



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 501/22
C 07 D 501/04
A 61 K 31/545

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

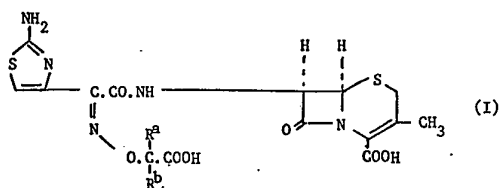
⑪

646 705

⑳ Gesuchsnummer:	4916/79	㉔ Inhaber:	Glaxo Group Limited, London W1Y (GB)
㉑ Anmeldungsdatum:	25.05.1979		
㉓ Priorität(en):	26.05.1978 GB 22910/78 26.05.1978 GB 22914/78	㉕ Erfinder:	Livermore, David George Hubert, London (GB) Newall, Christopher Earle, London (GB)
㉔ Patent erteilt:	14.12.1984		
㉖ Patentschrift veröffentlicht:	14.12.1984	㉗ Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

⑤④ Cephalosporinantibiotika, ihre Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung.

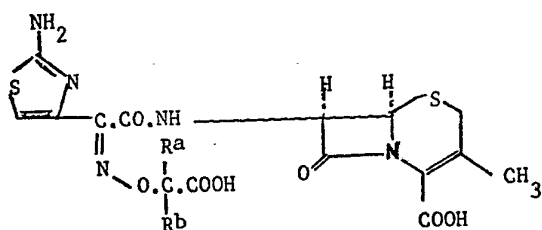
⑤⑦ Cephalosporinantibiotika der allgemeinen Formel



worin R^a und R^b, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeuten oder R^a und R^b zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine C₃₋₇ Cycloalkylidengruppe bilden, zeigen ein breites antibiotisches Wirkungsspektrum und eine besonders hohe Aktivität gegenüber Gliedern der Enterobacteriaceae. Die Erfindung umfasst auch die nicht-toxischen Salze und nicht-toxischen metabolisch labilen Ester und die Solvate der Verbindungen der Formel (I). Es werden auch Zusammensetzungen beschrieben, die die Antibiotika der Erfindung enthalten und Verfahren zur Herstellung derartiger Antibiotika.

PATENTANSPRÜCHE

1. Cephalosporinantibiotika der allgemeinen Formel



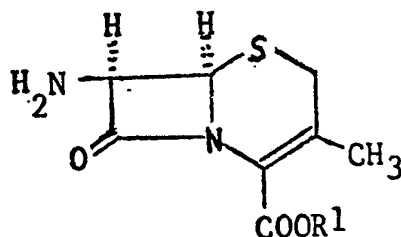
worin R^a und R^b , die gleich oder verschieden sind, jeweils eine C_{1-4} Alkylgruppe bedeuten oder R^a und R^b zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine C_{3-7} Cycloalkylidengruppe bilden, sowie ihre nicht-toxischen Salze, ihre nicht-toxischen metabolisch labilen Ester und ihre Solvate.

2. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxo-imino)-acetamido]-3-methylceph-3-em-4-carbonsäure und ihre nicht-toxischen Salze als Verbindungen nach Anspruch 1.

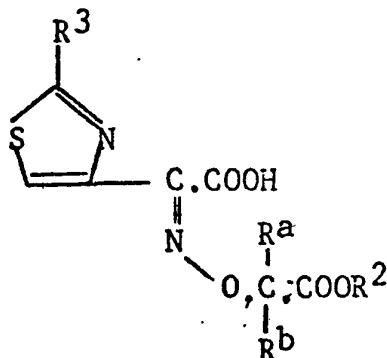
3. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclo-but-1-oxoimino)-acetamido]-3-methylceph-3-em-4-carbonsäure und ihre nicht-toxischen Salze als Verbindungen nach Anspruch 1.

4. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclo-pent-1-yl-oxoimino)-acetamido]-3-methylceph-3-em-4-carbonsäure und ihre nicht-toxischen Salze als Verbindungen nach Anspruch 1.

5. Verfahren zur Herstellung einer antibiotischen Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäss Anspruch 1 oder eines nicht-toxischen Salzes, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

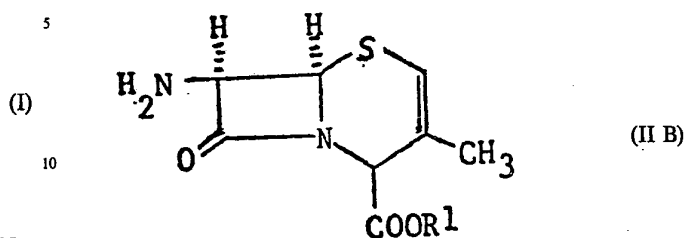


worin R^1 Wasserstoff oder eine Carboxyblockierungsgruppe bedeutet, oder ein Säureadditionssalz oder N-Silylderivat derselben mit einer Säure der Formel



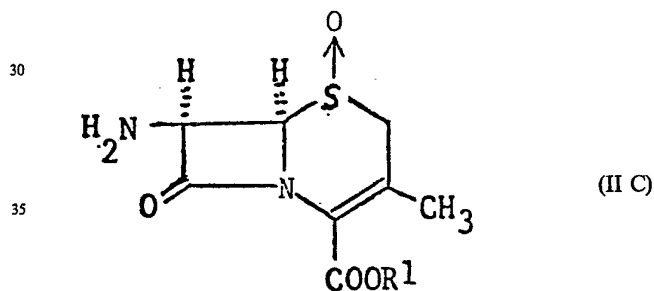
worin R^a und R^b wie in Anspruch 1 definiert sind; R^2 eine Carboxyblockierungsgruppe bedeutet; und R^3 eine Amino- oder geschützte Aminogruppe ist, oder mit einem dieser entsprechenden Acylierungsmittel acyliert, wonach man allenfalls vorhandene Carboxyblockierungs- und/oder N-Schutzgruppen entfernt und gegebenenfalls eine Carboxylgruppe in ein nicht-toxisches Salz umwandelt.

6. Verfahren zur Herstellung einer antibiotischen Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäss Anspruch 1 oder eines nicht-toxischen Salzes derselben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



worin R^1 Wasserstoff oder eine Carboxyblockierungsgruppe bedeutet, oder ein Säureadditionssalz oder N-Silylderivat derselben mit einer Säure der im Anspruch 5 wiedergegebenen Formel III oder mit einem dieser entsprechenden Acylierungsmittel acyliert, das erhaltene Δ^2 -Isomere in das gewünschte Δ^3 -Isomere umwandelt, allenfalls vorhandene Carboxyblockierungs- und/oder N-Schutzgruppen entfernt, wobei die zwei letzteren Stufen auch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden können, und gegebenenfalls eine Carboxylgruppe in ein nicht-toxisches Salz umwandelt.

7. Verfahren zur Herstellung einer antibiotischen Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäss Anspruch 1 oder eines nicht-toxischen Salzes derselben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



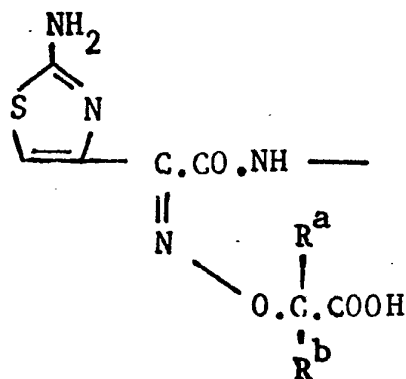
worin R^1 Wasserstoff oder eine Carboxyblockierungsgruppe bedeutet, oder ein Säureadditionssalz oder N-Silylderivat derselben mit einer Säure der im Anspruch 5 wiedergegebenen Formel III oder mit einem dieser entsprechenden Acylierungsmittel acyliert, das erhaltene Sulfoxid durch Reduktion in die entsprechende Thioverbindung überführt, allenfalls vorhandene Carboxyblockierungs- und/oder N-Schutzgruppen entfernt, wobei die zwei letzteren Stufen auch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden können, und gegebenenfalls eine Carboxylgruppe in ein nicht-toxisches Salz umwandelt.

8. Verfahren zur Herstellung von nicht-toxischen metabolisch labilen Estern der antibiotischen Verbindung der allgemeinen Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man besagte Verbindung oder ein Salz oder ein geschütztes Derivat derselben mit einem dem erwähnten Esterrest entsprechenden Veresterungsmittel umsetzt.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung für die Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine antibiotische Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Exzipienten umfasst.

Die Erfindung betrifft Cephalosporinverbindungen mit wertvollen antibiotischen Eigenschaften.

Die vorliegenden Cephalosporinverbindungen werden unter Bezugnahme auf «Cephem» gemäss J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400 bezeichnet, wobei die Bezeichnung «Cephem»



Ersichtlicher Weise kann, da die erfindungsgemässen Verbindungen geometrische Isomere sind, eine Beimischung mit dem entsprechenden anti-Isomeren auftreten.

Wie schon gesagt, umfasst die Erfindung auch die Solvate, insbesondere die Hydrate, der Verbindungen der Formel (I). Sie umfasst auch Salze von Estern der Verbindungen der Formel (I).

Die erfindungsgemässen Verbindungen können in tautomeren Formen (im Hinblick auf die 2-Aminothiazolylgruppe) vorliegen und es versteht sich, dass derartige tautomere Formen, z.B. die 2-Iminothiazolylform, in den Bereich der Erfindung fallen.

Ersichtlicher Weise umfasst, wenn R^a und R^b in der obigen Formel verschiedene C_{1-4} Alkylgruppen bedeuten, das Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Asymmetriezentrum. Derartige Verbindungen sind Diastereomere und die Erfindung umfasst individuelle Diastereomere dieser Verbindungen, sowie deren Mischungen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen zeigen ein breites antibiotisches Wirkungsspektrum. Gegenüber Gram-negativen Organismen ist die Aktivität ungewöhnlich hoch. Die hohe Aktivität erstreckt sich auf zahlreiche β -Lactamase-bildende Gram-negative Stämme. Die Verbindungen besitzen auch eine hohe Stabilität gegenüber β -Lactamasen, die durch einen Bereich von Gram-negativen Organismen gebildet werden.

Es zeigte sich, dass die erfindungsgemässen Verbindungen hohe Aktivität gegenüber zahlreichen Gliedern der Enterobacteriaceae besitzen (z.B. Stämme von *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Providencia species*, *Proteus mirabilis* und insbesondere positive *Proteus*-Organismen wie *Proteus vulgaris* und *Proteus morganii*) sowie gegenüber Stämmen von *Haemophilus influenzae* und gute Aktivität gegenüber Stämmen von *Pseudomonas*-Organismen z.B. Stämmen von *Pseudomonas aeruginosa*. Diese Aktivität gegenüber Stämmen von Indol-positiven *Proteus*- und *Pseudomonas*-Organismen ist ungewöhnlich, wenn man die antibakterielle Aktivität bekannter 3-Methylcephalosporinantibiotika berücksichtigt.

Zusätzlich zu ihrer hohen antibiotischen Aktivität besitzen die erfindungsgemässen 3-Methylverbindungen den weiteren Vorteil, dass sie im Vergleich zu analogen Verbindungen, die kompliziertere 3-Substituenten besitzen, relativ leicht und wirtschaftlich im Industriemassstab aus rasch zugänglichen Ausgangsmaterialien, d.h. Penicillin G oder Penicillin V, hergestellt werden können.

Nicht-toxische Salze, die durch Umsetzung von einer oder beiden der in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorliegenden Carboxylgruppen gebildet werden können, umfassen Salze mit anorganischen Basen wie Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalimetallsalze (z.B. Calciumsalze); Aminosäuresalze (z.B. Lysin- und Argininsalze); Salze mit organischen Basen (z.B. Procain-, Phenyläthylbenzyl-

amin-, Dibenzyläthylendiamin-, Äthanolamin-, Diäthanolamin- und N-Methylglucosaminsalze). Andere nicht-toxische Salze umfassen Säureadditionssalze, die z.B. mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Ameisensäure und Trifluoressigsäure gebildet werden. Die Salze können auch in Form der Resinate vorliegen, die beispielsweise mit einem Polystyrolharz oder einem quervernetzten Polystyrol-Divinylbenzol-Copolymeren-Harz, enthaltend Amino- oder quaternäre Aminogruppen, Sulfonsäuregruppen, oder mit einem Carboxylgruppen enthaltenden Harz, z.B. einem Polyacrylsäureharz, gebildet werden. Lösliche Salze mit Basen (z.B. Alkalimetallsalze wie das Natriumsalz) der Verbindungen der Formel (I) können bei therapeutischen Anwendungen aufgrund der raschen Verteilung dieser Salze in dem Körper nach der Verabreichung verwendet werden. Sind jedoch unlösliche Salze der Verbindungen (I) bei einer speziellen Anwendung, z.B. für die Verwendung in Depotpräparaten, erwünscht, so können derartige Salze in herkömmlicher Weise, beispielsweise mit geeigneten organischen Aminen gebildet werden.

Diese und andere Salze, wie die Salze mit Toluol-p-sulfon- und Methansulfonsäure können als Zwischenprodukte bei der Herstellung und/oder Reinigung der vorliegenden Verbindungen der Formel (I) beispielsweise bei den nachstehend beschriebenen Verfahren verwendet werden.

Nicht-toxische metabolisch labile Ester, die durch Veresterung von einer oder beiden Carboxylgruppen in der Stammverbindung der Formel (I) gebildet werden können, umfassen Acyloxyalkylester z.B. niedrig Alkanoyloxymethyl- oder -äthylester, wie die Acetoxymethyl- oder -äthyl- oder Pivaloyloxymethylester.

Bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen umfassen die folgenden Verbindungen der Formel (I) und deren nicht-toxische Salze und nicht-toxische metabolisch labile Ester

nämlich
 (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-methylceph-3-em-4-carbonsäure
 (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclobut-1-oxymino)-acetamido]-3-methylceph-3-em-4-carbonsäure und
 (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclopent-1-yl-oxymino)-acetamido]-3-methylceph-3-em-4-carbonsäure.

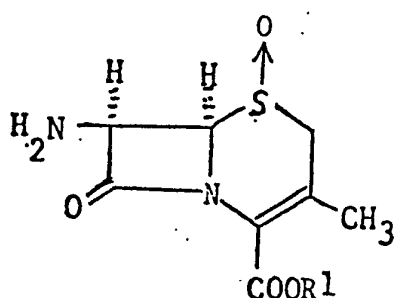
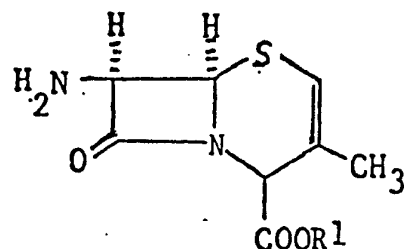
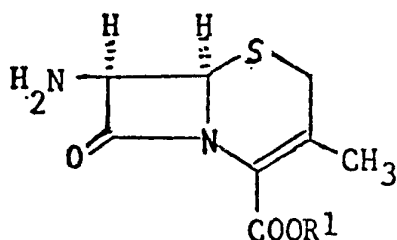
Weitere Beispiele von Verbindungen der Formel (I) gemäss der Erfindung umfassen diejenigen, worin die Gruppen R^a und R^b die in der folgenden Tabelle angegebenen Bedeutungen besitzen.

Tabelle

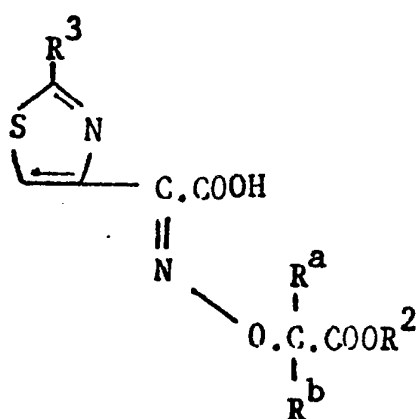
R^a	R^b
a) Alkylgruppen	
CH_3	C_2H_5
C_2H_5	C_2H_5
b) Cycloalkylidengruppen	
Cyclopropylen	
Cyclohexylen	

Die Verbindungen der Formel (I) können zur Behandlung zahlreicher Krankheiten verwendet werden, die durch pathogene Bakterien bei Mensch und Tier verursacht werden, wie Infektionen des Atmungssystems und des Harnsystems.

Gemäss der Erfindung wird ferner ein Verfahren zur Herstellung einer antibiotischen Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie vorstehend definiert oder eines nicht-toxischen Salzes oder eines nicht-toxischen metabolisch labilen Esters derselben geschaffen, das umfasst die Acylierung einer Verbindung der Formeln IIA, IIB oder IIC:



worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylblockierungsgruppe, z.B. den Rest eines esterbildenden aliphatischen oder araliphatischen Alkohols oder eines esterbildenden Phenols, Silanols oder Stannanols, darstellt (wobei dieser Alkohol, dieses Phenol, Silanol oder Stannanol vorzugsweise 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthält), oder eines Salzes, z.B. eines Säureadditionssalzes (gebildet beispielsweise mit einer Mineralsäure wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure oder einer organischen Säure wie Methansulfonsäure oder Toluol-p-sulfonsäure), oder eines N-Silylderivats derselben mit einer Säure der Formel



worin R^a und R^b wie vorstehend definiert sind, R^2 eine Carboxylblockierungsgruppe, z.B. wie für R^1 beschrieben, bedeutet und R^3 eine Amino- oder geschützte Aminogruppe ist, oder mit einem derselben entsprechenden Acylierungsmittel, worauf man allenfalls vorhandene Carboxyl-blockierende und/oder N-Schutzgruppen entfernt und gegebenenfalls eine Carboxylgruppe in ein nicht-toxisches Salz überführt. Ist als Ausgangsprodukt eine Ceph-2-em-4-carbonsäure der Formel IIB oder ein Sulfoxid der Formel IIC verwendet worden, so wird nach erfolgter Acylierung das erhaltene Δ^2 -Isomere in das gewünschte

(II A)

(II B)

(II C)

Δ^3 -Isomere umgewandelt bzw. das erhaltene Sulfoxid zur entsprechenden Thioverbindung reduziert; die Isomerisierung zum Δ^3 -Isomeren und die Reduktion zur Thioverbindung können vor oder nach der Entfernung der Carboxyl-blockierenden und/oder der N-Schutzgruppen durchgeführt werden. Vorzugsweise wird als Ausgangsprodukt eine Verbindung der Formel IIA verwendet.

Bei der Herstellung der Verbindungen der Formel (I) verwendbare Acylierungsmittel umfassen Säurehalogenide, insbesondere Säurechloride oder -bromide. Derartige Acylierungsmittel können hergestellt werden, indem man eine Säure (III) oder ein Salz derselben mit einem Halogenierungsmittel, z.B. Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid oder Oxalylchlorid umsetzt.

Halogenide verwendende Acylierungen können in wässrigen und nicht-wässrigen Reaktionsmedien geeigneterweise bei Temperaturen von -50 bis $+50^\circ\text{C}$ vorzugsweise -20 bis $+30^\circ\text{C}$, gewünschtenfalls in Anwesenheit eines Säurebindungsmittels durchgeführt werden. Geeignete Reaktionsmedien umfassen wässrige Ketone, wie wässriges Aceton, Ester wie Äthylacetat, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Amide wie Dimethylacetamid, Nitrile wie Acetonitril oder Mischungen von zwei oder mehreren derartiger Lösungsmittel. Geeignete Säurebindungsmittel umfassen tertiäre Amine (z.B. Triäthylamin oder Dimethylanilin), anorganische Basen (z.B. Calciumcarbonat oder Natriumbicarbonat) und Oxirane wie niedrige 1,2-Alkylenoxide (z.B. Äthylenoxid oder Propylenoxid), die bei der Acylierungsreaktion freigesetzten Halogenwasserstoff binden.

Säuren der Formel (III) können ihrerseits als Acylierungsmittel bei der Herstellung von Verbindungen der Formel (I) verwendet werden. Die Acylierungen, die Säuren der Formel (III) verwenden, werden wünschenswerterweise in Anwesenheit eines Kondensationsmittels beispielsweise eines Carbodiimids, wie N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid oder N -Äthyl- N' - γ -dimethylaminopropylcarbodiimid; einer Carbonylverbindung wie Carbonyldiimidazol; oder eines Isoxazoliumsalzes wie N -Äthyl-5-phenylisoxazoliumperchlorat durchgeführt.

Die Acylierung kann auch mit anderen amidbildenden Derivaten von Säuren der Formel (III) wie z.B. einem acylierten Ester, einem symmetrischen Anhydrid oder einem gemischten Anhydrid (z.B. gebildet mit Pivalinsäure oder mit einem Haloformiat wie einem niedrig-Alkylhaloformiat) durchgeführt werden. Gemischte Anhydride können auch mit Phosphorsäuren bzw. Phosphor-enthaltenden Säuren (z.B. Phosphorsäure oder phosphorige Säure), Schwefelsäure oder aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäuren (z.B. Toluol-p-sulfonsäure) gebildet werden. Ein aktivierter Ester kann geeigneterweise in situ beispielsweise unter Verwendung von 1-Hydroxybenzotriazol in Anwesenheit eines Kondensationsmittels wie vorstehend angegeben gebildet werden. Alternativ kann der aktivierte Ester im Vorhinein gebildet werden.

Die freie Säure oder deren vorstehend erwähnte amidbildenden Derivate umfassenden Acylierungsreaktionen werden wünschenswerterweise in einem wässrigen Reaktionsmedium z.B. Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Acetonitril durchgeführt.

Wenn erwünscht, können die Acylierungsreaktionen in Anwesenheit eines Katalysators wie 4-Dimethylaminopyridin durchgeführt werden.

Die Säuren der Formel (III) und die ihnen entsprechenden Acylierungsmittel können gewünschtenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze hergestellt und verwendet werden. So können beispielsweise Säurechloride bequem in Form ihrer Hydrochloridsalze und Säurebromide in Form ihrer Hydrobromidsalze verwendet werden.

Das Reaktionsprodukt kann aus der Reaktionsmischung, das beispielsweise unverändertes Cephalosporinausgangsmate-

rial und andere Substanzen enthalten kann, durch zahlreiche Verfahren einschliesslich der Umkristallisation, der Ionophorese, der Säulenchromatographie und der Verwendung von Ionenaustauschern (z.B. durch Chromatographie an Ionenaustauscherharzen) oder von makroretikulären Harzen abgetrennt werden.

Nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhaltene Δ^2 -Cephalosporinverbindungen können in die entsprechenden Δ^3 -Derivate beispielsweise durch Behandlung des Δ^2 -Esters mit einer Base wie Pyridin oder Triäthylamin übergeführt werden.

Ein Ceph-2-em-Reaktionsprodukt kann auch zur Erzielung des entsprechenden Ceph-3-em-1-oxids beispielsweise durch Umsetzung mit einer Persäure, z.B. Peressigsäure oder m-Chlorbenzoesäure, oxydiert werden; das erhaltene Sulfoxid kann anschliessend, wie nachstehend beschrieben, zur Erzielung des entsprechenden Ceph-3-em-sulfids reduziert werden.

Wird ein 1-Sulfoxid erhalten, so kann dieses in das entsprechende Sulfid beispielsweise durch Reduktion des entsprechenden Acyloxysulfonium- oder Alkoxysulfoniumsalzes, hergestellt in situ durch Reaktion mit beispielsweise Acetylchlorid im Fall eines Acetoxysulfoniumsalzes, übergeführt werden, wobei die Reduktion, z.B. mit Natriumdithionit oder mit einem Jodidion wie in einer Lösung von Kaliumjodid, in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel z.B. Essigsäure, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylacetamid durchgeführt wird. Die Reaktion kann bei einer Temperatur von -20 bis $+50^\circ\text{C}$ durchgeführt werden.

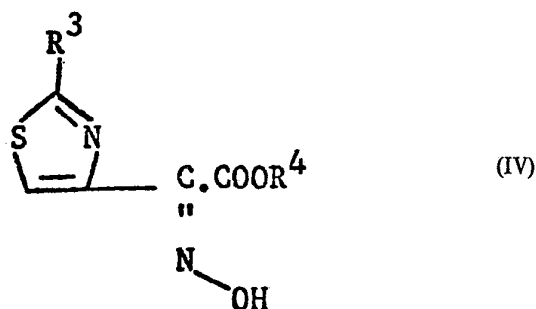
Metabolisch labile Ester der Verbindungen der Formel (I) können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes oder eines geschützten Derivats hiervon mit einem geeigneten Veresterungsmittel wie einem Acyloxyalkylhalogenid (z.B. Jodid), geeigneterweise in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Aceton, woran sich erforderlichenfalls die Entfernung irgendwelcher Schutzgruppen anschliesst, hergestellt werden.

Die Salze der Verbindungen der Formel (I) mit Basen können durch Umsetzung einer Säure der Formel (I) mit der geeigneten Base hergestellt werden. So können z.B. Natrium- und Kaliumsalze unter Verwendung des jeweiligen 2-Äthylhexanoats oder Hydrogencarbonats hergestellt werden. Säureadditionssalze können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) oder eines metabolisch labilen Esters derselben mit der geeigneten Säure hergestellt werden.

Wird eine Verbindung der Formel (I) als Mischung von Isomeren erhalten, so kann das syn-Isomere z.B. nach herkömmlichen Methoden wie die Kristallisation oder Chromatographie erhalten werden.

Für die Verwendung als Ausgangsmaterial bei der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss der Erfindung werden vorzugsweise die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) und deren entsprechende Säurehalogenide und -anhydride in ihrer syn-isomeren Form oder in Form von Mischungen der syn-Isomeren und der entsprechenden anti-Isomeren, die zumindest 90% des syn-Isomeren enthalten, verwendet.

Säuren der Formel (III) (vorausgesetzt, dass R^a und R^b zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, keine Cyclopropylidengruppe bilden) können durch Verätherung einer Verbindung der Formel

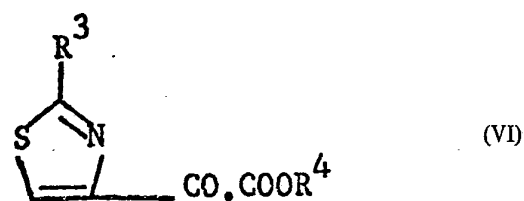


(worin R^3 wie vorstehend definiert ist und R^4 eine Carboxylblockierungsgruppe bedeutet) durch Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

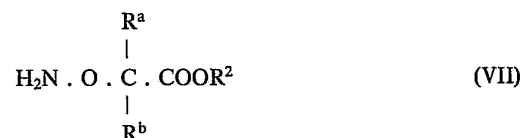


(worin R^a und R^b wie vorstehend definiert sind und T Halogen wie Chlor, Brom oder Jod; Sulfat; oder Sulfonat wie Tosylat bedeutet), woran sich die Entfernung der Carboxylblockierungsgruppe R^4 anschliesst, hergestellt werden. Die Trennung von Isomeren kann entweder vor oder nach der Verätherung durchgeführt werden. Die Verätherungsreaktion wird im allgemeinen in Anwesenheit einer Base, z.B. Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid, durchgeführt und wird vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel, z.B. Dimethylsulfoxid, einem cyclischen Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder einem N,N-disubstituierten Amid wie Dimethylformamid durchgeführt. Unter diesen Bedingungen bleibt die Konfiguration der Oxyiminogruppen im wesentlichen durch die Verätherungsreaktion unverändert. Die Reaktion sollte in Anwesenheit einer Base durchgeführt werden, wenn ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel (IV) verwendet wird. Die Base sollte in ausreichender Menge verwendet werden, um rasch die zur Rede stehende Säure zu neutralisieren.

Säuren der allgemeinen Formel (III) können auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



(worin R^3 und R^4 wie vorstehend definiert sind), mit einer Verbindung der Formel



(worin R^a und R^b und R^2 wie vorstehend definiert sind), woran sich die Entfernung der Carboxylblockierungsgruppe R^4 und erforderlichenfalls die Trennung der syn- und anti-Isomeren anschliesst, hergestellt werden.

Die zuletzt erwähnte Reaktion ist insbesondere auf die Herstellung von Säuren der Formel (III) anwendbar, bei denen R^a und R^b zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Cyclopropylidengruppe bilden. In diesem Fall

können die relevanten Verbindungen der Formel (VII) in herkömmlicher Weise z.B. nach der in der BE-PS 866 422 für die Herstellung von t-Butyl-1-amino-oxycyclopropancarboxylat beschriebenen Synthese hergestellt werden.

Die Säuren der Formel (III) können in die entsprechenden Säurehalogenide und -anhydride und Säureadditionssalze nach herkömmlichen Methoden übergeführt werden.

Es versteht sich, dass bei einigen der vorstehenden Umwandlungen es erforderlich sein kann, etwaige empfindliche Gruppen in dem Molekül der zur Rede stehenden Verbindung zu schützen, um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Beispielsweise kann es während einer der Reaktionsfolgen, auf die vorstehend Bezug genommen wurde, erforderlich sein, die NH_2 -Gruppe des Aminothiazolylteils z.B. durch Tritylierung, Acylierung (z.B. Chloracetylierung), Protonierung oder durch eine andere herkömmliche Methode zu schützen. Die Schutzgruppe kann hiernach nach irgendeinem geeigneten Weg, der kein Aufbrechen der gewünschten Verbindung verursacht, z.B. im Fall einer Tritylgruppe unter Verwendung einer gegebenenfalls halogenierten Carbonsäure z.B. Essigsäure, Ameisensäure, Chloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder unter Verwendung einer Mineralsäure z.B. Chlorwasserstoffsäure oder Mischungen von derartigen Säuren, vorzugsweise in Anwesenheit eines protischen Lösungsmittels wie Wasser oder im Fall einer Chloracetylgruppe durch Behandlung mit Thioharnstoff, entfernt werden.

Bei der Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder bei der Herstellung notwendiger Ausgangsmaterialien verwendete Carboxylblockierungsgruppen sind wünschenswerterweise Gruppen, die rasch während einer geeigneten Stufe der Reaktionsfolge, zweckmässigerweise während der letzten Stufe, abgespalten werden können. Es kann jedoch in einigen Fällen zweckmässig sein, nicht-toxische metabolisch labile Carboxylblockierungsgruppen wie Acyloxy-methyl- oder -äthyl (z.B. Acetoxy-methyl- oder -äthyl und Pivaloyloxymethyl) zu verwenden und diese in dem Endprodukt beizubehalten, um einen geeigneten Ester einer Verbindung der Formel (I) zu ergeben.

Geeignete Carboxylblockierungsgruppen sind aus dem Stand der Technik gut bekannt, wobei eine Liste an repräsentativen blockierten Carboxylgruppen in der GB-PS 1 399 086 enthalten ist. Bevorzugte blockierte Carboxylgruppen umfassen Arylniedrig-alkoxycarbonylgruppen wie p-Methoxybenzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl und Diphenylmethoxycarbonyl; niedrig-Alkoxycarbonylgruppen wie t-Butoxycarbonyl; und niedrig-Haloalkoxycarbonylgruppen wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl. Die Carboxylblockierungsgruppe(n) kann (können) anschliessend nach irgendeiner nach der in der Literatur beschriebenen geeigneten Methoden entfernt werden; so sind u.a. in zahlreichen Fällen die Säure- oder Base-katalysierte Hydrolyse ebenso wie die enzymatisch katalysierten Hydrolysen anwendbar.

Die erfindungsgemässen antibiotischen Verbindungen können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise in analoger Weise zu anderen Antibiotika formuliert werden und die Erfindung umfasst daher pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine erfindungsgemässe antibiotische Verbindung, die für die Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin geeignet ist, enthalten. Derartige Zusammensetzungen können für die Verwendung in herkömmlicher Weise mit Hilfe irgendwelcher erforderlicher pharmazeutischer Träger oder Exzipienten dargeboten werden.

Die erfindungsgemässen antibiotischen Verbindungen können für die Injektion formuliert werden und können in der Einheitsdosisform in Ampullen oder in Mehrfachdosenbehältnissen, erforderlichenfalls mit einem zugefügten Schutzmittel bzw. Konservierungsmittel, dargeboten werden. Die Zusammensetzungen können auch ferner Formen annehmen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen

Medien und können Formulierungsmittel wie Suspendier-, Stabilisierungs- und/oder Dispergiermittel enthalten. Alternativ kann der Wirkstoff in Pulverform für die Wiederauflösung in einem geeigneten Medium, z.B. sterilem pyrogenfreien Wasser, vorliegen.

Gewünschtenfalls können derartige Pulverformulierungen eine geeignete nicht-toxische Base enthalten, um die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs zu verbessern und/oder sicherzustellen, dass, wenn das Pulver in Wasser wieder aufgelöst wird, der pH der erhaltenen wässrigen Formulierung physiologisch annehmbar ist. Alternativ kann die Base in Wasser vorliegen, in dem das Pulver wieder aufgelöst wird. Die Base kann beispielsweise eine anorganische Base wie Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat oder Natriumacetat oder eine organische Base wie Lysin oder Lysinacetat sein.

Die antibiotischen Verbindungen können auch als Suppositorien formuliert werden, die z.B. herkömmliche Suppositorienbasen wie Kakaobutter oder andere Glyceride enthalten.

Zusammensetzungen für die Veterinärmedizin können z.B. als Präparate zur Verabreichung in das Euter bzw. in die Zitzen in entweder langwirkenden oder rasch freisetzenden Basen formuliert werden.

Die Zusammensetzungen können von 0,1% aufwärts, z.B. 0,1 bis 99%, aktives Material in Abhängigkeit der Verabreichungsmethode enthalten. Umfassen die Zusammensetzungen Dosierungseinheiten, so enthält jede Einheit vorzugsweise 50 bis 1 500 mg Wirkstoff. Die verwendete Dosis bei der Behandlung des Erwachsenen liegt vorzugsweise im Bereich von 500 bis 6 000 mg je Tag in Abhängigkeit des Verabreichungswegs und der Verabreichungshäufigkeit. Normalerweise reichen z.B. bei der Behandlung des Erwachsenen 1 000 bis 3 000 mg je Tag bei intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung aus. Bei der Behandlung von Pseudomonas-Infektionen können höhere Tagesdosen erforderlich sein.

Die erfindungsgemässen antibiotischen Verbindungen können in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln wie Antibiotika z.B. Penicillinen oder anderen Cephalosporinen verabreicht werden.

Die folgenden Beispielen erläutern die Erfindung. Die Bezeichnung «Petroläther» bedeutet Petroläther mit einem Siedepunkt von 40 bis 60°C, sofern nicht anders angegeben.

Herstellung 1

Äthyl-(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)-acetat

Man gab zu einer gerührten und eisgekühlten Lösung von 292 g Äthylacetacetat in 296 ml Eisessig eine Lösung von 180 g Natriumnitrit in 400 ml Wasser mit einer derartigen Geschwindigkeit, dass die Reaktionstemperatur unterhalb 10°C gehalten wurde. Man setzte das Rühren und die Kühlung ca. 30 Minuten fort, wonach eine Lösung von 160 g Kaliumchlorid in 800 ml Wasser zugegeben wurde. Die erhaltene Mischung wurde 1 Stunde gerührt. Die untere ölige Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wurde mit dem Öl vereinigt, nacheinander mit Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das verbliebene Öl, das sich beim Stehenlassen verfestigte, wurde mit Petroläther gewaschen und im Vakuum über Kaliumhydroxid getrocknet, wobei man 309 g Äthyl-(Z)-2-(hydroxyimino)-3-oxobutyrat erhielt.

Man behandelte tropfenweise eine gerührte und eisgekühlte Lösung von 150 g Äthyl-(Z)-2-(hydroxyimino)-3-oxobutyrat in 400 ml Methylenchlorid mit 140 g Sulfurylchlorid. Die erhaltene Lösung wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gehalten und danach eingedampft. Der Rückstand wurde in Diäthyläther gelöst, mit Wasser gewaschen, bis die Waschwasser fast neutral waren, getrocknet und eingedampft. 177 g verbliebenes Öl wurden gelöst in 500 ml Äthanol und 77 ml Dimethylanilin und

42 g Thioharnstoff wurden unter Rühren zugegeben. Nach 2 Stunden wurde das Produkt durch Filtrieren gesammelt, mit Äthanol gewaschen und getrocknet, um 73 g Titelverbindung zu ergeben, $F = 188^\circ\text{C}$ (Zers.).

Herstellung 2

Äthyl-(Z)-2-hydroxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetat-hydrochlorid

Man gab anteilweise 16,75 g Tritylchlorid im Verlauf von 2 Stunden zu einer gerührten und gekühlten (-30°C) Lösung von 12,91 g Produkt der Herstellung 1 in 28 ml Dimethylformamid, enthaltend 8,4 ml Triäthylamin, zu. Man liess sich die Mischung im Verlauf 1 Stunde auf 15°C erwärmen, rührte weitere 2 Stunden und verteilte dann zwischen 500 ml Wasser und 500 ml Äthylacetat. Die organische Phase wurde abgetrennt, 2x mit 500 ml Wasser gewaschen und dann mit 500 ml 1N HCl geschüttelt. Der Niederschlag wurde gesammelt, nacheinander mit 100 ml Wasser, 200 ml Äthylacetat und 200 ml Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung in Form von 16,4 g weissem Feststoff zu ergeben. $F = 184$ bis 186°C (Zers.).

Herstellung 3

Äthyl-(Z)-2-(2-t-butoxycarbonylprop-2-oxymino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetat

Man gab 34,6 g Kaliumcarbonat und 24,5 g t-Butyl-2-brom-2-methylpropionat in 25 ml Dimethylsulfoxid zu einer gerührten und unter Stickstoff gehaltenen Lösung von 49,4 g Produkt der Herstellung 2 in 200 ml Dimethylsulfoxid und rührte die Mischung 6 Stunden bei Raumtemperatur. Die Mischung wurde in 2 l Wasser gegossen, 10 Minuten gerührt und filtriert. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und in 600 ml Äthylacetat gelöst. Die Lösung wurde nacheinander mit Wasser, 2N Salzsäure, Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Petroläther (Siedepunkt 60 bis 80°C) umkristallisiert, um 34 g Titelverbindung zu ergeben. $F = 123,5$ bis 125°C .

Herstellung 4

(Z)-2-(2-t-Butoxycarbonylprop-2-oxymino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure

Man löste 2 g Produkt der Herstellung 3 in 20 ml Methanol und gab 3,3 ml 2N Natriumhydroxid zu. Man kochte die Mischung 1,5 Stunden am Rückfluss und engte danach ein. Der Rückstand wurde in einer Mischung von 50 ml Wasser, 7 ml 2N Salzsäure und 50 ml Äthylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Äthylacetat extrahiert. Die organischen Lösungen wurden vereinigt, nacheinander mit Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus einer Mischung von Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther umkristallisiert, um 1 g Titelverbindung zu ergeben. $F = 152$ bis 156°C (Zers.).

Herstellung 5

Äthyl-(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-(1-t-butoxycarbonyl-cyclobut-1-oxymino)-acetat

Man rührte 55,8 g Produkt der Herstellung 2 unter Stickstoff in 400 ml Dimethylsulfoxid mit 31,2 g fein vermahlenem Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur. Nach 30 Minuten gab man 29,2 g t-Butyl-1-bromcyclobutancarboxylat zu. Nach 8 Stunden wurden weitere 31,2 g Kaliumcarbonat zugegeben. Weiteres Kaliumcarbonat wurde 6x in 16 g Anteilen während der nächsten 3 Tage und weitere 3,45 g t-Butyl-1-bromcyclo-

butancarboxylat wurden nach 3 Tagen zugegeben. Nach insgesamt 4 Tagen wurde die Mischung in ca. 3 l Eiswasser gegossen und der Feststoff durch Filtrieren gesammelt und gut mit Wasser und Petroläther gewaschen. Der Feststoff wurde in Äthylacetat gelöst und die Lösung 2x mit Salzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Schaum eingedampft. Dieser Schaum wurde in Äthylacetat-Petroläther (1:2) gelöst und durch 500 g Silicagel filtriert. Das Eindampfen ergab 60 g Titelverbindung in Form eines Schaums ν_{max} (CHBr_3) 3400 (NH) und 1730 cm^{-1} (Ester).

Herstellung 6

(Z)-2-(1-t-Butoxycarbonylcyclobut-1-oxymino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure

Man kochte eine Mischung von 3,2 g Produkt der Herstellung 5 und 1,65 g Kaliumcarbonat in 180 ml Methanol und 20 ml Wasser 9 Stunden am Rückfluss und kühlte die Mischung auf Raumtemperatur ab. Die Mischung wurde eingengt und der Rückstand zwischen Äthylacetat und Wasser verteilt, wozu man 12,2 ml 2N HCl zugab. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft, um 2,3 g Titelverbindung zu ergeben. λ_{max} (Äthanol) 265 nm ($\epsilon_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 243).

Herstellung 7

Äthyl-(Z)-2-(1-t-butoxycarbonylcyclopent-1-yloxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetat

Man rührte 10 g Produkt von Herstellung 2 mit 7 g t-Butyl-2-bromcyclopentancarboxylat in 40 ml Dimethylsulfoxid, enthaltend 10 g Kaliumcarbonat, 21 Stunden unter Stickstoff bei 21°C . Die Mischung wurde in 500 ml Eiswasser gegossen und der graue Feststoff durch Filtrieren gesammelt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Die Umkristallisation des Feststoffs aus 500 ml Methanol ergab 11,7 g Titelverbindung. $F = 179$ bis 180°C ; ν_{max} (CHBr_3) 3410 (NH), 1735 (Ester), 1275 (Ester) und 755 cm^{-1} (Phenyl).

Herstellung 8

(Z)-2-(1-t-Butoxycarbonyl-cyclopent-1-yloxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure

Man kochte 625 mg Produkt von Herstellung 7 mit 0,5 ml 2N Natriumhydroxidlösung und 1 ml Wasser in 12 ml Methanol 7 Stunden am Rückfluss. Man liess die Mischung über Nacht abkühlen. Nach Verdünnen mit Wasser wurde Orthophosphorsäure zugegeben, um die Lösung auf pH 2 einzustellen. Der Niederschlag wurde mit Äther extrahiert und die vereinigten Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft, um 493 mg gummiartiges Material zu ergeben. Die Umkristallisation aus Diisopropyläther ergab 356 mg Titelverbindung. $F = 171$ bis 173°C ; ν_{max} (CHBr_3) 2500 bis 3500 (OH und NH), 1755 (Ester), 1692 (Säure) und 755 und 770 cm^{-1} (Phenyl).

Beispiel 1

a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-[(Z)-2-(2-t-butoxycarbonylprop-2-oxymino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-methylceph-3-em-4-carboxylat

Man kühlte eine gerührte Lösung von 2,86 g Produkt der Herstellung 4 und 2,09 g Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-methyl-ceph-3-em-4-carboxylat in 50 ml Dimethylformamid auf 0°C und behandelte mit 745 mg Hydroxybenzotriazol und 1,14 g Dicyclohexylcarbodiimid. Die Mischung wurde auf

Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Mischung wurde filtriert und der weisse Feststoff mit wenig Äthylacetat gewaschen. Das Filtrat und die Waschwässer wurden mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, nacheinander mit 2N Salzsäure, Wasser, Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch eine Silicasäule mit Äthylacetat eluiert. Das das Produkt enthaltende Eluat wurde gesammelt und eingeeengt, um 3,6 g Titelverbindung zu ergeben; λ_{max} (Äthanol) 238 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 283), λ_{inf} 263,5 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 186); $[\alpha]_D^{25} + 6,5^\circ$ (c 1,0, DMSO).

b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-methylceph-3-em-4-carbonsäure

Man gab 20 ml Trifluoressigsäure zu einer Lösung von 2,8 g Produkt der Stufe a) in 20 ml Anisol bei 0°C. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Äther gelöst und erneut eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Der pH der wässrigen Extrakte wurde auf 6 eingestellt und die Lösung mit Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde unter Äthylacetat auf pH 1,5 angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 40 ml warmer 75%iger wässriger Ameisensäure gelöst und 1 Stunde stehen gelassen. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, erneut filtriert und lyophilisiert, um 900 mg Titelverbindung zu ergeben, λ_{inf} (pH 6-Puffer) 236 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 287), 261 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 254), 296 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 115); λ_{max} (Nujol) 1530, 1665 (CONH), 1720 (CO₂H), 1765 cm⁻¹ (β-Lactam).

Beispiel 2

a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(1-t-butoxycarbonyl-cyclobut-1-oxymino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-methylceph-3-em-4-carboxylat

Man kühlte eine gerührte Lösung von 2,2 g Produkt der Herstellung 6 und 2,2 g Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-methylceph-3-em-4-carboxylat in 45 ml Dimethylformamid auf 0°C und gab 655 mg 1-Hydroxybenzotriazol und anschliessend 982 mg Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man erwärmte die Mischung auf Raumtemperatur und rührte über Nacht. Die Mischung wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Man vereinigte die organischen Extrakte, wusch nacheinander mit 2N Salzsäure, Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Salzsäure, trocknete und dampfte ein. Der Rückstand wurde durch eine Silicasäule mit Äther-Petroläther (3:1) eluiert. Die geeigneten Fraktionen wurden eingeeengt, um 2,1 g Titelverbindung zu ergeben, λ_{inf} (Äthanol) 244 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 238), 302 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 67); ν_{max} (CHBr₃) 1520, 1682 (CONH), 1722 (CO₂R), 1788 cm⁻¹ (β-Lactam).

b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclobut-1-oxymino)-acetamido]-3-methylceph-3-em-4-carbonsäure

Man gab 8 ml Trifluoressigsäure zu einer Lösung von 1,9 g Produkt der Stufe a) in 2 ml Anisol bei 0°C. Man rührte die Mischung 5 Minuten und gab 32 ml Trifluoressigsäure zu. Die Mischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst und erneut eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die wässrigen Extrakte wurden bei pH 7 bis 7,5 mit Äthylacetat gewaschen, unter Äthylacetat auf pH 1,5 angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte

wurden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 ml Ameisensäure gelöst. Man gab 9 ml Wasser zu und rührte die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die Mischung wurde mit 200 ml Wasser verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, erneut filtriert und lyophilisiert, um 730 mg Titelverbindung zu ergeben, λ_{max} (pH 6-Puffer) 241 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 272), λ_{inf} 252 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 269), 291 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 129); $[\alpha]_D^{25} + 62,5^\circ$ (c 1,0, DMSO).

Beispiel 3

a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(1-t-butoxycarbonyl-cyclopent-1-yloxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-methylceph-3-em-4-carboxylat

Man löste 1 g Produkt der Herstellung 8 in 25 ml Tetrahydrofuran und fügte unter Rühren 760 mg Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-methylceph-3-em-4-carboxylat und 380 mg 1-Hydroxybenzotriazolhydrat zu. Nach Bildung einer klaren Lösung gab man 520 mg Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührte die Mischung 24 Stunden bei 21°C. Die Lösung wurde abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Diese Lösung wurde durch eine kurze Säule von 30 g neutralem Aluminiumoxid unter Eluierung mit Äthylacetat-Petroläther (60 bis 80°C) (1:3) perkuliert. Das Produkt wurde auf eine Silicasäule (Kieselgel 60 G mit einer Teilchengrösse von 15µm; 50 g) aufgebracht. Diese Säule wurde mit Äthylacetat-Petroläther (60 bis 80°C) (1:3) bei einem Druck von 550 mbar (81b/sq.in.) eluiert und das Eindampfen der geeigneten Fraktionen ergab 510 mg Titelverbindung als Schaum, $[\alpha]_D^{25} + 25,2^\circ$ (c 0,95, CHCl₃) ν_{max} (CHBr₃) 3405, 3275 (NH), 1790 (β-Lactam), 1727 (Ester), 1683 und 1527 cm⁻¹ (Amid).

b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclopent-1-yloxyimino)-acetamido]-3-methylceph-3-em-4-carbonsäure-Trifluoracetatsalz

Man mischte 408 mg Produkt von Stufe a) mit 0,3 ml Anisol und fügte 2 ml Trifluoressigsäure zu. Nach 2 Stunden bei 21°C wurde die Lösung eingeeengt und der Rückstand in 20 ml Wasser gegossen. Die Mischung wurde 3x mit Äther gewaschen, wobei der Äther jedes Mal mit Wasser rückextrahiert wurde. Die vereinigten wässrigen Schichten wurden zur Trockne eingedampft und der Rückstand wurde mit Äther trituriert, um 88 mg Titelverbindung zu ergeben, λ_{max} (pH 6-Puffer) 239,5 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 304), λ_{inf} 290 ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 131), ν_{max} (Nujol) 3700-2100 (NH₃⁺, NH und OH), 1770 (β-Lactam) und 1680 cm⁻¹ (Amid und Säure).

50 Beispiele pharmazeutischer Zusammensetzungen

Beispiel A - Trocknes Pulver für die Injektion

Formulierung pro Ampulle

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-methylceph-3-em-4-carbonsäure	500 mg
Wasserfreies Natriumcarbonat	113 mg

60 Methode

Man mischt das sterile Cephalosporinantibiotikum unter aseptischen Bedingungen mit sterilem Natriumcarbonat. Man füllt aseptisch unter einer Atmosphäre von sterilem Stickstoff in Glasampullen ab. Die Ampullen werden unter Verwendung von Gummischeiben oder -stopfen, die durch Aluminiumverschlusskappen in geeigneter Stellung gehalten werden, verschlossen, wobei man einen Gasaustausch oder ein Eindringen von Mikroorganismen verhindert. Das Produkt wird durch

Auflösen in Wasser für Injektionen oder anderen geeigneten sterilen Trägern kurz vor der Verabreichung wieder aufbereitet.

Beispiel B - Trocknes Pulver für die Injektion

Man füllt (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclobut-1-oxymino)-acetamido]-3-methylceph-3-em-4-carbonsäure-dinatriumsalz in Glasampullen derart ab, dass jede Ampulle eine 500 mg der antibiotischen Säure entspre-

chende Menge enthält. Man führt das Abfüllen unter aseptischen Bedingungen unter einer Atmosphäre von sterilem Stickstoff durch. Die Ampullen werden unter Verwendung von Gummischeiben- oder stopfen, die durch Aluminiumverschlusskappen in einer geeigneten Stellung gehalten werden, verschlossen, wobei man einen Gasaustausch oder ein Eindringen von Mikroorganismen verhindert. Das Produkt wird durch Auflösen in Wasser für Injektionen oder einem anderen geeigneten sterilen Träger kurz vor der Verabreichung wiederaufbereitet.