



(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 215 552 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

3(51) C 07 D 501/46

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 258 690 8
(31) P3248281.7(22) 27.12.83
(32) 28.12.82(44) 14.11.84
(33) DE

(71) siehe (73)

(72) Dürckheimer, Walter, Dr.; Lattrell, Rudolf, Dr., DE

(73) Hoechst AG, 6230 Frankfurt (Main), Postfach 800320, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von kristallisierten Cephem-Säureadditionssalzen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von kristallisierten Cephem-Säureadditionssalzen und gegebenenfalls von gegen bakterielle Infektionen wirksamen Präparaten für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Cephemderivaten mit verbesserter Stabilität und erhöhter Wirksamkeit gegen grampositive und gramnegative bakterielle Keime sowie gegen penicillinase- und cephalosporinase-bildende Bakterien. Erfindungsgemäß werden kristallisierte Cephem-Säureadditionssalze der allgemeinen Formel I hergestellt.

Berlin, den 26. 4. 84
AP C 07 D/258 690 8
63 249 12

Verfahren zur Herstellung von kristallisierten Cephem-Säureadditionssalzen

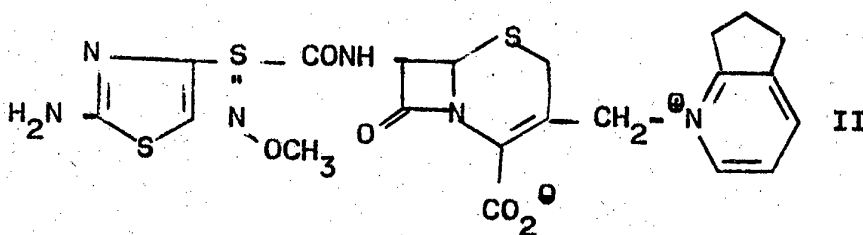
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von kristallisierten Cephem-Säureadditionssalzen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antibakterieller Wirksamkeit.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von mikrobiellen Infektionen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus der DE-OS 3 118 732 ist Betain der allgemeinen Formel II bekannt.



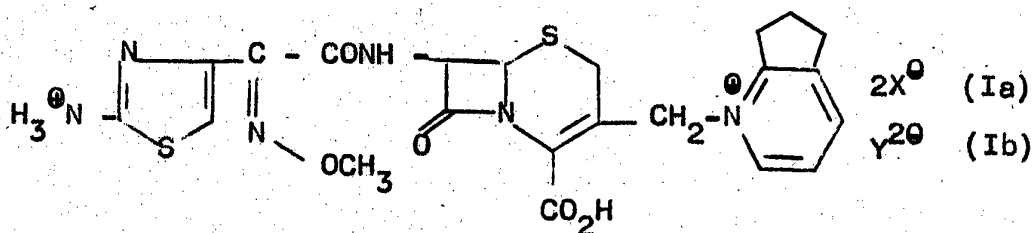
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit antibakterieller Wirksamkeit für die Bekämpfung bakterieller Infektionen, die erhöhte Stabilität aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Cephemderivate mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden kristallisierte Säureadditionssalze eines Antibiotikums der Formel Ia bzw. Ib und dessen Hydrate hergestellt.



In der allgemeinen Formel I bedeuten

X⁻ das Anion einer einbasischen,
Y²⁻ das Anion einer zweibasischen Säure, wobei X und Y ein anorganisches oder organisches Anion sein kann.

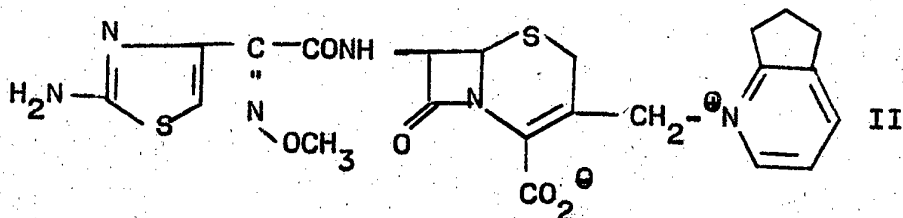
Als anorganisches Anion bedeutet X⁻ bzw. Y²⁻ beispielsweise Cl⁻, Br⁻, J⁻, F⁻, NO₃⁻, ClO₄⁻, SCN⁻, HSO₄⁻, insbesondere physiologisch verträgliche Anionen wie beispielsweise Cl⁻, Br⁻, HSO₄⁻ und SO₄²⁻. Als organisches Anion ist X⁻ das Anion einer aliphatischen Mono-, Di- oder Tricarbonsäure, z. B. CH₃CO₂⁻, CF₃CO₂⁻, CCl₃CO₂⁻, insbesondere das Anion einer physiologisch verträglichen Säure, wie z. B. das Monomaleinatanion HOOCCH = CHCO₂⁻.

Für die parenterale Anwendung besonders geeignet ist das Sulfat, das sich durch eine sehr geringe Tendenz des Einbaus

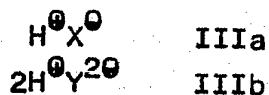
organischer Lösungsmittel in das Kristallgitter auszeichnet. Das Dihydrojodid ist besonders geeignet zur Isolierung des Betains der Formel II aus den Reaktionsansätzen.

Die Verfahren zur Herstellung der Säureadditionssalze der Formeln Ia und Ib sind dadurch gekennzeichnet, daß man

a) ein Cephem-Betain der Formel II

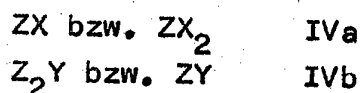


mit einbasischen Säuren der Formel IIIa oder zweibasischen Säuren der Formel IIIb, worin



X und Y die vorstehend genannte Bedeutung besitzen, umgesetzt, oder

b) ein Cephem-Betain der Formel II mit in situ erzeugten Säuren der Formeln IIIa bzw. IIIb umgesetzt, wobei diese Säuren aus den entsprechenden Salzen der Formeln IVa und IVb,



in denen Z ein einwertiges oder zweiwertiges Metallkation, beispielsweise $\text{Na}^{\oplus}$, $\text{K}^{\oplus}$, $\text{Ag}^{\oplus}$, $\text{Mg}^{2\oplus}$ oder ein Ammoniumion bedeutet, durch Zugabe einer starken Säure, wie z. B. die Mineralsäuren HCl , H_2SO_4 , erzeugt werden, oder

c) ein in Wasser lösliches Salz der Formel I, beispielsweise ein Dihydrochlorid oder Sulfat, nach Verfahren a) herstellt und dieses mit Salzen der Formeln IVa bzw. IVb, in denen $X^{\ominus}$ und $Y^{2\ominus}$ das Anion eines in Wasser schwerer löslichen Salzes, beispielsweise $J^{\ominus}$, bedeutet, umsetzt.

Die Herstellung des den erfindungsgemäßen Salzen der allgemeinen Formel I zugrundeliegenden Betains der Formel II wird in der DE-OS 3 118 732 beschrieben.

Nach dem Verfahren a) wird eine Lösung der Verbindung II in Wasser oder in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie z. B. Methanol, Äthanol, Isopropanol, Aceton, Tetrahydrofuran oder Acetonitril, mit einer ein- oder zweibasischen Säure der Formel IIIa oder IIIb versetzt. Die Säuren $H^{\oplus}X^{\ominus}$ und $2H^{\oplus}Y^{2\ominus}$ können in Substanz oder in Lösung, beispielsweise in Wasser oder in mit Wasser mischbaren, vorstehend genannten organischen Lösungsmitteln, oder in Gemischen aus Wasser und diesen Lösungsmitteln zugegeben werden.

Die Bildung der Salze der Formel Ia und Ib wird bei Temperaturen zwischen -20° und $+80^{\circ}C$, vorzugsweise zwischen -5° und $+30^{\circ}C$ vorgenommen. Die Kristallisation der Salze erfolgt spontan beim Stehen, unter Rühren oder nach Animpfen oder durch Ausfällen mit einem Lösungsmittel wie Aceton oder Äthanol.

Die Säure der Formel III muß in mindestens doppelt äquimolarer Menge zugefügt werden, jedoch kann auch ein Überschuß

eingesetzt werden.

Nach Zugabe der Säure III bildet sich zunächst eine Lösung, die filtriert werden kann, wobei es in manchen Fällen von Vorteil sein kann, vor der Filtration mit Aktivkohle zu klären.

Das Verfahren kann auch so durchgeführt werden, daß man die Säure III gelöst vorlegt und die Cephembase II direkt oder in Wasser gelöst, zugebt.

Die Ausgangsverbindung der Formel II kann auch aus einem ihrer Salze durch Behandeln mit einem basischen Ionenaustauscher, z. B. dem Fest austauscher Amberlite IRA 93 oder dem Flüssigaustauscher Amberlite LA-2, in wäßriger Lösung freigesetzt werden und dann wie vorstehend in ein Säureadditionssalz übergeführt werden.

Nach dem Verfahren b) wird zur Lösung der Verbindung II das Salz der Formel IVa oder IVb in mindestens doppelt äquimolarer Menge bis zu einem zehnfachen Überschuß zugegeben und die zugrundeliegende Säure $H^{\oplus}X^{\ominus}$ bzw. $2H^{\oplus}Y^{2\ominus}$ durch Zugabe einer starken Mineralsäure, wie z. B. HCl , H_2SO_4 , in Freiheit gesetzt.

Auf diese Weise lassen sich mit Säuren, beispielsweise aus in situ entstehender HJ oder $HSCN$ die entsprechenden schwer löslichen Salze herstellen.

Nach dem Verfahren c) wird zur Lösung eines Salzes Ia oder

Ib in Wasser ein solches Salz der Formel IVa oder IVb zugeben, deren zugrundeliegendes Anion mit der Verbindung II ein schwerer lösliches Säureadditionssalz bildet, beispielsweise das Dihydrojodid oder Dihydroperchlorat der Verbindung II. Die Reaktionsführung und Kristallisation erfolgt wie bei Verfahren a) beschrieben.

Die nach den vorstehenden Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formeln Ia und Ib werden beispielsweise durch Filtration oder Zentrifugieren isoliert und zweckmäßigerweise mit Hilfe eines wasserentziehenden Mittels, wie z. B. konz. Schwefelsäure oder Phosphorpentoxid, bei Normaldruck oder im Vakuum getrocknet. Hierbei fällt die Verbindung der Formel I in Abhängigkeit von den Trocknungsbedingungen als Hydrat oder wasserfrei an.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen bemerkenswert gute antibakterielle Wirksamkeiten, sowohl gegen grampositive als auch gramnegative bakterielle Keime.

Auch gegen penicillinase- und cephalosporinase-bildende Bakterien sind die Verbindungen der Formel I unerwartet gut wirksam. Da sie zudem günstige toxikologische und pharmakologische Eigenschaften zeigen, stellen sie wertvolle Chemotherapeutika dar.

Die Erfindung betrifft somit auch Arzneipräparate zur Behandlung von mikrobiellen Infektionen, die durch einen Gehalt an einer oder mehreren der erfindungsgemäßen Verbin-

dungen, insbesondere der physiologisch verträglichen Säureadditionssalze charakterisiert sind.

Die erfindungsgemäßen Produkte können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, beispielsweise aus der Reihe der Penicilline, Cephalosporine oder Aminoglykoside zur Anwendung kommen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können subcutan, intramuskulär, intraarteriell oder intravenös verabfolgt werden.

Arzneipräparate, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I als Wirkstoff enthalten, können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der Formel I mit einem oder mehreren pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln, wie z. B. Puffersubstanzen vermischt, und in eine zur parenteralen Applikation geeigneten Zubereitungsform bringt.

Als Verdünnungsmittel seien beispielsweise erwähnt Polyglykole, Äthanol und Wasser. Puffersubstanzen sind beispielsweise organische Verbindungen, wie z. B. N',N'-Dibenzyläthylendiamin, Diäthanolamin, Äthylendiamin, N-Methylglucamin, N-Benzylphenäthylamin, Diäthylamin, Tris (hydroxymethyl)aminomethan, oder anorganische Verbindungen, wie z. B. Phosphatpuffer, Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat. Für die parenterale Applikation kommen vorzugsweise Suspensionen oder Lösungen in Wasser mit oder ohne Puffersubstanzen in Betracht.

Geeignete Dosen der Verbindungen der allgemeinen Formel I liegen bei etwa 0,4 bis 20 g/Tag, vorzugsweise bei 0,5 bis 4 g/Tag für einen Erwachsenen von etwa 60 kg Körpergewicht.

Es können Einzel- oder im allgemeinen Mehrfachdosen verabreicht werden, wobei die Einzeldosis den Wirkstoff in einer Menge von etwa 50 bis 1000 mg vorzugsweise von etwa 100 bis 500 mg enthalten kann.

Es war zu erwarten, daß die Salzbildung auf Grund der einbasischen Funktion des Ausgangsmaterials mit einem Mol Säure erfolgen würde. Es war daher überraschend, daß erfindungsgemäß eine Säureadditionssalzbildung erst mit 2 Molen Säure erfolgt und kristalline Salze mit erhöhter Stabilität entstehen.

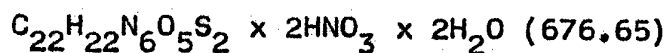
Ausführungsbeispiel

Die folgenden Ausführungsbeispiele für erfindungsgemäß herstellbare Säureadditionsverbindungen der Verbindung II, 1-[[(6R, 7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridiniumhydroxid, inneres Salz, 7²-(Z)-(O-methyloxim), dienen zur weiteren Erläuterung der Erfindung, schränken sie jedoch nicht darauf ein.

Beispiel 1:

Dihydronitrat der Verbindung II (Verfahren 1)

10,3 g (0,02 Mol) der Verbindung II löst man in 80 ml Wasser bei Raumtemperatur und gibt unter Umschütteln auf einmal 100 ml 0,85 n Salpetersäure zu. Die unlöslichen Anteile werden sofort abgesaugt und mit 10 ml 0,85 n Salpetersäure gewaschen. Aus dem Filtrat kristallisiert innerhalb von 15 Minuten das Dihydronitrat aus. Nach 2 Stunden Stehen bei 5 °C wird abgesaugt, mit 20 ml 0,85 n Salpetersäure und dreimal mit je 50 ml Diäthyläther gewaschen. Nach dem Trocknen bei Raumtemperatur im Vakuum über P_2O_5 erhält man 9,8 g (72,5 % d. Th.) farblose Kristalle, Zersetzungspunkt 138 - 140 °C. Durch Einengen der Mutterlauge im Vakuum lassen sich weitere 0,9 g (6,6 %) von Zers. P. 134 °C gewinnen.



Ber. C	39,05	H	4,17	N	16,56	S	9,48	H ₂ O	5,32 %
Gef. C	38,9	H	4,2	N	16,6	S	9,4	H ₂ O	5,3 %

¹H-NMR(CF₃CO₂D): δ = 2,30 - 2,85 (m, 2H, Cyclopenten-H);
 3,15-4,05 (m, 6H, 4-Cyclopenten-H und SCH₂); 4,30 (s, 3H, OCH₃);
 5,20-6,35 (m, 4H, CH₂Py und 2 Lactam-H); 7,65-8,72 (m, 3H, Py);
 9,22 ppm (s, 1H, Thiazol)

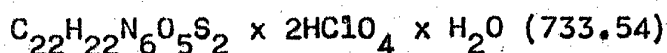
Beispiel 2:

Dihydroperchlorat der Verbindung II (Verfahren 1)

Zur Lösung von 0,51 g (1mmol) der Verbindung II in 5 ml Was-

ser werden 3 ml 1 n HClO_4 zugegeben. Es bildet sich sofort ein Niederschlag, der abgesaugt, fünfmal mit je 1 ml Eiswasser gewaschen und über P_2O_5 im Vakuum getrocknet wird.

Ausbeute: 0.56 g (78.2 % d. Th.) farblose Kristalle, Zers. 177 - 179 °C.



Ber.	C	36.02	H	3.57	Cl	9.66	N	11.46	S	8.74	H_2O	2.45%
Gef.	C	35.9	H	3.7	Cl	9.5	N	11.5	S	8.8	H_2O	1.7 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D})$: δ = 2.25-2.85 (m, 2H, Cyclopenten-H); 3.20-4.06 (m, 6H, 4 Cyclopenten-H und SCH_2); 4.28 (s, 3H, OCH_3); 5.25-6.25 (m, 4H, CH_2Py und 2 Lactam-H); 7.42 (s, 1H, Thiazol); 7.65-8.75 ppm (m, 3H, Py)

Beispiel 3:

Dihydrotetrafluoroborat der Verbindung II (Verfahren 1)

Zur Lösung von 0.51 g (1mmol) der Verbindung II in 4 ml Wasser werden 3 ml 1 n HBF_4 zugegeben. Der gebildete Niederschlag wird nach 3 Stunden bei 0° abgesaugt, viermal mit je 0.5 ml Eiswasser gewaschen und über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 0.43 g (62.3 % d. Th.) farblose Kristalle, Zers. ab 148 °C.



Ber.	C	37.31	H	3.70	F	21.46	N	11.87	S	9.05	H ₂ O	2.45 %
Gef.	C	37.9	H	3.7	F	20.5	N	12.0	S	9.7	H ₂ O	2.8 %

¹H-NMR (CF₃CO₂D) δ = 2.30-2.80 (m, 2H, Cyclopenten-H); 3.15 - 4.03 (m, 6H, 4-Cyclopenten-H- und SCH₂); 4.28 (s, 3H, OCH₃); 5.28-6.25 (m, 4H, CH₂Py und 2 Lactam-H); 7.42 (s, 1H, Thiazol); 7.65 - 8.70 ppm (m, 3H, Py)

Beispiel 4:

Dihydrojodid der Verbindung II (Verfahren 1)

5.15 g (0.01 Mol) der Verbindung II werden in 80 ml Wasser gelöst und 25 ml 1 n wäßrige Jodwasserstoffsäure zugegeben. Nach kurzer Zeit bildet sich ein farbloser Niederschlag. Nach 1 Stunde bei 20° wird abgesaugt und zweimal mit je 20 ml kaltem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über P₂O₅ im Vakuum erhält man

6.4 g (83 % d. Th.) farblose Kristalle, Zers.punkt 182 - 184 °C

C₂₂H₂₂N₆O₅S₂ x 2HJ (770.42)

Ber.	C	34.30	H	3.14	J	32.94	N	10.91	S	8.32 %
Gef.	C	33.3	H	3.7	J	33.5	N	10.5	S	8.3 %

¹H-NMR(CF₃CO₂D): δ = 2.30 - 2.85 (m, 2H, Cyclopenten-H); 3.10-4.05 (m, 6H, 4 Cyclopenten-H und SCH₂); 4.41 (s, 3H, OCH₃); 5.25-6.20 (m, 4H, CH₂Py und 2 Lactam-H); 8.11 (s, 1H, Thiazol);

7.65-8.70ppm (m,3H,Py)

Beispiel 5:

Dihydrojodid der Verbindung II (Verfahren 2)

0.51 g (1 mmol) der Verbindung II und 0.66 g (4 mmol) KJ werden in 10 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird unter Rühren mit 0.5 ml 5 n HCl auf pH 1.0 gestellt, wobei sich ein farbloser Niederschlag abscheidet. Nach 1 Stunde bei 10 °C wird abgesaugt und dreimal mit je 3 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 0.60 g (78 % d. Th.) farblose Kristalle. Die Verbindung ist in allen Eigenschaften mit der vorstehend beschriebenen identisch.

Beispiel 6:

Dihydrojodid der Verbindung II (Verfahren 3)

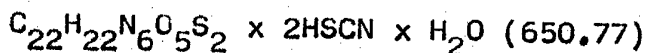
57.5 g (0.091 mol) Sulfat der Verbindung II (Beispiel 8) werden in 1.2 l Wasser gelöst und sodann eine Lösung von 55 g KJ (0.35 mol) in 50 ml Wasser zugegeben. Ungelöste Verunreinigungen werden durch Filtration durch ein Klärschichtfilter (SWK Supra 200, Fa. Seitz, Kreuznach) entfernt. Aus dem klaren Filtrat kristallisiert farbloses Dihydrojodid aus. Nach 1 Stunde im Eisbad wird abgesaugt und durch Waschen mit wenig Eiswasser sulfatfrei gewaschen. Nach dem Trocknen über P_2O_5 im Vakuum erhält man 61,4 g (85.4 % d. Th.). Die Verbindung ist in allen Eigenschaften mit der in Beispiel 4 beschriebenen identisch.

Beispiel 7:

Dihydrothiocyanat der Verbindung II (Verfahren 2)

0.51 g (1 mMol) der Verbindung II und 0.39 g (4mMol) KSCN werden in 10 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 1 ml 1 n HCl werden 0.2 g Tierkohle zugegeben, 5 Minuten gerührt und filtriert. Zum Filtrat werden 2 ml 1 n HCl gegeben, 2 Stunden bei 10 °C gerührt, der Niederschlag abgesaugt und dreimal mit je 2 ml Eiswasser gewaschen.

Nach dem Trocknen über P₂O₅ im Vakuum erhält man 0.46 g (71 % d. Th.) farblose Kristalle, Zers. ab 170 °C.



Ber.	C 44.20	H 4.03	N 17.22	S 19.71	H ₂ O 2.74 %
Gef.	C 43.7	H 4.2	N 16.8	S 19.3	H ₂ O 2.3 %

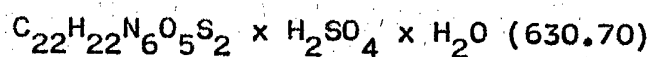
¹H-NMR(CF₃CO₂D): δ = 2.25-3.85(m, 2H, Cyclopenten-H),
3.15-4.03 (m, 6H, 4 Cyclopenten-H und
SCH₂); 4.28 (0.3H, OCH₃); 5.30-6.33 (AB,
2H, CH₂Py); 5.41 (d, 1H, J=5Hz, C-6-H), 6.12
(d, 1H, J=5Hz, C-7-H); 7.42(s, 1H, Thiazol);
7.68 - 8.70 ppm (m, 3H, Py)

Beispiel 8:

Sulfat der Verbindung II (Verfahren 1)

25.7 g (0.05 Mol) der Verbindung II werden in 80 ml Wasser gelöst und unter Rühren bei 5 °C 100 ml 1 n Schwefelsäure und sodann 250 ml Athanol zugetropft. Geringe harzige Ver-

unreinigungen werden gegebenenfalls über ein Klärschichtfilter abgesaugt. Aus dem klaren Filtrat kristallisiert innerhalb von ca. 1 Stunde das Sulfat aus. Nach 3 Stunden wird abgesaugt, mit 40 ml Wasser: Athanol (1:2) sowie zweimal mit je 30 ml Athanol gewaschen. Nach dreitägigem Trocknen über Schwefelsäure bei Normaldruck erhält man 24.6 g (78 % d. Th.) farblose Kristalle, Zers. bei 198 - 202 °C.



Ber.	C	41.90	H	4.16	N	13.33	S	15.25	H ₂ O	2.85 %
Gef.	C	41.9	H	4.2	N	13.4	S	15.0	H ₂ O	2.3 %

¹H-NMR(D₂O): δ = 2.00-2.60 (m, 2H, Cyclopenten-H); 3.00-3.70 (m, 6H, 4 Cyclopenten-H und SCH₂); 4.03 (s, 3H, OCH₃); 5.15-5.93 (m, 4H, CH₂Py und 2 Lactam-H); 7.11 (s, 1H, Thiazol); 7.66-8.62 ppm (m, 3H, Py)

Beispiel 9:

Sulfat der Verbindung II (Verfahren 1)

33.7 g (0.05 Mol) Dinitrat, Beispiel 1, werden in 100 ml Wasser suspendiert, eine Lösung von 50 ml Amberlite LA-2 (Serva 40610) in 200 ml Diäthyläther zugegeben und die Mischung 15 Minuten im Eisbad gerührt. Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase viermal mit je 100 ml Methylen-dichlorid extrahiert. Zur Wasserphase werden unter Rühren im Eisbad 100 ml 1 n Schwefelsäure und sodann 350 ml Athanol getropft. Geringe ungelöste harzige Anteile werden durch Filtration über eine Klärschicht entfernt. Aus dem Filtrat

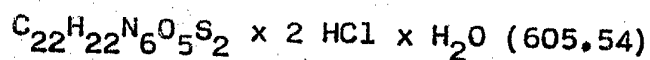
kristallisiert das Sulfat aus. Nach 2 Stunden im Eisbad wird abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und wie oben getrocknet. Die Ausbeute beträgt 18.9 g (59.9 % d. Th.). Die Verbindung ist in allen Eigenschaften mit der vorstehend beschriebenen identisch.

Beispiel 10:

Dihydrochlorid der Verbindung II (Verfahren 1)

0.51 g (1 mmol) der Verbindung II werden in 4 ml 0.5 n Salzsäure gelöst. Die Lösung wird gefriergetrocknet und der Rückstand mit 8 ml siedendem Äthanol digeriert. Von ungelöstem Harz wird dekantiert und die Lösung über Nacht bei +3° belassen. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit je 1 ml Äthanol gewaschen und über P₂O₅ im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 250 mg (41.3 % d. Th.) Zers. ab 190 °C



Ber.	C	43.64	H	4.33	Cl	11.71	N	13.88	S	10.59	H ₂ O	2.98 %
Gef.	C	42.6	H	4.6	Cl	11.9	N	13.5	S	10.3	H ₂ O	3.9 %

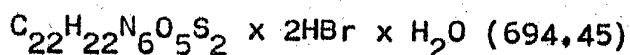
¹H-NMR (CF₃CO₂D): = 2.20 - 2.85 (m, 2H, Cyclopenten-H);
3.10-4.02 (m, 6H, 4Cyclopenten-H und SCH₂);
4.26 (s, 3H, OCH₃); 5.26-6.28 (m, 4H, CH₂Py und
2 Lactam-H); 7.41 (s, 1H, Thiazol); 7.68-
8.75 ppm (m, 3H, Py)

Beispiel 12:

Dihydrobromid der Verbindung II (Verfahren 1)

0.51 g (1mmol) der Verbindung II werden in 4 ml Wasser ge-

löst und 5 ml 1 n HBr zugegeben. Nach Stehen über Nacht wird der Niederschlag abgesaugt und dreimal mit je 0.5 ml Eiswasser gewaschen. Nach Trocknen über P_2O_5 erhält man 440 mg (63.5 % d. Th.) farblose Kristalle, Zers. 185 - 187 °C.



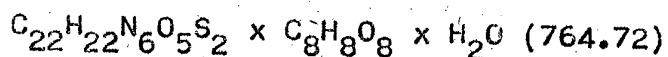
Ber.	C 38.05	H 3.77	Br 23.01	N 12.10	S 9.24	H ₂ O 2.59 %
Gef.	C 37.7	H 4.2	Br 22.1	N 12.1	S 10.1	2.4 %

1H -NMR(CF_3CO_2D): δ = 2.20-2.80 (m, 2H, Cyclopenten-H); 3.10 - 3.85 (m, 6H, 4 Cyclopenten-H und SCH_2) 4.25 (s, 3H, OCH_3); 5.30-6.30 (m, 4H, CH_2 Py und 2 Lactam-H); 8.10 (s, 1H, Thiazol); 7.64-8.90 ppm (m, 3H, Py).

Beispiel 13:

Dihydrogenmaleinat der Verbindung II (Verfahren 1)

3.1 g (6mmol) der Verbindung II und 1.74 g Maleinsäure (15 mmol) werden in 16 ml Wasser gelöst und 15 ml Aceton zugegeben. Von einer geringen Trübung wird abgesaugt und das klare Filtrat über Nacht bei 3 °C belassen. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und zweimal mit je 10 ml Aceton: Wasser (2 : 1) gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 während 2 Stunden bei 60 °C erhält man 3.3 g (72 % d. Th.) farblose Kristalle, Zers.punkt 137 - 139 °C.



Ber. C	47.11	H 4.22	N 10.99	S 8.39 %
Gef. C	47.5	H 4.4	N 11.1	S 8.6 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D})$: δ = 2.25-3.85 (m, 2H, Cyclopenten-H); 3.15 - 4.02 (m, 6H, 4 Cyclopenten-H und SCH_2); 4.26 (s, 3H, OCH_3); 5.25-6.10 (AB, 2H, CH_2Py); 5.42 (d, 1H, $J=5\text{Hz}$, C-6-H); 6.32 (d, 1H, $J=5\text{Hz}$, C-7-H); 6.65 (s, 4H, Maleinsäure.); 7.42 (s, 1H, Thiazol) 7.66-8.68ppm (m, 3H, Py)

Beispiel 14:

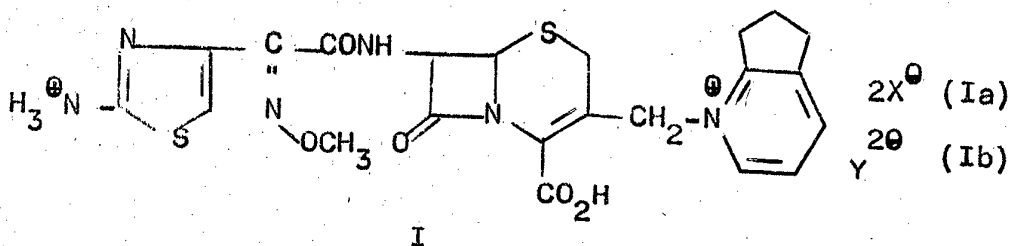
Dihydrogenmaleinat der Verbindung II (Verfahren 1)

27 g (0.04 mol) II-Dihydronitrat werden in 80 ml Wasser suspendiert, eine Lösung von 45 ml Amberlite LA-2 (Serva 40610) in 130 ml Methylisobutylketon zugegeben und 30 Minuten im Eisbad gerührt. Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase dreimal mit je 50 ml Diäthyläther gewaschen. In der wäßrigen Phase werden 9.3 g (0.08 mol) Maleinsäure gelöst, 15 Minuten bei 25 °C gerührt und von harzigen Verunreinigungen filtriert. Das klare Filtrat wird auf 0° gekühlt, wobei nach kurzer Zeit die Abscheidung des Dimaleinats beginnt. Nach 3 Stunden bei 0° wird abgesaugt, zweimal mit je 10 ml Eiswasser gewaschen und über P_2O_5 im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 18.4 g (60.5 % d. Th.) Zers.punkt 136 - 138 °C
Die Verbindung ist in allen Eigenschaften mit der von Beispiel 13 identisch.

Erfindungsanspruch

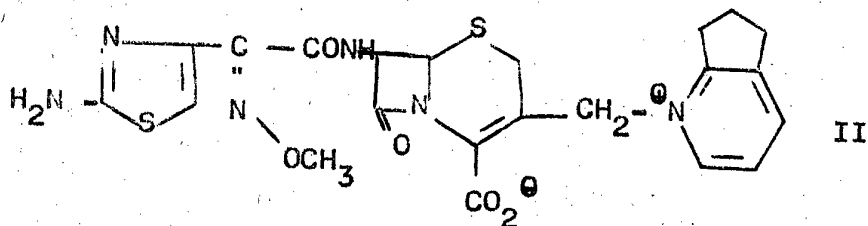
1. Verfahren zur Herstellung von kristallisierten Cephem-Säureadditionssalzen der allgemeinen Formel I und deren Hydrate



worin

X⁰ für ein Anion einer einbasischen anorganischen oder organischen Säure (Formel Ia) und Y²⁰ für ein Anion einer zweibasischen anorganischen oder organischen Säure (Formel Ib) steht und gegebenenfalls von gegen bakterielle Infektionen wirksamen Präparaten, gekennzeichnet dadurch, daß man

a) ein Cephem-Betain der Formel II



mit einer einbasischen anorganischen oder organischen Säure der Formel IIIa oder einer zweibasischen anorganischen oder organischen Säure der Formel IIIb,



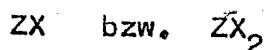
IIIa



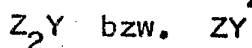
IIIb

worin X und Y die Anionen dieser Säuren darstellen, umgesetzt, oder

- b) ein Cephem-Betain der Formel II mit in situ erzeugten Säuren der Formeln IIIa oder IIIb umgesetzt, wobei diese Säuren aus den entsprechenden Salzen der Formeln IVa und IVb,



IVa



IVb

in denen Z ein einwertiges oder zweiwertiges Metallkation bedeutet, durch Zugabe einer starken Säure, erzeugt werden, oder

- c) ein nach a) erhaltenes in Wasser lösliches Salz der Formel I mit einem Salz der Formel IVa oder IVb, in denen $X^{\ominus}$ und $Y^{2\ominus}$ das Anion eines in Wasser schwerer löslichen Salzes einer ein- oder zweibasischen anorganischen oder organischen Säure bedeutet, umgesetzt und die auf diese Weise hergestellten Verbindungen gegebenenfalls mit pharmazeutisch üblichen Trägerstoffen, Verdünnungsmitteln oder Puffersubstanzen in eine pharmazeutisch geeignete Verabreichungsform bringt.