

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 144 778

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl. ³	
(11)	144 778	(44)	05.11.80	3(51)	C 07 D 501/18 C 07 D 501/04
(21)	AP C 07 D / 214 150	(22)	05.07.79		
(31)	82377/78	(32)	06.07.78	(33)	JP

(71) siehe (73)

(72) Saikawa, Isamu; Takano, Shuntaro; Momonoi, Kaishu; Takakura, Isamu; Kuroda, Seietsu; Tanaka, Kiyoshi; Hayashi, Kenshin; Naganashi, Bunei; Kutani, Chiaki, JP

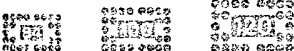
(73) Toyama Chemical Co. Ltd., Tokyo, JP

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Neues Verfahren zur Herstellung von
7-(subst.)-Amino-3-subst.-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäuren
carbonsäuren

(57) Es wird ein neues Verfahren zur Herstellung von
7-(subst.)-Amino-3-subst.-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäuren
geschaffen. Diese Säuren sind Zwischenprodukte bei der Synthese
von Cephalosporinen, welche als wertvolle antibakterielle
Verbindungen bei Säugetieren einschließlich des Menschen
Verwendung finden.

65 Seiten



Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 7-(subst.)-Amino-4-subst.-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäuren.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Eine Reihe von Veröffentlichungen, z.B. DE-OSen 1 795 484, 2 018 600 und 2 065 621, US-PS 3 516 997 und JA-OS 154 287/75, berichtet über die Reaktion eines Thiols oder dessen Salz mit der Acetoxygruppe in 3-Stellung einer 7-Aminocephalosporansäure bzw. den an der Carboxylgruppe derivatisierten Abkömmlingen oder Salzen dieser Säure, wobei die Acetoxygruppe in der 3-Stellung verändert wird. Nach den erwähnten Publikationen ist es nicht wünschenswert, die besagte Reaktion in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel durchzuführen, und es wird bevorzugt, die Reaktion bei pH 6 bis 7 in Wasser oder einer Mischung von Wasser und einem organischen Lösungsmittel ablaufen zu lassen. Das erhaltene Produkt ist jedoch selbst unter den genannten, bevorzugten Reaktionsbedingungen extrem unrein, und die Ausbeuten liegen bei 30 bis 50%. Die Nacharbeitung der genannten Reaktion durch die Erfinder hat bestätigt, daß die Ausbeute höchstens 30 bis 50% beträgt und daß das Reaktionsprodukt mit dem Ausgangsmaterial, 7-Aminocephalosporansäure, vermischt ist. Andererseits wird in der US-PS 3 840 531, den JA-OSen 295/74 und 10 077/73, der DE-OS 2 332 045, der JA-PS 13 023/71 u.a. ein Verfahren zur schonenden Umwandlung in der 3-Stellung beschrieben, das darin besteht, daß man als Ausgangsmaterial entweder Cephalosporin C bzw. eines seiner Derivate oder eine 7-Aminocephalosporansäure bzw. deren Salz verwendet, wobei die Aminogruppe in der 7-Stellung mit einer Acylgruppe, wie Formyl, niedrig-Alkanoyl oder dergl., geschützt ist. Selbst bei Anwendung dieser Methode wird gemäß den oben genannten Publikationen die Reaktion vorzugsweise in

Wasser oder einer Mischung von Wasser und einem organischen Lösungsmittel in der Nähe des Neutralpunkts durchgeführt.

Bezüglich eines Verfahrens, bei dem ein Cephalosporin C-Derivat als Ausgangsmaterial verwendet wird, beschreiben z.B. GB-PS 1 400 804 und JA-OS 95 088/76, daß die Veränderung in der 3-Stellung in Wasser oder einer Mischung von Wasser und einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Halogenids oder anorganischen Salzes eines Metalls der Gruppe I oder II des Periodensystems, wie KJ, NaJ-CaJ₂, BaJ₂, NaCl, NH₄Cl, BaCl₂, MgCl₂ o.ä., durchgeführt werden kann. Das Verfahren, bei dem eine acylierte Cephalosporansäure, Cephalosporin C oder eines seiner Derivate als Ausgangsmaterial verwendet wird, führt bei der Reaktion zu Schwierigkeiten, weil die Aminogruppe in der 7-Stellung acyliert werden muß, oder weil ein acyliertes Ausgangsmaterial verwendet werden muß und die Acylgruppe durch Iminhalogenierung, Iminoätherbildung, Hydrolyse o.ä. nach der Veränderung in der 3-Stellung wieder entfernt werden muß. Bei der genannten Reaktionsfolge wird die Veränderung in der 3-Stellung mit einem Thiol oder dessen Salz in einer Mischung von Wasser und einem organischen Lösungsmittel unter den oben erwähnten Bedingungen durchgeführt, und es werden im allgemeinen Ausbeuten von 60 bis 80% erhalten.

Vor dem oben erwähnten Hintergrund haben die Erfinder intensive Untersuchungen mit dem Ziel angestellt, ein Verfahren zur Veränderung der Gruppe in der 3-Stellung durch ein Thiol oder dessen Salz zu entwickeln, das mit hoher Ausbeute arbeitet und leicht industriell anwendbar ist. Es wurde überraschenderweise gefunden, daß man ein in dieser Hinsicht befriedigendes Resultat erreicht, wenn

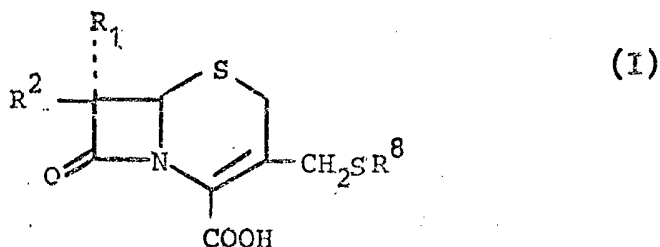
man die Reaktion in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Protonensäure oder Lowissäure oder einer Komplexverbindung von Lowissäure durchführt.

Ziel der Erfindung:

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung einer 7-(subst.)-Amino-3-subst.-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure bzw. eines an der Carboxylgruppe derivatisierten Abkömmlings oder eines Salzes dieser Säure zu schaffen, das bei einfacher industrieller Durchführung die Produkte in hoher Ausbeute und grosser Reinheit liefert. Diese Verbindungen sind wichtig als Zwischenprodukte bei der Synthese von Cephalosporinen.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird dadurch gelöst, daß man ein Verfahren zur Herstellung einer 7-(subst.)-Amino-3-subst.-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure bzw. eines an der Carboxylgruppe derivatisierten Abkömmlings oder eines Salzes dieser Säure schafft;



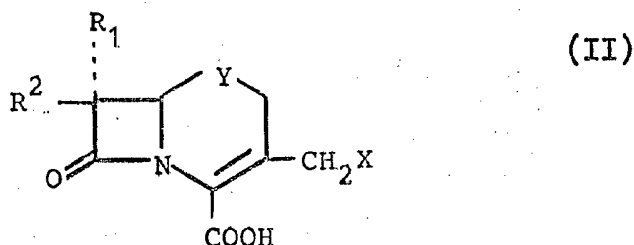
dabei bedeutet R^1 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkoxygruppe; R^2 bedeutet eine Aminogruppe oder eine

Gruppe der Formel $\begin{matrix} R^3 \\ \diagdown \\ C = C - NH - \\ \diagup \\ R^4 \end{matrix}$, bei der R^3 , R^4 und

R^5 , die gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoff oder organische Reste stehen, die nicht an der Reaktion teilnehmen, oder der Formel

$\begin{matrix} R^6 \\ R^7 \end{matrix} \text{C} = \text{N} -$, bei der R^6 und R^7 , die gleich oder ver-

schieden sein können, für Wasserstoff oder organische Reste stehen, die nicht an der Reaktion teilnehmen; und R^8 bedeutet einen Thiolverbindungsrest. Das Verfahren besteht darin, daß man eine Cephalosporansäure der folgenden allgemeinen Formel (II) bzw. einen an der Carboxylgruppe derivatisierten Abkömmling oder ein Salz dieser Säure einsetzt



wobei R^1 und R^2 die oben gegebene Bedeutung haben; X eine unsubstituierte oder substituierte Acyloxy- oder Carbamoyloxygruppe bedeutet; $>Y$ für $>S$ oder $>S \rightarrow O$ steht, und mit einem Thiol der allgemeinen Formel (III)



oder einem Salz der Thiolverbindung, wobei R^8 die oben gegebene Bedeutung hat, in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Protonensäure, einer Lewisäure oder Komplexverbindungen der Lewisäure

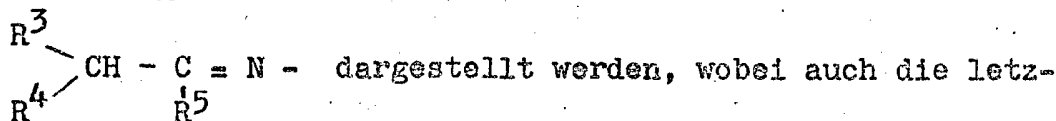
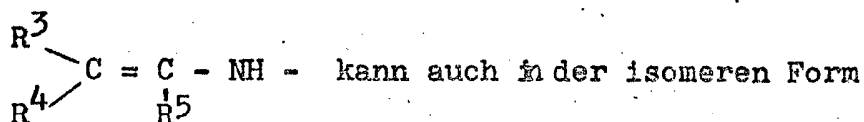
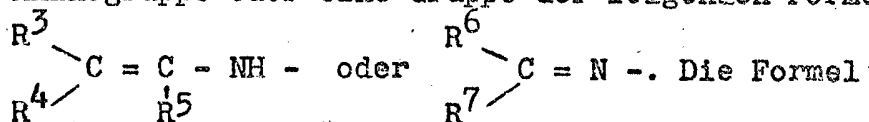
zur Reaktion bringt. Als Ausgangsmaterial kann nicht nur eine Verbindung, bei der $>Y$ für $>S$ steht, sondern auch eine chemisch stabile Verbindung, bei der $>Y$ $>S - O$ bedeutet, verwendet werden. Im letzteren Fall findet in Gegenwart einer Protonensäure, einer Lewisäure oder Komplexverbindungen von Lewisäuren

eine Reduktion von $>S \rightarrow O$ statt, wobei eine Verbindung erhalten wird, bei der $>Y$ für $>S$ steht.

C_{1-4} -Alkoxygruppen für R^1 in den oben erwähnten allgemeinen Formeln (I) und (II) sind beispielsweise Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Butoxy u.ä..

Unsubstituierte oder substituierte Acyloxy- oder Carbamoyloxygruppen für X in der allgemeinen Formel (II) sind beispielsweise C_{1-8} -Alkanoyloxygruppen, z.B. Formyloxy, Acetoxy, Propionyloxy, Butyryloxy usw.; C_{3-8} -Alkenoyloxygruppen, z. B. Acryloyloxy usw.; C_{7-11} -Aroyloxygruppen, z.B. Benzoyloxy, Naphthoyloxy usw.; C_{8-9} -Aralkanoyloxygruppen, z.B. Phenylacetoxy, Phenylpropionyloxy usw.; Carbamoyloxygruppen; und ähnliche Verbindungen, wobei die C_{1-8} -Acyloxygruppen und die Carbamoyloxygruppen bevorzugt sind. Als Substituenten der substituierten Acyloxy- oder Carbamoyloxygruppe kommen z.B. bekannte Substituenten dieser Gruppen in Frage, wie Halogen, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-8} -Acyl, C_{1-8} -Acyloxy, C_{1-8} -Acylamino, Hydroxyl, Carboxyl, Sulfamoyl, Carbamoyl, Cyano, Carboxy- C_{1-4} -alkoxycarbamoyloxy, Benzoylcarbamoyl, Carboxy- C_{1-4} -alkoxysulfamoyl u.ä.

In den allgemeinen Formeln (I) und (II) bedeutet R^2 eine Aminogruppe oder eine Gruppe der folgenden Formeln



tere in die Erfindung eingeschlossen ist.

Als organische Reste, für die R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 stehen, die nicht an der Reaktion teilnehmen, können solche verwendet werden, die auf diesem Gebiet herkömmlich angewendet werden. Beispiele dafür sind unsubstituierte oder substituierte aliphatische Reste, alicyclische Reste, aromatische Reste, araliphatische Reste, heterocyclische Reste, Acylgruppen u.ä.; insbesondere werden beispielsweise die folgenden Gruppen verwendet:

- (1) Aliphatische Reste: Alkylgruppen, z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl u.ä.; und Alkenylgruppen, z.B. Vinyl, Propenyl, Butenyl u.ä.
- (2) Alicyclische Reste: Cycloalkylgruppen, z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl u.ä.; und Cycloalkenylgruppen, z.B. Cyclopentenyl, Cyclohexenyl u.ä.
- (3) Aromatische Reste: Arylgruppen, z.B. Phenyl, Naphthyl u.ä.
- (4) Araliphatische Reste: Aralkylgruppen, z.B. Benzyl, Phenäthyl u.ä.
- (5) Heterocyclische Reste: heterocyclische Gruppen mit einem oder mehreren Heteroatomen (Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel) in jeglicher Kombination und Position im Molekül, z.B. Pyrrolidyl, Piperazinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Chinolyl, Benzothiazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl u.ä.
- (6) Acylgruppen: Acylgruppen, die von organischen Carbonsäuren abgeleitet sind. Solche organischen Carbonsäuren sind z.B. aliphatische Carbonsäuren; alicyclische Carbonsäuren; alicycloaliphatische Carbonsäuren; araliphatische Carbonsäuren, aromatisch-oxyaliphatische Carbonsäuren, aromatisch-thioaliphatische Carbonsäuren, heterocyclisch-ringsubstituiert-aliphatische Carbonsäuren, heterocyclisch-oxyaliphatische Carbonsäuren und heterocyclisch-thioaliphatische Carbon-

säuren, bei denen ein aromatischer Rest oder eine heterocyclische Gruppe über ein Sauerstoff- oder Schwefelatom^{oder} direkt an eine aliphatische Carbonsäure gebunden ist; organische Carbonsäuren, in denen ein aromatischer Ring, eine aliphatische Gruppe oder eine alicyclische Gruppe durch ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom direkt an die Carbonylgruppe gebunden ist; aromatische Carbonsäuren; und heterocyclische Carbonsäuren.

Beispiele für die oben erwähnten aliphatischen Carbonsäuren sind Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Pentansäure, Methoxyessigsäure, Methylthioessigsäure, Acrylsäure, Crotonsäure usw. Die oben erwähnten alicyclischen Carbonsäuren sind z.B. Cyclohexansäuren usw., und die alicycloaliphatischen Carbonsäuren sind z.B. Cyclopentan-essigsäure, Cyclohexan-essigsäure, Cyclohexan-propionsäure, Cyclohexadien-essigsäure usw. Aromatische Reste in den obengenannten organischen Carbonsäuren sind u.a. Phenyl, Naphthyl usw.; und heterocyclische Reste sind z.B. heterocyclische Verbindungen, die wenigstens ein Heteroatom im Ring enthalten, wie Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Thiazol, Isothiazol, Oxazol, Isooxazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Thiatriazol, Oxatriazol, Tetrazol, Benzoxazol, Benzofuran usw.

Jede der Gruppen, aus denen die obengenannten organischen Carbonsäuren aufgebaut sind, kann weitere Substituenten, wie z.B. ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine geschützte Hydroxylgruppe, eine C₁₋₅-Alkylgruppe, eine C₁₋₅-Alkoxygruppe, eine C₁₋₄-Acylgruppe, eine Nitrogruppe, eine Aminogruppe, eine geschützte Aminogruppe, eine Mercaptogruppe, eine geschützte Mercaptogruppe, eine Carboxylgruppe, eine geschützte Carboxylgruppe usw., tragen.

Als Schutzgruppen für die oben erwähnten geschützten Hydroxyl-, geschützten Amino-, geschützten Mercapto- und geschützten Carboxylgruppen können diejenigen verwendet werden, die weiter unten im Zusammenhang mit den Substituenten in der R⁸-Gruppe genannt werden.

R³, R⁴ und R⁵ können gleich oder verschieden sein, und bedeuten vorzugsweise Wasserstoff, C₁₋₅-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₅₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, heterocyclische Verbindungen, die entweder nur O, N oder S enthalten oder diese Elemente in jeder möglichen Kombination an jeder möglichen Position enthalten, oder Acyl; und R⁶ und R⁷, die gleich oder verschieden sein können, bedeuten vorzugsweise Wasserstoff, C₁₋₅-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₅₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, heterocyclische Verbindungen, die entweder nur O, N oder S enthalten oder diese Elemente in jeder möglichen Kombination in irgendeiner der möglichen Positionen enthalten, oder Acylgruppen.

Derivate der Carboxylgruppe der Verbindungen gemäß den allgemeinen Formeln (I) und (II) sind beispielsweise solche Derivate, die gewöhnlich auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine bekannt sind, wie z.B. die folgenden Verbindungen.

(a) Ester: Es sind alle Ester eingeschlossen, die die Reaktion in keiner Weise beeinflussen, z.B. substituierte oder unsubstituierte Alkylester, z.B. Methylester, Äthylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, tert.-Butylester, Methoxymethylester, Äthoxymethylester, Phenoxymethylester, Methylthiomethylester, Methylthioäthylester, Phenylthiomethylester, Dimethylaminoäthylester, Diäthylaminoäthylester, Morpholinoäthylester, Piperidinoäthylester, Acetylmethylester, Phenacylester, Tolucyl-

methylester, 4-Nitrophenacylester, Acetoxymethylester, Pivaloyloxymethylester, Benzoyloxymethylester, 1,1-Diacetylmethylester, 1-Acetyl-1-methoxycarbonylmethylester, Methansulfonyläthylester, Toluolsulfonyläthylester, Brommethylester, Jodäthylester, Trichloräthylester, Cyano-methylester, Thenoylmethylester, Phthalimidomethylester usw.; Cycloalkylester, wie Cyclohexylester, Cycloheptyl-ester usw.; Alkenylester, wie Propenylester, Allylester, 3-Butenylester usw.; Alkinylester, wie Propinylester usw.; substituierte oder unsubstituierte Arylester, wie Phenyl-ester, Tolyester, Xylylester, Naphthylester, p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, p-Methoxyphenyl-ester, Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, p-Methansulfonylphenylester usw.; substituierte oder unsubstituierte Aralkylester, wie Benzylester, Phenäthyl-ester, p-Chlorbenzylester, p-Nitrobenzylester, p-Methoxybenzylester, 3,5-Dimethoxybenzylester, Diphenylmethyl-ester, Bis-(4-methoxyphenyl)-methylester, 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylester, Tritylester usw.; Indanyl-ester; Phthalidylester; andere Ester, die aus einer Carbonsäure und einem Thioalkohol, Tetrahydrofuranol, 1-Cyclopropyläthanol, 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon, 3-Hydroxypyridin, 2-Hydroxypyridin-1-oxid usw. gebildet werden, und die bei Bedarf mit einem Halogenatom, einer Nitrogruppe, einer Alkoxygruppe usw. substituiert sein können; und Ester, die durch Umsetzung zwischen einer Carbonsäure und Methoxyacetylen, Äthoxyacetylen, tert.-Butyläthynyl-dimethylamin, Äthyläthynyl-diäthylamin oder N-Äthyl-5-phenylisoxazolium-3-sulfonsäuresalz gebildet werden.

(b) Anhydride der Carboxylgruppe mit N-Hydroxybernsteinsäureimid, N-Hydroxyphthalsäureimid, Dimethylhydroxylamin, Diäthylhydroxylamin, 1-Hydroxypiperidin, Oxim usw.

(c) Amide: Es sind alle Säureamide, N-subst.-Säureamide und N,N-Di-subst.-Säureamide eingeschlossen, z.B. N-Alkylsäureamide, wie N-Methylsäureamid, N-Äthylsäureamid usw.; N-Arylsäureamide, wie N-Phenylsäureamid usw.; N,N-Dialkylsäureamide, wie N,N-Dimethylsäureamid, N,N-Diäthylsäureamid, N-Äthyl-N-methylsäureamid usw.; und Säureamide mit Imidazol, 4-subst.-Imidazol, Triazolopyridon usw..

Der Begriff "Salz" in dem Ausdruck "eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder (II) bzw. ein an der Carboxylgruppe derivatisierter Abkömmling oder ein Salz dieser Verbindung", wie er in der Beschreibung und in den Ansprüchen verwendet wird, schließt sowohl Salze an der sauren Gruppe (z.B. Carboxylgruppe) als auch Salze der basischen Gruppe (z.B. Aminogruppe) ein. Salze der sauren Gruppe sind z.B. Salze mit Alkalimetallen, wie Natrium, Kalium usw.; Salze mit Erdalkalimetallen, wie Calcium, Magnesium usw.; Ammoniumsalze; Salze mit stickstoffhaltigen organischen Basen, wie Triäthylamin, Diäthylamin, Pyridin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, N,N-Dimethylanilin usw.. Salze der basischen Gruppe sind z.B. Salze mit Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure usw., Salze mit organischen Säuren, wie Oxalsäure, Ameisensäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure usw.; und Salze mit Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure usw.. Diese Salze können im Reaktionssystem hergestellt werden oder vorher hergestellt und isoliert sein. Hydrate der oben erwähnten Ausgangsmaterialien und angestrebten Verbindungen sind ebenfalls in der Erfindung eingeschlossen.

R⁸ in den allgemeinen Formeln (I) und (III) steht für Reste von Thiolverbindungen, die auf dem Gebiet der Cephalo-

sporine bekannt sind, und schließen z.B. unsubstituierte oder substituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Acyl-, Thiocarbamoyl-, Alkoxythiocarbonyl-, Aryloxythiocarbonyl-, Cycloalkyloxythiocarbonyl-, Amidino- und heterocyclische Gruppen ein. Genauer bedeuten sie z.B. C₁₋₈-Alkyl, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Isobutyl usw.; C₅₋₇-Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, Cycloheptyl usw.; C₇₋₉-Aralkyl, wie Benzyl, Phenäthyl usw.; Aryl, wie Phenyl, Naphthyl usw.; Acyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl, Naphthoyl, Cyclopentancarbonyl, Cyclohexan-carbonyl, Furoyl, Thenoyl, Isothiazolylcarbonyl, Isoxazolylcarbonyl, Thiadiazolylcarbonyl, Triazolylcarbonyl usw.; Thiocarbamoyl, wie Thiocarbamoyl, N-Methylthiocarbamoyl, N,N-Diäthylthiocarbamoyl, 1-Piperidinothiocarbonyl, 1-Morpholinothiocarbonyl, 4-Methyl-1-piperazinylthiocarbonyl usw.; C₁₋₄-Alkoxythiocarbonyl, wie Methoxythiocarbonyl, Äthoxythiocarbonyl, Propoxythiocarbonyl, Butoxythiocarbonyl usw.; Aryloxythiocarbonyl, wie Phenoxythiocarbonyl usw.; C₅₋₇-Cycloalkyloxythiocarbonyl, wie Cyclohexyloxythiocarbonyl usw.; Amidino, wie Amidino, N-Methylamidino, N,N'-Dimethylamidino usw.; und heterocyclische Gruppen, wie Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolyl, Indolyl, Indazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Thiatriazolyl, Tetrazolyl, Triazinyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Triazolopyridinyl, Purinyl, Pyridin-1-oxid-2-yl, Pyridazin-1-oxid-6-yl, Tetrazolopyridazinyl, Tetrazolopyrimidinyl, Thiazolopyridazinyl, Thiadiazolopyridazinyl, Triazolopyridazinyl usw.. Als heterocyclische Gruppe für R^B werden stickstoffhaltige heterocyclische Gruppen bevorzugt, die wenigstens ein Stickstoffatom, entweder allein oder zusammen mit Sauerstoff- oder Schwefelatomen, enthalten.

Die Gruppen für R⁸ können substituiert sein mit wenigstens einem Substituenten, wie Halogen, C₁₋₄-Alkyl, Phenyl, Hydroxyl, Mercapto, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Nitro, Cyano, Cyano-C₁₋₄-alkyl, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Di-C₁₋₄-alkylamino, C₁₋₈-Acylamino, C₁₋₈-Acyl, C₁₋₈-Acyloxy, Carboxyl, Carbamoyl, Amino-C₁₋₄-alkyl, N-C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkyl, N,N-Di-C₁₋₄-alkylamino-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Carboxyl-C₁₋₄-alkyl, Sulfo-C₁₋₄-alkyl, Sulfo, Sulfamoyl-C₁₋₄-alkyl, Sulfamoyl, Carbamoyl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, Carbamoyl-C₂₋₄-alkenyl, N-C₁₋₄-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-C₁₋₄-alkylcarbamoyl, C₁₋₈-Acyl-C₁₋₄-alkyl, N-C₁₋₄-Alkylcarbamoyl-C₁₋₄-alkyl, N,N-Di-C₁₋₄-alkylcarbamoyl-C₁₋₄-alkyl usw.; und unter diesen Substituenten können die Hydroxyl-, Mercapto-, Amino- und Carboxylgruppen mit einer geeigneten Schutzgruppe, welche normalerweise auf dem Gebiet der Penicilline oder Cephalosporine verwendet wird, geschützt sein. Als Schutzgruppen für die Aminogruppe sind alle Gruppen eingeschlossen, die herkömmlicherweise als Aminschutzgruppen verwendet werden, z.B. Trichloräthoxycarbonyl, Tribromäthoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Toluolsulfonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, o-Brombenzyloxycarbonyl, o-Nitrophenylsulfenyl, Chloracetyl, Trifluoracetyl, Formyl, tert.-Butoxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-(Phenylazo)-benzyloxycarbonyl, 4-(4-Methoxyphenylazo)-benzyloxycarbonyl, Pyridin-1-oxid-2-yl-methoxycarbonyl, 2-Pyridylmethoxycarbonyl, 2-Furyloxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, 1,1-Dimethylpropoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, Phthaloyl, Succinyl, 1-Adamantylthioxy-carbonyl, 8-Chinolyloxycarbonyl usw., welches alles leicht entfernbare Acylgruppen sind; weitere leicht entfernbare Gruppen, wie Trityl, 2-Nitrophenylthio, 2,4-Dinitrophenylthio, 2-Hydroxybenzyliden, 2-Hydroxy-5-chlor-

benzyliden, 2-Hydroxy-1-naphthylmethylen, 3-Hydroxy-4-pyridylmethylen, 1-Methoxycarbonyl-2-propyliden, 1-Äthoxycarbonyl-2-propyliden, 3-Äthoxycarbonyl-2-butylden, 1-Acetyl-2-propyliden, 1-Benzoyl-2-propyliden, 1-[N-(2-Methoxyphenyl)-carbamoyl]-2-propyliden, 1-[N-(4-Methoxyphenyl)-carbamoyl]-2-propyliden, 2-Äthoxycarbonylcyclohexyliden, 2-Äthoxycarbonylcyclopentyliden, 2-Acetylcyclohexyliden, 3,3-Dimethyl-5-oxycyclohexyliden usw.; und Di- oder Trialkylsilyl.

Schutzgruppen für die Hydroxyl- und Mercaptogruppen schließen alle Gruppen ein, die für diese Zwecke normalerweise als Schutzgruppen verwendet werden können, z.B. leicht entfernbare Acylgruppen, wie Benzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Brombenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-(Phenylazo)-benzyloxycarbonyl, 4-(4-Methoxyphenylazo)-benzyloxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, 1,1-Dimethylpropoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, 2-Pyridylmethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, 2,2,2-Tribromäthoxycarbonyl, 2-Furfuryloxycarbonyl, 1-Adamantylöxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, 3-Chinolyloxycarbonyl, Trifluoracetyl usw.; Benzyl; Trityl; Methoxymethyl; 2-Nitrophenylthio; 2,4-Dinitrophenylthio usw..

Die Schutzgruppe für die Carboxylgruppe umfaßt alle Gruppen, die normalerweise als Carboxyl-Schutzgruppen verwendet werden können, z.B. esterbildende Gruppen, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Butyl, Benzyl, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl, p-Nitrobenzyl, p-Methoxybenzyl, Benzoylmethyl, Acetylmethyl, p-Nitrobenzoylmethyl, p-Brombenzoylmethyl, p-Methansulfonylbenzoylmethyl, Phthalimidomethyl, Trichloräthyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, Acetoxymethyl, Propionyloxymethyl,

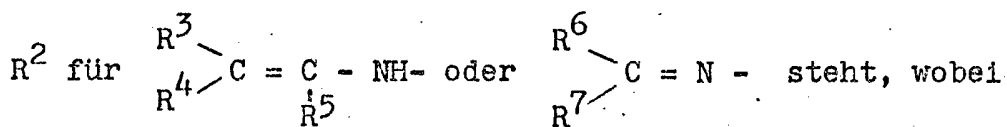
Pivaloyloxymethyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 3-Methyl-3-butenyl, Succinimidomethyl, 1-Cyclopropyläthyl, Methylsulfenylmethyl, Phenylsulfenylmethyl, Methylthiomethyl, Phenylthiomethyl, Dimethylaminomethyl, Chinolin-1-oxid-2-yl-methyl, Pyridin-1-oxid-2-yl-methyl, Di-(p-methoxyphenyl)-methyl usw.; Silylreste von Silylverbindungen gemäß der JA-OS 7073/71 und der NL-OS 7105259, z.B. Dimethyldichlorsilan; nichtmetallische Reste nichtmetallischer Verbindungen gemäß der DE-OS 2 062 925, z.B. Titan-tetrachlorid, usw..

Die Salze der Thiolverbindungen gemäß der allgemeinen Formel (III) können, abhängig von dem Typ von R^8 , in der Form basischer Salze oder saurer Salze vorliegen, und es sind beide Arten eingeschlossen. Bezüglich der Beispiele für das Salz wird auf die bei den allgemeinen Formeln (I) und (II) oben gegebene Erläuterung verwiesen. Als Material zur Bildung der Salze der Thiolverbindung können diejenigen Materialien verwendet werden, die zur Bildung der Salze der Verbindungen gemäß den allgemeinen Formeln (I) und (II) verwendet werden.

Als Protonensäuren kommen z.B. Pyrophosphorsäure, Pyroschwefelsäure, Schwefelsäuren, Sulfonsäuren und Supersäuren in Frage. Der hier verwendete Begriff "Supersäure" bedeutet Säuren, die stärker als 100%ige Schwefelsäure sind, und schließt einen Teil der Schwefelsäuren und Sulfonsäuren ein. Bei dem Begriff "Schwefelsäuren" sind im einzelnen eingeschlossen Schwefelsäure, Chlorschwefelsäure, Fluorschwefelsäure usw., und der Begriff "Sulfonsäuren" schließt Alkyl-(mono- oder di)-sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure usw., und Aryl-(mono-, di- oder tri)-sulfonsäuren, wie Benzolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure usw., ein. Der Begriff "Supersäuren" schließt Perchlor-

säure, $\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5$ (magic acid), $\text{FSO}_3\text{H-AsF}_5$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H-SbF}_5$, $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SO}_3$ usw. ein. Bei Lewissäuren sind Borhalogenide, Zinkhalogenide und Zinnhalogenide und insbesondere Bortrifluorid, Zinkchlorid, Zinkbromid, Zinn(IV)-chlorid und Zinn(IV)-bromid usw. eingeschlossen. Die Komplexverbindungen von Lewissäuren umfassen Komplexsalze der oben erwähnten Lewissäuren mit Dialkyläthern, wie Diäthyläther, Di-n-propyläther, Di-n-butyläther usw.; Komplexsalze der oben erwähnten Lewissäuren mit Aminen, wie Äthylamin, n-Propylamin, n-Butylamin, Triäthanolamin, Dimethylformamid usw.; Komplexsalze der oben erwähnten Lewissäuren mit Fettsäuren, wie Essigsäure, Propionsäure usw.; Komplexsalze der oben erwähnten Lewissäuren mit Nitrilen, wie Acetonitril, Propionitril usw.; Komplexsalze der oben erwähnten Lewissäuren mit Carbonsäureestern, wie Methylformiat, Äthylformiat, Äthylacetat usw.; und Komplexsalze der oben erwähnten Lewissäuren mit Phenolen, wie Phenol-, (1- oder 2-)Naphthol usw., unter denen Dialkylätherkomplexe, Fettsäure-Komplexsalze und Nitril-Komplexsalze besonders bevorzugt sind. Die obengenannten Sulfonsäuren können durch Halogenatome, wie Fluor, Chlor, Brom usw., substituiert sein sowie durch Carboxylgruppen, Sulfogruppen, Nitrogruppen, niedrig-Alkylgruppen, wie Methyl, Äthyl usw., oder niedrig-Alkoxygruppen, wie Methoxy, Äthoxy usw..

Die Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (II), bei der



R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die oben gegebenen Bedeutungen haben, kann durch Umsetzung von 7-Aminocephalosporansäure mit einem Aldehyd oder einem Keton in einem inerten Lösungsmittel erhalten werden (JA-AS 28 913/69), und die Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (II), bei der R^1

eine C₁₋₄-Alkoxygruppe bedeutet, kann durch Einführung der C₁₋₄-Alkoxygruppe in die Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (II), bei der R¹ für ein Wasserstoffatom steht, nach einem herkömmlichen Verfahren synthetisiert werden [Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, 35, 563-574 (1977) usw.].

Als organische Lösungsmittel können bei dem erfindungsgemäßen Verfahren alle organischen Lösungsmittel verwendet werden, die die Reaktion nicht nachteilig beeinflussen, vorzugsweise Nitrile, Nitroalkane, organische Carbonsäuren, Ketone, Äther und Sulfolane. Diese Lösungsmittel können als Mischung von zwei oder mehr Komponenten eingesetzt werden. Die oben erwähnten Nitrile umfassen z.B. aliphatische Nitrile, aliphatische Dinitrile, aromatische Nitrile und heterocyclische Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril, Butyronitril, Isobutyronitril, Valeronitril, Isovaleronitril, Capronitril, Enanthonitril, Caprylonitril, Pelargonitril, Caprinitril, Crotonitril, Lauronitril, Palmitonitril, Stearonitril, Acrylonitril, Malonitril, Succinonitril, Glutaronitril, Adiponitril, Benzonitril, Tolunitril, cyaniertes Benzyl, Cinnamonitril, Naphthonitril, Cyanothiophen usw.; die Nitroalkane umfassen Nitromethan, Nitroäthan, Nitropropan, Nitrobutan, Nitropentan, Nitrohexan, Nitroheptan, Nitrooctan usw.. Die organischen Carbonsäuren umfassen aliphatische gesättigte Monocarbonsäuren und aliphatische gesättigte Dicarbonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Isomilchsäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Pivalinsäure, Trifluoressigsäure usw.. Die Ketone umfassen aliphatische gesättigte Ketone, aliphatische ungesättigte Ketone, alicyclische Ketone, aromatische Ketone und heterocyclische Ketone, wie Aceton, Äthylmethylketon, Methylpropylketon, Isopropylmethylketon, Butylmethylketon, Isobutylmethyl-

keton, Diäthylketon, Diisopropylketon, Mesityloxid, Methylheptanon, Cyclobutanon, Cyclopentanon, Cyclohexanon, Acetophenon, Propiophenon, Butyrophenon, Valerophenon, Dibenzylketon, Acetothienon, 2-Acétofuron usw.. Die Äther umfassen aliphatische gesättigte Äther, aliphatische ungesättigte Äther, aromatische Äther und cyclische Äther, wie Diäthyläther, Dipropyläther, Diisopropyläther, Dibutyläther, Diisobutyläther, Methyläthyläther, Methylpropyläther, Methylisopropyläther, Methylbutyläther, Methylisobutyläther, Äthylpropyläther, Äthylisopropyläther, Äthylbutyläther, Äthylisobutyläther, Äthylenglykoldimethyläther, Diallyläther, Methylallyläther, Äthylallyläther, Anisol, Phenetol, Dibenzyläther, Phenylbenzyläther, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Dioxan usw.. Die Sulfolane schließen Sulfolan usw. ein. Die bei der Erfindung verwendeten organischen Lösungsmittel können mit der Lewissäure ei-nen Komplex bilden, und dieser Komplex des organischen Lösungsmittels mit einer Lewissäure wird ebenfalls als organisches Lösungsmittel erfindungsgemäß verwendet.

Die Protonensäure oder die Lewissäure oder die Komplexverbindung einer Lewissäure

können in einer Menge von wenigstens 1 Mol/Mol der Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (II) bzw. eines an der Carboxylgruppe derivatisierten Abkömmlings oder eines Salzes dieser Verbindung verwendet werden, und bevorzugt sind wenigstens 2 Mol, insbesondere 2 bis 10 Mol, pro Mol der letztgenannten Verbindung. Falls die Komplexverbindung eingesetzt wird, kann sie ebenfalls als Lösungsmittel verwendet werden, und eine Mischung von zwei oder mehr Komplexverbindungen kann ebenfalls eingesetzt werden. Es ist im allgemeinen zur Kontrolle der Reaktionsgeschwindigkeit

wünschenswert, die Menge der Protonensäure oder der Lewissäure oder der Komplexverbindung einer Lewissäure

in Abhängigkeit von der Art des Lösungsmittels und der verwendeten Thiolverbindung oder dessen Salzes zu variieren. Die Thiolverbindung gemäß der allgemeinen Formel (III) oder deren Salz wird im allgemeinen in einer Menge von 1 Mol/Mol der Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (II) bzw. des an der Carboxylgruppe derivatisierten Abkömmlings oder des Salzes dieser Verbindung eingesetzt, vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 1,5 Mol/Mol der letzteren. Falls als Ausgangsmaterial die Verbindung mit $>Y = >S \rightarrow O$ verwendet wird, wird die Thiolverbindung oder deren Salz vorzugsweise in einer Menge von 2 bis 3 Mol/Mol des Ausgangsmaterials eingesetzt.

Obwohl die Reaktionstemperatur keiner ausdrücklichen Beschränkung unterworfen ist, wird die Reaktion im allgemeinen bei einer Temperatur von -20° bis 80°C durchgeführt, und die Reaktionszeit beträgt im allgemeinen einige Minuten bis zu mehreren Stunden.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren können die folgenden Dehydratationsmittel dem Reaktionssystem zugesetzt sein: Phosphorverbindungen, wie Phosphorpentachlorid, Polyphosphorsäure, Phosphorpentoxid, Phosphortrichlorid, Phosphoroxychlorid usw.; organische Silylverbindungen, wie N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid, Trimethylsilylacetamid, Trimethylchlorsilan, Dimethyldichlorsilan usw.; organische Säurechloride, wie Acetylchlorid, p-Toluolsulfonylchlorid usw.; Säureanhydride, wie Essigsäureanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid usw.; und anorganische Trocknungsmittel, wie wasserfreies Ma-

gnesiumsulfat, wasserfreies Calciumchlorid, wasserfreies Calciumsulfat, Molekularsiebe, Calciumcarbid usw..

Die oben erwähnten Reaktionsbedingungen haben keinen limitierenden Charakter und können, abhängig von der Art der Reaktanten und Lösungsmittel, entsprechend variiert werden, um die erfindungsgemäßen Verbindungen zu erhalten.

Die Schutzgruppe $\begin{array}{c} R^3 \\ \diagdown \\ C=C-NH- \\ \diagup \\ R^4 \end{array}$ oder $\begin{array}{c} R^6 \\ \diagdown \\ C=N- \\ \diagup \\ R^7 \end{array}$ für R^2 in der

allgemeinen Formel (I) und die Schutzgruppe des an der Carboxylgruppe derivatisierten Abkömmlings der Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (I) kann im allgemeinen durch Hydrolyse oder eine andere herkömmliche Methode entfernt werden. Dabei werden die geschützten Gruppen in eine Aminogruppe bzw. eine Carboxylgruppe umgewandelt. Bei der Verwendung von einigen Gruppen der Formeln

$\begin{array}{c} R^3 \\ \diagdown \\ C=C-NH- \\ \diagup \\ R^4 \end{array}$ und $\begin{array}{c} R^6 \\ \diagdown \\ C=N- \\ \diagup \\ R^7 \end{array}$, oder falls eine gewisse Nachbar-

handlung durchgeführt wird, kann indessen die Schutzgruppe der Aminogruppe leicht während der Reaktion entfernt werden, und man erhält eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), bei der R^2 für eine Aminogruppe steht. Falls die Carboxylgruppe der Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (I) durch gewisse Schutzgruppen geschützt ist, oder falls eine bestimmte Nachbarbehandlung durchgeführt wird, kann die Schutzgruppe leicht bei der Behandlung entfernt werden, die zur Überführung der geschützten Carboxylgruppe in eine freie Carboxylgruppe durchgeführt wird. Man erhält dabei eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (I). Falls R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 organische Reste sind, die nicht an der Reaktion teilnehmen und die eine geschützte Hydroxyl-, Amino-, Mercapto- oder

Carboxylgruppe als Substituenten tragen, können diese Gruppen in die gewünschten Substituenten dadurch umgewandelt werden, daß man die resultierende Verbindung auf herkömmliche Weise einer Abspaltungsreaktion unterwirft. Die oben erwähnte Schutzgruppen-Abspaltungsreaktion kann durchgeführt werden, ohne daß man das resultierende Produkt isoliert. Die erfindungsgemäß angestrebten Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I), die auf diese Art erhalten werden, können nach herkömmlichen Verfahren isoliert werden.

Die angestrebten Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I) können direkt als Ausgangsmaterial für Acylierungsreaktionen verwendet werden, man kann sie jedoch, falls notwendig, auf eine herkömmliche Art reinigen und erhält dabei in hohen Ausbeuten hochreine 7-(subst.)-Amino-3-subst.-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

(1) In 14 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert man 2,72 g 7-Aminocephalosporansäure und 1,16 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol und 4,26 g Bortrifluorid-diäthyläther-Komplex werden zu der erhaltenen Suspension gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Die Lösung wird sodann während 2 h bei 50 °C ^{umgesetzt} /%. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionslösung abgekühlt und 14 ml Wasser werden hinzugegeben. Danach gibt man 28%-iges Ammoniakwasser unter Eiskühlung zu der Lösung, um den pH auf 4,0 einzustellen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und danach mit 5 ml Wasser und 5 ml Aceton in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und schließlich getrocknet. Man erhält 3,00 g (Ausbeute 91,5 %) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 224 - 226 °C (Zersetzung).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1792, 1610, 1520

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm

3.58 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 3.84 (3H, s, $>\text{N-CH}_3$),

4.09 (2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 4.91 (1H, d $J=5$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$),

5.05 (1H, d $J=5$ cps, $\text{C}_7\text{-H}$)

Elementaranalysen-Werte: ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$)

berechnet: (%) C: 36.59; H: 3.69; N: 25.61

gefunden: (%) C: 36.54; H: 3.65; N: 25.21

(2) Wenn man andere Bortrifluorid-Komplexe anstelle des Bortrifluorid-diäthyläther-Komplexes in der Stufe (1) einsetzt, so werden die folgenden Ergebnisse erhalten:

Nr.	Bortrifluorid-Komplex			Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)
	Art	BF ₃ -Gehalt (Gew.-%)	Menge (g)		
1	Essigsäure-Komplex	ca 40	6.8	50°C, 2 h	82.5
2	Phenol-Komplex	ca 25	10.9	50°C, 2 h	77.5
3	Di-n-butyläther-Komplex	ca 34	6.0	50°C, 2 h	88.7
4	Essigsäure-Komplex	ca 40	12.4	0-5°C, 8 h	90.5

(3) Wenn Propionitril anstelle von Acetonitril in der Stufe (1) eingesetzt wird, so beträgt die Ausbeute 87,8 %.

(4) Wenn Sulfolan anstelle von Acetonitril in der Stufe (1) eingesetzt wird, so beträgt die Ausbeute 90,5 %, wenn man die Reaktion während 10 h bei 20 °C durchführt.

(5) Gemäß Stufe (1) gibt man 1,25 ml 12n-Salzsäure unter Eiskühlung und Rühren zu der Reaktionslösung und das Gemisch wird noch während 2 h weiter gerührt. Danach werden die ausgefällten Kristalle abfiltriert und mit Portionen von je 5 ml Aceton zweimal gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 3,20 g (Ausbeute 88,0 %) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäurehydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 184 - 186 °C (Zersetzung).

IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1770, 1710

NMR (D₂O + CF₃CO₂D): stimmt mit dem NMR-Spektrum einer Standardprobe überein.

Elementaranalysen-Werte: (C₁₀H₁₃N₆O₃S₂Cl)

berechnet: (%) C: 32,91; H: 3,59; N: 23,03

gefunden: (%) C: 32,41; H: 3,57; N: 22,71

Beispiel 2

In 11 ml Acetonitril suspendiert man 1,1 g 7-Aminocephalosporansäure und 0,72 g 5-Mercapto-1-phenyl-1H-tetrazol und 1,7 g Bortrifluorid-diäthyläther-Komplex werden zu der erhaltenen Suspension gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Die Lösung wird während 1 h auf 50 °C erhitzt und dann gemäß Beispiel 1 behandelt, wobei man 1,3 g (Ausbeute 82,4 %) 7-Amino-3-[5-(1phenyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure erhält.

IR (KBr) cm⁻¹: 1800 (β -Lactam), 1610,
1530 (Carboxylat), 1500 (Phenyl)

NMR (D₂O + CF₃CO₂D) ppm

3.75 (2H, s, C₂-CH₂), 4.61, 4.35 (2H,
ABq J=14 cps, C₃-CH₂), 5.20 (2H, m, C₇-H,
C₆-H), 7.58 (5H, s, Phenyl)

Elementaranalysen-Werte: (C₁₅H₁₄N₆O₃S₂)

berechnet: (%) C: 46.16; H: 3.62; N: 21.53

gefunden: (%) C: 46.74; H: 3.62; N: 21.40

Beispiel 3

In 54 ml Acetonitril suspendiert man 5,44 g 7-Aminocephalosporansäure und 3,00 g 2-Mercaptobenzoxazol und 8,52 g Bortrifluorid-diäthyläther-Komplex werden hinzugegeben, um die Suspension in eine Lösung umzuwandeln. Diese Lösung

wird während 1 h auf 60 °C erhitzt, wobei die Reaktion stattfindet. Die erhaltene Reaktionslösung wird gemäß Beispiel 1 aufgearbeitet. Man erhält 6,80 g (Ausbeute 81,1 %) 7-Amino-3-[2-(benzoxazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 210 - 212 °C (Zersetzung).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1600, 1495

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm

3.83 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 4.64 (2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),

5.25 (2H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.53 (4H, m, $>\text{C}_6\text{H}_4$)

Beispiel 4

(1) In 27 ml Essigsäure werden 2,72 g 7-Aminocephalosporansäure und 1,16 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspendiert und 4,26 g Bortrifluorid-diäthyläther-Komplex werden zu der Suspension gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Die Lösung wird sodann während 2 h auf 50 °C erhitzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird mit 16 ml Aceton und 16 ml Wasser versetzt, um diesen aufzulösen. Die gebildete Lösung wird mit Eis abgekühlt und der pH der Lösung wird mit 28%-igem Ammoniakwasser auf 4,0 eingestellt. Die dabei ausgefällten Kristalle werden durch Filtrieren abgetrennt und mit 5 ml Wasser und danach mit 5 ml Aceton gewaschen. Dann wird das Produkt getrocknet. Man erhält 2,80 g (Ausbeute 85,5 %) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

(2) Wenn man Nitromethan anstelle von Essigsäure in Stufe (1) einsetzt, so beträgt die Ausbeute 82,5 %.

(3) Wenn man einen anderen Bortrifluorid-Komplex anstelle des Bortrifluorid-diäthyläther-Komplexes in Stufe (1) einsetzt, so werden die folgenden Ergebnisse erhalten:

Nr.	Bortrifluorid-Komplex			Ausbeute (%)
	Art	BF ₃ -Gehalt (Gew.-%)	Menge(g)	
1	Essigsäure-Komplex	etwa 40	6,8	84,7
2	Phenol-Komplex	etwa 25	10,9	79,8
3	Di-n-butyläther-Komplex	etwa 34	6,0	84,7

Beispiel 5

In 27 ml Essigsäure werden 2,72 g 7-Aminocephalosporansäure und 1,33 g 2-Methyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol suspendiert und 9,64 g Bortrifluorid-diäthyläther-Komplex werden zu der erhaltenen Suspension gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Die Lösung wird auf 55 °C während 30 min erhitzt und nach beendeter Umsetzung gemäß Beispiel 4 aufgearbeitet. Man erhält 2,96 g (Ausbeute 86,1 %) 7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 199 - 200 °C (Zersetzung).

IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1790, 1610, 1520

NMR (D₂O + CF₃CO₂D) ppm

3.88 (3H, s, -CH₃), 3.75 (2H, s, C₂-CH₂),

4.33, 4.61 (2H, ABq J=14 cps, C₃-CH₂),

5.20 (2H, m, C₆-H, C₇-H)

Elementaranalysen-Werte: (C₁₁H₁₂N₄O₃S₃)

berechnet: (%) C: 38.38; H: 3.51; N: 16.28

gefunden: (%) C: 37.80; H: 3.41; N: 15.71

Beispiel 6

In 27 ml Essigsäure werden 2,72 g 7-Aminocephalosporansäure und 1,00 g 5-Mercapto-1,2,3-triazol suspendiert und 9,64 g Bortrifluorid-diäthyläther-Komplex werden zu der gebildeten Suspension gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Die Lösung wird während 1 h auf 55 °C erhitzt und umgesetzt und danach gemäß Beispiel 4 aufgearbeitet. Man erhält 2,56 g (Ausbeute 82,1 %) 7-Amino-3-[5-(1,2,3-triazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 209 °C (Zersetzung).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1800, 1610, 1520

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm

5.79 - 4.45 (4H, m, $\text{C}_2\text{-CH}_2$, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),

5.15 (1H, d $J=5$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$),

5.28 (1H, d $J=5$ cps, $\text{C}_7\text{-H}$),

8.28 (1H, s, C-H in Triazolylgruppe)

Beispiel 7

In 5 ml Essigsäure werden 1,0 g 7-Aminocephalosporansäure und 0,55 g 2-Mercaptobenzimidazol suspendiert und 2,0 g Bortrifluorid-diäthyläther-Komplex werden zu der gebildeten Suspension gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Die Lösung wird sodann auf 50 °C während 2 h erhitzt und umgesetzt und danach gemäß Beispiel 4 aufgearbeitet. Man erhält 1,0 g (Ausbeute 75,2 %) 7-Amino-3-[2-(benzimidazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 230 °C oder darüber.

214150 - 27 -

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1800, 1620, 1530

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm

3.93 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 4.76,

4.44 (2H, ABq $J=12$ cps, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),

5.20 - 5.32 (2H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$),

7.65 (4H, m, Phenyl)

Beispiel 8

In 10 ml Essigsäure werden 1,10 g 7-Aminocephalosporansäure und 0,305 g Propanthiol suspendiert und 2,0 ml Bortrifluorid-essigsäure-Komplex (BF_3 -Gehalt: etwa 40 Gew.-%; spezifisches Gewicht: 1,351) werden zu der erhaltenen Suspension gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Die Lösung wird während 1 h auf 50°C erhitzt und umgesetzt und dann gemäß Beispiel 4 aufgearbeitet. Man erhält 0,98 g (Ausbeute 84,3 %) 7-Amino-3-propylthiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 215°C oder darüber.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1795, 1610, 1520

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm

0.95 (3H, t $J=7$ cps, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),

1.59 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),

2.52 (2H, t $J=7$ cps, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),

3.66 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 3.77 (2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),

5.10 (1H, d $J=6$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$),

5.27 (1H, d $J=6$ cps, $\text{C}_7\text{-H}$)

Elementar-Analysen-Werte: ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$)

berechnet: (%) C: 45.83; H: 5.60; N: 9.72

gefunden: (%) C: 44.79; H: 5.27; N: 9.55

Beispiel 9

Das Verfahren des Beispiels 8 wird wiederholt, wobei man 0,44 g Thiophenol anstelle von Propanthiol einsetzt. Man erhält 1,08 g (Ausbeute 83,1 %) 7-Amino-3-phenylthiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 235 °C oder darüber.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1610, 1520

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$) ppm -

3.52 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 4.35,

3.79 (2H, ABq $J=14$ cps, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),

5.01 (2H, m, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

7.30 (5H, m, Phenyl)

Elementaranalysen-Werte: ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$)

berechnet: (%) C: 52.17; H: 4.38; N: 8.69

gefunden: (%) C: 52.20; H: 4.36; N: 8.60

Beispiel 10

In 50 ml Essigsäure werden 4,81 g des Dihydrats des p-Toluol-sulfonsäuresalzes der 7-Aminocephalosporansäure und 1,16 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspendiert und 7,10 g Bor-trifluorid-diäthyläther-Komplex werden zu der gebildeten Suspension gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Die Lösung wird sodann während 1 h auf 55 °C erhitzt und umgesetzt und danach gemäß Beispiel 4 aufgearbeitet. Man erhält 2,49 g (Ausbeute 77,3 %) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. Das IR-Spektrum, das NMR-Spektrum und der Schmelzpunkt dieses Produkts sind mit den Werten einer Standardprobe identisch.

Beispiel 11

In 50 ml wasserfreiem Acetonitril werden 5,80 g (1R)-7-Amino-3-acetoxymethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure-1-oxid und 4,66 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspendiert und 15,4 g Bortrifluorid-essigsäure-Komplex (BF_3 -Gehalt: etwa 40 Gew.-%) werden zu der gebildeten Suspension gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Sodann wird die Lösung während 12 h bei 20 °C umgesetzt und die Reaktionslösung wird mit Eis abgekühlt und mit 50 ml Wasser versetzt. Der pH der Lösung wird durch Zugabe von 28%-igem Ammoniakwasser auf 4,0 eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden durch Filtrieren abgetrennt und mit 5 ml Wasser gewaschen und dann mit 5 ml Aceton gewaschen und danach getrocknet. Man erhält 5,28 g rohe Kristalle. Die rohen Kristalle werden in einem Gemisch von 25 ml 2n-Salzsäure und 25 ml Methanol aufgelöst und einer Kohlebehandlung unterworfen. Danach wird der pH der Lösung mit 28%-igem Ammoniakwasser auf 4,0 eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Man erhält 5,05 g (Ausbeute 76,4 %) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. Das IR-Spektrum, das NMR-Spektrum und der Schmelzpunkt dieses Produktes sind mit den entsprechenden Ergebnissen einer Standard-Probe identisch.

Beispiel 12

In 5,5 ml Bortrifluorid-essigsäure-Komplex (BF_3 -Gehalt: etwa 40 Gew.-%; spezifisches Gewicht: 1,351) werden 1,1 g 7-Amino-cephalosporansäure und 0,46 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol aufgelöst und die Lösung wird während 1 h auf 50 °C erhitzt und umgesetzt. Nach beendeter Umsetzung werden 5 ml Wasser und 5 ml Aceton zu der erhaltenen Reaktionslösung gegeben und der pH der Lösung wird mit 28%-igem Ammoniakwasser unter Eiskühlung auf 4,0 eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden durch Filtrieren abgetrennt, mit 2 ml Wasser und dann mit 2 ml Aceton gewaschen und danach getrocknet. Man erhält 1,02 g (Ausbeute 76,7 %) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. Das IR-Spektrum, das NMR-Spektrum und der Schmelzpunkt dieses Produktes sind identisch mit den entsprechenden Werten einer Standardprobe.

Beispiel 13

In 4,7 ml Acetonitril werden 0,47 g des p-Toluolsulfonsäuresalzes des Äthyl-7-aminocephalosporanats und 0,12 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol aufgelöst und 0,4 ml Bortrifluorid-essigsäure-Komplex (BF_3 -Gehalt: etwa 40 Gew.-%) werden zu der gebildeten Lösung gegeben und diese wird sodann während 7 h bei Zimmertemperatur umgesetzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und 5 ml Methylenchlorid und 5 ml Wasser werden zu dem gebildeten Rückstand gegeben, um diesen aufzulösen. Der pH der erhaltenen Lösung wird durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat unter Eiskühlung auf 7,0 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet.

Zu der organischen Schicht gibt man danach eine Lösung von 0,19 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat in 1 ml Methanol und das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck abgetrennt. Zu dem dabei gebildeten Rückstand gibt man Diäthyläther und die nicht aufgelösten Teile werden abfiltriert. Man erhält 0,44 g (Ausbeute 83,3 %) des p-Toluolsulfonsäuresalzes des Äthyl-7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylats mit einem Schmelzpunkt von 115 - 122 °C (Zersetzung).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1715

NMR (CDCl_3) ppm

- 1.23 (3H, t J=6 cps, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),
- 2.30 (3H, s, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$),
- 3.45 (2H, s, C_2-CH_2),
- 3.81 (3H, s, $>\text{N}-\text{CH}_3$),
- 4.30, 4.04 (2H, ABq J=10 cps, C_3-CH_2),
- 4.95 (2H, m, C_7-H , C_6-H),
- 7.01, 7.59 (4H, ABq J=8 cps, $>\text{C}_6\text{H}_4$),
- 8.37 (2H, br, $-\text{NH}_2$)

Beispiel 14

In 3,0 ml Acetonitril werden 0,30 g des p-Toluolsulfonsäuresalzes von Diphenylmethyl-7-aminocephalosporinat und 0,06 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspendiert. Danach gibt man 0,2 ml Bortrifluorid-diäthyläther-Komplex (spezifisches Gewicht: 1,125) hinzu und die erhaltene Suspension wird in eine Lösung umgewandelt. Diese Lösung wird sodann bei Zimmertemperatur über Nacht umgesetzt. Das Lösungsmittel der gebildeten Reaktionslösung wird durch Destillation unter verminderem Druck abgetrennt. Danach gibt man 2 ml Wasser und 2 ml Aceton zu dem erhaltenen Rückstand, worauf die gebildete Lösung während 30 min unter Eiskühlung gerührt wird. Der pH der Lösung wird mit 28%-igem Ammoniakwasser

auf 4,0 eingestellt und die dabei ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit 3 ml Wasser und dann mit 3 ml Aceton gewaschen und schließlich getrocknet. Man erhält 0,13 g (Ausbeute 80,6 %) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. Das IR-Spektrum, das NMR-Spektrum und der Schmelzpunkt des Produkts sind mit den entsprechenden Werten einer Standardprobe identisch.

Beispiel 15

In 11 ml Essigsäure werden 1,1 g 7-Aminocephalosporansäure und 0,61 g des Natriumsalzes des 1-Äthyl-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazols suspendiert und 1,7 g Bortrifluorid-diäthyläther-Komplex werden zu der gebildeten Suspension gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Die Lösung wird sodann während 2 h bei 50 °C umgesetzt und nach beendeter Reaktion wird die Reaktionslösung gemäß Beispiel 4 aufgearbeitet. Man erhält 1,20 g (Ausbeute 86,8 %) 7-Amino-3-[5-(1-äthyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 201 - 203 °C (Zersetzung).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1610, 1530

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm

1.55 (3H, t J=7 cps, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),

3.81 (2H, s, C_2-CH_2),

4.35 (2H, s, C_3-CH_2),

4.42 (2H, q J=7 cps, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),

5.15 (1H, d J=5 cps, C_6-H),

5.28 (1H, d J=5 cps, C_7-H)

Beispiel 16

In 14 ml wasserfreiem Acetonitril werden 2,72 g 7-Aminocephalosporansäure und 1,16 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspendiert, und 2,0 g Bortrifluorid werden bei einer Temperatur von -5°C bis 5°C zu der Suspension gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Sodann wird die Lösung während 1 h auf 30°C erhitzt und umgesetzt. Danach wird gemäß Beispiel 1 (1) aufgearbeitet. Man erhält 3,08 g (Ausbeute 93,9 %) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. Das IR-Spektrum, das NMR-Spektrum und der Schmelzpunkt des Produktes sind mit den entsprechenden Werten einer Standardprobe identisch.

Beispiel 17

In 14 ml Nitromethan werden 2,72 g 7-Aminocephalosporansäure und 1,33 g 2-Methyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol suspendiert und 3,5 g Bortrifluorid werden zu der erhaltenen Suspension bei einer Temperatur von 0 bis 8°C gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Die Lösung wird sodann einer Umsetzung bei Zimmertemperatur während 2 h unterworfen und die Reaktionslösung wird abgekühlt und mit 15 ml Wasser verdünnt und danach unter Zusatz von 28%-igem Ammoniakwasser auf pH 4,0 eingestellt, wobei mit Eis gekühlt wird. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit 5 ml Wasser und dann mit 5 ml Aceton gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 2,97 g (Ausbeute 86,3 %) 7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. Das IR-Spektrum, das NMR-Spektrum und der Schmelzpunkt sind mit den entsprechenden Werten einer Standardprobe identisch.

Beispiel 18

In 30 ml wasserfreiem Acetonitril werden 10,0 g 7-Aminocephalosporansäure und 4,34 g 5-Mercapto-1,3,4-thiadiazol suspendiert und 8,0 g Bortrifluorid und 50 ml wasserfreies Acetonitril werden zu der erhaltenen Suspension bei einer

Temperatur von 0 bis 5 °C gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Die Lösung wird sodann während 2,5 h bei 25 °C umgesetzt und dann gemäß Beispiel 1 (1) aufgearbeitet. Man erhält 10,7 g (Ausbeute 88,4 %) 7-Amino-3-[5-(1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 202 - 204 °C (Zersetzung).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1610, 1530

NMR (D_2O + CF_3COOD) ppm

3.75 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$),

4.37, 4.55 (2H, ABq $J=14$ cps, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),

5.05 - 5.24 (2H, m, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

9.40 (1H, s, N-N
 $\text{C}=\text{S}-\text{C}-\text{H}$)

Beispiel 19

Nach dem Verfahren des Beispiels 18 werden 2,72 g 7-Aminocephalosporansäure mit 1,60 g 5-Mercapto-1-carboxymethyl-1,2,3,4-tetrazol umgesetzt und die Reaktionslösung wird gemäß Beispiel 18 aufgearbeitet. Man erhält 3,1 g (Ausbeute 83,3 %) 7-Amino-3-[5-(1-carboxymethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 183 °C (Zersetzung).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1800, 1735, 1615, 1520

NMR (D_2O + CF_3COOD) ppm values:

3.76 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$),

4.41 (2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),

5.22 (1H, d $J=6$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$),

5.24 (1H, d $J=6$ cps, $\text{C}_7\text{-H}$),

5.35 (2H, s, N-N
 $\text{C}=\text{N}-\text{C}$
 CH_2COOH)

Beispiel 20.

Gemäß Beispiel 1 setzt man 7-Aminocephalosporansäure, eine geeignete Thiol-Verbindung der allgemeinen Formel (III), Bortrifluorid oder den Bortrifluorid-diäthyläther-Komplex unter Verwendung von Acetonitril oder Essigsäure als Lösungsmittel um. Dabei werden die folgenden Verbindungen in einer Ausbeute von 75 bis 90 % oder darüber erhalten:

7-Amino-3-[5-(1-sulfomethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-Carbonsäure

7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure

7-Amino-3-[2-(5-ethyl-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure 1,

7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,3-thiazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure ,

7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,3-oxazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure 1,

7-Amino-3-[2-(1-methyl-1,3,4-triazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure ,

7-Amino-3-[2-(1,3-thiazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure 1,

7-Amino-3-[2-(5-amino-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure 1,

7-Amino-3-[2-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure ,

- 7-Amino-3-[5-(3-methyl-1,2,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4- **carbonsäure** 1,
- 7-Amino-3-[5-(1,2,3,4-thiatriazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4- **carbonsäure** ,
- 7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,3,4-triazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4- **carbonsäure** 1,
- 7-Amino-3-[2-(1,5-dimethyl-1,3,4-triazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4- **carbonsäure** ,
- 7-Amino-3-(2-imidazolylthiomethyl)- Δ^3 -cephem-4- **carbonsäure** 1,
- 7-Amino-3-[4-(5-ethoxycarbonyl-1,2,3-triazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4- **carbonsäure**
- 7-Amino-3-[4-(5-carboxy-1,2,3-triazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4- **carbonsäure**
- 7-Amino-3-[2-(5-ethoxycarbonylmethyl-1,3,4-triazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4- **carbonsäure**
- 7-Amino-3-{5-[2-(2-carbamoylethyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4- **carbonsäure**
- 7-Amino-3-[2-(5-carboxymethyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4- **carbonsäure**
- 7-Amino-3-{5-[1-(2-sulfamoylethyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4- **carbonsäure**
- 7-Amino-3-{5-[1-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4- **carbonsäure**
- 7-Amino-3-{5-[1-(2-N,N-diethylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4- **carbonsäure**

7-Amino-7- α -methoxy-3-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure

7-Amino-7- α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure

7-Amino-3-[5-(1-vinyl-1,2,3,4-tetrazolyl)]-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure und

7-Amino-3-{5-[2-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

Beispiel 21

In 3 ml wasserfreiem Acetonitril werden 1,0 g 7-Aminocephalosporansäure und 0,58 g 5-Mercapto-1-carbamoyl-methyl-1H-tetrazol suspendiert und 5 ml Acetonitril mit einem Gehalt von 0,80 g Bortrifluorid werden zu der erhaltenen Suspension bei einer Temperatur von 0 bis 5 °C gegeben, um die Suspension in eine Lösung umzuwandeln. Diese Lösung wird sodann während 2,5 h bei 25 °C umgesetzt und dann gemäß Beispiel 1 aufgearbeitet. Man erhält 1,25 g (Ausbeute 91,9 %) 7-Amino-3-[5-(1-carbamoylmethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 189 - 190,5 °C (Zersetzung).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1680, 1610, 1530

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$) ppm

3.73 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 4.28,

4.37 (2H, ABq J=14 cps, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),

5.03 - 5.23 (4H, m, $\text{>N-CH}_2\text{CONH}_2$, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$).

21 41 50 - 31 -

In der oben beschriebenen Weise werden 0,48 g 7-Aminocephalosporansäure mit 0,26 g 5-Mercapto-1-hydroxyäthyl-1H-tetrazol umgesetzt, wobei man 0,56 g (Ausbeute 88,9 %) 7-Amino-3-{5 [1-(2-hydroxyäthyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 190 - 192 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1795, 1610, 1540

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$) ppm

3.89 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$),

4.12 (2H, t $J=5$ cps, $\text{-CH}_2\text{OH}$),

4.48 (2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),

4.67 (2H, t $J=5$ cps, $\begin{array}{c} \text{N} = \text{N} \\ | \\ \text{N} = \end{array} \text{N-CH}_2$),

5.30 (1H, d $J=5$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$),

5.37 (1H, d $J=5$ cps, $\text{C}_7\text{-H}$)

Wenn 0,5 g 7-Aminocephalosporansäure mit 0,15 g 5-Mercapto-1,2,3,4-1H-tetrazol umgesetzt werden, so erhält man 0,35 g (Ausbeute 77,4 %) 7-Amino-3-[5-(1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1800, 1610, 1525

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$) ppm

3.80 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$),

4.35 (2H, ABq $J=10$ cps, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),

5.19 - 5.24 (2H, m, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$)

Beispiel 22

In gleicher Weise wie in Beispiel 16 werden 5,4 g 7-Aminocephalosporansäure mit 2,4 g Äthylthioglycolat umgesetzt und die gebildete Reaktionslösung wird in gleicher Weise

aufgearbeitet wie in Beispiel 16, wobei man 5,4 g (Ausbeute 82,2 %) 7-Amino-3-(äthoxycarbonylmethylthiomethyl)- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 208 - 210 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1800, 1715, 1610, 1520

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$) ppm

- 1.29 (3H, t $J=7$ cps, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
- 3.41 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{COOEt}$),
- 3.74 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$),
- 3.85, 3.95 (2H, ABq $J=7$ cps, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),
- 4.20 (2H, q $J=7$ cps, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
- 5.16 (1H, d $J=5$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$),
- 5.33 (1H, d $J=5$ cps, $\text{C}_7\text{-H}$)

Nach obigem Verfahren werden 2,72 g 7-Aminocephalosporansäure mit 1,0 g Thioglycolsäure umgesetzt, wobei man 2,5 g (Ausbeute 80,1 %) 7-Amino-3-(carboxymethylthiomethyl)- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 193 - 196 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1695, 1610, 1510

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$) ppm

- 3.41 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{COOH}$),
- 3.71 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$),
- 3.59, 4.04 (2H, ABq $J=14$ cps, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),
- 5.10 (1H, d $J=5$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$),
- 5.25 (1H, d $J=5$ cps, $\text{C}_7\text{-H}$)

Beispiel 23

In 2 ml wasserfreiem Acetonitril werden 0,54 g 7-Aminocephalosporansäure und 0,36 g 5-Mercapto-1-(β -aminoäthyl)-1H-tetrazolhydrochlorid suspendiert und 3,6 ml Acetonitril mit 0,57 g Bortrifluorid werden zu der gebildeten Suspension bei einer Temperatur von 0 bis 5 °C gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Die Lösung wird sodann während 2,5 h bei 25 °C umgesetzt und danach gemäß Beispiel 1 wieder weiterbehandelt. Man erhält 0,56 g (Ausbeute 78,8 %) 7-Amino-3-{5-[1-(2-aminoäthyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 204 - 207 °C (Zersetzung).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1610, 1525

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$) ppm

3.67 (2H, t J=6 cps, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$),

3.80 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$),

4.29, 4.31 (2H, ABq J=14 cps, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),

4.80 (2H, t J=6 cps, $\begin{array}{c} \text{N} = \text{N} \\ | \quad \diagdown \\ \text{N} = \text{N-CH}_2 \end{array}$),

5.13 (1H, d J=5 cps, $\text{C}_6\text{-H}$),

5.26 (1H, d J=5 cps, $\text{C}_7\text{-H}$)

Beispiel 24

(1) In 3 ml Essigsäure werden 0,40 g Natrium-7(2-hydroxybenzylidenamino)-cephalosporanat und 0,12 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspendiert und 0,70 g Bortrifluorid-essigsäure-Komplex werden zu der erhaltenen Suspension gegeben, um diese in eine Lösung umzuwandeln. Die Lösung wird sodann bei Zimmertemperatur während 5 h umgesetzt. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und 5 ml Aceton sowie 5 ml Wasser werden zu dem gebildeten Rückstand gegeben, um diesen aufzulösen.

Der pH-Wert der erhaltenen Lösung wird auf 7,0 eingestellt, indem man Natriumhydrogencarbonatpulver allmählich zu der Lösung gibt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit 1 ml Wasser und dann mit 2 ml Aceton gewaschen und danach getrocknet. Man erhält 0,42 g (Ausbeute 92 %) Natrium-7-(2-hydroxybenzylidenamino)-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1625, 1595

NMR (d_6 -DMSO + D_2O) ppm

3.75 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$),

3.95 (3H, s, >N-CH_3),

4.1 - 4.40 (2H, m, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),

5.27 (1H, d, $\text{C}_5\text{-H}$),

5.50 (1H, d, $\text{C}_6\text{-H}$),

6.85 - 7.57 (4H, m, aromatisches Proton)

8.18 (1H, s, -CH=N-)

Wenn man dem Bortrifluorid-essigsäure-Komplex durch einen der folgenden Bortrifluorid-Komplexe ersetzt, so erzielt man die folgenden Ergebnisse:

Bortrifluorid-diäthyläther-Komplex: Ausbeute 93,0 %

Bortrifluorid-dibutyläther-Komplex: Ausbeute 89,0 %.

(2) In ein flüssiges Gemisch von 3 ml 4n-Salzsäure und 3 ml Diäthyläther gibt man 0,39 g Natrium-7-(2-hydroxybenzylidenamino)-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat, erhalten gemäß Stufe (1) unter Rühren während 1 h. Die wässrige Schicht wird sodann abgetrennt und zweimal mit 3 ml Portionen von Diäthyläther gewaschen. Danach gibt man konzentriertes Ammoniakwasser unter Eiskühlung hinzu, um den pH auf 3,7 einzustellen. Die ausgeschiedenen

Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,23 g (Ausbeute 82,1 %) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. Der Schmelzpunkt, das IR-Spektrum, das NMR-Spektrum des Produkts sind mit den Werten einer Standard-Probe identisch.

Beispiel 25

Zu einem Gemisch von 0,40 g Natrium-7(2-hydroxybenzyliden-amino)-cephalosporanat, 0,12 g 5-Mercapto-1-methyl-1,2,3,4-tetrazol und 5 ml Acetonitril gibt man 0,2 g Bortrifluorid unter Eiskühlung. Das erhaltene Gemisch wird bei Zimmertemperatur während 1 h umgesetzt und das Lösungsmittel wird danach unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem gebildeten Rückstand gibt man 5 ml Wasser und 5 ml Aceton, um diesen aufzulösen. Danach gibt man Natriumhydrogencarbonat zu der Lösung, um den pH auf 7,0 einzustellen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit 1 ml Wasser und dann mit 2 ml Aceton gewaschen und schließlich getrocknet. Man erhält 0,43 g (Ausbeute 94,3 %) Natrium-7-(2-hydroxybenzylidenamino)-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat.

Beispiel 26

In 2 ml Acetonitril werden 0,44 g Äthyl-7-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylidenamino)-cephalosporanat und 0,10 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol aufgelöst. Zu der erhaltenen Lösung gibt man sodann 1,0 g einer Lösung von Bortrifluorid in Acetonitril (0,1718 g/g) unter Eiskühlung und das erhaltene Gemisch wird bei Zimmertemperatur während 4 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und zu dem erhaltenen Rückstand gibt man 10 ml Äthylacetat sowie eine Lösung von 0,13 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 5 ml Wasser, um den Rückstand aufzulösen. Sodann wird die erhaltene Lösung während 30 min

unter Eiskühlung gerührt. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und 5 ml Äthylacetat werden zu der wässrigen Schicht gegeben. Danach wird der pH der Lösung durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat zu der Lösung auf 7,0 eingestellt. Die organische Schicht wird danach abgetrennt und zunächst mit Wasser und dann mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach gibt man eine Lösung von 0,1 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 2 ml Äthylacetat zu der getrockneten organischen Schicht. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und Diäthyläther wird zu dem erhaltenen Rückstand gegeben. Danach wird das erhaltene Gemisch filtriert. Man erhält 0,35 g (Ausbeute 77,8 %) des p-Toluolsulfonsäuresalzes des Äthyl-7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylats mit einem Schmelzpunkt von 115 - 122 °C (Zersetzung) in fein verteilter Form.

Beispiel 27

In 3 ml Acetonitril werden 0,65 g Diphenylmethyl-7-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylidenamino)-cephalosporanat und 0,12 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol aufgelöst und 1,2 g einer Lösung von Bortrifluorid in Acetonitril (0,1718 g/g) werden zu der erhaltenen Lösung gegeben. Das erhaltene Gemisch wird bei 30 °C während 30 min gerührt und danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem erhaltenen Rückstand gibt man 5 ml Wasser und 10 ml Äthylacetat, um den Rückstand aufzulösen. Die wässrige Schicht wird danach abgetrennt und mit 5 ml Äthylacetat gewaschen. Zu dieser wässrigen Lösung gibt man danach 5 ml Aceton, worauf der pH der Lösung durch Zugabe von konzentriertem Ammoniakwasser unter Eiskühlung auf 4,0 eingestellt wird. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit 2 ml und dann mit 5 ml Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,25 g (Ausbeute 76,7 %) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

Beispiel 28

Wenn man gemäß Beispiel eine geeignete Thiol-Verbindung der allgemeinen Formel (III) anstelle des 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazols einsetzt, so kann man die nachfolgenden Verbindungen in einer Ausbeute von 75 bis 90 % oder darüber erhalten:

7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure

7-Amino-3-[2-(1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure

7-Amino-3-[5-(1-ethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure

7-Amino-3-[5-(1-phenyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure

7-Amino-3-[5-(1-carboxymethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure

7-Amino-3-[5-(1-methoxycarbonylmethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure

7-Amino-3-[5-(1-carbamoylmethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure

7-Amino-3-[5-(1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure

7-Amino-3-(carboxymethylthiomethyl)- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure

7-Amino-3-(ethoxycarbonylmethylthiomethyl)- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure

7-Amino-3-(propylthiomethyl)- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure

7-Amino-3-(phenylthiomethyl)- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure und
7-Amino-3-[5-(1,2,3-triazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-
carbonsäure.

Beispiel 29.

(1) In 27 ml Essigsäure werden 2,72 g 7-Aminocephalosporansäure suspendiert, und 1,16 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol und 5,76 g Methansulfonsäure werden zu dieser Suspension zugegeben, um eine Lösung zu erhalten. Diese Lösung läßt man bei 50°C während 2,5 h reagieren. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung abgekühlt und unter Eiskühlung allmählich zu 27 ml Wasser gegeben. Danach wird die Mischung mit wäbrigem Ammoniak (28 Gew.%) auf pH 4,0 eingestellt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit 5 ml Wasser und 5 ml Aceton in dieser Reihenfolge gewaschen und danach getrocknet. Man erhält 2,70 g (Aus-

beute 82,3%) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, Fp. 224 bis 226°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1792, 1610, 1520

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) Werte in τ M:

3,58 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}_2$), 3,84 (3H, s, >N-CH_3), 4,09 (2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 4,91 (1H, d, $J=5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,05 (1H, d, $J=5$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$).

Elementaranalyse für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$

berechnet: C 36,59% H 3,69% N 25,61%

gefunden: 36,47 3,72 25,21

(2) Das obige Verfahren (1) wird wiederholt, mit der Ausnahme, daß andere Säuren anstelle der Methansulfonsäure verwendet werden, und man erhält folgende Ergebnisse.

Säure	Verwendete Menge (g)	Reaktionsbedingungen		Ausbeute (%)
		Reaktions-temp. (°C)	Reaktionszeit (h)	
konz. Schwefelsäure	6,57	50	1,5	84,5
Trifluormethansulfonsäure	9,0	50	1	87,7
p-Toluolsulfonsäure	10,3	50	1,5	78,5
Chlorschwefelsäure	3,5	50	1	76,2
Fluorschwefelsäure	3,0	Zimmertemp.	1,5	84,3

(3) Bei dem obigen Verfahren (1) wird nach Beendigung der Reaktion eine wäßrige Ammoniumacetatlösung (0,77 g Ammoniumacetat/4 ml Wasser) und 3,3 ml 12N Chlorwasserstoffsäure zu der Reaktionsmischung gegeben. Die resultierende Mischung wird 2 h bei 15°C gerührt, danach werden die auf diese Weise abgetrennten Kristalle durch

Filtration gesammelt, mit zwei 5 ml-Portionen Aceton gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 2,44 g (Ausbeute 67,0%) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid, Fp. 184 bis 186°C (Zers.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1710

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): identisch mit einer authentischen Probe.

Elementaranalyse für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2\text{Cl}$

berechnet: C 32,91% H 3,59% N 23,03%

gefunden: 32,55 3,48 22,73

Beispiel 30

In 80 ml einer 0,1N Perchlorsäurelösung in Essigsäure werden 0,54 g 7-Aminocephalosporansäure und 0,25 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol gelöst, und diese Lösung wird 2,5 h bei 50 bis 55°C umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 10 ml Wasser aufgelöst.

Zu der so erhaltenen, wäßrigen Lösung wird unter Eiskühlung tropfenweise konz. wäßriger Ammoniak zugegeben und danach der pH der Lösung auf 3,5 eingestellt, woraufhin die Lösung 15 min gerührt wird. Die so präzipitierten Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit 2 ml Wasser und 3 ml Methanol in dieser Reihenfolge gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 0,53 g (Ausbeute 80,8%) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, Fp. 224 bis 226°C (Zers.). Die IR- und NMR-Spektren des Produktes sind mit denen einer Standardprobe identisch.

Beispiel 31

In 13,5 ml Essigsäure werden 1,36 g 7-Aminocephalosporansäure und 0,58 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazolsuspendiert und 3,9 g wasserfreies Zinn(IV)-chlorid werden zu der Suspension zur Bildung einer Lösung zugegeben. Diese Lösung wird 1,5 h bei 50°C umgesetzt, und anschließend wird das Lösungsmittel durch Destillation bei vermindertem Druck entfernt. Zu dem Rückstand gibt man 10 ml Wasser und weiterhin wäßriges Ammoniak (28 Gew.%) unter Eiskühlung zur Einstellung des pH der Lösung auf 7,5. Die so präzipitierten Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit 5 ml Wasser und 5 ml Aceton in dieser Reihenfolge gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 1,28 g (Ausbeute 78,0%) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

Beispiel 32

In 3 ml Essigsäure werden 0,27 g 7-Aminocephalosporansäure und 0,12 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspendiert und 1,36 g wasserfreies Zinkchlorid werden zur Bildung einer Lösung zu der Suspension zugegeben. Diese Lösung wird 4 h bei 50°C umgesetzt und dann mit 3 ml Wasser verdünnt. Der pH der Lösung wird auf 3,8 eingestellt, und zwar mit wäßrigem Ammoniak (28 Gew.%) unter Eiskühlung. Die dabei präzipitierten Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit 2 ml 0,1N Chlorwasserstoffsäure, 2 ml Wasser und 1 ml Aceton in dieser Reihenfolge gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 0,26 g (Ausbeute 79,2%) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. IR, NMR und Schmelzpunkt des Produktes sind mit denen einer Standardprobe identisch.

Falls 3,2 g Zinkbromid anstelle des Zinkchlorids verwendet werden, ist die Ausbeute 77,3%.

Beispiel 33

In 15 ml Essigsäure werden 1,36 g 7-Aminocephalosporansäure und 0,58 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspendiert, und zu der Suspension werden 0,48 g Methansulfonsäure zugefügt, um eine Lösung zu bilden. Zu dieser Lösung gibt man 6,80 g wasserfreies Zinkchlorid und setzt die erhaltene Mischung 4 h bei 50°C um. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit 15 ml Wasser verdünnt, woraufhin der pH unter Eiskühlung mit wässrigem Ammoniak (28 Gew.%) auf 3,8 eingestellt wird. Die dabei präzipitierten Kristalle werden durch Filtration abgetrennt, mit 10 ml 0,1N Chlorwasserstoffsäure, 10 ml Wasser und 5 ml Aceton in dieser Reihenfolge gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 1,35 g (Ausbeute 82,3%) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. IR, NMR und Schmelzpunkt des Produktes sind mit denen einer Standardprobe identisch.

Beispiel 34

In 5 ml Essigsäure werden 0,305 g p-Toluolsulfonsäuresalz von Diphenylmethyl-7-aminocephalosporanat und 0,058 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspendiert. Man gibt 0,45 g Trifluormethansulfonsäure zu der Suspension, um eine Lösung zu bilden. Diese Lösung wird 1,5 h bei 50°C umgesetzt, danach wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Zu dem erhaltenen Rückstand gibt man 2,5 ml Wasser und 2,5 ml Aceton und rührt die resultierende Mischung 30 min unter Eiskühlung. Daraufhin wird durch Zugabe von wässrigem Ammoniak (28 Gew.%) der pH der Mischung auf 4,0 eingestellt. Die dabei präzipitierten

Kristalle werden durch Filtration abgetrennt, mit 3 ml Wasser und 3 ml Aceton in dieser Reihenfolge gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,127 g (Ausbeute 77,2%) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. IR, NMR und Schmelzpunkt des Produktes sind mit denen einer Standardprobe identisch.

Beispiel 35

In 8 ml Essigsäure werden 0,796 g Natrium-7-(2-hydroxybenzylidenamino)-cephalosporanat und 0,232 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspendiert. 1,80 g Trifluormethansulfonsäure werden zu der Suspension zugegeben, um eine Lösung zu bilden. Diese Lösung wird 3 h bei Zimmertemperatur umgesetzt. Unter Eiskühlung werden 1 ml Wasser und 1,5 ml 12N Chlorwasserstoffsäure zu der Reaktionsmischung zugesetzt und die resultierende Mischung wird 2 h bei Zimmertemperatur gerührt. Die dabei präzipitierten Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit zwei 1 ml-Portionen Essigsäure und zwei 3 ml-Portionen Aceton in dieser Reihenfolge gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 0,503 g (Ausbeute 69,0%) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid. IR, NMR und Schmelzpunkt des Produktes sind mit denen einer Standardprobe identisch.

Beispiel 36

(1) In 6,8 ml Acetonitril werden allmählich 0,58 g Trifluormethansulfonsäure eingetropft, zu der Lösung gibt man 0,58 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol und 1,36 g 7-Aminocephalosporansäure in dieser Reihenfolge, wobei man eine Lösung erhält. Die Lösung wird auf 30°C erhitzt und bei dieser Temperatur während 60 min umgesetzt. Nach dieser Zeit kühlt man die Reaktionsmischung mit

Eis ab und fügt allmählich 5,7 ml Wasser zu. Der pH der Lösung wird mit wäbrigem Ammoniak (28 Gew.%) auf 3,9 eingestellt, und die Lösung wird bei der gleichen Temperatur 2 h gerührt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt, mit zwei 1 ml-Portionen Wasser und zwei 1 ml-Portionen Aceton in dieser Reihenfolge gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 1,50 g (Ausbeute 91,5%) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. IR, NMR und Schmelzpunkt des Produktes sind mit denen einer Standardprobe identisch.

(2) Die gleiche Reaktion, wie oben, wird durchgeführt und unter Eiskühlung zu der Reaktionsmischung tropfenweise 0,84 ml einer 12N Chlorwasserstoffsäure und 0,68 ml Wasser in dieser Reihenfolge gegeben, woraufhin die resultierende Mischung 3 h gerührt wird. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt, mit zwei 2 ml-Portionen Acetonitril und zwei 3 ml-Portionen Aceton in dieser Reihenfolge gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 1,64 g (Ausbeute 90,0%) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid. IR, NMR und Schmelzpunkt des Produktes sind mit denen einer Standardprobe identisch.

(3) Wenn Propionitril anstelle von Acetonitril in der obigen Reaktion (1) eingesetzt wird, ist die Ausbeute 88,4%.

(4) Wenn Sulfolan anstelle von Acetonitril in der obigen Reaktion (1) eingesetzt wird, ist die Ausbeute 89,6%.

(5) Wenn Nitromethan anstelle von Acetonitril in der obigen Reaktion (1) verwendet wird, ist die Ausbeute 84,3%

Beispiel 37

In 27 ml Acetonitril werden 2,72 g 7-Aminocephalosporansäure und 1,16 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspendiert. 9,75 g konz. Schwefelsäure werden allmählich zugegeben, und zwar unter Eiskühlung, und es bildet sich eine Lösung. Diese Lösung wird 1 h bei 30°C umgesetzt, und die Reaktionsmischung wird auf 5°C abgekühlt und dann allmählich unter Eiskühlung mit 60 ml Wasser versetzt. Der pH der Lösung wird mit wässrigem Ammoniak (28 Gew.%) auf 3,7 eingestellt und weitere 30 ml Wasser werden zugegeben. Die resultierende Lösung wird 1 h bei der gleichen Temperatur gerührt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration entfernt, mit zwei 15 ml-Portionen Wasser und drei 10 ml-Portionen Aceton in dieser Reihenfolge gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 2,93 g (Ausbeute 89,3%) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure. IR, NMR und Schmelzpunkt des Produktes sind mit denen der Standardprobe identisch.

Beispiel 38

In 6,8 ml Acetonitril werden 1,36 g 7-Aminocephalosporansäure und 0,60 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspendiert, und 3,50 g konz. Schwefelsäure werden allmählich unter Eiskühlung zugesetzt, um eine Lösung zu bilden. Diese Lösung wird 75 min bei 30°C umgesetzt. Danach werden 1,7 ml 12N Chlorwasserstoffsäure und 2,0 ml Wasser in dieser Reihenfolge eingetropft, während die Temperatur auf dem gleichen Wert gehalten wird. Die erhaltene Mischung wird auf 15°C abgekühlt und 2,5 h bei 10

bis 15°C zur Ausfällung der Kristalle stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt, mit zwei 5 ml-Portionen Acetonitril und zwei 5 ml-Portionen Aceton in dieser Reihenfolge gewaschen und anschließend getrocknet. Man erhält 1,51 g (Ausbeute 83,0%) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid. IR, NMR und Schmelzpunkt des Produktes sind mit denen einer Standardprobe identisch.

Beispiel 39

In 10 ml Essigsäure werden 1,36 g 7-Aminocephalosporansäure und 0,58 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspendiert und 6,6 g Zinn(IV)-bromid wird zugesetzt, um eine Lösung zu bilden. Diese Lösung wird 2 h bei 50°C umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird mit 10 ml Wasser verdünnt und wäßriges Ammonium (28 Gew.%) werden unter Eiskühlung zugegeben, um den pH auf 3,8 einzustellen. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt und in 10 ml einer wäßrigen Methanollösung (50 Gew.%) unter Zugabe von wäßrigem Ammoniak (28 Gew.%) gelöst. Eine geringe Menge unlöslicher Stoffe wird durch Filtration entfernt und dann wird der pH der Lösung mit 6N Chlorwasserstoffsäure auf 3,8 eingestellt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit zwei 5 ml-Portionen Wasser und zwei 5 ml-Portionen Aceton in dieser Reihenfolge gewaschen und anschließend getrocknet; man erhält 1,28 g (Ausbeute 78,2%) 7-Amino-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

Beispiel 40

In 10 ml Essigsäure werden 1,36 g 7-Aminocephalosporansäure und 0,60 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspen-

diert und 8,9 g Pyrophosphorsäure werden zu der Suspension zugegeben. Danach wird die entstehende Mischung 10 h bei 45 bis 50°C umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung in 10 ml Eis-Wasser gegossen und ihr pH mit wäbrigem Ammoniak (28 Gew.%) auf 3,8 eingestellt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt, mit zwei 5 ml-Portionen Wasser und zwei 5 ml-Portionen Aceton in dieser Reihenfolge gewaschen und anschließend getrocknet. Man erhält 1,17 g (Ausbeute 70,9%) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

Beispiel 41

In 7,0 ml Essigsäure werden 1,35 g 7-Aminocephalosporansäure und 0,60 g 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol suspendiert. Man gibt 0,93 ml einer 100%igen Magic Acid (äquimolare Mischung aus Fluorschwefelsäure und Antimonpentafluorid) unter Eiskühlung zu der Suspension und setzt daraufhin die Mischung 3 h bei 30°C um. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung in 35 ml Eis-Wasser gegossen, und der pH der resultierenden Lösung wird mit konz. wäbrigem Ammoniak auf 3,7 eingestellt. Anschließend wird die Lösung unter Eiskühlung 1 h gerührt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration entfernt, mit 10 ml Wasser und 10 ml Aceton in dieser Reihenfolge gewaschen und anschließend getrocknet. Man erhält 1,34 g (Ausbeute 82,0%) 7-Amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

Beispiel 42

Die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen werden in Ausbeuten von 65 bis 90% bei im wesentlichen den gleichen Bedingungen wie in den Beispielen 29 bis 41 erhal-

ten, wenn man 7-Aminocephalosporansäure, eine geeignete Thiolverbindung der Formel (III) und eine Säure einsetzt, die aus den folgenden ausgewählt wird: Schwefelsäure, Pyrophosphorsäure, Perchlorsäure, Chlorschwefelsäure, Pyroschwefelsäure, Fluorschwefelsäure, Magic Acid ($\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5$), $\text{FSO}_3\text{H-AsF}_5$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H-SbF}_5$, $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SO}_3$, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Zinkchlorid, Zinkbromid, Zinn(IV)-chlorid und Zinn(IV)-bromid, und bei der Reaktion als Lösungsmittel Acetonitril oder Essigsäure verwendet.

7-Amino-3-[2-(1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[5-(1-sulfomethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,3-thiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,3-oxazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(1-methyl-1,3,4-triazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(1,3-thiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(5-amino-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[5-(3-methyl-1,2,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[5-(1,2,3,4-thiatriazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,3,4-triazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(1,5-dimethyl-1,3,4-triazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(imidazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[4-(5-äthoxycarbonyl-1,2,3-triazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[4-(5-carboxy-1,2,3-triazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(5-äthoxycarbonylmethyl-1,3,4-triazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[5-(1-carboxymethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-{5-[2-(2-carbamoyl)-äthyl-1,2,3,4-tetrazolyl]-thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(5-carboxymethyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-{5-[1-(2-sulfamoyl)-äthyl-1,2,3,4-tetrazolyl]-thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-{5-[1-(2-dimethylamino)-äthyl-1,2,3,4-tetrazolyl]-thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-{5-[1-(2-diäthylamino)-äthyl-1,2,3,4-tetrazolyl]-thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7 β -Amino-7 α -methoxy-3-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7 β -Amino-7 α -methoxy-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[5-(1-vinyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-{5-[2-(2-dimethylaminoäthyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]-thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(5-äthyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[5-(1-phenyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(benzoxazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[5-(1,2,3-triazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(benzimidazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-propylthiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-phenylthiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[5-(1-äthyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[5-(1-carbamoylmethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-{5-[1-(2-hydroxyäthyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]-thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-(äthoxycarbonylmethylthiomethyl)- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-(carboxymethylthiomethyl)- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-{5-[1-(2-aminoäthyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]-thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[5-(1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

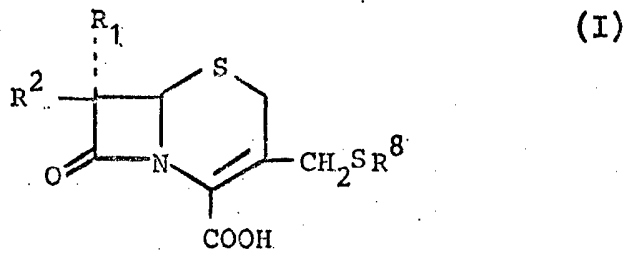
7-Amino-3-[5-(1-methoxycarbonylmethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

7-Amino-3-[2-(5-äthyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure.

ERFINDUNGSANSPRUCH

1. Verfahren zur Herstellung einer 7-(subst.)-Amino-3-subst.-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure der folgenden allgemeinen Formel

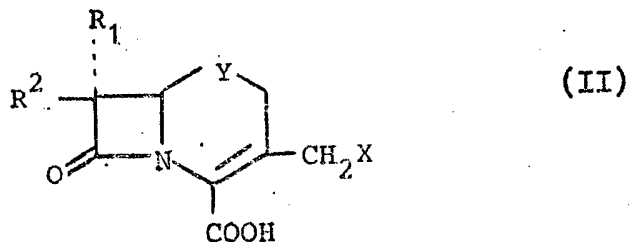


wobei R^1 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkoxygruppe bedeutet; R^2 eine Aminogruppe oder eine Gruppe mit der Formel $\begin{matrix} R^3 \\ \diagup \\ C=C-NH- \\ \diagdown \\ R^4 \end{matrix}$ bei der R^3 , R^4 und R^5 , die

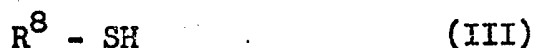
gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoffatome oder organische Reste stehen, die nicht an der Reaktion teilhaben, oder der Formel

$\begin{matrix} R^6 \\ \diagup \\ C=N- \\ \diagdown \\ R^7 \end{matrix}$, bei der R^6 und R^7 , die gleich oder verschieden

sein können, für Wasserstoffatome oder organische Reste stehen, die nicht an der Reaktion teilnehmen, bedeutet; und R^8 den Rest einer Thiolverbindung bedeutet, oder eines an der Carboxylgruppe derivatisierten Abkömmlings oder eines Salzes dieser Säure, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Cephalosporansäure der folgenden allgemeinen Formel



wobei R^1 und R^2 die oben definierte Bedeutung haben; X eine unsubstituierte oder substituierte Acyloxy- oder Carbamoyloxygruppe bedeutet; $>Y$ für $>S$ oder $>S \rightarrow O$ steht; oder einen an der Carboxylgruppe derivatisierten Abkömmling oder ein Salz der Säure mit einer Thiolverbindung der allgemeinen Formel



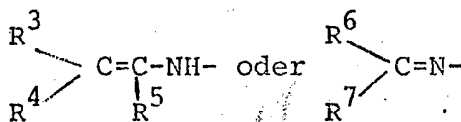
wobei R^8 die oben angegebene Bedeutung hat, oder einem Salz dieser Verbindung zur Reaktion bringt, und zwar in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Protonensäure oder einer Lewissäure oder einer Komplexverbindung der Lewissäure.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Protonensäure Pyrophosphorsäure, eine Schwefelsäure, eine Sulfonsäure oder eine Supersäure verwendet.

3. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lewissäure oder ihre Komplexverbindung ein Zinkhalogenid, ein Zinnhalogenid oder eine deren Komplexverbindungen verwendet.

4. Verfahren nach einem der Punkte 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Protonensäure oder Lewissäure, Bortrifluorid, Pyrophosphorsäure, Schwefelsäure, Chlorschwefelsäure, Fluorschwefelsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Magic Acid (FSO_3H-SbF_5), Perchlorsäure, Zinkchlorid, Zinkbromid, Zinn(IV)-chlorid oder Zinn(IV)-bromid verwendet.

5. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion in Gegenwart von Bortrifluorid oder seiner Komplexverbindungen durchführt.
6. Verfahren nach Punkt 5, dadurch gekennzeichnet, daß Bortrifluorid-Komplexverbindungen, wie Dialkylätherkomplexe, Aminkomplexe, aliphatische Säurekomplexe, Nitrilkomplexe, Carbonsäureesterkomplexe oder Phenolkomplexe verwendet werden.
7. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als organisches Lösungsmittel ein Nitril, Nitroalkan, eine organische Carbonsäure, ein Keton, einen Äther oder Sulfolan verwendet.
8. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung einsetzt, bei der R^1 ein Wasserstoffatom ist.
9. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung einsetzt, bei der R^1 eine Methoxygruppe ist.
10. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 eine Aminogruppe ist.
11. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung einsetzt, bei der R^2 für eine Gruppe der allgemeinen Formeln



steht, wobei R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

12. Verfahren nach Punkt 11, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 , welche gleich oder verschieden sein können, eine unsubstituierte oder substituierte C_{1-5} -Alkyl-, C_{2-4} -Alkenyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, C_{5-7} -Cycloalkenyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Acyl-Gruppe bedeuten, oder eine substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe mit O, N und S Atomen entweder jeweils allein oder in beliebiger Kombination in beliebiger Position im Ring.
13. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung einsetzt, bei der Y für S steht.
14. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung einsetzt, bei der Y für SO steht.
15. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung einsetzt, bei der X eine Acetoxy-Gruppe ist.
16. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung einsetzt, bei der R^8 eine unsubstituierte oder substituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Acyl-, Thiocarbamoyl-, Alkoxythiocarbamoyl-, Aryloxythiocarbonyl-, Cycloalkyloxythiocarbonyl-, Amidino- oder eine heterocyclische Gruppe bedeutet.
17. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung einsetzt, bei der R^8 eine unsubstituierte oder substituierte stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe mit O, N oder S Atomen, entweder alleine oder in jeder beliebigen Kombination in beliebiger Position im Ring, wobei wenigstens ein Stickstoff-Atom enthalten ist, einsetzt.

18. Verfahren nach Punkt 17, dadurch gekennzeichnet, daß R^8 eine unsubstituierte oder substituierte Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Triazolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Isothiazolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Chinazolyl-, Indolyl-, Indazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiadiazolyl-, Thiatriazolyl-, Triazinyl-, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl-, Benzothiazolyl-, Triazolpyridyl-, Purinyl-, Pyridin-1-oxid-2-yl-, Pyridazin-1-oxid-6-yl-, Tetrazolpyridazinyl-, Tetrazolpyrimidinyl-, Thiazolpyridazinyl-, Thiadiazolpyridazinyl- oder Triazolpyrimidinyl-Gruppe bedeutet.

19. Verfahren nach Punkt 18, dadurch gekennzeichnet, daß R^8 eine 2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-, 2-(1,3,4-Thiadiazolyl)-, 2-(1-Methyl-1,2,3-triazolyl)-, 5-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-, 5-(1-Methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-, 5-(1-Carbamoylmethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-, 5-[1-(2-Hydroxyäthyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]-, 5-(1-Vinyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-, 5-[1-(2-Aminoäthyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]-, 5-[2-(2-N,N-Dimethylaminoäthyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]- oder 5-[1-(2-N,N-Dimethylaminoäthyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]-Gruppe bedeutet.

20. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels durchgeführt wird.

21. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die angestrebte Verbindung ein Ester der Verbindung ist, deren allgemeine Formel (I) in Punkt 1 gezeigt ist.

22. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die angestrebte Verbindung ein Salz der Verbindung ist, die durch die allgemeine Formel (I) in Punkt 1 dargestellt ist.

214150 - 64-

23. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion bei einer Temperatur von -20 bis 80°C durchführt.