



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8104133**

Nederland

⑲ NL

⑤④ **Cefalosporinederivaten.**

⑤① Int.Cl.³: C07D 501/36, A61K31/545.

⑦① Aanvrager: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft te Bazel, Zwitserland.

⑦④ Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

②① Aanvraag Nr. 8104133.

②② Ingediend 7 september 1981.

③② Voorrang vanaf 4 augustus 1981 en 17 juli 1981.

③③ Landen van voorrang: Zwitserland (CH) en Ver. St. v. Am. (US).

③① Nummers van de voorrangsaanvragen: 5018/81 en 284160.

⑥② --

④③ Ter inzage gelegd 16 februari 1983.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Cefalosporinederivaten

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe cefalosporinederivaten met de algemene formule 1, waarin R de pivaloyloxy-methyl- of aceetoxymethylgroep voorstelt, alsmede zuuradditiezouten van deze verbindingen en hydraten van de verbindingen met de formule 1 resp. van hun zuuradditiezouten.

De verbindingen met de formule 1 vormen additiezouten met organische of anorganische zuren. Voorbeelden van dergelijke zouten zijn hydrohalogeniden, bijvoorbeeld hydrochloriden, hydrobromiden, hydrojodiden, alsmede andere zouten van anorganische zuren, zoals sulfaten, nitraten, fosfaten en dergelijke, alkyl- en monoarylsulfonaten, zoals ethaansulfonaten, tolueensulfonaten, benzeensulfonaten en dergelijke en ook andere organische zuurzouten, zoals acetaten, tartraten, maleaten, citraten, benzoaten, salicylaten, ascorbaten en dergelijke.

De verbindingen met de formule 1 alsmede de zuuradditiezouten ervan kunnen gehydrateerd worden. De hydratering kan in het verloop van de bereidingswijze plaats hebben of geleidelijk als gevolg van hygroscopische eigenschappen van een eerst watervrij/produkt optreden.

De produkten volgens de uitvinding kunnen in de syn-isomere vorm met formule 7 of in de anti-isomere vorm met formule 8 resp. als mengsels van deze beide vormen aanwezig zijn. De voorkeur verdient de syn-isomere vorm resp. mengsels, waarin de syn-isomere vorm overwegend aanwezig is.

Produkten die de voorkeur verdienen zijn
methyleen(6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]-aceetamido]-3-[[[2-methyl-5-[(pivaloyloxy)-methoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazool-3-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-2-carboxylaat-pivalaat,
en de zuuradditiezouten ervan alsmede de overeenkomstige hydraten.

De hiervoor vermelde cefalosporinederivaten kunnen volgens de uitvinding bereid worden, doordat men het overeenkomstige dicarbonzuur, d.w.z. het (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[methoxyimino]aceetamido]-3-[[3-carboxy-1-methyl-1H-1,2,4-triazool-5-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-2-carbonzuur (verbinding 2) of een zout van deze verbinding aan een geschikte verestering onderwerpt en desgewenst het verkregen produkt in een zuuradditiezout of hydraat resp. een hydraat van dit zuuradditiezout

omzet.

Het bij de voorafgaande werkwijze toegepaste dicarbonzuur (verbinding 2) kan uitgaande van 7-aminocefalosporanzuur als volgt bereid worden.

5 Het 7-aminocefalosporanzuur wordt in waterige oplossing met 4,5-dihydro-1-methyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazool-3-carbonzuur (verbinding 3) omgezet, bijvoorbeeld bij een temperatuur tussen ongeveer 40 en 80°C, doelmatig bij ongeveer 60°C. De oplossing wordt bij voorkeur bij een pH van ongeveer 6 tot 7, bij voorkeur 6,5, gebu-
10 ferd.

Het aldus verkregen (6R, 7R)-7-amino-3-/[(3-carboxy-1-methyl-1,2,4-triazool-5-yl)thio]methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]-oct-2-ene-2-carbonzuur (verbinding 4) wordt vervolgens met een carbonzuur met de algemene formule 5, waarin R¹ een afsplitsbare
15 groep voorstelt, of met een reactief functioneel derivaat van dit zuur omgezet, waarbij men een verbinding met de algemene formule 6, waarin R¹ de voorafgaande betekenis heeft, verkrijgt.

Mogelijke beschermende groepen van R¹ zijn bijvoorbeeld door zure hydrolyse afsplitsbare beschermende groepen, zoals bijvoorbeeld
20 tert.butoxycarbonyl of trityl, of ook door basische hydrolyse afsplitsbare beschermende groepen, zoals bijvoorbeeld trifluoracetyl. Beschermende groepen voor R¹ zijn bij voorkeur chloor-, broom- en joodacetyl, in het bijzonder chlooracetyl. De laatstgenoemde beschermende groepen kunnen door behandeling met thioureum afgesplitst
25 worden.

Als reactieve, functionele derivaten van carbonzuren met de formule 5 komen bijvoorbeeld halogeniden, d.w.z. chloriden, bromiden en fluoriden; aziden; anhydriden, in het bijzonder gemengde anhydriden met sterkere zuren; reactieve esters, bijvoorbeeld N-hydroxy-
30 barnsteen-zuurimideëster, en amiden, bijvoorbeeld imidazoliden, in aanmerking.

De omzetting van de 7-aminoverbinding met formule 4 met het carbonzuur met de formule 5 of een reactief, functioneel derivaat daarvan kan op een op zichzelf bekende wijze uitgevoerd worden. Zo
35 kan men bijvoorbeeld een zuurhalogenide, bij voorkeur het chloride van een carbonzuur met formule 5 met het amine met formule 4 omzetten. De omzetting heeft bij voorkeur plaats bij aanwezigheid van een zuurbindend middel, bijvoorbeeld bij aanwezigheid van waterige alkali, bij voorkeur natronloog, of ook bij aanwezigheid van een
40 alkalimetaalcarbonaat, zoals kaliumcarbonaat, of bij aanwezigheid

van een alkylamine met een klein aantal koolstofatomen, zoals triethylamine. Als oplosmiddel wordt bij voorkeur water toegepast, eventueel gemengd met een inert organisch oplosmiddel, zoals tetrahydrofuran of dioxan. Er kan ook in een aprotisch organisch oplosmiddel, zoals bijvoorbeeld dimethylformamide, dimethylsulfoxide of hexamethylfosforzuurtriamide te werk worden gegaan. De omzetting kan doelmatig bij temperaturen tussen ongeveer -40°C en kamertemperatuur, bijvoorbeeld bij ongeveer $0-10^{\circ}\text{C}$ plaats hebben.

Vervolgens wordt in de verkregen verbinding met de formule 6 de de aminogroep beschermende R^1 afgesplitst, waarbij het gewenste dicarbonzuur (verbinding 2) verkregen wordt. Door zure hydrolyse afsplitsbare beschermende groepen worden bij voorkeur met behulp van een alkaancarbonzuur met een klein aantal koolstofatomen, dat eventueel gehalogeneerd kan zijn, verwijderd. In het bijzonder past men mierzuur of trifluorazijnzuur toe. De temperatuur is in de regel kamertemperatuur, hoewel ook enigszins verhoogde resp. enigszins verlaagde temperatuur kan worden toegepast, bijvoorbeeld in het traject van ongeveer 0°C tot $+40^{\circ}\text{C}$. Alkalisch afsplitsbare beschermende groepen worden in het algemeen met verdunde waterige loog bij 0°C tot 30°C gehydrolyseerd. De beschermende chlooracetyl-, broomacetyl- en joodacetylgroepen kunnen door middel van thiourem in zuur, neutraal of alkalisch milieu bij ongeveer $0-30^{\circ}\text{C}$ afgesplitst worden. Afsplitsing door hydrogenolyse (bijvoorbeeld afsplitsing van benzyl) is hier ongeschikt, omdat bij de hydrogenolyse de oximefunctie tot de aminogroep gereduceerd zou worden.

Het verkregen dicarbonzuur met formule 2 kan vervolgens in een zout worden omgezet, bijvoorbeeld in een zuuradditiezout zoals hiervoor voor de eindprodukten met de formule 1 beschreven, of ook in zouten met basen, bijvoorbeeld alkalimetaalzouten, zoals het natrium- en kaliumzout; het ammoniumzout; aardalkalimetaalzouten, zoals het calciumzout; zouten met organische basen, zoals zouten met aminen, bijvoorbeeld zouten met N-ethylpiperidine, procaine, dibenzylamine, N,N'-dibenzylethyleendiamine, alkylaminen of dialkylaminen, alsmede zouten met aminozuren, zoals bijvoorbeeld zouten met arginine of lysine. De zouten kunnen monozouten of ook dizouten zijn. De zouten worden op een op zichzelf bekende wijze bereid, bijvoorbeeld door omzetting van het dicarbonzuur met formule 2 met een equivalente hoeveelheid van het gewenste zuur resp. base, doelmatig in een oplosmiddel zoals water of in een organisch oplosmiddel zoals ethanol, methanol, aceton en andere. Bij toepassing van een tweede

equivalent aan base heeft de zoutvorming ook aan de tweede carboxyl-
functie plaats. De temperatuur van de zoutvorming is niet kritisch.
Deze ligt in het algemeen bij kamertemperatuur, kan evenwel ook
enigszins daarboven of daaronder, ongeveer in het traject van 0°C
5 tot +50°C, zijn.

Het 4,5-dihydro-1-methyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazool-3-carbon-
zuur is in tautomeer evenwicht met het overeenkomstige thiol in de
zin van de formules volgens de figuur van het formuleblad.

De bereiding van deze verbinding wordt in voorbeeld I beschre-
10 ven.

De verestering volgens de uitvinding van het dicarbonzuur met
formule 2 heeft plaats door omzetting met een de pivaloyloxymethyl-
of acetoxy-methylgroep afgevend middel, bij voorkeur door omzetting
met het overeenkomstige halogenide, in het bijzonder met het jodide.
15 De reactie kan met behulp van een base, bijvoorbeeld een alkali-
metaalhydroxide of -carbonaat, of met een organisch amine, zoals
triethylamine, versneld worden. Bij voorkeur past men een overmaat
aan het geschikte halogenide toe. De veresteringsreactie wordt bij
voorkeur in een inert organisch oplosmiddel, eventueel gemengd met
20 water, uitgevoerd, zoals dimethylaceetamide, hexamethylfosforzuur-
triamide, dimethylsulfoxide of, bij voorkeur, dimethylformamide.
De temperatuur ligt bij voorkeur in het traject van ongeveer 0-40°C.

De bereiding van de zuuradditie-zouten en hydraten van de ver-
bindingen met de formule 1 resp. de hydraten van deze zouten kan op
25 een op zichzelf bekende wijze plaats hebben, de zuuradditie-zouten
bijvoorbeeld door omzetting van de verbinding met de formule 1 met
een equivalente hoeveelheid van het gewenste zuur, doelmatig in een
oplosmiddel zoals water of in een organisch oplosmiddel, zoals
ethanol, methanol, aceton en dergelijke. De temperatuur van de zout-
30 vorming is niet kritisch. Deze ligt in het algemeen bij kamertempera-
tuur, kan echter evenwel ook enigszins daarboven of daaronder, on-
geveer in het traject van 0°C tot +50°C zijn.

De bereiding van de hydraten heeft meestal automatisch plaats
tijdens de bereidingswijze of als gevolg van de hygroscopische eigen-
35 schappen van een eerst watervrij produkt. Voor een gerichte berei-
ding van een hydraat kan een geheel of ten dele watervrij produkt
aan een vochtige atmosfeer, bijvoorbeeld bij ongeveer +10°C tot
+40°C, blootgesteld worden.

Een eventueel verkregen syn/anti-mengsel van een verbinding
40 met de formule 1 kan in de overeenkomstige syn- en anti-vormen op

8104133

gebruikelijke wijze gesplitst worden, bijvoorbeeld door herkristallisatie of door chromatografische methoden onder toepassing van een geschikt oplosmiddel resp. mengsel van oplosmiddelen. Bij voorkeur verkrijgt men echter de verbinding met de formule 1 in de syn-isomere
 5 vorm, doordat men een uitgangsverbinding met de formule 5 in syn-vorm gebruikt.

De verbindingen met de formule 1 alsmede de overeenkomstige zuuradditiezouten resp. de hydraten van deze produkten zijn anti-biotisch, in het bijzonder bactericide werkzaam. Zij bezitten een
 10 breed werkingsspectrum tegen Gram-positieve bacteriën, bijvoorbeeld streptokokken, en tegen Gram-negatieve bacteriën, zoals bijvoorbeeld *Neisseria meningitidis*, alsmede tegen verschillende β -lactamase-vormende Gram-negatieve verwekkers, zoals *Escherichia coli* en *Serratia marcescens*.

15 De verbindingen met de formule 1 alsmede de overeenkomstige zuuradditiezouten resp. de hydraten van deze produkten kunnen voor de behandeling en profylaxe van infectieziekten toegepast worden. Voor volwassenen komt een dagelijkse dosering van ongeveer 0,1 g tot ongeveer 4 g, in het bijzonder ongeveer 0,25 g tot ongeveer 2 g
 20 in aanmerking. Enterale of parenterale toediening is mogelijk, een bijzondere voorkeur ligt in de toepasbaarheid van de produkten volgens de uitvinding voor de enterale, bijvoorbeeld de orale toediening.

De orale antimicrobiële activiteit van de produkten volgens de
 25 uitvinding kan aan de hand van in vivo proeven bij de muis aangetoond worden. In het volgende betekent de curatieve dosering (CD_{50} , mg/kg) die dosering, waarbij 50% van de onderzochte muizen overleven.

Proefverbindingen:

30 Produkt A: methyleen (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]-aceetamido]-3-[[[2-methyl-5-[(pivaloyloxy)-methoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazool-3-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-2-carboxylaat-pivalaat

Cefalexine (reeds bekend, erkend oraal werkzaam cefalosporine)

35 Resultaat (CD_{50} , mg/kg)

Verwekker	Produkt A		Cefalexine	
	p.o.	s.c.	p.o.	s.c.
<i>Escherichia coli</i>	0,047	0,002	3,2	2,1
<i>Serratia marcescens</i>	0,68	0,05	> 50	> 50
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,14		1,2	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,95	0,044	1,8	1,2

Het produkt A is beduidend werkzaamere dan cefalexine zowel na perorale als ook na subcutane toediening.

De na orale toediening verkregen bloedspiegelwaarden blijken volgens de volgende vergelijking bij de rat.

5	orale dosis		antibioticumconcentratie in het bloed					
			in µg/ml na minuten					
	mg/kg		15	30	45	60	90	150
	Produkt A	50	6	12	12	10	8	5
10	Cefalexine	50	8	12	14	18		5

Het produkt A is ten minste zo ongiftig als cefalexine (LD_{50} p.o. bij de muis na 24 uren: > 4000 mg/kg voor produkt A, 1600-4500 mg/kg voor cefalexine).

- 15 De produkten volgens de uitvinding kunnen als geneesmiddel, bijvoorbeeld in de vorm van farmaceutische preparaten toepassing vinden, die deze of hun zouten gemengd met een voor de enterale of parenterale, bij voorkeur enterale, toepassing geschikt farmaceutisch, organisch of anorganisch inert dragermateriaal, zoals
- 20 bijvoorbeeld water, gelatine, arabische gom, melksuiker, zetmeel, magnesiumstearaat, talk, plantaardige oliën, polyethyleenglycolen, vaseline, enz. bevatten. De farmaceutische preparaten kunnen in vaste vorm, bijvoorbeeld als tabletten, dragees, suppositoria, capsules; of in vloeibare vorm, bijvoorbeeld als oplossingen, sus-
- 25 pensies of emulsies, aanwezig zijn. Eventueel zijn zij gesteriliseerd en/of bevatten hulpstoffen, zoals conserveermiddelen, stabilisatoren, bevochtigings- of emulgeermiddelen, zouten voor het veranderen van de osmotische druk, anesthetica of buffers. Zij kunnen ook nog andere therapeutisch waardevolle stoffen bevatten.

30 Voorbeeld I

Bereiding van methyleen (6R, 7R)-7-[12-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]-aceetamido]-3-[[[2-methyl-5-[(pivaloyloxy)-

methoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazool-3-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate-pivalate:

3,9 g van het dinatriumzout van het (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]acetamido]-3-[[3-carboxy-1-methyl-1H-1,2,4-triazool-5-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid worden in een mengsel van 100 ml dimethylformamide en 25 ml water opgelost. Aan deze oplossing worden bij 0-5°C onder begassing met stikstof 3,13 g joodmethylpivalaat toegevoegd. Het reactiemengsel wordt 30 minuten bij 0-5°C geroerd, daarna op 500 ml water gegoten en driemaal met telkens 200 ml ethylacetaat geëxtraheerd. De waterige fase wordt verwijderd. De verenigde ethylacetaatfasen worden achtereenvolgens met water, verdunde waterige natriumwaterstofcarbonaat-oplossing en nog eens met water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder een verminderde druk bij 40°C sterk geconcentreerd. Na toevoeging van laag-kokende petroleumether wordt het neergeslagen onzuivere produkt afgezogen, met laag-kokende petroleumether gewassen en onder een sterk verminderde druk bij 40°C gedroogd. Men verkrijgt een beigegekleurig, amorf onzuiver produkt. Ter zuivering wordt dit produkt aan een kolom met 100 g kiezelgel (0,2-0,5 mm) en ethylacetaat als elueermiddel aan een chromatografische behandeling onderworpen. Men verkrijgt de zuivere, beigegekleurige, amorf titelstof met $R_f = 0,31$ bij dunne-laag-chromatografie op gerede kiezelgel-60F-254-platen met ethylacetaat als loopvloeistof. De specifieke draaiing bedraagt $[\alpha]_D^{25} = -121,6^\circ$ ($c = 0,4924$ in aceton); het kernresonantiespectrum en de microanalyse komen overeen met de aangegeven structuur.

De bij de voorafgaande werkwijze als uitgangsmateriaal toegepaste verbinding kan als volgt bereid worden:

a) Bereiding van 4,5-dihydro-1-methyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazool-3-carboxylic acid methyl ester:

12,9 g 1-methoxyoxalyl-2-methyl-thiosemicarbazide worden aan een oplossing van 1,6 g natrium in 200 ml methanol toegevoegd. Het mengsel wordt 4 uren onder terugvloeiing gekookt. De na 30 minuten neergeslagen stof wordt afgescheiden. De moederloog wordt onder verminderde druk bij 40°C ingedampt. Het indampresidu wordt in 100 ml water opgelost en met geconcentreerd zoutzuur aangezuurd. Het daarbij afgescheiden kristallijne produkt geeft na het herkristalliseren uit water de zuivere, kleurloze 4,5-dihydro-1-methyl-5-thioxo-1H-1,2,4-thiazool-3-carboxylic acid methyl ester met een smeltpunt van 188-190°C (ontleding).

b) Bereiding van 4,5-dihydro-1-methyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazool-3-carbonzuur:

3,46 g 4,5-dihydro-1-methyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazool-3-carbonzuur-methylester worden in 50 ml 1N natronloog opgelost.

5 Na dertig minuten roeren bij 25°C wordt de reactieoplossing met 25 ml 2N zoutzuur zuur gesteld en onder verminderde druk bij 40°C geconcentreerd, waarbij het gewenste zuur kristalliseert. Dit wordt afgezogen, met ijswater gewassen en onder een sterk verminderde druk bij 45°C gedroogd. Men verkrijgt kleurloos 4,5-dihydro-1-methyl-10 5-thioxo-1H-1,2,4-triazool-3-carbonzuur met een smeltpunt van 177-178°C (ontleding).

c) Bereiding van (6R, 7R)-7-amino-3-[[(3-carboxy-1-methyl-1,2,4-triazool-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]-oct-2-een-2-carbonzuur:

15 34 g 7-aminocefalosporanzuur worden tezamen met 25,5 g 4,5-dihydro-1-methyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazool-3-carbonzuur in 500 ml water gesuspenderd. De pH wordt met 3N natronloog op 6,5 ingesteld. Het mengsel wordt 4 uren bij 55°C onder een stikstofatmosfeer ger-
roerd, waarbij de pH met 3N natronloog met behulp van een autoti-
20 treerinrichting constant op 6,5 wordt gehouden. De donkere oplossing wordt tot 25°C gekoeld en met geconcentreerd zoutzuur op een pH van 3,5 gebracht. Na 15 minuten wordt het neergeslagen materiaal afgezo-
gen, in 500 ml water gesuspenderd en met 3N natronloog bij een pH van 7 in oplossing gebracht. De oranje-rode oplossing wordt met ge-
25 concentreerd zoutzuur op een pH van 3 gebracht. De neergeslagen stof wordt afgezogen en achtereenvolgens met 250 ml water, 500 ml aceton, 500 ml laagkokende petroleumether gewassen en 1 nacht onder een verminderde druk vij 40-45°C gedroogd. Men verkrijgt (6R, 7R)-
7-amino-3-[[(3-carboxy-1-methyl-1,2,4-triazool-5-yl)thio]methyl]-8-
30 oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-2-carbonzuur als beige-kleurig poeder.

d) Bereiding van (6R, 7R)-3-[[(3-carboxy-1-methyl-1H-1,2,4-triazool-5-yl)thio]methyl]-7-[2-[2-(2-chlooraceetamido)-4-thiazolyl]-2-
[(Z)-methoxyimino]aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]-
35 oct-2-een-2-carbonzuur:

Aan 600 ml boven calciumchloride gedroogd dichloormethaan wor-
den 75 g fosforpentachloride toegevoegd. De suspensie wordt onder
roeren tot -10°C gekoeld en gedurende ongeveer 5 minuten worden
138 ml N,N-dimethylaceetamide druppelsgewijze toegevoegd, waarbij
40 de temperatuur tot -5°C stijgt. De suspensie wordt tot -15°C gekoeld

en 15 minuten geroerd. Na het afkoelen tot -20°C worden 100 g 2-(2-chlooraceetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyimino-azijnzuur toegevoegd en wordt 45 minuten bij -15°C geroerd, waarbij een geel-oranje oplossing ontstaat. Deze oplossing wordt tot -30°C gekoeld, 150 g
 5 ijs worden toegevoegd en er wordt 10 minuten bij -5°C geroerd. De het gevormde zuurchloride bevattende dichloormethaanfase wordt afgescheiden en eerst bij ongeveer -15°C bewaard. Deze zuurchloride-oplossing wordt aan een tot $0-5^{\circ}\text{C}$ gekoelde oplossing, die door toevoeging van 111,5 g (6R, 7R)-7-amino-3-[[(3-carboxy-1-methyl-1,2,4-triazool-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-
 10 een-carbonzuur aan 3N natronloog tot pH 8,2 in 500 ml water werd bereid, gedurende 30 minuten onder krachtig roeren druppelsgewijze toegevoegd, waarbij de pH-waarde met 3N natronloog met behulp van een autotitreerinrichting op 8,0-8,2 wordt gehouden. Het mengsel
 15 wordt 2 uren bij 25°C geroerd. Daarna worden 900 ml dichloormethaan en 6 l n-butanol toegevoegd. Onder krachtig roeren wordt de pH met 3N zoutzuur op 2 teruggebracht. De organische fase wordt afgescheiden, driemaal met telkens 3 l water gewassen, met 60 g ontkleurende kool 15 minuten geroerd en gefiltreerd. Het lichtgele filtraat wordt
 20 onder verminderde druk bij 60°C sterk geconcentreerd, waarbij het reactieproduct neerslaat. Het laatstgenoemde wordt afgezogen en achtereenvolgens met n-butanol, ether en laagkokende petroleumether gewassen en een nacht onder verminderde druk bij 40°C gedroogd. Men verkrijgt onzuiver, beige (6R, 7R)-3-[[(3-carboxy-1-methyl-1H-1,2,4-triazool-5-yl)thio]methyl]-7-[2-(2-chlooraceetamido)-4-thiazolyl]-
 25 2-[(Z)-methoxyimino]aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-2-carbonzuur.

e) Bereiding van het dinatriumzout van het (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]aceetamido]-3-[[(3-carboxy-1-methyl-1H-1,2,4-triazool-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-2-carbonzuur:

53 g (6R, 7R)-3-[[(3-carboxy-1-methyl-1H-1,2,4-triazool-5-yl)thio]methyl]-7-[2-[2-(2-chlooraceetamido)-4-thiazolyl]-2-[(Z)-methoxyimino]aceetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-
 35 2-carbonzuur worden in 1 l water tezamen met 34 g thioureuim gesuspenderd. De pH wordt door druppelsgewijze toevoeging van 1N natronloog op 7 gebracht, waarbij een donkerbruine oplossing ontstaat. Deze wordt 1 nacht onder begassing met stikstof bij een pH van 7 geroerd, waarbij de pH met 1N natronloog met behulp van een autotitreerinrichting constant wordt gehouden. De pH van de reactieoplos-
 40

sing wordt met 1N zoutzuur op 3,5 onder roeren teruggebracht. De neergeslagen stof (fractie I) wordt afgezogen, met 250 ml water gewassen en onder verminderde druk bij 40°C gedroogd. De fractie I is bruin gekleurd en sterk verontreinigd; zij wordt verwijderd. De

5 oranje moederloog wordt met 1N zoutzuur onder roeren op een pH van 2,65 gebracht. Het neergeslagen materiaal wordt afgezogen en wordt met 250 ml water gewassen. Het beige-gekleurde afgezogen produkt wordt onder verminderde druk met ethanol azeotroop gedestilleerd, afgezogen, met ethanol en laagkokende petroleumether gewassen en onder vermin-

10 derde druk bij 40°C gedroogd. Men verkrijgt aldus een beige-bruine fractie II, die door zuivering en omzetting in het ^{di}-natriumzout in 2 l methanol gesuspenseerd wordt, 50 ml van een 2N oplossing van het natriumzout van 2-ethylcapronzuur in ethylacetaat worden toegevoegd en vervolgens wordt met 200 ml water 30 minuten geroerd. Wei-

15 nig opgelost, bruin materiaal wordt afgefiltreerd en verwijderd. Van het oranje gekleurde filtraat wordt onder een verminderde druk bij 40°C ongeveer 1 l verdampt, daarna wordt 1 l ethanol toegevoegd en wordt onder verminderde druk op een volume van ongeveer 500 ml geconcentreerd. Van daarbij neergeslagen, vuile bruine hars, die

20 een sterk mengsel is, wordt gedecanteerd. Aan de gedecanteerde geel-oranje oplossing wordt 1 l ethanol toegevoegd en wordt onder een verminderde druk bij 40°C sterk geconcentreerd, waarbij bij gedeelten stof neerslaat. Na toevoeging van 2,5 l methanol ontstaat een gele oplossing, die onder verminderde druk bij 40°C sterk ge-

25 concentreerd wordt. Het daarbij neergeslagen dinatriumzout wordt afgezogen, met methanol en laagkokende petroleumether gewassen en onder sterk verminderde druk bij 35°C gedroogd. Men verkrijgt zuiver, beige-gekleurig dinatriumzout van het (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]aceetamido]-3-[[[(3-carboxy-1-methyl-1H-1,2,4-triazool-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-

30 2-carbonzuur met $[\alpha]_D^{25} = -38,7^\circ$ (c = 1 in water).

Voorbeeld II

Bereiding van methyleen (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]-aceetamido]-3-[[[2-methyl-5-[(acetoxymethoxy)-

35 carbonyl]-2H-1,2,4-triazool-3-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-2-carboxylaatacetaat:

5,98 g (6R, 7R)-7-amino-3-[[[(3-carboxy-1-methyl-1,2,4-triazool-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-2-carbonzuur-dinatriumzout worden in een mengsel van 70 ml dimethylformamide en 25 ml water opgelost. Aan de oplossing worden onder begas-

40

8104133

sing met stikstof bij 0-5°C 6,12 g azijnzuur-broommethylester toegevoegd en er wordt 3 uren bij 0-5°C geroerd. Het reactiemengsel wordt op 500 ml water gegoten en tweemaal met ethylacetaat onder toevoeging van weinig aceton geëxtraheerd. De verenigde organische fasen worden achtereenvolgens met een verdunde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat in water en water gewassen, over natriumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk bij 40°C sterk geconcentreerd. Na toevoeging van laagkokende petroleumether wordt de amorf neergeslagen stof afgezogen, met laagkokende petroleumether gewassen en een nacht onder een sterk verminderde druk bij 25°C gedroogd. Men verkrijgt een beige onzuiver produkt, dat ter zuivering aan een kolom met 80 g kiezelgel (diameter 0,2-0,5 mm) en ethylacetaat als elueermiddel aan een chromatografische behandeling wordt onderworpen. Men verkrijgt de zuivere beige, amorfe titelstof (uit ethylacetaat/laagkokende petroleumether) met $[\alpha]_D^{25} = -107,16^\circ$ ($c = 1,0358$ in aceton). Het kernresonantiespectrum en de microanalyse komen overeen met de aangegeven structuur.

Voorbeeld III

Op gebruikelijke wijze werd een gelatine-capsule met de volgende samenstelling vervaardigd:

methyleen (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]-aceetamido]-3-[[[2-methyl-5-[(pivaloyloxy)methoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazool-3-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylaat pivalaat	500 mg
Iuviskol (in water oplosbaar polyvinylpyrrolidon)	20 mg
mannitol	20 mg
talk	15 mg
magnesiumstearaat	<u>2 mg</u>
	557 mg

Voorbeeld IV

Op gebruikelijke wijze werd een tablet met de volgende samenstelling vervaardigd:

methyleen (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]-aceetamido]-3-[[[2-methyl-5-[(pivaloyloxy)methoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazool-3-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylaat pivalaat	250 mg
lactose	70 mg
maïszetmeel	65 mg
polyvinylpyrrolidon	10 mg
magnesiumstearaat	<u>5 mg</u>
	400 mg

Met de werkzame stof, de lactose, het polyvinylpyrrolidon en 40 gewichtsdelen van de maiszetmeel wordt op gebruikelijke wijze een granulaat vervaardigd. Dit wordt met de resterende 25 gewichtsdelen maiszetmeel en 5 gewichtsdelen magnesiumstearaat gemengd en 5 tot tabletten geperst.

C O N C L U S I E S

1. Cefalosporinederivaten met de algemene formule 1, waarin R de pivaloyloxymethyl- of aceetoxymethylgroep voorstelt, alsmede zuuradditiezouten van deze verbindingen en hydraten van de verbindingen met formule 1 resp. van hun zuuradditiezouten.

2. Cefalosporinederivaten volgens conclusie 1 in de syn-isomere vorm resp. mengsels, waarin de syn-isomere vorm overweegt.

3. Methyleen (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]-aceetamido]-3-[[[2-methyl-5-[(pivaloyloxy)methoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazool-3-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-2-carboxylaat-pivalaat alsmede zuuradditiezouten van deze verbinding en hydraten van deze verbinding resp. zuuradditiezouten.

4. Methyleen (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]-aceetamido]-3-[[[2-methyl-5-[(aceetoxy)methoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazool-3-yl]thio]methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-2-carboxylaat-acetaat alsmede zuuradditiezouten van deze verbinding en hydraten van deze verbinding resp. zuuradditiezouten.

5. Verbindingen volgens een van de conclusies 1-4 als farmaceutisch werkzame stoffen.

6. Verbindingen volgens een van de conclusies 1-4 als farmaceutische preparaten voor enterale, bijvoorbeeld orale behandeling en profylaxe van infectieziekten.

7. Methyleen (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]-aceetamido]-3-[[[2-methyl-5-[(pivaloyloxy)methoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazool-3-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-2-carboxylaat-pivalaat alsmede zuuradditiezouten van deze verbinding en hydraten van deze verbinding resp. zuuradditiezouten voor de enterale, bijvoorbeeld orale behandeling en profylaxe van infectieziekten.

8. Farmaceutische preparaten, g e k e n m e r k t door een gehalte aan een verbinding volgens een van de conclusies 1-4.

9. Farmaceutische preparaten voor de enterale, bijvoorbeeld orale behandeling en profylaxe van infectieziekten, g e k e n m e r k t door een gehalte aan een verbinding volgens een van de conclusies 1-4.

10. Farmaceutische preparaten volgens conclusie 9, die methyleen (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]-aceetamido]-3-[[[2-methyl-5-[(pivaloyloxy)methoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazool-3-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-2-carboxylaat-pivalaat alsmede zuuradditiezouten van deze verbinding en hydraten van deze verbinding resp. zuuradditiezouten voor de enterale, bijvoorbeeld orale behandeling en profylaxe van infectieziekten.

oct-2-een-2-carboxylaats-pivalaat of een zuuradditiezout van deze verbinding resp. een hydraat van deze verbinding resp. een zuuradditiezout ervan bevatten.

11. Werkwijze ter bereiding van verbindingen volgens een van
 5 de conclusies 1-4, met het kenmerk, dat men het overeenkomstige dicarbonsuur, d.w.z. het (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[methoxyimino]aceetamido]-3-[[3-carboxy-1-methyl-1H-1,2,4-triazool-5-yl)thia]-methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]-
 10 oct-2-een-2-carbonsuur of een zout van deze verbinding aan een geschikte verestering onderwerpt en desgewenst het verkregen produkt in een zuuradditiezout of hydraat resp. een hydraat van dit zuuradditiezout omzet.

12. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat men als veresterend middel een pivaloyloxymethylhalogenide, in het bijzonder het jodide, toepast.

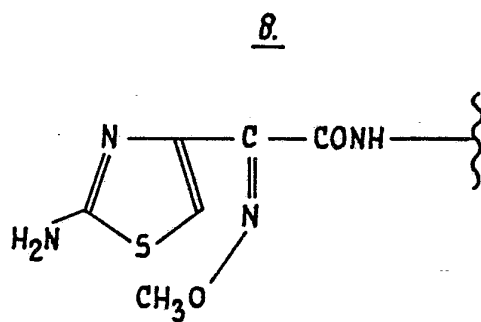
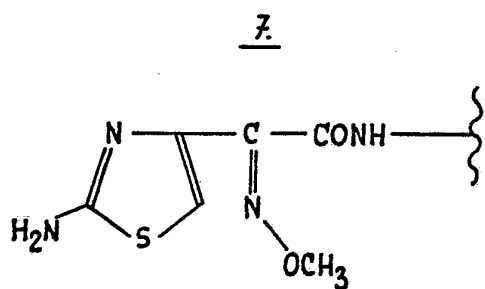
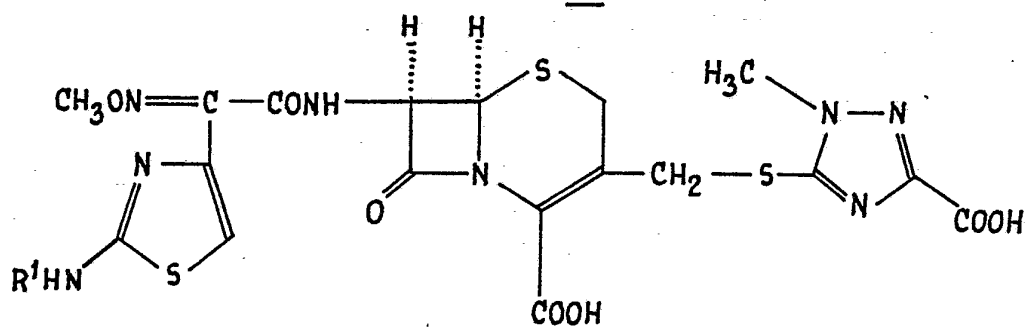
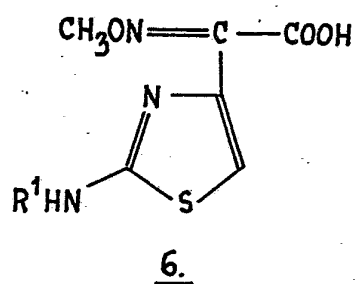
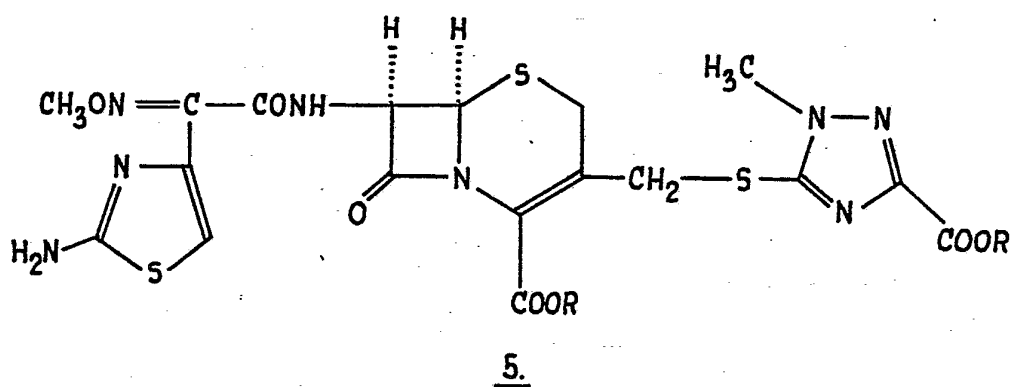
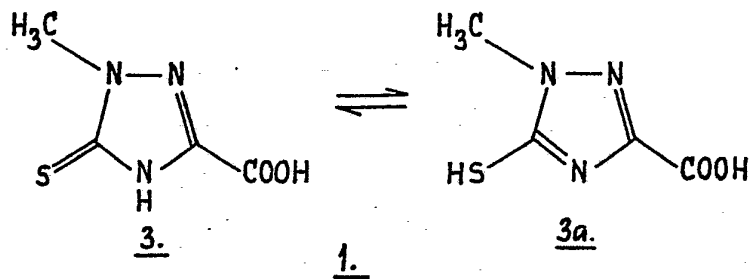
13. Toepassing van verbindingen volgens een van de conclusies 1-4 bij de behandeling resp. profylaxe van ziekten.

14. Toepassing van verbindingen volgens een van de conclusies 1-4 bij de enterale, bijvoorbeeld orale behandeling resp. profylaxe
 20 van infectieziekten.

15. Toepassing van methyleen (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]-aceetamido]-3-[[[2-methyl-5-[(pivaloxyloxy)methoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazool-3-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-een-2-carboxylaats-pivalaat alsmede
 25 zuuradditiezouten van deze verbinding en hydraten van deze verbinding resp. zuuradditiezouten volgens conclusie 14.

=====

fig.



8104133