



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 649 556 A5

⑤ Int. Cl.⁴: C 07 D 501/04
C 07 D 501/46
A 61 K 31/545

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

// (C 07 D 501/46, 213:04, 277:40)
(A 61 K 31/545, 31:425)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑲ Gesuchsnummer: 1707/80

⑥ Teilgesuch von: 4915/79

② Anmelddatum: 25.05.1979

③ Priorität(en): 26.05.1978 GB 22911/78
26.05.1978 GB 22913/78

④ Patent erteilt: 31.05.1985

⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.05.1985

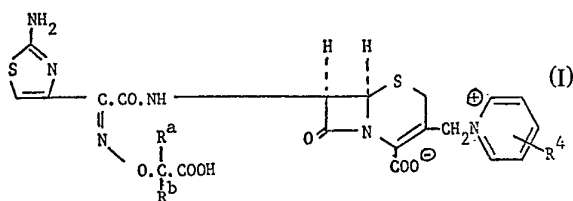
⑦ Inhaber:
Glaxo Group Limited, London W1Y (GB)

⑧ Erfinder:
O'Callaghan, Cynthia Hilda, Gerrards
Cross/Bucks (GB)
Livermore, David George Hubert, Prince
Risborough/Bucks (GB)
Newall, Christopher Earle, London (GB)

④ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤ Cephalosporinantibiotika, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zusammensetzung.

⑦ Beschrieben werden Cephalosporinantibiotika der Formel

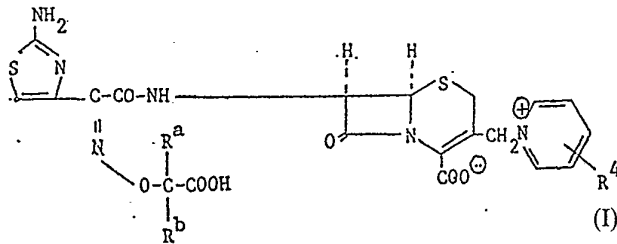


worin R^a und R^b , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten oder R^a und R^b zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine C_{3-7} -Cycloalkylidengruppe bilden und R^4 Wasserstoff oder eine 3- oder 4-Carbamoylgruppe bedeutet, mit der Massgabe, dass R^a und R^b nicht beide die Methylgruppe bedeuten, wenn R^4 ein Wasserstoffatom bedeutet. Die Verbindungen zeigen ein breites antibiotisches Wirkungsspektrum, wobei die Aktivität ungewöhnlich hoch gegenüber gram-negativen Organismen, wie Stämmen von Pseudomonasorganismen, ist. Eine spezielle antibiotische Verbindung der Formel (I), die ausgezeichnete antibakterielle Aktivität gegenüber Stämmen von Pseudomo-

nasorganismen sowie andere wertvolle therapeutische Eigenschaften besitzt, ist (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclobut-1-oxymino)acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat. Die Erfindung umfasst auch Solvate, nichttoxische Salze und nichttoxische, metabolisch labile Ester der Verbindungen der Formel (I). Es werden auch Zusammensetzungen beschrieben, die die erfindungsgemässen Antibiotika enthalten, und Verfahren zur Herstellung derartiger Antibiotika.

PATENTANSPRÜCHE

1. Cephalosporinantibiotika der allgemeinen Formel

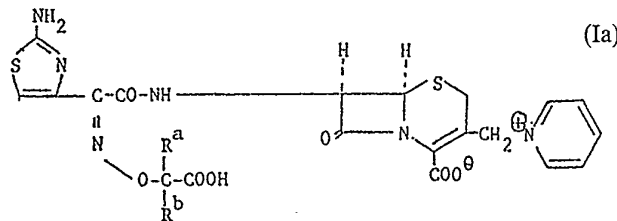


worin R^a und R^b , die gleich oder verschieden sind, jeweils eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten oder R^a und R^b zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine C_{3-7} -Cycloalkylidengruppe bilden und R^4 ein Wasserstoffatom oder eine 3- oder 4-Carbamoylgruppe bedeutet, mit der Massgabe, dass R^a und R^b nicht beide die Methylgruppe bedeuten, wenn R^4 ein Wasserstoffatom bedeutet, und ihre Solvate, ihre nicht-toxischen Salze, ihre nicht-toxischen metabolisch labilen Ester und die Salze der letzteren.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin zumindest einer der Reste R^a und R^b eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeutet.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R^a und R^b zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine C_{3-5} -Cycloalkylidengruppe bilden.

4. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der allgemeinen Formel



worin R^a und R^b die vorstehend definierten Bedeutungen besitzen und deren nicht-toxische Salze.

5. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclobut-1-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat und dessen nicht-toxische Salze als Verbindungen gemäss Anspruch 1.

6. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycycloprop-1-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat und dessen nicht-toxische Salze als Verbindungen gemäss Anspruch 1.

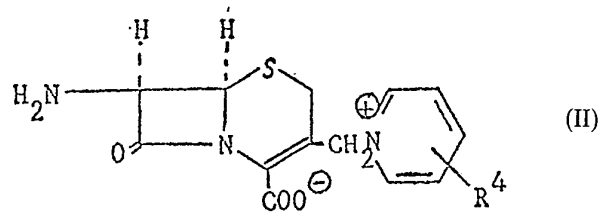
7. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclopent-1-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat und dessen nicht-toxische Salze als Verbindungen gemäss Anspruch 1.

8. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(4-carbamoyl-1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat und dessen nicht-toxische Salze als Verbindungen gemäss Anspruch 1.

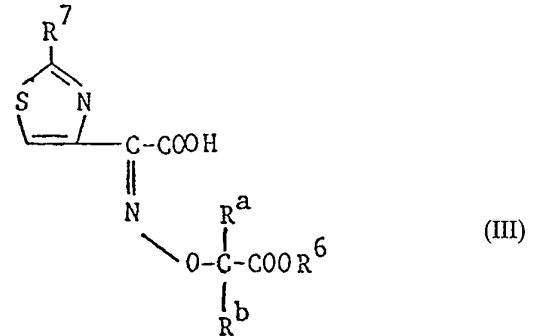
9. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclobut-1-oxymino)-acetamido]-3-(4-carbamoyl-1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat und dessen nicht-toxische Salze als Verbindungen gemäss Anspruch 1.

10. 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

2

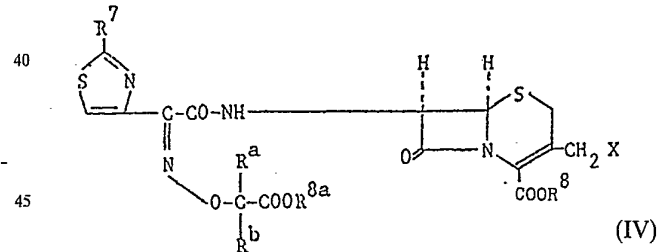


worin R^4 Wasserstoff oder eine 3- oder 4-Carbamoylgruppe darstellt, oder ein Salz oder N-Silylderivat derselben oder eine entsprechende Verbindung mit einer Gruppe der Formel $-COOR^5$ in der 4-Stellung, worin R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylblockierungsgruppe ist, und einem assoziierten Anion A^\ominus mit einer Säure der Formel

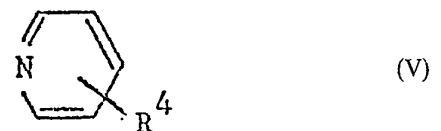


worin R^a und R^b wie in Anspruch 1 definiert sind, R^6 eine Carboxylblockierungsgruppe bedeutet und R^7 eine Amino- oder geschützte Aminogruppe darstellt, oder mit einem dieser entsprechenden Acylierungsmittel acyliert, jegliche Carboxylblockierungsgruppe und/oder Aminoschutzgruppe abspaltet und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein nicht-toxisches Salz überführt.

11. 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



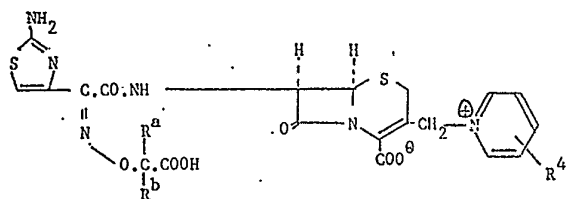
worin R^a , R^b und R^7 die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, R^8 und R^{8a} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Carboxylblockierungsgruppe bedeuten und X ein austauschbarer Rest eines Nucleophils darstellt, oder ein Salz hiervon mit einer Pyridinverbindung der Formel



worin R^4 wie vorstehend definiert ist, umgesetzt, jegliche Carboxylblockierungsgruppe und/oder Aminoschutzgruppe abspaltet und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein nicht-toxisches Salz überführt.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung für die Human- oder Veterinärmedizin, umfassend eine antibiotische Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9, zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Exzipienten.

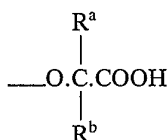
Die Erfindung betrifft Cephalosporinantibiotika der allgemeinen Formel



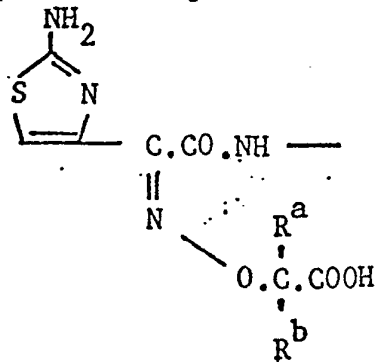
worin R^a und R^b , die gleich oder verschieden sind, jeweils eine C_{1-4} -Alkylgruppe, vorzugsweise eine geradkettige Alkylgruppe, d. h. eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- oder n-Butylgruppe und insbesondere eine Methyl- oder Äthylgruppe, bedeuten oder R^a und R^b zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine C_{3-7} -Cycloalkylidengruppe, vorzugsweise eine C_{3-5} -Cycloalkylidengruppe bilden, und R^4 Wasserstoff oder eine 3- oder 4-Carbamoylgruppe bedeutet, mit der Massgabe, dass R^a und R^b nicht beide die Methylgruppe bedeuten, wenn R^4 ein Wasserstoffatom bedeutet, und ihre nicht-toxischen Salze und nicht-toxischen, metabolisch labilen Ester.

Die vom Schutzzumfang ausgeschlossene Verbindung bildet den Gegenstand des Schweizer Patents 646178.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind Synisomere. Die syn-isomere Form wird durch die Konfiguration der Gruppe



im Hinblick auf die Carboxamidogruppe definiert. Vorliegend ist die Synkonfiguration strukturell gekennzeichnet als



Es versteht sich, dass, da die erfindungsgemässen Verbindungen geometrische Isomere sind, eine Beimischung der entsprechenden Antiisomeren auftreten kann.

Die Erfindung umfasst auch die Solvate, insbesondere die Hydrate, der Verbindungen der Formel (I). Sie umfasst in ihrem Bereich auch Salze von Estern der Verbindungen der Formel (I).

Die erfindungsgemässen Verbindungen können in tautomeren Formen vorliegen (z. B. im Hinblick auf die 2-Aminothiazolylgruppe) und es versteht sich, dass derartige tautomere Formen, z. B. die 2-Iminothiazolinylnform, in den Bereich der Erfindung fallen. Überdies können die Verbindungen der vorstehenden Formel (I) auch in alternativen zwitterionischen Formen vorliegen, beispielsweise, wenn die 4-Carboxylgruppe protoniert ist und die Carboxylgruppe in der 7-Seitenkette deprotoniert ist, wobei diese alternativen Formen in den Bereich der Erfindung fallen.

Verständlicherweise umfasst, wenn R^a und R^b in der vorstehenden Formel verschiedene C_{1-4} -Alkylgruppen darstellen, das Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Asymmetriezentrum. Derartige Verbindungen sind Diastereomere, und die

Erfindung umfasst individuelle Diastereomere dieser Verbindungen sowie Mischungen derselben.

Die erfindungsgemässen Verbindungen zeigen hinsichtlich ihrer antibiotischen Aktivität ein breites Wirkungsspektrum. Gegenüber gram-negativen Organismen ist die Aktivität ungewöhnlich hoch. Diese hohe Aktivität erstreckt sich auf zahlreiche β -Lactamase bildende, gram-negative Stämme. Die Verbindungen besitzen auch eine hohe Stabilität gegenüber β -Lactamasen, die von einem Bereich gram-negativer Organismen gebildet werden.

Es erwies sich, dass die erfindungsgemässen Verbindungen eine ungewöhnlich hohe Aktivität gegenüber Stämmen von Pseudomonasorganismen besitzen, z. B. Stämme von Pseudomonas aeruginosa sowie eine hohe Aktivität gegenüber zahlreichen Gliedern der Enterobacteriaceae (z. B. Stämme von Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhimurium, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, Providence species, Proteus mirabilis und insbesondere indolpositive Proteusorganismen, wie Proteus vulgaris und Proteus morganii) und Stämmen von Haemophilus influenzae.

Die antibiotischen Eigenschaften der erfindungsgemässen Verbindungen erweisen sich beim Vergleich mit denjenigen der Aminoglykoside, wie Amikacin oder Gentamicin, als sehr günstig. Dies betrifft insbesondere ihre Aktivität gegenüber Stämmen von zahlreichen Pseudomonasorganismen, die gegenüber dem grössten Teil der bestehenden, im Handel erhältlichen antibiotischen Verbindungen nicht empfindlich sind. Im Gegensatz zu den Aminoglykosiden zeigen die Cephalosporinantibiotika normalerweise bei Menschen eine niedrige Toxizität. Die Verwendung von Aminoglykosiden bei der Humantherapie neigt dazu, durch die hohe Toxizität dieser Antibiotika eingeschränkt oder schwierig zu werden. Die Cephalosporinantibiotika der Erfindung besitzen somit potentiell grosse Vorteile gegenüber den Aminoglykosiden.

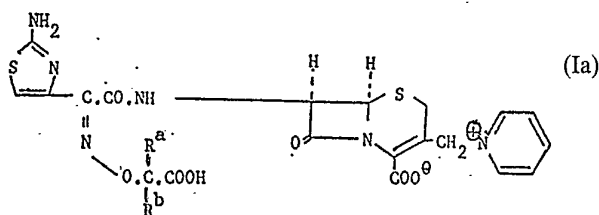
Nicht-toxische Salze, die durch Reaktion von entweder einer oder beiden der Carboxylgruppen, die in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorliegen, gebildet werden, umfassen Salze anorganischer Basen, wie Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalimetallsalze (z. B. Calciumsalze); Salze von Aminosäuren (z. B. Lysin- oder Argininsalze); Salze organischer Basen (z. B. Procain-, Phenyläthylbenzylamin-, Dibenzyläthylendiamin-, Äthanolamin-, Diäthanolamin- und N-Methylglucosaminsalze). Andere nicht-toxische Salze umfassen Säureadditionssalze, die z. B. mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Ameisensäure und Trifluoressigsäure gebildet werden. Die Salze können auch in Form von Resinaten vorliegen, die z. B. mit einem Polystyrolharz oder quervernetztem Polystyrol-Divinylbenzol-Copolymerenharz, enthaltend Amino- oder quaternäre Aminogruppen oder Sulfonsäuregruppen, oder mit einem Carboxylgruppen enthaltenden Harz, z. B. einem Polyacrylsäureharz, gebildet werden. Lösliche Salze von Basen (z. B. Alkalimetallsalze wie das Natriumsalz) der Verbindungen der Formel (I) können bei therapeutischen Anwendungen aufgrund der raschen Verteilung derartiger 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 von Depotpräparaten, erwünscht, so können derartige Salze in herkömmlicher Weise, beispielsweise mit geeigneten organischen Aminen, hergestellt werden.

Diese und andere Salze sowie 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 dem nachstehend beschriebenen Verfahren, verwendet werden.

Nicht-toxische, metabolisch labile Ester, die durch Veresterung entweder einer oder beider Carboxylgruppen in der Stamm-

Verbindung der Formel (I) gebildet werden können, umfassen Acyloxyalkylester, z. B. Niedrigalkanoyloxymethyl- oder -äthylester, wie Acetoxymethyl- oder -äthyl- oder Pivaloyloxymethylester. Zusätzlich zu den obigen Estern umfasst die Erfindung Verbindungen der Formel (I) in Form anderer physiologisch annehmbarer Äquivalente, z. B. physiologisch annehmbarer Verbindungen, die wie die metabolisch labilen Ester in vivo in die antibiotische Stammverbindung der Formel (I) übergeführt werden.

Eine aufgrund ihrer hohen antibiotischen Aktivität bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen sind jene der vorstehenden Formel (I), worin R^a Wasserstoff bedeutet, d. h. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R^a und R^b die vorstehenden Bedeutungen besitzen sowie ihre nicht-toxischen Salze und nicht-toxischen, metabolisch labilen Ester.

Die Verbindungen der Formel (Ia) besitzen in einem herausragenden Ausmass die allgemeinen antibiotischen Eigenschaften, die vorstehend für die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) angegeben wurden. Man kann jedoch ihre ausgezeichnete Aktivität gegenüber Stämmen von Pseudomonasorganismen hervorheben. Die Verbindungen besitzen ausgezeichnete antibakterielle Eigenschaften, die durch das menschliche Serum nicht beeinträchtigt werden und überdies ist die Wirkung verstärkter Inocula gegenüber der Verbindung niedrig. Die Verbindungen sind bei Konzentrationen nahe der minimalen inhibierenden Konzentration rasch bakterizid. Sie werden schnell in den Körpern kleiner Nagetiere verteilt, was nach der subkutanen Injektion verwertbare therapeutische Spiegel ergibt. Bei Primaten ergeben sie hohe und langanhaltende Serumspiegel nach der intramuskulären Injektion. Die Serumhalbwertszeit bei Primaten deutet auf die Wahrscheinlichkeit einer vergleichsweise langen Halbwertszeit beim Menschen, mit der Möglichkeit, dass weniger häufige Dosierungen für weniger ernsthafte Infektionen erforderlich sind, hin. Experimentelle Infektionen bei der Maus mit gram-negativen Bakterien wurden erfolgreich unter Verwendung der Verbindungen behandelt, und insbesondere wurde ein ausgezeichneter Schutz gegenüber Stämmen von Pseudomonas aeruginosa erzielt, ein Organismus, der normalerweise gegenüber einer Behandlung mit Cephalosporinantibiotika nicht empfindlich ist. Dieser Schutz war vergleichbar mit der Behandlung mit einem Aminoglykosid, wie Amikacin. Akute Toxizitätstests mit der Verbindung bei der Maus ergaben LD₅₀-Werte von höher als 1,0 g/kg. Es wurde bei Ratten bei Dosen von 2,0 g/kg keine Nephrotoxizität beobachtet.

Ein besonderes Beispiel der Verbindung der Formel (I) ist das (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclobut-1-oxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat zusammen mit dessen nicht-toxischen Salzen und nicht-toxischen, metabolisch labilen Estern.

Andere Beispiele von bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen die folgenden Verbindungen der Formel (I) und deren nicht-toxische Salze und nicht-toxischen, metabolisch labilen Ester, nämlich:

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acetamido]-3-(4-carbamoyl-1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat;

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycycloprop-1-oxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat;

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclopent-1-yloxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat und

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclobut-1-oxyimino)-acetamido]-3-(4-carbamoyl-1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat.

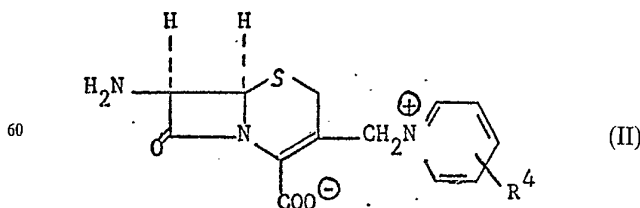
Andere erfindungsgemäße Verbindungen umfassen beispielsweise diejenigen, worin die Gruppen R^a, R^b und R⁴ in der Formel (I) wie folgt sind:

	R ^a	R ^b	R ⁴
15			
a)	Alkylgruppen		
	-CH ₃	-C ₂ H ₅	H
	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H
20	-CH ₃	-CH ₃	3-CONH ₂
	-CH ₃	-C ₂ H ₅	3-CONH ₂
	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	3-CONH ₂
25	-CH ₃	-C ₂ H ₅	4-CONH ₂
	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	4-CONH ₂

	R ^a -C-R ^b	R ⁴
30		
b)	Cycloalkylidengruppen	
35	Cyclobutyliden	3-CONH ₂
	Cyclopentyliden	3-CONH ₂
	Cyclopentyliden	4-CONH ₂
	Cyclohexyliden	H
40	Cyclohexyliden	3-CONH ₂
	Cyclohexyliden	4-CONH ₂
	Cyclopropyliden	3-CONH ₂
	Cyclopropyliden	4-CONH ₂

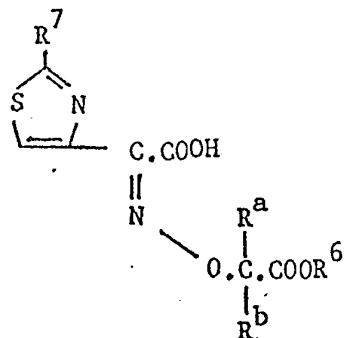
Die Verbindungen der Formel (I) können zur Behandlung zahlreicher Krankheiten verwendet werden, die durch pathogene Bakterien bei Mensch und Tier hervorgerufen werden, wie Infektionen des Atmungssystems und Infektionen des Harnsystems.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung einer antibiotischen Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie vorstehend definiert oder eines nicht-toxischen Salzes derselben, umfasst (A) die Acylierung einer Verbindung der Formel



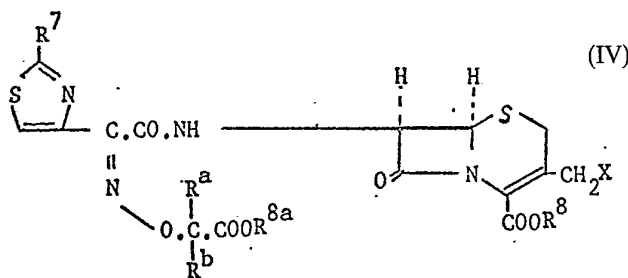
worin R⁴ wie vorstehend definiert ist, oder eines Salzes, z. B. eines Säureadditionssalzes (gebildet mit beispielsweise einer Mineralsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, oder einer organischen Säure, wie Methansulfonsäure oder Toluol-p-

sulfonsäure), oder eines N-Silylderivats derselben oder einer entsprechenden Verbindung mit einer Gruppe der Formel $-\text{COOR}^5$ in der 4-Stellung, worin R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylblockierungsgruppe, z. B. den Rest eines esterbildenden Phenols, Silanols oder Stannanols bedeutet (wobei dieser Alkohol, dieses Phenol, Silanol oder Stannanol vorzugsweise 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthält), und einem assoziierten Anion A^\ominus , wie ein Halogenid-, z. B. Chlorid- oder Bromid-, oder Trifluoracetatanion, mit einer Säure der Formel



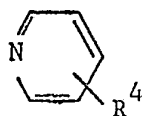
(III)

worin R^a und R^b die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, R^6 eine Carboxylblockierungsgruppe, z. B. wie für R^5 beschrieben bedeutet und R^7 eine Amino- oder geschützte Aminogruppe ist, oder mit einem dieser entsprechenden Acylierungsmittel; oder (B) die Umsetzung einer Verbindung der Formel



(IV)

worin R^a , R^b und R^7 die vorstehend definierten Bedeutungen besitzen, R^8 und R^{8a} unabhängig Wasserstoff oder eine Carboxylblockierungsgruppe bedeuten und X einen austauschbaren Rest eines Nucleophils, z. B. eine Acetoxy- oder Dichloracetoxygruppe oder ein Halogenatom, wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet, oder eines Salzes hiervon mit einer Pyridinverbindung der Formel



(V)

worin R^4 wie vorstehend definiert ist, worauf in beiden Fällen (A) und (B) allenfalls vorhandene Carboxylblockierungsgruppen und/oder Aminoschutzgruppen abgespalten werden. Gewünschtenfalls kann die erhaltene Verbindung durch entsprechende Umwandlung einer Carboxylgruppe in ein nicht-toxisches Salz oder einen nicht-toxischen, metabolisch labilen Ester übergeführt werden.

Ein Ausgangsmaterial der Formel II, das sich als besonders geeignet für die Verwendung bei dem Verfahren (A) erwies, ist aufgrund der grossen Reinheit, mit der es hergestellt werden kann, das N-(7-Aminoceph-3-em-3-ylmethyl)-pyridinium-4-carboxylat-dihydrochlorid.

Acylierungsmittel, die bei der Herstellung von Verbindungen der Formel (I) verwendbar sind, 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.

Acylierungen, die Säurehalogenide verwenden, können in wässrigen oder nicht-wässrigen Reaktionsmedien, geeigneterweise bei Temperaturen von -50 bis $+50^\circ\text{C}$, vorzugsweise -20 bis $+30^\circ\text{C}$, erforderlichenfalls in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels, 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 säurebindende Mittel umfassen tertiäre Amine (z. B. Triäthylamin oder Dimethylanilin), anorganische Basen (z. B. Calciumcarbonat oder Natriumbicarbonat) und Oxirane, wie niedrige 1,2-Alkylenoxyde (z. B. Äthylenoxid oder Propylenoxid), die bei der Acylierungsreaktion freigesetzten Halogenwasserstoff binden.

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

Die Acylierung kann auch mit anderen amidbildenden Derivaten von Säuren der Formel (III), wie z. B. einem aktivierten Ester, einem symmetrischen Anhydrid oder einem gemischten Anhydrid (z. B. gebildet mit Pivalinsäure oder mit einem Haloformiat, wie einem Niedrigalkylhaloformiat) durchgeführt werden. Gemischte Anhydride können auch mit Phosphorsäuren (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 gebildet werden, beispielsweise unter Verwendung von 1-Hydroxybenzotriazol, in Anwesenheit eines Kondensationsmittels wie vorstehend angegeben. Alternativ kann der aktivierte Ester im vornhinein gebildet werden.

Die die freien Säuren oder deren vorstehend genannte amidbildende Derivate umfassenden Acylierungsreaktionen werden gewünschterweise in einem wasserfreien Reaktionsmedium, z. B. Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Acetonitril, durchgeführt.

Gewünschtenfalls können die obigen 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 z. B. in geeigneter Weise Säurechloride in Form ihrer Hydrochloridsalze und Säurebromide in Form ihrer Hydrobromidsalze verwendet werden.

Die Pyridinverbindung der Formel (V) kann als Nucleophiles wirken, um zahlreiche Substituenten X aus dem Cephalosporin der Formel (IV) auszutauschen. Bis zu einem gewissen Ausmass hängt die Leichtigkeit des Austausches mit dem pK_a der Säure HX , von der sich der Substituent ableitet, zusammen. So neigen Atome oder Gruppen X , die sich von starken Säuren ableiten, im allgemeinen dazu, leichter ausgetauscht zu werden als Atome oder Gruppen, die sich von schwächeren Säuren ableiten. Die Leichtigkeit des Austausches hängt auch bis zu einem gewissen Ausmass mit dem exakten Charakter des Substituenten R^4 in der Verbindung der Formel (V) zusammen.

Der Austausch von X durch die Pyridinverbindung der Formel (V) kann geeigneterweise durchgeführt werden, indem man die Reaktanten in Lösung oder Suspension hält. Die Reaktion wird

vorteilhafterweise unter Verwendung von 1 bis 10 Mol der Pyridinverbindung durchgeführt.

Die nucleophilen Austauschreaktionen können geeigneterweise an derartigen Verbindungen der Formel (IV) durchgeführt werden, bei denen der Substituent X ein Halogenatom oder eine Acyloxygruppe, wie z. B. vorstehend erörtert, ist.

Acyloxygruppen

Verbindungen der Formel (IV), worin X eine Acetoxygruppe darstellt, sind geeignete Ausgangsmaterialien für die Verwendung bei der nucleophilen Austauschreaktion mit der Pyridinverbindung der Formel (V). Alternative Ausgangsmaterialien in dieser Klasse umfassen Verbindungen der Formel (IV), worin X den Rest einer substituierten Essigsäure, z. B. Chloressigsäure, Dichloressigsäure und Trifluoressigsäure, darstellt.

Die Austauschreaktionen an Verbindungen (IV), die X-Substituenten dieser Klasse besitzen, insbesondere in dem Fall, bei dem X eine Acetoxygruppe darstellt, können durch die Anwesenheit von Jodid oder Thiocyanationen in dem Reaktionsmedium erleichtert werden. Reaktionen dieses Typs werden eingehender in den GB-PS 1132621 und 1171603 beschrieben.

Der Substituent X kann sich auch von Ameisensäure einer Haloameisensäure, wie Chlorameisensäure, oder einer Carbonsäure ableiten.

Wird eine Verbindung der Formel (IV) verwendet, worin X eine Acetoxygruppe oder substituierte Acetoxygruppe darstellt, so ist es im allgemeinen erwünscht, dass die Gruppe R⁸ in der Formel (IV) ein Wasserstoffatom ist und dass B > S darstellen sollte. In diesem Fall wird die Reaktion vorteilhafterweise in einem wässrigen Medium, vorzugsweise bei einem pH von 5 bis 8, insbesondere 5,5 bis 7, durchgeführt.

Das oben beschriebene Verfahren unter Verwendung von Verbindungen der Formel (IV), worin X den Rest einer substituierten Essigsäure darstellt, kann wie in der GB-PS 1241657 beschrieben, durchgeführt werden.

Werden Verbindungen der Formel (IV) verwendet, worin X eine Acetoxygruppe darstellt, so wird die Reaktion geeigneterweise bei einer Temperatur von 30 bis 110°C, vorzugsweise 50 bis 80°C, durchgeführt.

Halogene

Verbindungen der Formel (IV), worin X ein Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellt, können auch geeigneterweise als Ausgangsmaterialien bei der nucleophilen Austauschreaktion mit der Pyridinverbindung der Formel (V) verwendet werden. Bei Verwendung von Verbindungen der Formel (IV) in dieser Klasse kann B > S → O darstellen und R⁸ kann eine Carboxylblockierungsgruppe sein. Die Reaktion wird zweckmässig in einem nicht-wässrigen Medium durchgeführt, das vorzugsweise ein oder mehrere organische Lösungsmittel, vorteilhafterweise polarer Natur, umfasst, wie Äther, z. B. Dioxan oder Tetrahydrofuran, Ester, z. B. Äthylacetat, Amide, z. B. Formamid und N,N-Dimethylformamid, und Ketone, z. B. Aceton. In bestimmten Fällen kann die Pyridinverbindung selbst das Lösungsmittel sein. Andere geeignete organische Lösungsmittel werden eingehender in der GB-PS 1326531 beschrieben. Das Reaktionsmedium sollte weder extrem sauer noch extrem basisch sein. Im Fall von Reaktionen, die an Verbindungen der Formel (IV) durchgeführt werden, worin R⁸ und R^{8a} Carboxylblockierungsgruppen sind, wird das 3-Pyridiniummethylprodukt in Form des entsprechenden Halogenidsalzes gebildet, das gewünschtenfalls ein oder mehreren Ionenaustauschreaktionen unterzogen werden kann, um ein Salz mit dem gewünschten Anion zu erhalten.

Bei Verwendung von Verbindungen der Formel (IV), worin X ein Halogenatom bedeutet, wie vorstehend beschrieben, wird die Reaktion zweckmässig bei einer Temperatur von -10 bis +50°C, vorzugsweise +10 bis +30°C durchgeführt.

Das Reaktionsprodukt kann aus der Reaktionsmischung, das z. B. unverändertes Cephalosporinausgangsmaterial 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 makroretikulärer Harze abgetrennt werden.

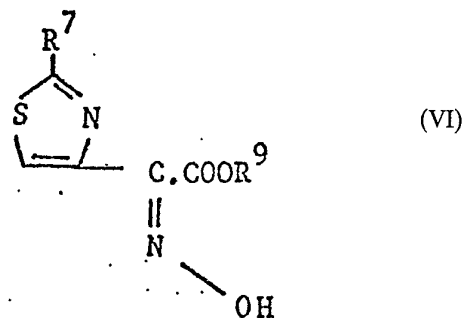
Metabolisch labile Ester der Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz oder ein geschütztes Derivat derselben mit einem geeigneten Veresterungsmittel, wie einem Acyloxyalkylhalogenid (z. B. -jodid), zweckmässigerweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Aceton, umsetzt, woran sich erforderlichenfalls eine Entfernung etwaiger Schutzgruppen anschliesst.

Die Salze der Verbindungen der Formel (I) mit Basen können gebildet werden, indem man eine Säure der Formel (I) mit der geeigneten Base umsetzt. So können z. B. Natrium- oder Kaliumsalze hergestellt werden, indem man das entsprechende 2-Äthylhexanoat- oder Hydrogencarbonatsalz verwendet. Säureadditionssalze können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein metabolisch labiles Esterderivat derselben mit der geeigneten Säure umsetzt.

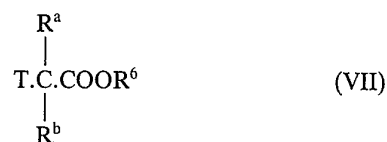
Wird eine Verbindung der Formel (I) in Form einer Mischung von Isomeren erhalten, so kann das Synisomere z. B. nach herkömmlichen Methoden, wie die Kristallisation oder die Chromatographie, erhalten werden.

Bei der Verwendung als Ausgangsmaterialien zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss der Erfindung werden vorzugsweise Verbindungen der allgemeinen Formel (III) und deren entsprechende Halogenide und Anhydride in der synisomeren Form oder in Form von Mischungen der Synisomeren und der entsprechenden Antiisomeren, die zumindest 90% des Synisomeren 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



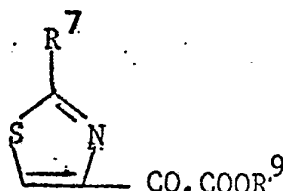
(worin R⁷ wie vorstehend definiert ist und R⁹ eine Carboxylblockierungsgruppe bedeutet) durch Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



(worin R^a und R^b und R⁶ wie vorstehend definiert sind und T Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, bedeutet; Sulfat; oder Sulfonat, wie Tosylat) hergestellt werden, woran sich eine Entfernung der Carboxylblockierungsgruppe R⁹ anschliesst. Die Trennung von Isomeren kann entweder vor oder nach einer derartigen Verätherung erfolgen. Die Verätherungsreaktion wird im allgemeinen in Anwesenheit einer Base, z. B. Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid, durchgeführt und wird vorzugsweise

in einem organischen Lösungsmittel, wie 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 Oxyiminogruppe im wesentlichen durch die Verätherungsreaktion unverändert. Die Reaktion sollte in Anwesenheit einer Base durchgeführt werden, wenn ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel (VI) verwendet wird. Die Base sollte in ausreichender Menge verwendet werden, um rasch die zur Rede stehende Säure zu neutralisieren.

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



(worin R^7 und R^9 wie vorstehend definiert sind) mit einer Verbindung der Formel



(worin R^a , R^b und R^6 wie vorstehend definiert sind) hergestellt werden, woran sich die Entfernung der Carboxylblockierungsgruppe R^9 und, wenn erforderlich, die Trennung der Syn- und Antiisomeren anschliesst.

Die letztgenannte Reaktion ist insbesondere auf die Herstellung von Säuren der Formel (III) anwendbar, worin R^a und R^b zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Cyclopropylidengruppe bilden. In diesem Fall können die zur Rede stehenden Verbindungen der Formel (IX) in herkömmlicher Weise, beispielsweise mit Hilfe der in der BE-PS 866422 für die Herstellung von t-Butyl-1-amino-oxycyclopropan-carboxylat beschriebenen Methode, hergestellt werden.

Die Säuren der Formel (III) können in die entsprechenden Säurehalogenide und -anhydride und Säureadditionssalze nach herkömmlichen Methoden, wie beispielsweise vorstehend beschrieben, hergestellt werden.

Ist X ein Halogen- (z. B. Chlor-, Brom- oder Jod-) atom in der Formel (IV), können die ceph-3-em-Ausgangsverbindungen in herkömmlicher Weise, z. B. durch Halogenierung eines β -geschützten Amino-3-methyl-ceph-3-em-4-carbonsäureester-1 β -oxyds, Entfernung der β -Schutzgruppe, Acylierung der erhaltenen β -Aminoverbindung zur Bildung der gewünschten β -Acylamidogruppe, z. B. in analoger Weise zu dem vorstehenden Verfahren (A) durchgeführt werden, woran sich die Reduktion der 1 β -Oxydgruppe später in der Abfolge anschliesst. Dies wird in der GB-PS 1326531 beschrieben. Die entsprechenden ceph-2-em-Verbindungen können nach der in der veröffentlichten Niederländischen Patentanmeldung Nr. 6902013 beschriebenen Methode durch Umsetzung einer 3-Methyl-ceph-2-em-Verbindung mit N-Bromsuccinimid hergestellt werden, um die entsprechende 3-Brommethyl-ceph-2-em-Verbindung zu erhalten.

Stellt X in der Formel (IV) eine Acetoxygruppe dar, können die Ausgangsmaterialien z. B. durch Acylierung der 7-Aminocephalosporansäure, z. B. in analoger Weise zu dem vorstehenden Verfahren (A), hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (IV), worin X andere Acyloxygruppen bedeutet, können durch Acylierung der entsprechenden 3-Hydroxymethylverbindungen hergestellt werden, die z. B. durch Hydrolyse der geeigneten 3-Acetoxy-methylverbindungen, beispielsweise wie in

den GB-PS 1474519 und 1531212 beschrieben, hergestellt werden.

Die Ausgangsmaterialien der Formel (II) können auch in herkömmlicher Weise, z. B. durch nucleophilen Austausch der entsprechenden 3-Acetoxy-methylverbindung mit dem geeigneten Nucleophil, wie z. B. in der GB-PS 1028563 beschrieben, hergestellt werden.

Eine weitere Methode zur Herstellung der Ausgangsmaterialien der Formel (II) umfasst die Schutzgruppenabspaltung bei einer entsprechenden geschützten β -Aminoverbindung in herkömmlicher Weise, z. B. unter Verwendung von PCl_5 .

Es dürfte sich verstehen, dass es bei einigen der obigen Umwandlungen erforderlich ist, etwaige empfindliche Gruppen in dem Molekül der zur Rede stehenden Verbindung zu schützen, um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Beispielsweise kann es während irgendeiner 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 andere herkömmliche Methoden zu schützen. Die Schutzgruppe kann hiernach in jeder geeigneten Weise entfernt werden, die keine Spaltung 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.

Bei der Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder bei der Herstellung von erforderlichen Ausgangsmaterialien verwendete Carboxylblockierungsgruppen sind wünschenswerterweise Gruppen, die rasch während einer geeigneten Stufe der Reaktionsfolge, zweckmässigerweise bei der letzten Stufe, abgespalten werden. Es kann jedoch in einigen Fällen zweckmässig sein, nicht-toxische, metabolisch labile Carboxylblockierungsgruppen, wie Acyloxymethyl- oder -äthylgruppen (z. B. Acetoxy-methyl oder -äthyl oder Pivaloxyloxymethyl), 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 repräsentativer blockierter Carboxylgruppen in der GB-PS 1399086 enthalten ist. Bevorzugte blockierte Carboxylgruppen umfassen Arylniedrigalkoxy-carbonylgruppen, wie p-Methoxybenzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl und Diphenylmethoxycarbonyl; Niedrigalkoxy-carbonylgruppen, wie t-Butoxycarbonyl; und Niedrighaloalkoxy-carbonylgruppen, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl. Carboxylblockierungsgruppe(n) können anschliessend nach irgendeiner geeigneten Methode, wie sie in der Literatur beschrieben wird, entfernt werden. So ist z. B. die säure- oder basenkatalysierte Hydrolyse in zahlreichen Fällen ebenso wie die enzymatisch katalysierte Hydrolyse anwendbar.

Die erfindungsgemässen antibiotischen Verbindungen können für die Verabreichung in jeder geeigneten Weise in Analogie zu anderen Antibiotika formuliert werden, und die Erfindung umfasst daher pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine erfindungsgemässe antibiotische Verbindung umfassen, die für die Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin geeignet ist. 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 einer Einheitsdosisform in Ampullen oder in Mehrfachdosenbehältnissen, erforderlichenfalls mit einem zugegebenen Konservierungsmittel, dargeboten werden. Die Zusammensetzungen können auch Formen annehmen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen.

nen in öligen oder wässrigen Trägern, und können Formulierungsmittel, wie Suspensier-, Stabilisierungs- und/oder Dispergiermittel, enthalten. Alternativ kann der wirksame Bestandteil in Pulverform für die Wiederaufbereitung mit einem geeigneten Träger, z. B. sterilem, pyrogenfreiem Wasser, vor der Verwendung vorliegen.

Gewünschtenfalls können derartige Pulverformulierungen eine geeignete, nicht-toxische Base enthalten, um die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs zu verbessern und/oder sicherzustellen, dass bei einer Wiederaufbereitung des Pulvers mit Wasser der pH der erhaltenen wässrigen Formulierung physiologisch annehmbar ist. Alternativ kann die Base in dem Wasser, mit dem das Pulver wiederaufbereitet wird, vorliegen. Die Base kann z. B. 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. die Zitzen in entweder langwirkenden oder rasch freigebenden Basen formuliert werden.

Die Zusammensetzungen können 0,1 % und mehr, z. B. 0,1 bis 99 %, aktives Material in Abhängigkeit der Verabreichungsmethode enthalten. Umfassen die Zusammensetzungen Einheitsdosierungen, so enthält jede Einheit vorzugsweise 50 bis 1500 mg Wirkstoff. Die Dosis, wie sie zur Behandlung des erwachsenen Menschen verwendet wird, liegt vorzugsweise im Bereich von 500 bis 6000 mg je Tag in Abhängigkeit des Wegs und der Häufigkeit der Verabreichung. Z. B. genügen normalerweise bei der Behandlung des erwachsenen Menschen 1000 bis 3000 mg je Tag bei intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung. Zur Behandlung von Pseudomonasinfektionen 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 Beispiele erläutern die Erfindung. Petroläther bedeutet einen Petroläther mit einem Siedebereich von 40 bis 60°C, sofern nicht anders angegeben.

Protonenmagnetische Resonanzspektren (PMR) wurden bei 100 MHz bestimmt. Die Integrale stimmen mit den Zuordnungen überein, die Kupplungskonstanten, J, werden in Hz angegeben, wobei die Symbole nicht bestimmt sind; s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, m = Multiplett und ABq = AB-Quartett.

Herstellung 1

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

Man gab zu einer gerührten und eisgekühlten Lösung von 292 g Äthylacetoacetat 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 Kühlen ca. 30 min fort, wonach eine Lösung von 160 g Kaliumchlorid in 800 ml Wasser zugegeben wurde. Die erhaltene Mischung wurde 1 h gerührt. Man trennte die niedrigere ölige Phase ab und extrahierte die wässrige Phase mit Diäthyläther. Der Extrakt wurde mit dem Öl vereint, 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 Kaliumhydroxyd getrocknet, wobei man 309 g Äthyl-(Z)-2-(hydroxyimino)-3-oxobutyrat erhielt.

Man behandelte eine gerührte und eisgekühlte Lösung von 150 g Äthyl-(Z)-2-(hydroxyimino)-3-oxobutyrat in 400 ml Methylenchlorid tropfenweise mit 140 g Sulfurylchlorid. Die erhaltene Lösung wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gehalten und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in Diäthyläther gelöst, mit Wasser gewaschen, bis die Waschwässer fast neutral waren, getrocknet und eingedampft. 177 g verbliebenes Öl wurde in 500 ml Äthanol und 77 ml Dimethylanilin gelöst und man gab unter Rühren 42 g Thioharnstoff zu. Nach 2 h wurde das Produkt durch Filtrieren gesammelt, mit Äthanol gewaschen und unter Erzielung von 73 g Titelverbindung getrocknet. F. = 188°C (Zers.).

Herstellung 2

Äthyl-(Z)-2-hydroxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetathydrochlorid

Man gab anteilweise 16,75 g Tritylchlorid im Verlauf von 2 h zu einer gerührten und gekühlten (-30°C) Lösung von 12,91 g Produkt der Herstellung 1 in 28 ml Dimethylformamid, das 8,4 ml Triäthylamin enthielt zu. Man liess sich die Mischung während einer Stunde auf 15°C erwärmen, rührte weitere 2 h und verteilte dann zwischen 500 ml Wasser und 500 ml Äthylacetat. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit zweimal 500 ml Wasser gewaschen und dann mit 500 ml 1n HCl geschüttelt. Man sammelte den Niederschlag, wusch ihn nacheinander mit 100 ml Wasser, 200 ml Äthylacetat, 200 ml Äther und trocknete im Vakuum, um 16,4 g Titelverbindung in Form eines weissen Feststoffs zu erhalten; 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 unter Stickstoff gerührten Lösung von 49,4 g des Produkts der Herstellung 2 in 200 ml Dimethylsulfoxid und rührte die Mischung 6 h bei Raumtemperatur. Die Mischung wurde in 2 l Wasser gegossen, 10 min 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 60–80°C) unter Erzielung von 34 g Titelverbindung umkristallisiert; 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 des Produkts von Herstellung 3 in 20 ml Methanol und gab 3,3 ml 2n Natriumhydroxyd zu. Die Mischung wurde 1,5 h am Rückfluss gekocht und dann eingeengt. 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. Man vereinigte die organischen Lösungen, wusch nacheinander mit Wasser und gesättigter Salzlösung, trocknete und dampfte ein. Der Rückstand wurde aus einer Mischung von Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther umkristallisiert, um 1 g Titelverbindung, F = 152 bis 156°C (Zers.), zu ergeben.

Herstellung 5

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

Man rührte 55,8 g Produkt von Herstellung 2 unter Stickstoff in 400 ml Dimethylsulfoxid mit 31,2 g fein vermahlenem Kalium-

carbonat bei Raumtemperatur. Nach 30 min gab man 29,2 g t-Butyl-1-bromcyclobutancarboxylat zu. Nach 8 h gab man weiteres Kaliumcarbonat (31,2 g) zu. Mehr Kaliumcarbonat (6×16 g Anteile) wurde während der folgenden 3 Tage zugegeben und weitere 3,45 g t-Butyl-1-bromcyclobutancarboxylat 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 zweimal 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, γ_{\max} (CHBr₃) 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 von Herstellung 5 und 1,65 g Kaliumcarbonat in 180 ml Methanol und 20 ml Wasser 9 h am Rückfluss und kühlte die Mischung auf Raumtemperatur ab. Die Mischung wurde eingeeengt 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 ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 243).

Herstellung 7

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

Man fügte eine Lösung von 0,20 g Hydrazinhydrat in 0,4 ml Methanol zu einer Lösung von 0,61 g 1-t-Butoxycarbonylcycloprop-1-oxypthalimid (hergestellt wie in der BE-PS 866422 beschrieben) in 7 ml Methylenchlorid. Die Mischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit 7 ml 5n wässriger Ammoniaklösung behandelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (0,30 g) wurde in einer Mischung von 5 ml Äther und 5 ml Äthylacetat gelöst. Man gab 0,73 g 2-Tritylaminothiazol-4-ylglyoxylsäure (hergestellt wie in der BE-PS 864828 beschrieben) zu. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Der Feststoff wurde mit wenig Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 0,5 g Titelverbindung zu ergeben; $F = 156,8$ bis $157,2^\circ\text{C}$; γ_{\max} (CHBr₃) 2300–3500 (O–H, N–H); 1750 (t-Butylester); 1690 cm⁻¹ (Säure).

Herstellung 8

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-brom-cyclopentancarboxylat in 40 ml Dimethylsulfoxid, das 10 g Kaliumcarbonat enthielt, unter Stickstoff 21 h bei 21°C. Die Mischung wurde in 500 ml Eiswasser gegossen und der graue Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Die Umkristallisation dieses Feststoffs aus 500 ml Methanol ergab 11,7 g Titelverbindung; $F = 179$ – 180°C . γ_{\max} (CHBr₃) 3410 (NH), 1735 (Ester), 1275 (Ester) und 755 cm⁻¹ (Phenyl).

Herstellung 9

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

Man kochte 625 mg Produkt von Herstellung 8 mit 0,5 ml 2n Natriumhydroxydlösung und 1 ml Wasser in 12 ml Methanol 7 h. Man liess die Mischung über Nacht abkühlen. Nach Verdünnen mit Wasser wurde Orthophosphorsäure zugegeben, um den pH der Lösung auf 2 einzustellen. Der Niederschlag wurde mit Äther extrahiert und die vereinigten Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft, um 493 mg gummiartige Substanz zu ergeben. Die Umkristallisation aus Diisopropyläther ergab 356 mg Titelverbindung, $F = 171$ bis 173°C , γ_{\max} (CHBr₃) 2500–3500 (OH und NH), 1755 (Ester), 1692 (Säure) und 755 und 770 cm⁻¹ (Phenyl).

Herstellung 10

(6R,7R)-7-Amino-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-dihydrochlorid

Man behandelte eine gerührte Suspension von 4,15 g (6R,7R)-7-(2-Thienylacetamido)-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat in 30 ml Methylenchlorid mit 5,09 ml N,N-Dimethylanilin und 2,52 ml Chlortrimethylsilan. Diese Mischung wurde 1 h bei 30 bis 35°C gerührt und dann auf -28°C abgekühlt und mit 4,16 g Phosphorpentachlorid behandelt, bei -25 bis -30°C eine weitere h gerührt und dann in eine gerührte gekühlte (-20°C) Lösung von 8,1 ml Butan-1,3-diol und 20 ml Methylenchlorid gegossen. Man liess die Lösung im Verlauf von 30 min 0°C erreichen und filtrierte den ausgefallenen Feststoff (A) ab, wusch mit Methylenchlorid und trocknete im Vakuum. Man löste ihn in 17,5 ml Methanol, rührte und verdünnte mit 87,5 ml Methylenchlorid, filtrierte den ausgefallenen Feststoff ab, wusch mit Methylenchlorid und trocknete im Vakuum, um 3,2 g Titelverbindung als weissen Feststoff zu erhalten. λ_{\max} (pH 6 Puffer) 258 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 318); die τ (D₂O)-Werte umfassen 0,95, 1,32 und 1,84 (Pyridinium-Protonen), 4,10 bis 4,46 (ABq, J 16 Hz, 3-CH₂), 4,56 (d, J 5 Hz 7-H), 4,70 (d, J 5 Hz, 6-H), 6,14 bis 6,50 (Abq, J 17 Hz, C₂-H).

Beispiel 1

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

Man kühlte eine gerührte Lösung von 572 mg Produkt der Herstellung 4 und 328 mg t-Butyl-(6R,7R)-3-acetoxymethyl-7-amino-ceph-3-em-4-carboxylat in 10 ml Dimethylformamid auf 0°C und fügte 150 mg 1-Hydroxybenzotriazol und anschliessend 225 mg Dicyclohexylcarbodiimid zu. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 5 h gerührt und über Nacht stehen gelassen. Die Mischung wurde abfiltriert und der weisse Feststoff mit wenig Äther gewaschen. Das Filtrat und die Waschwasser wurden mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt und nacheinander mit Wasser, 2n Salzsäure, Wasser, Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch eine Silicasäule mit Äther eluiert. Das das Produkt enthaltende Eluat wurde gesammelt und eingeeengt, um 533 mg Titelverbindung zu ergeben. Ein Teil wurde aus Diisopropyläther umkristallisiert. $F = 103$ bis 113°C (Zers.); $[\alpha]_D^{20} + 8,5^\circ$ ($c = 1,0$, DMSO).

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

Man gab 18 ml Trifluoressigsäure zu einer Lösung von 2,4 g Produkt der Stufe a) in 18 ml Anisol bei 0°C. Die Mischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Der pH der wässrigen Lösung wurde auf 6 eingestellt und die Lösung mit Äthylacetat

gewaschen. Die wässrige Phase wurde unter Äthylacetat auf pH 1,5 angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml warmer 50%iger wässriger Ameisensäure gelöst und 2 h stehengelassen. Die Mischung wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand wurde in 50 ml Wasser aufgenommen, erneut filtriert und lyophilisiert, um 920 mg Titelverbindung zu ergeben. λ_{\max} (pH 6 Puffer) 236 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 250), λ_{inf} 255 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 235), 296 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 103); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 20,0^\circ$ ($c = 1,0$, DMSO).

c) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(4-carbamoyl-1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-mononatriumsalz

Man gab 0,56 g Isonicotinamid zu einer gerührten Lösung von 0,59 g Produkt von Beispiel 1b) in 0,7 ml Wasser, das ausreichend Natriumbicarbonat enthielt, um einen End-pH von 6,5 zu ergeben. Man gab 2,1 g Natriumjodid zu und rührte die Mischung 1 h bei 80°C. Man fügte Natriumbicarbonat in Abständen zu, um einen pH im Bereich von 5,5 bis 6,5 aufrechtzuerhalten. Das Produkt wurde im wesentlichen wie in Beispiel 1c) beschrieben isoliert, um 0,09 g Titelverbindung zu ergeben. λ_{\max} (pH 6 Puffer) 257,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 125); die τ (D₂O)-Werte umfassen 0,92, 1,70 (4H; Pyridinium-Protonen); 3,10 (1H, Aminothiazol-5-H); 4,34, 4,64 (2H; ABq, 3-CH₂-); 8,54 (6H; -CMe₂-).

Beispiel 2

a) t-Butyl-(6R,7R)-3-acetoxymethyl-7-[(Z)-2-(1-t-butoxycarbonylcyclobut-1-oxymino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Man kühlte eine gerührte Lösung von 24,2 g Produkt von Herstellung 6 und 13,6 g t-Butyl-(6R,7R)-3-acetoxymethyl-7-amino-ceph-3-em-4-carboxylat in 300 ml Dimethylformamid auf 0°C ab, behandelte mit 4,5 g 1-Hydroxybenzotriazolmonohydrat und danach mit 6,4 g Dicyclohexylcarbodiimid und isolierte das Produkt im wesentlichen wie in Beispiel 1a) beschrieben, um 12,8 g Titelverbindung zu erhalten. $F = 113,5$ bis $116,5^\circ\text{C}$ (Zers); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 15,0^\circ$ ($c = 1,0$, DMSO).

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

Man gab 100 ml Trifluoressigsäure zu einer Mischung von 12,5 g Produkt von Stufe a) und 5 ml Anisol bei 0°C. Die Mischung wurde im wesentlichen wie in Beispiel 1b) beschrieben behandelt, um 4 g Titelverbindung zu ergeben. λ_{\max} (pH 6 Puffer) 246 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 264), λ_{inf} 295 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 118); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 27,3^\circ$ ($c = 1,0$, DMSO).

c) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclobut-1-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-mononatriumsalz

Man fügte 4,1 ml Pyridin und 3,75 g Produkt von Stufe b) zu einer gerührten Lösung von 14,6 g Natriumjodid in 4,5 ml Wasser bei 80°C und isolierte das Produkt im wesentlichen wie in Beispiel 1c) beschrieben, um 1,3 g Titelverbindung zu erhalten. λ_{\max} (pH 6 Puffer) 252,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 310), λ_{inf} 291 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 139); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 43,5^\circ$ ($c = 1,0$, DMSO).

Beispiel 3

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclobut-1-oxymino)-acetamido]-3-(4-carbamoyl-1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-mononatriumsalz

Man gab 1,22 g Isonicotinamid zu einer gerührten Lösung von

1,08 g Produkt von Beispiel 2b) in 1,3 ml Wasser, das ausreichend Natriumbicarbonat enthielt, um einen End-pH von 6,5 zu ergeben. Man fügte 4 g Natriumjodid zu und rührte die Mischung 1 h bei 80°C. Man gab Natriumbicarbonat in Abständen zu, um einen pH im Bereich von 6,0 bis 6,5 aufrechtzuerhalten. Das Produkt wurde im wesentlichen wie in Beispiel 1c) beschrieben isoliert, um 0,16 g Titelverbindung zu ergeben. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 18^\circ$ ($c = 1,08$, H₂O); λ_{\max} (pH 6 Puffer) 256 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 298), λ_{inf} 294 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 135).

Beispiel 4

a) t-Butyl-(6R,7R)-3-acetoxymethyl-7-[(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-(1-t-butoxycarbonylcycloprop-1-oxymino)-acetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat

Man gab 0,12 g 1-Hydroxybenzotriazolmonohydrat und 0,16 g Dicyclohexylcarbodiimid zu einer gerührten Lösung von 0,34 g Produkt von Herstellung 7 und 0,25 g t-Butyl-(6R,7R)-3-acetoxymethyl-7-amino-ceph-3-em-4-carboxylat in 6 ml Tetrahydrofuran zu. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Äthylacetat-Petroläther (Siedepunkt 60 bis 80°C) (1:1) gelöst und durch eine Säule von 10 g neutralem Aluminiumoxyd mit dem gleichen Lösungsmittel eluiert. Das Eluat wurde zu 0,44 g Schaum eingengt, der aus 15 ml Diisopropyläther umkristallisiert wurde, um 0,29 g Titelverbindung zu ergeben. $F = 115-119^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c = 1,0$, DMSO) + 13° .

b) (6R,7R)-3-Acetoxymethyl-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycycloprop-1-oxymino)-acetamido]-ceph-3-em-4-carbonsäure-hydrochloridsalz

Man gab 0,6 ml konzentrierte Salzsäure zu einer gerührten Lösung von 1,92 g Produkt der Stufe a) in 7,5 ml Ameisensäure bei 10°C. Die Mischung wurde 1,25 h bei Raumtemperatur gerührt und danach filtriert. Das Filtrat wurde zu 300 ml Diisopropyläther gegeben und die Mischung 1,5 h gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Diisopropyläther und Diäthyläther gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 1,16 g Titelverbindung zu ergeben. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c = 1,0$, DMSO) + 35° ; λ_{\max} (pH 6 Puffer) 239 nm; ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 300).

c) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycycloprop-1-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-natriumsalz

Man erwärmte eine Mischung von 0,56 g Produkt von Stufe b), 0,17 g Natriumbicarbonat und 0,5 ml Wasser auf 50°C. Man gab weitere 0,09 g Natriumbicarbonat und anschließend 0,2 ml Pyridin zu. Die Lösung wurde auf 80°C erwärmt und man gab 2 g Natriumjodid zu. Die Lösung wurde 40 min bei 80°C gerührt, abgekühlt und mit 50 ml Aceton verdünnt. Die Mischung wurde filtriert und der Feststoff mit Aceton und Äther gewaschen, um einen Feststoff zu ergeben. Dieser Feststoff wurde in 20 ml Wasser gelöst und tropfenweise mit 2n Salzsäure angesäuert, bis sich ein Niederschlag bildete, der sich beim Stehenlassen nicht wieder auflöste. Die Mischung wurde mit 5 g neutralem Aluminiumoxyd gerührt und durch eine Schicht von 10 g neutralem Aluminiumoxyd filtriert. Diese Schicht wurde sorgfältig mit Wasser eluiert. Das wässrige Eluat wurde eingengt und der Rückstand mit Aceton behandelt. Der Feststoff wurde filtriert und unter Erzielung von 0,35 g Feststoff getrocknet. 0,30 g dieses Feststoffs wurden in wenig Wasser gelöst und dann durch eine Säule von 50 g Amberlite XAD-2-Harz eluiert, wobei man zuerst Wasser und dann 20% Äthanol in Wasser als Eluierungslösungsmittel verwendete. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingengt und der Rückstand mit Aceton trituriert, um 0,06 g Titelverbindung zu ergeben. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 0° + $1,5^\circ$ ($c = 0,1$, Wasser); λ_{\max} (pH 6 Puffer) 254 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 340); λ_{inf} 296 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 125).

Beispiel 5

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclopent-1-yloxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-dihydrochloridsalz

Man löste 0,46 g Phosphorpentachlorid in 20 ml Methylenchlorid bei Raumtemperatur und kühlte die Lösung auf 10°C ab. Man gab 1,095 g Produkt von Herstellung 9 auf einmal zu. Die Mischung wurde auf -5°C erwärmt und 30 min gerührt.

Die Lösung wurde auf -10°C abgekühlt und man gab 0,61 ml Triäthylamin und danach 6,7 ml Wasser unter kräftigem Rühren derart zu, dass das Wasser nicht froh, obgleich die Temperatur 0°C nicht überschritt. Die Zweiphasenmischung wurde 3 min gerührt und in einen Scheidetrichter übergeführt. Die untere Phase wurde zu einer kräftig gerührten Suspension von 0,76 g Produkt der Herstellung 10a) in 10 ml N,N-Dimethylacetamid und 10 ml Acetonitril, enthaltend 1,4 ml Triäthylamin, gegeben, die zuvor auf -20°C abgekühlt worden waren, und die Zugabe wurde derart durchgeführt, dass die Temperatur -10°C nicht überschritt. Die Mischung wurde 45 min bei -5 bis -10°C gerührt und man liess sie sich dann während 1 h auf 21°C erwärmen. Man gab 0,3 ml Methanol zu und dampfte das Methylenchlorid bei vermindertem Druck und einer Badtemperatur von 30°C ab. Der Rückstand wurde sorgfältig zwischen 30 ml Äthylacetat und 30 ml Wasser verteilt und man gab wenig Natriumchlorid zu. Die organische Schicht wurde mit weiterem Wasser (2×30 ml) gewaschen. Die vereinigten Waschwässer und weiteres zugegebenes Natriumchlorid wurde mit 20 ml Äthylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Eindampfen ergab 1,79 g Schaum, der mit Diisopropyläther trituriert wurde, um 1,35 g Feststoff zu ergeben.

Der überwiegende Teil (1,2 g) dieses Feststoffs wurde in 5 ml Ameisensäure gelöst und man gab unter kräftigem Rühren 0,38 ml konzentrierte Salzsäure zu. Nach 1 h bei 21°C wurde die Suspension abfiltriert und der Rückstand mit wenig Ameisensäure ausgelaugt. Die vereinigten Filtrate wurden durch Eindampfen eingeengt und der Rückstand mit Aceton trituriert, um 374 mg Titelverbindung zu ergeben. $[\alpha]_D + 8,6^\circ$ (c = 1,02, H₂O) λ_{max} (pH 6 Puffer) 255 nm (E_{1cm}^{1%} 289), λ_{infl} 295 (E_{1cm}^{1%} 273), λ_{infl} 280 (E_{1cm}^{1%} 158).

Beispiel 6

a) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Triphenylmethylaminothiazol-4-yl)-2-(1-t-butoxycarbonylcyclobut-1-oxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat

Man löste 1,38 g Phosphorpentachlorid in 60 ml Methylenchlorid. Die Lösung wurde auf -10°C abgekühlt und man gab 3,48 g Produkt von Herstellung 6 auf einmal zu. Man rührte die Lösung 30 min bei -5°C. Man gab 1,8 ml Triäthylamin und danach 20 ml Wasser zu. Man rührte die Mischung 3 min bei 0°C. Die untere Phase wurde dann zu einer bereits gekühlten Mischung von 2,18 g Produkt der Herstellung 10a) in 30 ml Dimethylacetamid und 30 ml Acetonitril mit 4,2 ml Triäthylamin bei -10°C zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 45 min zwischen -5°C und -10°C gekühlt. Die Kühlung wurde dann entfernt und das Reaktionsgemisch 1 weitere h gerührt, in deren Verlauf Raumtemperatur erreicht wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zwischen Äthylacetat und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen und die vereinigten wässrigen Extrakte

mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatextrakte wurden in Anwesenheit von Aktivkohle getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Isopropyläther trituriert, um 3,80 g Titelverbindung zu ergeben. γ_{max} (Nujol) 1780 cm⁻¹ (β-Lactam). τ (CDCl₃)-Werte umfassen 2,74 (s, Triphenylmethyl), 8,66 (s, t-Butyl).

b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclobut-1-oxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-dihydrochlorid

Man rührte 2,57 g Produkt von Stufe a) bei Raumtemperatur in einer Mischung von 15 ml 98%iger Ameisensäure und 0,9 ml konzentrierter Salzsäure während 1 h. Die Mischung wurde dann filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Aceton trituriert, um 1,79 g Titelverbindung zu ergeben.

γ_{max} (Nujol) 1785 cm⁻¹ (β-Lactam).

Die τ -Werte (D₂O + NaHCO₃) umfassen 1,05, 1,42, 1,91 (m, Pyridinium-Protonen), 3,01 (s, Aminothiazolproton), 4,13 (d, J 5 Hz, C₇-Proton), 4,68 (d, J 5 Hz, C-6-Proton) 7,4–8,4 (breites m, Cyclobutylprotonen).

Dimethylacetamid (½ Mol) und Aceton (½ Mol) durch NMR. Wassergehalt 7,4% (Karl-Fischer-Methode).

Chlor, gefunden 9,2% (Cl berechnet für C₂₃H₂₄N₆O₇S₂Cl₂ + ½ Mol Dimethylacetamid + ½ Mol Aceton + 7,4% Wasser: 9,5%.

Pharmazeutische Beispiele

Beispiel A – Trockenes Pulver für die Injektion

Formulierung je Ampulle

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclobut-1-oxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat	500 mg
wasserfreies Natriumcarbonat	47 mg

Methode

Man mischte das Cephalosporinantibiotikum mit Natriumcarbonat und füllte in eine Glasampulle ab. Der Ampullenfreiraum wurde mit Stickstoff gespült und es wurde durch Andrücken ein Kombinationsverschluss aufgebracht. Das Produkt wurde für die Verabreichung durch Zugabe von 2 ml Wasser für Injektionen gelöst.

Beispiel B – Injektion für die veterinäre Verwendung

Formulierung

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxycyclobut-1-oxyimino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat	10% Gew./Vol.
Aluminiumdistearat	2% Gew./Vol. ergänzt zu
Äthyloleat	ergänzt zu 100% Gew./Vol.

Methode

Man dispergiert das Aluminiumdistearat in Äthyloleat, erwärmt während 1 h unter Rühren auf 150°C und kühlt auf Raumtemperatur ab. Man gibt aseptisch das sterile, vermahlene Antibiotikum zum Träger zu und verkleinert mit einem Hochgeschwindigkeitsmischer. Man füllt das Produkt aseptisch in Injektionsampullen ab und verschliesst mit Gummiverschlüssen oder -stößeln, die durch Aluminiumverschlusskappen in geeigneter Stellung gehalten werden.