

(19)



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 498/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

644 382

(21) Gesuchsnummer: 9740/77

(73) Inhaber:
Shionogi & Co., Ltd., Higashi-ku/Osaka (JP)

(22) Anmeldungsdatum: 01.01.1978
Massgebende Daten für den Vorrang:
09.08.76; 09.08.77 (Art. 144 Abs. 2 PatG)

(72) Erfinder:
Yoshio Hamashima, Kyoto-shi/Kyoto Pref. (JP)
Wataru Nagata, Nishinomiya-shi/Hyogo Pref. (JP)

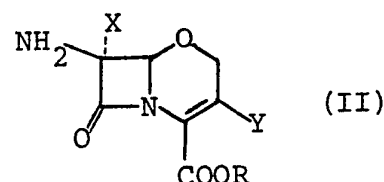
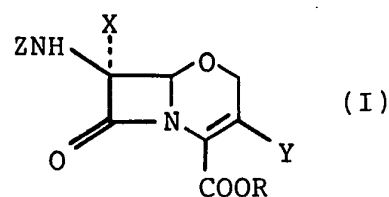
(24) Patent erteilt: 31.07.1984

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 31.07.1984

(74) Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

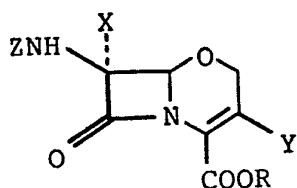
(54) 1-Oxa-cephalosporin-Derivate und Verfahren zu deren Herstellung.

(57) Die 1-Oxa-cephalosporin-Derivate der Formel I, worin die Substituenten X, Y, Z und R die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, werden hergestellt durch Acylierung einer Verbindung der Formel II. Die Verbindungen der Formel I zeigen potente antimikrobielle Wirkung.



PATENTANSPRÜCHE

1. 1-Oxa-cephalosporin-Derivate der Formel

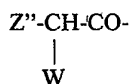


worin X Wasserstoff oder Methoxy, Y Wasserstoff, Halogen, Niederalkoxy, Sulfonyloxy, Arylthio oder ein monocyclischer Thioheterocyclus, Z Acyl und R Wasserstoff oder eine Carboxyschutzgruppe bedeuten.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z in der Formel I eine Acylgruppe der Formel Z''-CO- ist, worin Z'' Thienyl bedeutet.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z in der Formel I eine Acylgruppe der Formel Z'-CO- ist, worin Z' gegebenenfalls substituiertes Benzyloxy bedeutet.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z in der Formel I eine Acylgruppe der Formel



ist, worin Z'' Thienyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl, und W Hydroxy, Formyloxy, Acetoxy, Amino, Acetylamino, Benzyloxy-carbonylamino, p-Nitrobenzyloxy-carbonylamino, p-Methoxybenzyloxy-carbonylamino, t-Butyloxy-carbonylamino, 4-Ethyl-2,3-dioxopiperazinyl-carbonylamino, Phthalimino, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Benzyloxy-carbonyl, p-Nitrobenzyloxy-carbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl oder p-Chlorbenzyloxy-carbonyl bedeuten.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Y in der Formel I ein 5-gliedriger Thioheterocyclus ist.

6. 7β-(2-Thienyl)-acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, 7β-(2-Thienyl)-acetamido-3-methoxy-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, 7β-(2-Phenyl-2-formyloxy)acetamido-3-methoxy-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, 7β-(2-Phenyl-2-tert.-butoxycarbonylamino)acetamido-3-methoxy-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, 7β-(2-Phenyl-2-amino)acetamido-3-methoxy-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure oder 7β-(2-Phenyl-2-p-nitrobenzyloxy-carbonyl)acetamido-3-methoxy-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure als Verbindungen nach Anspruch 1.

7. 7β-(2-Phenyl-2-carboxy)acetamido-3-methyl-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, 7β-(2-Carboxy-2-thienyl)-acetamido-3-methoxy-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, 7β-(2-Thienyl)-acetamido-3-chlor-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, 7β-(2-Phenyl-2-formyloxy)acetamido-3-chlor-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure oder 7β-(2-Phenyl-2-tert.-butoxycarbonylamino)acetamido-3-chlor-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure als Verbindungen nach Anspruch 1.

8. 7β(2-Phenyl-2-amino)acetamido-3-chlor-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, 7β-(2-Phenyl-2-benzhydryloxy-carbonyl)acetamido-3-chlor-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, 7β-(2-Phenyl-2-carboxy)acetamido-3-chlor-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, 7β-(2-Phenyl-2-tert.-butoxycarbonylamino)acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure oder 7β-(2-Phenyl-2-amino)acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure als Verbindungen nach Anspruch 1.

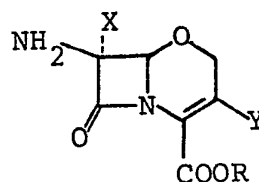
(I)

9. 7β-(2-Phenyl-2-hydroxy)acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, 7β-(2-Phenyl-2-tert.-butoxycarbonylamino)acetamido-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thio-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, 7β-(2-Phenyl-2-amino)acetamido-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thio-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, 7β-(2-Phenyl-2-benzhydryloxy-carbonyl)acetamido-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thio-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure oder 7β(2-Phenyl-2-carboxy)acetamido-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thio-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure als Verbindungen nach Anspruch 1.

10. 7β-[2-Phenyl-2-(2,3-dioxo-4-äthylpiperazinyl-carbonyl)amino]acetamido-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thio-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, p-Nitrobenzyl-7β-(2-phenyl-2-benzhydryloxy-carbonyl)acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylat, 7β-(2-Phenyl-2-benzhydryloxy-carbonyl)acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, p-Nitrobenzyl-7β-(2-phenyl-2-benzhydryloxy-carbonyl)acetamido-3-methylsulfonyloxy-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylat oder 7β-(2-Phenyl-2-carboxy)acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure als Verbindungen nach Anspruch 1.

11. 7β-(2-Phenyl-2-benzhydryloxy-carbonyl)acetamido-3-methylsulfonyloxy-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, 7β-(2-Phenyl-2-carboxy)acetamido-3-methylsulfonyloxy-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure, p-Nitrobenzyl-3-chlor-7α-methoxy-7β-(2-phenyl-2-benzhydryloxy-carbonyl)-acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylat, 3-Chlor-7α-methoxy-7β-(2-phenyl-2-benzhydryloxy-carbonyl)acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure oder 3-Chlor-7α-methoxy-7β-(2-phenyl-2-carboxy)acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure als Verbindungen nach Anspruch 1.

12. Verfahren zur Herstellung von 1-Oxa-cephalosporin-Derivaten der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



(II)

acyliert.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man die Acylierung mit einer freien Carbonsäure der Formel ZOH in Gegenwart eines Carbodiimids ausführt.

14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man die Acylierung mit einem Säurehalogenid, abgeleitet von der freien Carbonsäure der Formel ZOH ausführt.

55

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die im Patentanspruch 1 definierten 1-Oxa-cephalosporin-Derivate der Formel I, worin X Wasserstoff oder Methoxy, Y Wasserstoff, Halogen, Niederalkoxy, Sulfonyloxy, Arylthio oder ein monocyclischer Thioheterocyclus, Z Acyl und R Wasserstoff oder eine Carboxyschutzgruppe bedeuten.

Acylgruppen Z gemäss der obigen Formel I sind insbesondere Acylgruppen der Formel Z'-CO-, worin Z'

1) Thienyl, wie 2-Thienyl,

2) substituiertes oder unsubstituiertes Benzyloxy, wie Benzyloxy, p-Nitrobenzyloxy, p-Aminobenzyloxy, p-Hydroxybenzyloxy und p-Methoxybenzyloxy oder

3) eine Gruppe der Formel Z''-CH-



worin Z'' Thienyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, W Hydroxy, geschütztes Hydroxy (z.B. Formyloxy, Acetoxy), Amino, geschütztes Amino (z.B. Acetylamino, Benzyloxycarbonylamino, p-Nitrobenzyloxycarbonylamino, p-Methoxybenzyloxycarbonylamino, t-Butyloxycarbonylamino, 4-Äthyl-2,3-dioxopiperazinylcarbonylamino, Phthalimino), Carboxy oder geschütztes Carboxy (z.B. Methyl-
 10 Äthylester, Benzylester, p-Nitrobenzylester, Diphenylmethyl-
 15 ester, t-Butylester, p-Chlorbenzylester), bedeuten.

Halogenatome Y sind Fluor, Chlor, Brom und Jod. Niedrigalkoxy bedeutet C₁-C₅-Alkoxy, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, i-Propoxy und n-Butoxy. Sulfonyloxy bedeutet C₁-C₅-Alkylsulfonyloxy, wie Methylsulfonyloxy, Äthylsulfonyloxy, n-Propylsulfonyloxy, i-Propylsulfonyloxy und n-Butylsulfonyloxy oder C₆-C₈-Arylsulfonyloxy, wie Benzolsulfonyloxy und Toluolsulfonyloxy. Arylthio bedeutet substituiertes oder unsubstituiertes C₆-C₁₀-Arylthio, wie Phenylthio, Tolythio, Methoxyphenylthio und Dimethoxyphenylthio. Monocyclische Thio-heterocyclische Gruppen sind 5-gliedrige Gruppen, die 1 bis 4 Heteroatome (N, O oder S) enthalten und die durch die Formel -S-Q wiedergegeben werden können.

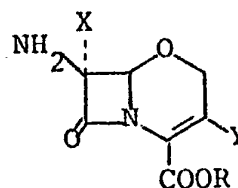
Hierin bedeutet Q einen 5-gliedrigen heterocyclischen Ring, enthaltend Aza, Oxa, Thia, Diaza, Dithia, Triaza, Trioxa, Trithia, Tetraza, Oxaza, Oxathia, Thiaza, Oxadiazia und Thiadiazia im Ring, z.B. Furan, Tetrahydrofuran, Pyrrol, Pyrrolidin, Thiophen, Tetrahydrothiophen, Oxazol, Oxazolin, Thiazol, Thiazolin, Isoxazol, Isothiazol, Pyrazol, Imidazol, Oxathiol, Dioxol, Dithiol, Trizol, Thiadiazol, Oxadiazol, Dithiazol, Dioxazol, Oxathiazol, Tetrazol, Oxatriazol, Thiatrizol, Dithiadiazol und andere. Die in dem Heterocyclus befindliche S-Gruppe kann sich in jeder beliebigen Stellung des Heterocyclus befinden. Der Heterocyclus kann 1 bis 4 Substituenten enthalten, wie C₁-C₅-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₅-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, in beliebigen Stellungen.

Carboxyschutzgruppen R sind beispielsweise esterbildende Gruppen, wie sie im allgemeinen in der Penicillin- und Cephalosporin-Chemie verwendet werden. Das Symbol R kann beispielsweise sein C₁-C₅-Alkyl (z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, t-Butyl), C₁-C₅ halogeniertes Alkyl (z.B. Chlormethyl, Dichlormethyl, 2,2-Dichloräthyl, 2,2,2-Trichloräthyl, 2,2,2-Tribromäthyl), C₇-C₂₀-Arylmethyl (z.B. Benzyl, Diphenylmethyl (Benzhydryl), Triphenylmethyl (Trityl), p-Methoxybenzyl, 3,4,5-Tri-
 methoxybenzyl, p-Nitrobenzyl, p-Chlorbenzyl), C₈-C₁₂-Acyl-

methyl (z.B. Phenacyl), substituiertes Silyl (z.B. Dimethylsilyl, Trimethylsilyl, Triphenylsilyl), substituiertes Stannyl (z.B. Trimethylstannyl), Adamantyl, α-Methyl, α-Selenonaphthyl, Piperidyl, β-Methylthioäthyl, 4-Methylthiophenyl, 2-Benzyloxyphenyl, Tetrahydropyran-2-yl, 2-Cyano-
 5 äthyl und andere.

Wenn in den Verbindungen der Formel I R Wasserstoff ist oder wenn die Acylaminogruppe in der 7-Stellung eine freie Carboxygruppe -COOH oder Amino ist, können Salze mit pharmakologisch annehmbaren anorganischen oder organischen Säuren oder Basen gebildet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1, bei welchem man eine Verbindung der
 15 Formel

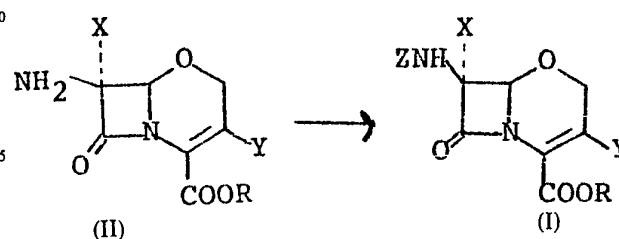


II

25 acyliert.

Die Umsetzung kann durch das folgende Reaktionsschema wiedergegeben werden:

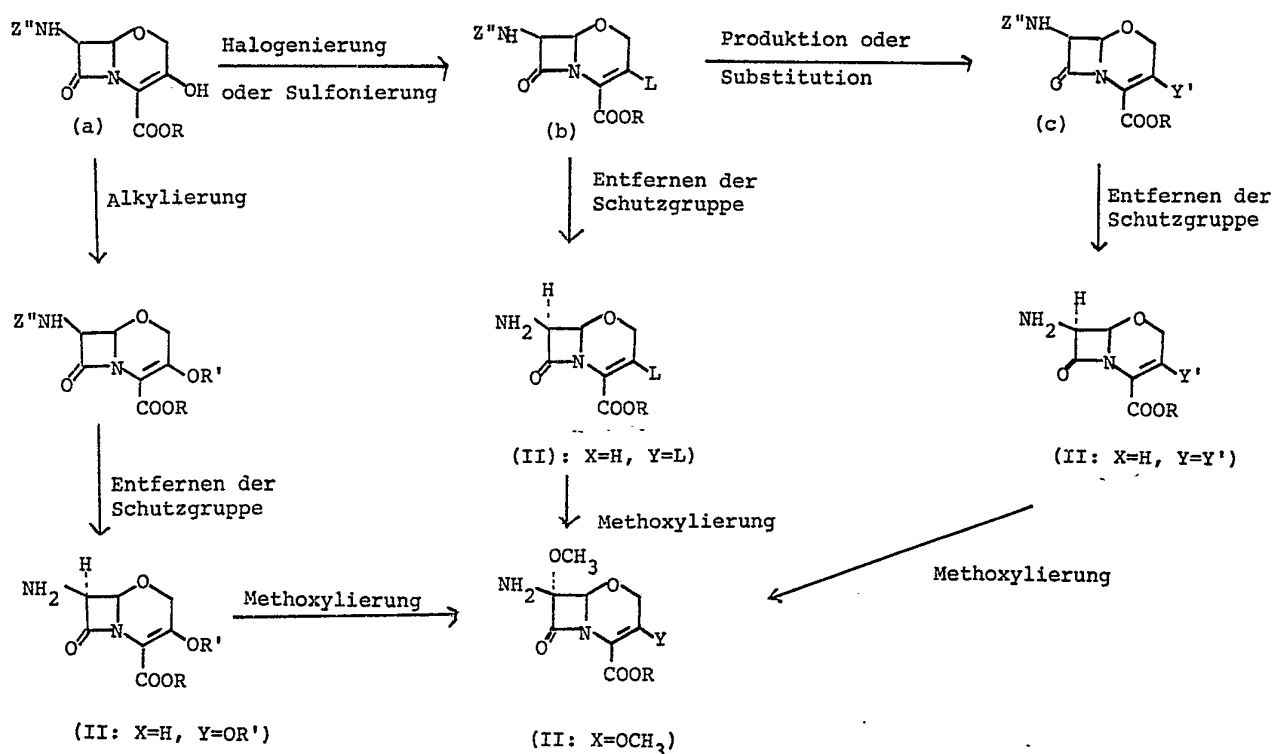
Reaktionsschema 1



40

Das Ausgangsprodukt der Formel II kann aus bekannten Verbindungen der Formel (a) (JP-A-51-41385) in der im Reaktionsschema 2 wiedergegebenen Weise hergestellt werden. Im Reaktionsschema 2 bedeutet Z'' eine Aminoschutzgruppe, L ein Halogenatom oder Sulfonyloxy, Y' Wasserstoff, Arylthio oder einen monocyclischen Thioheterocyclus, R' Niedrigalkyl und X, Y und R haben die oben genannte Bedeutung.

Reaktionsschema 2



Die im Reaktionsschema 2 wiedergegebenen Stufen werden im folgenden beispielsweise kurz erläutert.

Die Umsetzung des Ausgangsmaterials (a) in (b) ist eine Halogenierung oder Sulfonylierung der 3-Hydroxygruppe (enolische Hydroxygruppe) mit der ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe in die 3-Stellung eingeführt wird. Die Entfernung der Aminoschutzgruppe Z' aus dem Zwischenprodukt (b) ergibt das Ausgangsmaterial (II), in dem X Wasserstoff und Y Halogen oder Sulfonyloxy ist.

Die Zwischenprodukte (b) werden einer Reduktion unterworfen (vorzugsweise mittels Zink- und Essigsäure) und ergeben andere Zwischenprodukte (c), in denen Y Wasserstoff (Y' = H) ist, während (b) einer Substitutionsreaktion mit Arylthiolen oder monocyclischen, heterocyclischen Thiolen unterworfen wird und die Zwischenprodukte (c) ergibt, wobei Y Arylthio oder ein monocyclischer Thioheterocyclus (Y³ = Arylthio oder ein monocyclischer Thioheterocyclus) ist. Die Entfernung der Aminoschutzgruppe Z' aus den Zwischenprodukten (c) ergibt das Ausgangsmaterial (II), worin X Wasserstoff und Y Arylthio oder ein monocyclischer Thioheterocyclus ist.

Die Ausgangsprodukte (a) werden einer Alkylierung unterworfen (vorzugsweise mittels Diazoalkanen) und ergeben das Zwischenprodukt (d), wobei Y Niedrigalkoxy (R¹ = Niedrigalkoxy) ist. Die Entfernung der Aminoschutzgruppe ergibt, wie oben erwähnt, das andere Ausgangsmaterial (II), in dem X Wasserstoff und Y Niedrigalkoxy ist.

Die Einführung einer Methoxygruppe in das Ausgangsmaterial (II) (X = H) in bekannter Weise, beispielsweise gemäß der japanischen Patentschrift Nr. 50-50 394, ergibt ein anderes Ausgangsprodukt (II) (X = OCH₃).

Die Acylierung der 7-Aminogruppe, wie im Reaktionsschema 2 dargestellt, kann nach üblichen Acylierungsverfahren, wie sie in der Penicillin- und Cephalosporin-Chemie angewandt werden, durchgeführt werden. Geeignete Acylierungsmittel sind Carbonsäuren (d.h. Z'COOH) entsprechend der gewünschten Acylgruppe Z (d.h. Z'-CO) oder deren reaktiven Derivaten, wie Säurehalogenide, Säurean-

hydride (gemischte Säureanhydride), Ester, Azide, Imidazolid, Pyrazolid, Triazolid und dergleichen. Alle oben erwähnten Acylierungsmittel können in bekannter Weise bei der Acylierung verwendet werden. Die folgenden Beispiele erläutern die bevorzugte Acylierung mit freien Carbonsäuren und Säurehalogeniden.

Die Acylierung der 7-Aminogruppe mit freien Carbonsäuren, Z'-COOH als Acylierungsmittel, wird vorzugsweise in Gegenwart von Carbodiimiden, wie DCC (N,N-Dicyclohexylcarbodiimid), in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Acetonitril, Dimethylformamid, Pyridin, Tetrahydrofuran und dergleichen, bei Zimmertemperatur oder darunter, durchgeführt.

Wenn Säurehalogenide, insbesondere Säurechloride oder Säurebromide verwendet werden, wird die Acylierung vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel unter Kühlung bei tiefer Temperatur durchgeführt. Bevorzugte inerte Lösungsmittel sind aprotische Lösungsmittel, wie Benzol, Äther, Methylchlorid, Chloroform und dergleichen.

Bei der Durchführung dieser Reaktionen ist es vorteilhaft, die leicht angreifbaren Gruppen zu schützen, beispielsweise wenn in den Ausgangsverbindungen II R = H ist, wenn II eine leicht acylierbare funktionelle Gruppe (z.B. Amino, Hydroxy) in anderen Positionen enthält oder wenn die Acylierungsmittel Amino-, Hydroxy- oder Carboxygruppen oder dergleichen enthalten. Die Einführung und Entfernung der Schutzgruppen kann nach üblichen Verfahren durchgeführt werden.

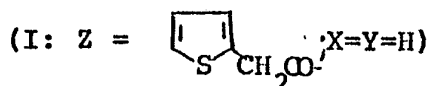
Wie gefunden wurde, haben die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I eine höhere antibakterielle Wirkung als bekannte Cephalosporin-Antibiotika, die den normalen Cephalosporinring enthalten (d.h. 1-Thia-cephalosporin-Ring). Insbesondere zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I potente antimikrobielle Wirkung gegen grampositive und -negative Bakterien und können zur Verhinderung und zur Behandlung von verschiedenen Infektionen, die durch diese Bakterien verursacht werden, verwendet werden. Beispielsweise können die Ver-

bindungen beim Menschen intravenös in Dosierungen von 10 mg bis 5 g pro Tag oder in anderer geeigneter Weise angewandt werden (d.h. orale Verabreichung, externe Verabreichung) für die Behandlung und die Verhinderung von Infektionen.

Die folgenden Ausführungsbeispiele erläutern das erfindungsgemäße Verfahren im Einzelnen. In den Beispielen und Tabellen bedeutet PNB p-Nitrobenzyl und BOC t-Butoxycarbonyl.

Beispiel 1

7β-(2-Thienyl)acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure



Zu einer Suspension von 55 mg (0,25 mMol) 7β-Amino-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure (II: X=Y=R=H) in 3 ml Acetonitril werden 100 µl (1 Äquivalent) Bis(trimethylsilyl)acetamid zugefügt. Die Mischung wird mit 35 µl

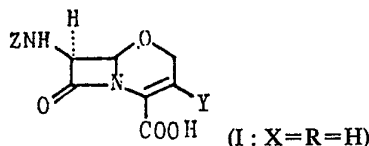
(1 Äquivalent) Triäthylamin unter Eiskühlung bei Zimmertemperatur 1,5 Stunden lang gerührt, auf -20°C abgekühlt, dann mit 41 µl (1,5 Äquivalente) N-Methylmorpholin und 60 µl (1,5 Äquivalente) Thienylacetylchlorid gemischt, auf Zimmertemperatur erwärmt und eine Stunde lang gerührt. Die Mischung wird mit Eis abgekühlt, in eine 5%ige wässrige Phosphorsäurelösung eingegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand (116 mg) wird in einer Kolonne mit 12 g Silicagel chromatographiert und mit Äthylacetat/Essigsäure (100:1 - 50:1) eluiert. Das Eluat wird mit Petroläther gewaschen und ergibt 7 mg der Titelverbindung als Pulver (9,0% Ausbeute).

IR: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1790, 1680, 1515 cm^{-1} .

NMR: ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 4,53 (s, 2H), 5,09 (d, 1H, J = 4,0Hz), 5,49 (d, 1H, J = 4,0Hz), 6,52 (m, 1H), 7,05-7,32 (m, 3H) ppm.

In derselben Weise wie vorstehend beschrieben werden die Verbindungen der Tabelle 1 aus den entsprechenden 7-Aminoverbindungen hergestellt.

TABELLE 1



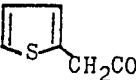
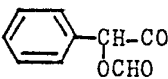
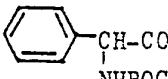
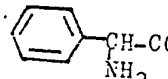
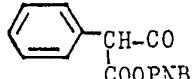
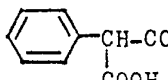
Z	Y	Ausbeute (%)	IR: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1})	NMR: δ (ppm)
	OCH_3	45	3350 (b), 2870 (b), 1782, 1695, 1655, 1643, 1529	
	OCH_3	25,9	1795, 1735, 1695, 1630, 1520, 1370	3,83 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 5,03 (d, 1H, J=4,0Hz), 5,48 (d, 1H, J=4,0Hz), 6,21 (s, 1H), 8,10 (s, 1H) [$\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$] [α] _D ^{24,5} -72,4 ± 5,5° (c = 0,203, CHCl_3)
	OCH_3	20,7	1785, 1685-1710 (b)	1,38 (s, 9H), 3,83 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 5,10 (d, 1H, J=4,0Hz), 5,61 (dd, 1H, J=4,0; 9,0Hz)
	OCH_3	92	1780, 1678, 1545	
	OCH_3	41	3418, 1792, 1731, 1680, 1630, 1609, 1520	3,82 (s, 3H), 4,48 (bs, 2H), 4,82 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J=10Hz), 7,8 (m, aromatic H)
	OCH_3	78	3300-3400, 2900-3100, 1777, 1720, 1682, 1624, 1535	[α] _D ^{24,5} + 3,7 ± 2,3° (c = 0,189, CH_3OH)

TABELLE 1 (Fortsetzung)

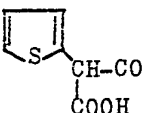
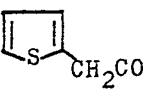
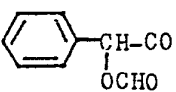
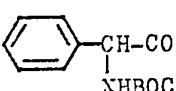
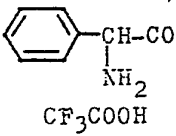
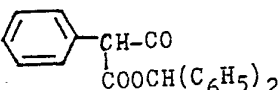
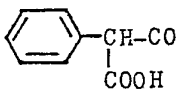
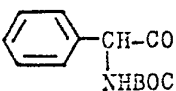
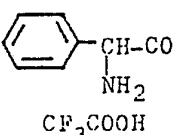
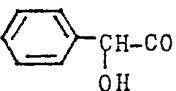
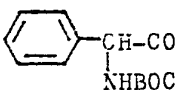
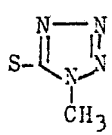
Z	Y	Ausbeute (%)	IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{OHCl}_3}$ (cm ⁻¹)	NMR: δ (ppm)
	OCH ₃			
	Cl	15	3400, 1790, 1700, 1680	3,90 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,18 (d, 1H, J=4,0Hz), 5,64 (d, 1H, J=4,0Hz), 6,9-7,5 (m, 3H)
	Cl	86	3440, 1810, 1740, 1703	4,32 (s, 2H), 5,02 (d, 1H, J=4,0Hz), 6,12 (s, 1H), 7,27 (s, 5H), 8,00 (s, 1H) [CDCl ₃ + CD ₃ OD] [α] _D ^{24,5} - 87,1 ± 11,0° (c = 0,116, CHCl ₃)
	Cl	55		1,43 (s, 9H), 4,40 (s, 2H), 5,13 (d, 1H, J=4,0Hz), 5,27 (s, 1H), 5,62 (d, 1H, J=4,0Hz), 7,40 (s, 5H) [CDCl ₃ + CD ₃ OD]
	Cl	50	3405, 1787, 1690, 1675	
	Cl	88	3330, 1805, 1725, 1682	4,32 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 5,05 (b, 1H), 5,63 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,3 (m, aromatic H)
	Cl	86	1785, 1720, 1670, 1625	[α] _D ^{24,5} - 22,9 ± 6,5° (c = 0,096, CH ₃ OH)
	H	17,8	1795, 1710, 1690, 1490, 1370	1,67 (s, 9H), 4,54 (m, 2H), 5,11 (d, 1H, J=4Hz), 5,37 (s, 1H), 5,63 (m, 1H), 6,55 (m, 1H) [CDCl ₃ + CD ₃ OD]
	H	80	1782, 1695, 1675, 1530	
	H	7,9	3420, 3200, 2600, 1810, 1680, 1610	4,60 (m, 2H), 5,17 (d, 1H, J=4,0), 5,52 (s, 1H), 5,65 (dd, 1H, J=9,0Hz), 6,60 (m, 1H), 7,45 (m, aromatic H)
		46	3414, 1800, -1692 (br)	1,42 (s, 9H), 4,12 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 5,13 (d, 1H, J=4Hz), 5,29 (s, 1H), 5,68 (d, 1H, J=4Hz), 7,40 (s, 5H) [CDCl ₃ + CD ₃ OD]

TABELLE 1 (Fortsetzung)

Z	Y	Ausbeute (%)	IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1})	NMR: δ (ppm)
		82	3415, -3400, 1797, 1727, 1686, 1605, 1522	3,88 (bs, 3H), 4,07 (bs, 2H), 4,80 (bs, 1H), 5,00 \pm 5,57 (m, 2H), 7,31 (m, aromatischer H)
		58	-3400, 1785, 1720, 1675, 1535	$[\alpha]_D^{25,5} -40,4 \pm 3,5^\circ$ (c = 0,230, CH ₃ OH)
		80	-3400, 1775, 1715, 1678, 1617, 1570, 1517	$[\alpha]_D^{25,5} -4,5 \pm 2,0^\circ$ (c = 0,222, CH ₃ OH).

Beispiel 2

1) *p*-Nitrobenzyl-7 β -(2-phenyl-2-benzhydrylcarbonyl)acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylat

(I: X=Y=H; Z=C₆H₅CH₂COOCH(C₆H₅)₂;
R=CH₂C₆H₄NO₂)

Zu einer Lösung von 76 mg (0,238 mMol) *p*-Nitrobenzyl-7 β -amino-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylat (II: R=CH₂C₆H₄NO₂-p; X=Y=H) in 8 ml Methylenchlorid werden 39 μ l (1,5 Äquivalente) N-Methylmorpholin unter Kühlen auf -20°C zugefügt und die Mischung wird mit einer Methylenchloridlösung eines Säurechlorids, hergestellt aus 124 mg Diphenylmethyl-2-phenylmalonat, 50 μ l (1,5 Äquivalente) Triäthylamin und 30 μ l Oxalylchlorid, versetzt und 30 Minuten lang bei -20°C gerührt. Die Mischung wird in Eiswasser eingegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand (244 mg) wird in einer Kolonne mit 6 g Silicagel chromatographiert, mit Benzol/Äthylacetat (5:1) eluiert und ergibt 116 mg der Titelverbindung als schaumiges Material (75,3% Ausbeute).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1800, 1730, 1680, 1640, 1610, 1520, 1350 cm^{-1} .
NMR: (CDCl₃): δ 4,47 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 5,03 (d, 1H, J=4,0Hz), 5,39 (s, 2H), 5,73 (dd, 1H, J=4,0; 9,0Hz), 6,57 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,64-8,27 (A₂B₂q, 4H, J=9,0Hz) ppm.

2) 7 β -(2-Phenyl-2-benzhydryloxycarbonyl)acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure

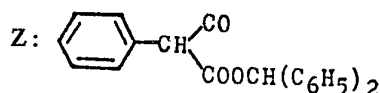
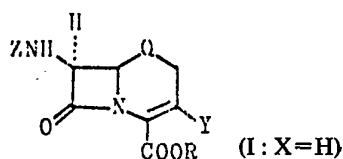
(I: Z=C₆H₅CH₂COOCH(C₆H₅)₂; R=X=Y=H)

Zu einer Lösung von 109 mg (0,168 mMol) des nach Beispiel 2-1 hergestellten Produktes in einer Mischung von 5 ml Methylenchlorid und 5 ml Essigsäure werden 100 g aktives Zinkpulver unter Eiskühlung zugefügt, die Mischung wird 60 Minuten lang gerührt und dann werden weitere 50 mg Zinkpulver zugefügt. Nach 70 Minuten wird die Mischung filtriert und das Filtrat mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst und das unlösliche Material abfiltriert. Das Filtrat wird in einer Kolonne mit 2,5 g Silicagel chromatographiert und mit Äthylacetat/Chloroform/Essigsäure (50:5:1) eluiert. Das Eluat wird mit Petroläther gewaschen und ergibt 53 mg der Titelverbindung (61,6% Ausbeute).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1800, 1730, 1680, 1640, 1520 cm^{-1} .
NMR: (CDCl₃ + CD₃OD): δ 4,29 (b, 2H), 4,78 (s, 1H), 5,07 (d, 1H, J=4,0Hz), 5,68 (d, 1H, J=4,0Hz), 6,51 (m, 1H), 6,95 (s, 1H) ppm.
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{24,5} -5,9 \pm 1,9^\circ$ (c=0,239, CHCl₃).

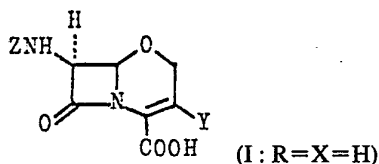
In derselben Weise wie vorstehend beschrieben werden die Verbindungen in Tabellen 2 und 3 hergestellt.

TABELLE 2



R	Y	Ausbeute (%)	IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1})	NMR : δ (ppm)
	OSO_2CH_3	58	3420, 1805, 1735, 1685, 1605, 1520	3,25 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 5,08 (d, 1H, $J=4,0\text{Hz}$), 5,33 (split, 2H), 5,68 (dd, 1H, $J=4,0, 9,0$), 6,87 (s, 1H), 7,2 (m, aromatischer H) 7,58 + 8,20 (A_2B_2q , 4H, $J=9,0\text{Hz}$)

TABELLE 3



Z	Y	Ausbeute (%)	IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1})	NMR : δ (ppm)
	H	78,2	1785, 1725, 1535	
	OSO_2CH_3	42	3420, 1805, 1730, 1685	3,17 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 4,72 (s, 1H), 5,00 (d, 1H, $J=4\text{Hz}$), 5,55 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,2 (m, aromatischer H)
	OSO_2CH_3	78	3360, 1790, 1720, 1665	$[\alpha]_D^{24,5} -11,6 \pm 4,3^\circ$ ($c = 0,121$, ethanol)

Beispiel 3

1) *p*-Nitrobenzyl-3-chlor-7 α -methoxy-7 β -(2-phenyl-2-benzhydryloxyacetyl)acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylat

Zu einer Lösung von 35 ml (0,091 mMol) *p*-Nitrobenzyl-3-chlor-7 α -methoxy-7 β -amino-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylat, gelöst in 3 ml Methylenchlorid bei -20°C werden 15 μl (1,5 Äquivalente) *N*-Methylmorpholin und 1,5 Äquivalente 2-Phenyl-2-benzhydryloxyacetylchlorid zugefügt und die Mischung wird bei derselben Temperatur eine Stunde lang gerührt, in eine wässrige 5%-ige Phosphorsäurelösung unter Eiskühlung eingegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand (93 mg) wird in einer Kolonne mit 5 g Silicagel chromatographiert und mit einer Mischung

von Benzol und Äthylacetat (10:1) eluiert und ergibt 54 mg der Titelverbindung (83,2% Ausbeute).

55 TLC: $R_f=0,30$ (Benzol: Äthylacetat = 5:1).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 795, 1740, 1730, 1695, 1350 cm^{-1} .

NMR: (CDCl_3 : δ 3,40, 3,44 (1:1, 3H), 4,33 (bs, 2H), 4,44 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,43 (ABq, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,68 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 8,29 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H) ppm.

60

2) 3-Chlor-7 α -methoxy-7 β -(2-phenyl-2-benzhydryloxyacetyl)acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure

Zu einer Lösung von 53 mg des nach Beispiel 3-1 hergestellten Produktes in einer Mischung von 2,5 ml Methylenchlorid und 2,5 ml Essigsäure werden 50 mg aktives Zinkpulver unter Eiskühlung zugefügt und die Mischung wird 50 Minuten lang gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser ge-

waschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand (50 mg) wird in einer Kolonne mit 2,5 g Silicagel, enthaltend 10% Wasser, chromatographiert und mit Chloroform/Methanol (95:5) eluiert, wobei 35 mg der Titelverbindung als Pulver erhalten werden (81,6% Ausbeute).

TLC: Rf=0,32 (Äthylacetat:Essigsäure:Wasser = 18:1:1).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1757, 1702 cm^{-1} .

NMR: (CDCl_3 - CD_3OD): δ 3,42 (s, 3H), 5,09 (bs, 1H), 6,94 (s, 1H).

3) *3-Chlor-7 α -methoxy-7 β -(2-phenyl-2-carboxy)acetamido-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carbonsäure*

Zu einer Lösung von 33 mg des Produktes in 1,5 ml Methylenchlorid werden 0,2 ml Anisol und 0,2 ml Trifluor-
5 essigsäure zugefügt und die Mischung wird 30 Minuten lang gerührt. Dann werden 5 ml Toluol zugefügt und die Mischung wird unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Petroläther gewaschen und ergibt 24 mg der Titelverbindung als Pulver.

10 TLC: Rf=0,52 (Äthylacetat:Essigsäure:Wasser = 5:1:1).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1782, 1705 (sh), 1675 cm^{-1} .