


Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 2208/93

㉒ Anmeldungsdatum: 04.09.1992

③① Priorität(en): 18.11.1991 KR 91-20505

㉔ Patent erteilt: 15.07.1994

 ④⑤ Patentschrift
 veröffentlicht: 15.07.1994

 ⑦③ Inhaber:
 Cheil Foods & Chemicals, Inc., Chung-ku/Seoul
 (KR)

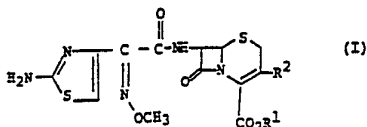
 ⑦② Erfinder:
 Lee, Kwang Hyek, Kwacheon-shi/Kyonggi-do (KR)
 Ko, Dong Hyun, Icheon-kun/Kyonggi-do (KR)
 Kim, Young Jin, Kangsu-ku/Seoul (KR)
 Xiang, Myung Xik, Tongjak-ku/Seoul (KR)
 Yoon, Myeong Sik, Yongin-kun/Kyonggi-do (KR)

 ⑦④ Vertreter:
 Troesch Scheidegger Werner AG, Zürich

⑧⑥ Internationale Anmeldung: PCT/KR 92/00041 (En)

 ⑧⑦ Internationale Veröffentlichung: WO 93/10123 (En)
 27.05.1993

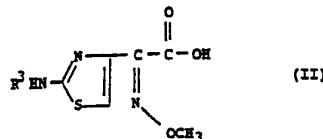
⑤④ Verfahren für die Herstellung von Cephem-Derivaten (Cephalosporine).

 ⑤⑦ Ein Verfahren für die Herstellung von β -Lactam-Derivaten der allgemeinen Formel (I) wird beschrieben:


worin R¹ Wasserstoff oder ein Metallsalz darstellt; und R₂ Wasserstoff, Acetoxy-Methyl, (2,5-Dihydro-2-Methyl-6-Hydroxy-5-Oxo-as-Triazin-3-yl) Thiomethyl oder (1-Methyl-1H-Tetrazol-5-yl) Thyomethyl. Dieses Verfahren umfasst die Schritte der

(a) Reaktion von Triphenylphosphin und Hexachlor-ethan oder Kohlenstofftetrachlorid mit 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino-Essigsäure in einem organischen Lösungsmittel, um das entsprechende Acyloxyphosphonium-Chlorid-Derivat der Formel (II) zu ergeben, und

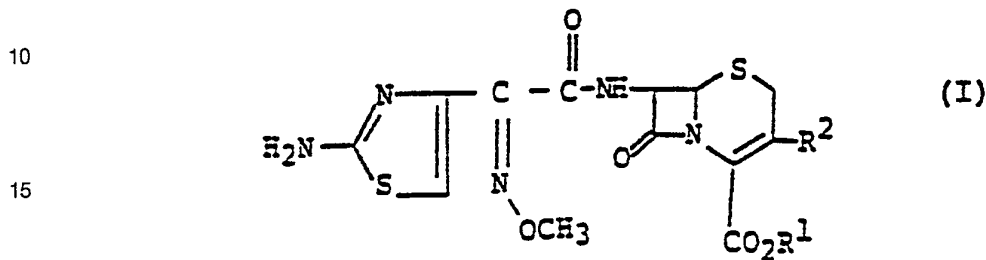
(b) Acylierung eines vorab silylierten Derivates von 7-ACA mit diesem Acyloxyphosphonium-Chlorid-Derivat ohne dessen Isolation.



Beschreibung

Technisches Gebiet

5 Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein neues Verfahren für die Herstellung von β -Lactam-Derivaten, welche nützliche Antibiotika sind, umfassend die nachfolgende allgemeine Formel (I):

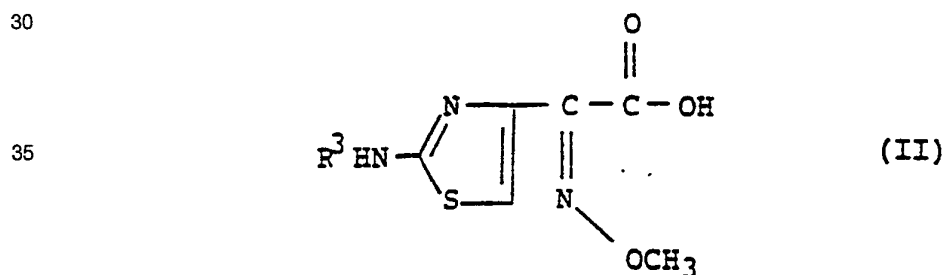


20 worin R^1 Wasserstoff oder ein Metallsalz darstellt; und R^2 Wasserstoff, Acetoxy-Methyl, (2,5-Dihydro-2-Methyl-6-Hydroxy-5-Oxo-as-Triazin-3-yl) Thiomethyl oder (1-Methyl-1H-Tetrazol-5-yl)Thiomethyl.

Stand der Technik

25 Hierzu sind bereits eine Anzahl von Verfahren für die Herstellung von halb-synthetischen β -Lactam-Antibiotikamaterialien vorgeschlagen worden.

Zum Beispiel ist es bestens bekannt, dass eine acylierte Verbindung der Formel (I), wie oben dargestellt durch Umwandlung einer amino-geschützten organischen Säure von der Formel (II):



worin R^3 eine amino-geschützte Gruppe ist, in ihre aktivierten Derivate, und dann durch Acylierung von 7-ADCA (7-Aminodesacetoxycephalosporan-Säure), 7-ACA (7-Aminocephalosporan-Säure) oder deren Derivate mit den aktivierten Derivaten erhalten werden kann.

45 Die aktivierten Derivate von der Verbindung von der Formel (II) können ein Säurechlorid, ein Säureanhydrid, einen aktivierten Ester, ein aktiviertes Amid, ein aktiviertes Amidsolvat usw. beinhalten.

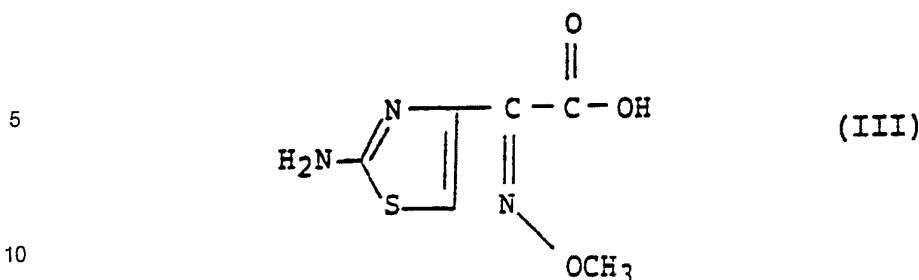
Um ein Säurechlorid als das aktivierte Derivat zu verwenden, wird die organische Säure (II) mit Thionyl-Chlorid (SOCl_2), Phosphor-Trichlorid (PCl_3), Phosphor-Pentachlorid (PCl_5) oder Phosphor-Oxychlorid (POCl_3) reagiert. Das resultierende Säurechlorid wird mit 7-ADCA, 7-ACA oder deren Derivate acyliert, nachfolgend durch Entfernen der schützenden R_3 -Gruppe, um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben: siehe japanische Patentanmeldungen Kokai Nrn. 52-102,096; 53-34,795; 53-68,796; 54-52,096; und 54-157,596; sowie das britische Patent Nr. 2 025 933.

50 Allerdings muss das oben erwähnte Verfahren unter strengen und komplizierten Reaktionsbedingungen ausgeführt werden, da das Verfahren das Schützen und das Aufheben des Schützens der Amino-Gruppe in der organischen Säure miteinschliesst. Dieses Verfahren hat den Nachteil, dass das Säurechlorid instabil ist.

55 In einem weiteren Verfahren wird 2-Pyridinthioester, 2-Benzodiazol-Ester oder 1-Hydroxy-Benzotriazol-Ester von einer organischen Säure der Formel (III) synthetisiert:

60

65



15 und der resultierende Ester wird mit 7-ADCA, 7-ACA oder deren Derivate acyliert, um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben: siehe japanische Patentanmeldungen Kokai Nrn. 52-102,293; 54-95,593; und 56-152,488.

20 Allerdings weist dieses Verfahren eine relativ schlechte Ausbeute auf infolge von Nebenreaktionen, die bei der Herstellung der aktivierten Ester auftreten. Und zudem muss das Verfahren bei sehr hoher Reaktionstemperatur und einer langen Reaktionszeit ausgeführt werden während der Acylierungsstufe, und zudem ist ein zusätzlicher Schritt für das Entfernen der Nebenprodukte notwendig, die während dem Verfahren entstehen.

25 Zudem ist es bekannt, dass, um die Probleme, welche beim Verwenden der aktivierten Ester entstehen, zu lösen, ein aktiviertes Amidsolvat von der Verbindung der Formel (III) von einem organischen Lösungsmittel isoliert wird, und dann mit 7-Aminocaphatosporansäure oder deren Derivate acyliert wird, um eine Verbindung der Formel (I) zu ergeben: siehe europäisches Patent Nr. 175 814. Allerdings weist dieses Verfahren die Nachteile auf, dass es schwierig ist, das aktivierte Amidsolvat vom verwendeten organischen Lösungsmittel zu isolieren, und dass es unter weitgehendst gleichen Reaktionsbedingungen durchzuführen ist, wie in den Fällen, wo ein aktivierter Ester oder ein aktiviertes Amid verwendet wird, d.h. eine hohe Reaktionstemperatur und eine lange Reaktionszeitdauer sind notwendig.

30 Währenddessen haben T. Fujisawa et al. in «Chemical Letters, 1267 (1983)» mitgeteilt, dass ein Lithiumcarboxylat Derivat mit Dichlortryphenylphosphoran reagiert wird, um ein entsprechendes Acyloxyphosphonium-Salz-Derivat zu erzeugen, worauf das resultierende Acyloxyphosphonium-Salz mit einem Grignard Reagens reagiert wird, um ein entsprechendes Diketon zu ergeben.

35 Darstellung der Erfindung

40 Basierend auf der Mitteilung von Fujisawa wurde gemäss der vorliegenden Erfindung ein Verfahren für die Herstellung von β -Lactam-Derivaten der allgemeinen Formel (I) studiert, und es wurde herausgefunden, dass ein Acyloxyphosphonium-Chlorid-Derivat, erhalten von einem Aminothiazol-Derivat von der organischen Säure (III), es möglich macht, dass die Acylierung von 7-ACA oder deren Derivate mit einer organischen Säure durchgeführt werden kann, ohne die Isolation des Acyloxyphosphonium-Chlorides um ein Endprodukt – β -Lactam-Derivat – mit guter Reinheit und hohem Umsetzungsgrad zu ergeben. Basierend auf dieser Erkenntnis wurde die vorliegende Erfindung vollendet.

45 Deshalb ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein neues Verfahren für die Herstellung eines β -Lactam-Derivates der Formel (I) vorzuschlagen, das die Nachteile der Verfahren im Stand der Technik nicht aufweist.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein neues Verfahren für die ökonomischere und einfache Herstellung einer Verbindung der Formel (I) vorzuschlagen, mit höherem Umsetzungsgrad und Reinheit im Vergleich zu den im Stand der Technik bekannten Verfahren.

50 Gemäss der vorliegenden Erfindung wird ein neues Verfahren für die Herstellung von Cephem-Derivaten (Cephalosporine) der allgemeinen Formel (I) gemäss dem Wortlaut nach Anspruch 1 vorgeschlagen.

Das Verfahren umfasst die Schritte der:

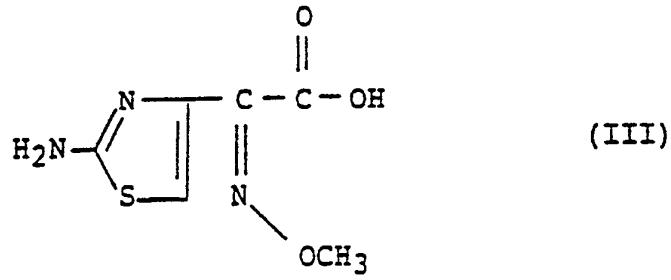
55 Reaktion einer Mischung von Triphenylphosphin und Hexachlorethan oder Kohlenstoff-Tetrachlorid mit einer organischen Säure der Formel (III):

60

65

70

5

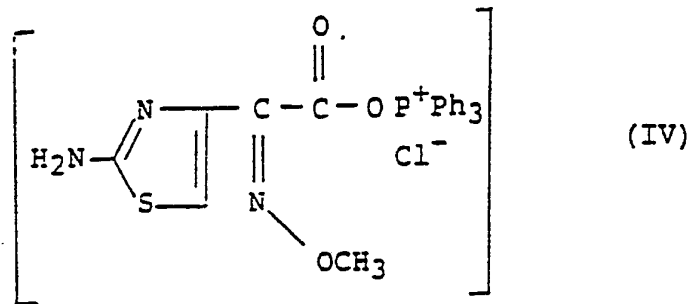


10

in einem organischen Lösungsmittel, um ein Acyloxyphosphonium-Chlorid-Derivat der Formel (IV) zu er-
geben:

15

20

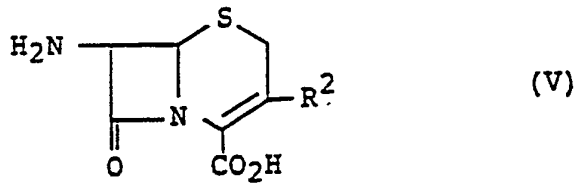


25

30

und Acylierung eines Derivates von 7-ACA der Formel (V):

35



40

worin R₂ die gleiche Bedeutung hat wie oben definiert, welches vorab mit einem Syllierungsagens in
einem organischen Lösungsmittel in Anwesenheit oder Abwesenheit von einer Base silyliert worden ist,
mit dem Acyloxyphosphonium-Chlorid-Derivat ohne dessen Isolierung.

45

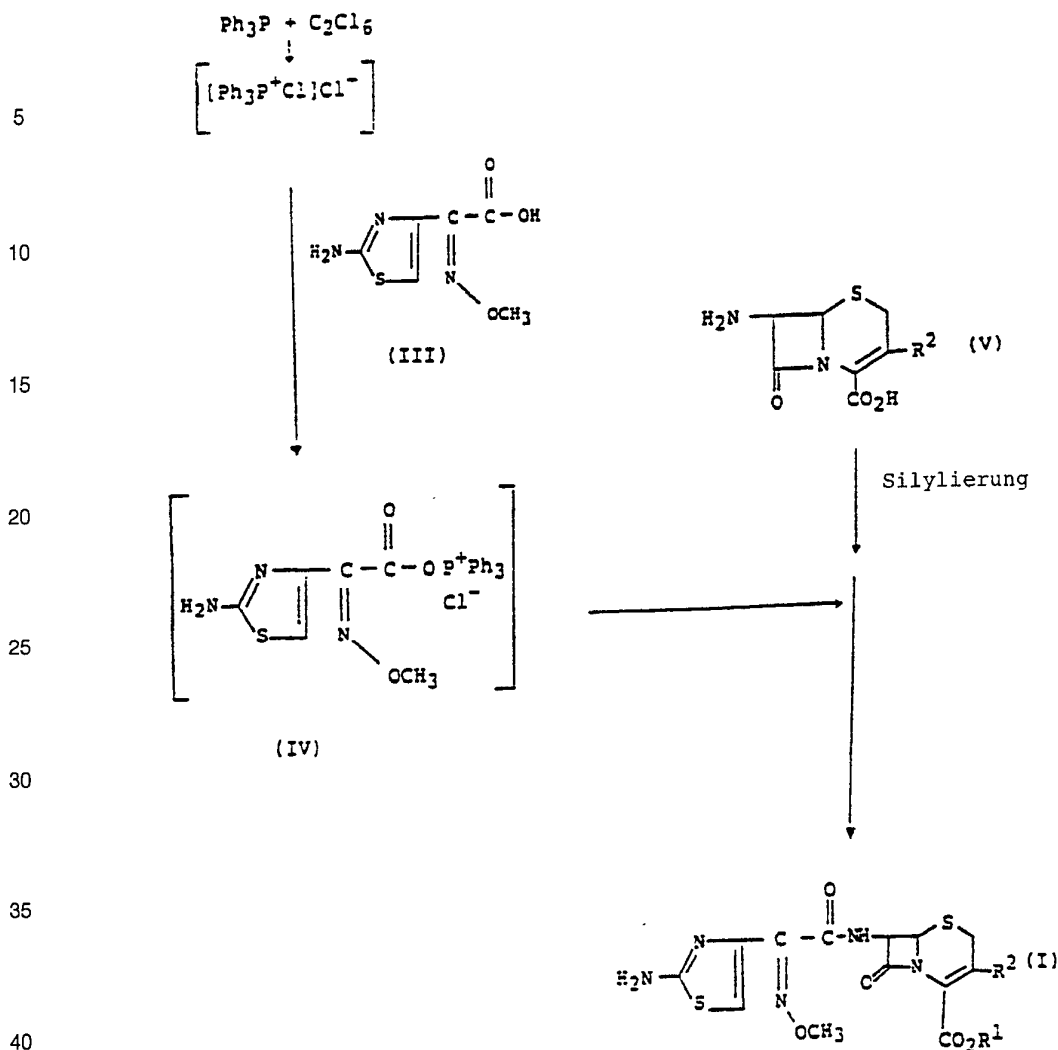
Das Verfahren gemäss der vorliegenden Erfindung kann durch das nachfolgende Reaktionsschema
dargestellt werden:

50

55

60

65



wobei R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung haben wie bereits oben definiert.

Das Acyloxyphosphonium-Chlorid-Derivat kann hergestellt werden, indem zunächst Triphenylphosphin mit Hexachlorethan oder Kohlenstoff-Tetrachlorid in einem organischen Lösungsmittel reagiert wird, um Dichlortriphenylphosphoran zu erzeugen, welches anschliessend mit einem Aminothiazol-Derivat der Formel (III) reagiert wird.

Für den Nachweis des synthetisierten Acyloxyphosphonium-Chlorides wurde eine Anzahl von Versuchen zu dessen Isolierung unternommen, wie Vakuum-(flash-)kolonnen-Chromatographie und Kristallisation in einem nicht polaren Lösungsmittel, etc. Da die Acyloxyphosphonium-Chlorid Verbindung allerdings instabil und leicht zersetzbar ist, konnte deren Isolierung nie erreicht werden. Deshalb erfolgt die Synthetisierung von Acyloxyphosphonium-Chlorid-Derivat unter Verwendung von CDCl_3 als Lösungsmittel, und dann direkt die Probenentnahme, nachgefolgt durch den Nachweis von dessen chemischer Struktur mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektrum.

Organische Lösungsmittel für die oben erwähnte Reaktion können vorzugsweise Tetrahydrofuran, Dichlormethan und Acetonitril, etc. miteinschliessen, wobei Dichlormethan am meisten bevorzugt wird.

Triphenylphosphin und Hexachlorethan oder Kohlenstoff-Tetrachlorid werden vorzugsweise verwendet in Mengen von 1,0–1,3 Äquivalenten zu einer organischen Säure der Formel (III).

Die Reaktion für das Herstellen von Acyloxyphosphonium-Chlorid wird bei $0-30^\circ\text{C}$ ausgeführt. Nach 0,5–3,0 Stunden wird das Acyloxyphosphonium-Chlorid-Derivat der Formel (IV) erhalten.

Organische Lösungsmittel für die Silylierung der Verbindung der Formel (V) können Tetrahydrofuran, Dichlormethan, und Acetonitril, etc., miteinschliessen, wobei meist bevorzugt Dichlormethan ist. Silylierungsagentien können Dichlordimethylsilan, Chlortrimethylsilan, Hexamethyldisilazan und N,O-Bis-Trimethylsilylacetamid, etc., miteinschliessen. Die Silylierungsagentien werden in Mengen von 2,0–4,0 Äquivalente in bezug auf die Verbindung der Formel (V) verwendet.

Als Base werden vorzugsweise Triethylamin, Pyridin und N,N-Dimethylanilin, etc. verwendet. Die Silylierungsreaktion wird vorzugsweise bei 10–45°C während 0,5–2 Stunden durchgeführt.

Die Acylierungsreaktion für die Herstellung der β -Lactam-Derivate der Formel (I) wird geeigneterweise zwischen –5°C und 40°C während 1–3 Stunden ausgeführt. Diese Reaktion wird stöchiometrisch ausgeführt. Wenn die Reaktion abgeschlossen ist, wird eine Base wie Triethylamin und Natriumbicarbonat und Wasser zur Reaktionsmischung hinzugefügt, und die zwei Schichten werden voneinander getrennt. Darauf wird eine Mischung von organischen Lösungsmitteln zur wässrigen Schicht hinzugefügt, und der pH-Wert der wässrigen Schicht wird zu einem isoelektrischen Punkt eingestellt, um das abschliessende Produkt, d.h. die β -Lactam-Derivate der Formel (I), als Niederschlag zu ergeben.

Bester Weg zur Ausführung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung wird nun detailliert unter Bezug auf die nachfolgenden Beispiele näher beschrieben. Allerdings ist zu betonen, dass die Beispiele einzig zum Zwecke der näheren Erläuterung angeführt werden und nicht als Einschränkung der Erfindung herangezogen werden können, welche Erfindung ausreichend in den Ansprüchen dargelegt ist.

Beispiel 1:

7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino]-Acetamido]Cephalosporan-Säure

Stufe A: In einem 3-Hals-Kolben werden 12,14 g von Triphenylphosphin, 10,96 g von Hexachlorethan und 150,0 ml von Dichlormethan eingefüllt. Die resultierende Mischung wurde während 1 Stunde bei ca. 20°C gerührt. Anschliessend wurden zur Mischung 8,88 g von 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino-Essigsäure hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde weiter während 1,5 Stunden bei 20°C gerührt, um eine Reaktionsmischung zu ergeben.

Stufe B: In einen 3-Hals-Kolben wurden 10,0 g von 7-Aminocephalosporan-Säure, 150,0 ml von Dichlormethan und 12,32 g von N,O-Bis-Trimethylsilylacetamid eingefüllt. Die resultierende Mischung wurde während 1 Stunde bei ca. 30°C gerührt. Zu der Mischung wurde die Reaktionsmischung, erhalten von Stufe A, tropfenweise bei 20°C hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde während 1 Stunde gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurden 14,0 g von Natriumbicarbonat und 180,0 ml Wasser zur Reaktionsmischung hinzugefügt, welche anschliessend gerührt wurde, um eine Wasserschicht abzutrennen. 90,0 ml einer Lösungsmittelmischung von Ethylacetat und N-Butanol (8:2) wurde zur Wasserschicht hinzugefügt, in welcher dann ein pH-Wert von ungefähr 2,6 eingestellt wurde, um weisse Kristalle auszufällen. Die resultierenden Kristalle wurden abfiltriert und getrocknet, um 15,02 g (90%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹HNMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2.0 (s, 3H); 3.5 (AB, 2H); 3.8 (s, 3H); 4.7 (q, 2H); 4.8 (d, 2H); 5.8 (dd, 1H); 6.8 (s, 1H); 7.2 (s, 2H); 9.5 (d, 1H).

Beispiel 2:

7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino]-Acetamido]Cephalosporan-Säure

Stufe A: Das gleiche Verfahren wurde ausgeführt wie in Beispiel 1, wobei Stufe A wiederholt wurde, um eine Reaktionsmischung zu ergeben.

Stufe B: In einen 3-Hals-Kolben wurden 10,0 g von 7-Aminocephalosporan-Säure, 150,0 ml von Dichlormethan und 9,28 g von Triethylamin eingegeben. Zu der Mischung wurden tropfenweise 9,97 g von Chlortrimethylsilan bei 15°C hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde während 1,5 Stunden gerührt, zu welcher anschliessend die Reaktionsmischung, erhalten in Stufe A, hinzugefügt wurde. Nach einstündigem Rühren bei 20°C wurden 16,0 g von Natriumbicarbonat und 200,0 ml Wasser zu der Mischung hinzugefügt, welche anschliessend wiederum gerührt wurde, um die Wasserschicht zu trennen. 100,0 ml einer Lösungsmittelmischung von Ethylacetat und N-Butanol (8:2) wurde zur Wasserschicht hinzugefügt, welche anschliessend auf einen pH-Wert von ungefähr 2,6 eingestellt wurde, um weisse Kristalle auszufällen. Die resultierenden Kristalle wurden filtriert und getrocknet, um 14,55 g (87,2%) der Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 3:

7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino]-Acetamido]Cephalosporan-Säure

Das gleiche Vorgehen wie in Beispiel 1 wurde wiederholt, mit Ausnahme, dass Tetrahydrofuran in der gleichen Menge anstelle von Dichlormethan verwendet wurde. Anschliessend wurden 14,0 g von Natriumbicarbonat und 180,0 ml von Wasser zur resultierenden Mischung hinzugefügt. Nachdem die Mischung mit Natriumchlorid unter Rühren gesättigt worden war, wurde die Wasserschicht isoliert. 90,0 ml einer Lösungsmittelmischung von Ethylacetat und N-Butanol (8:2) wurde zur Wasserschicht hinzugefügt, welche anschliessend auf einen pH-Wert von ungefähr 2,6 eingestellt wurde, um weisse Kristalle auszufällen. Die resultierenden Kristalle wurden filtriert und getrocknet, um 13,97 g (83,7%) der Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 4:

7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino]-Acetamido]Cephalosporan-Säure

Das gleiche Vorgehen wie in Beispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass Acetonitril in der gleichen Menge anstelle von Dichlormethan verwendet worden ist. Anschliessend wurde die resultierende Mischung in der gleichen Art und Weise behandelt, wie in Beispiel 3 beschrieben, um 14,10 g (84,5%) der Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 5:

7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino]-Acetamido]Cephalosporan-Säure

Ein ähnliches Vorgehen, wie dasjenige beschrieben in Beispiel 1, wurde gewählt unter Verwendung von 9,77 g von Hexamethyldisilazan anstelle von N,O-Bis-Trimethylsilylacetamid. Anschliessend wurde die resultierende Mischung in der gleichen Art und Weise behandelt, wie beschrieben in Beispiel 3, um 14,49 g (86,8%) der Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 6:

7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino]-Acetamido]Cephalosporan-Säure

Stufe A: Das gleiche Vorgehen wurde wiederholt, wie in Beispiel 1, um eine Reaktionsmischung zu ergeben.

Stufe B: In einen 3-Hals-Kolben wurden 10,0 g von 7-Aminocephalosporan-Säure, 150,0 ml von Dichlormethan und 9,56 g von N,N-Dimethylanilin eingegeben. Zu der Mischung wurden dann tropfenweise bei 15°C 9,47 g von Dichlorodimethylsilan hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde während 1,5 Stunden gerührt. Zu dieser Mischung wurde die Reaktionsmischung, erhalten in Stufe A, hinzugefügt. Nach 1-stündigem Rühren bei 20°C wurden 17,0 g von Natriumbicarbonat und 200,0 ml von Wasser zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Die Mischung wurde wiederum gerührt und eine Wasserschicht davon separiert. 100,0 ml einer Lösungsmittelmischung von Ethylacetat und N-Butanol (8:2) wurde zur Wasserschicht hinzugefügt, welche anschliessend auf einen pH-Wert von ungefähr 2,6 eingestellt wurde, um weisse Kristalle auszufällen. Die resultierenden Kristalle wurden filtriert und getrocknet, um 14,35 g (86,0%) der Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 7:

7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino]-Acetamido]-3-[(1-Methyl-1H-Tetrazol-5-yl)Thiomethyl]-3-Cephem-4-Carboxyl-Säure

Stufe A: In einen 3-Hals-Kolben wurden 12,14 g von Triphenylphosphin, 10,96 g von Hexachlorethan und 180,0 ml von Dichlormethan eingegeben. Die Mischung wurde während 1 Stunde bei 20°C gerührt, zu welcher 8,88 g von 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino-Essigsäure hinzugefügt wurden. Die resultierende Mischung wurde während 1,5 Stunden bei 20°C gerührt, um eine Reaktionsmischung zu ergeben.

Stufe B: In einen 3-Hals-Kolben wurden 12,05 g von 7-Amino-[3-(1-Methyl-1H-Tetrazol-5-yl)Thiomethyl]-3-Cephem-4-Carboxyl-Säure, 180,0 ml von Dichlormethan und 12,32 g von N,O-Bis-Trimethylsilylacetamid eingegeben. Die Mischung wurde während einer Stunde bei 30°C gerührt. Zu der Mischung wurde tropfenweise die Reaktionsmischung, erhalten in Stufe A bei 20°C, hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde dann während 1,5 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 13,0 g von Natriumbicarbonat und 180,0 ml von Wasser zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Nach Rühren der Mischung wurde die Wasserschicht separiert. 95,0 ml einer Lösungsmittelmischung von Ethylacetat und N-Butanol (8:2) wurde zur Wasserschicht hinzugefügt, welche anschliessend auf einen pH-Wert von ungefähr 2,8 eingestellt wurde, um Kristalle auszufällen. Die resultierenden Kristalle wurden ausfiltriert und getrocknet, um 16,60 g (88,4%) der Titelverbindung zu ergeben.

¹HNMR (D₂O/NaHCO₃, δ ppm): 3.84 (d, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 5.18 (d, 1H); 5.76 (d, 1H); 7.00 (s, 1H).

Beispiel 8:

7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino]-Acetamido]-3-[(1-Methyl-1H-Tetrazol-5-yl)Thiomethyl]-3-Cephem-4-Carboxyl-Säure

Das gleiche Vorgehen wie in Beispiel 7 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass Acetonitril in der gleichen Menge anstelle von Dichlormethan verwendet wurde. Anschliessend wurden 13,0 g von Natriumbicarbonat und 170,0 ml von Wasser zur resultierenden Reaktionsmischung hinzugefügt. Nachdem die Reaktionsmischung mit Natriumchlorid unter Rühren gesättigt worden war, wurde eine Wasserschicht durch Extraktion mit 150 ml Dichlormethan separiert. 80,0 ml einer Lösungsmittelmischung von Ethylacetat und N-Butanol (8:2) wurde zur Wasserschicht hinzugefügt, welche anschliessend auf einen pH-Wert von ungefähr 2,8 eingestellt wurde, um Kristalle auszufällen. Die resultierenden Kristalle wurden ausfiltriert und getrocknet, um 15,90 g (84,7%) der Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 9:

7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino]-Acetamido]-3-Cephem-4-Carboxyl-Säure

5 Stufe A: In einen 3-Hals-Kolben wurden 12,14 g von Triphenylphosphin, 10,96 g von Hexachlorethan und 170,0 ml von Dichlormethan eingegeben. Die Mischung wurde während 1 Stunde bei ungefähr 20°C gerührt, zu welcher Mischung 8,88 g von 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino-Essigsäure hinzugefügt wurden. Die Mischung wurde während 1,5 Stunden bei 20°C gemischt, um eine Reaktionsmischung zu ergeben.

10 Stufe B: In einen 3-Hals-Kolben wurden 7,35 g von 7-Amino-3-Cephem-4-Carboxyl-Säure, 170,0 ml von Dichlormethan und 7,84 g von Pyridin eingegeben. Zu der Mischung wurden tropfenweise bei 10°C 11,84 g von Dichlordimethylsilan hinzugegeben. Die resultierende Mischung wurde während 1,5 Stunden bei 20°C gerührt. Zu dieser Mischung wurde die Reaktionsmischung, erhalten in Stufe A, hinzugefügt, und die daraus resultierende Mischung wurde während 1,5 Stunden bei 10°C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurden 16,5 g von Natriumbicarbonat und 210,0 ml von Wasser zur Mischung hinzugegeben. Die Mischung wurde gerührt und dann eine Wasserschicht separiert. 100,0 ml von einer Lösungsmittelmischung von Ethylacetat und N-Butanol (8:2) wurde zur Wasserschicht hinzugefügt, welche anschliessend auf einen pH-Wert von ungefähr 2,9 eingestellt wurde, um Kristalle auszufällen. Die resultierenden Kristalle wurden ausfiltriert und getrocknet, um 12,61 g (89,6%) der Titelverbindung zu ergeben.

20 ¹HNMR (DMSO-d₆, δ ppm): 3.58 (bs, 2H); 3.84 (s, 3H); 5.12 (d, 1H); 5.84 (d, 1H); 6.51 (s, 1H); 6.77 (s, 1H); 7.26 (bs, 2H); 9.65 (d, 1H).

Beispiel 10:

7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino]-Oxo-As-Triazin-3-yl]Thiomethyl]-3-Cephem-4-Carboxyl-Säure

30 Stufe A: In einen 3-Hals-Kolben wurden 12,14 g von Triphenylphosphin, 10,96 g von Hexachlorethan und 150,0 ml von Dichlormethan eingegeben. Die Mischung wurde während 1 Stunde bei ungefähr 20°C gerührt, zu welcher Mischung 8,88 g von 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino-Essigsäure hinzugefügt wurden. Die Mischung wurde während 1,5 Stunden bei 20°C gerührt, um eine Reaktionsmischung zu ergeben.

35 Stufe B: In einen 3-Hals-Kolben wurden 13,62 g von 7-[Amino-3-(2,5-Dihydro-2-Methyl-6-Hydroxy-5-Oxo-as-Triazin-3-yl)Thiomethyl]-3-Cephem-4-Carboxyl-Säure, 200 ml von Dichlormethan und 26,13 g von N,O-Bis-Trimethylsilylacetamid eingegeben. Die Mischung wurde während 1 Stunde bei ungefähr 30°C gerührt. Zu der resultierenden Mischung wurde tropfenweise die Reaktionsmischung, erhalten in Stufe A, bei 10°C hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde dann während einer Stunde gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurden 16,0 g von Natriumbicarbonat und 180,0 ml von Wasser zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Nach Rühren der Mischung wurde die Wasserschicht separiert. 50,0 ml einer Lösungsmittelmischung von Ethylacetat und N-Butanol (8:2) wurde zur Wasserschicht hinzugefügt, welche bei einem pH-Wert von ungefähr 3,1 eingestellt wurde, um Kristalle auszufällen. Die resultierenden Kristalle wurden ausfiltriert und getrocknet, um 18,45 g (90,6%) der Titelverbindung zu ergeben.

40 ¹HNMR (DMSO-d₆, δ ppm): 3.2 (d, 2H); 3.61 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 4.21 (d, 2H); 5.18 (d, 1H); 5.72 (d, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.2 (bs, 2H); 9.45 (d, 1H).

Beispiel 11:

7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino]-Acetamido]-3-[(2,5-Dihydro-6-Hydroxy-2-Methyl-5-Oxo-as-Triazin-3-yl)Thiomethyl]-3-Cephem-4-Carboxyl-Säure

50 Das gleiche Vorgehen wie in Beispiel 10 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass Acetonitril in der gleichen Menge anstelle von Dichlormethan verwendet wurde. Die resultierende Mischung wurde dann in der gleichen Art und Weise wie in Beispiel 3 behandelt und auf einen pH-Wert von ungefähr 3,1 eingestellt, um Kristalle auszufällen. Die resultierenden Kristalle wurden ausfiltriert und getrocknet, um 17,53 g (86,1%) der Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 12:

7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino]-Acetamido]-3-[(2,5-Dihydro-6-Hydroxy-2-Methyl-5-Oxo-As-Triazin-3-yl)Thiomethyl]-3-Cephem-4-Carboxyl-Säure

60 Stufe A: Das gleiche Vorgehen wie in Beispiel 10 wurde wiederholt, um eine Reaktionsmischung zu ergeben.

65 Stufe B: In einen 3-Hals-Kolben wurden 13,62 g von 7-[Amiro-3-(2,5-Dihydro-2-Methyl-6-Hydroxy-5-Oxo-As-Triazin-3-yl)Thiomethyl]-3-Cephem-4-Carboxyl-Säure, 200,0 ml von Dichlormethan und 14,84 g von Triethylamin eingegeben. Zur Mischung wurden tropfenweise 16,58 g von Dichlordimethylsilan bei 15°C hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde während 1 Stunde gerührt und anschliessend die Reaktionsmischung, erhalten in Stufe A, hinzugegeben, und die resultierende Mischung während

1 Stunde bei 10°C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurden 17,0 g von Natriumbicarbonat und 210,0 ml von Wasser zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Nach Rühren der Mischung wurde die Wasserschicht separiert. 100,0 ml einer Lösungsmittelmischung von Ethylacetat und N-Butanol (8:2) wurde zur Wasserschicht hinzugefügt, welche auf einen pH-Wert von ungefähr 3,1 eingestellt wurde, um die Kristalle auszufällen. Die resultierenden Kristalle wurden ausfiltriert und getrocknet, um 17,3 g (85,0%) der Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 13:

7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino]-Acetamido]Cephalosporan-Säure

Das gleiche Vorgehen wie in Beispiel 1 wurde wiederholt mit der Ausnahme, dass Kohlenstoff-Tetrachlorid mit dem gleichen Äquivalent anstelle von Hexachlorethan verwendet wurde. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung in der gleichen Art und Weise wie in Beispiel 1 behandelt, um 14,67 g (87,9%) der Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 14:

7-[[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-Syn-Methoxyimino]-Acetamido]-3-[(2,5-Dihydro-6-Hydroxy-2-Methyl-5-Oxo-As-Triazin-3-yl)Thiomethyl]-3-Cephem-4-Carboxyl-Säure

Das gleiche Vorgehen wie in Beispiel 10 wurde wiederholt mit der Ausnahme, dass Kohlenstoff-Tetrachlorid mit dem gleichen Äquivalent anstelle von Hexachlorethan verwendet wurde. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung in der gleichen Art und Weise, wie in Beispiel 10 beschrieben, behandelt, um 17,8 g (87,4%) der Titelverbindung zu ergeben.

Gewerbliche Verwertbarkeit

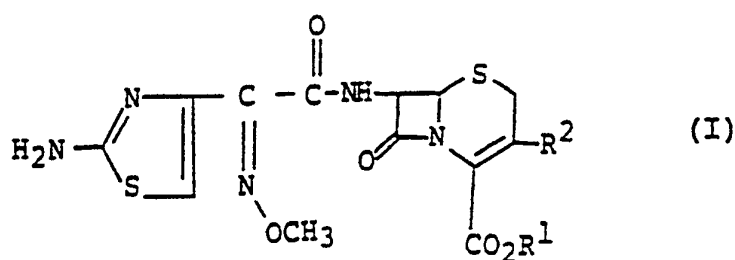
Wie oben beschrieben, zeichnet sich die vorliegende Erfindung dadurch aus, dass die Stufen des Schützens und Wiederaufheben des Schutzes der Amino-Gruppe im Aminothiazol-Derivat (III) vermieden wird. Aus diesem Grunde kann die Acylierungsstufe ohne Isolierung des Acyloxyphosphoniumchlorides der Formel (IV) ausgeführt werden.

Im weiteren können die auftretenden Reaktionen nahe der Raumtemperatur innerhalb einer relativ kurzen Reaktionszeit ausgeführt werden.

Zusätzlich zu den oben erwähnten Vorteilen kann nach Abschluss der involvierten Reaktionen die Separierung des gewünschten Produktes leicht durch Hinzufügen einer Mischung von organischen Lösungsmitteln zur Wasserschicht erreicht werden. Daraus ergibt sich, dass gemäss der vorliegenden Erfindung β -Lactam-Derivate, von der Formel (I), welche nützliche Antibiotika sind, ökonomischer und einfacher mit hoher Ausbeute und Reinheit hergestellt werden können.

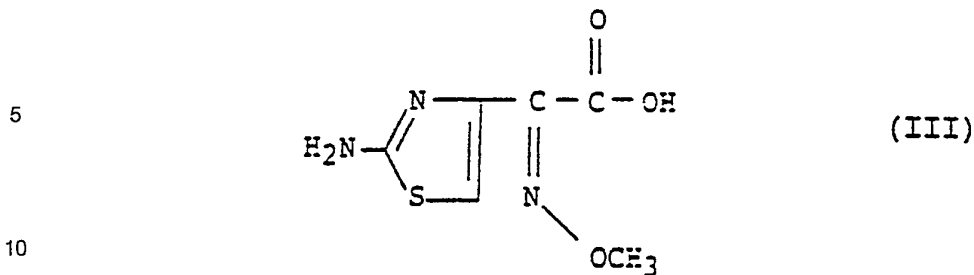
Patentansprüche

1. Verfahren für die Herstellung einer Verbindung der Formel (I):

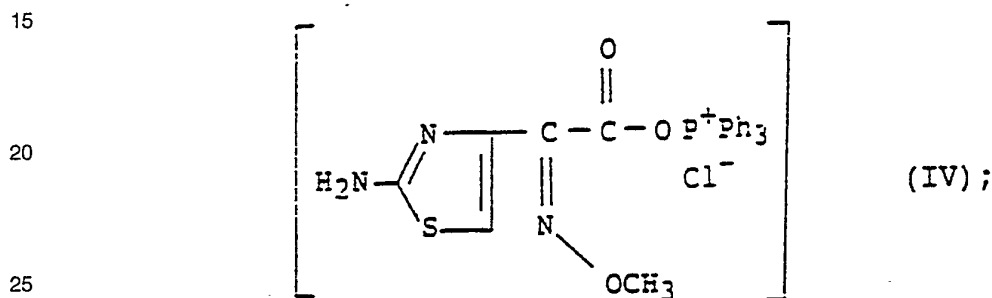


worin R¹ Wasserstoff oder ein Metallsalz; und R² Wasserstoff, Acetoxymethyl, (1-Methyl-1H-Tetrazol-5-yl)Thiomethyl, oder (2,5-Dihydro-2-Methyl-6-Hydroxy-5-Oxo-as-Triazin-3-yl)Thiomethyl, darstellen, welches Verfahren die nachfolgenden Stufen umfasst:

(a) Reaktion einer Mischung von Triphenylphosphin (Ph₃P) und Hexachlorethan (C₂Cl₆) oder Kohlenstoff-Tetrachlorid (CCl₄) mit einer organischen Säure von der Formel (III):

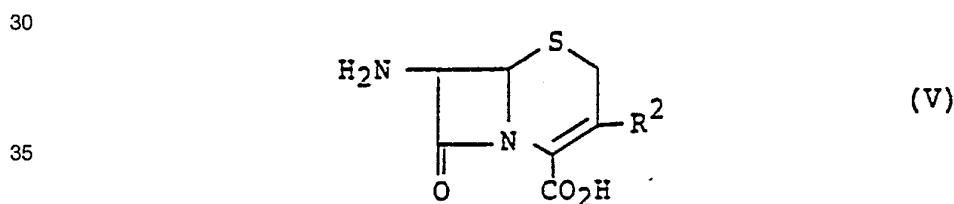


in einem organischen Lösungsmittel, um ein Acyloxyphosphonium-Chlorid-Derivat der Formel (IV):



zu ergeben; und

(b) Acylierung eines silylierten Derivates von 7-Aminocephalosporansäure von der Formel (V):



worin R² die gleiche Bedeutung hat wie oben definiert, wobei das Acyloxyphosphonium-Chlorid-Derivat nicht isoliert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das organische Lösungsmittel aus der Gruppe, bestehend aus Dichlormethan, Acetonitril und Tetrahydrofuran ausgewählt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, worin das silylierte Derivat hergestellt wird durch Silylierung von Aminocephalosporansäure oder von dessen Derivat mit einem Silylierungsmittel, ausgewählt von der Gruppe, bestehend aus Dichlordimethylsilan, Chlortrimethylsilan, Hexamethyldisilazan und N,O-Bis-Tri-methylsilylacetamid in einem organischen Lösungsmittel in der Anwesenheit oder Abwesenheit von einer Base.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Base ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Triethylamin, Pyridin, und N,N-Dimethylanilin.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Acylierungsreaktion während 1-3 Stunden bei -5° bis +40°C ausgeführt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Triphenylphosphin, Hexachlorethan oder Kohlenstoff-Tetrachlorid in den Mengen von 1,0-1,3 Äquivalente zur organischen Säure der Formel (III) verwendet werden.

55

60

65