

PATENT-SCHRIFT 146 603

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	146 603	(44)	18.02.81	Int. Cl. ³	3(51)	C 07 D 501/24
(21)	AP C 07 D / 216 049	(22)	05.10.79			
(31)	49001/79 99917/79	(32)	23.04.79 07.08.79	(33)	JP	

(71) siehe (73)

(72) Saikawa, Isamu; Takano, Shuntaro; Imaizumi, Hiroyuki;
Takakura, Isamu; Ochiai, Hirokazu; Yasuda, Takashi; Taki,
Hideo; Tai, Masaru; Kodama, Yutaka, JP

(73) TOYAMA CHEMICAL CO., LTD., Tokyo, JP

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin,
Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung neuer 7a-Methoxycephalosporine

(57) Es werden 7a-Methoxycephalosporine der folgenden allgemeinen Formel und Salze derselben geschaffen, wobei R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe; R² eine über Sauerstoff oder Schwefel an das Kohlenstoffatom gebundene organische Gruppe; R³ eine niedere Alkylgruppe; n 0, 1 oder 2; A eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe; R⁴ eine niedere Alkylgruppe; und R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylschutzgruppe bedeuten. Diese Verbindungen besitzen ein breites antibakterielles Spektrum und eine hohe Beständigkeit gegenüber durch Bakterien erzeugte β -Lactamase, und sie werden vom lebenden Organismus gut absorbiert. - Formel -

Neue 7 α -Methoxycephalosporine und Verfahren zu Herstellung derselben.

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft neue 7 α -Methoxycephalosporine sowie Verfahren zur Herstellung derselben und Mittel mit einem Gehalt derselben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben ein breites antibakterielles Spektrum gegen gram-positive und gram-negative Bakterien und insbesondere eine ausgezeichnete antibakterielle Wirksamkeit gegen gram-negative Bakterien, wie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*-Arten, *Serratia marcesens*, *Alkaligenes faecalis* oder dergl., und sie sind gegenüber α -Lactamase erzeugende Bakterien stabil. Sie sind daher äußerst brauchbar zur Behandlung verschiedener Infektionserkrankungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Es sind bereits verschiedenste 7 α -Methoxycephalosporine bekannt. Diese haben eine befriedigende, antibakterielle Wirksamkeit gegenüber gram-positiven Bakterien. Ihre antibakterielle Wirksamkeit gegenüber gram-negativen Bakterien ist jedoch relativ schwach. Insbesondere haben sie eine geringe Wirkung gegenüber *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*-Arten, *Serratia marcesens* und *Alkaligenes faecalis*. Bei letzteren handelt es sich um die Erreger von schweren klinischen Infektionserkrankungen.

Ziel der Erfindung:

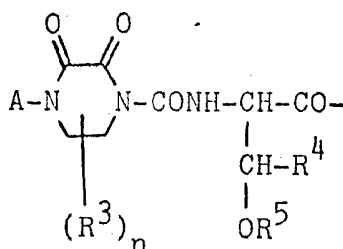
Es ist Aufgabe der Erfindung, neue 7 α -Methoxycephalosporine zu schaffen, welche in ihrem Molekül eine 2,3-Di-oxo-1-piperazincarbonylamido-Gruppe und eine Gruppe der Formel -CH-R^4 aufweisen und ein breites antibakterielles

$$\begin{array}{c} \text{OR}^5 \\ | \end{array}$$

Spektrum haben, gegenüber β -Lactamase erzeugenden Bakterien in hohem Maße resistent sind und insbesondere eine ausgezeichnete antibakterielle Wirksamkeit gegenüber klinisch isolierten Bakterien aufweisen, sowie ein Verfahren zur Herstellung derselben und ein pharmazeutisches Mittel mit einem Gehalt derselben als Wirkstoff.

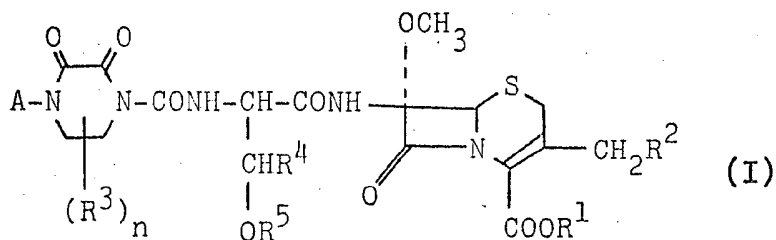
Darlegung des Wesens der Erfindung:

Es wurde festgestellt, daß neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eine ausgezeichnete antibakterielle Wirksamkeit und eine geringe Toxizität aufweisen und vom lebenden Körper ausgezeichnet resorbiert werden. Dabei handelt es sich um Verbindungen, bei denen der Cephem-Ring in 3-Position eine durch eine organische Gruppe substituierte Oxymethyl- oder Thiomethyl-Gruppe trägt sowie in 7 α -Position eine Methoxygruppe, wobei die Aminogruppe in 7 β -Position mit einer Gruppe der folgenden Formel verknüpft ist



wobei R^3 , R^4 , R^5 , A und n die unten angegebene Bedeutung haben. In gleicher Weise wirken Salze dieser Verbindungen.

Erfindungsgemäß werden 7 α -Methoxycephalosporine der allgemeinen Formel (I) oder Salze derselben geschaffen



wobei R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe; R^2 eine über Sauerstoff oder Schwefel gebundene organische Gruppe; R^3 eine niedere Alkylgruppe; n 0, 1 oder 2; A eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe; R^4 eine niedere Alkylgruppe; und R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylschutzgruppe bedeuten.

Der Ausdruck "Alkyl" bedeutet vorzugsweise eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Dodecyl oder dergl.; der Ausdruck "niederes Alkyl" bedeutet vorzugsweise eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, Propyl oder Butyl. Der Ausdruck "niederes Alkoxy" bedeutet vorzugsweise einwertiges -O-nieder-Alkyl, wobei die nieder-Alkylgruppe über ein Sauerstoffatom gebunden ist und die oben angegebene Bedeutung hat, d.h. es handelt sich um geradkettige Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Der Ausdruck "Acyl" bedeutet im Sinne der Beschreibung vorzugsweise eine Acylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl, Naphthoyl, Pentancarbonyl, Cyclohexancarbonyl, Furoyl, Thenoyl oder dergl.. Der Ausdruck "Acyloxy" bedeutet im Sinne der Beschreibung vorzugsweise einwertiges -O-Acyl, wobei die Acylgruppe die oben angegebene Bedeutung hat und über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Dabei handelt es sich also vorzugsweise um eine Acyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen. Sofern der Ausdruck "Acylgruppe" und der Ausdruck "Acyloxygruppe" auf eine Gruppe mit einem heterocyclischen Ring bezogen ist, bei dem N, O und/oder S in beliebiger Zahl und beliebiger Position im Ring vorhanden sein können, so werden bei der Angabe der Anzahl der Kohlenstoffatome die Heteroatome mitgerechnet.

In der oben angegebenen allgemeinen Formel bedeutet R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe. Als Carboxylschutzgruppen kommen erfindungsgemäß alle herkömmlichen Schutzgruppen in Frage, welche auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine üblich sind einschließlich esterbildender Gruppen, welche durch katalytische Reduktion, chemische Reduktion oder andere Behandlungen unter milden Bedingungen entfernt werden können, sowie esterbildende Gruppen, welche leicht im lebenden Körper entfernt werden können, und andere bekannte, esterbildende Gruppen, welche leicht durch Behandlung mit Wasser oder einem Alkohol entfernt werden können, z.B. organische Silylgruppen, organische phosphorhaltige Gruppen und organische zinnhaltige Gruppen oder dergl..

Beispiele geeigneter Carboxylschutzgruppen sind:

(a) Alkylgruppen, insbesondere geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl usw.;

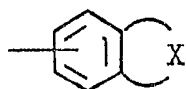
(b) substituierte niedere Alkylgruppen, bei denen mindestens einer der Substituenten gebildet ist durch Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Carboalkoxy, Acyl, niederes Alkoxy, Oxo, Cyano, niederes Alkylthio, niederes Alkylsulfinyl, niederes Alkylsulfonyl, niederes Alkoxycarbonyl, 1-Indanyl, 2-Indanyl, Furyl, Pyridyl, 4-Imidazolyl, Phthalimido, Acetidino, Aziridino, Pyrrolidinyl, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino, N-nieder-Alkylpiperazino, 2,5-Dimethylpyrrolidinyl, 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidinyl, 4-Methylpiperidino, 2,6-Dimethylpiperidino, nieder-Alkyl-amino, Di-nieder-alkylamino, Acyloxy, Acylamino, Di-nieder-alkylaminocarbonyl, nieder-Alkoxycarbonylamino, nieder-Alkoxycarbonyloxy oder nieder-Alkylanilino oder durch Chlor, Brom, nieder-Alkyl oder nieder-Alkoxy substituiertes nieder-Alkylanilino;

(c) Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, nieder-Alkyl-subst.-C₃₋₇-cycloalkylgruppen oder [2,2-Di-(nieder-alkyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methylgruppen;

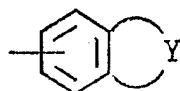
(d) Alkenylgruppen mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen;

(e) Alkynylgruppen mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen;

(f) Phenylgruppen, substituierte Phenylgruppen, wobei mindestens einer der Substituenten die oben unter (b) angegebene Bedeutung hat; oder Arylgruppen der folgenden allgemeinen Formel



wobei X für -CH=CH-O-, -CH=CH-S-, -CH₂CH₂S-, -CH=N-CH=N-, -CH=CH-CH=CH-, -CO-CH=CH-CO- oder -CO-CO-CH=CH steht, oder substituierte Derivate derselben, wobei die oben unter (b) angegebenen Substituenten in Frage kommen; oder Arylgruppen der Formel



wobei Y eine nieder-Alkylengruppe, wie $\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---}$ und $\text{---}(\text{CH}_2)_4\text{---}$ bedeutet, oder substituierte Derivate derselben, wobei die Substituenten die oben unter (b) angegebene Bedeutung haben;

(g) Aralkylgruppen, wie Benzylgruppen oder substituierte Benzylgruppen, wobei mindestens einer der Substituenten die oben unter (b) angegebene Bedeutung hat;

(h) heterocyclische Gruppen, wie Furyl, Chinolyl, Methyl-subst.-chinolyl, Phenazinyl, 1,3-Benzodioxolanyl, 3-(2-Methyl-4-pyrrolinyl), 3-(4-Pyrrolinyl) und N-(Methylpyridyl), oder substituierte heterocyclische Gruppen, wobei mindestens einer der Substituenten die oben unter (b) angegebene Bedeutung hat;

(i) alicyclische Indanyl- oder Phthalidylgruppen oder substituierte Derivate derselben, wobei als Substituenten Methyl, Chlor, Brom oder Fluor in Frage kommen; alicyclische Tetrahydronaphthylgruppen oder substituierte Derivate derselben, wobei als Substituenten Methyl, Chlor, Brom oder Fluor in Frage kommen, Tritylgruppen, Cholesterylgruppen und Bicyclo[4.4.0]decylgruppen.

Die oben angegebenen Carboxylschutzgruppen sind typische Beispiele. Man kann jedoch beliebige der Gruppen wählen, welche in den US-PSen 3 499 909, 3 573 296 und 3 641 018 sowie in den DE-OSen 2 301 014, 2 253 287 und 2 337 105 erwähnt sind.

In den allgemeinen Formeln bedeutet R^2 eine organische Gruppe, welche über Sauerstoff oder Schwefel gebunden ist. Beispiele für die Gruppe R^2 sind niedere Alkylgruppen; niedere Alkylthiogruppen; Acyloxygruppen; Carbamoyloxygruppen; und heterocyclische Thio-Gruppen, welche O, S und N allein oder in beliebiger Kombination und beliebiger Position enthalten, wie Oxazolylthio, Thiazolylthio, Isoxazolylthio, Isothiazolylthio, Imidazolylthio, Pyrazolylthio, Pyridylthio, Pyranzinyllthio, Pyrimidinylthio, Pyridazinylthio, Chinolylthio, Isochinolylthio, Chinazolylthio, Indolylthio, Indazolylthio, Oxadiazolylthio, Thiadiazolylthio, Triazolylthio, Tetrazolylthio, Triazinylthio, Benzimidazolylthio, Benz-oxazolylthio, Benzthiazolylthio, Triazolopyridylthio, Purinylthio, Pyridin-1-oxid-2-ylthio usw..

Ferner können die oben erwähnten Gruppen R^2 durch Halogen, nieder-Alkyl, Phenyl, C_{2-5} -Alkenyl, Hydroxyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Nitro, Cyano, nieder-Alkylamino, Di-nieder-alkylamino, Acylamino, Acyl, Acyloxy, Acyl-nieder-alkyl, Carboxyl, Carbamoyl, Amino-nieder-alkyl,

N-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkyl, N,N-Di-nieder-alkyl-amino-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, Hydroxyimino-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Carboxy-nieder-alkyl, Sulfo-nieder-alkyl, Sulfo, Sulfamoyl-nieder-alkyl, Sulfamoyl, Carbamoyl-nieder-alkyl, Carbamoyl-C₂₋₅-alkenyl, N-Hydroxycarbamoyl-nieder-alkyl oder dergl. substituiert sein.

In der angegebenen allgemeinen Formel bedeutet A eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe. Beispiele dieser Alkylgruppe wurden vorstehend bei der Definition der Alkylgruppe angegeben. Beispiele der Substituenten einer substituierten Alkylgruppe für die Gruppe A sind Halogen, nieder-Alkoxy, Cyano, Nitro, Carboxyl, nieder-Alkoxycarbonyl, Hydroxyl, nieder-Alkylthio, Acyl, N,N-disubst.-Amino oder dergl..

In der angegebenen allgemeinen Formel bedeutet R⁴ eine niedere Alkylgruppe. Beispiele dieser niederen Alkylgruppe sind die oben bei der allgemeinen Definition für Alkylgruppen angegebenen.

In der oben angegebenen Formel bedeutet R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylschutzgruppe. Als Hydroxylschutzgruppen kommen alle herkömmlichen Hydroxylschutzgruppen in Frage, insbesondere nieder-Alkyl, α -Äthoxyäthyl, Benzyl, Benzhydryl, Trityl, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl, Trichloräthoxycarbonyl, Tribromäthoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Toluolsulfonyl, p-Nitrobenzyloxy-carbonyl, o-Brombenzyloxycarbonyl, o-Nitrophenylsulfenyl, Acetyl, Chloracetyl, Trifluoracetyl, Formyl, tert.-Butoxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-(Phenylazo)-benzyloxycarbonyl, 4-(4-Methoxyphenylazo)-benzyloxycarbonyl, Pyridin-1-oxid-2-yl-methoxycarbonyl, 2-Pyridylmethoxycarbonyl, 2-Furyl-

oxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, 1,1-Dimethylpropoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, Phthaloyl, Succinyl, 1-Adamantyloxycarbonyl, 8-Chinolyloxycarbonyl und dergl., sowie organische Silylgruppen, wie Di- oder Tri-nieder-alkylsilyl, Di- oder Tri-nieder-alkoxysilyl, Diphenylmethylsilyl und dergl..

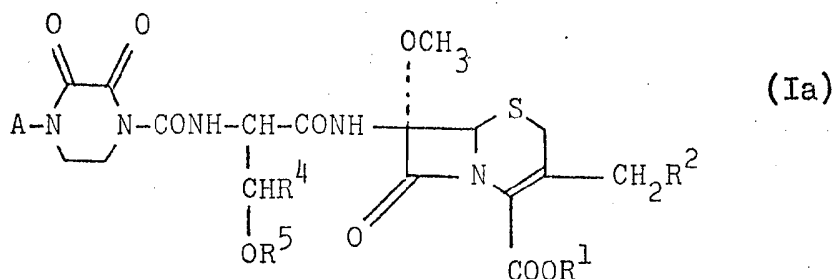
Als Salze der 7 α -Methoxycephalosporine der vorliegenden Erfindung kommen Salze der sauren Gruppe und Salze der basischen Gruppe in Frage, welche auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine bekannt sind. Pharmazeutisch akzeptable Salze sind bevorzugt. Die Salze der sauren Gruppe umfassen Salze mit Alkalimetallen, wie Natrium, Kalium oder dergl.; Erdalkalimetallen, wie Calcium, Magnesium oder dergl.; oder Ammonium; sowie mit stickstoffhaltigen Basen, wie Procain, Dibenzylamin, N-Benzyl- β -phenäthylamin, 1-Ephenamin, N,N-Dibenzyläthylendiamin, Trimethylamin, Triäthylamin, Tributylamin, Pyridin, Dimethylanilin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, Diäthylamin und Dicyclohexylamin.

Als Salze der basischen Gruppe kommen Salze mit Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder dergl.; mit organischen Carbonsäuren, wie Oxalsäure, Ameisensäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder dergl.; und mit organischen Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure oder dergl., in Frage.

Die Erfindung umfaßt alle optischen Isomeren und racemische Verbindungen sowie alle Kristallformen und Hydrate der 7 α -Methoxycephalosporine der allgemeinen Formel (I) sowie der Salze derselben.

Unter den verschiedenen 7 α -Methoxycephalosporinen der vorliegenden Erfindung sind diejenigen der allgemeinen

Formel (Ia) sowie deren Salze bevorzugt



wobei A eine niedere Alkylgruppe; und R⁴ eine Methylgruppe bedeuten, und wobei R¹, R² und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben. Unter den 7α-Methoxycephalosporinen der Formel (Ia) und den Salzen derselben sind besonders bevorzugt Verbindungen, bei denen R⁵ ein Wasserstoffatom bedeutet, und insbesondere Verbindungen, bei denen R⁵ ein Wasserstoffatom und R² eine Acetoxygruppe, substituierte 5-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-thiogruppe oder 2-(1,3,4-Thiadiazolyl)-thiogruppe bedeuten.

Im folgenden seien einige bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung angegeben:

7B-[D-α-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(S oder R)-hydroxybutanamido]-7α-methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

7B-{D-α-[4-(n- oder iso)-Propyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido]-β-(S oder R)-hydroxybutanamido}-7α-methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

7B-{D-α-[4-(n- oder iso)-Butyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido]-β-(S oder R)-hydroxybutanamido}-7α-methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbox-amido)- β -(S oder R)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-acetoxymethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

7B-[D- α -(4-Methyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbox-amido)- β -(S oder R)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbox-amido)- β -(S oder R)-hydroxybutanamido)-7 α -methoxy-3-[2-(1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbox-amido)- β -(S oder R)-hydroxybutanamido)-7 α -methoxy-3-{5-[1-(2-hydroxyäthyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]-thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

7B-[D- α -(4-n-Octyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbox-amido)- β -(S oder R)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbox-amido)- β -(S oder R)-methoxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbox-amido)- β -(S oder R)-äthoxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbox-amido)- β -(S oder R)-tert.-butoxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-

4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

7β-[D-α-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbox-amido)-β-(S oder R)-formyloxybutanamido]-7α-methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

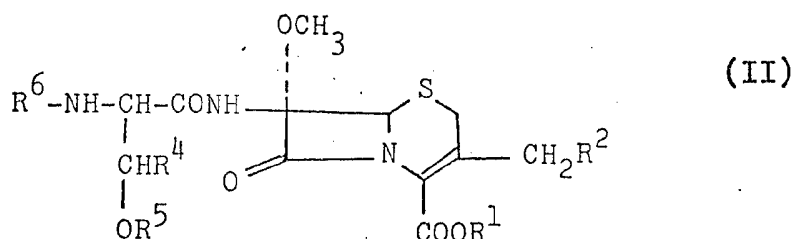
7β-[D-α-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbox-amido)-β-(S oder R)-acetoxybutanamido]-7α-methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

7β-[D-α-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbox-amido)-β-(S oder R)-(2-tetrahydropyranyloxy)-butanamido]-7α-methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

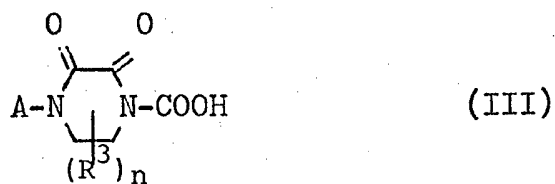
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder die Salze derselben sind nach bekannten Verfahren herstellbar.

Herstellungsverfahren (1)

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



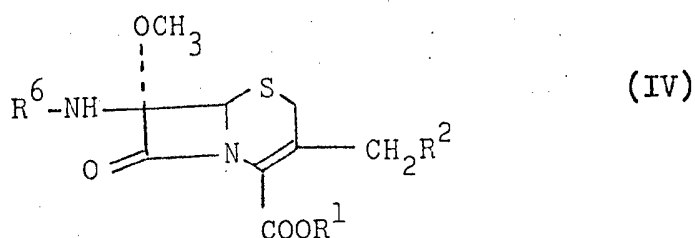
wobei R⁶ ein Wasserstoffatom, eine organische Silylgruppe oder eine organische phosphorhaltige Gruppe bedeutet und wobei R¹, R², R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben, wird mit einem reaktiven Derivat der Carboxylgruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



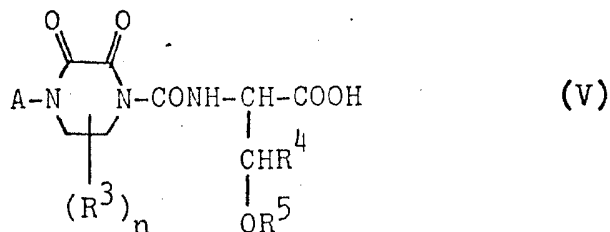
umgesetzt, wobei R^3 , n und A die oben angegebene Bedeutung haben.

Herstellungsverfahren (2)

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



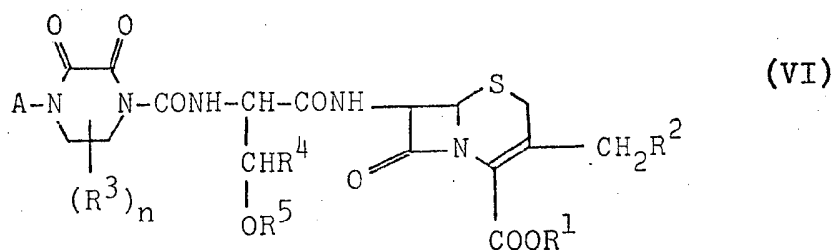
wobei R^1 , R^2 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben, wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V) umgesetzt



wobei R^3 , R^4 , R^5 , n und A die oben angegebene Bedeutung haben, oder mit einem reaktiven Derivat der Carboxylgruppe der Verbindung (V).

Herstellungsverfahren (3)

Ein Cephalosporin der allgemeinen Formel (VI)



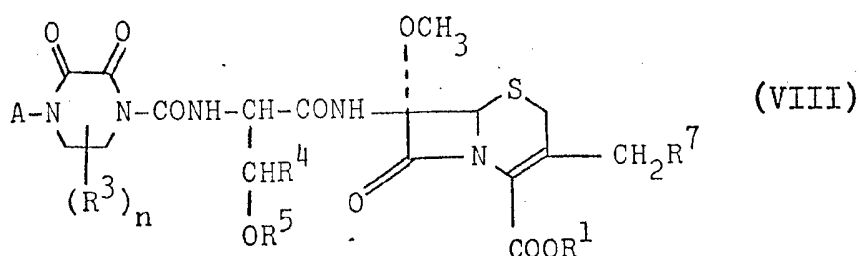
wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n und A die oben gegebene Bedeutung haben, wird in Anwesenheit von Methanol mit einem Alkalimethylat oder einem Erdalkalimethylat der allgemeinen Formel (VII)



wobei M^1 ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall und m^1 1 oder 2 bedeuten, umgesetzt und dann mit einem Halogenierungsmittel umgesetzt.

Herstellungsverfahren (4)

Ein 7 α -Methoxycephalosporin der allgemeinen Formel (VIII)



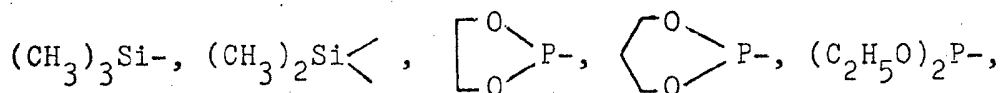
wobei R^7 eine leicht durch ein nucleophiles Reagens austauschbare Gruppe bedeutet und wobei R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , n und A die oben angegebene Bedeutung haben, wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IX) umgesetzt



wobei M^2 ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall bedeutet, und wobei m^2 1 oder 2 bedeutet, und wobei R^2 die oben angegebene Bedeutung hat.

Als organische Silylgruppen und organische phosphorhaltige Gruppen, welche durch R^6 symbolisiert sind, kommen die auf dem Gebiet der Penicillinsynthese und Cephalosporinsynthese zum Schutz von Aminogruppen und Carboxylgruppen üblicher-

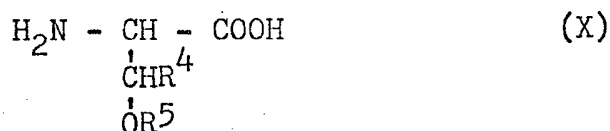
weise verwendeten Gruppen in Frage, insbesondere



und $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{P}$; welche leicht durch eine Behandlung mit z.B. Wasser oder einem Alkohol entfernt werden können.

Als Gruppen R^7 , welche leicht durch ein nucleophiles Reagens ausgetauscht werden können, kommen insbesondere Halogenatome in Frage, wie Chlor, Brom oder dergl.; nieder-Alkanoyloxy-^{Gruppen} wie Formyloxy, Acetoxy, Propionyloxy, Butyryloxy, Pivaloyloxy und dergl.; Arylcarbonyloxygruppen, wie Benzoyloxy, Naphthoyloxy oder dergl.; Arylthiocarbonyloxygruppen, wie Thiobenzoyloxy, Thionaphthoyloxy oder dergl.; Arylcarbonylthiogruppen, wie Benzoylthio, Naphthoylthio oder dergl.; Arylthiocarbonylthiogruppen, wie Thiobenzoylthio, Thionaphthoylthio oder dergl.; Carbamoyloxygruppen; Thiocarbamoyloxygruppen; Pyridin-N-oxid-2-ylgruppen; und Pyridazin-N-oxid-6-ylgruppen. Diese Gruppen R^7 können ferner Substituenten tragen, z.B. ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Alkoxygruppe, eine niedere Alkylthiogruppe, eine Acylgruppe oder dergl..

Die Verbindung der allgemeinen Formel (V) wird leicht erhalten durch Umsetzung eines Alkalimetallsalzes oder eines Erdalkalimetallsalzes der Verbindung der allgemeinen Formel (X) oder eines Salzes derselben mit einer organischen Base



wobei R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem reaktiven Derivat der Carboxylgruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) in Anwesenheit eines

säurebindenden Mittels in einem inerten Lösungsmittel.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (IV) können in bekannter Weise synthetisiert werden, z.B. gemäß Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, Band 35, 568-574 (1977).

Im folgenden werden die Herstellungsverfahren (1) bis (4) näher erläutert.

Die Herstellungsverfahren (1) und (2) können unter nahezu den gleichen Bedingungen durchgeführt werden. Die Verbindung (II) oder (IV) wird in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Wasser, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Methanol, Äthanol, Methoxyäthanol, Diäthyläther, Diisopropyläther, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Chloroform, Äthylacetat oder Methylisobutylketon, aufgelöst oder suspendiert, und zwar entweder in einem einzigen Lösungsmittel oder in einem Gemisch von zwei oder mehreren derselben. Zu der erhaltenen Lösung oder Suspension gibt man ein reaktives Derivat der Carboxylgruppe der Verbindung (III) oder die Verbindung (V) oder ein reaktives Derivat der Carboxylgruppe der Verbindung (V). Die Mischung läßt man sodann in Anwesenheit oder Abwesenheit einer Base bei -60 bis 80°C und vorzugsweise bei -40° bis 30°C reagieren. Eine Reaktionszeit von 5 Minuten bis 5 Stunden ist im allgemeinen ausreichend.

Die bei obiger Reaktion eingesetzten Basen sind insbesondere anorganische Basen, wie Alkalimetallhydroxide, Alkalihydrogencarbonate, Alkalicarbonat und Alkaliacetate; tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triäthylamin, Tributylamin, Pyridin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, Lutidin, Collidin oder dergl.; sowie sekundäre Amine, wie

Dicyclohexylamin, Diäthylamin oder dergl..

Wenn die Verbindung (V) oder ein Salz derselben bei dem Verfahren (2) als Ausgangsmaterial eingesetzt wird, so kann die Umsetzung in Anwesenheit eines Dehydratisierungs-Kondensationsmittels durchgeführt werden, z.B. in Anwesenheit von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholinoäthylcarbodiimid, N,N'-Diäthylcarbodiimid, N,N'-Carbonyl-bis-(2-methylimidazol), Trialkylphosphiten, Äthylpolyphosphat, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholan, Oxazolylochlorid, Dimethylchlorforminiumchlorid und Dimethyläthoxyforminiumchlorid.

Das Verfahren (3) wird in folgender Weise durchgeführt: Ein Cephalosporin der Formel (VI), welches in bekannter Weise erhalten wurde [JA-OSen 70 788/76 und 113 890/76], wird in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Äthylenglykol-dimethyläther, Methylenchlorid, Chloroform, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril, Methanol oder dergl., oder in einem Gemisch von zwei oder mehreren derselben aufgelöst oder dispergiert. Zu der erhaltenen Lösung oder Suspension gibt man ein Alkali- oder Erdalkalimethylat (VII) zusammen mit Methanol. Das erhaltene Gemisch wird umgesetzt und das Reaktionsgemisch wird dann mit einem Halogenierungsmittel umgesetzt. Bei dieser Reaktion wird Methanol im Überschuß eingesetzt, und die Menge an Alkali- oder Erdalkalimethylat (VII) beträgt vorzugsweise 2 bis 6 Äquiv./Äquiv. des Cephalosporins (VI). Der Ausdruck "im Überschuß" bedeutet eine Menge von mehr als 1 Äquiv./Äquiv. des Cephalosporins (VI). Alle obigen Reaktionen werden bei einer Temperatur von -120 bis -10°C und vorzugsweise bei -100 bis -50°C durchgeführt. Eine Reaktionszeit von 5 bis 30 Minuten ist ausreichend. Durch Ansäuern des Reaktionssystems wird die Reaktion gestoppt.

Als Halogenierungsmittel kommen Mittel in Frage, welche als eine Quelle für positive Halogenatome, z.B. Cl^+ , Br^+ oder J^+ , dienen. Beispiele solcher Halogenierungsmittel sind Halogene, wie Chlor, Brom oder dergl.; N-Halogenimide, wie N-Chlorsuccinimid, N-Bromsuccinimid oder dergl.; N-Halogenamide, wie N-Chloracetamid, N-Bromacetamid oder dergl.; N-Halogensulfonamide, wie N-Chlorbenzolsulfonamid, N-Chlor-p-toluolsulfonamid oder dergl.; 1-Halogenbenzotriazole; 1-Halogentriazine; organische Hypohalogenite, wie tert.-Butylhypochlorit, tert.-Butylhypoiodid oder dergl.; Halogenhydantoine, wie N,N-Dibromhydantoin oder dergl.. Unter diesen Halogenierungsmitteln ist tert.-Butylhypochlorid bevorzugt. Das Halogenierungsmittel wird in einer Menge eingesetzt, welche ausreicht zur Bildung von 1 Äquiv. positiver Halogenionen/Äquiv. des Cephalosporins der allgemeinen Formel (VI).

Für das Abstoppen der Reaktion sind solche Säuren geeignet, welche bei Zugabe zu einem kalten Reaktionsgemisch nicht zu einer Erstarrung des Reaktionsgemisches oder zu einem Gefrieren des Reaktionsgemisches zu einer schweren, viskosen Mischung führen. Beispiele solcher Säuren sind 98%ige Ameisensäure, Eisessig, Trichloressigsäure und Methansulfonsäure. Nach der Beendigung der Reaktion wird das überschüssige Halogenierungsmittel entfernt, und zwar durch Behandlung mit einem Reduktionsmittel, wie Trialkylphosphit, Natriumthiosulfat oder dergl..

Bei der Durchführung des Herstellungsverfahrens (4) werden folgende Reaktionsbedingungen gewählt. Wenn eine Verbindung der Formel (VIII) eingesetzt wird, bei der die Gruppe R^7 keine heterocyclische aromatische Amin-N-oxidthiogruppe mit einer Thiogruppe an dem der N-Oxidgruppe benachbarten Kohlenstoffatom ist, so wird diese Verbindung mit einer Verbindung der Formel (IX) in einem inerten

Lösungsmittel umgesetzt, z.B. in Wasser, Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Aceton, Methyläthylketon, Methylisobutylketon, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Äthylacetat, 2-Methoxyäthanol, Dimethoxyäthan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, Dichloräthan, Chloroform, Dichlormethan oder dergl., oder in einem Gemisch von zwei oder mehreren dieser Lösungsmittel.

Die obige Reaktion wird vorzugsweise in einem stark polaren Lösungsmittel, wie Wasser, durchgeführt. Es ist vorteilhaft, den pH des Lösungsmittels bei 2 bis 10 und vorzugsweise 4 bis 8 zu halten. Die Reaktion wird nach Zugabe eines Puffermittels, wie Natriumphosphat, zur Einstellung des pH-Wertes auf den gewünschten Wert durchgeführt. Obwohl die Reaktionsbedingungen nicht kritisch sind, sollte die Reaktion im allgemeinen bei 0 bis 100°C während mehrerer Stunden bis während mehrerer zehn Stunden durchgeführt werden.

Wenn eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) eingesetzt wird, bei der R⁷ eine heterocyclische, aromatische Amin-N-oxidthiogruppe bedeutet, wobei die Thiogruppe an dem der N-Oxidgruppe benachbarten Kohlenstoffatom sitzt, so wird diese Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IX) in einem der oben angegebenen, inerten Lösungsmittel in Anwesenheit einer zweiwertigen Kupferverbindung umgesetzt. Dieses Verfahren ist besonders brauchbar, wenn es sich bei der Verbindung der allgemeinen Formel (IX) um einen Alkohol handelt, z.B. um Methylalkohol, Äthylalkohol, Propylalkohol, Isopropylalkohol, n-Butylalkohol, Benzylalkohol, Äthylenglykol oder dergl.. In diesem Falle geht die Reaktion glatt vonstatten, wenn man einen Überschuß des Alkohols als Lösungsmittel verwendet. Die zweiwertigen Kupferverbindungen, welche bei dem Verfahren in Frage kom-

men, sind insbesondere anorganische oder organische zweiwertige Kupferverbindungen, z.B. Kupfer(II)-chlorid, Kupfer(II)-bromid, Kupfer(II)-fluorid, Kupfer(II)-nitrat, Kupfer(II)-sulfat, Kupfer(II)-borat, Kupfer(II)-phosphat, Kupfer(II)-cyanid, Kupfer(II)-formiat, Kupfer(II)-acetat, Kupfer(II)-propionat, Kupfer(II)-citrat, Kupfer(II)-tartrat, Kupfer(II)-benzoat und Kupfer(II)-salicylat. Die Menge der zweiwertigen Kupferverbindung liegt vorzugsweise bei 0,5 Mol oder darüber pro Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (VIII). Die Reaktionstemperatur hängt ab von der Art der Verbindung (VIII), der Art der zweiwertigen Kupferverbindung und der Art der Verbindung der Formel (IX). Sie liegt jedoch gewöhnlich im Bereich von 0 bis 100°C und eine Reaktionszeit von mehreren Minuten bis mehreren Tagen ist ausreichend.

In üblicher Weise kann man die Umwandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), bei der R^1 eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), bei der R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet, oder in ein Salz derselben durchführen, oder die Umwandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), bei der R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet, in ein Salz dieser Verbindung oder in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der R^1 eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, oder eine Umwandlung eines Salzes der Verbindung der allgemeinen Formel (I) in seine freie Säure.

Wenn man Ausgangsmaterialien mit aktiven Gruppen einsetzt, so können diese während der Reaktion geschützt werden, und zwar mit einer üblichen Schutzgruppe für Carboxylgruppen, Aminogruppen oder Hydroxylgruppen. Nach beendeter Reaktion kann die Schutzgruppe zur Erzielung der Verbindung der allgemeinen Formel (I) wieder entfernt werden. Als Schutzgruppen für Aminogruppen kommen z.B. folgende Gruppen in

Frage: Trichloräthoxycarbonyl, Tribromäthoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Toluolsulfonyl, p-Nitrobenzyloxy-carbonyl, o-Brombenzyloxycarbonyl, o-Nitrophenylsulfenyl, Acetyl, Chloracetyl, Trifluoracetyl, Formyl, tert.-Butoxy-carbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyl-oxycarbonyl, 4-(Phenylazo)-benzyloxycarbonyl, 4-(4-Meth-oxoxyphenylazo)-benzyloxycarbonyl, Pyridin-1-oxid-2-yl-meth-oxycarbonyl, 2-Pyridylmethoxycarbonyl, 2-Furyloxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, 1,1-Dimethylpropoxycarbonyl, Iso-propoxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, Phthaloyl, Succinyl, 1-Adamantylloxycarbonyl, 8-Chinolyloxycarbonyl oder dergl.; und andere leicht entfernbare Aminoschutz-gruppen, z.B. Trityl, 2-Nitrophenylthio, 2,4-Dinitrophe-nylthio, 2-Hydroxybenzylidin, 2-Hydroxy-5-chlorbenzyliden, 2-Hydroxy-1-naphthylmethylen, 3-Hydroxy-4-pyridylmethylen, 1-Methoxycarbonyl-2-propyliden, 1-Äthoxycarbonyl-2-propyliden, 3-Äthoxycarbonyl-2-butyliden, 1-Acetyl-2-propyliden, 1-Benzoyl-2-propyliden, 1-[N-(2-Methoxyphenyl)-carbamoyl]-2-propyliden, 1-[N-(4-Methoxyphenyl)-carb-amoyl]-2-propyliden, 2-Äthoxycarbonylcyclohexyliden, 2-Äthoxycarbonylcyclopentyliden, 2-Acetylcyclohexyliden, 3,3-Dimethyl-5-oxocyclohexyliden, Di- oder Trialkylsilyl oder dergl..

Als Schutzgruppen für die Hydroxylgruppe kommen z.B. α -Äthoxyäthyl, Benzyl, Trityl, Benzhydryl, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl oder substituierte oder unsubstituierte Acyl-, Alkoxycarbonyl- und Aralkoxycarbonylgruppen in Frage, welche auch im Rahmen der Aminoschutzgruppen er-wähnt wurden.

Als Schutzgruppen für die Carboxylgruppe kommen die glei-chen Carboxylschutzgruppen in Frage, welche auch in Ver-bindung mit R¹ erwähnt wurden.

Die Isolierung der 7 α -Methoxycephalosporine (I) oder der Salze derselben vom jeweiligen Reaktionsgemisch gelingt in herkömmlicher Weise.

Die erhaltenen 7 α -Methoxycephalosporine der allgemeinen Formel (I) und die Salze derselben sind äußerst wertvoll für die Therapie von Erkrankungen des Menschen und von Säugetieren. Sie zeigen ein breites antibakterielles Spektrum gegenüber gram-positiven und gram-negativen Bakterien. Sie zeigen insbesondere eine exzellente antibakterielle Wirksamkeit gegenüber gram-negativen Bakterien, wie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*-Arten, *Serratia marcescens*, *Alkaligenes faecalis* usw.. Sie sind ferner gegenüber β -Lactamase stabil.

Im folgenden seien die pharmakologischen Wirkungen typischer Verbindungen der erfindungsgemäßen Verbindungs-klasse erläutert.

(1) Minimale Hemmkonzentration (MIC, angegeben in mcg/ml)

In Tabelle 1 sind die minimalen Hemmkonzentrationen der jeweiligen Verbindung angegeben. Diese wurden bestimmt nach einem Verfahren, welches in "Chemotherapy (Society of Chemotherapy, Japan), Band 16, 98-99 (1968)" beschrieben wurde. Dabei wird das Testbakterium in einer Heart-Infusionsbrühe (Eiken Kagaku Co.) kultiviert. Mit dieser Kultur wird ein Heart-Infusionsagarmedium (Eiken Kagaku Co.) geimpft. Nach 20 Stunden Inkubation bei 37°C wird das Wachstum des Bakteriums inspiziert, um die minimale Hemmkonzentration (MIC) zu bestimmen, angegeben in mcg/ml. Die Impfrate des Bakteriums beträgt 10⁴ Zellen/Platte.

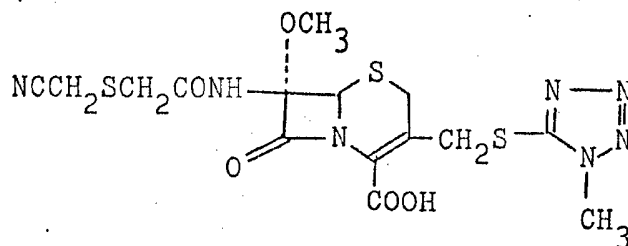
Tabelle 1

Bakterien	Verbindung	CS-1170 (Vergleich)	A	B	C	D	E	F	G	H
E.coli NIHJ		0,39	≤0,1	≤0,1	≤0,1	0,2	≤0,1	≤0,1	≤0,1	0,2
Kl.pneumoniae Y-50		0,39	≤0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	≤0,1
Ser.marcescens W-35		100	6,25	6,25	6,25	50	6,25	6,25	3,13	3,13
Ser.marcescens IID620		3,13	0,2	0,2	0,2	1,56	0,39	0,78	0,39	≤0,1
pro.morganii T-216		12,5	1,56	3,13	3,13	12,5	3,13	3,13	12,5	1,56
Acti.calcoaceticus A-6		50	12,5	50	50	50	25	12,5	50	50
E.coli TK-3 (Penicillinase erzeugendes Bakterium)		1,56	≤0,1	0,2	0,39	0,39	≤0,1	0,39	≤0,1	≤0,1
Kl.pneumoniae Y-4 (Penicil- linase erzeug.Bakterium)		1,56	0,39	0,39	0,78	0,78	0,78	-	0,78	0,39
Klebsiella spp. Y-72		12,5	0,39	0,78	1,56	12,5	3,13	0,78	0,78	1,56
Pro.vulgaris GN-76 (Cepha- losporinase erz.Bakterium)		3,13	1,56	1,56	3,13	3,13	3,13	6,25	3,13	1,56
Ser.marcescens W-8 (Cepha- losporinase erz.Bakterium)	>200	50	50	50	100	200	12,5	100	25	25
Ent.cloacae IID977	>200	50	50	50	100	200	50	50	25	25
E.coli GN-5482 (Cephalo- sporinase erz.Bakterium)	50	6,25	6,25	6,25	12,5	12,5	3,13	-	6,25	6,25

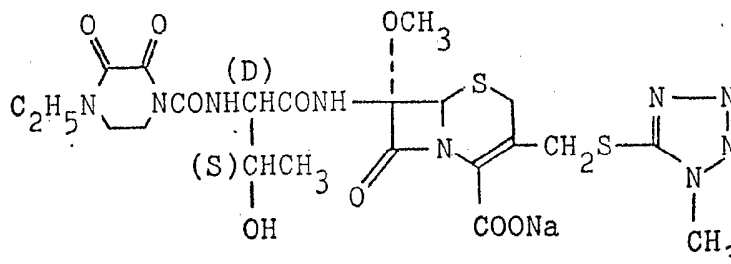
216 049

Bemerkungen:

(1) CS-1170:

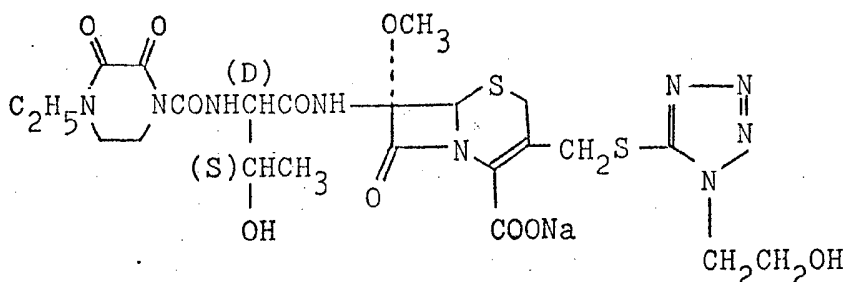


(2) Verbindung A: Natriumsalz der 7B-[D-α-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(S)-hydroxybutan-amido]-7α-methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thio-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure der allgemeinen Formel

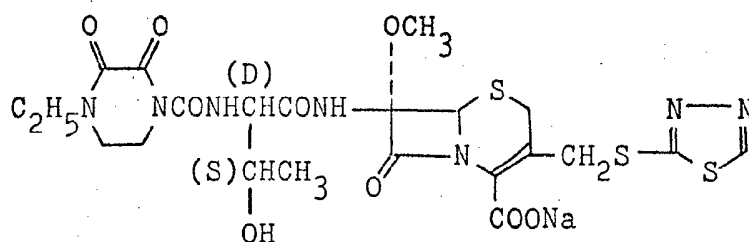


(im folgenden als T-1982 bezeichnet).

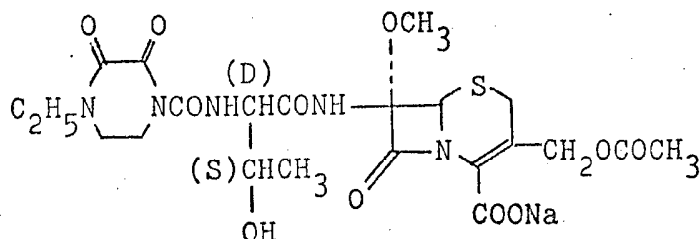
(3) Verbindung B: Natriumsalz der 7B-[D-α-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(S)-hydroxybutan-amido]-7α-methoxy-3-[5-[1-(2-hydroxyäthyl)-1,2,3,4-tetrazol-yl]-thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure der allgemeinen Formel



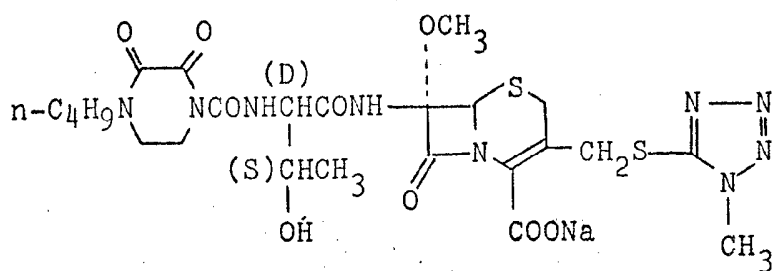
(4) Verbindung C: Natriumsalz der 7B-[D-α-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(S)-hydroxybutan-amido]-7α-methoxy-3-[2-(1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure der allgemeinen Formel



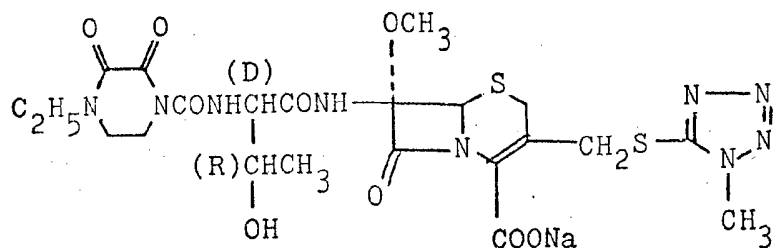
(5) Verbindung D: Natriumsalz der 7β-[D-α-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(S)-hydroxybutan-amido]-7α-methoxy-3-acetoxymethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure der allgemeinen Formel



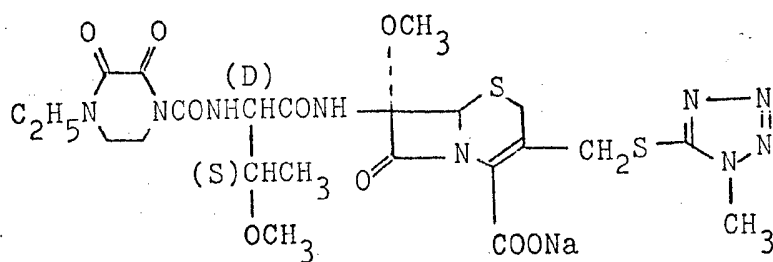
(6) Verbindung E: Natriumsalz der 7β-[D-α-(4-n-Butyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(S)-hydroxybutan-amido]-7α-methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thio-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure der allgemeinen Formel



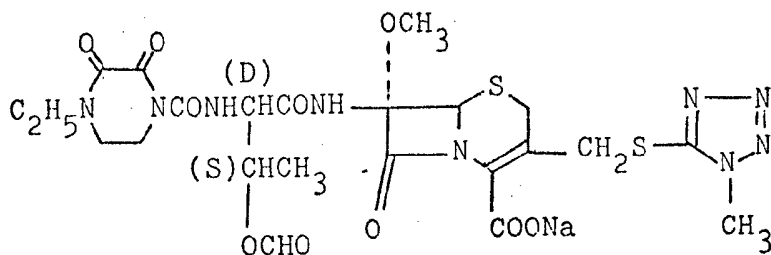
(7) Verbindung F: Natriumsalz der 7β-[D-α-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(R)-hydroxybutan-amido]-7α-methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thio-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure der allgemeinen Formel



(8) Verbindung G: Natriumsalz der 7B-[D-α-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(S)-methoxybutanamido]-7α-methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure der Formel



(9) Verbindung H: Natriumsalz der 7B-[D-α-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(S)-formyloxybutanamido]-7α-methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure der Formel



(2) Stabilität gegen β-Lactamase

Die Stabilität gegen β-Lactamase wird durch Jodometrie bei 30°C festgestellt, und zwar nach dem Verfahren von Perret [C.J.Perret, "Iodometric Assay of penicillinase", Nature, 174, 1012-1013 (1954)], wobei jedoch eine 0,1 M Phosphatpufferlösung (pH 7,0) eingesetzt wird anstelle der 0,2 M Phosphatpufferlösung (pH 6,5). Die Stabilität der jeweiligen Verbindung ist in Tabelle 2 angegeben, und zwar ausgedrückt als relativer Hydrolysegrad, wobei die Stabilität von Cephaloridin (CER) gegen Cephalosporinase mit 100 bewertet ist und wobei die Stabilität von Penicillin G (PC-G) gegen Penicillinase mit 100 bewertet ist.

Tabelle 2

Stabilität gegen β -Lactamase

Cephalosporinase oder Penicillinase erzeu- gende Bakterien	PC-G	CER	CEZ	T-1982
<u>Cephalosporinase:</u>				
E.coli GN-5482	22	100	130	< 0,1
Ser.marcescens W-8	21	100	94	0,04
<u>Penicillinase:</u>				
E.coli TK-3	100	115	21	< 0,12
Kl.pneumoniae Y-4	100	41	4	< 0,55

CEZ = Cefazolin; T-1982 = Verbindung A gemäß Tabelle 1.

(3) Infektionsschutzwirkung

4 Wochen alte männliche Mäuse vom ICR-Stamm werden in Gruppen von jeweils 5 Mäusen eingeteilt. Die jeweils vorgeschriebene Menge eines pathogenen Bakteriums, suspendiert in 5% Mucin, wird intraperitoneal geimpft. 1 h nach der Impfung wird den Mäusen subkutan das Testpräparat verabreicht, um die Infektionsschutzwirkung zu bestimmen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Die Zahlen in Tabelle 3 geben die Schutzwirkung an, ausgedrückt als ED₅₀.

Tabelle 3

Infektionsschutzwirkung

Stamm	Infektions- dosis (Zellen/Maus)	MIC (mcg/ml)		ED ₅₀ (subkutan) (mg/Maus)	
		geimpfte Bak- terienmenge (Zellen/ml)	T-1982 CS-1170	T-1982	CS-1170
Pro.vulgaris GN-3027	8,0 x 10 ⁶	10 ⁸ 10 ⁶	0,78 0,39	0,067	0,82
Ser.marcescens IID620	1,0 x 10 ⁷	10 ⁸ 10 ⁶	< 0,1 < 0,1	0,088	0,71
Kl.pneumoniae Y-50	1,9 x 10 ⁸	10 ⁸ 10 ⁶	≤ 0,1 ≤ 0,1	0,10	0,73

Bemerkung: T-1982 und CS-1170 = wie in Tabelle 1 definiert.

Die 7 α -Methoxycephalosporine der vorliegenden Erfindung haben eine geringe Toxizität. Zum Beispiel zeigt T-1982 einen LD₅₀-Wert von 5 g/kg und mehr (intravenös; ICR-Mäuse).

Die 7 α -Methoxycephalosporine der allgemeinen Formel (I) und die Salze derselben können dem Menschen und den Säugetieren in Form der freien Säure oder in Form pharmazeutisch akzeptabler Salze oder Ester verabreicht werden. Die Verbindungen können in verschiedenen Dosisformen formuliert werden, welche üblicherweise auf dem Gebiet der Penicillinpräparate und Cephalosporinpräparate verwendet werden, z.B. in Form von Kapseln, Sirupen und Injektionsflüssigkeiten. Die Verabreichung kann oral oder parenteral erfolgen. Wenn die Verbindung an Menschen verabreicht wird, so ist eine intravenöse Injektion (einschließlich einer Tropfinfusion) oder eine intramuskuläre Injektion besonders geeignet. Ferner kann die erfindungsgemäße antibakterielle Verbindung im Gemisch mit einem festen oder flüssigen Trägerstoff oder Verdünnungsmittel eingesetzt werden, welches auf dem Gebiet der Antibiotika-Injektion oder dergl. üblich ist.

Die Form der Injektionsmittel umfaßt Pulver, welche vor Gebrauch mit einem geeigneten Trägerstoff, z.B. in sterilisiertem Wasser, Salzlösung oder dergl., aufgelöst werden. Wenn die erfindungsgemäße antibakterielle Verbindung in Form eines Injektionsmittels verwendet wird, so kann sie zusammen mit einem Lokalanästhetikum, z.B. zusammen mit Lidocainhydrochlorid, oder anderen Arzneimitteln verwendet werden.

Die Dosis der erfindungsgemäßen antibakteriellen Verbindung kann je nach dem zu behandelnden Patienten oder je nach dem zu behandelnden Säugetier gewählt werden. Wenn

ein menschlicher Patient behandelt werden soll, so kann die jeweils geeignete Dosis je nach dem Alter, der Art der Infektionserkrankung und dem Krankheitssymptom festgelegt werden. Im Falle einer Injektion werden einem erwachsenen Patienten z.B. 0,5 bis 10 g der Verbindung/Tag in mehreren Portionen verabreicht.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert. Alle Prozentangaben sind, sofern nicht anders angegeben, auf das Gewicht bezogen.

B e i s p i e l 1

(1) In 50 ml Methylenchlorid werden 2,0 g D-Threonin suspendiert, zu der resultierenden Suspension 6,58 ml Trimethylchlorsilan addiert und daraufhin bei 0 bis 5°C 7,01 ml Triäthylamin zugetropft. Die Temperatur der Suspension wird allmählich erhöht, und die Reaktion findet bei 20°C während 1,5 h statt, wonach 5,9 g einer Mischung aus 4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbonylchlorid und Triäthylaminhydrochlorid (der Anteil des 4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbonylchlorids beträgt 58,55 Gew.%) zu der Reaktionsmischung zugesetzt werden. Die resultierende Mischung wird 1 h bei 20°C umgesetzt und dann unter vermindertem Druck destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wird mit 30 ml Wasser versetzt, und der pH der resultierenden Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat auf 7,5 eingestellt. Dann wird die Lösung mit 50 ml Äthylacetat gewaschen und dann mit 50 ml Acetonitril versetzt. Der pH der resultierenden Mischung wird mit 2N Chlorwasserstoffsäure auf 1,5 eingestellt. Zu der Mischung wird bis zu ihrer Sättigung Natriumchlorid addiert, und danach wird die Acetonitrilschicht abgetrennt.

Die wäßrige Schicht wird mit vier 50 ml-Portionen Acetonitril extrahiert, die vier Acetonitril-Extraktschichten

werden mit der oben erwähnten Acetonitrilschicht vereinigt und die vereinigten Acetonitrilschichten mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Danach wird die Acetonitrilschicht über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wird aus n-Butanol umkristallisiert, und man erhält 3,6 g (Ausbeute 75%) D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybuttersäure, Fp. 164 bis 166°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1740, 1710, 1670

NMR (CD_3SOCD_3) T_pM-Werte: 1,11 (3H, T, CH_3), 1,13 (3H, D, CH_3), 3,28 - 3,75 (4H, M, $\text{CH}_2 \times 2$), 3,78-4,30 (4H, M, CH_2 , CH $\times 2$).

(2) In 15 ml Methylenchlorid wird 1,0 g D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybuttersäure suspendiert und es werden 0,38 ml 1-Methylmorpholin zugegeben, um die Suspension in eine Lösung zu überführen. Zu der Lösung gibt man 0,35 ml Äthylchlorcarbonat bei -15 bis -20°C und setzt die Lösung während 1,5 h bei der gleichen Temperatur um. Daraufhin werden 1,67 g Diphenylmethyl-7 β -amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat zu der Reaktionsmischung addiert, und die resultierende Mischung wird 1 h bei der gleichen Temperatur umgesetzt, und dann während 1,5 h bei -10 bis 0°C reagieren lassen. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Zu dem Rückstand gibt man 30 ml Wasser und 30 ml Äthylacetat, wonach man die resultierende Lösung rührt. Die dabei abgeschiedenen, weißen Kristalle werden abfiltriert, und man erhält 2,5 g (Ausbeute 95%) Diphenylmethyl-7 β -[D- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat, Fp. 121 bis 125°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1720, 1680

NMR (CD_3SOCD_3) T_pM-Werte: 1,00 (3H, T, CH_3), 1,16 (3H, D, CH_3), 3,4-4,0 (10H, M, $\text{CH}_2 \times 4$, $\text{CH} \times 2$), 3,85 (3H, S, CH_3), 4,25 (2H, Q, CH_2), 5,10 (1H, D, CH), 5,8 (1H, M, CH), 6,85 (1H, S, CH), 7,2-7,45 (10H, S, $\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$), 8,91 (1H, S, NH), 9,26 (1H, S, NH).

(3) In einer Mischung von 30 ml trockenem Methylenchlorid und 2 ml getrocknetem Tetrahydrofuran löst man 1,0 g Diphenylmethyl-7 β -[D- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat und kühlt die entstehende Lösung auf -70°C . Zu der gekühlten Lösung gibt man bei der gleichen Temperatur 3,55 ml (1,66 mM/ml) einer Lösung von Lithiummethoxid in Methanol und rührt die resultierende Mischung 3 min, woraufhin 0,18 ml tert.-Butylhypochlorit zugesetzt werden. Die erhaltene Mischung wird 15 min bei der gleichen Temperatur gerührt, daraufhin werden 0,39 ml Essigsäure zu der resultierenden Lösung gegeben und die Temperatur der Lösung wird auf Raumtemperatur erhöht. Die Lösung wird unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der Rückstand wird mit 20 ml Äthylacetat versetzt und es werden 20 ml Wasser zur Auflösung des Rückstands zugegeben. Dann wird der pH der resultierenden Lösung mit wässriger Natriumbicarbonatlösung auf 6,5 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt [Wako Silikagel C-200; eluiert mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat (1:2, ausgedrückt durch das Volumen)]; man erhält 0,6 g (Ausbeute 40,8%) Diphenylmethyl-7 β -

[D- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1710, 1670

NMR (CDCl_3) T_pM-Werte: 1,20 (3H, T, CH_3), 1,25 (3H, D, CH_3), 3,5 (3H, S, CH_3), 3,79 (3H, S, CH_3), 3,2-4,0 (8H, M, $\text{CH}_2 \times 4$), 4,3-4,6 (4H, M, CH_2 , $\text{CH} \times 2$), 5,02 (1H, S, CH), 6,85 (1H, S, NH), 7,2-7,4 (10H, S, $\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$), 8,52 (1H, S, NH), 9,55 (1H, D, NH).

(4) In 5 ml Anisol löst man 0,5 g Diphenylmethyl-7 β -[D- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat und gibt 5 ml Trifluoressigsäure unter Eiskühlen zu der entstehenden Lösung. Danach wird die resultierende Mischung 30 min bei der gleichen Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der Rückstand wird mit 10 ml Äthylacetat und 10 ml Wasser versetzt. Dann wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung unter Rühren zugegeben, um den pH auf 6,5 einzustellen. Dabei wird der Rückstand aufgelöst. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt und anschließend mit 10 ml Methylacetat versetzt. Der pH der resultierenden Mischung wird mit 2N Chlorwasserstoffsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt. Die wäßrige Schicht wird mit zwei 10 ml-Portionen Methylacetat extrahiert, und die beiden Extrakte werden mit der obigen organischen Schicht vereinigt. Die vereinigte organische Schicht wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen.

Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wird die organische Schicht unter vermindertem Druck destil-

liert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wird mit Diäthyläther behandelt, und man erhält 0,25 g (Ausbeute 63,3%) 7 β -[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, Fp. 118 bis 120°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\checkmark_{\text{C=O}}$ 1770, 1705, 1675

NMR (CD_3SOCD_3) T ρ M-Werte: 1,10 (3H, T, CH_3), 1,15 (3H, D, CH_3), 3,40 (3H, S, CH_3), 3,93 (3H, S, CH_3), 3,5-4,0 (8H, M, $\text{CH}_2 \times 4$), 4,1-4,4 (4H, M, CH_2 , CH $\times 2$), 5,03 (1H, S, CH), 9,2 (2H, D, NH $\times 2$).

Auf gleiche Weise, wie oben beschrieben, werden die folgenden Verbindungen erhalten:

7 β -[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[2-(1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, Fp. 108 bis 112°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\checkmark_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680

NMR ($\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{D}_2\text{O}$) T ρ M-Werte: 1,02-1,39 (6H, M, $\text{CH}_3 \times 2$), 3,50 (3H, S, CH_3), 3,3-4,5 (12H, M, $\text{CH}_2 \times 2$, CH $\times 2$), 5,05 (1H, S, CH), 9,42 (1H, S, CH).

7 β -[D- α -(4-n-Octyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, Fp. 113 bis 115°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\checkmark_{\text{C=O}}$ 1780, 1660 - 1720

NMR (CD_3COCD_3) T ρ M-Werte: 0,80-1,60 (18H, M, $\text{CH}_2 \times 6$, $\text{CH}_3 \times 2$), 3,30-4,50 (12H, M, $\text{CH}_2 \times 5$, CH $\times 2$), 3,48 (3H, S, CH_3), 3,95 (3H, S, CH_3), 5,00 (1H, S, CH), 8,37 (1H, S, NH), 9,40 (1H, D, NH).

7B-[D- α -(4-n-Butyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbox-amido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, Fp. 125 bis 133°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1710, 1680

NMR (CD_3SOCD_3) T_pM-Werte: 0,80-1,60 (10H, M, $\text{CH}_2 \times 2$, $\text{CH}_3 \times 2$), 3,20-4,40 (12H, M, $\text{CH}_2 \times 5$, $\text{CH} \times 2$), 3,41 (3H, S, CH_3), 3,94 (3H, S, CH_3), 5,08 (1H, S, CH), 9,27 (1H, S, NH), 9,30 (1H, D, NH).

7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbox-amido)- β -(R)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, Fp. 144 bis 150°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1735 - 1660

NMR (CD_3CODC_3 : CD_3SOCD_3 = 4:1, ausgedrückt durch das Volumen) T_pM-Werte: 0,96-1,37 (6H, M, $\text{CH}_3 \times 2$), 3,30-4,92 (12H, M, $\text{CH}_2 \times 5$, $\text{CH} \times 2$), 3,54 (3H, S, CH_3), 4,04 (3H, S, CH_3), 5,10 (1H, S, CH), 9,23 (1H, breites S, NH), 9,46 (1H, D, NH).

Beispiel 2

(1) In 45 ml Methylenchlorid werden 4,5 g D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybuttersäure suspendiert und 1,60 g N-Methylmorpholin zu der entstehenden Suspension zugesetzt, um die Suspension in eine Lösung zu überführen. Die Lösung wird auf -20°C abgekühlt und mit 1,78 g Äthylchlorcarbonat versetzt. Anschließend wird die resultierende Lösung 1,5 h bei -13 bis -16°C reagieren lassen. Dann werden 6,50 g Diphenylmethyl-7B-amino-3-acetoxymethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylat bei -30°C der Reaktionsmischung zugesetzt. Die Reaktion erfolgt 30 min bei -10 bis -15°C und danach 30 min bei -10 bis 0°C. Die Reaktionsmischung wird dann

unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Zu dem Rückstand gibt man 50 ml Äthylacetat, 50 ml Methylacetat und 40 ml Wasser, um den Rückstand aufzulösen. Die organische Schicht wird abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt [Wako Silikagel C-200; eluiert mit einer Mischung aus Chloroform und Äthanol (60:1, ausgedrückt durch das Volumen)]; man erhält 8,2 g (Ausbeute 78,2%) Diphenylmethyl-7B-[D- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-3-acetoxymethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylat in Form eines weißen Pulvers.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1705, 1670.

(2) In 80 ml Methylenchlorid werden 8,0 g des oben unter (1) erhaltenen Diphenylmethyl-7B-[D- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-3-acetoxymethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylats gelöst und zu der Lösung gibt man 26 ml einer Lösung von Lithiummethoxid in Methanol (Lithiummethoxid-Gehalt = 1,51 mM/ml) bei -70°C . Die Lösung wird 3 min bei -65 bis -70°C gerührt und dann mit 1,60 g tert.-Butylhypochlorit versetzt. Danach erfolgt die Reaktion 15 min bei der gleichen Temperatur. Zu der Reaktionsmischung gibt man 3 ml Essigsäure und erhöht die Temperatur der Mischung allmählich auf 0°C . Dann wird die Mischung unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der Rückstand wird mit 100 ml Äthylacetat und 50 ml ^{Wasser}/versetzt, um den Rückstand aufzulösen. Die organische Schicht wird abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Wako Silikagel C-200; eluiert mit Äthylacetat);

man erhält 2,65 g (Ausbeute 31,8 %)

Diphenylmethyl-7β-[D-α-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(S)-hydroxybutanamido]-7α-methoxy-3-acetoxymethyl-Δ³-cephem-4-carboxylat in Form eines weißen Pulvers.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1740, 1710, 1680.

(3) Zu 2,65 g des oben unter (2) erhaltenen Diphenylmethyl-7β-[D-α-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(S)-hydroxybutanamido]-7α-methoxy-3-acetoxymethyl-Δ³-cephem-4-carboxylats gibt man 26 ml Anisol und 26 ml Trifluoressigsäure unter Eiskühlen und setzt die resultierende Mischung 30 min bei der gleichen Temperatur um. Dann wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Diäthyläther wird zu dem Rückstand gegeben, um letzteren zu waschen; dabei erhält man 2,0 g (Ausbeute 97,6%) 7β-[D-α-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(S)-hydroxybutanamido]-7α-methoxy-3-acetoxymethyl-Δ³-cephem-4-carbonsäure, Fp. 142 bis 145°C (Zers.), in Form eines weißen Pulvers.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1705, 1670

NMR (CD_3COCD_3 : CD_3SOCD_3 = 4:1, ausgedrückt durch das Volumen) T_M-Werte: 0,85-1,45 (6H, M, CH₃ x 2), 2,03 (3H, S, CH₃), 3,15-4,95 (12H, M, CH₂ x 5, CH x 2), 3,48 (3H, S, CH₃), 5,06 (1H, S, CH), 8,84 (1H, S, NH), 9,34 (1H, D, NH).

Beispiel 3

In 24 ml Nitromethan werden 0,71 g 7β-[D-α-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(S)-hydroxybutanamido]-7α-methoxy-3-acetoxymethyl-Δ³-cephem-4-carbonsäure und 0,22 g 1-(2-Hydroxyäthyl)-5-mercapto-1H-tetrazol gelöst. Die resultierende Lösung wird 5 h bei 80°C reagieren lassen.

Die Reaktionsmischung wird zur Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck destilliert. Zu dem resultierenden Rückstand gibt man 20 ml Äthylacetat und 20 ml Aceton, um den Rückstand aufzulösen. Die resultierende Lösung wird dann mit Diphenyldiazomethan versetzt, bis die rötlich-violette Farbe ohne Verblassen bestehen bleibt. Die resultierende Mischung wird daraufhin unter vermindertem Druck destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt [Wako Silikagel C-200; eluiert mit einer Mischung aus Chloroform und Äthanol (20:1, ausgedrückt durch das Volumen)], und man erhält ein blaßgelbes Pulver. Zu diesem Pulver gibt man 3,5 ml Anisol und 3,5 ml Trifluoressigsäure unter Eiskühlen und setzt die resultierende Mischung 30 min bei der gleichen Temperatur um. Danach wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der Rückstand wird mit Äthylacetat gewaschen, und man erhält 0,28 g (Ausbeute 34%) eines blaßgelben Pulvers von 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-{5-[1-(2-hydroxyäthyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]-thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, Fp. 128 bis 135°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1710, 1675

NMR (CD_3COCD_3 : CD_3SOCD_3 = 4:1, ausgedrückt durch das Volumen) T_pM-Werte: 0,9-1,4 (6H, M, CH_3 x 2), 3,47 (3H, S, CH_3), 3,20-4,60 (16H, M, CH_2 x 7, CH x 2), 5,03 (1H, S, CH), 9,01 (1H, S, NH), 9,31 (1H, D, NH).

Das obige Verfahren wird wiederholt, mit der Ausnahme, daß 1-Methyl-5-mercapto-1H-tetrazol anstelle von 1-(2-Hydroxyäthyl)-5-mercapto-1H-tetrazol verwendet wird; man erhält 7B-[D- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-

1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. Der Schmelzpunkt, das IR-Spektrum und das NMR-Spektrum dieses Produktes sind mit den Werten des Produktes von Beispiel 1 identisch.

Beispiel 4

In 7 ml wasserfreiem Methylenchlorid werden 0,20 g D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-tert.-butoxybuttersäure aufgelöst und die resultierende Lösung daraufhin mit 0,10 g Oxalylchlorid und 1 Tropfen Dimethylformamid in dieser Reihenfolge unter Eiskühlung versetzt. Die erhaltene Mischung wird bei Zimmertemperatur 30 min umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der resultierende Rückstand wird in 8 ml wasserfreiem Methylenchlorid aufgelöst und die resultierende Lösung wird auf -50°C abgekühlt. Zu der Lösung gibt man 0,3 g Diphenylmethyl-7 β -amino-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat und 0,1 ml Dimethylanilin in dieser Reihenfolge und setzt die resultierende Mischung bei -20°C über Nacht um. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert, und der erhaltene Rückstand wird in einer Mischung aus 10 ml Wasser und 15 ml Äthylacetat aufgelöst. Dann wird die Äthylacetatschicht abgetrennt, gründlich mit Wasser gewaschen und dann zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der resultierende Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt [Wako Silikagel C-200, eluiert mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat (2:1, ausgedrückt durch das Volumen)]; man erhält 0,31 g (Ausbeute 63%) Diphenylmethyl-7 β -[D- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-tert.-butoxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat, Fp. 109 bis 115°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\checkmark_{\text{C=O}}$ 1780, 1720 - 1680

NMR (CDCl_3) T_{PM}-Werte: 1,30 (9H, S, $\text{CH}_3 \times 3$), 1,03-1,55 (6H, M, $\text{CH}_3 \times 2$), 3,51 (3H, S, CH_3), 3,72 (3H, S, CH_3), 3,18-4,68 (12H, M, $\text{CH}_2 \times 5$, CH $\times 2$), 4,98 (1H, S, CH), 6,76 (1H, S, CH), 7,22 (10H, breites S, $\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$), 8,04 (1H, breites S, NH), 9,50 (1H, D, NH).

Das obige Produkt wird in einer Mischung aus 2 ml Anisol und 2 ml Trifluoressigsäure aufgelöst und die resultierende Lösung wird 30 min bei Zimmertemperatur umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck bis zur Trockene eingeeengt, danach werden 10 ml Äthylacetat zu dem Rückstand gegeben und die resultierende Mischung 1 h gerührt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und getrocknet, und man erhält 0,21 g (Ausbeute 55,7%) 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. Der Schmelzpunkt (Zers.), das IR-Spektrum und das NMR-Spektrum dieses Produktes sind identisch mit den Werten des Produktes, das in Beispiel 1 erhalten wurde.

Beispiel 5

In einer Mischung von 40 ml wasserfreiem Methylenchlorid und 20 ml wasserfreiem Methanol wird 1 g 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure aufgelöst und die resultierende Lösung wird auf -75°C abgekühlt. Die Lösung wird tropfenweise mit 3,7 ml einer Lösung von Lithiummethoxid in Methanol (9,2 mM Lithiummethoxid sind darin enthalten) versetzt, und die Lösung wird 3 min bei -75 bis -70°C umgesetzt. Dann werden 0,22 ml tert.-Butyl-

hypochlorit zugegeben und die resultierende Mischung wird 15 min umgesetzt. Zu der Reaktionsmischung gibt man 0,28 ml Ameisensäure und erhöht die Temperatur der Mischung auf Zimmertemperatur. Die Mischung wird unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert, und es werden 4 ml Wasser, 4 ml gesättigte, wäßrige Natriumchloridlösung und 20 ml Acetonitril zu dem entstehenden Rückstand gegeben, um diesen aufzulösen. Die resultierende Lösung wird tropfenweise mit 6N Chlorwasserstoffsäure versetzt, um den pH der Lösung auf 1,2 einzustellen. Die organische Schicht wird abgetrennt, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und danach unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der resultierende Rückstand wird mit 14 ml Aceton versetzt und die entstehende Mischung wird gerührt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert; man erhält 0,71 g des Aceton-Addukts von 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

Das genannte Addukt wird in 4,3 ml 20%igem wäßrigem Aceton suspendiert und die Suspension wird mit Natriumhydrogencarbonat versetzt, um den pH derselben auf 5,0 einzustellen. Zu der Suspension gibt man 70 mg Aktivkohle, rührt die Mischung 3 bis 4 min und filtriert dann durch Celite, um die Aktivkohle zu entfernen. Der pH des Filtrats wird mit 6N Chlorwasserstoffsäure auf 1,5 eingestellt. Das Filtrat wird dann 30 min bei Zimmertemperatur und danach 3 h unter Eiskühlung gerührt, woraufhin die dabei ausgefallenen Kristalle abfiltriert und getrocknet werden; man erhält 0,5 g (Ausbeute 45%) 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure-dihydrat, Fp. 173 bis 175°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1710, 1675, 1660.

Das NMR-Spektrum des Produktes stimmt mit demjenigen des Produktes von Beispiel 1 überein.

Beispiel 6

In 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird 1 g 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure suspendiert, und zu der Suspension gibt man 0,8 ml Vinyläthyläther und 42 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat. Die resultierende Mischung wird unter Rückfluß 50 min umgesetzt, um 7B-{D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-[1-(1-äthoxyäthyl)-oxy]-butanamido}-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure herzustellen. Die Reaktionsmischung wird auf -75°C abgekühlt und mit 0,5 ml wasserfreiem Methanol versetzt. Daraufhin werden 2,87 ml einer Lösung von Lithiummethoxid in Methanol (7,52 mM Lithiummethoxid sind darin enthalten) tropfenweise zugegeben. Die resultierende Mischung wird 3 min bei -75 bis -70°C umgesetzt, danach werden 3 ml wasserfreies Methylenchlorid, enthaltend 0,25 ml tert.-Butylhypochlorit, im Verlauf von 10 min zugetropft. Die entstehende Mischung wird weitere 5 min bei der gleichen Temperatur umgesetzt und dann mit 0,34 ml Essigsäure versetzt. Die Temperatur der resultierenden Mischung wird auf 0°C erhöht. Zu der Reaktionsmischung gibt man 5 ml Wasser, rührt die entstehende Mischung, trennt daraufhin die organische Schicht ab und destilliert sie unter vermindertem Druck, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand, der 7B-{D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-[1-(1-äthoxyäthyl)-oxy]-butanamido}-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure enthält, wird in 15 ml Aceton aufgelöst, 30 mg

p-Toluolsulfonsäure-monohydrat werden zu der Lösung gegeben, und die Lösung wird 2 h bei Zimmertemperatur gerührt und dann bei 5°C über Nacht stehenlassen. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und dann mit Wasser gewaschen; man erhält 0,85 g des Aceton-Addukts von 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

Dieses Addukt wird in 5 ml 20%igem wäßrigem Aceton suspendiert, und der pH der Dispersion wird durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat auf 5,0 eingestellt. Dann werden 85 mg Aktivkohle zugegeben, die resultierende Mischung wird 3 bis 4 min gerührt und dann durch Celite filtriert, um die Aktivkohle zu entfernen. Zu dem Filtrat gibt man 6N Chlorwasserstoffsäure, um den pH des Filtrats auf 1,5 einzustellen, und rührt daraufhin das Filtrat 30 min bei Zimmertemperatur und dann 3 h unter Eiskühlung. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, und man erhält 0,66 g (Ausbeute 60%) 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure-dihydrat, Fp. 173 bis 175°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1710, 1675, 1660.

Das NMR-Spektrum des Produktes ist mit dem des Produktes von Beispiel 1 identisch.

B e i s p i e l 7

(1) In 50 ml wasserfreiem Methylenchlorid werden 2,5 g Diphenylmethyl-D- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutyrat aufgelöst und die Lösung wird bei -40°C mit Bortrifluorid-Diäthyläther-Komplex (BF_3 -Gehalt = 47 Gew.%) und 50 ml Diäthylätherlösung von Diazomethan (Diazomethangehalt = etwa 1,4 g) in dieser

Reihenfolge versetzt. Die Mischung wird umgesetzt. Danach wird die Temperatur der Reaktionsmischung langsam auf Zimmertemperatur erhöht, und es werden 20 ml Wasser zu der Mischung gegeben. Man trennt die organische Schicht ab, wäscht sie mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung, trocknet sie über wasserfreiem Magnesiumsulfat und destilliert sie dann zur Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der resultierende Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt [Wako Silikagel C-200; eluiert mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat (5:1, ausgedrückt durch das Volumen)]; man erhält 0,68 g (Ausbeute 26,4%) Diphenylmethyl-D- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-methoxybutyrat.

(2) In einer Mischung von 5 ml Anisol und 5 ml Trifluoressigsäure werden 0,6 g des oben unter (1) erhaltenen Diphenylmethyl-D- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-methoxybutyrats aufgelöst, und die resultierende Lösung wird 30 min unter Eiskühlung umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert und der Rückstand wird mit 10 ml Diäthyläther und 10 ml Diisopropyläther versetzt. Die resultierende Mischung wird 1 h gerührt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, und man erhält 0,37 g (Ausbeute 95,8%) D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-methoxybuttersäure, Fp. 132 bis 133°C.

(3) In 3 ml wasserfreiem Methylenchlorid werden 0,18 g der oben unter (2) erhaltenen D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-methoxybuttersäure suspendiert und dazu werden 0,1 g Oxalylchlorid gegeben. Es wird 1 Tropfen N,N-Dimethylformamid zu der Suspension addiert und die Temperatur der Suspension auf Zimmertemperatur erhöht, woraufhin die Suspension 1 h umgesetzt

wird. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert, und der resultierende Rückstand wird in 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid aufgelöst. Daraufhin gibt man bei -30 bis -40°C zu der resultierenden Lösung 0,28 g Diphenylmethyl-7β-amino-7α-methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat und danach 0,086 g Dimethylanilin. Die entstehende Mischung wird 12 h bei -20 bis -10°C umgesetzt und dann unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der resultierende Rückstand wird in einer Mischung von 5 ml Wasser und 10 ml Äthylacetat aufgelöst. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wird unter vermindertem Druck destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt [Wako Silikagel C-200; eluiert mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat (1:1, ausgedrückt durch das Volumen)]; man erhält 0,28 g (Ausbeute 57,8%) Diphenylmethyl-7β-[D-α-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(S)-methoxybutanamido]-7α-methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat.

(4) In einer Mischung von 2 ml Anisol und 2 ml Trifluoressigsäure werden 0,18 g Diphenylmethyl-7β-[D-α-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-β-(S)-methoxybutanamido]-7α-methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat aufgelöst und die Lösung wird 30 min unter Eiskühlung umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der resultierende Rückstand wird mit 10 ml Äthylacetat versetzt, woraufhin die Mischung 30 min gerührt wird. Die dabei ausgefallenen

Kristalle werden abfiltriert; man erhält 0,1 g (Ausbeute 70%) 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-methoxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, Fp. 130 bis 136°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1720 - 1680

NMR (CD_3COCD_3 : CD_3SOCD_3 = 4:1, ausgedrückt durch das Volumen) T_PM-Werte: 1,17 (3H, T, CH₃), 1,23 (3H, D, CH₃), 3,33 (3H, S, CH₃), 3,45 (3H, S, CH₃), 3,96 (3H, S, CH₃), 3,25-4,60 (12H, M, CH₂ x 5, CH x 2), 5,08 (1H, S, CH), 8,97 (1H, S, NH), 9,31 (1H, D, NH).

Auf gleiche Weise, wie oben beschrieben, werden folgende Verbindungen erhalten:

7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-äthoxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, Fp. 110 bis 119°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720 - 1670

NMR (CD_3COCD_3 : CD_3SOCD_3 = 4:1, ausgedrückt durch das Volumen), T_PM-Werte: 1,10-1,35 (9H, M, CH₃ x 3), 3,50 (3H, S, CH₃), 3,98 (3H, S, CH₃), 3,30-4,70 (14H, M, CH₂ x 6, CH x 2), 5,03 (1H, S, CH), 8,95 (1H, S, NH), 9,40 (1H, D, NH).

7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-tert.-butoxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, Fp. 110 bis 115°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1730 - 1680

NMR (CD_3COCD_3) T_PM-Werte: 0,82-1,42 (15H, M, CH₃ x 5), 3,50 (3H, S, CH₃), 3,94 (3H, S, CH₃), 3,22-4,58 (12H, M, CH₂ x 5, CH x 2), 5,04 (1H, S, CH), 8,48 (1H, S, NH), 9,40 (1H, D, NH).

B e i s p i e l 8

(1) 0,5 g D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbox-amido)- β -(S)-hydroxybuttersäure werden mit 5 ml Ameisen-säure versetzt und die resultierende Mischung wird 2 h bei 50°C umgesetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung zur Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck destilliert. Der entstehende Rückstand wird mit 5 ml Äthylacetat versetzt, und die dabei ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert; man erhält 0,45 g (Ausbeute 82%) D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-formyloxybuttersäure, Fp. 170 bis 175°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1740 - 1710, 1660

NMR (CD_3SOCD_3) T_pM-Werte: 1,15 (3H, T, CH₃), 1,35 (3H, D, CH₃), 3,10-3,72 (4H, M, CH₂ x 2), 3,72-4,10 (2H, M, CH₂), 4,40-4,70 (1H, M, CH), 5,28-5,64 (1H, M, CH), 8,15 (1H, S, $\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{-H}$), 9,41 (1H, D, NH).

(2) In 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert man 0,3 g D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-formyloxybuttersäure und versetzt die Suspension mit 0,14 g Oxalylchlorid unter Eiskühlung und anschließend mit 1 Tropfen Dimethylformamid. Man erhöht die Temperatur der Suspension auf Zimmertemperatur und setzt sie 30 min um. Die dabei erhaltene Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der resultierende Rückstand wird in 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid aufgelöst und die Lösung wird auf -40°C abgekühlt. Die Lösung wird mit 0,45 g Diphenylmethyl-7 β -amino-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-yl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat versetzt und dazu gibt man 0,12 ml N,N-Dimethylanilin. Die entstehende Mischung wird über Nacht bei -20°C umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert, und es werden 10 ml Wasser und

20 ml Äthylacetat zu dem resultierenden Rückstand gegeben, um diesen aufzulösen. Danach wird die organische Schicht abgetrennt, mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und daraufhin unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der resultierende Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt [Wako Silikagel C-200; eluiert mit einer Mischung von Chloroform und Aceton (10:1, ausgedrückt durch das Volumen)]; man erhält 0,5 g (Ausbeute 64%) Diphenylmethyl-7B-[D- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-formyloxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat.

(3) In einer Mischung von 2 ml Anisol und 2 ml Trifluoressigsäure werden 0,2 g Diphenylmethyl-7B-[D- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-formyloxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat aufgelöst und die resultierende Lösung wird 15 min unter Eiskühlung umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. 10 ml Äthylacetat werden dem entstehenden Rückstand zugesetzt, woraufhin das resultierende Gemisch 30 min gerührt wird. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert; man erhält 0,15 g (Ausbeute 94%) 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-formyloxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, Fp. 147 bis 155°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720 - 1680

NMR (CD_3SOCD_3) (T_M-Werte: 0,90-1,35 (6H, M, $\text{CH}_3 \times 2$), 3,20-3,80 (6H, M, $\text{CH}_2 \times 3$), 3,40 (3H, S, CH_3), 3,80-4,10 (2H, M, CH_2), 3,94 (3H, S, CH_3), 4,20-4,40 (2H, M, CH_2), 4,50-4,90 (1H, M, CH), 5,07 (1H, S, CH), 5,20-5,50 (1H, M, CH), 8,20

O
||
(1H, S, C-H), 9,43 (1H, S, NH), 9,54 (1H, D, NH).

Auf gleiche Weise, wie oben beschrieben, wird die folgende Verbindung erhalten:

7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-acetoxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, Fp. 136 bis 142°C (Zers.).

NMR (CD_3COCD_3 : CD_3SOCD_3 = 4:1, ausgedrückt durch das Volumen) T_pM-Werte: 1,06-1,35 (6H, M, CH₃ x 2), 2,01 (3H, S, CH₃), 3,45 (3H, S, CH₃), 3,98 (3H, S, CH₃), 3,35-5,00 (12H, M, CH₂ x 5, CH x 2), 5,02 (1H, S, CH), 9,37 (1H, S, NH), 9,45 (1H, D, NH).

Beispiel 9

(1) In 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid werden 0,5 g 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure suspendiert und anschließend werden 0,76 ml 2,3-Dihydropyran und 0,021 g Pyridinium-p-toluolsulfonat zu der Suspension gegeben. Die resultierende Mischung wird 2 h am Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Umsetzung wird die Reaktionsmischung auf -75°C gekühlt und mit 1,5 ml einer Lösung von Lithiummethoxid in Methanol (3,725 mM Lithiummethoxid sind darin enthalten) versetzt, wonach die resultierende Mischung 3 min umgesetzt wird. Zu der Reaktionsmischung gibt man 0,123 ml tert.-Butylhypochlorit und setzt die Mischung 15 min um. Die Reaktionsmischung wird mit 0,12 ml Ameisensäure versetzt und die Temperatur der Mischung wird auf Zimmertemperatur erhöht. Anschließend wird die Mischung unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der resultierende Rückstand wird in einer

Mischung von 10 ml Wasser und 10 ml Äthylacetat aufgelöst und dann wird der pH der Lösung mit verdünnter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung auf 7,5 eingestellt. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt, 10 ml Äthylacetat werden zugesetzt und der pH der Mischung wird mit 2N Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung auf 1,5 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt, nacheinander mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wird unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert und der Rückstand wird mit Diäthyläther versetzt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, und man erhält 0,42 g (Ausbeute 70,6%) 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-(2-tetrahydropyranyloxy)-butanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, Fp. 132°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1710 - 1670

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) T_pM-Werte: 1,20 (3H, T, CH_3), 1,25 (3H, D, CH_3), 1,4-1,9 (6H, M, $\text{CH}_2 \times 3$), 3,52 (3H, S, CH_3), 3,89 (3H, S, CH_3), 3,5-4,9 (15H, M, $\text{CH}_2 \times 6$, CH $\times 3$), 4,98 (1H, S, CH).

(2) In 10 ml zu 20 % wäßrigem Aceton löst man 0,5 g 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-(2-tetrahydropyranyloxy)-butanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure und stellt den pH der Lösung mit 6N Chlorwasserstoffsäure auf 0,5 ein. Die Lösung wird 2 h bei Zimmertemperatur umgesetzt und anschließend wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der resultierende Rückstand wird in einer Mischung von 8 ml Acetonitril und 2 ml gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung aufgelöst und

dann wird die organische Schicht abgetrennt. Die wäßrige Schicht wird mit zwei 4 ml-Portionen Acetonitril extrahiert und die beiden Acetonitrilextrakte werden mit der obigen organischen Schicht vereinigt. Die vereinigte organische Schicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Der resultierende Rückstand wird mit 7 ml Aceton versetzt und die entstehende Mischung wird ausreichend gerührt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, und man erhält 0,4 g des Aceton-Addukts von 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. Dieses wird in 2,4 ml zu 20 % wäßrigem Aceton suspendiert und der pH wird mit Natriumhydrogencarbonat auf 5,0 eingestellt. Dann werden 40 mg Aktivkohle zugegeben. Die resultierende Mischung wird 3 bis 4 min gerührt und dann durch Celite filtriert, um die Aktivkohle zu entfernen. Der pH des Filtrats wird dann mit 6N Chlorwasserstoffsäure auf 1,5 eingestellt. Das Filtrat wird 30 min bei Zimmertemperatur und anschließend 3 h unter Eiskühlung gerührt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert; man erhält 0,32 g (Ausbeute 68,7%) 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäuredihydrat, Fp. 173 bis 175°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : \checkmark C=O 1775, 1710, 1675, 1660

NMR (CD_3SOCD_3) T_pM-Werte: 1,10 (3H, T, CH_3), 1,15 (3H, D, CH_3), 3,40 (3H, S, CH_3), 3,93 (3H, S, CH_3), 3,5-4,0 (8H, M, $\text{CH}_2 \times 4$), 4,1-4,4 (4H, M, CH_2 , $\text{CH} \times 2$), 5,03 (1H, S, CH), 9,2 (2H, D, $\text{NH} \times 2$).

B e i s p i e l 10

In 10 ml 80%igem wäßrigem Tetrahydrofuran werden 0,58 g 7B-(D- α -Amino- β -(S)-hydroxybutanamido)-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure suspendiert. Danach wird Triäthylamin zu der Suspension zugegeben, um den pH auf 7,0 bis 7,5 einzustellen. Zu der resultierenden Lösung gibt man 0,48 g einer Mischung von 4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbonylchlorid und Triäthylaminhydrochlorid (58 Gew.% 4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarbonylchlorid sind darin enthalten) bei 3 bis 5°C hinzu, während Triäthylamin zur Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,5 zugesetzt wird. Bei der gleichen Temperatur setzt man 1 h um, wonach der pH mit 6N Chlorwasserstoffsäure auf 5,5 eingestellt wird. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. 4 ml 20%iges wäßriges Aceton werden zu dem Rückstand gegeben, um ihn aufzulösen, und dann wird der pH der Lösung mit 6N Chlorwasserstoffsäure bei 3 bis 5°C auf 1,5 eingestellt. Danach wird die Lösung 5 h gerührt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, und man erhält 0,54 g (Ausbeute 65,1%) 7B-[D- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure-dihydrat, Fp. 173 bis 175°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1710, 1657, 1660.

Das NMR-Spektrum des Produktes ist mit dem des Produktes von Beispiel 1 identisch.

Pharmazeutisches Präparat 1

Natriumbicarbonat wird zu 7B-[D- α -4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- β -(S)-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure gegeben, und die resultierende Mi-

schung wird auf herkömmliche Weise behandelt, um das Natriumsalz zu erhalten. Dieses wird gefriergetrocknet und sterilisiert. In 20 ml Salzlösung wird 1 g des genannten Natriumsalzes nach Maßgabe der Potenz aufgelöst, um eine Injektionslösung zu erhalten.

Pharmazeutisches Präparat 2

In 3 ml einer 0,5%igen (Gew./Vol.) wäßrigen Lidocainhydrochloridlösung wird 1 g, nach Maßgabe der Potenz, der gleichen Verbindung wie beim pharmazeutischen Präparat 1 aufgelöst, um eine Injektionslösung zu erhalten.

Pharmazeutisches Präparat 3

In 20 ml einer 5%igen wäßrigen Glucoselösung wird 1 g, nach Maßgabe der Potenz, der gleichen Verbindung wie beim pharmazeutischen Präparat 1 aufgelöst, um eine Injektionslösung zu erhalten.

Auf gleiche Art, wie bei dem pharmazeutischen Präparat 1, können gefriergetrocknete Natriumsalze der anderen Verbindungen erhalten werden, und es können von diesen Salzen Injektionslösungen hergestellt werden.

Berlin, den 21. 3. 1980

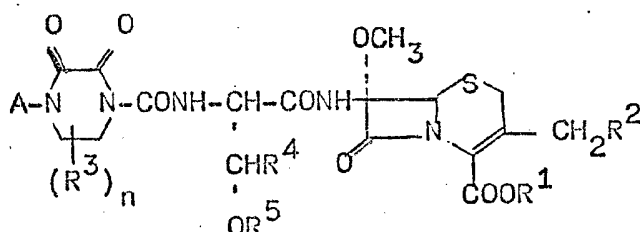
GZ 56 355 12

AP C 07 D/216 049

- 53 -

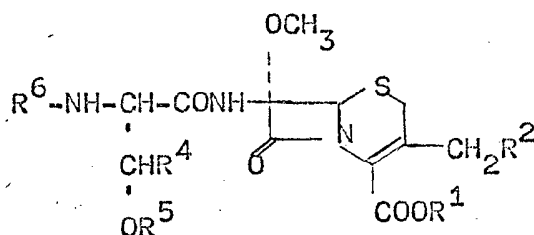
Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung eines 7 α -Methoxycephalosporins der folgenden allgemeinen Formel oder eines Salzes desselben



wobei R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe;
 R^2 einen über Sauerstoff oder Schwefel gebundenen organischen Rest;
 R^3 eine niedere Alkylgruppe; n 0, 1 oder 2; A eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe; R^4 eine niedere Alkylgruppe; und R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylschutzgruppe bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß man

(A) eine Verbindung der allgemeinen Formel



wobei R^6 ein Wasserstoffatom, eine organische Silylgruppe oder eine organische phosphorhaltige Gruppe bedeutet und wobei R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem reaktiven Derivat der Carboxylgruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel

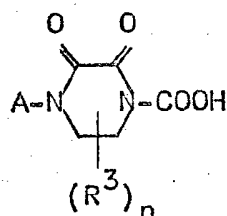
216 049

21. 3. 1980

GZ 56 355 12

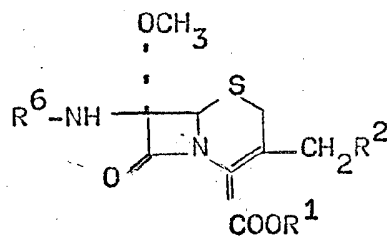
AP C 07 D/216 049

54
- 60 -

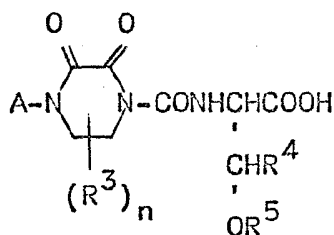


umsetzt, wobei A, R^3 und n die oben angegebene Bedeutung haben, oder

(B) eine Verbindung der allgemeinen Formel



wobei R^1 , R^2 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



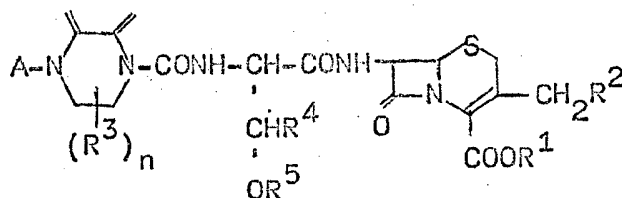
umsetzt, wobei A, R^3 , R^4 , R^5 und n die oben angegebene Bedeutung haben, oder mit einem reaktiven Derivat der Carboxylgruppe dieser Verbindung umsetzt, oder

(C) eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel

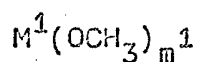
21. 3. 1980

GZ 56 355 12

AP C 07 D/216 049

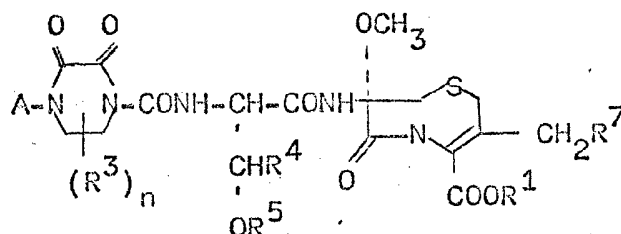
55
- 61 -

wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A und n die oben angegebene Bedeutung haben, in Anwesenheit von Methanol mit einem Alkalimethylat oder Erdalkalimethylat der allgemeinen Formel

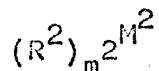


wobei M^1 ein Alkalimetall oder Erdalkalimetall und m^1 1 oder 2 bedeuten, umgesetzt und danach das Reaktionsprodukt mit einem Halogenierungsmittel umgesetzt, oder

(D) ein 7 α -Methoxycephalosporin der allgemeinen Formel



wobei R^7 eine leicht durch ein nucleophiles Reagens austauschbare Gruppe bedeutet und wobei R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , A und n die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



umsetzt, wobei M^2 ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall und m^2 1 oder 2 bedeuten und wobei R^2 die oben angegebene Bedeutung hat.