



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 270 712 A5

4(51) C 07 D 501/20
C 07 F 7/22
A 61 K 31/545

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 316 493 6	(22)	07.06.88	(44)	09.08.89
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	siehe (73)
(72)	Baker, Stephen R., US; Farina, Vittorio, IT; Sapino Jr., Chester, US
(73)	Bristol-Myers Company, New York, US
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54)	Verfahren zur Herstellung von (Hydrocarbyl)-3-cephem-Derivaten
------	--

(55) Verfahren, Herstellung, Cephalosporinderivat, Umsetzung, Verbindungen, Medizin, Bekämpfung, Infektionen
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Hydrocarbyl-3-cephemderivaten. Die Hydrocarbylgruppe ist ausgewählt unter 1-Alkenyl und konjugiertem und unkonjugiertem 1-Polyalkenyl, 1-Alkynyl, carbocyclischem und heterocyclischem Aryl und carbocyclischem und heterocyclischem Arylmethyl. Erfindungsgemäß setzt man ein 3-Triflyloxycephem mit einem Hydrocarbyltributylstannan in Gegenwart von Bis(dibenzylidenacetonyl)-palladium, einem Phosphin und einem Metallhalogenid, wie z. B. Zinkchlorid, um. Bei 1-Alkenyl- und konjugierten 1-Polyalkenylderivaten verläuft die Umsetzung im wesentlichen stereospezifisch. Die auf diese Weise erhaltenen 3-ungesättigten Alkyl-3-cephemderivate sind Breitspektrumantibiotika und in der Medizin zur Bekämpfung von Infektionen brauchbar.

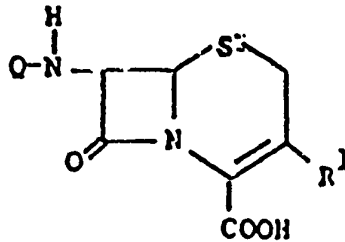
1

P a t e n t a n s p r ü c h e

5

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Hydrocarbyl-3-
cephem-Derivaten der Formel

10



worin

15

R^1 eine Hydrocarbylgruppe bedeutet, ausgewählt unter
unsubstituiertem und substituiertem 1-Alkenyl,
konjugiertem und unkonjugiertem 1-Polyalkenyl,
1-Alkynyl, carbocyclischem und heterocyclischem
Aryl,

und worin

20

Q für eine Gruppe steht, ausgewählt unter H, einer
Acylgruppe $R-CO-$, worin R eine organische Gruppe
mit 1 - 20 Kohlenstoffatomen darstellt und ausge-
wählt ist unter

(25

a) unsubstituiertem und substituiertem, carbocyc-
lischem und heterocyclischem Aryl,

b) unsubstituiertem und substituiertem, geradem
und verzweigtem Alkyl,

c) unsubstituiertem und substituiertem, carbocyc-
lischem und heterocyclischem Aralkyl,

30

d) unsubstituiertem und substituiertem, carbocyc-
lischem und heterocyclischem Cycloalkyl,

e) unsubstituiertem und substituiertem Alkenyl,

f) unsubstituiertem und substituiertem Cyclo-
alkenyl, und

g) unsubstituiertem und substituiertem Alkynyl;

35

unsubstituiertem und substituiertem Tri-

1 alkylsilyloxycarbonyl und Triarylsilyloxycar-
bonyl; Trialkylsilyl- und Triarylsilylgruppen,
worin, wenn sie substituiert sind, die Alkyl-,
5 Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl- und Alkinyl-
gruppen mit 1 bis 3 Substituenten substituiert
sein können, die ausgewählt sind unter Halo-,
Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Mono- und Dialkyl-
amino-, Nitro-, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl-, Oxi-
10 mino- und Cyanogruppen, und die Arylgruppen mit
1 bis 3 Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halo-, Amino-,
Mono- und Dialkylamino-, Nitro-, Carboxyl-, Alkoxy-
carbonyl- und Cyanogruppen substituiert sein
können, und der pharmazeutisch ver-
15 träglichen Säureadditions- und Basensalze und der
Ester davon,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man

- 20 a) ein 3-Trifluormethansulfonyloxy-3-cephem in einem
verhältnismäßig polaren, aprotischen Lösungsmittel
als Ausgangsverbindung zur Verfügung stellt;
- (25 b) die Ausgangsverbindung von Stufe a) mit mindestens
einer äquimolaren Menge eines Hydrocarbyltrialkyl-
stannans in Anwesenheit von ca. 1 - 10 Mol% einer
Palladiumverbindung, ca. 3 - 30 Mol% eines Phosphin-
reagenzes und ca. 0 - 7 Moläquivalenten eines
Metallhalogenides zur Reaktion bringt; und
- 30 c) das 3-Hydrocarbyl-3-cephem-Produkt des Reaktionsge-
misches von Stufe b) gewinnt.

1 2. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß das in Stufe b)
verwendete Phosphin ausgewählt ist unter Triphenylphos-
5 phin, Tri-(3-fluorphenyl)-phosphin, Tri-(4-chlorphenyl)-
phosphin, Tri-(3-methoxy-phenyl)-phosphin, Diphenyl-
methylphosphin, Dimethylphenylphosphin, Tributylphos-
phin, Tri-(2-thienyl)-phosphin und Tri-(2-furyl)-phos-
phin.

10

3. Verfahren nach Anspruch 2, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß man als Phosphin Tri-(2-
furyl)-phosphin verwendet.

15

4. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß das in Stufe b)
verwendete ungesättigte Hydrocarbylstannan ausgewählt ist
unter $H_2C=CH-SnBu_3$, $CH_3CH=CH-SnBu_3$, $(CH_3)_2C=CH-SnBu_3$,
20 $CH_3-C\equiv C-SnBu_3$, $CH_3O-C_6H_4-SnBu_3$ und $H_2C=C(OC_2H_5)-SnBu_3$.

5. Verfahren nach Anspruch 2, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß das in Stufe b)
(15 verwendete ungesättigte Hydrocarbylstannan ausgewählt
ist unter $H_2C=CH-SnBu_3$, $CH_3CH=CH-SnBu_3$, $(CH_3)_2C=CH-SnBu_3$,
 $CH_3-C\equiv C-SnBu_3$, $CH_3O-C_6H_4-SnBu_3$ und $H_2C=C(OC_2H_5)-SnBu_3$.

30 6. Verfahren nach Anspruch 3, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß das in Stufe b)
verwendete ungesättigte Hydrocarbylstannan ausgewählt
ist unter $H_2C=CH-SnBu_3$, $CH_3CH=CH-SnBu_3$, $(CH_3)_2C=CH-SnBu_3$,
 $CH_3-C\equiv C-SnBu_3$, $CH_3O-C_6H_4-SnBu_3$ und $H_2C=C(OC_2H_5)-SnBu_3$.

35

1

7. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die in Stufe b)
verwendete Pd-Verbindung unter Pd^{O} - und Pd^{II} -Verbindungen
ausgewählt wird.

5

10

8. Verfahren nach Anspruch 7, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die Pd-Verbindung unter
 $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und PdCl_2 ausgewählt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t , daß die Pd-Verbindung $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ist.

15

10. Verfahren nach Anspruch 6, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die Pd-Verbindung
 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ist.

20

(25

30

35

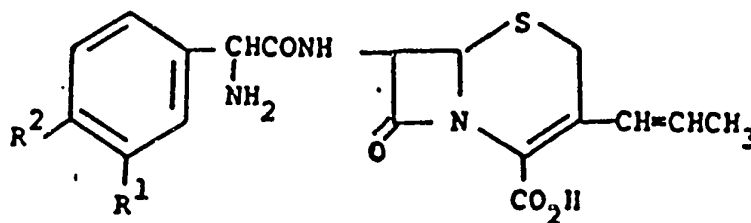
VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON
(HYDROCARBYL)-3-CEPHEM-DERIVATEN

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroycarbyl-3-cephem-Derivaten aus einem 3-Triflyloxy-3-cephem-Zwischenprodukt, welches mit einem 1-Alkenyltributylstannan in Anwesenheit von Bis(dibenzylidenacetonyl)palladium, einem Phosphin und einem Metallhalogenid umgesetzt wird. Die entstandenen 3-ungesättigtes Alkyl-3-cepheme können als antibakterielle Breitbandmittel verwendet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

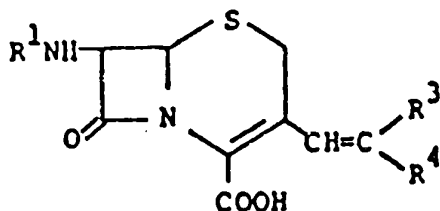
In den US-PSen 4 591 641 (5/86) und 4 520 022 (5/85) sind vinylsubstituierte Cephalosporine offenbart mit 3-((Z)-1-Propenyl)- und 7-Phenylglycylamidgruppen, die durch die Strukturformel A



A

1 dargestellt werden, worin die 3-Propenylgruppe
 (Z)-Konfiguration hat. Diese patentierten Ver-
 bindungen wurden hergestellt, indem eine substitu-
 5 ierte Vinylgruppe in 3-Stellung des Cephalosporin-
 nukleus durch Umsetzen eines 3-Halomethylcephalo-
 sporins oder eines Alkylhalogenids (z. B. Methyl-
 halogenid) mit einem Triarylphosphin gebildet wurde,
 wobei sich ein Phosphoranylzwischenprodukt bildete,
 10 welches dann mit einem Alkylhydrogencarbonylreagenz
 bzw. einem 3-Hydrogencarbonylcephalosporin behandelt
 wurde. Diese vorhergehenden Verbindungen wurden
 gemäß den in den US-Psen 3 769 277 (10/73), 3 994 884
 (11/76) und 4 107 431 (8/78) beschriebenen Synthesewe-
 15 gen hergestellt.

Die US-PS 3 769 277 (10/73) beschreibt Δ^3 -4-Carboxy-
 cephalosporine der Formel



25 welche erhalten werden durch Umsetzen eines 3-Formyl-
 cephalosporins (z.B. eines 3-Hydrogencarbonylcephalo-
 sporins) mit einem Phosphoran der Formel $R^3P=CR^3R^4$.

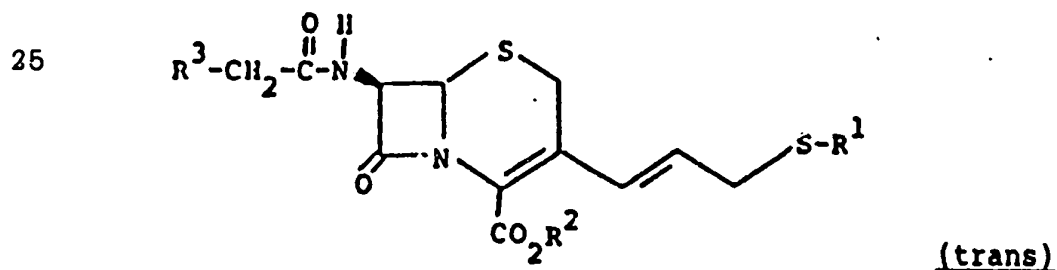
Die US-PS 3 994 884 (11/76) beschreibt die Herstel-
 lung von Δ^3 -4-Carboxycephalosporin mit einer 3-Vinyl-
 30 gruppe durch Umsetzen der entsprechenden 3-Halomethyl-
 cephalosporin-Verbindung mit einem Phosphin zum
 Phosphoniumzwischenprodukt, anschließende
 Umwandlung des Phosphoniumzwischenproduktes zu dem
 entsprechenden Phosphoranylidenzwischenprodukt und
 35 Umsetzen des Phosphoranylidenzwischenproduktes mit

1. Formaldehyd.

Die US-PS 4 107 431 (8/78) (GB 1342241) beschreibt die Herstellung von Δ^3 -Vinyl- oder substituierten Vinyl-4-carboxycephalosporinen durch Umsetzen eines 3-Phosphoranylidencephalosporins mit einer Carbonylverbindung der Formel R^3COR^4 oder durch Umsetzen eines 3-Formylcephalosporins mit einem Phosphoran der Formel $R_3P=CR^3R^4$.

Die US-PS 3 830 700 (8/74) beschreibt bestimmte 3-Arylvinylcephalosporine, welche als Chromogene für den Nachweis von β -Lactamase-Aktivität verwendet werden können. Die in dem patentierten Verfahren brauchbaren Verbindungen wurden durch Umsetzen eines 3-Phosphoranylidencephalosporins mit einer Hydrogencarbonylarylverbindung (Arylaldehyd) oder durch Umsetzen eines 3-Hydrogencarbonylcephalosporins mit einem Phosphoran der Formel $(R)_3P=CHAr$ hergestellt.

Die US-PSen 3 983 113 (9/76), 4 049 806 (9/77) und 4 139 618 (2/79) beschreiben 3-(Heterocyclothio)-propenylcephalosporine, dargestellt durch die Formel



30 wobei die Verbindungen durch Umsetzen des Ausgangsstoffes 3-Formylcephalosporin mit einem geeigneten Vinyl-Grignard-Reagenz hergestellt wurden, um eine Mischung aus α - und β -Hydroxy-Isomeren des entsprechenden 3-(1-Hydroxyprop-2-enyl)cephalosporins zu erhalten.

35

1 ten, und anschließende Behandlung des vorhergehenden
Zwischenproduktes mit einem mercapto-substituierten
Heterocyclus, welcher dem SR^1 -Substituent entspricht, in An-
wesenheit einer kleinen Menge starker Säure .

5 Die US-PS 4 112 087 (9/78) beschreibt eine Verbindung
der oben dargestellten Formel, wobei jedoch "OR" durch
"S- R^1 " substituiert ist.

Die US-PS 4 065 626 (12/77) beschreibt 3-(substituierte)
10 Vinylcephalosporine, die durch Umsetzen einer 3-Formyl-
cephalosporin-Verbindung mit einem Phosphoran der For-
mel $R_1R_2R_3P=CH-Y$ unter den üblichen Wittig-Reaktions-
bedingungen hergestellt wurden.

15 Die EP-OS 0 030 630 (6/81) beschreibt Derivate der
7-Acylamino-3-vinylcephalosporansäure , die durch Um-
setzen einer 3-Formylcephalosporinverbindung mit einem
geeigneten Phosphoran hergestellt wurden.

20

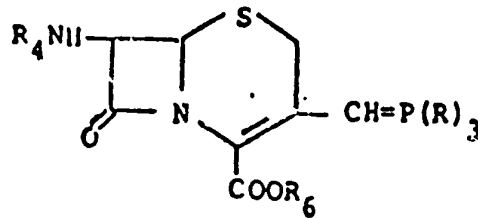
Die US-PS 4 147 863 (4/79) beschreibt Cephalosporin-
derivate mit einer (1-Alkyl-1H-tetrazol-5-yl)vinyl-
gruppe in 3-Stellung des Cephennukleus. Das Patent
offenbart die Herstellung des Zwischenproduktes
(25 mit dem vorgegebenen 3-Vinylsubstituenten durch Um-
setzen eines bekannten 3-Formylcephalosporins mit
einem Wittig-Reagenz (Phosphoran).

30 Die US-PS 4 255 423 (3/81) beschreibt Cephalosporin-
verbindungen mit einer substituierten oder nicht sub-
stituierten Vinylgruppe in 3-Stellung des Cephalo-
sporinnukleus, die durch Umsetzen einer Phosphor-
anylidinverbindung mit einer Verbindung hergestellt
35 wurden, welche eine Carbonylgruppe enthält. Es kann

1

vor allem eine Phosphoranylidenverbindung der Formel

5



10

15 mit einer Carbonylverbindung der Formel $R_2\text{-CO-}R_3$ umgesetzt werden, um den $\text{-CH=CR}_2\text{R}_3$ -Substituenten in 3-Stellung des Cephemnukleus zu erhalten.

20 Es ist bekannt, daß Verbindungen mit cis(Z)-stereoisomerer Konfiguration Verbindungen mit trans(E)-stereoisomerer Konfiguration bevorzugt sind, weil erstere eine größere antibakterielle Aktivität besitzen (siehe US-PS 4 520 022, Spalte 16, Zeilen 23 - 29).

25

(Die in der Literatur bekannten, früheren Verfahren zur Herstellung von 3-(1-Propenyl)-3-cephemene ergeben eine Mischung aus Cis(Z)- und Trans(E)-Isomeren, wobei eine kostspielige Trennung erforderlich ist, um das bevorzugte, antibakteriell aktivere Cis(Z)-Isomer zu erhalten und demgemäß die Gesamtausbeute des begehrten Cis(Z)-Isomers,

30

35

1 bezogen auf die Ausgangssubstanz, verhältnismäßig gering ist.

5 Scott, Crisp und Stille beschreiben in J. Amer. Soc., 106, 4630 (1984) die durch Palladium katalysierte Umsetzung von Organozinnverbindungen mit Elektrophilen, welche durch die Zugabe von Zinkchlorid erleichtert wird.

10

Scott und Stille beschreiben in J. Amer. Chem. Soc., 108, 3033 (1986) die durch Palladium katalysierte Reaktion von verschiedenen Vinyltriflaten mit Organostannanen, wie beispielsweise

15 Vinyltributylstannan, wobei man ein Produkt erhält, bei dem die Vinylgruppe an das Kohlenstoffatom gebunden ist, welches durch die Triflatgruppe besetzt war.

20 Um die Verfahren zur Herstellung von 3-Vinylcephem-Derivaten mit der bevorzugten cis(Z)-stereoisomeren Konfiguration zu verbessern, wurde nun versucht, auf stereospezifische, synthetische Weise die Z-Propenyl-Seitenkette am C (3) des Cephemnukleus zu bilden,

25 indem man die durch Palladium katalysierte Umsetzung eines in geeigneter Weise funktionalisierten Cephems mit Cis(Z)-Propenyltributylstannan anwendet.

30 Ausgehend von den leicht erhältlichen 3-Hydroxycephemen und Derivaten davon, einschließlich Trifluormethylsulfonat- (Triflat), Methansulfonat-, Chlor- und Diphenylphosphat-Derivaten, wurde die Umsetzung mit den oben erwähnten metall-

35

- 1 organischen Agentien untersucht. Es wurde fest-
gestellt, daß die oben erwähnten Reaktionen un-
zulänglich waren, wenn Sie unter den von Scott und
Stille berichteten Bedingungen ausgeführt wurden.
- 5 Die Umsetzung von Diphenylmethyl-7-(phenyl-
acetamid)-3-triflyloxy-3-cephem-4-carboxylat und
Stannanen verlief unbefriedigend, wenn sie unter
den in der Literatur beschriebenen Bedingungen
erfolgte. Die Verwendung von $\text{Pd}(\text{P}(\text{O})_3)_4\text{-LiCl}$ in THF
10 ergab größtenteils das 3-Chlorderivat des oben er-
wähnten Cephems, welches leicht zum A2-Cephem
isomerisierte, andererseits nur geringe Mengen
des gewünschten Cephems lieferte. Die Verwendung
von ZnCl_2 anstelle von LiCl ergab keines der
15 Δ^2 -Cephemnebenprodukte. Wurde die Umwandlung zu
dem gewünschten Produkt in THF unter Rückfluß
ausgeführt, so erfolgte diese jedoch so lang-
sam, daß es zu einer umfassenden Zersetzung
des Ausgangs-Triflates kam. Dementsprechend
20 gering war daher auch die Ausbeute des gewünschten
Produktes Diphenylmethyl-7-(phenyl-acetamid)-3-
(Z-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat.

Ziel der Erfindung

- 25 Die Herstellung von antibakteriell wirksamen
3-Hydrocarbyl-3-cephemderivaten gelingt im allge-
meinen nur mit geringer Ausbeute und Stereo-
spezifität. Ziel der Erfindung ist es, die Her-
30 stellung dieser Derivate zu erleichtern.

- Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde,
Zwischenverbindungen und ein verbessertes Verfahren
zur Herstellung der genannten Cephemderivate zur
35 Verfügung zu stellen.

1

Darlegung des Wesens der Erfindung

5 Es wurde festgestellt, daß die Reaktion zwischen 3-Tri-
flyloxycephemen und bestimmten ungesättigten Hydrocarbyl-
stannanen (ungesättigten Hydrocarbyltrialkylstannanen)
die Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung in
3-Stellung des Cephemnukleus in guter Ausbeute, und,
10 bei Verwendung von 1-Alkenyl- und 1-Polyalkenylderivaten,
mit im wesentlichen vollständiger Stereospezifität (d.h.
größer als 99 % Stereospezifität) bewirken kann. Dies
wird dadurch bewirkt, daß die Umsetzung bei Raum-
temperatur in Anwesenheit eines verhältnismäßig po-
15 laren, aprotischen Lösungsmittels, eines Pd-O oder
einer PdII-Verbindung, bestimmten Metallhalogeniden
und einem Phosphin erfolgt.

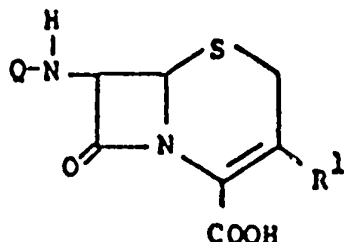
20

25

30

35

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung
3-Hydrocarbyl-3-cephem-Derivaten der Formel (I):



worin

R^1 für eine Hydrocarbylgruppe steht, ausgewählt
unter unsubstituiertem und substituiertem 1-Alkenyl,
konjugiertem und nicht konjugiertem 1-Polyalkenyl,
1-Alkynyl und carbocyclischem und heterocyclischem
Aryl,

und worin

Q für eine Gruppe steht, ausgewählt unter H; einer
Acylgruppe $R-CO-$, worin R eine organische Gruppe
mit 1 - 20 Kohlenstoffatomen ist, ausgewählt unter
a) unsubstituiertem und substituiertem, carbocyclischem
und heterocyclischem Aryl,
b) unsubstituiertem und substituiertem, geradem und
verzweigtem Alkyl,
c) unsubstituiertem und substituiertem,
carboxycyclischem und heterocyclischem Alkyl,
d) unsubstituiertem und substituiertem,
carbocyclischem und heterocyclischem Cycloalkyl,
e) unsubstituiertem und substituiertem Alkenyl,
f) unsubstituiertem und substituiertem Cycloalkenyl
und g) unsubstituiertem und substituiertem Alkynyl;
unsubstituiertem und substituiertem Trialkyl-
silyloxycarbonyl und Triarylsilyloxy-
carbonyl, und Trialkylsilyl- und Triaryl-

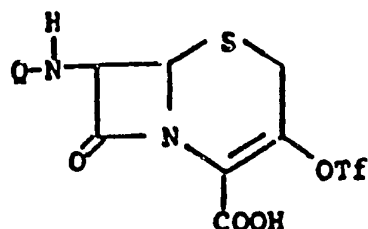
1 silylgruppen worin, wenn sie substituiert sind, die Alkyl-
Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl- und Alkinyllgruppen mit
1 bis 3 Substituenten substituiert sein können, welche aus-
5 gewählt sind unter Halo-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Mono-
und Dialkylamino-, Nitro-, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl-,
Oximino- und Cyanogruppen, und die Arylgruppen mit 1 bis 3
Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halo-, Amino-, Mono- und
Dialkylamino-, Nitro-, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl- und
10 Cyanogruppen substituiert sein können sowie pharmazeutisch
verträgliche Säureadditionssalze und basische Salze und
Ester davon,
wobei man :

- a) ein 3-Trifluormethansulfonyloxy-3-cephem in einem
verhältnismäßig polaren, aprotischen Lösungs-
15 mittel als Ausgangsverbindung zur Verfügung
stellt;
- b) die Ausgangsverbindung von Stufe a) mit mindestens
einer äquimolaren Menge Hydrocarbyltrialkylstannan
20 in Anwesenheit von ca. 1 bis 10 Mol% einer Palladium-
verbindung, ca. 3 bis 30 Mol% eines Phosphin-
reagenzes und 0 bis 7 Moläquivalenten eines
Metallhalogenides zur Reaktion bringt; und
- 25
- (c) das 3-Hydrocarbyl-3-cephem-Produkt des Reaktionsge-
misches von Stufe b) gewinnt.

30 Gemäß dem Verfahren der vorliegenden Erfindung
wurden verschiedene neue Verbindungen erhalten, welche nach
den bekannten, oben erwähnten Verfahren nicht gewonnen
werden konnten.

35

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet man 3-Trifluormethansulfonyloxy-3-cephemverbindungen der Formel (II)



II,

10 worin

Tf

für die Trifluormethansulfonyloxy $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2$ -gruppe steht; und

Q

für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist unter H; einer Acylgruppe $\text{R}-\text{CO}-$, worin

15

R für eine organische Gruppe mit 1 - 20 Kohlenstoffatomen steht und ausgewählt ist unter

a) unsubstituiertem und substituiertem, carbocyclischem und heterocyclischem Aryl,

20

b) unsubstituiertem und substituiertem, geradem und verzweigtem Alkyl,

c) unsubstituiertem und substituiertem, carbocyclischem und heterocyclischem Alkyl;

d) unsubstituiertem und substituiertem, carbocyclischem und heterocyclischem Cycloalkyl,

(35

e) unsubstituiertem und substituiertem Alkenyl,

f) unsubstituiertem und substituiertem Cycloalkenyl, und

g) unsubstituiertem und substituiertem Alkynyl;

30

unsubstituiertem und substituiertem Tri-

alkylsilyloxy-carbonyl und Triarylsilyloxy-

carbonyl; und Trialkylsilyl- und Triarylsilyl-

gruppen, worin, wenn sie substituiert sind,

die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-

35

und Alkynylgruppen mit 1 bis 3 Substituenten

substituiert sein können, welche ausgewählt sind unter Halo-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Mono- und Dialkylamino-, Nitro-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Oximino- und Cyanogruppen, und die Arylgruppen mit 1 bis 3 Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halo-, Amino-, Mono- und Dialkyl-amino-, Nitro-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl- und Cyanogruppen substituiert sein können, und pharmazeutisch verträgliche Säureadditions- und Basensalze und Ester davon.

Beispielsweise kann Q in den oben angegebenen Formeln (I) und (II) stehen für unsubstituiertes und substituiertes Hydrocarbyl, wie Phenacyl (ϕCO); Phenacetyl ($\phi\text{CH}_2\text{CO}$), t-Butyloxycarbonyl (t-BuOCO); eine Gruppe der Formel G-CH-, worin G 2- oder 3-Thienyl oder unsubstituiertes



und substituiertes Phenyl und G' Hydroxy, Formyloxy, Acetoxy, Carboxy, Sulfo, oder Amino und substituiertes Amino bedeuten; eine Gruppe der Formel G-C-, worin G die oben gegebene



Bedeutung hat und Y für H, Methyl oder Acetyl steht; eine Gruppe der Formel G-(Z)_m-CH₂-, worin G die oben gegebene Bedeutung hat, m für 0 (Null) oder 1 steht und Z für O (Sauerstoff) oder S (Schwefel) steht; eine Gruppe der Formel G-(Z)_m-CH₂-C-NH-CH₂-, worin



G, Z und m die oben gegebenen Bedeutungen haben; und G-CH-CO-, worin P eine der bekannten Schutzgruppen



bedeutet, die üblicherweise in der Cephalosporin-Chemie

1

bei Amino-, Hydroxy- und Carboxylgruppen verwendet werden , wie z. B. Benzyl, Diphenylmethyl und dgl.

5

10

15

20

Die Ausgangssubstanz 3-Trifluormethansulfonyloxy-3-cephem (auch als 3-Triflyloxy-3-cephem bezeichnet, worin das Akronym "Triflyl" oder "Triflat" verwendet wird, um die Trifluormethansulfonylgruppe zu bezeichnen) kann leicht aus den bekannten 3-Hydroxycephemen erhalten werden. Die Ausgangssubstanz 3-Triflyloxy-3-cephem kann, wie dem Fachmann bekannt ist, verschiedene Substituenten tragen. Die Carboxylgruppe in 4-Stellung kann in Form eines Esters oder Salzderivates vorliegen. Die 7-Stellung des 3-Cephemnukleus kann eine unsubstituierte oder substituierte Aminogruppe tragen, worin der Substituent unter irgendeinem in der Literatur bekannten Substituenten ausgewählt sein kann. So kann beispielsweise die 4-Carboxylgruppe als Diphenylmethylcarboxylatester vorhanden sein und der Substituent in 7-Stellung kann eine Phenylacetamid- oder t-Butyloxycarbonylaminogruppe sein.

25

30

35

Das aprotische Lösungsmittel, welches in dem Verfahren dieser Erfindung verwendet wird, sollte verhältnismäßig polar sein. So kann das Lösungsmittel ausgewählt werden unter 1-Methyl-2-pyrrolidinon, Tetrahydrofuran (THF), Nitrilen, wie Acetonitril, Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), Äthern, wie Glyme und Dioxan, Hexamethylphosphoramid (HMPA), Aceton, Nitromethan und Nitrobenzol. Vorzugsweise wird das Lösungsmittel unter 1-Methyl-2-pyrrolidinon, THF, Acetonitril, DMSO und DMF ausgewählt. Noch besser ist es,

- 1 das Lösungsmittel unter N-Methylpyrrolidinon, THF
und Acetonitril auszuwählen. Das beste Lösungsmittel
ist jedoch 1-Methyl-2-pyrrolidinon.
- 5 Der Terminus "Hydrocarbyl" für den 3-Hydrocarbylsub-
stituenten am Cephemnukleus, der von Hydrocarbyl-
trialkylstannan abgeleitet wurde, bedeutet unsub-
stituiertes und substituiertes Alkenyl-, unkonjugier-
tes und konjugiertes Polyalkenyl-, Alkinyl- und Aryl-
10 trialalkylstannan, z. B. 1-Alkenyl- und 1-Dienyl-,
1-Alkinyl- und Aryltributylstannan. Obgleich die
1-Alkenyl-, 1-Dienyl-, 1-Alkinyl- und Arylgruppe ir-
gendeine dieser Gruppen sein kann, werden doch
C₂-C₄-1-Alkenyl- und -1-Alkinylgruppen bevorzugt,
15 z.B. -C(CH₃)=CH₂, H₂C=CH-, CH₃CH=CH-, (CH₃)₂C=CH-,
CH₃-C=C- und H₂C=C(OC₂H₅)-, die an die -Sn(C₄H₉)₃ -
(oder -SnBu₃) - Gruppe gebunden sind. Repräsentativ
für die 1-Polyalkenylgruppe sind die CH₃-CH=C=CH-
und H₂=CH-CH=CH-Gruppen. Der Terminus "Hydrocarbyl"
20 für die "Hydrocarbyl"-Gruppe des heterocyclischen
Aryls und heterocyclischen Aralkyls bedeutet
2-, 3- oder 4-Pyridyl und -Pyridylmethyl, 2-Imida-
zoly und Imidazolylmethyl, 2-Thiazoly und
-Thiazolylmethyl, 2- oder 3-Furyl und -Furylmethyl,
25 2-Pyrryl und -Pyrrylmethyl, 2-Thienyl und -Thienyl-
methyl und die Salze davon. Das Verfahren der Erfindung
wird vorzugsweise verwendet, um 1-Alkenyl- und
1-Alkinyl-cephem-Derivate herzustellen. In erster
Linie wird aber das Verfahren der Erfindung ange-
30 wandt, um die 3-(Z-1-Propenyl)-Derivate, d.h. die
3-(Z-CH=CHCH₃)- 3-cephem-, 3-(Propen-2-yl)-3-
cephem- und 3-(1-Propynyl)-3-cephem-Derivate,
herzustellen.
- 35 Das Phosphinreagenz kann unter Phosphinverbindungen

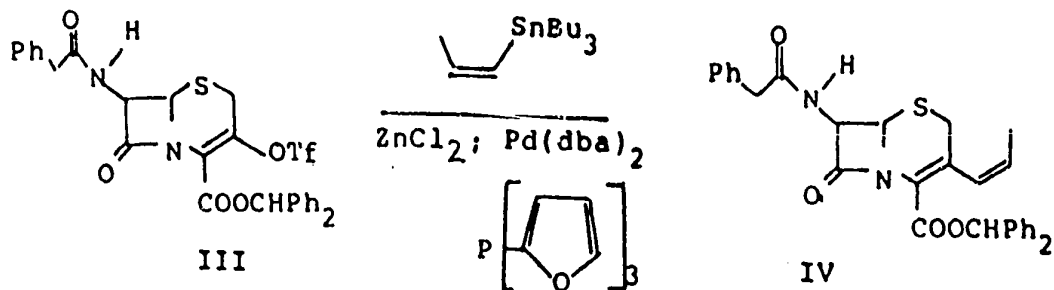
1 ausgewählt werden, wie z.B. Triphenylphosphin,
 Tri-(3-fluorphenyl)-phosphin, Tri-(3-chlorphenyl)-
 phosphin, Tri-(3-methoxyphenyl)-phosphin, Diphenyl-
 methylphosphin, Dimethylphenylphosphin, Tributyl-
 5 phosphin, Tri-(2-thienyl)-phosphin und Tri-(2-furyl)-
 phosphin. Phosphitverbindungen, wie z.B. Trimethyl-
 und Triethyl-, Triphenyl- und Triisopropylphosphit,
 können die oben erwähnten Phosphinverbindungen er-
 setzen. Auch chelatbildende Phosphine, wie z. B. Bis-
 10 diphenylphosphinoethan und Bis-diphenylphosphinopropan
 können die oben erwähnten Phosphine ersetzen. Das
 bevorzugt verwendete Phosphin ist Tri-(2-furyl)-
 phosphin.

15 Wenn auch jede Pd-Verbindung im Verfahren dieser
 Erfindung verwendet werden kann, so wird doch bevor-
 zugt die Pd-Verbindung unter einer Pd^0 -Verbindung,
 wie Bis(dibenzyliden-acetonyl)palladium $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$,
 20 und einer Pd^{II} -Verbindung, wie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und
 PdCl_2 ausgewählt. Das zuerst genannte Pd-Reagenz $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$
 ist in dem Verfahren gemäß der Erfindung von be-
 sonderem Vorteil.

25 Die in Kombination mit der Pd-Verbindung in dem Verfahren
 gemäß der Erfindung verwendeten Metallhalogenide
 werden unter ZnCl_2 , ZnBr_2 , LiCl , LiBr , MgCl_2 , MgBr_2 ,
 HgCl_2 , Bor-, Aluminium und Cadmiumhalogeniden (Cl
 30 und Br) ausgewählt. Vorzugsweise wird das Metall-
 halogenid unter ZnCl_2 und ZnBr_2 , vor allem ZnCl_2 ,
 ausgewählt.

35 Folgende Gleichung ist repräsentativ für das

Verfahren gemäß der Erfindung:



In Bezugnahme auf die obige Gleichung folgt nun die
allgemeine experimentelle Vorgehensweise, um das Verfahren
dieser Erfindung durchzuführen:

Triflat III (107 mg, 0,169 mMol) in trockenem 1-Methyl-
2-pyrrolidinon (3 ml) wird mit dem geeigneten Stannan
(0,20 mMol, in 1 ml 1-Methyl-2-pyrrolidinon) behandelt.
Dann gibt man Zinkchlorid (52 mg, 0,38 mMol), Pd(dba)₂
(2,45 mg, 0,0042 mMol) und Tri-(2-furyl)phosphin
(2,0 mg, 0,0085 mMol) zu. Die dunkle Lösung wird un-
ter Argon bei 25° - 50 °C ca. 25 Stunden gerührt.
Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an
SiO₂ isoliert und durch Elementaranalyse, ¹H-NMR
und Massenspektroskopie charakterisiert.

Das Endprodukt kann aus dem Reaktionsgemisch mit
Hilfe von Techniken gewonnen werden, die auf dem
Gebiet der Cephalosporin- und Penicillinchemie
üblich sind, beispielsweise denjenigen, die in der all-
gemeinen experimentellen Vorgehensweise beschrieben sind.

Die folgende Tabelle erläutert einige reprä-
sentative Hydrocarbyltributylstannane, die entstan-

1 denen Produkte aus der Reaktion mit diesen und
dem oben erläuterten Triflat III, die Reaktions-
zeit und die Ausbeute (?) des Produktes gemäß dem
Verfahren dieser Erfindung.

5

Beispiel 5, welches die Herstellung eines 3-(Des-
methyl)-3-cephems erläutert, liegt zwar außerhalb des
beschriebenen und beanspruchten Umfanges der Er-
findung, wird jedoch aufgeführt, um den Nutzen
10 des Verfahrens gemäß der Erfindung zu zeigen.

Angesichts der erhaltenen Ergebnisse, die in den
Beispielen erläutert sind, sind Reaktionszeit
und -temperatur in Stufe (b) des Verfahrens gemäß
15 der Erfindung nicht kritisch und können zwischen ca. 20 °
bis ca. 65 °C bei 1 bis 75 Stunden, vorzugsweise bei ca.
25° bis 50°C bei 1 bis 72 Stunden liegen, je nach Wahl und
Reaktionsvermögen der einzelnen Reaktionsteilnehmer
und des Katalysatorsystems.

20

25

30

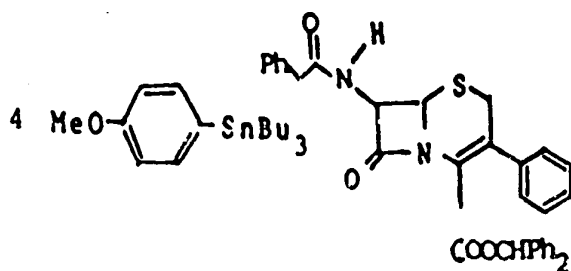
35

Tabelle

Umsetzung von III mit Stannanen, katalysiert durch
Palladium

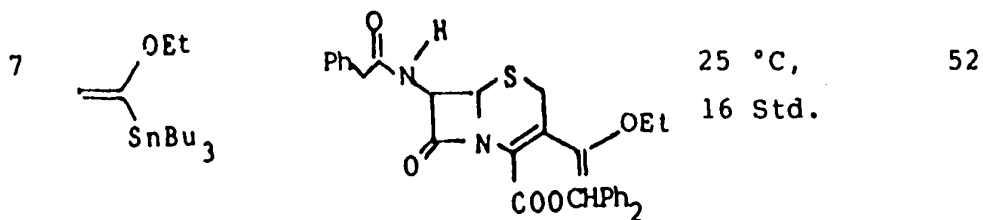
Beispiel- Nr.	Stannane	Produkt	Temperatur Zeit	% Ausbeute (isoliert)
6			25 °C, 1 Std.	79
1			25 °C, 16 Std.	65
3			25 °C, 72 Std.	66
2	$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-SnBu}_3$		50 °C, 1 Std.	50

1

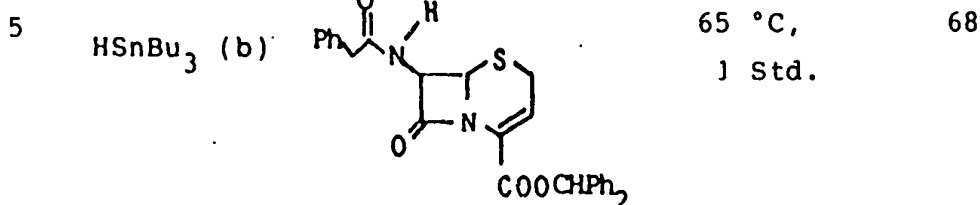


5

10



15



20

- (a) 98 % Z-Stannan ergab 97 % Produkt;
(b) THF wurde als Lösungsmittel mit 5 Äquivalenten Zinnhydrid verwendet;

25

Die folgenden Beispiele 1 - 4 und 6 - 14 erläutern nur einige repräsentative, aktuelle Vorgehensweisen, um das Verfahren gemäß der Erfindung auszuführen. Die Beispiele A und B zeigen die Herstellung einer repräsentativen Ausgangssubstanz. Alle Teil- und Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht; Temperaturangaben erfolgen, wenn nicht anders angegeben, in Grad Celsius.

30

35

AUSFÜHRUNGSBEISPIELE

1

Beispiel A:

5

Diphenylmethyl-7-(phenylacetamido)-3-hydroxy-3-cephem-4-carboxylat

10

15

20

(5

Zu einer Lösung aus Diphenylmethyl-7-amino-3-hydroxy-3-cephem-4-carboxylat-p-toluolsulfonsäuresalz¹ (3,38 g, 0,006 Mol) und Natriumbisulfit (1,87 g, 0,018 Mol) in 120 ml Tetrahydrofuran und 30 ml Wasser tropft man eine Lösung aus Phenylacetylchlorid (1,41 g, 0,009 Mol) in 10 ml Tetrahydrofuran. Ist die Zugabe des Säurechlorides erfolgt, wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann entfernt man unter reduziertem Druck Tetrahydrofuran aus dem Reaktionsgemisch und extrahiert das wäßrige Konzentrat mit Äthylacetat. Der organische Extrakt wird zweimal mit 5 % Natriumbicarbonat und zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen. Schließlich entfernt man das organische Lösungsmittel unter reduziertem Druck, wobei ein fester Schaumrückstand übrig bleibt. Der Rückstand wird an 100 g Silikagel chromatographiert, wobei man 1,85 g (61,6 %) Diphenylmethyl-7-(phenylacetam)-3-hydroxy-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die magnetische Kernresonanz stimmt mit der gewünschten Struktur überein.

30

35

1 E. Scartazzini und H. Bickel, Helv. Chim. Acta, 57, 1974, 1919.

1 Beispiel B:

5 Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(trifluormethyl-
sulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat

10 Zu Diphenylmethyl-7-(phenyl-acetamid)-3-hydroxy-3-cephem-
 4-carboxylat (1,57 g, 0,00313 Mol) in 63 ml Methylenchlo-
 rid gibt man 0,546 ml (0,00313 Mol) N,N-Diisopropylethyl-
 amin und rührt das Gemisch unter Stickstoffatmosphäre bei
 15 -20 °C 10 Minuten. Dann gibt man 0,633 ml (0,00376 Mol)
 Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu dem Gemisch und rührt
 weitere 20 Minuten bei - 20 °C. Das Reaktionsgemisch wird
 auf 400 ml Volumen durch Zugabe von Methylenchlorid ver-
 dünnt. Zu der organischen Lösung werden 100 ml 0,25 N
 20 Salzsäure gegeben. Die Phasen werden getrennt und die
 Methylenchloridphase wird nacheinander mit Wasser, ver-
 dünntem Natriumbicarbonat, 0,25 N Salzsäure und Wasser
 gewaschen. Die organische Schicht wird über Magnesium-
 sulfat getrocknet. Man filtriert das Sulfat ab und
 entfernt das Lösungsmittel unter reduziertem Druck, wo-
 bei man 1,37 g (69,2 %) Diphenylmethyl-7-[phenylacet-
 amido]-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat
 erhält. Die magnetische Kernresonanz stimmt
 mit der gewünschten Struktur überein.

25

Analyse für $C_{29}H_{23}N_2O_7S_2F_3$:	C	H	N	S
ber.	55,06	3,66	4,43	10,14
gef.	55,28	3,66	3,94	10,68

30

35

1 Beispiel 1:5 Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(Z-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat

10 Eine Lösung aus Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(tri-
fluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat (0,226 g,
0,00358 Mol), Z-1-Propenyl-tri-n-butylstannan (0,130 g,
0,00039 Mol), Tri(2-furyl)phosphin (0,0033 g, 0,000014 Mol)
15 und Palladium(0)-bis(dibenzylidenaceton) (0,0041 g,
0,000007 Mol) in 4 ml Tetrahydrofuran wird unter einer
Argonatmosphäre bei reduziertem Druck 30 Sekunden entgast.
Dann wird auf einmal eine Lösung aus Zinkchlorid (0,097 g,
0,00072 Mol) in 1 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Man rührt
20 das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 16 Stunden. Das
Gemisch wird dann mit Ethylacetat verdünnt und mit ver-
dünnter Ammoniumchloridlösung gewaschen. Das organische
Lösungsmittel wird bei reduziertem Druck entfernt und
durch Acetonitril ersetzt. Die Acetonitrillösung wird
25 dreimal mit n-Pentan gewaschen und das Lösungsmittel
wieder bei reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand
wird an Silikagel chromatographiert, wobei man
0,123 g (65 %) Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-
(Z-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die mag-
netische Kernresonanz stimmt mit der gewünschten Struk-
tur überein.

30 Beispiel 2:35 Diphenylmethyl - 7-[phenylacetamido]-3-(1-propinyl)-3-cephem-4-carboxylat

35 Eine Mischung aus Diphenylmethyl-7-[phenylacetyl]-3-
(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat

1

(1,03 g, 0,00162 Mol) , (1-Propinyl)-tri-n-butylstannan (0,533 g, 0,00162 Mol) , Zinkchlorid (0,665 g, 0,00488 Mol), Tri(2-furyl)phosphin (0,030 g, 0,00013 Mol) und Palladium(II)acetat (0,00727 g, 0,000032 Mol) in 30 ml trockenem N,N-Dimethylformamid wird 2 Stunden bei 65 °C und 19 Stunden bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat verdünnt und die organische Lösung fünfmal mit Wasser gewaschen. Das Ethylacetat wird unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in Acetonitril gelöst. Man wäscht die organische Phase zweimal mit n-Pentan und entfernt das Acetonitril unter reduziertem Druck. Der Rückstand wird durch eine Phasenumkehrchromatographie gereinigt, wobei man 0,281 g (30 %) Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(1-propinyl)-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die magnetische Kernresonanz stimmt mit der gewünschten Struktur überein.

20

Analyse für $C_{31}H_{26}N_2O_4S$:	C	H	N	S
ber.	71,24	5,02	5,36	6,14
gef.	71,23	5,02	5,30	6,11

25

Beispiel 3:

Diphenylmethyl -7-[phenylacetamido]-3-(2-methyl-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat

30

Eine Mischung aus Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat (0,105 g, 0,000166 Mol) , (2-Methyl-1-propenyl)tri-

35

1 n-butylstannan (0,070 g, 0,0002 Mol), Zinkchlorid
 (0,052 g, 0,00038 Mol) und Tri(2-furyl)phosphin
 (0,0039 g, 0,000016 Mol) in 4 ml trockenem 1-Methyl-
 2-pyrrolidinon wird unter einer Argonatmosphäre
 5 30 Sekunden entgast. Dann gibt man auf einmal Pal-
 ladium(0)bis(dibenzylidenaceton) (0,0049 g, 0,000008 Mol)
 zu. Man rührt das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur
 19 Stunden. Es wird dann mit Ethylacetat verdünnt
 und die organische Phase mit verdünntem Ammonium-
 10 chlorid gewaschen. Man entfernt das Ethylacetat unter
 reduziertem Druck und ersetzt es durch Acetonitril.
 Man wäscht die organische Lösung mit n-Pentan und
 entfernt das Acetonitril unter reduziertem Druck.
 Der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert,
 15 wobei man 0,0603 g (66 %) Diphenylmethyl-7-[phenyl-
 acetamido]-3-(2-methyl-1-propenyl)-3-cephem-4-car-
 boxylat erhält. Die magnetische Kernresonanz und das
 Massenspektrum stimmen mit der gewünschten Struktur
 überein.

20

Analyse für $C_{32}H_{30}N_2O_4S$:	C	H	N	S
ber.	71,35	5,61	5,20	5,95
gef.	70,97	5,67	5,07	5,42

25

Beispiel 4:

Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(p-methoxyphenyl)-3-
cephem-4-carboxylat

30

Eine Mischung aus Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-
 3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat
 (0,1029 g, 0,000163 Mol), (p-Methoxyphenyl)tri-n-

35

1 butylstannan (0,0775 g, 0,000195 Mol), Zinkchlorid
 (0,044 g, 0,00032 Mol) und Tri(2-furyl)-phosphin
 (0,00378 g, 0,000016 Mol) in 4 ml trockenem 1-Me-
 5 thyl-2-pyrrolidinon wird 30 Sekunden unter einer
 Argonatmosphäre entgast. Dann gibt man auf einmal
 Palladium(0)bis(dibenzylidenaceton) (0,0047 g,
 0,000008 Mol) zu. Man rührt das Reaktionsgemisch
 5,5 Stunden bei 50 °C und 16 Stunden bei Raum-
 temperatur. Das Reaktionsgemisch wird dann mit
 10 Ethylacetat verdünnt und die organische Lösung
 mit verdünntem Ammoniumchlorid gewaschen. Man ent-
 fernt unter reduziertem Druck das Ethylacetat und
 ersetzt es durch Acetonitril. Die organische Phase
 wird mit n-Pentan gewaschen und das Acetonitril
 15 unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird
 an Silikagel chromatographiert, wobei man 0,0548 g
 (57 %) Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(p-methoxy-
 phenyl)-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die magnetische
 Kernresonanz stimmt mit der gewünschten Struktur
 20 überein.

Analyse für $C_{35}H_{30}N_2O_5S$:	C	H	N
ber.	71,16	5,12	4,74
gef.	70,95	5,18	4,70

25

Beispiel 5 (Vergleich):

Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(desmethyl)-
 30 3-cephem-4-carboxylat

Zu einer Mischung aus Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-
 3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat
 (0,100 g, 0,000158 Mol), Zinkchlorid (0,065 g,
 0,00047 Mol), Tri(2-furyl)-phosphin (0,00293 g,

35

- 1 0,000012 Mol) und Palladium(II)acetat (0,0007 g,
0,000003 Mol) in 3 ml trockenem Tetrahydrofuran
gibt man unter einer Argonatmosphäre portions-
weise Tri-n-butylzinnhydrid (0,216 g, 0,00074 Mol).
5 Man rührt das Reaktionsgemisch bei 65 °C 2 Stunden.
Es wird dann mit Methylenchlorid verdünnt, die
organische Lösung mit n-Pentan gewaschen und das
Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der
Rückstand wird an Silikagel chromatographiert, wobei
10 man 0,053 g (68,5 %) Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-
3 (desmethyl)-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die mag-
netische Kernresonanz stimmt mit der gewünschten
Struktur überein.
- 15 Analyse für $C_{28}H_{24}N_2O_4S$: C H N S
ber. 69,40 4,99 5,78 6,62
gef. 68,04 4,96 5,52 6,60
- 20 Beispiel 6:
- Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-ethenyl-3-
cephem-4-carboxylat
- 25 Eine Mischung aus Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-
(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat
(0,4645 g, 0,00073 Mol), Ethenyl-tri-n-butylstannan
(0,279 g, 0,00088 Mol) , Zinkchlorid (0,200 g,
0,00146 Mol) und Tri(2-furyl)phosphin (0,0068 g,
30 0,000029 Mol) in 6 ml trockenem 1-Methyl-2-pyrrolidinon
wird 30 Sekunden unter einer Argonatmosphäre entgast.
Dann gibt man auf einmal Palladium(0)bis(dibenzyliden-
aceton) (0,0084 g, 0,000014 Mol) zu. Man rührt das
Reaktionsgemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur. Es wird
35 dann mit Ethylacetat verdünnt und die organische

1 Lösung mit verdünntem Ammoniumchlorid gewaschen. Man
 entfernt das Ethylacetat unter reduziertem Druck und
 ersetzt es durch Acetonitril. Die organische Phase
 wird mit n-Pentan gewaschen und das Acetonitril unter
 5 reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus
 Ethanol/Methylenchlorid kristallisiert, wobei man
 0,320 g (85 %) Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-
 ethenyl-3-cephem-4-carboxylat erhält. Die magnetische
 Kernresonanz stimmt mit der gewünschten Struktur
 10 überein.

Analyse für $C_{30}H_{26}N_2O_4S$:	C	H	N	S
ber.	70,56	5,13	5,49	6,28
gef.	70,22	5,13	5,21	6,41

15

Beispiel 7:

20 Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(1-ethoxy-1-ethenyl)-
3-cephem-4-carboxylat

Eine Mischung aus Diphenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-
 (trifluormethylsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat
 (0,200 g, 0,00031 Mol) , (1-Ethoxyvinyl)-tri-n-
 25 butylstannan (0,115 g, 0,000318 Mol), Zinkchlorid
 (0,090 g, 0,00066 Mol) und Tri(2-furyl)phosphin
 (0,00293 g, 0,000012 Mol) in 6 ml trockenem 1-Methyl-
 2-pyrrolidinon wird 30 Sekunden unter einer Argon-
 atmosphäre entgast. Dann gibt man auf einmal Palla-
 30 dium(0)bis(dibenzylidenacetone) (0,0036 g, 0,000006 Mol)
 zu. Man rührt das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur
 19 Stunden. Es wird dann mit Ethylacetat verdünnt
 und die organische Lösung mit verdünntem Ammonium-

35

1 chlorid gewaschen. Man entfernt das Ethylacetat
 unter reduziertem Druck und ersetzt es durch
 Acetonitril. Die organische Lösung wird mit n-Pentan
 5 gewaschen und das Acetonitril unter reduziertem
 Druck entfernt. Der Rückstand wird an Silikagel
 chromatographiert, wobei man 0,092 g (52 %) Di-
 phenylmethyl-7-[phenylacetamido]-3-(1-ethoxy-1-ethenyl)-
 3-cephem-4-carboxylat erhält. Die magnetische Kern-
 10 resonanz stimmt mit der gewünschten Struktur
 überein.

Analyse für $C_{32}H_{30}N_2O_5S$:	C	H	N	S
ber.	69,29	5,45	5,05	5,78
gef.	69,24	5,54	4,89	5,60

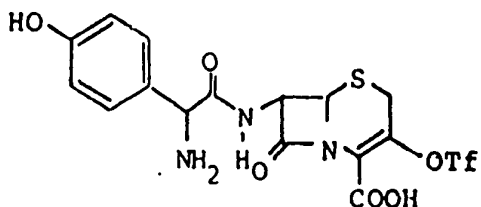
15

Folgt man im wesentlichen der in der Erfindungsbe-
 schreibung und den Beispielen gegebenen Vorgehens-
 weise unter Ersatz des gegebenen Triflat-Derivats (Tf) von
 20 7-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-aminoacetamido]- und 7-[(Z)-2-(2-
 aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-
 cephem-4-carbonsäure und bestimmten Estern davon und des
 in der oben gezeigten Tabelle gegebenen
 Hydrocarbyltributylstannans, so werden gemäß dem
 25 Verfahren dieser Erfindung zusätzliche Cephem-Derivate
 hergestellt. Die Ausgangstriflate (Tf),
 auf die in den folgenden Tabellen verwiesen
 wird, sind diejenigen mit "V" und "VI (a,b)" be-
 zeichneten Verbindungen, deren saure Gruppen mittels
 30 Techniken geschützt sind, die üblich sind. Im Anschluß
 an die Umsetzung, die zur Einführung des gewünschten
 3-Hydrocarbyl-Substituenten am Cephemnukleus führt, können
 die Schutzgruppen mittels herkömmlicher Techniken entfernt

35

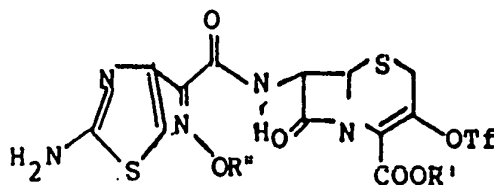
1 werden. Zu den geeigneten Carboxyl-Schutzgruppen
 zählen Aralkylgruppen, wie Benzyl, Methoxybenzyl
 und Diphenylmethyl (Benzhydryl); Alkyl, wie
 5 t-Butyl; und Haloalkyl, wie 2,2,2-Trichlorethyl
 und ähnliche. Zu den geeigneten Amino- und Hydroxy-
 Schutzgruppen zählen Trityl- und Acylgruppen, wie
 Chloracetyl, Formyl, t-Butoxycarbonyl und Carbobenzyloxy
 etc. In der in der Tabelle aufgeführten Formel stellen
 10 "Q" den von den Triflaten "V" und "VI (a,b)" abge-
 leiteten Cephemnukleus und R₁ die ungesättigte Alkyl-
 gruppe des Stannans dar.

15



Verbindung "V"

20



Verbindung "VI"

25

VI (a): R' = R'' = H

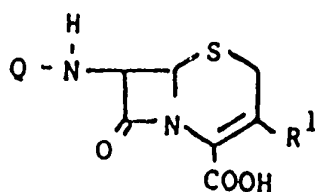
30

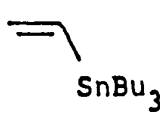
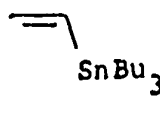
VI (b): R' = CH₂OCOC(CH₃)₃; R'' = H

35

Tabelle

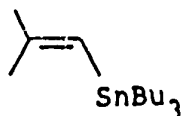
Zusätzliche Beispiele der durch Palladium
katalysierten Umsetzung von Triflaten (Tf)
mit Stannanen



<u>Beispiel-Nr.</u>	<u>Stannan</u>	<u>Tf</u>	<u>Produkt</u>
15	8	 SnBu ₃	VI(a) Q = 7-[2-(2-Amino- thiazol-4-yl)-2-(Z)- hydroxyiminoacetyl] R ¹ = CH=CH ₂ F.P.: 170 °C (Zers.)
20	9	 SnBu ₃	VI(a) Q = 7-[2-(2-Amino- thiazol-4-yl)-2- (Z)-hydroxyiminoace- tyl], Pivaloyloxy- methylester R ¹ = CH=CH ₂ F.P.: 130 °C (Zers.)
25	10	CH ₃ ≡C-SnBu ₃	VI(b) Q = 7-[2-(2-Amino- thiazol-4-yl)-2-(Z)- hydroxyiminoacetyl] R ¹ = C≡C-CH ₃ Pivaloyloxymethyl- ester F.P.: 115 °C
30			
35			

1

11

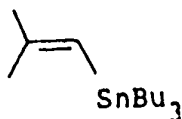


5

VI(a) Q = 7-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-(Z)-hydroxyiminoacetyl]
 $R^1 = CH=C(CH_3)_2$
 F.P.: >160 °C (allmähliche Zersetzung)

10

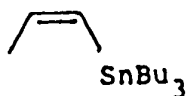
12



15

VI(b) Q = 7-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-(Z)-hydroxyiminoacetyl]
 $R^1 = CH=C(CH_3)_2$
 Pivaloyloxymethylester
 F.P.: 110-113 °C

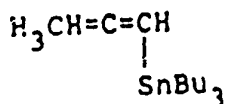
13



20

V Q = 7-[D-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]
 $R^1 = CH=CHCH_3$
 F.P.: 213-218 °C (Zers.)

14



25

V Q = 7-[D-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]
 $R^1 = CH=C=CHCH_3$

Beispiel 15

Diphenylmethyl-7-phenylacetamido-3-(N¹methyl-2-imidazolyl)-3-cephem-4-carboxylat

30 Eine Mischung von 0,4645g (0,00073 Mol) Diphenylmethyl-7-phenylacetamido-3-trifluoromethylsulfonyloxy-3-cephem-4-carboxylat, N¹-Methyl-2-imidazolyltributylstannan (0,271 g, 0,00073 Mol), Zinkchlorid (0,020 g, 0,00146 Mol) und tris(2-Furyl)phosphin (0,0068 g, 0,000029 Mol) in trockenem

35

1 1-Methyl-2-pyrrolidinon (5 ml) wird unter Argon entgast
und mit Palladium (0) bis(Dibenzylidenaceton) (0,0084 g,
0,000014 Mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über
5 und verdünnte Ammoniumchloridlösung werden anschließend
hinzugefügt. Die organische Phase wird drei Mal mit
wäßrigem Ammoniumchlorid gewaschen, getrocknet und einge-
dampft. Acetonitril (30 ml) wird zum Rückstand hinzuge-
geben, die dadurch erhaltene Lösung wird drei Mal mit
10 Pentan gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird durch
Silikagelchromatographie durch Elution mit Ethylacetat und
Hexan gereinigt. Ausbeute: 0,0767 g (19 %) von Diphenyl-
methyl-7-phenylacetamido-3-(N¹-methyl-2-imidazolyl)-3-cephem-
4-carboxylat. Das ¹H-NMR-Spektrum stimmt mit der gewünschten
15 Struktur überein.

20 Die Verbindungen der Formel I, die gemäß dem Verfahren
der Erfindung hergestellt werden, können als pharma-
zeutisch verträgliche Säureadditions- und Basensalze
zur Verfügung gestellt werden, in denen das Anion bzw.
das Kation nicht wesentlich zur Toxizität des Salzes
25 beitragen; auch entsprechen die Salze den herkömmlichen,
pharmazeutisch verträglichen Trägern und anderen
herkömmlichen Adjuvanzen und Excipienten, die gewöhnlich
für pharmazeutische Mittel zur oralen oder parenteralen
Verabreichung

30

35

1 verwendet werden. Die Säureadditionssalze werden durch
herkömmliche Techniken gebildet; zu diesen gehört die
Reaktion der Verbindung der Formel I mit Mineral-
5 säuren, wie z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,
Phosphorsäure und Schwefelsäure, und mit organischen
Carbon- und Sulfonsäuren, wie z. B. Essigsäure, Zitronen-
säure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure, Wein-
säure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfon-
säure, p-Toluolsulfonsäure und ähnlichen.

10

Pharmazeutisch verträgliche Basensalze werden durch
herkömmliche Techniken gebildet; zu diesen gehört die
Reaktion der Verbindungen der Formel I mit Alkali (Na,
K) und Erdalkalimetallbasen (Ba, Zn, Mg), vorzugsweise
15 mit Alkalibasen, wie z. B. verdünnten Lösungen aus
Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat und Natriumbicarbonat.
Des weiteren werden pharmazeutisch verträgliche Basensalze
durch herkömmliche Techniken wie die Reaktion mit Ami-
nen, wie z. B. Triethylamin, Dibenzylamin, N,N'-Di-
20 benzylethylendiamin, Procain und ähnlichen Aminen ge-
bildet.

Zu pharmazeutisch verträglichen Estern gehören jene
Ester, welche selbst aktiv sind oder welche als
25 Prodrug des Arzneimittels fungieren, indem sie durch
Hydrolyse das aktive Antibiotikum per se ergeben.
Zu geeigneten Estern letzterer Art zählen Phenacyl,
Acetoxymethyl, Pivaloyloxymethyl, -Acetoxybenzyl,
3-Phthalidyl, 5-Indanyl, Methoxymethyl, Benzoyloxymethyl,
30 Glycyoxymethyl und andere in der Cephalosporin-
und Penicillinchemie bekannte Ester.

Die pharmazeutischen Mittel der gemäß dem Verfahren
dieser Erfindung hergestellten Verbindungen können
35 hergestellt werden, indem die Verbindungen dieser

1 Erfindung mit einem festen oder flüssigen, pharma-
zeutisch verträglichen Träger und gegebenenfalls
mit pharmazeutisch verträglichen Adjuvanzen und
5 Excipienten kombiniert werden, wobei die herkömmlichen
Techniken berücksichtigt werden. Zu Mitteln in fester Form
zählen Pulver, Tabletten, dispersible Granula, Kapseln,
Kachets und Suppositorien. Ein fester Träger kann
mindestens eine Substanz sein, die auch als Verdünnungs-
Geschmacks-, Solubilisierungs-, Gleit-, Suspendier-, Binde-,
10 Tablettendisintegrations- und Einkapselungsmittel fungieren
kann.

Zu inerten, festen Trägern zählen Magnesiumcarbonat,
Magnesiumstearat, Talk, Zucker, Lactose, Pectin,
Dextrin, Stärke, Gelatine, Cellulosestoffe, Wachs
15 mit niederem Schmelzpunkt, Kakaobutter und dgl.
Zu Mitteln in flüssiger Form gehören Lösungen, Sus-
pensionen und Emulsionen. Lösungen der Verbindungen
dieser Erfindung können beispielsweise mit Wasser
und Wasser-Propylenglycol- und Wasser-Polyethylen-
20 glycolsystemen hergestellt werden; sie können
gegebenenfalls geeignete, herkömmliche Farb-
und Geschmacksstoffe, Stabilisatoren und Verdickungs-
mittel enthalten.

25 Das pharmazeutische Mittel wird bevorzugt mit Hilfe
herkömmlicher Techniken in Form von Dosiseinheiten her-
gestellt, welche entsprechende Mengen der aktiven
Komponente, nämlich der Verbindung der Formel I gemäß
dieser Erfindung, enthalten.

30 Die Menge der aktiven Komponente, nämlich der Ver-
bindung der Formel I gemäß dieser Erfindung, im
pharmazeutischen Mittel und in seiner Dosis-
einheit kann je nach spezieller Anwendung, Wirksam-
35 keit der speziellen Verbindung und gewünschter

- 1 Konzentration variieren. Im allgemeinen macht die Menge der aktiven Komponente zwischen 0,5 % bis ca. 90 %, bezogen auf das Gewicht des Mittels, aus.
- 5 In der therapeutischen Anwendung zur Behandlung oder Bekämpfung grampositiver und gramnegativer bakterieller Infektionen bei Warmblütern, einschließlich der Menschen, werden die Verbindungen in einer Dosis verabreicht, die eine Konzentration, d.h. eine Menge oder
10 einen Blutspiegel in dem zu behandelnden Wirt gewährleistet, welche bzw. welcher antibakteriell wirksam ist. Im allgemeinen beträgt eine solche antibakteriell wirksame Dosis zwischen ca. 100 mg bis ca. 5000 mg pro Tag. Die Dosen können je nach Bedarf im Hinblick auf
15 den Patienten, der Schwere der zu behandelnden bakteriellen Infektion und der besonderen Verbindung, die verwendet wird, variieren. Des weiteren kann die verabreichte Anfangsdosis über die Obergrenze hinaus erhöht werden, um rasch den gewünschten Blutspiegel zu erhalten, oder die Anfangsdosis
20 kann unter der optimalen Dosis liegen und die tägliche Dosis kann je nach Situation im Laufe der Behandlung kontinuierlich erhöht werden.
- 25 Die nach dem Verfahren dieser Erfindung hergestellten Verbindungen der Formel I werden vorteilhafterweise parenteral verabreicht, d.h. durch Injektion, beispielsweise durch intravenöse Injektion oder andere parenterale Verabreichungswege. Pharmazeu-
30 tische Mittel zur parenteralen Verabreichung enthalten im allgemeinen eine pharmazeutisch verträgliche Menge der Verbindung der Formel I als lösliches Salz (Säureadditions- oder Basensalz), welches in einem pharmazeutisch verträglichen, flüssigen
35 Träger, wie z. B. Injektionswasser und einem Puf-

1 fer gelöst ist, wobei man eine entsprechend gepufferte
isotonische Lösung mit einem pH von 3,5 - 7 erhält.
Zu geeigneten Puffern zählen z. B. Trinatriumortho-
phosphat, Natriumbicarbonat, Natriumcitrat, N-Methyl-
5 glucamin, L(+)-Lysin und L(+)-Arginin, - um nur einige
repräsentative Puffer zu nennen. Die Verbindung der Formel
I wird im allgemeinen im Träger in einer Menge ge-
löst, die ausreichend ist, um eine pharmazeutisch ver-
trägliche, injizierbare Konzentration von ca.
10 1 mg/ml bis zu ca. 400 mg/ml der Lösung zu gewähr-
leisten. Das entstandene flüssige Mittel wird verab-
reicht, damit die oben erwähnte, antibakteriell wirk-
same Dosismenge von ca. 100 mg bis zu ca. 5000 mg pro
Tag erreicht wird.

15

Die folgende Tabelle erläutert die Aktivität ver-
schiedener repräsentativer Verbindungen, die nach
dem Verfahren dieser Erfindung hergestellt werden.

20

Tabelle

Antibakterielle Aktivität

25

Organismus	MIC (g/ml)				CEFA- CLOR	CEPHA- PHLEXIN
	Beispiele					
	2	3	1	14		
S. pneumoniae	8	0,03	0,03	2	0,13	0,5
S. pyogenes	4	0,03	0,016	2	0,13	0,25
S. faecalis	16	4	8	>63	32	63
S. aureus	4	0,06	0,13	8	0,25	0,5
S. aureus/ 50 % Serum	>16	0,06	0,5	32	1	1

35

1	S. aureus/Pen.						
	Res.	8	0,5	1	63	1	8
	S. aureus/Meth.						
	Res.	>16	>125	>125	>63	>125	>125
5	E. coli	16	2	1	>63	1	4
	E. coli	16	32	4	>63	2	4
	K. pneumoniae	16	4	0,5	>63	0,5	4
	K. pneumoniae	>16	>125	63	>63	63	63
	E. cloacae	>16	63	>125	>63	>125	>125
10	P. mirabilis	16	4	1	63	2	4

15

20

25

30

35