-Derivaten, insbesondere 7α-Methoxycephalosporinen mit einer Carbonsäurefunktion in 2-Stellung in der Seitenkette. Die Erfindung bezieht sich auch auf ein Verfahren zu deren Umsetzung zum Cephalosporin.

In der GB-PS 1 463 468 ist ein Verfahren zur Herstellung von 7-Alkoxy-cephalosporinen beschrieben, wobei ein 2-Hydroxy- oder 2-Halogen-cephalosporin mit einem Halogenierungsmittel zu 2,3-Dihaloimin und dieses dann mit einem Alkalimetallalkoxid zu einem 7-Alkoxy-ketenimin umgesetzt und dieses dann zum verlangten Endprodukt hydratisiert wird. Ein Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, dass das als Ausgangsprodukt verwendete 2-Hydroxy- oder 2-Halogen-cephalosporin durch Acylierung von

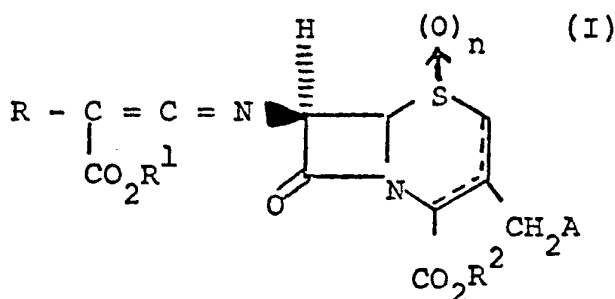
7-Amino-cephalosporansäure mit der entsprechenden Seitenkette hergestellt werden muss. Das Verfahren ermöglicht es nicht, einen 7 α -Alkoxy substituenten direkt in ein 7-Acyl-amino-cephalosporin einzuführen.

Ausserdem muss in diesem Verfahren das 2,3-Dihaloimin-Zwischenprodukt isoliert werden, um überschüssiges Halogenierungsmittel, wie beispielsweise Phosphor-pentachlorid, vor der Behandlung mit einem Alkalimetall-alkoxid zu entfernen. Im Fall von Cephalosporin-Derivaten mit einer Carbonsäurefunktion in 2-Stellung ist jedoch das Dihaloimin thermisch instabil und das Verfahren daher für diese Klasse von Cephalosporinen ungeeignet.

In der DT-OS 2 534 946 ist ein verwandtes Verfahren für die Herstellung von 7-Alkoxy-cephalosporinen über ein Ketenimin-Zwischenprodukt beschrieben. Das Ketenimin wird durch Reaktion eines 7-Acylamino-cephalosporins mit einem Halogenierungsmittel und Behandlung des erhaltenen Imino-halogenids mit einer Base zur Erzielung eines Ketenimins hergestellt. Obwohl der Rahmen der Offenbarung Cephalosporine mit Alkoxy-carbonylgruppen in 2-Stellung der Seitenkette umfasst, ist kein spezifisches Beispiel betreffend ein Cephalosporin mit einer 2-Carbonsäure- oder Estergruppe in der Seitenkette beschrieben.

Es wurde nun gefunden, dass für eine kleine Gruppe von Cephalosporin-Derivaten mit einem Carbonsäure- oder Estersubstituenten in 2-Stellung der Seitenkette ein Ketenimin-Zwischenprodukt direkt aus dem 7-Acylamino-cephalosporin ohne Zwischen-Isolation eines Iminohalids und ohne die Notwendigkeit einer separaten Behandlung mit einer Base erhältlich ist. Diese Gruppe von Ketenimin-Zwischenprodukten zeigt somit gegenüber der grossen, in der genannten DT-OS 2 534 946 beschriebenen Klasse von Zwischenprodukten Vorteile.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäss ein Verfahren zur Herstellung eines Ketenimins der Formel



worin R eine Furyl-, Thienyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Phenylgruppe oder eine mit 1-3 Hydroxy- Nitro-, C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, Amino- oder Carboxygruppen oder Halogenatom(en) substituierte Phenylgruppe, R¹ ein esterbildendes Radikal, R² ein esterbildendes Radikal, ein salzbildendes Ion oder eine Acylgruppe, A Wasserstoff, eine Pyridyl-, Acetoxy-, Carbamoyloxy- oder heterocyclische Thiogruppe, n Null oder 1 und die gestrichelte Linie eine Doppelbindung in entweder 2- oder 3-Stellung bedeuten.

A in der Formel I ist vorteilhaft eine Gruppe der Formel -S-Het, worin «Het» einen 5- oder 6gliedrigen, heterocyclischen Ring mit 1-4 Atomen der Gruppe N, O und S, gegebenenfalls substituiert mit einer oder zwei Gruppen, ausgewählt von C₁-6 Alkyl, C₁-6 Alkenyl, C₁-6 Alkoxy, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Carboxyalkyl, Carbamoyl, Carbamoylmethyl, Trifluormethyl, Hydroxy und Halogen, bedeutet.

Beispiele für die Gruppe «Het» sind gegebenenfalls substituierte Diazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiazolyl-, Thiadiazolyl-, Thiatriazolyl-, Oxazolyl-, Oxadiazolylgruppen. Geeignete Gruppen «Het» sind gegebenenfalls substituiertes 1, 2,

3-Triazolyl; 1, 2, 4-Triazolyl; 1, 2, 3, 4-Tetrazolyl; Oxazolyl; Thiazolyl; 1, 3, 4-Oxadiazolyl; 1, 3, 4-Thiadiazolyl oder 1, 2, 4-Thiadiazolyl.

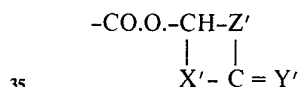
Vorzugsweise bedeutet A in der Formel I 2-Methyl-1, 3, 4-thiadiazol-5-ylthio; 1-Methyl-(1H)-1, 2, 3, 4-tetrazol-5-ylthio; 2-Methyl-1, 3, 4-oxadiazol-5-ylthio oder (1H)-1, 3, 4-Triazol-5-ylthio.

Vorzugsweise bedeuten in der Formel I n Null und die gestrichelte Linie eine Doppelbindung in 3-Stellung.

Geeignete Gruppen R in Formel I sind 2- und 3-Furyl, 2- und 3-Thienyl- Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexa-1,4-dienyl, Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 3-Chloro-4-hydroxyphenyl, 3, 4-Dihydroxyphenyl.

Am zweckmässigsten bedeutet R 2- oder 3-Thienyl, Phenyl oder 4-Hydroxyphenyl, vorzugsweise Phenyl.

R² ist vorzugsweise ein Rest aus der Gruppe der in vivo hydrolysierbaren, pharmazeutisch annehmbaren, esterbildende Radikale, die bei Bindung in dieser Stellung an einen Cephalosporinkern im menschlichen Körper leicht unter Bildung der freien Säure hydrolysieren. Es ist wohl bekannt, dass einfache Alkyl- und Arylester von Cephalosporinen diese Anforderung nicht erfüllen, da sie gegen Hydrolyse durch menschliches Gewebe beständig sind. Beispiele geeigneter, in vivo hydrolysierbarer Esteradikale R² sind Acyloxyalkylgruppen wie Acetoxymethyl, Pivaloyloxymethyl, α -Acetoxyäthyl, α -Acetoxybenzyl und α -Pivaloyloxyäthyl; Alkoxy-carbonyloxyalkyl-Gruppen, wie Methoxycarbonyloxymethyl und α -Äthoxycarbonyloxyäthyl; und Lacton-, Thiolacton- und Dithiolacton-Gruppen, d.h. Estergruppen der Formel



worin X' und Y' Sauerstoff oder Schwefel und Z' eine Äthylen- oder eine gegebenenfalls durch Niederalkoxy, Halogen oder Nitro substituierte 1,2-Phenylengruppe bedeuten.

Bevorzugte Estergruppen sind die Phthalid- und 5, 6-Dimethoxyphthalidester.

R² in Formel I hat die Bedeutung Ester bildendes Radikal, Salz bildendes Ion oder Acyl. Diese carboxylblockierende Gruppen sollen zweckmässig so ausgewählt sein, dass sie in einem späteren Stadium der Reaktion leicht abspaltbar sind. Geeignete Salze sind tertiäre Aminsalze, wie solche mit Tri-niederalkylaminen, N-Äthylpiperidin, 2, 6-Lutidin, Pyridin, N-Methylpyrrolidin, Dimethylpiperazin, bevorzugt mit Triäthylamin.

Geeignete carboxylblockierende Gruppen der Formel CO₂R² sind die folgenden:

(i) -COOCR_aR_dR_e, worin mindestens eines von R_a, R_d oder R_e ein Elektronendonator ist, z.B. p-Methoxyphenyl, 2, 4, 6-Trimethylphenyl, 9-Anthryl, Methoxy, Acetoxy, Methoxymethyl, Benzyl oder Fur-2-yl. Die übrigbleibenden R_a, R_d und R_e-Gruppen können Wasserstoff oder organische Substituenten sein. Geeignete Estergruppen dieses Typs sind p-Methoxybenzyloxy-carbonyl, 2, 4, 6-Trimethylbenzyloxy-carbonyl, bis-(p-Methoxyphenyl)-methoxycarbonyl, 3, 5-di-t-Butyl-4-hydroxybenzyloxy-carbonyl, Methoxymethoxycarbonyl und Benzyloxycarbonyl.

(ii) -COOCR_aR_dR_e, worin mindestens eines von R_a, R_d und R_e eine Elektronen anziehende Gruppe ist, z.B. Benzoyl, p-Nitrophenyl, 4-Pyridyl, Trichlor-methyl, Tribrommethyl, Jodmethyl, Cyanomethyl, Äthoxycarbonylmethyl, Arylsulfonylmethyl, 2-Dimethylsulfoniummethyl, o-Nitrophenyl

oder Cyano. Die übrigenbleibenden R_c , R_d und R_e -Gruppen können Wasserstoff oder organische Substituenten sein. Geeignete Ester dieses Typs sind Benzoylmethoxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Pyridylmethoxycarbonyl, 2, 2, 2-Trichloräthoxycarbonyl und 2, 2, 2-Tribromäthoxycarbonyl.

(iii) $-COCR_cR_dR_e$, worin mindestens zwei von R_c , R_d und R_e Kohlenwasserstoffe wie Alkyl sind, z.B. Methyl oder Äthyl, oder wie Aryl, z.B. Phenyl sind und worin die übrigenbleibende Gruppe R_c , R_d oder R_e , falls vorhanden, Wasserstoff ist. Geeignete Ester dieses Typs sind t-Butyloxycarbonyl, t-Amyloxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl und Triphenylmethoxycarbonyl.

(iv) $-COOCR_f$, worin R_f Adamantyl, 2-Benzoyloxyphenyl, 4-Methylthiophenyl, Tetrahydrofur-2-yl-tetrahydropyran-2-yl, Pentachlorphenyl ist;

(v) Silyloxycarbonylgruppen, erhalten durch Reaktion eines Silylierungsmittels wie oben beschrieben mit der Carbonsäuregruppe;

(vi) $CO_2P.R_aR_b$, worin R_a Alkyl, Halogenalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkoxy, Halogenalkoxy, Aryloxy, Aralkyloxy oder Dialkylamino ist, R_b gleich wie R_a oder Halogen ist oder worin R_a und R_b zusammen einen Ring bilden.

Die Carboxylgruppe kann aus irgendeinem der oben genannten Ester in herkömmlicher Weise regeneriert werden wie z.B. durch Säure- oder Basen-katalysierte Hydrolyse oder durch enzym-katalysierte Hydrolyse. Weitere Methoden dieser Abspaltung sind:

Reaktion mit Lewis-Säuren, wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, Salzsäure in Essigsäure, Zinkbromid in Benzol und wässrige Lösungen oder Suspensionen von Quecksilberverbindungen. (Die Reaktion mit der Lewis-Säure wird erleichtert durch die Zugabe eines Nukleophils wie Anisol);

Reduktion mit Reagenzien wie Zink/Essigsäure, Zink/Ameisensäure, Zink/Niederalkohol, Zink/Pyridin, Palladium-Aktivkohle und Wasserstoff und Natrium und flüssiger Ammoniak;

Angriff durch Nukleophile wie solche, enthaltend einen nukleophilen Sauerstoff oder Schwefel z.B. Alkohole, Mercaptane und Wasser; oxidative Methoden, z.B. diejenigen, die unter Verwendung von Wasserstoffperoxid und Essigsäure erfolgen; sowie durch Bestrahlen.

Die Gruppe R^1 kann irgend ein Ester bildendes Radikal sein, da die Hydrolyse zur freien Säure in dieser Stellung nicht von essentieller Bedeutung ist für die Aktivität des dabei produzierten Cephalosporinderivats. Die Gruppe R^1 kann demzufolge irgendeines der oben beschriebenen Radikale sein, das in vivo hydrolysierbar ist, wenn es in der 4 Stellung des Cephalosporinkerns substituiert ist; oder es kann irgend eine der oben genannten Carboxyl blockierenden Gruppen sein.

Ferner kann die Gruppe R^1 irgend eine Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder heterocyclische Gruppe sein, die ihrerseits wieder substituiert sein kann. Geeignete solche Gruppen sind:

(a) Alkyl, insbesondere Alkyl mit 1-6 C-Atomen wie Methyl, Äthyl, n- und iso-Propyl, n-, sec, iso- und tert-Butyl, und Pentyl;

(b) substituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin der Substituent mindestens eine der nachfolgend genannten Gruppen ist: Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Carbo (C_{1-6} -Alkoxy), C_{1-6} -Alkanoyl, C_{1-6} -Alkoxy, Cyano, C_{1-6} -Alkylmercapto, (C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, 1-Indanyl, 2-Indanyl, Furyl, Pyridyl, 4-Imidazolyl, Phthalimido, Azetidino, Aziridino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino, N-(C_{1-6} -Alkyl)-piperazino, Pyrrolo, Imidazolo,

2-Imidazolino, 2, 5-Dimethylpyrrolidino, 1, 4, 5, 6-Tetrahydropyrimidino, 4-Methylpiperidino, 2, 6-Dimethylpiperidino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, N-Alkyl-anilino, substituiertes N-Alkylanilino worin der Substituent

5 Chlor, Brom, C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Alkoxy ist;

(c) Cycloalkyl und (Alkyl mit 1-6 C-Atomen), substituiertes Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen in Cycloalkylgerüst;

(d) Alkenyl mit bis zu 8 C-Atomen;

(e) Alkynyl mit bis zu 8 C-Atomen;

10 (f) Phenyl und substituiertes Phenyl, worin der Substituent Chlor, Brom, Fluor, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkanoyl, Carbo- (C_{1-6} -alkoxy, Nitro oder Di(C_{1-6})alkyl-amino ist;

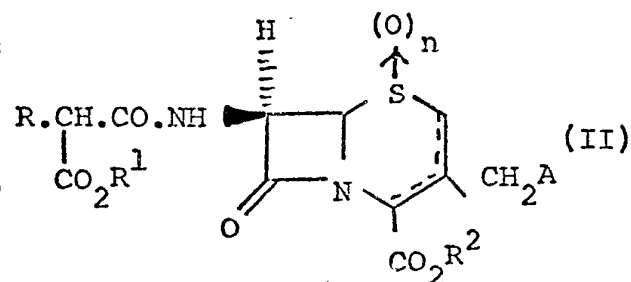
(g) Benzyl oder substituiertes Benzyl, worin der Substituent Chlor, Brom, Fluor, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkanoyl- 15 Carbo(C_{1-6})alkoxy, Nitro oder Di(C_{1-6})alkylamino ist;

(h) heterocyclische Gruppen wie: Furyl, Chinolyl, methyl-substituiertes Chinolyl, Phenaziny, 1,3-Benzodioxolyl, 3-(2-Methyl- γ -pyronyl), 3-(γ -Pyronyl) oder Methylpyridyl;

(i) andere Kohlenwasserstoffgruppen wie: ac-Indanyl und 20 substituierte Derivate davon, worin der Substituent Methyl, Chlor oder Brom ist; ac-Tetrahydronaphthyl und substituierte Derivate davon, worin der Substituent Methyl, Chlor oder Brom ist; Benzohydryl, Trityl, Cholesteryl oder Bicyclo [4.4.0]decyl.

Bevorzugte Gruppen R^1 sind Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Benzyl, Phthalidyl, Indanyl, Phenyl, Mono-, Di- oder Tri- (C_{1-6} -alkyl, substituiertes Phenyl wie o-, m- oder p-Methylphenyl, Äthylphenyl, n- oder iso-Propylphenyl, n-, sec-, iso- 30 oder t-Butylphenyl.

Die Zwischenprodukte der Formel I können durch Umsetzung eines 7-Acylaminocephalosporins der Formel



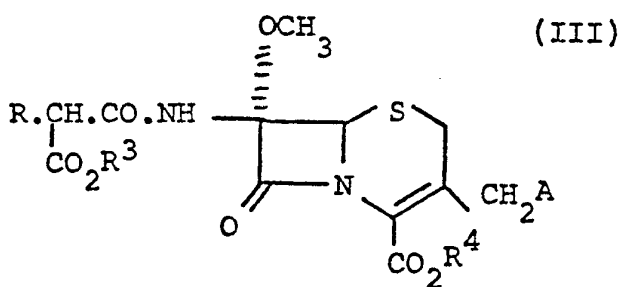
45 worin R , R^1 , R^2 , n und A die vorstehend in Bezug auf die Formel I angegebene Bedeutung haben, mit einem Säurehalogenid hergestellt werden.

Zweckmäßig wird die Reaktion mit Säurehalogenid in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie eines tertiären 50amins, beispielsweise Pyridin, Triäthylamin oder N,N-Dimethylanilin, ausgeführt.

Geeignete Säurehalogenide sind beispielsweise Phosphor-pentachlorid, Phosgen, Phosphor-pentabromid, Phosphor-oxychlorid, Oxalylchlorid, p-Toluolsulfonsäurechlorid, 55wovon Phosphor-pentachlorid und -oxychlorid bevorzugt werden. Die Reaktion kann unter Kühlung, vorzugsweise in einem Temperaturbereich von +5°C bis -30°C, insbesondere bei ungefähr 0°C, erfolgen, wenn Phosphor-pentachlorid verwendet wird. Der Mengenanteil des tertiären Amins 60beträgt vorzugsweise 3-5 Mol pro Mol Phosphor-pentachlorid. Ebenfalls bevorzugt wird die Verwendung des Phosphorhalogenids in einem Mengenanteil im Überschuss, bezogen auf das Ausgangsmaterial.

Der Wert der Keteneniminverbindungen der Formel I liegt in 65deren Verwendbarkeit für die Herstellung von 7-Methoxycephalosporinen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



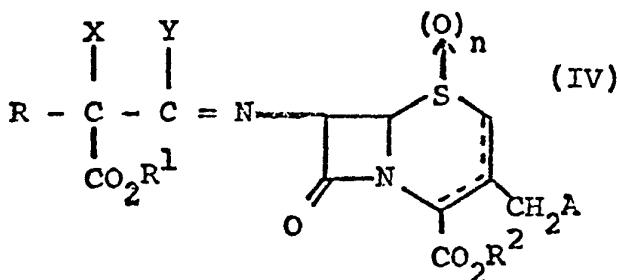
worin R und A die in bezug auf die Formel I angegebene Bedeutung haben, R³ Wasserstoff oder ein pharmazeutisch annehmbares, salzbildendes Ion, und R⁴ Wasserstoff oder ein pharmazeutisch annehmbares, salzbildendes Ion bedeuten, wobei man

- a) ein Ketenimin der Formel I mit einem Doppelbindungs-additionsreaktanten zur Reaktion bringt,
- b) das erhaltene Produkt mit einer Verbindung der Formel CH₃OM, worin M ein Alkalimetall oder Thallium bedeutet, zur Reaktion bringt,
- c) das erhaltene Produkt hydrolysiert,
- d) jegliche Carboxyl-blockierenden Gruppen entfernt,
- e) gegebenenfalls jegliche vorhandenen freien Carbonsäuregruppen versalzt,
- f) ein Δ²-Isomer zum gewünschten Δ³-Isomer umsetzt, und
- g) eine Sulfoxidverbindung, worin n=1 bedeutet, zur gewünschten Sulfidverbindung, worin n=0 bedeutet, reduziert.

Geeignete salzbildende Ionen der Gruppen R³ und R⁴ sind Metallionen, z.B. Aluminium, Alkalimetallionen, wie Natrium oder Kalium, Erdalkalimetallionen wie Calcium oder Magnesium und Ammonium oder substituierte Ammoniumionen, z.B. diejenigen von Niederalkylaminen wie Triäthylamin, von Hydroxy-niederalkylaminen wie 2-Hydroxyäthylamin, bis-(2-Hydroxyäthyl)-amin oder tri-(2-Hydroxyäthyl)-amin, von Cycloalkylaminen wie Dicyclohexylamin oder von Procain, Dibenzylamin, N,N-Dibenzyläthyldiamin, 1-Ephenamin, N-Äthylpiperidin, N-Benzyl-β-phenäthylamin, Dehydroabietylamin, N,N'-bis-Dehydroabietyläthyldiamin, oder Basen vom Pyridintypus wie Pyridin, Collidin oder Chinolin oder andere Amine wie sie zur Salzbildung mit Benzylpenicillin verwendet werden.

Das genannte Additionsreagens an die Doppelbindung ist ein difunktionelles, bei dem jede der Gruppen durch Nukleophile abgespalten werden können.

Geeignete Doppelbindungs-additionsreaktanten für das vorstehende Verfahren sind beispielsweise zweiatomige Halogenmoleküle oder eine Verbindung der Formel Br.N₃. Wenn dieser Doppelbindungs-additionsreaktant mit X-Y bezeichnet wird, entspricht das gebildete Addukt der Formel

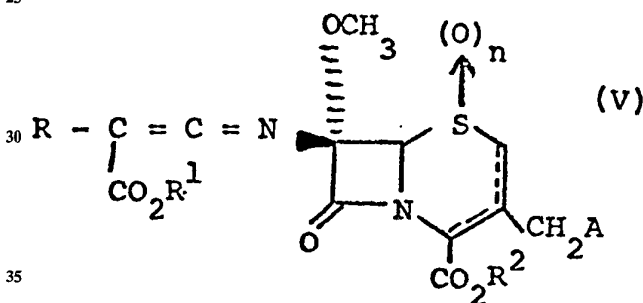


Zweckmässig sind X und Y beide Halogen, bevorzugt Brom, da die Reaktion dabei glatter verläuft.

Die Reaktion wird zweckmässig in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff, beispielsweise Chloroform, bei einer niedrigen Temperatur im Bereich von -20°C bis -70°C, zum Beispiel bei etwa -50°C, ausgeführt.

Die Verbindung der Formel IV wird anschliessend mit dem Alkalimetall oder Thalliummethoxid der Formel CH₃OM umgesetzt. Geeigneterweise kann M Natrium oder Kalium sein, vorzugsweise jedoch Lithium. Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem polaren aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol, vorzugsweise in Gegenwart eines anderen inerten Lösungsmittels, wie Tetrahydrofuran, solange dieses bei der Reaktionstemperatur nicht gefriert. Die Reaktion erfolgt geeigneterweise bei niedrigen Temperaturen, vorzugsweise von -40 bis -85°C, vorzugsweise bei ca. -75°C. Das Reagens CH₃OM kann in situ gebildet werden, durch die Verwendung von Methanol zusammen mit einer Base, wie Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Lithium- oder Natriumhydrid oder vorzugsweise Butyllithium.

Das auf diese Art erhaltene 7α-Methoxyketenimin der Formel

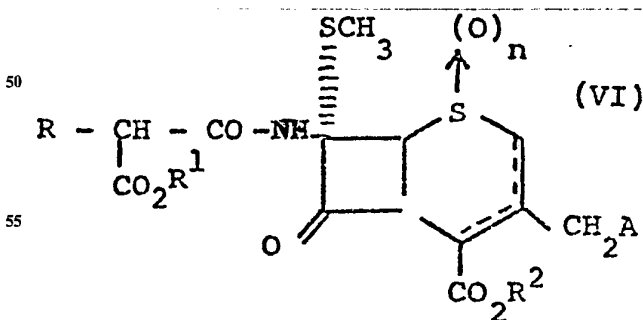


wird anschliessend hydrolysiert.

Vorzugsweise erfolgt die Hydrolyse bei einem pH-Wert im Bereich von 1-5, insbesondere 2-4, bei Zimmertemperatur.

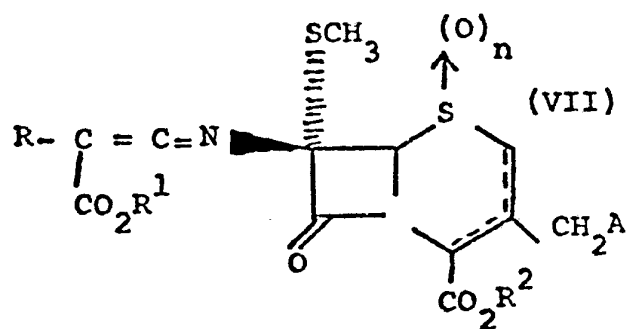
Die Keteniminverbindungen der Formel I sind auch nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung von anderen 7-substituierten Cephalosporinen.

So ist eine Verbindung der Formel



worin R, R¹, R² und A die vorstehend in bezug auf Formel I angegebene Bedeutung haben, erhältlich durch

- a) Reaktion eines Ketenimins der Formel I mit einer Verbindung der Formel MeS-Z, worin Z eine leicht abspaltbare Gruppe darstellt, unter Bildung einer Verbindung der Formel



und

b) Hydrolyse der erhaltenen Verbindung der Formel VII unter Bildung eines 7-Methylthio-cephalosporins der Formel VI.

Eine geeignete, leicht abspaltbare Gruppe Z ist die Gruppe $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ und die Reaktion der Verbindung der Formel I mit der Verbindung der Formel MeS-Z erfolgt im allgemeinen bei niedriger Temperatur, zweckmässig im Bereich von $+5^\circ\text{C}$ bis -30°C , insbesondere bei etwa 0°C .

Die Thiomethyl-cephalosporine der Formel VI sind selbst nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung von anderen 7-substituierten Cephalosporinen unter Einschluss von Methoxy-substituierten Verbindungen der Formel III nach bekannten Verfahren, beispielsweise durch Behandlung mit Quecksilberchlorid und Methanol.

In den nachstehenden Beispielen wird die Herstellung der erfindungsgemässen Ketenimin-Zwischenprodukte und deren Verwendung zur Herstellung von antibakteriell wirkenden Cephalosporinen erläutert.

Beispiel 1

Für die Herstellung von Benzhydryl-7 β -(2'-p-methylphenoxycarbonyl-2'-thien-3-yl)-ketenimino-3-acetoxymethylceph-3-em-4-carboxylat wurde Benzhydryl-7 β -(2'-p-methylphenoxycarbonyl-2'-thien-3-yl)-acetamido-3-acetoxymethylceph-3-em-4-carboxylat (2,2 g, 3,0 mmol) in Chloroform (10 ml) mit Pyridin (2,61 ml) behandelt, das bei 0°C zugesetzt wurde. Phosphor-pentachlorid (2,04 g, 10 mmol) in Chloroform (40 ml) wurde unter Rühren bei 0°C langsam zugesetzt. Nach 3 h bei 0°C wurde die Lösung filtriert. Der Rückstand wurde mit Äthylacetat gewaschen, und die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser und wässriger Lösung von Natriumcarbonat gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei die nahezu reine gewünschte Verbindung erhalten wurde.

(1,79 g) μ_{max} (CHCl_3) 2020, 1790, 1720 cm^{-1} . δ (CDCl_3) 1,98 (3H,s,- OCOCH_3), 2,32 (3H,s, ArCH $_3$), 3,40 (2H,m, C $_2$ Methylene), 4,91 (3H, Komplex, $-\text{CH}_2\text{OCO}-$ und C $_6$ -Proton), 5,77 (1H,d,J 4Hz, C $_7$ -Proton), 6,9-7,6 (18H, Komplex, Benzhydryl-, Aryl- und Thienylprotonen).

Beispiel 2

Für die Herstellung von Benzhydryl-7 α -methoxy-7 β -(2'-p-methylphenoxycarbonyl-2'-thien-3-yl)-ketenimino-3-acetoxymethylceph-3-em-carboxylat wurde das Ketenimin von Beispiel 1 (0,29 g, 0,42 mmol) in Tetrahydrofuran (T.H.F.) (10 ml) bei -75°C mit Brom (0,23 ml, 0,42 mmol) behandelt und die Lösung während 30 min gerührt. Lithiummethoxid (0,042 g 1,10 mmol) in Methanol (0,77 ml) wurde bei -75°C und nach 20 min Essigsäure (0,5 ml) zugegeben und die Kühlung abgebrochen. Dann wurde Äthylacetat zugegeben und die organische Phase mit wässriger Lösung von Natriumbicarbonat und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und verdampft, wobei die gewünschte Rohverbindung (0,21 g)

erhalten wurde. Reinigung durch Chromatographie auf Silicumdioxid (Petroläther/Äthylacetat) ergab 38% Gesamtausbeute, μ_{max} (CHCl_3) 2010, 1790, 1730, 1500 cm^{-1} . δ (CDCl_3) 1,87 (3H,s,- OCOCH_3), 2,20 (3H,s, ArCH $_3$), 2,13 (2H,m, C $_2$ Methylene), 2,57 (3H,s,- OCH_3), 4,6-5,0 (3H,m, $-\text{CH}_2\text{OCO}-$ und C $_6$ -Proton), 6,8-7,7 (18H, Komplex, Benzhydryl-, aromatische und Thienylprotonen).

Beispiel 3

Für die Herstellung von 2'-Epimeren von Benzhydryl-7 α -methoxy-7 β -(2'-p-methylphenoxycarbonyl-2'-thien-3-yl)-acetamido-3-acetoxymethylceph-3-em-4-carboxylat wurde das Ketenimin von Beispiel 2 (0,14 g, 0,19 mmol), gelöst in Tetrahydrofuran (T.H.F.) (10 ml), enthaltend Wasser (1 ml) und genügend H_3PO_4 , um den pH-Wert auf 2,5 zu stellen. Nach Stehenlassen während 3 Tagen bei Zimmertemperatur wurde Äthylacetat zugegeben. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft, wobei die gewünschte Verbindung (0,13 g) erhalten wurde. Reinigung durch Chromatographie auf Silicumdioxid (Petroläther/Äthylacetat) ergab mit 80% Ausbeute μ_{max} (CHCl_3) 3350, 1780, 1725, 1690 cm^{-1} . δ (CDCl_3) 1,93 (3H,s,- OCOCH_3), 2,25 (3H,s, ArCH $_3$), 3,20 (2H,m, C $_2$ Methylene), 3,35, 3,38 (3H,2s,- OCH_3), 4,6-5,0 (4H, Komplex, $-\text{CH}_2\text{OCO}-$, $-\text{CHCONH}-$ und C $_6$ -Proton), 6,9-7,7 (19H, Komplex, Benzhydryl-, aromatische, Thienyl- und $-\text{NH}-$ Protonen).

Beispiel 4

Für die Herstellung von p-Bromophenacyl-7 β -(2'-p-methylphenoxycarbonyl-2'-thien-3-yl)-ketenimino-3-acetoxymethylceph-3-em-4-carboxylat wurde p-Bromophenacyl-7 β -(2'-p-methylphenoxycarbonyl-2'-thien-3-yl)-acetamido-3-acetoxymethylceph-3-em-4-carboxylat (5,0 g), 6,7 mmol in Chloroform (100 ml) bei 0°C mit Pyridin (5,83 ml) behandelt. Innert 1 h wurde unter heftigem Rühren bei 0°C Phosphor-pentachlorid (4,56 g, 22 mmol) in Chloroform (60 ml) zugegeben. Nach weiteren 3 h bei 0°C wurde die Lösung eingeeengt, mit Äthylacetat verdünnt und nacheinander mit Wasser und wässriger Lösung von Natriumcarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und verdampft, wobei die gewünschte Verbindung nahezu rein erhalten wurde. (4,33 g, 89%), μ_{max} (CHCl_3) 2030, 1790, 1735, 1710 cm^{-1} . δ (CDCl_3) 2,09 (3H,s,- OCOCH_3), 2,33 (3H,s, ArCH $_3$), 3,59 (2H,s,C $_2$ Methylene), 5,20 (3H, Komplex, $-\text{CH}_2\text{OCO}-$ und C $_5$ -Proton), 5,57 (2H,s,- CO_2CH_2-), 5,84 (1H,d,J 5Hz, C $_7$ -Proton), 7,0-8,1 (11H,m, aromatische und Thienyl-Protonen).

Beispiel 5

Für die Herstellung von p-Bromophenacyl-7 α -methoxy-7 β -(2'-methylphenoxycarbonyl-2'-thien-3-yl)-ketenimino-3-acetoxymethylceph-3-em-4-carboxylat wurde das Ketenimin von Beispiel 4 (4,33 g, 5,96 mmol) in THF (120 ml) bei -50°C mit Brom (0,326 ml, 5,95 mmol) behandelt. Nach 10 min wurde die Lösung auf -70°C abgekühlt, dann Lithiummethoxid (0,84 g, 22 mmol) in Methanol (15 ml) tropfenweise bei -70°C zugegeben und während weiteren 20 min gerührt. Essigsäure (3 ml) wurde zugesetzt und die Kühlung abgebrochen. Äthylacetat wurde zugesetzt und die organische Phase mit wässriger Lösung von Natriumbicarbonat und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und verdampft, wobei die gewünschte Verbindung erhalten wurde (3,84 g) μ_{max} (CHCl_3) 2030, 1790, 1730, 1710 cm^{-1} . δ (CDCl_3) 2,07 (3H,s,- OCOCH_3), 2,33 (3H,s, ArCH $_3$), 3,45 (2H,m, C $_2$ Methylene), 3,75 (3H,s,- OCH_3), 5,15 (3H, Komplex, $-\text{CH}_2\text{OCO}-$ und C $_6$ -Proton), 5,55 (2H,s,- CO_2CH_2-), 6,9-8,0 (11H,m, aromatische und Thienyl-Protonen).

Beispiel 6

Für die Herstellung von 2'-Epimeren von p-Bromophenacyl-7 α -methoxy-7 β -(2'-p-methylphenoxycarbonyl-2'-thien-3-yl)-acetamido-3-acetoxyceph-3-em-4-carboxylat wurde das Ketinim von Beispiel 5 (3,84 g, 5,07 mmol) gelöst in THF (20 ml), enthaltend Wasser (2 ml) und genügend H₃PO₄, um den pH-Wert auf 2,5 zu stellen. Nach Stehenlassen während 3 Tagen bei Zimmertemperatur wurde Äthylacetat zugesetzt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft, wobei die gewünschte Verbindung quantitativ erhalten wurde.

μ_{max} (CHCl₃), 3330, 3270, 1780, 1740, 1710 cm⁻¹. δ (CDCl₃) 2,09 (3H,s, -OCOCH₃), 2,32 (3H,s, ArCH₃), 3,46, 3,50 (3H, 2s, -OCH₃), 3,60 (2H, m, C₂ Methylen), 5,12 (4H, Komplex, -CH₂OCO-, -CHCONH- und C₆-Proton), 5,50 (2H,s, -CO₂CH₂-), 7,0-8,0 (12H, Komplex, aromatische, Thienyl- und -NH-Protonen).

Beispiel 7

Für die Herstellung von 7 α -Methoxy-7 β -(2'-p-methylphenoxycarbonyl-2'-thien-3-yl)-acetamido-3-acetoxymethylceph-3-em-4-Carbonsäure wurde der p-Bromophenacylester von Beispiel 6 (3,21 g, 4,14 mmol) in Dimethylformamid (85 ml) und Essigsäure (21 ml) mit Zinkstaub (7 g) während 1h bei Zimmertemperatur gerührt, dann filtriert und der Rückstand mit Äthylacetat gewaschen. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und verdampft. Der Rückstand wurde in wässriger Lösung von Natriumcarbonat gelöst und mit Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde auf einen pH-Wert von 1,5 angesäuert und mit Äthylacetat extra-

hiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und verdampft, wobei die gewünschte Verbindung erhalten wurde. (1,10 g, 47%), μ_{max} (CHCl₃) 3260, 1780, 1760, 1710 cm⁻¹. δ (CDCl₃) 2,05 (3H,s, -OCOCH₃), 2,33 (3H,s, ArCH₃), 3,2-3,7 (5H, Komplex, C₂ Methylen und -OCH₃), 4,9-5,4 (4H, Komplex, -CH₂OCO-, CHCONH- und C₆-Proton), 6,9-8,0- (12H, Komplex, aromatische, Thienyl- und -NH-Protonen).

Beispiel 8

Für die Herstellung von 2'-Epimeren von 7 α -Methoxy-7 β -(2'-carboxy-2'-thien-3-yl)-acetamido-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio)-methylceph-3-em-4-carbonsäure wurde das Acetoxy-cephalosporin von Beispiel 7 (0,31 g, 0,55 mmol) in Wasser (25 ml) und Aceton (10 ml) bei 70°C behandelt und mit 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol (0,06 g, 0,5 mmol). Der pH-Wert des Gemischs wurde durch Zusatz von wässriger Natriumhydroxidlösung auf 5,0 gestellt und während der ganzen Reaktionsdauer durch weitere Zusätze bei diesem Wert gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde während 14h bei 70°C gerührt, dann abgekühlt und auf einen pH-Wert von 1,5 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und verdampft, wobei die gewünschte Rohverbindung erhalten wurde. (0,18 g). δ (CDCl₃) 3,45, 3,53 (3H, 2s, -OCH₃), 3,6-3,8 (2H, m, C₂ Methylen), 4,00 (3H,s, N-CH₃), 4,4-4,6 (2H, m, -CH₂S-), 5,1-5,3 (2H, Komplex, CHCONH- und C₆-Proton), 6,7-7,8 (4H, Komplex, Thienyl- und -NH-Protonen).

Das Dinatriumsalz wurde aus Aceton mit 2N Äthylhexoat in Methyl-isobutylketon (0,34 ml) ausgefällt.