



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 402 072 B**

(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 858/94

(51) Int.Cl.⁶ : **C07D 507/00**
C07D 513/04

(22) Anmeldetag: 25. 4.1994

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 6.1996

(45) Ausgabetag: 27. 1.1997

(56) Entgegenhaltungen:

DE 233263A (GEIGY)
FR 2164793B (LILLY)
JA 75-13389A2 (TAKEDA)
JA 74-124091A2 (TAKEDA)
CHEM.ABSTR. 93/220678N

(73) Patentinhaber:

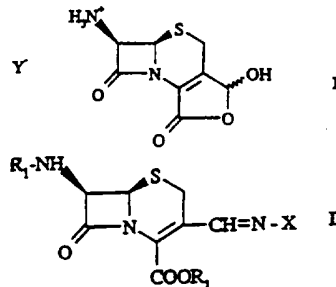
BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H.
A-6250 KUNDL, TIROL (AT).

(72) Erfinder:

ASCHER GERD DR.
KUNDL, TIROL (AT).
STURM HUBERT DR.
INNSBRUCK, TIROL (AT).

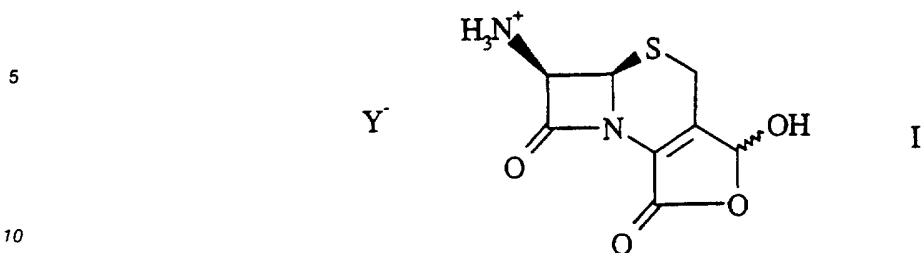
(54) CEPHEMDERIVATE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel
wobei Y das Anion einer anorganischen oder organischen
Säure bedeutet, und Verbindungen der Formel
wobei X für gegebenenfalls durch Amino, Dialkylamino,
Hydroxy, Alkoxy, Alkyl, Nitro, Halogen, Carbalkoxy oder
Carbamido substituiertes Alkyl, Aryl oder Heterocyclyl und
R₀ für eine Silylschutzgruppe oder Wasserstoff stehen, Ver-
fahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Zwi-
schenprodukte.

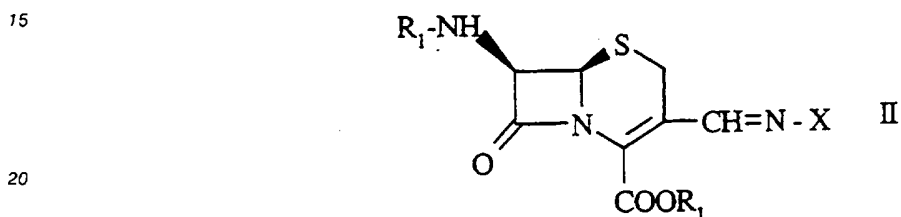


AT 402 072 B

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



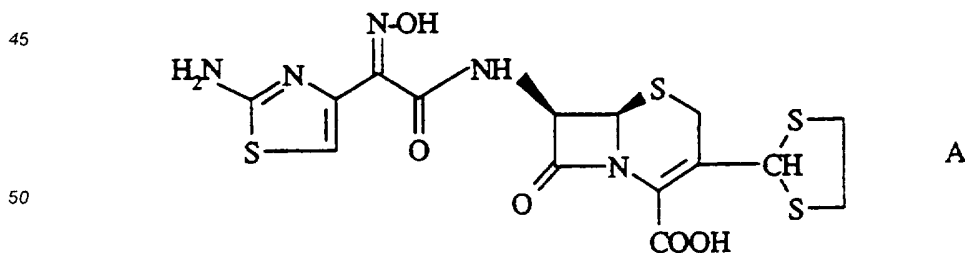
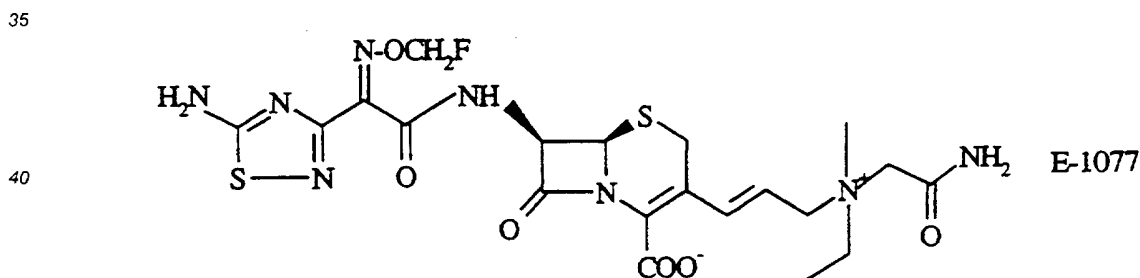
wobei Y das Anion einer anorganischen oder organischen Säure bedeutet, und Verbindungen der Formel



wobei X für gegebenenfalls durch Amino, Dialkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Alkyl, Nitro, Halogen, Carbalkoxy
25 oder Carbamido substituiertes Alkyl, Aryl oder Heterocyclyl und R₁ für eine Silylschutzgruppe oder Wasserstoff stehen.

Die Verbindungen der Formeln I und II sind wertvolle, zentrale Zwischenprodukte zur Herstellung
hochaktiver Antibiotika. Die Verbindungen der Formel I, sind als solche (oder im Gleichgewicht mit dem
tautomeren Aldehyd - Carbonsäurederivat) beispielsweise zur Wittigreaktion, zu einer Decarbonylierungsreaktion
30 oder zur Herstellung unterschiedlichster Aldehydderivate geeignet, gleichzeitig lassen sie in Position 7 alle Freiheitsgrade zur Derivierung offen.

Beispiele für hochwirksame Antibiotika, zugänglich aus Verbindungen der Formel I, sind beispielsweise
Ceftibuten als Decarbonylierungsprodukt, Cefixim, Cefdinir oder E-1077 als Beispiele für Wittigprodukte
oder die in EPA 0 392 796 offengelegte Struktur der Formel A als Thioacetal:



Literaturbekannte Verfahren zur Herstellung von 3-Formyl-cephalosporinderivaten bzw. 7-acylierten
55 Verbindungen der Formel I gehen ausschließlich von 7-Acylamino-3-hydroxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure(estern), 7-Benzyliden-3-hydroxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure(estern), 7-Acylamino-3-halogenmethyl-3-cephem-4-carbonsäureestern oder von 7-Acylamino-3-cephalosporinlactonen aus.

Beispielsweise wird von H. Peter und H. Bickel in Helvetica Chimica Acta vol.57, Nr. 219, Seiten 2044ff (1974) aus 7-Phenylacetamido-3-hydroxymethyl-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester die entsprechende 3-Formylverbindung durch Oxidation hergestellt und anschließend die mit Phenyllessigsäure acylierten Analoga der Formel I mit $R_1 = H$ oder Methyl durch Spaltung mit Trifluoressigsäure (in Gegenwart von Orthoameisensäuremethylester) hergestellt. Das Verfahren hat neben der aufwendigen Schutzgruppentechnologie vor allem den Nachteil, daß die Oxidation des Alkohols zum Aldehyd durch unerwünschte Δ -2 Isomerisierung und Lactonisierung nicht sauber abläuft. Daneben sind Oxidationsmittel wie Chrom(VI)oxid und Spaltreagenzien wie Trifluoressigsäure aus Ökologiegründen praktisch nicht einsetzbar.

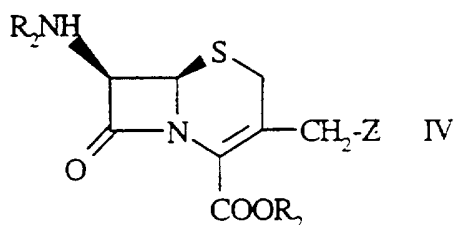
Ein Verfahren zur Herstellung von 7-Phenylacetyl-amino-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester, ausgehend von der entsprechenden 3-Jodmethylverbindung, wird von H. Tanaka et al in Synlett Seite 660 Nov. 1990 beschrieben. Als Oxidationsmittel wird O_2 mit Rhodiumchlorid und Aluminium als Katalysatoren verwendet. Das Oxidationsprodukt muß chromatographisch gereinigt werden und die Ausbeuten liegen bei maximal 66 %.

In DE 2 360 620 werden 7-Acy-lamino-3-hydroxymethyl-3-cephem-4-carboxylate mit Chromsäure/Schwefelsäure zu den entsprechenden Lactolen oxidiert. In dieser Patentschrift wird auf die Stabilitätsprobleme mit den entsprechenden tautomeren Aldehyden im Vergleich zu der in Formel I wiedergegebenen Lactolform hingewiesen. Der Einsatz von Chromverbindungen ist aus Ökologiegründen praktisch ausgeschlossen.

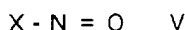
In Chem. Pharm. Bull. Vol. 28, Seiten 1339 ff, 1980 wird ein Verfahren zur Herstellung von 7-Acy-lamino-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydroxy-lactolen, ausgehend vom entsprechenden Lacton, durch Bromierung gefolgt von Halogen-Hydroxyaustausch beschrieben. Dabei müssen sorgfältig die Bedingungen zur Vermeidung einer Bromierung im Thiazinkern vermieden werden.

Nach der gegenständlichen Erfindung lassen sich ohne extensive Schutzgruppentechnologie und ohne die oben genannten Nachteile des Standes der Technik in sehr einfacher Weise und hohen Ausbeuten die Verbindungen der Formeln I und II herstellen.

Erfindungsgemäß gelangt man zu den Verbindungen der Formel II, indem man eine Verbindung der Formel



worin R_2 für eine Silylschutzgruppe, Z für $P^+(R_3)_3J^-$ oder $P(O)(OR_3)_2$ und R_3 für eine niedere Alkyl- oder Arylgruppe stehen, in einem inerten Lösungsmittel mit starken organischen Basen, beispielsweise Guanidinen oder Amidinen, z.B. DBU oder DBN, oder Alkalisalzen von stickstoffhaltigen Verbindungen, z.B. dem Li- oder Na-Salz des Hexamethyldisilans, Iminphosphoranen oder Li-Salzen von Carbonsäuren, z.B. Li-Acetat, in Kombination mit einem Silylierungsmittel, z.B. Bistrimethylsilylacetamid, vorzugsweise aber mit Propylenoxid und Butylenoxid in Kombination mit einem Silylierungsmittel, wie BSA, versetzt und anschließend mit Nitrosoverbindungen der Formel



worin X obige Bedeutung besitzt, umsetzt.

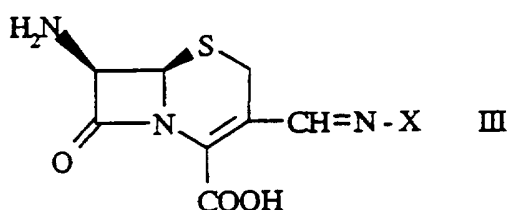
Geeignete Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische für die Umsetzung sind Ether, wie Tetrahydrofuran, Ethylenglykoldialkylether oder tert. Butylmethylether, inerte Amide, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidon, Harnstoffe, wie Tetramethylharnstoff oder 1,3,2-Imidazolidinon, Nitrile, wie Acetonitril, Epoxide, wie Propylenoxid oder Butylenoxid, oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylchlorid.

Die Umsetzung mit Nitrosoverbindungen der Formel V kann in einem breiten Temperaturbereich, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen $+5$ bis $-20^\circ C$, durchgeführt werden. Als Nitrosoverbindung kann eine aliphatische, aromatische oder heterocyclische Nitrosoverbindung eingesetzt werden. Die Nitrosoverbindungen können gegebenenfalls in beliebiger Position substituiert sein, beispielsweise durch Halogen,

durch eine Nitrogruppe, durch einen Alkylrest, durch eine Alkoxygruppe, einen Stickstoffsubstituenten oder eine funktionelle Gruppe, wie Carbalkoxy oder Carboxamido.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel IV in Verbindungen der Formel I über die Zwischenstufe der Verbindungen der Formel II ist neu und nicht naheliegend. Trotz der großen Tendenz zur Ringöffnung des β -Lactamsystems unter hydrischen Bedingungen (Y. Fujisawa und T. Kanzaki, J. Antibiotics 28, 376, 377; J.E. Baldwin, R.M. Adlington, N.P. Crouch and I.A.C. Pereira, Tetrahedron Vol. 49, No. 22, 4915; J.E. Baldwin, K.C. Goh und C.J. Schofield, J. Antibiotics 1378-1380) und der sehr starken Tendenz der Aminoaldehyde zur Polymerisation durch Kondensationsreaktionen (Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 7/1, 156, 403, Beilstein 14, 28, 23, 30; II, 22) gelingt es, die Verbindungen der Formel I nach diesem neuen Verfahren herzustellen.

Die Isolierung der Verbindung der Formeln I und II kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden. Die Schutzgruppen lassen sich durch einfache Hydrolyse oder Alkohololyse entfernen, beispielsweise durch Zugabe eines C₁-C₄ Alkohols zum Reaktionsgemisch, wobei die entsilylierte Iminoverbindung der Formel



worin X obige Bedeutung besitzt, ausfällt.

Die Hydrolyse der isolierten Iminoverbindungen der Formel III und die Hydrolyse des Reaktionsgemisches der Verbindungen der Formel II mit starken wäßrigen anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, oder starken organischen Säuren in wäßriger Lösung, wie Sulfonsäure, führt direkt zu den Verbindungen der Formel I. Diese können gegebenenfalls nach Abtrennung des Amins durch Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren geeigneten Lösungsmittel, wie einem C₄-C₅ Alkohol, und folgender Lyophilisierung oder durch Ausfällen, gegebenenfalls nach vorhergehender Aufkonzentrierung, mit einem mit Wasser mischbaren Antilösungsmittel, wie Aceton, Acetonitril oder Isopropanol, isoliert werden.

In den folgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, ohne jedoch ihren Umfang einzuschränken, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel 1: 7-Amino-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydroxylactonhydrochlorid (3H,7H-Aceto-[2,1-b]furo[1,3]thiazin-1,7(4H)-dion,6-amino-5a,6-dihydro-3-hydroxyhydrochlorid)

Zu 26,6g 7-Trimethylsilylamino-3-triphenylphosphoniummethyl-3-cephem-4-carbonsäuretrimethylsilylesterjodid in 50 ml hexamethyldisilazanhaltigem Dichlormethan gibt man bei 0° 13,4 ml Bistrimethylsilylacetamid und 51,5 ml Propylenoxid. Die Lösung wird anschließend eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 7,9 g p-Nitrosobenzol zugegeben. Nach 18 Stunden Rühren bei 0° wird das Propylenoxid im Vakuum abdestilliert. Dann wird das Reaktionsgemisch in 100 ml kalte 1 N Salzsäure eingerührt. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase durch mehrmaliges Waschen mit Isobutanol von Anilin befreit und anschließend lyophilisiert. Man erhält die Titelverbindung als leicht hellgelb gefärbtes Pulver.

¹H-NMR (D₂O + DCl): 3.77 (AB_q, J=18.8Hz, 2H, S-CH₂); 5.22 (d, J=5.2Hz, 1H, β -Lactam-H); 5.27 (d, J=5.2Hz, 1H, β -Lactam-H); 6.35 (s, breit, 1H, O-CH-O).

Beispiel 2: 7-Amino-3-(N-phenylimino)methyl-3-cephem-4-carbonsäure

Zu 212,8 g 7-Trimethylsilylamino-3-triphenylphosphoniummethyl-3-cephem-4-carbonsäure-trimethylsilylesterjodid in 460 ml trockenem Dimethylformamid werden bei 0° 106,5 ml Bistrimethylsilylacetamid und 412 ml Propylenoxid gegeben. Die Lösung wird anschließend 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 119,6 g p-Nitrosobenzol zugegeben. Nach 16 Stunden Rühren bei -13° wird die dunkelgefärbte Reaktionslösung bei dieser Temperatur in 2400 ml Ethanol eingerührt, wobei das Produkt ausfällt. Nach 30 Minuten Nachrühren im Kühlbad wird der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

¹H-NMR (CDCl₃ + BSA): 0.09 (s, 9H, N-Si(CH₃)₃); 0.25 (s, 9H, O-Si(CH₃)₃); 1.87 (d, J=9.4Hz, 1H, NH-Si(CH₃)₃); 4.04 (AB_q, J=18.5Hz, 2H, S-CH₂); 4.87 (2d, J=9.4Hz, J=5.3Hz, 1H, β-Lactam-H); 5.06 (d, J=5.3Hz, 1H, β-Lactam-H); 7.14-7.41 (m, 5H, Aromaten-H); 8.72 (s, 1H, CH=N).

5 **Beispiel 3: 7-Amino-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydroxylactonhydrochlorid (3H,7H-Aceto[2,1-b]furo[1,3]thiazin-1,7(4H)-dion,6-amino-5a,6-dihydro-3-hydroxyhydrochlorid)**

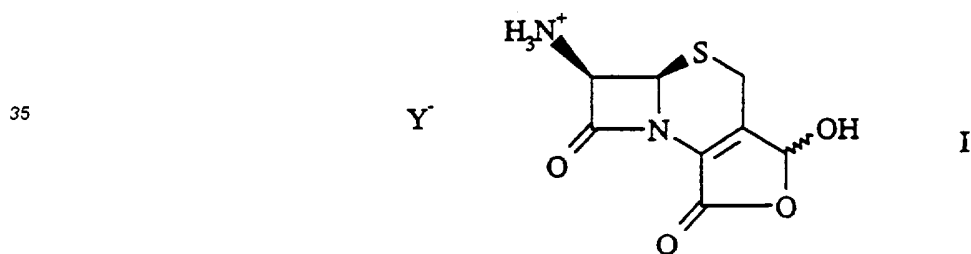
5 g 7-Amino-3-(N-phenylimino)methyl-3-cephem-4-carbonsäure werden bei 0° in 150 ml 2 N Salzsäure eingetragen. Nach 10 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wird wenig unlösliches Ausgangsmaterial durch Filtration abgetrennt. Das klare Filtrat wird zur Entfernung von Anilin mehrmals mit Isobutanol gewaschen und anschließend lyophilisiert. Man erhält die Titelverbindung als leicht hellgelbes Pulver. Das ¹H-NMR-Spektrum ist mit dem Spektrum von Beispiel 1 ident.

15 **Beispiel 4: 7-Amino-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydroxylactonhydrochlorid (3H,7H-Aceto[2,1-b]furo[1,3]thiazin-1,7(4H)-dion,6-amino-5a,6-dihydro-3-hydroxyhydrochlorid)**

Zu 53.2g 7-Trimethylsilylamino-3-triphenylphosphoniummethyl-3-cephem-4-carbonsäuretrimethylsilyl-esterjodid in 100 ml hexamethyldisilazanhältigem Dichlormethan gibt man bei 0° 26.8 ml Bistrimethylsilylacetamid und 10.3 ml Propylenoxid. Die Lösung wird anschließend eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 15.7 g p-Nitrosobenzol zugegeben. Nach 18 Stunden Rühren bei 0° wird das Propylenoxid im Vakuum abdestilliert. Der Eindampfrückstand wird in 200 ml kalte 1 N Salzsäure eingerührt, 10 Minuten bei 0° gerührt und anschließend wird das 2-Phasengemisch blankfiltriert. Nach Phasentrennung wird die produktthältige wäßrige Phase mit Isobutanol mehrmals gewaschen. Die wäßrige Phase wird im Vakuum eingeengt und anschließend an Adsorberharz HP20 gereinigt. Die produktthältigen wäßrigen Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert. Man erhält die Titelverbindung als weißes Pulver. Das ¹H-NMR-Spektrum ist mit dem Spektrum von Beispiel 1 ident.

Patentansprüche

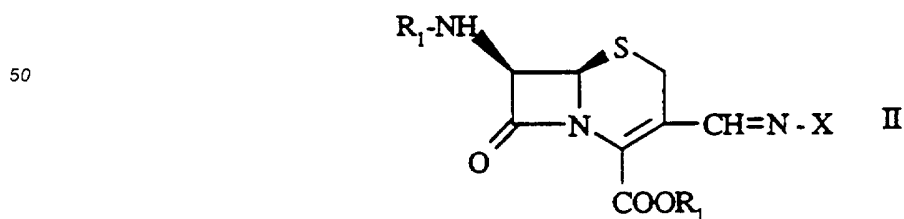
30 1. Verbindungen der Formel



wobei Y das Anion einer anorganischen oder organischen Säure bedeutet.

45 2. 3H,7H-Aceto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-1,7(4H)-dion,6-amino-5a,6-dihydro-3-hydroxy-hydrochlorid.

3. Verbindungen der Formel

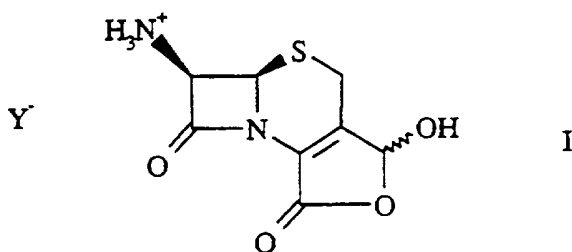


wobei X für gegebenenfalls durch Amino, Dialkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Alkyl, Nitro, Halogen, Carbalkoxy oder Carbamido substituiertes Alkyl, Aryl oder Heterocyclyl und R₁ für eine Silylschutzgrup-

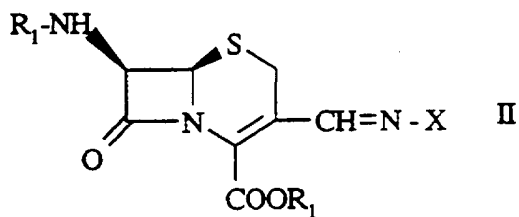
pe oder Wasserstoff stehen.

4. 7-Amino-3-(N-phenylimino)methyl-3-cephem-4-carbonsäure

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

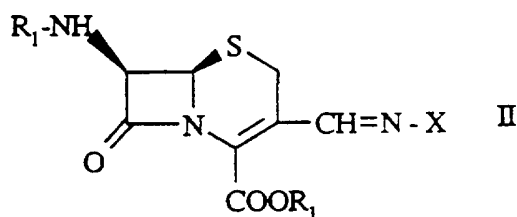


wobei Y das Anion einer anorganischen oder organischen Säure bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel

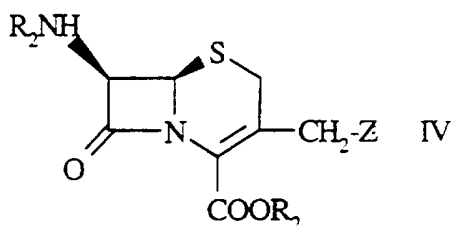


wobei X für gegebenenfalls durch Amino, Dialkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Alkyl, Nitro, Halogen, Carbalkoxy oder Carbamido substituiertes Alkyl, Aryl oder Heterocyclyl und R₁ für eine Silylschutzgruppe oder Wasserstoff stehen, mit starken wäßrigen anorganischen oder organischen Säuren behandelt.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



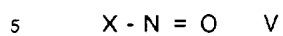
wobei X für gegebenenfalls durch Amino, Dialkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Alkyl, Nitro, Halogen, Carbalkoxy oder Carbamido substituiertes Alkyl, Aryl oder Heterocyclyl und R₁ für eine Silylschutzgruppe oder Wasserstoff stehen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel



worin R₂ für eine Silylschutzgruppe, Z für P⁺(R₃)₃J⁻ oder P(O)(OR₃)₂ und R₃ für eine niedere Alkyl-

AT 402 072 B

oder Arylgruppe stehen, in einem inerten Lösungsmittel mit starken organischen Basen oder mit Alkalisalzen von stickstoffhaltigen Verbindungen oder Li-Salzen von Carbonsäuren in Kombination mit einem Silylierungsmittel versetzt und anschließend mit Nitrosoverbindungen der Formel



worin X für gegebenenfalls durch Amino, Dialkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Alkyl, Nitro, Halogen, Carbal-
koxy oder Carbamido substituiertes Alkyl, Aryl oder Heterocyclyl steht, umgesetzt.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55