

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

PATENTSCHRIFT

(11) **DD 284 235 A5**

5(51) C 07 D 471/04 463/00

DEUTSCHES PATENTAMT

"In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht"

(21) DD C 07.D / 332 670 4
(31) 07/245185

(22) 15.09.89
(32) 16.09.88

(44) 07.11.90
(33) US

(71) siehe (73)
(72) Blaszcak, Larry Ch., US
(73) ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, Indiana 46285, US
(74) Patentanwaltsbüro Berlin, Frankfurter Allee 286, Berlin, 1130, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 1-Carba(1-dethia)cephemen

(55) 2-substituierte Methylcephalosporin-1,1-dioxide; freiradikalischer Initiator; 1-Carba(dethia)cephalosporine
(57) Verfahren zur Herstellung von 1-Carba(1-dethia)cephemen durch Umsetzung von in Stellung 2 substituierten Methylcephalosporin-1,1-dioxiden mit einem Initiator für freie Radikale.

ISSN 0433-6461

33 Seiten

Anmelder:

Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, V. St. A.

Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von 1-Carba(1-dethia)cephemen

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung anti-biotisch wirksamer 1-Carba(dethia)cephalosporine. Sie bezieht sich insbesondere auf ein freiradikalisches Verfahren zur Umwandlung eines Cephalosporin-1,1-dioxids in ein 1-Carba(dethia)cephalosporin.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik:

Die 1-Carba(dethia)cephalosporine werden bisher durch eine Totalsynthese hergestellt, wobei in US-A 4 226 866 die Herstellung von in Stellung 3 substituierten Methyl-1-carba-cephalosporinen beschrieben wird, während aus US-A 4 665 171 eine entsprechende asymmetrische Totalsynthese bekannt ist.

Ziel der Erfindung:

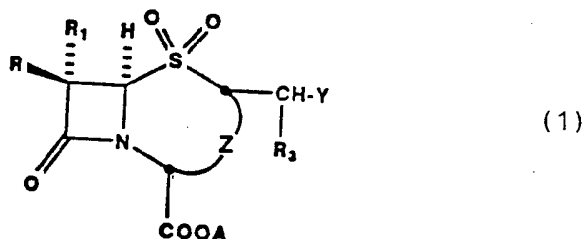
Die 1-Oxa(dethia)cephalosporine und die Cephalosporine selbst sind bereits eingehend untersucht worden, wobei auch zahlreiche therapeutisch brauchbare Antibiotika dieser Verbindungstypen entwickelt worden sind. Die 1-Carba(dethia)cephalosporine sind dagegen für entsprechende Untersuchungen nicht so zugänglich gewesen. Aufgabe der Erfindung ist demgegenüber nun die Bereitstellung eines neuen Verfahrens zur Herstellung von 1-Carbacephalosporinen, und insbesondere eines Verfahrens, durch das sich diese Verbindungen günstig großtechnisch erzeugen lassen.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

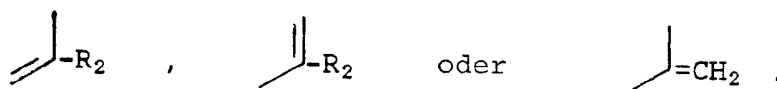
Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren gelöst, durch welches ein in Stellung 2 substituiertes Methylcephalosporin-1,1-dioxid über freiradikalische Zwischenprodukte direkt zu einem 1-Carba(dethia)cephalosporin umgewandelt wird. Hierzu wird ein in Stellung 2 substituiertes Methylcephalosporin, bei welchem der Substituent ein Vorläufer für freie Radikale ist, wie beispielsweise eine Phenylselenogruppe, mit einem freiradikalischen Initiator, wie einem Trialkylzinnhydrid, einem Triarylzinnhydrid, einem Trialkylgerman oder einem Triarylgerman, umgesetzt, wodurch sich die entsprechende 1-Carba(dethia)-3-cephem-4-carbonsäure oder ein Ester hiervon ergibt.

Das als Produkt erhaltene 1-Carba(dethia)-3-cephem kann zum gewünschten 1-Carba-3-cephemantibiotikum umgewandelt werden, wobei sich das gewünschte Antibiotikum bei diesem Verfahren in bestimmten Fällen auch direkt ergibt.

Das erfindungsgemäße Verfahren besteht demnach darin, daß ein in Stellung 2 substituiertes Methylcephalosporin-1,1-dioxid der allgemeinen Formel (1)



worin Z eine zweiwertige Gruppe der folgenden Formeln ist

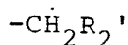


R Amino, Acylamino, geschütztes Amino oder C₁-C₄-Alkylsulfonylamino bedeutet,

R₁ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkoxy darstellt,

Y eine Vorläufergruppe für freie Radikale bedeutet,

R₂ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Tri(C₁-C₄-alkyl)silyloxy, C₂-C₆-Alkanoyloxy, C₁-C₄-Alkylsulfonyloxy, Trifluormethylsulfonyloxy oder eine substituierte Methylgruppe der allgemeinen Formel



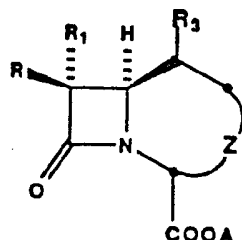
darstellt,

worin R₂' Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkanoyloxy, Benzoyloxy, C₁-C₆-Alkylthio, Benzylthio, Benzyloxy oder eine Heterocyclothiogruppe bedeutet, in der der Heterozyklus ein fünfgliedriger oder sechsgliedriger heterocyclischer Ring mit 1 bis 4 Ringstickstoffatomen und/oder Sauerstoffringatomen oder Schwefelringatomen ist und der heterocyclische Ring über ein Ringkohlenstoffatom an die Thiogruppe gebunden ist,

R₃ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht und

A eine Carboxyschutzgruppe darstellt,

in einem inerten Lösungsmittel, mit einem freiradikalischen Initiator zu einem 1-Carba(dethia)cephemester oder einem 1-Carba(dethia)cephamester der allgemeinen Formel (2)



(2)

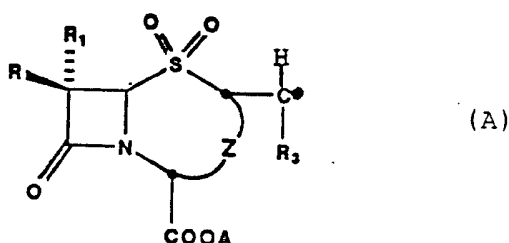
worin R, R₁, R₃, A und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umgesetzt wird.

Das erfindungsgemäße freiradikalische Verfahren kann bei einer Temperatur zwischen etwa 45°C und etwa 150°C und vorzugsweise einer Temperatur zwischen etwa 60°C und etwa 90°C durchgeführt werden. Das Verfahren wird am besten in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt, bei dem es sich um ein übliches organisches Lösungsmittel oder um ein Gemisch solcher Lösungsmittel handelt. Bei diesem Verfahren können als Lösungsmittel beispielsweise Ether, Alkohole, Nitrile, Ketone, Amide und Ester verwendet werden, in denen das Cephalosporinsulfon (1) wenigstens teilweise löslich ist. Beispiele für verwendbare Lösungsmittel sind Dipropylether, Dibutylether, Diglym, Dioxan, Ethanol, Propanol, Butanol, Ethylen glykol, Acetonitril, Butyronitril, Benzonitril, Diethylketon, Methylisobutylketon, Cyclohexanon, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Hexamethylphosphoramid, Ethylacetat, Methylpropionat, Ethylbutyrat und Methylbenzoat. Lösungsmittel, von denen man weiß, daß sie freie Radikale abfangen, wie Nitrobenzol, sollen beim erfindungsgemäßen Verfahren vermieden werden.

Die Gruppe Y des Cephalosporinsulfons (1) ist hierin als freiradikalische Vorläufergruppe definiert. Hierbei handelt

es sich um Gruppen, die in der Chemie der freien Radikale dafür bekannt sind, daß sie unter dem Einfluß von freie Radikale erzeugenden Bedingungen freie Radikale ergeben. Unter der Gruppe Y wird daher erfindungsgemäß irgendeine Gruppe verstanden, die das freie Radikal der Formel (A) ergibt.



Es ist eine große Anzahl solcher Gruppen bekannt, und Beispiele hierfür sind die Selenide der Formel $R_4\text{Se-}$ oder die Sulfide der Formel $R_4\text{S-}$, worin R_4 für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$, Phenyl, Naphthyl, Pyrimidinyl, Tetrazolyl, Pyridinyl, Benzothienyl oder Benzofuryl steht, eine Carboxygruppe, ein Thiocarbonat, ArOC(S)O oder $\text{ArS}\cdot\text{C(S)O}$, worin Ar Phenyl oder Naphthyl ist, oder ein heterocyclischer Thionester, wie (N-Pyridyl-2-thion)oxycarbonyl und (N-Pyrimidyl-2-thion)oxycarbonyl. Die Gruppe Y kann auch ein Cobalt(I)salophen sein, wie es beispielsweise aus einem Cobalt(I)ion und aus Dibenzalethylen-diamin über eine koordinierte kovalente Bindung gebildet wird, worin das Cobalt an die 2-Methylengruppe der Verbindung der Formel (1) gebunden ist und wobei das freie Radikal der Formel (A) aus dem Cobalt(I)salophen durch Bestrahlung beispielsweise mittels UV-Strahlen gebildet wird. Eine bevorzugte erfindungsgemäße freiradikalische Vorläufergruppe ist ein Selenid der Formel $R_4\text{Se-}$, und insbesondere ein Arylselenid, wie ein Phenylselenid, worin Y für $\text{C}_6\text{H}_5\text{Se-}$ steht.

Die beim erfindungsgemäßen Verfahren anzuwendenden Initiatoren

1

für freie Radikale können beispielsweise durch Bestrahlung mit Ultraviolettstrahlen, wie mit einer Quecksilberdampflampe, gebildet werden, oder solche Initiatoren sind beispielsweise Peroxide, wie Dibenzoylperoxid, Organozinnhydride, wie $\text{Tri}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{zinnhydride}$, Triarylzinnhydride der Formel $(\text{Ar})_3\text{SnH}$, worin Ar für Phenyl, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylphenyl}$ oder Chlorphenyl steht, Triaralkylzinnhydride, wie Tribenzylzinnhydrid und substituierte Tribenzylzinnhydride, beispielsweise $\text{Tri}(4\text{-methylbenzyl})\text{zinnhydrid}$ und ähnliche Organozinnhydride, Trialkylgermane, wie Triethylgerman, oder Triarylgermane, wie Triphenylgerman. Die erfindungsgemäß bevorzugten Initiatoren für freie Radikale sind die Organozinnhydride und insbesondere die Trialkylzinnhydride. Beispiele für diese bevorzugten Zinnhydride sind Trimethylzinnhydrid, Triethylzinnhydrid und Tri-n-butylzinnhydrid. Das jeweilige Organozinnhydrid kann auch zusammen mit einem anderen Initiator für freie Radikale angewandt werden, beispielsweise mit einer Azoverbindung, wie 2,2'-Azobisisobutyronitril, wodurch sich die Initiierung des Verfahrens verbessern läßt.

15

20

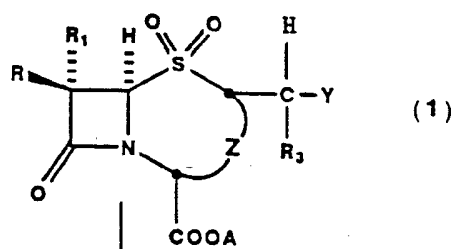
25

Ein Peroxidinitiator kann das freiradikalische Verfahren mit Hitze initiieren, während sich durch eine Bestrahlung das Verfahren direkt initiieren läßt.

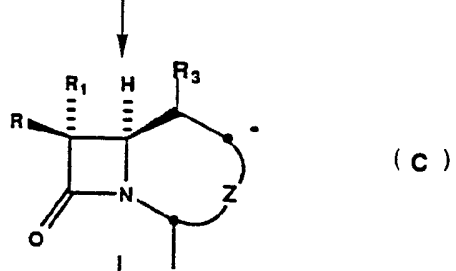
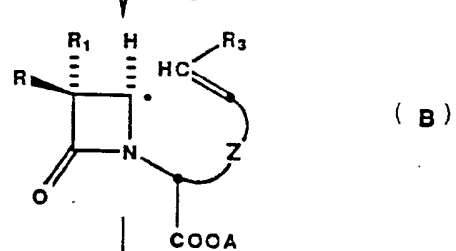
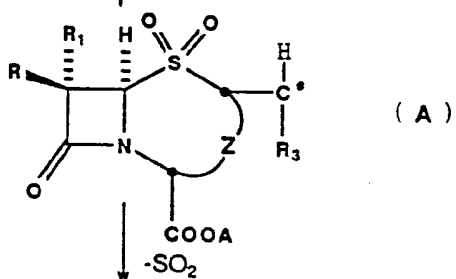
30

Das erfindungsgemäße Verfahren läuft rasch ab und führt zur Umwandlung eines Cephalosporins (in Form des Sulfons) in das entsprechende 1-Carba(dethia)cephalosporin. Der Gesamt Ablauf dieser freiradikalischen Reaktion des erfindungsgemäßen Verfahrens geht aus dem folgenden Reaktionsschema hervor.

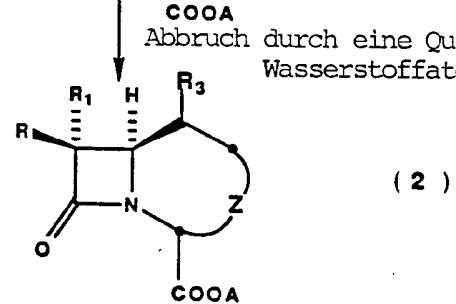
35



Quelle für freie Radikale



Abbruch durch eine Quelle für Wasserstoffatome



1

Wie oben gezeigt, wird das Schlüsselradikal (B) durch einen intramolekularen Radikaltransfer von (A) unter Verlust von SO₂ gebildet. Nach dem Ringschluß des Radikals (B) zum Radikal (C) folgt ein Abbruch des Prozesses mit einem Wasserstoffatom. Dieses für den Abbruch verantwortliche Wasserstoffatom kann von dem beim Verfahren verwendeten Zinnhydrid oder von einer sonstigen Wasserstoffquelle, wie dem Lösungsmittel, geliefert werden.

10

Das nach diesem Verfahren erhaltene Produkt (2) wird durch übliche Maßnahmen aus dem Reaktionsgemisch gewonnen, von Nebenprodukten abgetrennt und durch Chromatographie gereinigt. Ist das Ausgangsmaterial (1) ein 3-Cephem (Z = R_2), dann ist das als Produkt erhaltene 1-Carba-3-cephem der Formel (2) von etwas isomerem 1-Carba-2-cephem (Z = R_2) begleitet. Dieses Isomere kann durch Behandlung mit einem tertiären Amin, wie mit Triethylamin, ohne weiteres zum gewünschten 3-Cephem isomerisiert werden. Ein bei Verwendung eines Organozinnhydrids bei diesem Verfahren häufig beobachtetes Nebenprodukt ist der 2-Methyl-3-cephemsulfonester. Dieses Nebenprodukt wird offenbar über eine 2-Elektronenreduktion gebildet und nicht auf freiradikalischem Weg.

25

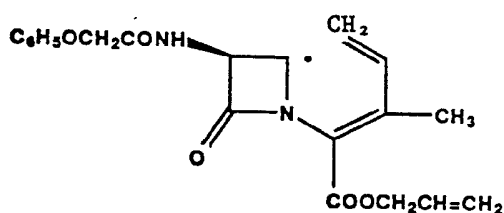
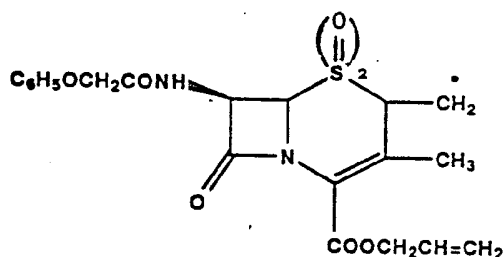
Durch die Erfindung wird auch ein freies Radikal bereitgestellt, das den oben angegebenen Formeln (A) und (B) entspricht. Diese radikalischen Verbindungen sind übergangsmäßige Zwischenprodukte, deren Existenz nicht nur durch das erhaltene Produkt über deren Bildung, wie dies im obigen Reaktionsschema gezeigt ist, sondern auch durch Versuche zum Einfangen freier Radikale gezeigt werden kann. Wird die Verbindung (1) beispielsweise unter den oben für die Bildung des Radikals (A) beschriebenen Verfahrensbedingungen umgesetzt, wobei das Reaktionsgemisch abweichend davon je-

30

35

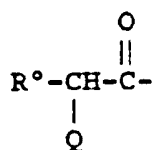
1 doch mit 10 Prozent Nitrobenzol versetzt wird, dann werden
die Radikale (A) eingefangen und Reduktionsprodukte über
einen 2-Elektronenprozeß gebildet, anstatt der gewünschten
5 Produkte, die sich durch die freiradikalische Reaktion er-
geben. Die Existenz dieser Radikale kann auch durch physika-
lische Methoden gezeigt werden.

10 Bevorzugte erfindungsgemäße Radikalverbindungen haben die
Formeln (A) und (B), falls R Acylamino, insbesondere Phenyl-
acetyl-amino und Phenoxyacetyl-amino, bedeutet, R₃ Wasserstoff
ist und A für t-Butyl, Allyl oder Benzyl steht. Beispiele
für zwei solche bevorzugte Radikale sind:

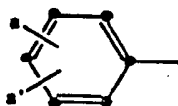


30 Das Ausgangsmaterial (1) kann ein in Stellung 7 durch Acyl-
amino substituiertes Cephalosporinsulfon der Formel (1) sein.
Beispiele für solche Gruppen sind die von Carbonsäuren abge-
leiteten Gruppen, und zwar insbesondere die Acylgruppen, wel-
che in der Stellung 7 von Cephalosporinantibiotika und in der
35 Stellung 6 von Penicillinantibiotika vorhanden sind. Die Acyl-

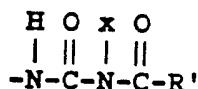
gruppe R_4CO- der Acylaminogruppe R_4CONH bedeutet insbesondere C_1-C_5 -Alkanoyl, durch Halogen, Cyano oder Hydroxy substituiertes C_2-C_5 -Alkanoyl, eine Arylacetylgruppe oder Heteroarylacetylgruppe der allgemeinen Formel



worin R^o Thienyl, Benzothienyl, Furyl, Benzofuryl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Pyridyl, wobei diese heterocyclischen Ringe durch C_1-C_4 -Alkyl, Amino, geschütztes Amino oder Hydroxy substituiert sein können, Cyclohexadienyl, Naphthyl, Phenyl oder eine substituierte Phenylgruppe der allgemeinen Formel darstellt,

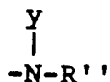


worin a und a' unabhängig Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Amino, Aminomethyl, Methylsulfonylamino, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, Carboxy, geschütztes Carboxy, Carboxymethyl oder geschütztes Carboxymethyl bedeuten, und worin Q Wasserstoff, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkanoyloxy, Carboxy, geschütztes Carboxy, Sulfo ($-SO_3H$), Amino, geschütztes Amino oder eine substituierte Aminogruppe der allgemeinen Formel

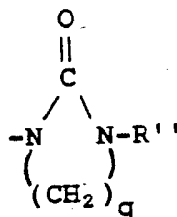


ist, worin R' für Furyl, Thienyl, Phenyl, Halogenphenyl,

Methylphenyl, Styryl, Halogenstyryl, Methylstyryl
oder eine Gruppe der allgemeinen Formel

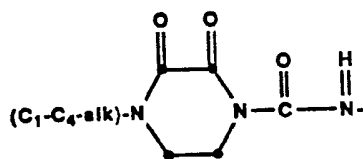


steht, worin R'' Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Benzyl, C₂-C₅-Alkanoyl
oder C₁-C₃-Alkylsulfonyl ist, und worin x sowie y getrennt
genommen Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten oder zusammen
genommen einen fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen Ring der
allgemeinen Formel

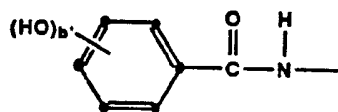


bilden, worin R'' die oben angegebenen Bedeutungen hat und
q für 2 oder 3 steht,

oder worin Q eine substituierte Aminogruppe der allgemeinen
Formel



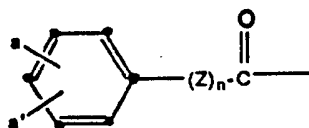
oder eine Benzamidgruppe der allgemeinen Formel



1

bedeutet, worin b' eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt, oder wobei die Gruppe R_4CO eine Acylgruppe der allgemeinen Formel

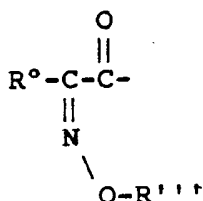
5



10

worin a und a' die oben angegebenen Bedeutungen haben, Z für O oder S steht und n für 0 oder 1 steht, oder eine oximinosubstituierte Acylgruppe der allgemeinen Formel

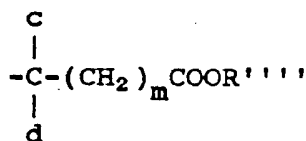
15



20

darstellt, worin R^o wie oben definiert ist und R''' für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder eine carboxysubstituierte Alkylgruppe oder Cycloalkylgruppe der allgemeinen Formel

25



30

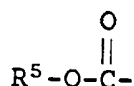
steht, worin m für 0 bis 3 steht und c sowie d getrennt genommen und unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl sind oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen dreigliedrigen bis sechsgliedrigen carbocyclischen Ring bilden und R'''' Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder eine carboxyschützende esterbildende Gruppe ist.

35

Beispiele für Acylgruppen der oben definierten Art, falls R eine Acylaminogruppe ist, sind Acetyl, Propionyl, Cyanoacetyl, Bromacetyl, Phenylacetyl, Phenoxyacetyl, Phenylthioacetyl, Benzoyl, Thienylacetyl, Furylacetyl, Benzothienylacetyl, Benzofurylacetyl, Phenylglycyl, Mandeloyl, Phenylmalonyl, α -Sulfophenylacetyl, α -(4-Hydroxybenzamido)phenylacetyl, α -(4-Ethylpyrazin-2,3-dion-1-ylcarbonylamino)- α -phenylacetyl, 4-Chlorphenylthioacetyl, 4-Hydroxyphenylglycyl, 2,6-Dimethoxybenzoyl, 3-Chlor-4-hydroxyphenylglycyl, 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl und 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-carboxymethoxyiminoacetyl.

Erfindungsgemäß bevorzugte Acylgruppen sind Phenylacetyl und Phenoxyacetyl.

Geschützte Aminogruppen R sind die herkömmlichen Schutz- oder Blockierungsgruppen, die gewöhnlich für einen temporären Schutz einer Aminogruppe angewandt werden. Solche Gruppen werden häufig während der Herstellung einer Verbindung eingesetzt, um unerwünschte Nebenreaktionen zu verhindern, zu denen es bei einer ungeschützten Aminogruppe kommt. Eine Aminogruppe wird beispielsweise dann geschützt oder blockiert, wenn sie mit einem Acylierungsreagenz oder einem Veresterungsreagenz, das an einer anderen Stelle im gleichen Molekül angreifen soll, in Konkurrenz treten könnte. Beispiele für solche herkömmliche Schutzgruppen sind die Aryl-, Arylalkyl-, Alkyl-, Cycloalkyl- oder Bicyclooxycarbonylgruppen der allgemeinen Formel



worin R^5 für Aryl, wie Phenyl, 4-Methylphenyl oder Naphthyl,

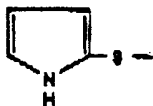
1
Aralkyl, wie Benzyl oder 4-Methoxybenzyl, Alkyl, beispiels-
weise C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, Ethyl oder t-Butyl, Cyclo-
5 alkyl, wie Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, Bi-
cycloalkyl, wie Adamantyl oder Bicycloheptenyl, oder ähn-
liche Gruppen steht. Die Aminoschutzgruppe kann auch ein
Enamin sein, wie es beispielsweise mit der freien Amino-
gruppe und einem β -Ketoester oder β -Diketon, wie Ethylaceto-
10 acetat, Methylacetoacetat, Acetylaceton oder Benzoylaceton
und dergleichen, gebildet wird. Zu anderen herkömmlichen
Schutzgruppen, die dem Substituenten R entsprechen können,
gehören Triphenylmethylamino, Diphenylmethylamino, die
Ox-Gruppe, worin R für 4,5-Diphenyl-4-oxazolin-2-on-1-yl
15 steht, oder die Halogenacetylgruppen, wie Chloracetyl oder
Dichloracetyl..

Die Carboxyschutzgruppen A in der Formel (1) sind herkömmli-
che Schutzgruppen, wie sie gewöhnlich in der Chemie der
20 β -Lactame zum temporären Schutz oder zur temporären
Blockierung der sauren Carboxygruppe verwendet werden, um
deren Konkurrenz mit gewünschten Reaktionen zu verhindern,
die an anderen Stellen im Molekül durchgeführt werden. Bei-
spiele für solche Schutzgruppen sind Alkyl, Alkenyl, Halo-
25 genalkyl, Aralkyl, Silyl, aktive Ester, die mit N-Hydroxy-
verbindungen gebildet werden, Anhydride und dergleichen.
Beispiele für solche Gruppen sind Alkyl, wie Ethyl, t-Butyl
oder t-Amyl, Alkenyl, wie Allyl, 2-Butenyl oder 2,2-Dimethyl-
propenyl, Aralkyl, beispielsweise Benzyl oder substituiertes
Benzyl, wie 4-Methoxybenzyl oder Diphenylmethyl, Silyl-
30 gruppen, wie Tri(C₁-C₄-alkyl)silyl, beispielsweise Tri-
methylsilyl, Triethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl oder
2-(Trimethylsilyl)ethyl, mit N-Hydroxyverbindungen gebildete
aktive Ester, wie Phthalimido, Succinimido oder Benztriazol,
Anhydride, die durch Umsetzung der Carboxygruppen mit einem
35 Halogenformiat gebildet werden, wie Anhydride, die mit Ethyl-

- 1 chlorformiat, Methylchlorformiat oder Isobutylchlorformiat
gebildet werden, Anhydride, die mit anderen Säuren, wie
Essigsäure oder Benzoesäure, gebildet werden, aktive Ester,
die mit Phenolen, wie Pentachlorphenol, gebildet werden,
5 und sonstige herkömmliche Carboxyschutzgruppen, wie Phen-
acyl oder Chlorphenacyl.

- In der Formel (1) kann der Rest R_2 unter anderem C_1-C_6 -Alkyl
bedeuten, worunter geradkettige und verzweigt-kettige Alkyl-
10 gruppen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl,
Isobutyl, t-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl und der-
gleichen, verstanden werden. Die Angabe C_2-C_6 -Alkenyl be-
zieht sich auf Vinyl, Allyl, 2-Butenyl, 3-Pentenyl und der-
gleichen. Die Angabe Halogen bezieht sich auf Fluor, Chlor,
15 Brom und Iod. Unter C_1-C_4 -Alkoxy werden Methoxy, Ethoxy,
Propoxy, t-Butoxy, n-Butoxy und dergleichen verstanden. Die
Angabe C_1-C_4 -Alkylthio bezieht sich auf Methylthio, Ethyl-
thio, Propylthio, n-Butylthio und dergleichen. Unter der
Angabe Tri(C_1-C_4 -alkyl)silyl werden Trimethylsilyl, Tri-
20 ethylsilyl, Tri-(n-butyl)silyl, t-Butyldimethylsilyl und
ähnliche Gruppen verstanden. Die Angabe C_2-C_6 -Alkanoyloxy
bezieht sich auf Acetoxy, Propionoxy, Butyryloxy und der-
gleichen. Unter C_1-C_4 -Alkylsulfonyloxy werden Methylsul-
fonyloxy, Ethylsulfonyloxy, n-Butylsulfonyloxy und ähn-
25 liche Gruppen verstanden.

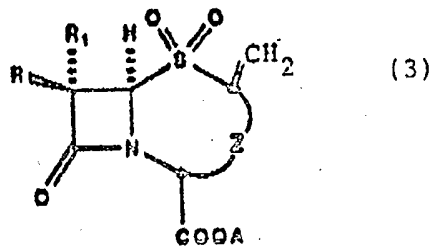
- Die Angabe Heterocyclothiogruppe für den Rest R_2' bezieht
sich auf die fünfgliedrigen und sechsgliedrigen heterocyc-
lischen Ringe, bei denen ein Schwefelatom an ein Ringkohlen-
30 stoffatom des Heterozyklus gebunden ist. Beispiele für sol-
che Gruppen werden im folgenden angeführt und sind dabei
der Einfachheit halber durch Bezeichnung des Heterozyklus
und Angabe der Stellung der Thiogruppe S- am Ring be-
nannt, so daß sich beispielsweise die Angabe Pyrrol-2-thio
35 auf die Gruppe



bezieht. Weitere Gruppen dieser Art

1 sind Pyridin-2-thio, Pyrindin-3-thio, Pyridin-4-
 thio, Imidazol-2-thio, Pyrazin-2-thio, Pyrimidin-2-thio,
 s-Triazin-2-thio, as-Triazin-5-thio, Thineyl-2-thio, Furyl-
 2-thio, Pyran-2-thio, Thiopyran-2-thio, Triazolyl-2-thio,
 5 Oxazolyl-2-thio, 1,3,4-Oxadiazolyl-2-thio, 1,3,4-Thia-
 diazolyl-2-thio, Tetrazolyl-2-thio und ähnliche fünf-
 gliedrige und sechsgliedrige Heterocyclothiogruppen.

10 Die in Stellung 2 substituierten Methylsulfone der Formel
 (1), worin Y für R_4Se - oder R_4S - steht, können durch Um-
 setzung eines 2-Methylensulfons der Formel (3)



20 mit der Selenolverbindung der Formel R_4SeH oder mit einem
 Mercaptan der Formel R_4SH , worin R_4 die oben angegebenen Be-
 deutungen hat, hergestellt werden. Durch Umsetzung von bei-
 spielsweise Selenophenol mit einer Verbindung der Formel
 (3) erhält man hiernach das 2-Phenylselenomethylsulfon (1).
 25 Die Umsetzung mit der Mercaptanverbindung oder der Selenol-
 verbindung kann gemäß US-A 3 660 395 unter Verwendung eines
 Cephalosporinsulfons anstelle des nach dieser US-A verwen-
 deten Cephalosporinsulfoxids durchgeführt werden. Als Ausgangs-
 materialien für das erfindungsgemäße Verfahren können alle
 30 in dieser US-A beschriebenen 2-thiosubstituierten Methyl-
 cephalosporinverbindungen verwendet werden.

Die 2-Exomethylensulfone (3) werden durch Mannich-Reaktion
 aus einem 2-unsubstituierten Cephalosporinsulfon hergestellt.
 35 Hierdurch erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines

1
7-Acylamino-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäureestersulfons mit
einem Aldehyd der Formel $R_3C(O)H$ und einem sekundären Amin-
hydrochlorid, wie Dimethylammoniumchlorid, ein instabiles
5 Dimethylaminomethyladdukt. Dieses instabile Addukt zersetzt
sich unter Bildung des 2-Exomethylencephemsulfons (3). Dieses
Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (3)
wird in US-A 3 660 396 beschrieben, wonach Cephalosporine in
der Sulfoxidform zu 2-Exomethylensulfoxiden umgewandelt wer-
10 den. Durch Verwendung von Cephalosporinsulfonen anstelle von
Cephalosporinsulfoxiden erhält man nach dem Verfahren dieser
US-A Verbindungen der Formel (3).

15 Beispiele für Aldehyde der Formel $R_3C(O)H$ sind Formaldehyd,
Acetaldehyd und Propionaldehyd.

Das Ausgangsmaterial der Formel (1), worin Y eine Carboxygrup-
pe ist, kann ausgehend vom bekannten 2-Carboxycephalosporin
hergestellt werden. Hierzu wird ein 2-Carboxycephalosporin-
20 ester zuerst mit einem Überschuß einer Persäure, wie mit
m-Chlorperbenzoesäure oder Perschwefelsäure, oder auch mit
einem Permanganat zum Sulfon oxidiert. Hierauf wird das
2-Carboxycephalosporinsulfon in das Säurechlorid umgewandelt,
aus dem durch Umsetzung mit Diazomethan durch eine Arndt-
25 Eistert-Reaktion die 2-Carboxymethylcephalosporinsulfone
(1) gebildet werden.

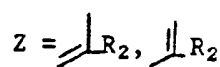
30 Beispiele für Cephalosporinsulfone (1), die beim erfindungs-
gemäßen Verfahren verwendet werden können, gehen aus der fol-
genden Tabelle 1 hervor.

1

Tabelle 1

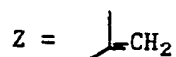
5

In Stellung 2 substituierte Methylcephalosporinsulfone der
allgemeinen Formel (1)



10

	<u>R</u>	<u>R</u> ₁	<u>R</u> ₂	<u>R</u> ₃	<u>Y</u>	<u>A</u>
	1 C ₆ H ₅ CH ₂ C(O)NH-	H	-CH ₃	H	C ₆ H ₅ Se-	Allyl
	2 C ₆ H ₅ OCH ₂ C(O)NH-	H	-Cl	H	C ₆ H ₅ Se-	Allyl
15	3 C ₆ H ₅ OCH ₂ C(O)NH-	-OCH ₃	H	H	C ₆ H ₅ -S-	pMB ¹
	4 C ₆ H ₅ OCH ₂ C(O)NH-	H	-CH=CH ₂	H	CH ₃ Se-	-CH ₃
	5 C ₆ H ₅ CH(NH ₂)C(O)NH-	H	-Cl	H	n-C ₄ H ₉ Se-	TCE ²
	6 2-Thienylacetyl-amino	H	-SCH ₃	H	-COOH	Allyl
20	7 t-C ₄ H ₉ OC(O)NH-	H	-OCH ₃	-CH ₃	C ₆ H ₅ -S-	pMB
	8 t-C ₄ H ₉ OC(O)NH-	H	CH ₂ R ₂ '	H	C ₆ H ₅ -S-	pMB
	9 CH ₃ C(O)NH-	H	-CH ₂ OC(O)CH ₃	H	C ₂ H ₅ Se-	t-C ₄ H ₉
25	10 C ₆ H ₅ OC(O)NH-	H	-CH ₂ OC(O)CH ₃		Pyrimidin-2-Se	t-C ₄ H ₉



30	11 C ₆ H ₅ C(O)NH-	H	-	-CH ₃	n-C ₄ H ₉ Se-	DPM ³
	12 C ₆ H ₅ -CH ₂ C(O)NH-	H	-	H	C ₆ H ₅ Se-	DPM
	13 2-Thienylacetyl-amino	H	-	H	Pyridinyl-2-Se-	Allyl
35	14 2-Aminothiazol-4-yl-2-methoxyimino-acetyl-amino	H	-	H	C ₆ H ₅ -3-	C ₆ H ₅ CH ₂ -

X-7280

1

5

	<u>R</u>	<u>R</u> ₁	<u>R</u> ₂	<u>R</u> ₃	<u>Y</u>	<u>A</u>
15	C ₆ H ₅ OCH ₂ C(O)NH-	H	-	H	5-Tetrazolyl-Se-	C ₆ H ₅ CH ₂ -
16	2-Furylacetylamin	H	-	H	C ₆ H ₅ -S-	C ₆ H ₅ CH ₂ -
17	t-CH ₄ H ₉ OC(O)NH-	H	-	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ -S-	Allyl

1/pMB = p-Methoxybenzyl

2/TCE = 2,2,2-Trichlorethyl

10

3/DPM = Diphenylmethyl

Eine bevorzugte Ausführungsform des hierin beschriebenen Verfahrens besteht in der Verwendung einer Verbindung der Formel (1), worin Y einen Rest der Formel R₄Se- bedeutet, R₃ Wasserstoff ist, Z für $\text{—}\text{R}_2$ steht, worin R₂ Chlor, Methyl oder Wasserstoff bedeutet, R₁ Wasserstoff ist, R eine aminogeschützte Phenylglycylaminogruppe bedeutet, A für Allyl, Benzyl, Diphenylmethyl oder t-Butyl steht, und der freiradikalische Initiator Tri(n-butyl)zinnhydrid ist.

20

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform des hierin beschriebenen Verfahrens besteht in der Verwendung einer Verbindung der Formel (1), worin R Phenoxyacetylamin oder Phenylacetylamin bedeutet, R₁ Wasserstoff ist, Z für $\text{—}\text{CH}_2$ steht, R₃ Wasserstoff bedeutet, Y für C₆H₅Se- steht und A Allyl ist.

25

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform dieses Verfahrens besteht in der Verwendung einer Verbindung der Formel (1), worin R Phenoxyacetylamin, Phenylacetylamin oder eine Aminoschutzgruppe ist, R₁ und R₃ Wasserstoff sind und Z für $\text{—}\text{R}_2$ steht, worin R₂ Methyl, Wasserstoff oder Chlor bedeutet.

30

Ausführungsbeispiele

35

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Beispielen weiter

1

beschrieben, die jedoch nicht als Beschränkung aufzufassen sind.

5

Herstellung 1

Herstellung von Allyl-7B-phenoxyacetyl-amino-2-exomethylen-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat-1,1-dioxid

10

Eine Aufschlammung von 42,85 g (200 mMol) 7-Aminodesacetoxycephalosporansäure (7-ADCA) in 400 ml Dioxan und 200 ml Wasser wird während 30 Minuten mit 200 ml 1n Natriumhydroxid behandelt. Eine Lösung von 29 ml (210 mMol) Phenoxyacetylchlorid in 130 ml Aceton und 100 ml 2n Natriumhydroxid wird getrennt und gleichzeitig tropfenweise mit einer solchen Geschwindigkeit zugesetzt, daß der pH-Wert der Aufschlammung auf 8 bis 9 bleibt. Die erhaltene Lösung wird zur Entfernung flüchtiger Bestandteile unter Vakuum verdampft und der Rückstand zur Abtrennung irgendeines neutralen Materials mit Diethylether extrahiert.

15

20

25

30

35

Die Lösung von Natrium-7-phenoxyacetyl-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat wird zu einer Lösung von 71,3 g (210 mMol) Tetra-n-Butylammoniumhydroxidsulfat in 700 ml Methylenchlorid und 700 ml Wasser gegeben, die wieder mit 2n Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 7,5 eingestellt worden ist. Das Gemisch wird etwa 5 Minuten gerührt, und die Methylenchloridschicht wird abgetrennt. Die wäßrige Schicht wird zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, und die Extrakte werden mit der organischen Schicht vereinigt. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem braunen Öl eingedampft. Das Öl wird in 250 ml Chloroform gelöst, und die Lösung wird unter Rühren mit 34,6 ml (400 mMol) Allylbromid (das vorher durch aktiviertes Aluminiumoxid filtriert worden ist) versetzt. Das Gemisch wird etwa 19 Stunden bei Raumtem-

1
5
10
15
peratur gerührt und dann, wenn eine dünnschichtchromatographische Analyse zeigt, daß noch etwas restliches Ausgangsmaterial vorhanden ist, mit 17 ml Allylbromid versetzt, worauf das Gemisch etwa 2 Stunden unter Rühren auf 50°C gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird auf einem Rotationsverdampfer zwecks Entfernung von Chloroform eingedampft, und das Konzentrat wird aus einem 3:1-Gemisch (Volumen:Volumen) von Diethylether und Methylenchlorid gelöst, worauf die Lösung zweimal mit einem Puffer vom pH 7 und einmal mit Kochsalzlösung extrahiert und dann über Magnesiumsulfat getrocknet wird. Durch Eindampfen der Lösung unter Vakuum erhält man Allyl-7-phenoxyacetyl-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat als rohen gelben Feststoff.

20
25
Der rohe Ester (etwa 200 mMol) wird in 800 ml DMF gelöst, und die Lösung wird auf 5°C gekühlt und dann derart mit einer Lösung von 43,9 g (210 mMol) m-Chlorperbenzoesäure (85%-ig technisch rein) in 250 ml Ethylacetat versetzt, daß die Temperatur auf unter 25°C gehalten wird. Nach beendeter Zugabe zeigt eine dünnschichtchromatographische Analyse hauptsächlich Sulfoxid plus eine Spur Sulfon, jedoch kein Ausgangsmaterial. Das Gemisch wird dann auf Raumtemperatur erwärmt, um so ein Gemisch aus Sulfoxid und Sulfon zu bilden. Dieses Gemisch wird mit einer weiteren Herstellung des Sulfons vereinigt, die wie folgt durchgeführt wird:

30
35
Eine Lösung von 24 g (59,3 mMol) Allyl-7-phenoxyacetyl-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat-1-oxid in 200 ml DMF wird bei Raumtemperatur mit 13,6 g (65 mMol) m-Chlorperbenzoesäure behandelt. Das Reaktionsgemisch wird in Ethylacetat gegossen, und die Lösung wird dreimal mit einem 1:1-Gemisch aus 1n HCl und Kochsalzlösung, einmal mit einem Puffer vom pH 7 und einmal mit Bicarbonat extrahiert, worauf das Ganze getrocknet und zur Trockne eingedampft wird. Der Rückstand wird

X-7280

1

5

10

15

20

25

30

35

mit dem in der oben beschriebenen Weise erhaltenen Gemisch aus Sulfoxid und Sulfon vereinigt, und das Sulfon wird aus Diisopropylether-Methylenchlorid kristallisiert. Die Mutterlaube wird einer präparativen Hochdruckflüssigkeitschromatographie unterzogen, wodurch sich weiteres Sulfon als Produkt ergibt. Die Gesamtmenge an erhaltenem Sulfon beträgt 43,0 g.

Eine Lösung von 43,0 g (102,2 mMol) des Sulfons, Allyl-7 β -phenoxyacetyl-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat-1,1-dioxid in 600 ml Dioxan wird mit 150 ml 37-prozentigem wäßrigem Formaldehyd versetzt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt und mit 12,64 g (155 mMol) Dimethylammoniumchlorid versetzt. Das Gemisch wird etwa 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann zur Entfernung des Dioxans unter Vakuum auf etwa die Hälfte seines ursprünglichen Volumens eingedampft, wodurch sich ein Feststoff ergibt. Das gesamte Gemisch einschließlich des Feststoffes wird zwischen Ethylacetat und einem 1:1-Gemisch aus Kochsalzlösung und 1n HCl verteilt. Die Ethylacetatschicht wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und auf einem Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Der feste Produktrückstand wird aus Diisopropylether-Methylenchlorid kristallisiert. Auf diese Weise erhält man 40,3 g (Ausbeute = 91 Prozent) des gewünschten Produkts Allyl-7 β -phenoxyacetyl-amino-2-exomethylen-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat-1,1-dioxid.

Massenspektrum (Felddesorption): $M^+ = 432$
UV-Spektrum (C_2H_5OH): $\lambda_{max} = 307 \text{ nm}$, $\epsilon = 4092$
 $\lambda_{max} = 261 \text{ nm}$, $\epsilon = 7558$
IR-Spektrum (KBr): 1772 cm^{-1} (β -Lactamcarbonyl)
 1732 cm^{-1} (Estercarbonyl)

X-7280

1 NMR-Spektrum: (CDCl_3): δ = 2,23 (s, 3H), 4,59 (s, 2H), 4,80
(d, 2H), 4,91 (d, 1H), 5,35
5 (d, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,95
(m, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,25
(d/d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,90 -
7,38 (aromatisches H), 8,02
(d, 1H).

10 Herstellung 2

Allyl-7 β -phenoxyacetyl-amino-2-phenylselenomethyl-3-methyl-4-carboxylat-1,1-dioxid

15 Eine Lösung von 1,30 g (3 mMol) des nach der Herstellung 1 erhaltenen 2-Methylensulfons in 10,5 ml Acetonitril wird mit einem Überschuß an Selenophenol versetzt, und diese Lösung wird dann etwa 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.
20 Das dabei aus dem Reaktionsgemisch ausfallende Produkt wird abfiltriert und unter Vakuum getrocknet. Hierdurch erhält man 446 mg der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft, und der Produkt-rückstand wird aus Methylenchlorid-Diisopropylether
25 kristallisiert, wodurch sich eine zweite Produktmenge ergibt.

Massenspektrum (Felddesorption): $M^+ = 590$

UV-Spektrum ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): $\lambda_{\text{max}} = 239 \text{ nm}$, $\epsilon = 13481,6$

30 NMR-Spektrum: (CDCl_3): δ = 2,03 (s, 3H), 3,40 (d, 2H), 3,95
(t, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,69 - 4,81
(m, 3H), 5,32 (d/d, 1H), 5,38
(d/d, 1H), 5,85 - 6,00 (m, 1H),
6,19 (d/d, 1H), 6,90 - 7,62 (aroma-
tisches H), 8,10 (d, 1H)

35 IR-Spektrum (KBr): 1766 cm^{-1} (β -Lactamcarbonyl)
 1727 cm^{-1} (Estercarbonyl).

1

Beispiel 1

5

Allyl-7ß-phenoxyacetyl-amino-3-methyl-1-carba(dethia)-3-cephem-4-carboxylat

10

15

Eine Suspension von 5 g (8,5 mMol) Allyl-7ß-phenoxyacetyl-amino-2-phenylselenomethyl-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat-1,1-dioxid und 2,62 g (16 mMol) Azobisisobutyronitril in 100 ml Diglym wird mit 6,77 ml (25,7 mMol) Tri-n-butylzinnhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt. Bei Erreichen einer Temperatur von etwa 86°C beginnt Gas aus dem Reaktionsgemisch zu entweichen, was nach etwa 15 Minuten nachläßt. Die maximal erreichte Temperatur beträgt 112°C.

20

Nach 25 Minuten wird eine kleine Teilmenge des Reaktionsgemisches unter Verwendung eines Gemisches aus 15 Volumenteilen Ethylacetat und 85 Volumenteilen Methylenchlorid einer dünn-schichtchromatographischen Analyse unterzogen. Das erhaltene Chromatogramm zeigt, daß das gesamte Ausgangsmaterial umgesetzt worden ist.

25

30

35

Das Reaktionsgemisch wird hierauf zur Entfernung des Diglyms eingedampft, und der Rückstand wird in Acetonitril gelöst. Die Lösung wird mit Pentan gewaschen und dann zur Trockne eingedampft, wodurch man 8,9 g eines gelben Öls erhält. Das Öl wird über Florisil chromatographiert, wobei zuerst mit Methylenchlorid, dann mit einem Gemisch aus 20 Volumenteilen Ethylacetat und 80 Volumenteilen Methylenchlorid und schließlich mit Ethylacetat eluiert wird. Es wird eine Reihe von Fraktionen gesammelt. Die frühen Fraktionen ergeben 1,12 g Allyl-7ß-phenoxyacetyl-amino-2-(tri-n-butylzinn)methyl-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat-1,1-dioxid. Die mittleren Fraktionen enthalten 1,66 g nichtidentifizierte Reduktionspro-

X-7280

dukte, während die Endfraktionen 0,93 g eines Gemisches aus dem 1-Carba-3-cephem und Reduktionsprodukten ergeben. Das Gemisch zeigt im Dünnschichtchromatogramm auf Siliciumdioxidgel unter Verwendung eines Gemisches aus 60 Volumenteilen Ethylacetat und 40 Volumenteilen Hexan 3 Flecken.

Das Gemisch aus 1-Carba-3-cephem und Reduktionsprodukten wird über Siliciumdioxidgel unter Anwendung eines Gradienten von 0 Prozent bis 60 Prozent Ethylacetat in Hexan chromatographiert, wodurch man (a) 19 mg des 1-Carba-3-cephems, (b) 510 mg eines Gemisches und (c) 73 mg des langsameren Flecks auf der chromatographischen Dünnschicht erhält.

Das 1-Carba-3-cephem (a) Allyl-7 β -phenoxyacetyl-amino-3-methyl-1-carba(dethia)-3-cephem-4-carboxylat hat ein Molekulargewicht von 370, bestimmt durch ein Massenspektrum, und weist die folgenden Spektraleigenschaften auf.

UV-Spektrum (C_2H_5OH): $\lambda = 268$, $\epsilon = 8584$

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): $\delta = 1,42$ (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,65 - 4,80 (m, 4H), 5,95 (m, 1H), 6,85 - 7,30 (aromatisches H).

Das Gemisch (b) in einer Menge von 510 mg wird über Siliciumdioxidgel durch Gradientenelution chromatographiert, wodurch man 49 mg Allyl-7 β -phenoxyacetyl-amino-3-methyl-1-carba(dethia)-2-cephem-4-carboxylat erhält.

Massenspektrum: $M^+ = 370$

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): $\delta = 1,80$ (s, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 3,80 (t, 1H), 4,55 (s, 2H),

1

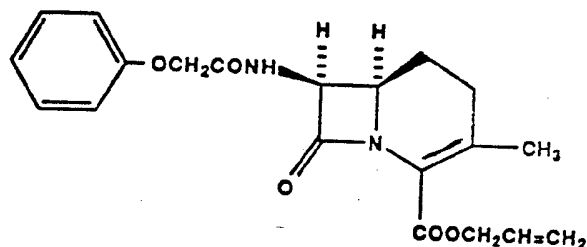
4,82 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,40
(d, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,95 (m, 1H),
6,90 - 7,42 (aromatisches H)

5

UV-Spektrum (C₂H₅OH): $\lambda = 2,68$, $\epsilon = 12970$
 $\lambda = 2,75$, $\epsilon = 2430$.

Das 1-Carba-3-cephem (a) hat die folgende Strukturformel

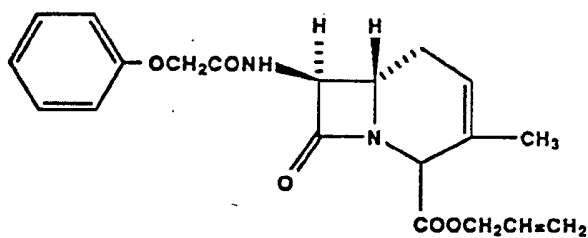
10



15

während das aus dem Gemisch (b) erhaltene 1-Carba-2-cephem
die folgende Strukturformel aufweist

20



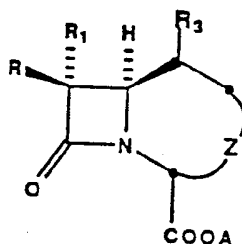
25

30

35

Patentansprüche

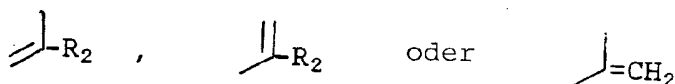
1. Verfahren zur Herstellung eines 1-Carba(1-dethia)cephems der allgemeinen Formel



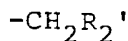
worin R Amino, Acylamino, geschütztes Amino oder C₁-C₄-Alkylsulfonamino bedeutet,

R₁ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkoxy darstellt,

Z eine zweiwertige Gruppe der folgenden Formeln ist



worin R₂ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Tri(C₁-C₄-alkyl)silyloxy, C₂-C₆-Alkanoyloxy, C₁-C₄-Alkylsulfonyloxy, Trifluormethylsulfonyloxy oder eine substituierte Methylgruppe der allgemeinen Formel



darstellt,

worin R₂' Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkanoyloxy, Benzoyloxy, C₁-C₆-Alkylthio, Benzylthio, Benzyloxy oder

1

5

eine Heterocyclothiogruppe bedeutet, in der der Heterozyklus ein fünfgliedriger oder sechsgliedriger heterocyclischer Ring mit 1 bis 4 Ringstickstoffatomen und/oder Sauerstoffringatomen oder Schwefelringatomen ist und der heterocyclische Ring über ein Ringkohlenstoffatom an die Thiogruppe gebunden ist,

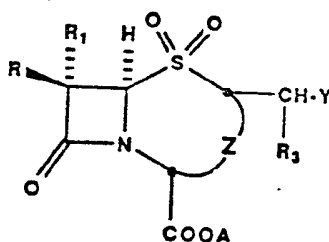
10

R_3 für Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl steht und

A eine Carboxyschutzgruppe darstellt,

dadurch gekennzeichnet, daß ein in Stellung 2 substituiertes Methylcephalosporin-1,1-dioxid der allgemeinen Formel

15



20

worin R, R_1 , R_3 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y für eine Vorläufergruppe für freie Radikale steht,

25

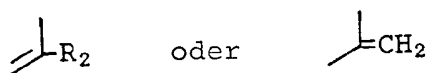
mit einem Initiator für freie Radikale umgesetzt wird.

30

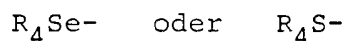
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen 45°C und 150°C durchgeführt wird.

35

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Aminogruppe oder Acylaminogruppe ist, R_1 und R_3 Wasserstoff sind und Z für eine zweiwertige Gruppe der folgenden Formeln steht



1
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
Y eine Vorläufergruppe für freie Radikale der allgemeinen
5 Formel

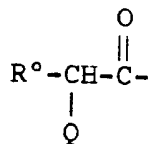


10 ist, worin R_4 für C_1-C_4 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, C_2-C_6 -
Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, Phenyl, Naphthyl, Pyrimidinyl,
Tetrazolyl, Pyridinyl, Benzothienyl oder Benzofuryl steht.

15 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß
der Initiator für freie Radikale ein Trialkylzinnhydrid
ist.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß
der Initiator für freie Radikale Tri(n-butyl)zinnhydrid ist.

20 7. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß
R eine Acylaminogruppe der Formel R^4CONH- ist, worin R^4CO
für C_1-C_5 -Alkanoyl, C_2-C_5 -Alkanoyl, das durch Halogen, Cyano
oder Hydroxy substituiert ist, eine Arylacetylgruppe oder
Heteroarylacetylgruppe der allgemeinen Formel

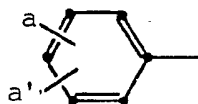


30 worin R^o Thienyl, Benzothienyl, Furyl, Benzofuryl,
Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl,
Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Pyridyl, wobei diese hetero-
cyclischen Ringe durch C_1-C_4 -Alkyl, Amino, geschütztes Amino
35 oder Hydroxy substituiert sein können, Cyclohexa-
dienyl, Naphthyl, Phenyl oder eine substituierte Phenyl-

1

gruppe der allgemeinen Formel darstellt,

5

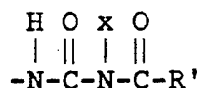


10

15

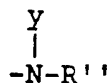
worin a und a' unabhängig Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Amino, Aminomethyl, Methylsulfonylamino, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, Carboxy, geschütztes Carboxy, Carboxymethyl oder geschütztes Carboxymethyl bedeuten und worin Q Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₄-Alkanoyloxy, Carboxy, geschütztes Carboxy, Sulfo (-SO₃H), Amino, geschütztes Amino oder eine substituierte Aminogruppe der allgemeinen Formel

20



ist, worin R' für Furyl, Thienyl, Phenyl, Halogenphenyl, Methylphenyl, Styryl, Halogenstyryl, Methylstyryl oder eine Gruppe der allgemeinen Formel

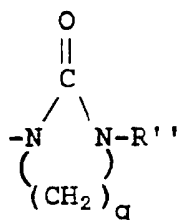
25



30

steht, worin R'' Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Benzyl, C₂-C₅-Alkanoyl oder C₁-C₃-Alkylsulfonyl ist, und worin x sowie y getrennt genommen Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten oder zusammen genommen einen fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen Ring der allgemeinen Formel

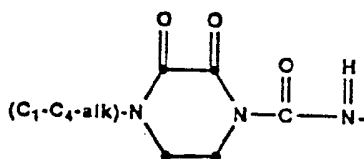
35



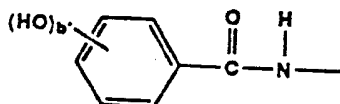
X-7280

bilden, worin R'' die oben angegebenen Bedeutungen hat und q für 2 oder 3 steht,

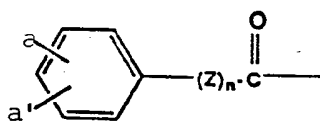
oder worin Q eine substituierte Aminogruppe der allgemeinen Formel



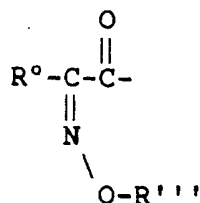
oder eine Benzamidgruppe der allgemeinen Formel



bedeutet, worin b' eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt, oder wobei die Gruppe R₄CO eine Acylgruppe der allgemeinen Formel



worin a und a' die oben angegebenen Bedeutungen haben, Z für O oder S steht, und n für 0 oder 1 steht, oder eine oximinosubstituierte Acylgruppe der allgemeinen Formel

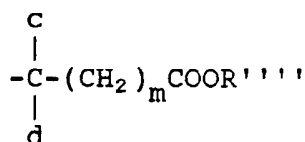


darstellt, worin R° wie oben definiert ist und R''' für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder eine carboxysubstituierte

1

Alkylgruppe oder Cycloalkylgruppe der allgemeinen Formel

5



10

steht, worin m für 0 bis 3 steht und c sowie d getrennt
genommen und unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₃-
Alkyl sind oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das
sie gebunden sind, einen dreigliedrigen bis sechsgliedrigen
carbocyclischen Ring bilden und R' Wasserstoff,
C₁-C₄-Alkyl oder eine carboxyschützende esterbildende
Gruppe ist.

15

20

25

30

35