



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 14 740 T2 2007.10.04**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 430 060 B1

(51) Int Cl.⁸: **C07D 501/00 (2006.01)**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 14 740.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/23613**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 789 149.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/020732**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.07.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **13.03.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.06.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **13.09.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.10.2007**

(30) Unionspriorität:

307403 P 24.07.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(73) Patentinhaber:

Southern Methodist University Foundation for Research, Dallas, Tex., US

(72) Erfinder:

BUYNAK, D., John, Dallas, TX 75238, US; VOGETI, Lakshminarayana, Dallas TX 75206, US

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(54) Bezeichnung: **3-SUBSTITUIERTE 7-ALKYLIDENE-3-CEPHEM-4-CARBONSÄUREN ALS BETA-LACTAMASE INHIBITOREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**Hintergrund der Erfindung**

[0001] Der wichtigste Mechanismus der mikrobiellen Resistenz gegenüber β -Lactamantibiotika ist die bakterielle Produktion von β -Lactamasen, Enzyme, die die β -Lactamantibiotika, wie Penicilline und Cephalosporine, hydrolytisch zerstören. Diese Art von Resistenz kann horizontal durch Plasmide, die zur schnellen Verbreitung der Resistenz fähig sind, nicht nur an andere Vertreter desselben Stamms, sondern sogar an andere Arten übertragen werden. Aufgrund dieses so schnellen Gentransfers kann ein Patient mit unterschiedlichen Organismen infiziert werden, die alle dieselbe β -Lactamase besitzen.

[0002] β -Lactamaseenzyme sind in vier molekulare Klassen eingeteilt worden: A, B, C und D basierend auf der Aminosäuresequenz. Die Klasse A, die RTEM und die β -Lactamase von *Staphylococcus aureus* umfasst, die Klasse C, die von *P-99 Enterobacter cloacae* stammende umfasst und die Klasse D sind Serinhydrolasen. Die Klasse A Enzyme haben ein Molekulargewicht von etwa 29 kDa und hydrolysieren vorzugsweise Penicilline. Die Klasse B Lactamasen sind Metalloenzyme und haben ein breiteres Substratprofil als die Proteine in den anderen Klassen. Die Klasse C Enzyme umfassen die chromosomal Cephalosporinases von Gram-negativen Bakterien und haben Molekulargewichte von etwa 39 kDa. Die kürzlich bekannt gewordenen Klasse D Enzyme zeigen ein einzigartiges Substratprofil, das sich signifikant sowohl von der Klasse A als auch Klasse C unterscheidet.

[0003] Die Klasse C Cephalosporinases sind insbesondere für die Resistenz von Gram-negativen Bakterien gegenüber einer Vielzahl an traditionellen und neu entworfenen Antibiotika verantwortlich. Die *Enterobacter* Arten, die ein Klasse C Enzym besitzen, sind jetzt die drittgrößte Ursache für nosokomiale Infektionen in den Vereinigten Staaten. Die Klasse an Enzymen hat oft schlechte Affinitäten für Inhibitoren der Klasse A Enzyme, wie Clavulansäure, einem herkömmlich verschriebenen Inhibitor und herkömmliche *in vitro* Inaktivatoren, wie 6- β -Iodpenicillinat.

[0004] Eine Strategie, diese sich schnell entwickelnde bakterielle Resistenz zu überwinden ist die Synthese und Verabreichung von β -Lactamaseinhibitoren. Häufig haben β -Lactamaseinhibitoren selbst keine antibiotische Aktivität und werden daher zusammen mit einem Antibiotikum verabreicht. Ein Beispiel für ein solches synergistisches Gemisch ist das unter dem Handelsnamen Augmentin verkaufte Produkt (Amoxicillin, Kalium-clavulanat), das das Antibiotikum Amoxicillin und den β -Lactamaseinhibitor Kaliumclavulanat enthält.

[0005] J.D. Buynak et al., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1022–1034 beschreiben, dass von bestimmten 7-Alkylidenccephalosporansäuren festgestellt wurde, dass sie eine β -Lactamaseinhibitorkaktivität besitzen.

[0006] Die WO 96 17 849 A beschreibt eine Gattung an 7-Alkylidenccephalosporansäurederivaten und dass bestimmte der 7-Alkylidenccephalosporansäuren eine beta-Lactamaseinhibitorkaktivität besitzen.

[0007] Die WO 00 63 213 A beschreibt, dass bestimmte 3-substituierte 7-Alkylidenccephalosporansäurederivate eine beta-Lactamaseinhibitorkaktivität aufweisen. Sie beschreibt auch eine Gattung an 2-substituierten 7-Alkylidenccephalosporansäurederivaten mit einem breiter definierten 3-Substituenten.

[0008] J. D. Buynak et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 847–851 beschreiben bestimmte 2-substituierte 7-Alkylidincephame und ihre Evaluierung als beta-Lactamaseinhibitoren.

[0009] J.D. Buynak et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 853–857 beschreiben die Evaluierung von bestimmten 3-substituierten 7-Alkylidenccephalosporansäurederivaten als β -Lactamaseinhibitoren.

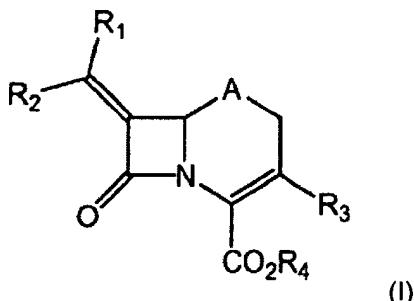
[0010] G.V. Chrishlow et al., *Biochemistry* 2001, 40, 6233–6239 diskutieren einen möglichen Wirkmechanismus als β -Lactamaseinhibitor eines 7-Alkylidenccephalosporansäurederivats, das einen $-\text{CH}=\text{CHCO-NH}_2$ Substituenten an der Position 3 trägt.

[0011] Es besteht ein konstanter Bedarf für neue β -Lactamaseinhibitoren und insbesondere für β -Lactamaseinhibitoren, die zusammen mit einem β -Lactamantibiotikum verabreicht werden.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0012] Die [Fig. 1](#) bis 6 erläutern die Herstellung der repräsentativen Verbindungen der Erfindung.

[0013] Die Erfindung liefert eine Verbindung der Formel (I)



worin

R₁ und R₂ jeweils unabhängig stehen für Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyloxy, (C₁-C₁₀)-Alkoxy carbonyl, Aryl, Heterocycl, Halogen, Cyano, Nitro, -COOR_e, -C(=O)NR_fR_g, -OC(=O)NR_fR_g, NR_fR_g oder -S(O)_nR_h,

R₃ für -S(O)_nR_h steht,

R₄ für Wasserstoff steht,

A für Thio, Sulfinyl oder Sulfonyl steht,

jedes n unabhängig für 0, 1 oder 2 steht,

jedes R_e unabhängig für Wasserstoff oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

jedes R_f und R_g unabhängig für Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl oder -C(=O)NR_fR_g stehen, worin R_f und R_g einen Ring bilden, der optional ein Stickstoffatom im Ring -NR_e- enthält,

jedes R_h unabhängig für (C₁-C₁₀)-Alkyl oder Aryl steht, und

worin jedes (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyloxy oder (C₁-C₁₀)-Alkoxy carbonyl von R₁ oder R₂ optional substituiert ist durch einen oder mehrere Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Cyanato, Nitro, Mercapto, Oxo, Aryl, Heterocycl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoyloxy, Aryl-(C₁-C₆)-alkanoyloxy, Halogen-(C₁-C₆)-alkanoyloxy, Heterocycl-(C₁-C₆)-alkanoyloxy, Aryloxy, (Heterocycl)-oxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, -COOR_e, -C(=O)NR_fR_g oder -OC(=O)NR_fR_g, worin jedes Aryl optional substituiert ist durch einen oder mehrere Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoyloxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, -COOR_e, -C(=O)NR_fR_g oder -OC(=O)NR_fR_g oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

[0014] Die Erfindung liefert auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger umfasst, wie auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ferner ein β -Lactamantibiotikum umfasst.

[0015] Die Erfindung liefert auch eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der medizinischen Therapie (vorzugsweise zur Verwendung bei der Hemmung einer β -Lactamase bei einem Säuger oder zur Behandlung einer β -Lactam-resistenten Bakterieninfektion bei einem Säuger) wie auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Hemmung einer β -Lactamase bei einem Menschen brauchbar ist.

[0016] Die Erfindung liefert auch Verfahren und Zwischenprodukte, die hierin beschrieben sind, welche zur Herstellung von β -Lactamaseinhibitoren der Formel (I) brauchbar sind.

[0017] Die Verbindungen der Formel (I) sind als β -Lactamaseinhibitoren für therapeutische Anwendungen brauchbar. Sie sind auch brauchbar als pharmakologische Werkzeuge zu in vitro oder in vivo Studien, um den Mechanismus der Antibiotikaresistenz zu untersuchen, bei der Identifizierung anderer therapeutischer antibiotischer Mittel oder β -Lactamaseinhibitoren zu helfen, zu identifizieren, welche β -Lactamasen von einem gegebenen Mikroorganismus exprimiert werden oder selektiv ein oder mehrere β -Lactamasen in einem Mikroorganismus hemmen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0018] Die folgenden Definitionen werden verwendet, falls nichts anderes beschrieben ist: Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Alkyl, Alkoxy, Alkenyl und dergleichen bezeichnen sowohl gerade als auch verzweigte Gruppen. Aryl steht für einen Phenylrest oder einen ortho-fusionierten bicyclischen carbocyclischen Rest mit etwa 9 bis 10 Ringatomen, worin zumindest ein Ring aromatisch ist. Heterocyclus steht für ein sechs- bis zehngliedriges ungesättigtes oder gesättigtes mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem, das Kohlenstoff und 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche aus Nicht-Peroxidsauerstoff, Schwefel und N(X) besteht, worin X jeweils fehlt oder für H, O, C₁-C₄ Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht. Der Ausdruck "Heterocyclus" umfasst "Heteroaryl", das für einen Rest steht, der über ein Ringkohlenstoff eines monocyclischen aromatischen Rings gebunden ist, der 5 oder 6 Ringatome, die aus Kohlenstoff bestehen, oder 1 bis 4 Heteroatome enthält, die jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus einem Nicht-Peroxidsauerstoff, Schwefel und N(X), worin X jeweils fehlt oder für H, O, C₁-C₄ Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht, wie auch ein Rest eines ortho-fusionierten bicyclischen Heterocyclus mit etwa 8 bis 10 Ringatomen, der hieraus abgeleitet ist, insbesondere ein Benzederivat oder einer, der durch Fusion eines Propylen-, Trimethylen- oder Tetramethylendirests hieran abgeleitet wird. Ein bevorzugtes Heteroaryl ist beispielsweise ein Pyridylrest.

[0019] Das Ausdruck "Erhöhung" der Aktivität eines β -Lactamantibiotikums meint die Verbesserung oder Erhöhung der antibiotischen Aktivität des Vergleichs in einer statistisch messbaren und signifikanten Weise in Hinblick auf die Aktivität, die von der Verbindung in Abwesenheit der erfindungsgemäßen Verbindung gezeigt wird.

[0020] Die Buchstaben "BH" oder "bhl" stehen für einen Benzhydrylester.

[0021] Der Fachmann erkennt, dass erfindungsgemäße Verbindungen, die ein chirales Zentrum aufweisen, existieren können und in optisch aktiven und razemischen Formen isoliert werden können. Einige Verbindungen können einen Polymorphismus zeigen. Es ist verständlich, dass die vorliegende Erfindung alle razemischen, optisch aktiven, polymorphen oder stereoisomeren Formen oder Gemische hiervon einer erfindungsgemäßen Verbindung umfasst, die brauchbare hierin beschriebene Eigenschaften besitzt, wobei es in der Technik gut bekannt ist, wie man optisch aktive Formen herstellt (beispielsweise durch Auftrennung der razemischen Form durch Umkristallisationstechniken, durch Synthese aus optisch aktiven Ausgangsmaterialien, durch chirale Synthese oder durch chromatographische Trennung mittels einer chiralen stationären Phase) und wie man die hemmende Aktivität auf die β -Lactamase mittels des hierin beschriebenen Standardtests oder mittels anderer ähnlicher Tests bestimmt, die in der Technik gut bekannt sind.

[0022] Spezifische Bedeutungen, die im folgenden für Reste, Substituenten und Bereiche angegeben sind, sind nur zur Erläuterung und schließen nicht andere definierte Werte oder andere Werte innerhalb der definierten Bereiche für die Reste und Substituenten aus.

[0023] Insbesondere kann C₁-C₆ Alkyl für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Iso-butyl, sek-Butyl, Pentyl, 3-Pentyl oder Hexyl stehen, C₁-C₁₀ Alkyl kann für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, Pentyl, 3-Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl stehen, C₃-C₈ Cycloalkyl kann für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl stehen, C₁-C₁₀ Alkoxy kann für Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isoproxy, Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, Pentoxy, 3-Pentoxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy oder Decyloxy stehen, C₁-C₆ Alkoxy kann für Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isoproxy, Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, Pentoxy, 3-Pentoxy, oder Hexyloxy stehen, C₂-C₁₀ Alkenyl kann für Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Heptenyl, 2-Heptenyl, 3-Heptenyl, 4-Heptenyl, 5-Heptenyl, 6-Heptenyl, 1-Octenyl, 2-Octenyl, 3-Octenyl, 4-Octenyl, 5-Octenyl, 6-Octenyl, 7-Octenyl, 1-Nonenyl, 2-Nonenyl, 3-Nonenyl, 4-Nonenyl, 5-Nonenyl, 6-Nonenyl, 7-Nonenyl, 8-Nonenyl, 1-Decenyl, 2-Decenyl, 3-Decenyl, 4-Decenyl, 5-Decenyl, 6-Decenyl, 7-Decenyl, 8-Decenyl oder 9-Decenyl stehen, C₂-C₁₀ Alkinyl kann für Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Heptinyl, 2-Heptinyl, 3-Heptinyl, 4-Heptinyl, 5-Heptinyl, 6-Heptinyl, 1-Octinyl, 2-Octinyl, 3-Octinyl, 4-Octinyl, 5-Octinyl, 6-Octinyl, 7-Octinyl, 1-Noninyl, 2-Noninyl, 3-Noninyl, 4-Noninyl, 5-Noninyl, 6-Noninyl, 7-Noninyl, 8-Noninyl, 1-Decinyl, 2-Decinyl, 3-Decinyl, 4-Decinyl, 5-Decinyl, 6-Decinyl, 7-Decinyl, 8-Decinyl oder 9-Decinyl stehen, C₁-C₁₀ Alkanoyl kann für Acetyl, Propanoyl, Butanoyl, Pentanoyl, Hexanoyl, Heptanoyl, Octanoyl, Nonanoyl oder Decanoyl stehen, C₁-C₁₀ Alkoxycarbonyl kann für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Pentoxy carbonyl, Hexyloxy carbonyl, Heptyloxy carbonyl, Octyloxy carbonyl, Nonyloxy carbonyl oder Decyloxy carbonyl stehen, C₁-C₁₀ Alkanoyloxy kann für Formyloxy, Acetoxy, Propanoyloxy, Butanoyloxy, Isobutanoyloxy, Pentanoyloxy, Hexanoyloxy, Hepta-

noyloxy, Octanoyloxy, Nonanoyloxy oder Decanoyloxy stehen, Aryl kann für Phenyl, Indenyl oder Naphthyl stehen, Heterocyclus kann für Benztriazolyl, Triazinyl, Oxazoyl, Isoxazolyl, Oxazolidinoyl, Isoxazolidinoyl, Thiazolyl, Isothiazoyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl, Pyridinyl, Morpholinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Indolyl, Pyrimidinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl oder Piperazinyl stehen und Heteroaryl kann beispielsweise für Furyl, Imidazolyl, Triazolyl, Triazinyl, Oxazoyl, Isoxazoyl, Thiazolyl, Isothiazoyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl, Tetrazolyl, Methyl-1H-tetrazol-5-yl, Pyridyl (oder dessen N-Oxid), Thienyl, Pyrimidinyl (oder dessen N-Oxid), Indolyl, Isochinolyl (oder dessen N-Oxid) oder Chinolyl (oder dessen N-Oxid stehen).

[0024] Insbesondere steht A für Sulfonyl (-SO₂-).

[0025] Insbesondere steht R₁ für Aryl, einen Heterocyclus oder -COOR_e.

[0026] Insbesondere steht R₁ für 2-Pyridyl oder -COOR_e.

[0027] Insbesondere steht R₂ für Wasserstoff.

[0028] Insbesondere steht R₃ für S(O)₂R_h'.

[0029] Insbesondere steht R₃ für S(O)₂R_h', worin R_h für Methyl oder Phenyl steht.

[0030] Insbesondere steht R₃ für SR_h'.

[0031] Insbesondere steht R₃ für SR_h', worin R_h für Methyl oder Phenyl steht.

[0032] Eine weitere spezifische Verbindung ist eine der Formel (I), worin A für Sulfonyl (-SO₂-) steht, R₁ für 2-Pyridyl, Carboxy oder tert-Butoxycarbonyl steht, R₂ für Wasserstoff steht und R₃ für Wasserstoff -SPh oder -SO₂Ph steht oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

[0033] Eine spezifischere Verbindung der Formel (I) ist ein pharmazeutisch annehmbares Salz, das aus einer Carbonsäure der Formel (I) gebildet wird, worin R₄ für Wasserstoff steht. Vor allem bevorzugt ist ein Salz, worin R₄ durch ein Natrium oder Kaliumion ersetzt wurde. Der Ausdruck pharmazeutisch annehmbare Salze umfasst auch Polysalze (beispielsweise Di- oder Trisalze) einer Verbindung der Formel (I).

[0034] Verfahren und neue Zwischenprodukte, die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) brauchbar sind, werden als weitere Ausführungsformen der Erfindung bereitgestellt und werden durch die folgenden Verfahren erläutert, worin die Bedeutungen der allgemeinen Reste wie oben angegeben sind, falls nichts anderes erwähnt wird.

[0035] Repräsentative Verbindungen werden hergestellt, wie dies in den [Fig. 1](#) bis [Fig. 3](#) beschrieben ist. Im Handel erhältliches 3-Hydroxy-3-cephem 1 wird in die Halogenide 3a, 3b und 3c unter Verwendung des Verfahrens von Farina (Farina et al. J. Org. Chem. 54, 4962–4966 (1989)) umgewandelt. Die Phenylacetylgruppe wird durch die Behandlung mit PCl₅ unter Bildung jeweils der freien Amine 4a, 4b und 4c entfernt. Diese werden in die entsprechenden 7-Oxo-3-cepheme und anschließend zu den 7-(2'-Pyridylmethyliden)-3-cephem 5a, 5b und 5c umgewandelt. Diese werden leicht zu den entsprechenden Sulfonen nach der Behandlung mit überschüssigem mCPBA und des ungeschützten Carboxylats an der Position 4 durch Behandlung mit TFA (gefolgt von der Neutralisation mit Bicarbonat) unter Bildung der entsprechenden Natriumsalze 7a, 7b und 7c oxidiert.

[0036] Das Iodid 6c ist auch zur Herstellung von anderen C3 substituierten Analoga durch Stille Kupplungsreaktionen mit ausgewählten Organostannanen brauchbar, wie dies in [Fig. 2](#) gezeigt ist. Solche Reaktionen führen zur Herstellung von repräsentativen C3 Sulfiden, die auch wie in [Fig. 2](#) geschützt sind. Die C3 Sulfide 8a und 8b können auch in die entsprechenden C3 Sulfonylverbindungen oxidiert werden und unter Bildung der entsprechenden Natriumsalze von den Schutzgruppen befreit werden, wie dies in [Fig. 3](#) gezeigt ist.

[0037] Unter Verwendung von Verfahren, die zu den hierin beschriebenen ähnlich sind, wie auch durch Standardsynthesetechniken können die Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden.

[0038] Pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der Formel (I), worin R₄ durch ein pharmazeutisch annehmbares Kation ersetzt wird (beispielsweise ein Natrium- oder Kaliumion) können bequem aus einer entsprechenden Verbindung der Formel (I), worin R₄ für Wasserstoff steht, durch Umsetzung mit einer geeigneten Base hergestellt werden.

[0039] Ein brauchbares Zwischenprodukt zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R₄ für Wasserstoff steht, ist eine entsprechende Verbindung, worin R₄ durch eine geeignet entfernbare Carboxyschutzgruppe ersetzt ist. Solche Schutzgruppen sind in der Technik gut bekannt, siehe beispielsweise T.W. Greene, P.G.M. Wutz "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2. Ausgabe, 1991, New York, John Wiley & Sons, Inc. Bevorzugte Schutzgruppen umfassen C₁-C₁₀ Alkyl, C₂-C₁₀ Alkenyl, C₃-C₈ Cycloalkyl, C₂-C₁₀ Alkinyl, Aryl, Benzyl oder Benzhydryl. Daher liefert die Erfindung Verbindungen der Formel (I), worin R₁, R₂ und R₃ eine der hierin definierten Bedeutungen, besonderen Bedeutungen oder bevorzugten Bedeutungen aufweisen und worin R₄ für C₁-C₁₀ Alkyl, C₂-C₁₀ Alkenyl, C₃-C₈ Cycloalkyl, C₂-C₁₀ Alkinyl Aryl, Benzyl und Benzhydryl steht.

[0040] Eine Verbindung der Formel (I), worin A für Sulfonyl (-SO₂-) steht, kann durch Oxidation einer entsprechenden Verbindung der Formel (I) hergestellt werden, worin A für Thio (-S-) steht, beispielsweise durch meta-Chlorperbenzoësäure (mCPBA).

[0041] Eine Verbindung der Formel (I), worin A für Sulfinyl (-SO-) steht, kann durch Oxidation einer entsprechenden Verbindung der Formel (I), worin A für Thio (-S-) steht, mittels eines Äquivalents eines annehmbaren Oxidationsmittels, beispielsweise mCPBA, hergestellt werden.

[0042] Eine Verbindung der Formel (I), worin R₃ für -SR_h steht, kann durch Kombination einer entsprechenden Verbindung der Formel (I), worin R₃ für Halogen steht, mit einem Organostannan der Formel (R_a)Sn-R₃ und einem Katalysator unter Bildung der Verbindung der Formel (I) hergestellt werden. Demnach liefert die Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R₃ für -SR_h steht und R₄ für Wasserstoff steht, das umfasst: Kombination einer entsprechenden Verbindung der Formel (I), worin R₃ für Halogen steht und R₄ für eine Schutzgruppe steht mit einem Organostannan der Formel (R_a)₃Sn-R₃ und einem Katalysator unter Bildung einer Verbindung der Formel (I), worin R₃ für -SR_h steht und R₄ für eine Schutzgruppe steht und Entfernung der Schutzgruppe R₄ unter Bildung der Verbindung der Formel (I), worin R₃ für -SR_h steht und R₄ für Wasserstoff steht. In einer Ausführungsform umfasst der Katalysator Palladium (beispielsweise Pd₂(dba)₂). In einer weiteren Ausführungsform steht R_a für Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl.

[0043] Viele der in den oben beschriebenen Syntheseverfahren verwendeten Ausgangsmaterialien sind im Handel erhältlich oder werden in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben. Es kann erwünscht sein, optional eine Schutzgruppe während aller beschriebenen Syntheseverfahren oder Teilen der oben beschriebenen Syntheseverfahren zu verwenden. Solche Schutzgruppen und Verfahren zu ihrer Einführung und Entfernung sind in der Technik gut bekannt. Siehe T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2. Ausgabe, 1991, New York, John Wiley & Sons, Inc.

[0044] In Fällen, in denen die Verbindungen ausreichend basisch oder sauer sind, um stabile, nichttoxische Säure- und Basenadditionssalze zu verwenden, kann die Verabreichung der Verbindungen als Salze geeignet sein. Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Salze sind organische Säureadditionssalze, die mit Säuren gebildet werden, die ein physiologisch annehmbares Anion bilden, beispielsweise Tosylat, Methansulfonat, Acetat, Citrat, Malonat, Tartrat, Succinat, Benzoat, Ascorbat, α -Ketoglutarat und α -Glycerophosphat. Geeignete anorganische Salze können auch gebildet werden, einschließlich Hydrochlorid-, Sulfat-, Nitrat-, Bicarbonat- und Carbonatsalze.

[0045] Pharmazeutisch annehmbare Salze können mittels Standardverfahren erhalten werden, die in der Technik gut bekannt sind, beispielsweise durch Umsetzung einer ausreichend basischen Verbindung, wie einem Amin, mit einer geeigneten Säure, die ein physiologisch annehmbares Anion ergibt. Es können auch Alkalimetall (beispielsweise Natrium, Kalium oder Lithium) oder Erdalkalimetallsalze (beispielsweise Calcium) von Carbonsäuren hergestellt werden.

[0046] Die Verbindungen der Formel (I) können als pharmazeutische Zusammensetzungen formuliert und einem Sägerwirt, wie einem Patienten auf eine Vielzahl an Formen verabreicht werden, die an einen ausgewählten Verabreichungsweg angepasst sind, das heißt durch orale, parenterale, intravenöse, intramuskuläre, topische oder subkutane Wege.

[0047] Daher können die vorliegenden Verbindungen systemisch verabreicht werden, beispielsweise oral in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, wie einem inerten Verdünnungsmittel oder einem assimilierbaren essbaren Träger. Sie können in Hart- oder Weichgelatinekapseln eingeschlossen werden, können zu Tabletten verpresst werden oder direkt in das Nahrungsmittel der Patientennahrung eingearbeitet werden. Zur oralen therapeutischen Verabreichung kann der Wirkstoff mit einem oder mehreren Hilfsstoffen kombiniert und in Form von essbaren Tabletten, bukalen Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensio-

nen, Sirupen, Obladen und dergleichen kombiniert werden. Solche Zusammensetzungen und Präparationen sollten zumindest 0,1 % Wirkstoff enthalten. Der Prozentsatz der Zusammensetzungen und Präparationen kann natürlich variiert werden und kann bequemerweise zwischen etwa 2 und etwa 60 % des Gewichts einer gegebenen Einheitsdosierungsform betragen. Die Menge an Wirkstoff in solchen therapeutisch brauchbaren Zusammensetzungen ist so ausgelegt, dass eine wirksame Dosismenge erhalten wird.

[0048] Die Tabletten, Pastillen, Pillen, Kapseln und dergleichen können auch das folgende enthalten: Bindemittel, wie Traganth, Akaziengummi, Maisstärke oder Gelatine, Hilfsstoffe, wie Dicalciumphosphat, ein Zerfalls hilfsmittel, wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Alginäure und dergleichen, ein Gleitmittel, wie Magnesiumstearat und ein Süßungsmittel, wie Saccharose, Fructose, Lactose oder Aspartam oder einen Geschmacksstoff, wie Pfefferminze, Waldmeister oder Kirscharoma können zugegeben werden. Wenn die Einheitsdosierungsform eine Kapsel ist, kann sie zusätzlich zu Materialien des obigen Typs einen flüssigen Träger, wie ein Pflanzenöl oder ein Polyethylenglycol enthalten. Verschiedene andere Materialien können als Beschichtungen oder als andere Modifikation der physikalischen Form der festen Einheitsdosierungsform vorkommen. Beispielsweise können Tabletten, Pillen oder Kapseln mit Gelatine, Wachs, Schellack oder Zucker und dergleichen beschichtet werden. Ein Sirup oder Elixir kann den Wirkstoff, die Saccharose oder Fructose als Süßungsmittel, Methyl- und Propylparabene als Konservierungsstoffe, einen Farbstoff und einen Geschmacksstoff enthalten, wie Kirsch- oder Orangengeschmack. Natürlich sollte jedes Material, das zur Herstellung der Einheitsdosierungsform verwendet wird, pharmazeutisch annehmbar und im wesentlichen in den verwendeten Mengen nicht toxisch sein. Zusätzlich kann der Wirkstoff in verzögert freisetzende Präparationen und Vorrichtungen eingearbeitet werden.

[0049] Der Wirkstoff kann auch intravenös oder intraperitoneal durch Infusion oder Injektion verabreicht werden. Lösungen des Wirkstoffs oder dessen Salze können in Wasser optional im Gemisch mit einem nicht-toxischen Tensid hergestellt werden. Dispersionen können auch in Glycerin, flüssigen Polyethylenglycolen, Triacetin und Gemischen hiervon und in Ölen hergestellt werden. Unter normalen Lagerbedingungen und Verwendung können diese Präparationen ein Konservierungsmittel enthalten, um das Wachstum der Mikroorganismen zu verhindern.

[0050] Die pharmazeutischen Dosierungsformen, die zur Injektion oder Infusion geeignet sind, können sterile wässrige Lösungen oder Dispersionen oder sterile Pulver sein, die den Wirkstoff umfassen, und zur unmittelbaren Herstellung von sterilen injizierbaren oder infundierbaren Lösungen oder Dispersionen angepasst sind, welche optional in Liposomen verkapstelt werden können. In allen Fällen sollte die schließliche Dosierungsform steril, flüssig und unter den Bedingungen der Herstellung und Lagerung stabil sein. Der flüssige Träger oder das Vehikel kann ein Lösemittel oder ein flüssiges Dispersionsmedium sein, das beispielsweise Wasser, Ethanol, ein Polyol (beispielsweise Glycerin, Propylenglycol, flüssige Polyethylenglycole und dergleichen), pflanzliche Öle, nicht-toxische Glycerylester und geeignete Gemische hiervon umfasst. Die geeignete Fluidität kann beispielsweise durch die Bildung von Liposomen, durch die Aufrechterhaltung der erforderlichen Partikelgröße im Fall von Dispersionen oder durch die Verwendung von Tensiden aufrechterhalten werden. Die Verhinderung der Einwirkung von Mikroorganismen kann durch verschiedene antibakterielle und antimykotische Mittel erreicht werden, beispielsweise Parabene, Chlorbutanol, Phenol, Sorbinsäure, Thimerosal und dergleichen. In vielen Fällen ist es bevorzugt, isotonische Mittel miteinzuarbeiten, beispielsweise Zucker, Puffer oder Natriumchlorid. Eine verlängerte Absorption der injizierbaren Zusammensetzungen kann durch Mittel in den Zusammensetzungen herbeigeführt werden, die die Absorption verzögern, beispielsweise Aluminiummonostearat und Gelatine.

[0051] Sterile injizierbare Lösungen werden durch die Einarbeitung des Wirkstoffs in der erforderlichen Menge in das geeignete Lösemittel mit verschiedenen der oben aufgeführten anderen Inhaltsstoffe, wie dies erforderlich ist, hergestellt, wonach eine Filtersterilisation erfolgt. Im Fall der sterilen Pulver zur Herstellung von sterilen injizierbaren Lösungen sind die bevorzugten Herstellverfahren Vakuumtrocknungs- und Gefriertrocknungsverfahren, die ein Pulver des Wirkstoffs plus einen zusätzlich erwünschten Inhaltsstoff ergibt, der in den vorher sterilfiltrierten Lösungen enthalten ist.

[0052] Zur topischen Verabreichung können die vorliegenden Verbindungen in reiner Form verabreicht werden, das heißt wenn sie Flüssigkeiten sind. Jedoch ist es im allgemeinen erwünscht, sie auf die Haut als Zusammensetzungen oder Formulierungen in Kombination mit einem dermatologisch annehmbaren Träger zu verabreichen, der ein Feststoff oder eine Flüssigkeit sein kann.

[0053] Brauchbare feste Träger umfassen fein verteilte Feststoffe, wie Talkum, Ton, mikrokristalline Cellulose, Silica, Aluminiumoxid und dergleichen. Brauchbare feste Träger umfassen Wasser, Alkohole oder Glycole oder

Wasser-Alkohol/Glycol-Mischungen, worin die vorliegenden Verbindungen in wirksamen Mengen gelöst oder dispergiert werden können, optional mit Hilfe von nicht-toxischen Tensiden. Adjuvantien, wie Duftstoffe und zusätzliche antimikrobielle Mittel können zugegeben werden, um die Eigenschaften für eine gegebene Verwendung zu optimieren. Die entstehenden flüssigen Zusammensetzungen können von Absorptionskissen verarbeitet werden, zur Imprägnierung von Bandagen und anderen Stoffen verwendet werden oder auf den betroffenen Bereich mittels Pumpsprays oder Aerosolsprays gesprüht werden.

[0054] Verdicker, wie synthetische Polymere, Fettsäuren, Fettsäuresalze und Ester, Fettalkohole, modifizierte Cellulosen oder modifizierte Mineralmaterialien können auch mit flüssigen Trägern unter Bildung von verteilbaren Pasten, Gelen, Salben, Seifen und dergleichen zur direkten Auftragung auf die Haut des Anwenders verwendet werden.

[0055] Beispiele für brauchbare dermatologische Zusammensetzungen, die zur Abgabe der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die Haut verwendet werden können, sind in Jacquet et al (US 4 608 392 A), Geria (US 4 992 478 A), Smith et al. (US 4 559 157 A) und Wortzman (US 4 820 508 A) beschrieben.

[0056] Die vorliegenden Zusammensetzungen können auch in geeigneten Formen zur Absorption durch die Mukosamembranen der Nase und des Rachens oder von Bronchialgeweben hergestellt werden und können bequemerweise die Form von Pulver- oder Flüssigsprays oder Inhalationsmitteln, Longetten, Rachenpinselungen etc. annehmen. Zur Medikation der Augen oder der Ohren können die Präparationen als einzelne Kapseln, in flüssiger oder halbfester Form dargestellt werden oder können als Tropfen etc. verwendet werden. Topische Anwendungen können in hydrophobe oder hydrophile Grundlagen als Salben, Cremes, Lotionen, Lacke, Pulver etc. formuliert werden.

[0057] In der Tiermedizin kann die Zusammensetzung beispielsweise als Intra-Brustpräparation in entweder langwirkenden oder schnell freisetzenden Grundlagen formuliert werden.

[0058] Brauchbare Dosierungen der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch den Vergleich ihrer in vitro Aktivität und in vivo Aktivität in Tiermodellen bestimmt werden. Verfahren zur Extrapolation von wirksamen Dosierungen in Mäusen und anderen Tieren bis hin zum Menschen sind in der Technik bekannt, siehe beispielsweise US 4 938 949 A.

[0059] Im allgemeinen beträgt die Konzentration der erfindungsgemäßen Verbindungen in einer flüssigen Zusammensetzung, wie einer Lotion, etwa 0,1 bis 25 Gewichtsprozent, vorzugsweise etwa 0,5 bis 10 Gewichtsprozent. Die Konzentration in einer halbfesten oder festen Zusammensetzung, wie einem Gel oder einem Pulver, beträgt etwa 0,1 bis 5 Gewichtsprozent, vorzugsweise etwa 0,5 bis 2,5 Gewichtsprozent.

[0060] Die Zusammensetzungen können pro Einheitsdosierungsform, ob flüssig oder fest, 0,1% bis 99% des Wirkstoffs (die vorliegenden 7-Vinylidencephalosporine und optional ein Antibiotikum) enthalten, wobei der bevorzugte Bereich etwa 10 bis 60 % beträgt. Die Zusammensetzung enthält im allgemeinen etwa 15 mg bis etwa 1500 mg an Wirkstoffgewicht auf der Grundlage des Gesamtgewichts der Formulierung, wobei es im allgemeinen bevorzugt ist, eine Dosierungsmenge im Bereich von etwa 250 mg bis 1000 mg zu verwenden. Bei der parenteralen Verabreichung besteht die Einheitsdosierung gewöhnlich aus der reinen Verbindung in einer leicht angesäuerten sterilen Wasserlösung oder in Form eines löslichen Pulvers, das aufgelöst werden soll. Einzeldosierungen zur Injektion, Infusion oder Einnahme können erfindungsgemäß 1 bis 3 Mal am Tag verarbeitet werden, um Mengen von etwa 0,5 bis 50 mg/kg bei Erwachsenen zu erreichen.

[0061] Die Erfindung liefert eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I), wie dies oben beschrieben ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält. Die Erfindung liefert auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I), wie dies oben beschrieben ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon, ein β -Lactamantibiotikum und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst. Die vorliegenden Zusammensetzungen werden vorzugsweise in einer Form präsentiert, die zur Verabreichung in den Gastrointestinaltrakt geeignet ist.

[0062] Es ist jedes β -Lactamantibiotikum zur Verwendung in der pharmazeutischen Zusammensetzung der Erfindung geeignet. β -Lactamantibiotika, die in der Technik gut bekannt sind, umfassen jene, die von R.B. Morin und M. Gorin, Herausgeber, Academic Press, New York, 1982, Band 1 bis 3 beschrieben sind. Bevorzugte β -Lactamantibiotika, die zur Verwendung in der pharmazeutischen Zusammensetzung der Erfindung geeignet sind, umfassen β -Lactamantibiotika, die vorzugsweise durch β -Lactamaseenzyme der Klasse A und Klasse C

deaktiviert werden, beispielsweise Amoxicillin, Piperacillin, Ampicillin, Ceftizoxim, Cefotaxim, Cefuroxim, Cephalexin, Cefaclor, Cephaloridin und Ceftazidin.

[0063] Die Fähigkeit einer erfindungsgemäßen Verbindung als β -Lactamaseinhibitor zu fungieren, kann mittels des im folgenden beschriebenen Tests oder mittels anderer Tests beschrieben werden, die in der Technik bekannt sind. Es werden repräsentative Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Klasse C β -Lactamase von *Enterobacter cloacae* P-99, einer Cephalosporinase und TEM-1, einer Penicillinase durch relative HK_{50} Analyse evaluiert. Der HK_{50} Wert steht für die Konzentration des Inhibitors, der zur Bewirkung von 50 % Verlust der Aktivität des freien Enzyms erforderlich ist. Der HK_{50} Wert jeder Verbindung wird auf eine Weise bestimmt, die zu den folgenden ähnlich ist: Nach einer Inkubation für 10 Minuten einer verdünnten Lösung aus Enzym (2,56 nM) und Inhibitor (< 0,64 mM) wird ein 50 μ l Aliquot dieses Inkubationsgemisches dann weiter in 1 ml Nitrocefinlösung verdünnt und die Hydrolyserate wird während einer Periode von 1 Minute bestimmt, wobei die Absorption des Nitrocephins als Funktion der Zeit verfolgt wird. Zusätzlich werden die HK_{50} Werte von Tazobactam als relative Kontrollen bestimmt. Es werden die Daten für repräsentative Verbindungen der Formel (I) in der folgenden Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1

β -Lactamasehemmaktivität gegen repräsentative Klasse A (TEM-1) und Klasse C (P99) Enzyme		
Verbindung	TEM-1 (HK_{50} , μ M)	P99 (HK_{50} , μ M)
9a	1,065	0,059
9b	0,012	0,0217
11a	0,0076	0,0907
11b	0,0094	0,174
Tazobactam	0,25	101,6

[0064] Die vorliegenden β -Lactamaseinhibitoren der Formel (I) sind besonders zur Behandlung von Infektionen brauchbar, die mit *Enterobacter*, *Citrobacter* und *Serratia* assoziiert sind. Diese Bakterien haben die Fähigkeit, sich an Epithelzellen der Blase oder Niere zu heften (wobei sie Harnwegsinfektionen verursachen) und sind gegenüber mehreren Antibiotika resistent, einschließlich Amoxicillin und Ampicillin.

[0065] Die vorliegenden β -Lactamaseinhibitoren der Formel (I) sind auch zur Behandlung von Infektionen brauchbar, die mit hochresistenten Pneumokokken assoziiert sind. Solche Erkrankungen umfassen Otitis media, Sinusitis, Meningitis (sowohl bei Kindern und Erwachsenen), Bakterämie und septische Arthritis. Resistente Pneumokokkenstämme sind in vielen Teilen der Welt aufgetreten. Beispielsweise sind in Ungarn 58 % von *S. pneumoniae* gegenüber Penicillin resistent und 70 % der Kinder, die mit *S. pneumoniae* kolonisiert sind, tragen resistente Stämme, die auch gegenüber Tetracyclin, Erythromycin, Trimethoprin/Sulfamethoxazol (TMP/SMX) und 30 % gegenüber Chloramphenicol resistent sind. *Klebsiella pneumoniae* (resistent gegenüber der Bildung von β -Lactamase) haben im Krankenhaus Ausbrüche von Wundinfektion und Septikämie verursacht.

[0066] Andere Merkmale der Erfindung werden im Verlauf der folgenden Beschreibungen von beispielsgemäßen Ausführungsformen ersichtlich, die zur Erläuterung der Erfindung bereitgestellt werden und diese nicht beschränken sollen.

Beispiele 1–4 ([Fig. 1](#)): Herstellung der Verbindung 2

Diphenylmethyl-7-phenylacetamido-3-(trifluorsulfonyloxy)-3-cephem-4-carboxylat (2)

[0067] Diese Verbindung und die folgenden Halogenide werden gemäß dem Verfahren von Farina (Farina et al. *J. Org. Chem.* 54, 4962–4966 (1989) hergestellt. Eine Lösung aus Benzhydryl-3-hydroxy-7-(phenylacetamido)ceph-3-em (1, 41 g, 84 mmol, kommerziell von Otsuka Chemical Corp. erhältlich) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (600 ml) wird auf $-78^\circ C$ gekühlt und mit trockenem Diisopropylethylamin (15,6 ml, 90 mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (14,3 ml, 85 mmol) behandelt. Das Gemisch wird dann bei $-78^\circ C$ für 20 min gerührt. Die Lösung wird dann durch die Zugabe von 1 l an trockenem CH_2Cl_2 verdünnt und das Kühlbad wird entfernt. Die organische Phase wird mit Wasser (2×1 l) und Kochsalzlösung (1×500 ml) gewaschen. Dann wird sie über Na_2SO_4 getrocknet und unter Bildung des gewünschten Triflates (2) als nicht ganz weißes amorphes Pul-

ver konzentriert. Ausbeute: 43,5 g (85 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,42 (d, J = 18 Hz, 1H), 3,70–3,63 (m, 2H), 3,75 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,91–5,87 (m, 1H), 6,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,51–7,24 (m, 15H).

Herstellung der Verbindungen 3a–3c: Allgemeines Verfahren zur Synthese der Diphenylmethyl-3-halo-7-(phenylacetamido)-3-cephem-4-carboxylate (3a, 3b und 3c)

[0068] Zu einer Lösung des Triflats 2 (10 mmol) in wasserfreiem THF (100 ml) wird frisches wasserfreies LiX (25 mmol) gegeben und die Reaktion kann unter Argon für 24–36 h röhren, während der Fortschritt gemäß ^1H NMR verfolgt wird. Nachdem die Reaktion vollständig ist, werden Wasser (200 ml) und EtOAc (200 ml) zugegeben und die organische Phase wird mit Wasser (2×100 ml), gefolgt von Kochsalzlösung (1×100 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Ein Eindampfen des Lösemittels ergibt den rohen 3-Halogen-3-cephem-4-carboxylatester, der weiter durch Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt wird.

Diphenylmethyl-3-chlor-7-(phenylacetamido)-3-cephem-4-carboxylat (3a) Ausbeute: 90 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,43 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 3,64–3,57 (m, 2H), 3,74 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,84–5,81 (m, 1H), 6,24 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,39–7,24 (m, 15H).

Diphenylmethyl-3-brom-7-(phenylacetamido)-3-cephem-4-carboxylat (3b) Ausbeute: 88 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,64–3,56 (m, 3H), 3,83 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,81–5,78 (m, 1H), 6,21 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,41–7,25 (m, 15H).

Diphenylmethyl-3-iod-7-(phenylacetamido)-3-cephem-4-carboxylat (3c) Ausbeute: 72 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,67–3,56 (m, 2H), 3,70 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,85–5,81 (m, 1H), 6,16 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,41–7,24 (m, 15H).

Herstellung der Verbindungen 4a–4c: Allgemeines Verfahren zur Synthese der Diphenylmethyl-3-halo-7-amino-3-cephem-4-carboxylate (4a, 4b und 4c)

[0069] Zu einer gekühlten Lösung (0°C) aus PCl_5 (25 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 wird trockenes Pyridin (25 mmol) langsam gegeben, während die Reaktion mit einem Eisbad gekühlt wird. Die Reaktion kann bei dieser Temperatur für 1 h röhren. Das geeignete Phenylacetamido-3-cephem-4-carboxylat (3a, 3b oder 3c) wird dann in einer Portion zugegeben und die Reaktion kann für 1,5 h bei derselben Temperatur weiterröhren. Das Reaktionsgemisch wird dann auf -78°C gekühlt und MeOH (30 ml) wird langsam zugegeben und die Reaktion wird für eine weitere Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch kann sich dann langsam erwärmen, bis eine Temperatur zwischen -10 und 0°C erreicht ist. Wasser (30 ml) wird dann zugegeben und die Lösung wird unter Vakuum zur Entfernung des CH_2Cl_2 und des Großteils an MeOH konzentriert. Zu dem verbleibenden Rückstand werden EtOAc (150 ml) und Wasser (100 ml) gegeben und die Wasserphase wird durch die Zugabe von NaHCO_3 basisch gemacht. Die organische Phase wird dann abgetrennt und die wässrige Phase wird weiter mit EtOAc (1×50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser (1×100 ml) gefolgt von Kochsalzlösung (1×100 ml) gewaschen. Die organische Phase wird dann über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wird weiter durch Säulenchromatographie mittels eines Gemisches aus EtOAc und CH_2Cl_2 als Eluent gereinigt.

Diphenylmethyl-3-chlor-7-amino-3-cephem-4-carboxylat (4a) Ausbeute: 74 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,74 (br s, 2H), 3,48 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 3,8 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,57–7,26 (m, 10H).

Diphenylmethyl-3-brom-7-amino-3-cephem-4-carboxylat (4b) Ausbeute: 72 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,74 (br s, 2H), 3,62 (d, J = 18 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,44–7,25 (m, 10H).

Diphenylmethyl-3-iod-7-amino-3-cephem-4-carboxylat (4c) Ausbeute: 76 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,75 (br s, 2H), 3,76 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,467,26 (m, 10H).

Herstellung der Verbindungen 5a–5c: Allgemeines Verfahren zur Synthese der Diphenylmethyl-3-halo-7-(2'-pyridylmethyliden)-3-cephem-4-carboxylate (5a, 5b und 5c) aus Aminen (4a, 4b und 4c).

[0070] Zu einer Lösung aus Triphenyl-(2-pyridylmethyl)phosphoniumchloridhydrochlorid (20 mmol, Aldrich Chemical Co.) in wasserfreiem THF (150 ml) wird Kalium-tert-butoxid (15 mmol) gegeben. Diese Aufschämmung wird dann bei Raumtemperatur für 2 h gerührt, um das Wittig Reagenz zu erhalten.

[0071] Auf getrennte Weise werden zu einer Lösung des Amins (4, 20 mmol) in EtOAc (200 ml), katalytische Trifluoressigsäure (200 μl) und Isopropylnitrit (eine Lösung aus 30 bis 50 % in CH_2Cl_2 , hergestellt gemäß dem Verfahren von Blacklock et al., J. Org. Chem., 54, 3907–3913 (1989)) gegeben. Nachdem die Reaktion voll-

ständig ist (etwa 5 min, verfolgt gemäß TLC), wird das EtOAc unter Vakuum entfernt und die entstehenden 7-Diazo-3-cephen-4-carboxylate werden vollständig unter Hochvakuum getrocknet. Diese Diazoverbindung wird dann sofort in wasserfreiem Benzol (200 ml) und Propylenoxid (25 ml) gelöst und mit einer katalytischen Menge an Rhodiumoctanoat (0,5 g) behandelt. Bei der Reaktion wird eine Gasentwicklung beobachtet. Nach der Vollständigkeit dieser Gasentwicklung, wird das Benzollösungsmittel unter Vakuum entfernt und der verbleibende Feststoff (7-Oxo-3-cephem-4-carboxylat) wird in trockenem CH_2Cl_2 (200 ml) gelöst. Diese Lösung wird dann auf -78°C gekühlt.

[0072] Die Lösung des vorher erwähnten Wittig Reagenzes wird dann langsam (mittels einer Kanüle) zu dieser kalten (-78°C) Lösung des Ketons gegeben und die Reaktion wird bei dieser Temperatur für 30 min gerührt. Dann wird eine gesättigte wässrige Lösung aus NH_4Cl zugegeben und das Reaktionsgemisch wird langsam auf Raumtemperatur unter Rühren erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit einer zusätzlichen Portion aus CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (1×100 ml) und Kochsalzlösung (1×100 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das rohe Produkt wird durch Säulenchromatographie (Silicagel) mittels eines Gemisches aus EtOAc und CH_2Cl_2 als Eluent gereinigt. Diphenylmethyl-3-chlor-7-(2'-pyridylmethyliden)-3-cephem-4-carboxylat (5a) Gesamtausbeute (drei Schritte aus 4a): 35 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,54 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,41–7,28 (m, 13H), 7,76 (t von d, $J = 1,6$ Hz und 7,7 Hz, 1H), 8,76 (d, $J = 4$ Hz, 1H). Diphenylmethyl-3-brom-7-(2'-pyridylmethyliden)-3-cephem-4-carboxylat (5b) Gesamtausbeute (drei Schritte aus 4b): 35 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,59 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 5,73 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,47–7,26 (m, 13H), 7,77 (t von d, $J = 1,6$ Hz und 7,7 Hz, 1H), 8,76 (d, $J = 4$ Hz, 1H). Diphenylmethyl-3-iod-7-(2'-pyridylmethyliden)-3-cephem-4-carboxylat (5c) Gesamtausbeute (drei Schritte aus 4a): 33 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,70 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,42–7,26 (m, 13H), 7,73 (t von d, $J = 1,6$ und 7,7 Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H).

Herstellung der Verbindungen 6a–6c: Allgemeines Verfahren zur Bildung der Diphenylmethyl-1,1-dioxo-3-halo-7-(2'-pyridylmethyliden)-3-cephem-4-carboxylate (6a, 6b und 6c) mittels Oxidation mit mCPBA

[0073] Zu einer Lösung aus Sulfid (5) in CH_2Cl_2 (15 ml) wird mCPBA (2,5 mmol) gegeben und die Reaktion wird für 20 min bei RT gerührt. Eine gesättigte wässrige Lösung aus Na_2SO_3 wird dann zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit wässrigem NaHCO_3 (1×25 ml), Wasser (1×25 ml) und Kochsalzlösung (1×25 ml) gewaschen. Die organische Phase wird dann über Na_2SO_4 getrocknet, konzentriert und das rohe Produkt wird weiter durch Blitzsäulenchromatographie (Silicagel) mittels eines Gemisches aus EtOAc und CH_2Cl_2 als Eluent gereinigt.

Diphenylmethyl-3-chlor-1,1-dioxo-7-(2'-pyridylmethyliden)-3-cephem-4-carboxylat (6a) Ausbeute: 72 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,04 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,39–7,31 (m, 13H), 7,73 (t von d, $J = 1,6$ Hz und 7,7 Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 4$ Hz, 1H).

Diphenylmethyl-3-brom-1,1-dioxo-7-(2'-pyridylmethyliden)-3-cephem-4-carboxylat (6b) Ausbeute: 75 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,10 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 4,34 (d von t, $J = 18$ Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,47–7,3 (m, 13H), 7,73 (t von d, $J = 1,6$ Hz und 7,7 Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 4$ Hz, 1H).

Diphenylmethyl-3-iod-1,1-dioxo-7-(2'-pyridylmethyliden)-3-cephem-4-carboxylat (6c) Ausbeute: 78 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,66 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,71 (t von d, $J = 1,6$ und 7,7 Hz, 1H), 7,49–7,25 (m, 13H), 7,03 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,38 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 18$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 160,3, 160,2, 150,4, 150,2, 138,9, 138,6, 137,0, 132,7, 130,9, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,0, 127,5, 127,2, 126,6, 126,4, 125,3, 80,5, 74,1, 64,2.

HRMS berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}_5\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$ 599,0138, beobachtet 599,0135.

Herstellung der Verbindungen 7a–7c: Allgemeines Verfahren zur Schutzgruppenabspaltung der Benzhydrylester

[0074] Eine Lösung des geeigneten Benzhydryesters (0,1 mmol) in trockenem Anisol (3,0 mmol) wird in einem Eissalzbad gekühlt und Trifluoressigsäure (12,0 mmol) wird langsam mittels einer Spritze unter Argonatmosphäre zugegeben. Nach 20 Minuten werden die flüchtigen Komponenten unter Vakuum entfernt und der Rückstand wird in EtOAc (5 ml) gelöst. Die EtOAc Phase wird mit wässrigem NaHCO_3 ($2 \times 0,15$ mmol in 4 ml H_2O) gelöst. Die vereinigten Wasserphasen werden direkt auf eine Chromatographiesäule (hochporöses Polymer, MCI Gel, CHP20P Mitsubishi Chemical Corp., White Plains NY, etwa 75 bis 150 ml Harz) gegeben und das Produkt wird mit 5 % EtOH in entionisiertem Wasser eluiert. Die Ausbeute beträgt typischerweise zwischen 60 bis 80%.

Herstellung von: Natrium-3-chlor-1,1-dioxo-7-(2'-pyridylmethylidin)-3-cephem-4-carboxylat (7a). Die Herstellung erfolgt aus dem Ester 7a gemäß dem oben für die Schutzgruppenabspaltung der Benzhydrylester be-

schriebenen allgemeinen Verfahren. ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ : 6,28 (s, 1H), 7,44–7,34 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,62–7,59 (m, 1H), 7,84 (t von d, J = 1,6 Hz und 7,7 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Herstellung von: Natrium-3-brom-1,1-dioxo-7-(2'-pyridylmethylidin)-3-cephem-4-carboxylat (7b). Die Herstellung erfolgt aus dem Ester 7b gemäß dem oben für die Schutzgruppenabspaltung der Benzhydrylester beschriebenen allgemeinen Verfahren. ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ : 6,29 (s, 1H), 7,45–7,35 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,6–7,57 (m, 1H), 7,85 (t von d, J = 1,6 und 7,7 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Herstellung von: Natrium-1,1-dioxo-3-iod-7-(2'-pyridylmethylidin)-3-cephem-4-carboxylat (7c). Die Herstellung erfolgt aus dem Ester 7c gemäß dem oben für die Schutzgruppenabspaltung der Benzhydrylester beschriebenen allgemeinen Verfahren. ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ : 6,29 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,33–7,30 (m, 1H), 7,45 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,65–7,61 (m, 1H), 7,83 (t von d, J = 1,6 Hz und 7,7 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Beispiele 1–2 ([Fig. 2](#))

Herstellung der Verbindungen 8a–8b: Allgemeines Verfahren für die Stille Kupplungen des Iodids 6c mit Organostannanen zur Herstellung der Verbindungen 8a–8b.

[0075] Zu einer Lösung der Verbindung 6c (72 mg, 0,12 mmol) in wasserfreiem THF werden das geeignete Organostannan (0,11 mmol, beispielsweise $\text{Bu}_3\text{Sn}-\text{R}_3$) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mg, 0,011 mmol) unter einer Ar Atmosphäre gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 65°C für 2,5 h gerührt und durch ^1H NMR verfolgt. Nachdem die Reaktion vollständig ist, wird das Lösemittel unter verringertem Druck entfernt und das Produkt wird in CH_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wird dann mit Wasser (10 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wird konzentriert und durch Säulenchromatographie (Silicagel) gereinigt.

Diphenylmethyl-1,1-dioxo-3-methylsulfanyl-7-(2'-pyridylmethylidin)-3-cephem-4-carboxylat (8a) Ausbeute: 67 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,35 (s, 3H), 3,98 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 1 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,4–7,26 (m, 13H), 7,71 (t von d, J = 1,6 und 7,7 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 4 Hz, 1H).

Diphenylmethyl-1,1-dioxo-3-phenylsulfanyl-7-(2'-pyridylmethylidin)-3-cephem-4-carboxylat (8b) Ausbeute: 72 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,63 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,71 (t von d, J = 1,6 und 7,7 Hz, 1H), 7,53–7,26 (m, 19H), 7,02 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,75 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 15,6 Hz, 1H).

Herstellung der Verbindungen 9a–9b: Die Verbindungen 9a–9b werden aus den Verbindungen 8a–8b gemäß den Allgemeinen Verfahren zur Schutzgruppenabspaltung der oben beschriebenen Benzhydrylester hergestellt.

Beispiel 1: Natrium-1,1-dioxo-3-methylsulfanyl-7-(2'-pyridylmethylidin)-3-cephem-4-carboxylat (9a).

[0076] Die Herstellung erfolgt aus dem Ester 8a gemäß dem oben für die Schutzgruppenabspaltung der Benzhydrylester beschriebenen allgemeinen Verfahren. ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ : 2,2 (s, 3H), 6,17 (s, 1H), 7,42–7,36 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,61–7,58 (m, 1H), 7,81 (t von d, J = 1,6 Hz und 7,7 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Beispiel 2: Natrium-1,1-dioxo-3-phenylsulfanyl-7-(2'-pyridylmethylidin)-3-cephem-4-carboxylat (9b).

[0077] Die Herstellung erfolgt aus dem Ester 8b gemäß dem oben für die Schutzgruppenabspaltung der Benzhydrylester beschriebenen allgemeinen Verfahren. ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ : 6,32 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,42–7,33 (m, 6H), 7,46 (s, 1H), 7,6–7,58 (m, 1H), 7,81 (t von d, J = 1,6 Hz und 7,7 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Beispiele 3 und 4 ([Fig. 3](#))

Herstellung der Verbindungen 10a und 10b: Allgemeines Verfahren zur Oxidation des Schwefels an der Position 3 der Verbindung 8a und 8b zur Herstellung der entsprechenden Sulfone an der Position 3 (10a und 10b).

[0078] Zu einer Lösung des Sulfids (8a oder 8b, 0,1 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wird mCPBA (0,4 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur gerührt, bis die Reaktion vollständig ist (mittels TLC verfolgt, etwa 8 h). Die Reaktion wird dann durch die Zugabe einer gesättigten Lösung aus NaHSO_3 gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit einer zusätzlichen Portion an CH_2Cl_2 (1×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO_3 (1×20 ml), Wasser (1×20 ml) und Kochsalzlösung (1×20 ml) gewaschen. Die organische Phase wird dann über Na_2SO_4 getrocknet, unter Vakuum konzentriert und durch Blitzchromatographie (Silicagel) gereinigt.

Diphenylmethyl-1,1-dioxo-3-methylsulfonyl-7-(2'-pyridylmethylidin)-3-cephem-4-carboxylat (10a) Ausbeute:

81 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,81 (s, 3H), 3,84 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,43–7,3 (m, 13H), 7,74 (t von d, J = 1,6 Hz und 7,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 4 Hz, 1H).
Diphenylmethyl-1,1-dioxo-3-phenylsulfonyl-7-(2'-pyridylmethylidin)-3-cephem-4-carboxylat (10b) Ausbeute: 75 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,48 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,44–7,19 (m, 17H), 7,75–7,71 (m, 2H), 8,61 (d, J = 4 Hz, 1H).

Herstellung der Verbindungen 11a und 11b: Die Verbindungen 11a und 11b werden aus den Verbindungen 10a und 10b gemäß des für die Schutzgruppenabspaltung der Benzhydrylester oben beschriebenen Allgemeinen Verfahrens, hergestellt.

Beispiel 3: Natrium-1,1-dioxo-3-methylsulfonyl-7-(2'-pyridylmethylidin)-3-cephem-4-carboxylat (11a). Die Herstellung erfolgt aus dem Ester 10a gemäß des für die Schutzgruppenabspaltung der Benzhydrylester oben beschriebenen Allgemeinen Verfahrens.

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ : 3,2 (s, 3H), 4,53 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 7,49–7,40 (m, 1H), 7,66–7,58 (m, 2H), 7,86 (t von d, J = 1,6 und 7,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H),

Beispiel 4: Natrium-1,1-dioxo-3-phenylsulfonyl-7-(2'-pyridylmethylidin)-3-cephem-4-carboxylat (11b). Die Herstellung erfolgt aus dem Ester 10b gemäß des für die Schutzgruppenabspaltung der Benzhydrylester oben beschriebenen Allgemeinen Verfahrens.

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ : 6,33 (s, 1H), 7,40–7,39 (m, 1H), 7,62–7,54 (m, 6H), 7,71 (m, 1H), 7,83 (t von d, J = 1,6 und 7,6 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Beispiel 17: Im Folgenden werden die repräsentativen pharmazeutischen Dosierungsformen, die eine Verbindung der Formel (I) ('Verbindung X') zur therapeutischen oder prophylaktischen Anwendung für den Menschen enthalten, gezeigt.

(i) Tablette 1	mg/Tablette
'Verbindung X'	100,0
Lactose	77,5
Povidon	15,0
Croscarmellose Natrium	12,0
Microkristalline Cellulose	92,5
Magnesiumstearat	3,0
	300,0

(ii) Tablette 2	mg/Tablette
'Verbindung X'	20,0
Mikrokristalline Cellulose	410,0
Stärke	50,0
Natriumstärkeglycolat	15,0
Magnesiumstearat	5,0
	500,0

(iii) Kapseln	mg (Kapsel)
'Verbindung X'	10,0
Kolloidales Siliciumdioxid	1,5
Lactose	465,5
Vorgelatinisierte Stärke	120,0
Magnesiumstearat	3,0
	600,0

(iv) Injektion 1 (1 mg/ml)	mg/ml
Verbindung X' (freie Säureform)	1,0
Dibasisches Natriumphosphat	12,0
Monobasisches Natriumphosphat	0,7
Natriumchlorid	4,5
1,0 N Natriumhydroxidlösung (pH Einstellung auf 7,0-7,5)	q.s.
Wasser für Injektionszwecke	q.s. ad 1 ml

(v) Injektion 2 (10 mg/ml)	mg/ml
'Verbindung X' (freie Säureform)	10,0
Monobasisches Natriumphosphat	0,3
Dibasisches Natriumphosphat	1,1
Polyethylenglycol 400	200,0
1,0 N Natriumhydroxidlösung (pH Einstellung auf 7,0-7,5)	q.s.
Wasser für Injektionszwecke	q.s. ad 1 ml

(vi) Aerosol	mg/Behältnis
'Verbindung X'	20,0
Ölsäure	10,0
Trichlormonofluormethan	5 000,0
Dichlordifluormethan	10 000,0
Dichlortetrafluorethan	5 000,0

(vii) Tablette 1	mg/Tablette
'Verbindung X'	100,0
β-Lactamantibiotikum	100,0
Lactose	77,5
Povidon	15,0
Croscarmellose-Natrium	12,0
Mikrokristalline Cellulose	92,5
Magnesiumstearat	3,0
	400,0

(viii) Tablette 2	mg/Tablette
'Verbindung X'	20,0
β-Lactamantibiotikum	20,0
Microkristalline Cellulose	410,0
Stärke	50,0
Natriumstärkeglycolat	15,0
Magnesiumstearat	5,0
	520,0

(ix) Kapsel	mg/Kapsel
'Verbindung X'	10,0
β-Lactamantibiotikum	10,0
Kolloidales Siliciumdioxid	1,5
Lactose	465,5
Vorgelatinisierte Stärke	120,0
Magnesiumstearat	3,0
	610,0

(x) Injektion 1	mg/ml
'Verbindung X' (freie Säureform)	1,0
β-Lactamantibiotikum	2,0
Dibasisches Natriumphosphat	12,0
Monobasisches Natriumphosphat	0,7
Natriumchlorid	4,5
1,0 N Natriumhydroxidlösung (pH auf 7,0 bis 7,5 eingestellt)	q.s.
Wasser für Injektionszwecke	q.s.ad 1 ml

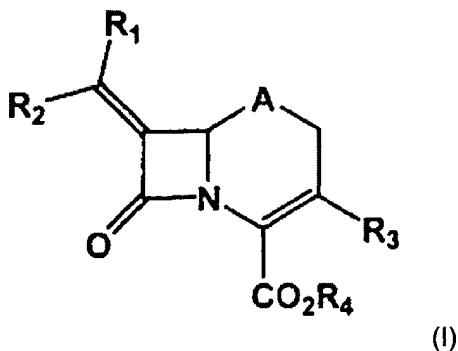
(xi) Injektion 2	mg/ml
'Verbindung X' (freie Säureform)	10,0
β-Lactamantibiotikum	5,0
Monobasisches Natriumphosphat	0,3
Dibasisches Natriumphosphat	1,1
Polyethylenglycol 400	200,0
1,0 N Natriumhydroxidlösung (pH auf 7,0-7,5 eingestellt)	q.s.
Wasser für Injektionszwecke	q.s. ad 1 ml

(xii) Aerosol	mg/Behältnis
"Verbindung X"	20,0
β-Lactamantibiotikum	20,0
Ölsäure	10,0
Trichlormonofluormethan	5 000,0
Dichlordifluormethan	10 000,0
Dichlortetrafluorethan	5 000,0

[0079] Die obigen Formulierungen können gemäß den im pharmazeutischen Fachgebiet gut bekannten herkömmlichen Verfahren erhalten werden. "β-Lactamantibiotikum" kann jede Verbindung sein, die antibiotische Eigenschaften aufweist (beispielsweise Amoxicillin, Piperacillin, Ampicillin, Ceftizoxim, Cefotaxim, Cefuroxim, Cephalexin, Cefaclor, Cephaloridin oder Ceftazidin). Ebenso werden spezifische Mengen an "Verbindung X" und "β-Lactamantibiotikum" in den oben angegebenen Beispielen gezeigt, dabei ist es selbstverständlich, dass die Verbindungen in jedem Verhältnis vorliegen können, in dem die schließliche Formulierung die gewünschten Antibiotikumeigenschaften aufweist.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



worin

R₁ und R₂ jeweils unabhängig stehen für Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyloxy, (C₁-C₁₀)-Alkoxy carbonyl, Aryl, Heterocycl, Halogen, Cyano, Nitro, -COOR_e, -C(=O)NR_fR_g, -OC(=O)NR_fR_g, NR_fR_g oder -S(O)_nR_h,

R₃ für -S(O)_nR_h steht,

R₄ für Wasserstoff steht,

A für Thio, Sulfinyl oder Sulfonyl steht,

jedes n unabhängig für 0, 1 oder 2 steht,

jedes R_e unabhängig für Wasserstoff oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

jedes R_f und R_g unabhängig für Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl oder -C(=O)NR_fR_g steht, worin R_f und R_g einen Ring bilden, der optional ein Stickstoffatom im Ring -NR_e- enthält,

jedes R_h unabhängig für (C₁-C₁₀)-Alkyl oder Aryl steht, und

worin jedes (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyloxy oder (C₁-C₁₀)-Alkoxy carbonyl von R₁ oder R₂ optional substituiert ist durch einen oder mehrere Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Cyanato, Nitro, Mercapto, Oxo, Aryl, Heterocycl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoyloxy, Aryl-(C₁-C₆)-alkanoyloxy, Halogen-(C₁-C₆)-alkanoyloxy, Heterocycl-(C₁-C₆)-alkanoyloxy, Aryloxy, (Heterocycl)oxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, -COOR_e, -C(=O)NR_fR_g oder -OC(=O)NR_fR_g,

worin Heterocycl für ein 6 bis 10 gliedriges ungesättigtes oder gesättigtes mono-, di- oder tricyclisches Ring- system steht, das Kohlenstoffatome und 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome enthält, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche besteht aus nicht peroxidischem Sauerstoff, Schwefel und N(X), worin jedes X fehlt oder für H, O, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht,

worin Aryl für einen Phenylrest oder einen ortho-verschmolzenen bicyclischen carbocyclischen Rest mit neun bis zehn Ringatomen steht, worin wenigstens ein Ringatom aromatisch ist, und

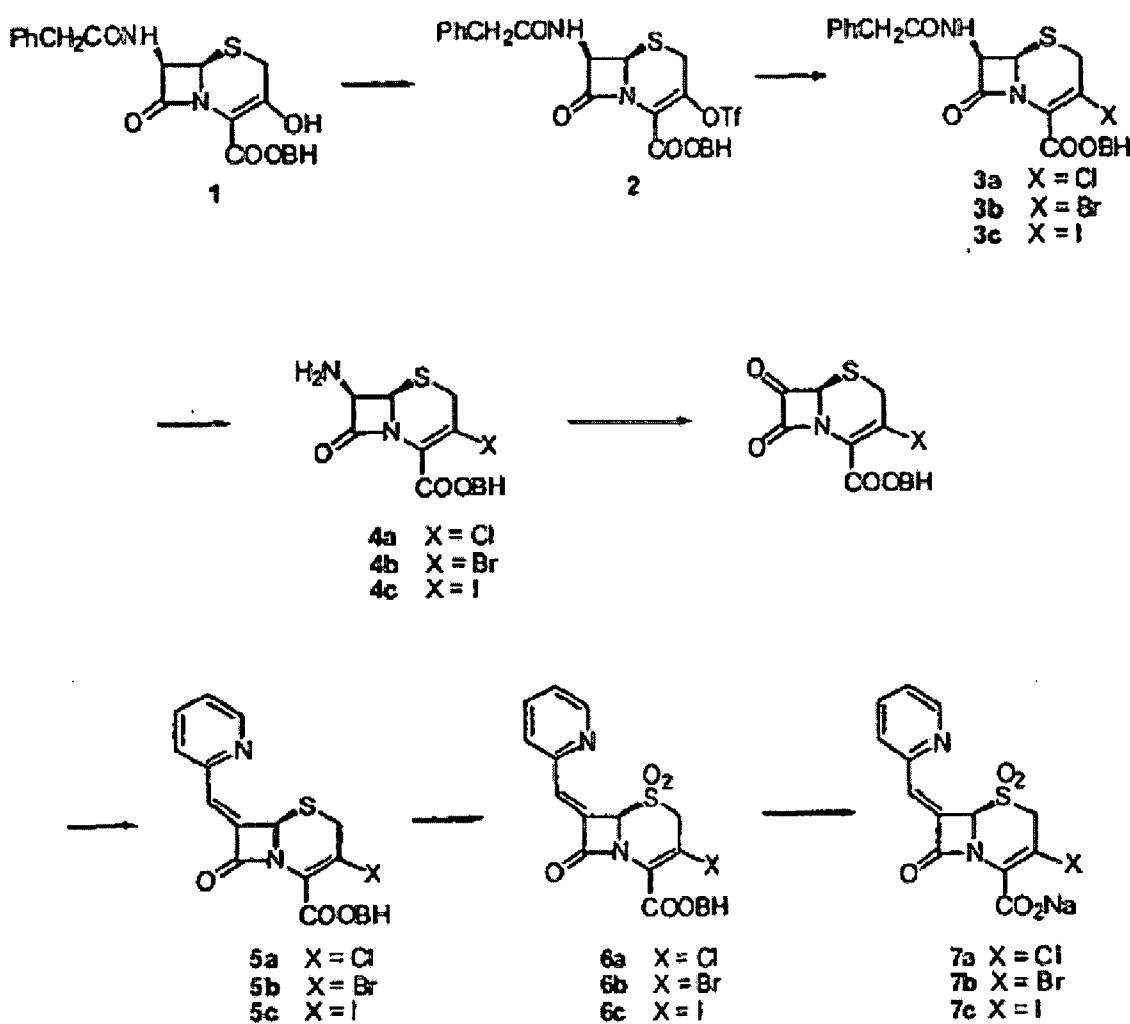
worin jedes Aryl optional substituiert ist durch einen oder mehrere Substituenten, die unabhängig ausgewählt

sind aus Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkanoyloxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, -COOR_e, -C(=O)NR_fR_g oder- OC(=O)NR_fR_g oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

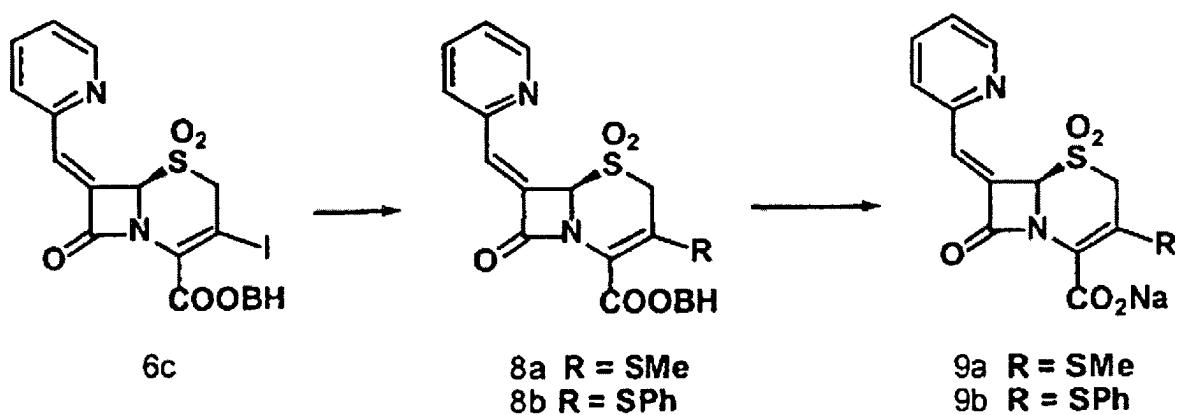
2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ für Aryl, Heterocycl oder -COOR_e steht.
3. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ für 2-Pyridyl oder -COOR_e steht.
4. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₂ für Wasserstoff steht.
5. Verbindung nach Anspruch 1, worin A für Sulfonyl steht.
6. Verbindung nach Anspruch 1, worin A für Sulfonyl steht, R₁ für 2-Pyridyl, Carboxy oder tert-Butoxycarbonyl steht, R₂ für Wasserstoff steht und R₃ für -SPh oder -SO₂Ph steht, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, die weiter ein β -Lactamantibiotikum enthält.
9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung einer β -Lactamase in einem Säuger.
10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Erhöhung der Aktivität eines β -Lactamantibiotikums in einem Säuger.
11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Bakterieninfektion bei einem Säuger, die gegen ein β -Lactam resistent ist.
12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung bei einer medizinischen Therapie.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Figur 1



Figur 2



Figur 3

