



Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

204 257

Int.Cl.<sup>3</sup>

3(51) C 07 D501/56

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2454 544  
(31) 81/22.506

(22) 01.12.82  
(32) 01.12.81

(44) 23.11.83  
(33) FR

(71) siehe (73)  
(72) LABEEUW, BERNARD; SALHI, ALI; FR;  
(73) SANOFI SA, PARIS, FR  
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) -61720/11/37/39/ 1020 BERLIN WALLSTR.  
23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CEPHALOSPORINEN, DIE IN POSITION 3 SUBSTITUIERT SIND

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Cephalosporinen der allgemeinen Formel II, in der  $R_1 = R_2 = CH_3$  ist oder  $R_1$  und  $R_2$  bilden zusammen eine 1,3-Propylengruppe, A ist Wasserstoff, ein Kation, ein Ester oder ein Halbacetal und  $R_3$  ist ein Heterocyclus mit 5 oder 6 Ringatomen, von denen mindestens eines ein Stickstoffatom ist; in dem man die folgenden verschiedenen Reaktionsschritte durchführt: — Acylierung von tert.-Butyl-S-1-oxid-7-amino-3-brommethyl-3-cephem-carboxylat mit einer Säure der Formel III, — Umsetzung des erhaltenen Produkts mit einem Thiol der Formel  $R_3SH$ , — Entfernung der sich an den Amin- und Säure-Funktionen befindenden Schutzgruppen nach bekannten Verfahren. Formeln II u. III

245454 4

Berlin, 29. 4. 1983

AP C 07 D / 245 454 / 4

61 720 11

- 1 -

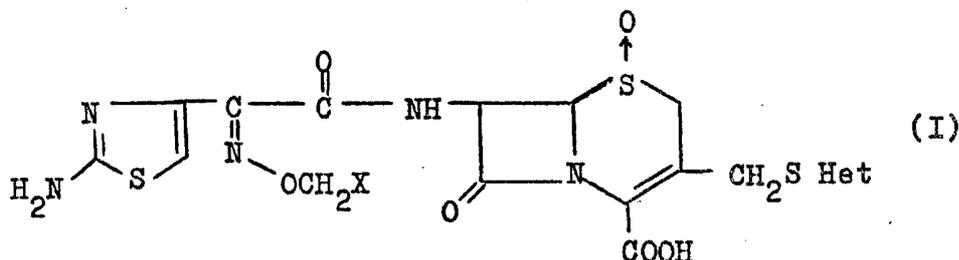
## Verfahren zur Herstellung von neuen Cephalosporin-Derivaten

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Cephalosporin-Derivaten, die in Stellung 3 durch eine Thiomethyl-Heterocyclus-Gruppe substituiert sind.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Das BE-PS 866 038 zitiert oder beschreibt unter anderem eine Serie von Cephalosporin-Sulfoxiden, die der folgenden allgemeinen Formel I entsprechen:



X = H, COOH

in der Het einen Heterocyclus mit 5 oder 6 Ringgliedern und insbesondere 1,2,3-Triazol, 1,3,4-Triazol, 1,3,4-Thiadiazol, Tetrazol oder eine gegebenenfalls substituierte 2-Pyridyl-Gruppe bedeutet.

17.MAI 1983\*090329

- 2 -

Den Cephalosporinen der Formel I schreibt man im allgemeinen eine sehr starke Aktivität gegen grampositive und gramnegative Bakterien zu, und sie wirken gegen die Staphylokokken-Produzenten von Penicillinase.

#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Cephalosporin-Derivaten mit unterschiedlichem bakteriellem Profil, insbesondere mit Wirkung auf Enterobakterien.

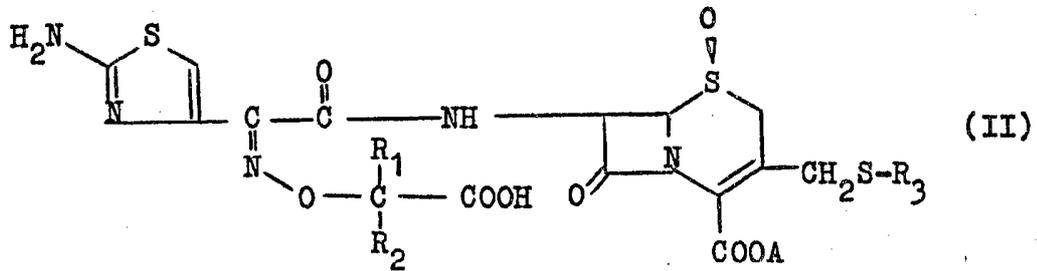
#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Cephalosporin-Derivate mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue Cephalosporine hergestellt, die in Stellung 3 durch eine Gruppe Het-S-CH<sub>2</sub> substituiert sind, in der Het einen Heterocyclus mit 5 Ringgliedern, von denen mindestens 2 Stickstoffatome und gegebenenfalls eines ein Schwefelatom bedeuten oder einen Heterocyclus mit 6 Ringgliedern, von denen eines ein Stickstoffatom ist.

In der Tat zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine bemerkenswerte Wirkung auf Enterobakterien einschließlich der, die  $\beta$ -Lactamase produzieren, während sie gegenüber Staphylokokken nur schwach wirksam sind.

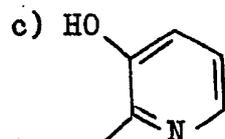
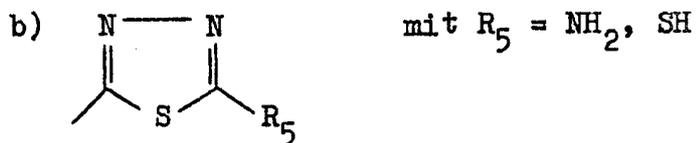
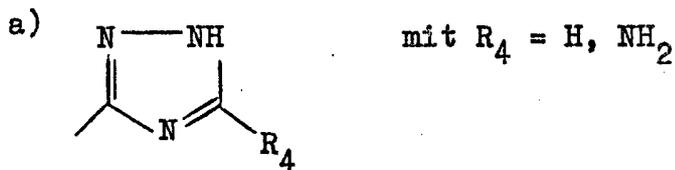
Die neuen Cephalosporine entsprechen der allgemeinen Formel II



in der  $R_1$  und  $R_2$  jeweils für sich betrachtet eine Methylgruppe bedeuten oder auch

$R_1$  und  $R_2$  zusammen betrachtet eine 1,3-Propylengruppe darstellen;

$R_3$  einen Heterocyclus der folgenden Formeln bedeutet:

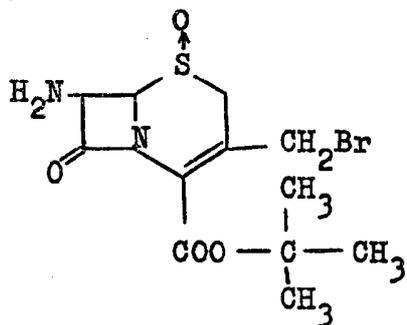


und A Wasserstoff, ein Kation oder einen Ester oder Halbacetal, die leicht hydrolysierbar oder umsetzbar und pharmazeutisch annehmbar sind.

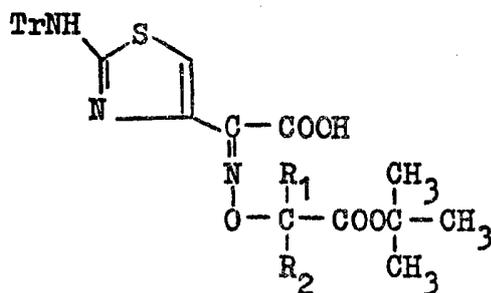
In der vorliegenden Erfindung bezeichnen

- der Ausdruck "Kation" ein Alkali- oder Erdalkali-Ion, vorzugsweise die Ionen Natrium, Kalium oder Kalzium oder auch den "Ammonium"-Rest, entstanden durch Protonation eines pharmazeutisch annehmbaren organischenamins wie Ethylendiamin, Ethanolamin, Tromethamin und gleichartige oder einer Aminosäure wie Lysin, Arginin oder Acetylcystein, um Additionssalze zu bilden
  
- der Ausdruck "Ester oder Halbacetal, die leicht hydrolysierbar oder umsetzbar und pharmazeutisch annehmbar sind" Radikale wie Phthalidyl, Piraloxyloxymethyl, Acetoxymethyl, Ethoxycarbonyloxymethyl, 1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl, Acetonyl,  $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -carbomethoxymethyl, Carbomethoxymethyl, Carbethoxymethyl und gleichartige.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II

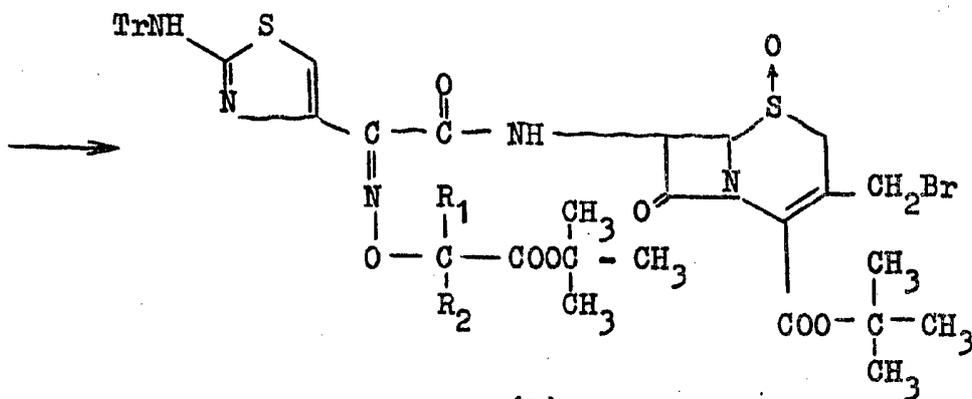


(III)

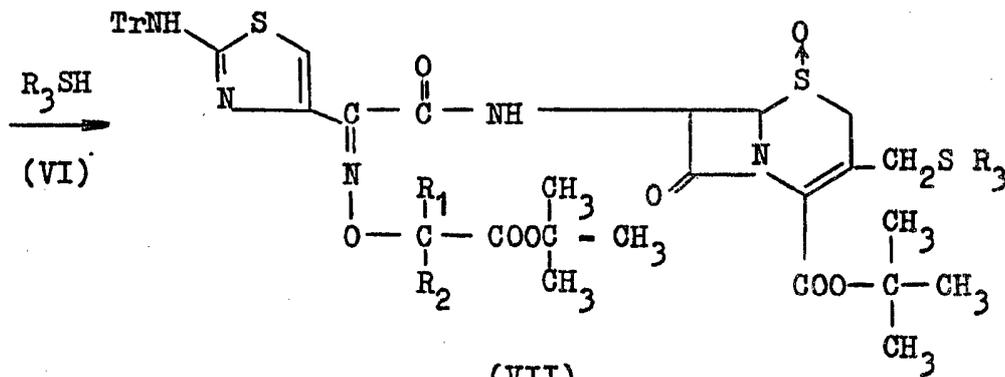


(IV)

Tr = trityle



(V)



(VII)



(II)

- 6 -

Die erste Stufe besteht darin, die Verbindung der Formel III, tert.-Butyl-S-1-oxid-7-amino-3-brommethyl-3-cephem-carboxylat, mit der Säure (IV) zu acylieren.

Vor der Durchführung der Acylierungsreaktion ist es wünschenswert, die Aminogruppe der Säure (IV) durch eine später leicht zu entfernende Schutzgruppe zu schützen. Man kann hierzu die in der organischen Synthese üblichen Gruppen für den Schutz der Amino-Funktion verwenden, insbesondere die Trityl-Gruppe.

Um die Acylierungsreaktion durchzuführen, ist es weiterhin notwendig, eine Aktivierung der Carboxylgruppe der Verbindung (IV) herbeizuführen, vorzugsweise durch Umlagerung der Säure in das Anhydrid mittels eines Carbodiimids wie Dicyclohexylcarbodiimid.

Die Aktivierungsreaktion wird in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und bei einer Temperatur zwischen 0 °C und 50 °C, vorzugsweise bei Umgebungstemperatur, durchgeführt. Die Aktivierungsreaktion wird gegebenenfalls vereinfacht durch Zugabe eines Hydroxyl-Derivats wie 1-Hydroxy-benzotriazol.

Die aus der Acylierung erhaltene Reaktionsmischung wird durch Filtration vom gebildeten Dicyclohexylharnstoff befreit und anschließend zu einer Lösung der Verbindung (III) in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid gegeben.

Die Zusammenführung der zwei Reaktionspartner kann auch in umgekehrter Art und Weise erfolgen.

Durch Reaktion der so erhaltenen Verbindung (V) mit einem gegebenenfalls durch einen Heterocyclus substituierten Thiol der Formel  $R_3SH$  (VI) erhält man die Verbindung (VII).

Die Reaktion wird durch Umsetzung der zwei Reaktionspartner in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid bei einer Temperatur zwischen 0 °C und 50 °C, vorzugsweise bei Umgebungstemperatur, durchgeführt. Man arbeitet in Anwesenheit eines alkalischen Mittels wie Triethylamin oder Kaliumbicarbonat.

Das Produkt (VII) wird durch Verdünnung mit Wasser isoliert und anschließend nach üblichen Methoden gereinigt, insbesondere durch Chromatographie über Silica-Gel.

Man kann ebenfalls das Thiol durch sein Natriumsalz ersetzen. Dabei verwendet man die gleichen Lösungsmittel und arbeitet ohne alkalisches Mittel.

Um schließlich zu den Verbindungen (II) zu gelangen, werden die Schutzgruppen am Amin und den Carboxyl-Funktionen gleichzeitig nach bekannten Verfahren entfernt, insbesondere durch Hydrolyse im sauren Medium mittels einer Mineralsäure oder organischen Säure, wie Salzsäure in Ameisensäure oder Trifluoressigsäure.

Was die in dem Verfahren verwendeten Ausgangsprodukte betrifft, so sind die Verbindungen (III) und (IV) sowie deren Derivate, in denen die Aminogruppe durch eine Schutzgruppe blockiert ist, bekannt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel II, in denen A eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, ergeben sich, ausgehend von den Verbindungen (II), in denen A Wasserstoff ist, nach bekannten Verfahren von selbst. So werden die Mineralsalze durch Umsetzung einer Verbindung (II), in der A = H ist, mit einer Mineralbase wie Soda oder Pottasche oder Natriumbicarbonat in äquimolekularer Menge erhalten. Die Reaktion wird in einem Lösungsmittel wie Wasser oder Ethanol durchgeführt und das erhaltene Salz durch Eindampfen der Lösung isoliert.

Die Salze von organischen Basen oder Aminosäuren werden durch Umsetzung einer Lösung der Säure (II; A = H) in einem Lösungsmittel oder einem Gemisch geeigneter Lösungsmittel mit einer äquimolekularen Menge organischer Base erhalten. Das Salz wird durch Fällung mit Ether isoliert.

Die Ester werden nach bekannten Veresterungsverfahren erhalten, beispielsweise wird man vorteilhafterweise ein Halogen-Derivat mit einem Salz, wie dem Natriumsalz der Säure, umsetzen.

Man wird vorzugsweise die Reaktion in einem Lösungsmittel durchführen, das befähigt ist, das Ausgangs-Säure-Derivat zu lösen, beispielsweise in Dimethylformamid.

Die Isomeren der syn- und anti-Form ergeben sich durch entsprechende Auswahl der Reaktionspartner.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele gestatten es, die Bedeutung der Erfindung besser zu verstehen.

So ist es bei dieser Verbindungs-Familie üblich, daß die erfindungsgemäßen Produkte keinen eindeutigen Schmelzpunkt, sondern nur Zersetzungspunkte aufweisen, die zur Charakterisierung nicht herangezogen werden können.

Die Produkte werden daher durch ihr magnetisches Kernresonanz-Spektrum (NMR-Spektrum) gekennzeichnet, das bei 60 MHz aufgenommen wurde, wobei als interner Standard Hexamethyldisiloxan diente.

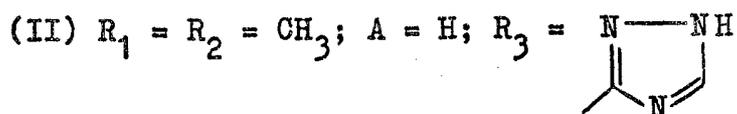
Es werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

|        |                                     |
|--------|-------------------------------------|
| S      | Singulett                           |
| D      | Doublett                            |
| T      | Triplet                             |
| Q      | Quadruplett                         |
| D de D | Doublett von Doublett               |
| S. e.  | Singulett, verbreitert              |
| M      | Multiplett                          |
| AB     | System AB                           |
| J      | kennzeichnet die Kopplungskonstante |

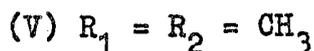
Außerdem haben die durchgeführten Mikro-Elementaranalysen in jedem Fall die Übereinstimmung mit den angegebenen Formeln bestätigt.

Beispiel 1

7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(2-carboxy-2-propyloximino)acetamido]-3-(1,2,4-1H-triazol-3-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsäure-S-1-oxid, syn-Isomer (CM 40 765)



a) 4-tert.-Butyl-S-1-oxid-7-[2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-(2-tert.-butoxycarbonyl-2-propyl-oximino)acetamido]-3-brommethyl-3-cephem-carboxylat, syn-Isomer



Zu einer Lösung von 5 g 4-tert.-Butyl-S-1-oxid-7-amino-3-brommethyl-3-cephem-carboxylat in 90 ml Methylenchlorid fügt man 1,72 ml Triethylamin, 7,57 g 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-(2-tert.-butoxycarbonyl-2-propyl-oximino)-essigsäure, 2,84 g Dicyclohexylcarbodiimid und 0,1 g Hydroxybenzoltriazol. Man rührt die Mischung 15 Stunden lang bei Umgebungstemperatur und filtriert anschließend den gebildeten Dicyclohexylharnstoff ab. Nach Verdampfen des Lösungsmittels chromatographiert man den Rückstand über eine Silica-Gel-Kolonnen (250 g). Man eluiert mit einer Hexan-Ethylacetat-Mischung (50/50, vol/vol) und erhält 4,3 g des erwarteten Produkts.

NMR-Spektrum (in Lösung von deuteriertem Dimethylsulfoxid)

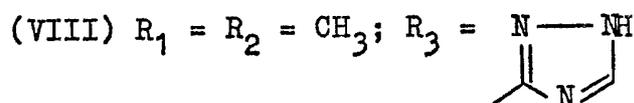
1 H zu 8,70 ppm ( $\underline{\text{NH}}$ -Trit, S)-1H zu 8,07 ppm ( $\underline{\text{NH}}$ -Co, D, J = 9 Hz)-15H zu 7,25 ppm (H Trit, S)-1H zu 6,72 ppm (H Thiazol, S)-1H zu 5,88 ppm ( $\text{H}_7$ , D de D,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 =$

4H<sub>2</sub>)-1H zu 4,96 ppm (H<sub>6</sub>, D, J = 4 Hz)-2H zu 4,50 ppm  
 (CH<sub>2</sub> Br, AB, J<sub>AB</sub> = 12 Hz)-2H zu 3,77 ppm (CH<sub>2</sub> in 2, S.e.)-  
 9H zu 1,45 ppm

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ (-\text{C}-\text{CH}_3, \text{S}) \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$  -6H zu 1,37 ppm    
 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ (-\text{C}-, \text{S}) \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$  -9H zu 1,27 ppm

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ (-\text{C}-\text{CH}_3, \text{S}) \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

- b) 4-tert.-Butyl-S-1-oxid-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-  
 -2-(2-tert.-butoxycarbonyl-2-propyl-oximino)-acetamido]  
 -3-(1,2,4-1H-triazol-3-yl-thiomethyl)-3-cephem-carboxy-  
 lat, syn-Isomer



Zu einer Lösung von 2,8 g des wie vorstehend erhaltenen  
 bromierten Derivats in 20 ml N,N-Dimethylacetamid fügt  
 man 0,308 g 3-Mercapto-1,2,4-1H-triazol und anschließend  
 0,4 ml Triethylamin. Nach 3 Stunden Rühren bei Umgebungs-  
 temperatur verdampft man das Lösungsmittel unter Vakuum  
 und löst den Rückstand in 80 ml Methylenchlorid.

Anschließend chromatographiert man über eine Silica-Gel-  
 Kolonne (120 g). Man eluiert mit Ethylacetat und erhält  
 2,3 g des erwarteten Produkts.

245454 4

61 720 11

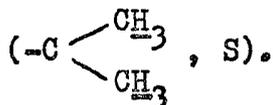
- 12 -

c) CM 40 765

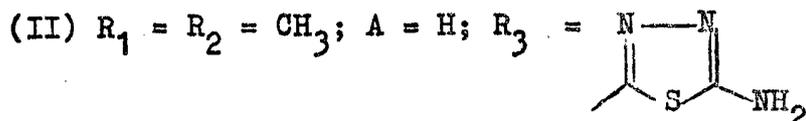
Man rührt 1,06 g des wie vorstehend erhaltenen Produkts in 10 ml Trifluoressigsäure 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur. Dann dampft man unter Vakuum bis auf 5 bis 6 ml ein und fällt anschließend durch Zugabe von 200 ml wasserfreiem Ether. Man zentrifugiert den Niederschlag, wäscht mit wasserfreiem Ether und trocknet. Dann wiederholt man ein zweites Mal die vorstehende Operation und erhält in der gleichen Weise 0,6 g des erwarteten Produkts.

NMR-Spektrum

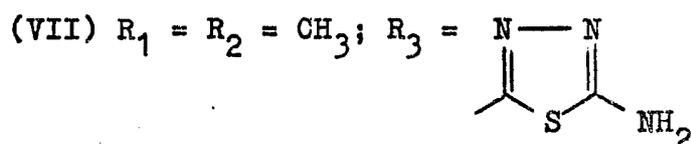
5H zwischen 9 und 10,5 ppm ( $\underline{\text{NH}}$  Triazol,  $\underline{\text{NH}}_2$ , 2  $\underline{\text{COOH}}$ , S.e.)-2H zu 8,40 ppm ( $\underline{\text{NHCO}}$ , H Triazol, M)-1H zu 6,87 ppm (H Thiazol, S)-1H zu 5,97 ppm ( $\underline{\text{H}}_7$ , M)-1H zu 4,92 ppm ( $\underline{\text{H}}_6$ , D, J = 4 Hz)-1H zu 4,5 ppm ( $\underline{\text{CH}}_2\text{S}$ -, A de AB,  $\underline{\text{J}}_{\text{AB}} = 13$  Hz)-2H zu 3,80 ppm ( $\underline{\text{CH}}_2\text{S} \rightarrow \text{O}$ , S.e.)-6H zu 1,45 ppm

Beispiel 2

7- $\sqrt{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(2-carboxy-2-propyloximino)-acetamido]-3-(2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsäure-S-1-oxid, syn-Isomer (CM 40 803)



- a) 4-tert.-Butyl-S-1-oxid-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-  
(2-tert.-butoxycarbonyl-oximino)-acetamido]-3-(2-amino-  
1,3,4-thiadiazol-5-yl-thionmethyl)-3-cephem-carboxylat,  
syn-Isomer



Man rührt eine Mischung von 1 g des bromierten Derivats von Beispiel 1 a), 0,18 g 2-Amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol und 0,12 Kaliumbicarbonat in 10 ml Dimethylformamid 16 Stunden lang bei Umgebungstemperatur. Dann verdampft man das Lösungsmittel unter Vakuum und löst den Rückstand in Methylenchlorid. Anschließend wäscht man die Lösung mit Wasser und dann mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung. Man trocknet über Magnesiumsulfat und konzentriert die Lösung dann auf 5 ml. Dann chromatographiert man über eine Silicagel-Kolonnen von 25 g. Man eluiert mit einer Ethylacetat-Hexan-Mischung (90/10, vol/vol) und erhält 1 g des erwarteten Produkts.

b) CM 40 803

Man rührt eine Mischung von 0,55 g des wie oben erhaltenen geschützten Produkts in 6 ml Trifluoressigsäure 45 Minuten lang bei 20 °C. Dann konzentriert man unter Vakuum auf ungefähr 3 ml und fällt durch Zugabe von Ether. Man zentrifugiert den Feststoff und trocknet über Phosphorpentoxid. Man erhält 0,39 g des erwarteten Produkts.

245454 4

61 720 11

- 14 -

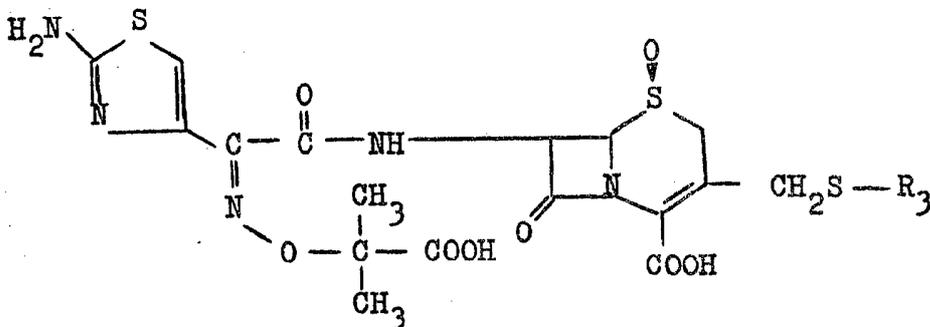
NMR-Spektrum

1H zu 8,5 ppm (NHCO, D, J = 9Hz) - 6H zwischen 6,5 und 8,5 ppm (2 NH<sub>2</sub>, 2 COOH, M) - 1H zu 6,90 ppm (H thiazol, S).  
 - 1H zu 5,97 ppm (H<sub>7</sub>, M) - 1H zu 4,96 ppm (H<sub>6</sub>, D, J = 4 Hz)  
 - 1H zu 4,45 ppm (CH<sub>2</sub>S, A de AB, J<sub>AB</sub> = 13 Hz) - 1H zu 3,90 ppm (CH<sub>2</sub>S, B de AB, J<sub>AB</sub> = 13 Hz) - 2H zu 3,85 ppm (CH<sub>2</sub>S → O, S.e.) - 6H zu 1,45 ppm (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S.).

Beispiele 3 bis 5

Man verfährt wie in Beispiel 2a) - ausgehend vom Brom-Derivat des Beispiels 1a) - unter Abänderung des eingesetzten Thiols.

Nach erfolgter Abspaltung der Schutzgruppen bei den in Übereinstimmung mit Beispiel 2b) erhaltenen Produkten erhält man die verschiedenen in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel II.

Tabelle 1

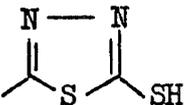
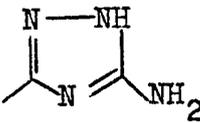
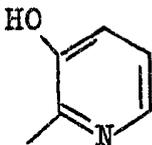
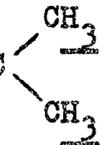
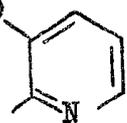
| Bei-<br>spiel<br>Nr. | Code-Nr.<br>des<br>Produkts | R <sub>3</sub>  | NMR-Spektrum  |
|----------------------|-----------------------------|---|---|
| 3                    | 40 804                      |    | <p>1H zu 8,40 ppm (NHCO, D, J=9 Hz - 4H zwischen 8,5 und 10 ppm (NH<sub>2</sub>, 2 COOH) - 1H zu 6,83 ppm (H<sub>thiazol</sub>, S) - 1H zu 5,96 ppm (H<sub>7</sub>, D de D, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J = 4Hz) - 1H zu 4,93 ppm (H<sub>6</sub>, D, J = 4Hz) - 1H zu 4,60 ppm (CH<sub>2</sub>S, A des AB, J<sub>AB</sub> = 13 Hz) - 1H zu 4,05 ppm (CH<sub>2</sub>S, B des AB, J<sub>AB</sub> = 13 Hz) - 2H zu 3,81 ppm (CH<sub>2</sub>S → O, S.e.) - 6H zu 1,42 ppm (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S).</p>                  |
| 4                    | 40 805                      |  | <p>7H zwischen 8 und 10 ppm (NH triazol, 2 NH<sub>2</sub>, 2 COOH, S.e.) - 1H zu 8,45 ppm (NHCO, D, J = 9 Hz) - 1H zu 6,85 ppm H thiazol, S) - 1H zu 5,97 ppm (H<sub>7</sub>, D de D, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 4 Hz) - 1H zu 4,95 ppm (H<sub>6</sub>, D, J=4Hz) - 1H zu 4,30 ppm (CH<sub>2</sub>S, A des AB, J<sub>AB</sub>=13 Hz) - 1 H zu 3,90 ppm (CH<sub>2</sub>S, B de AB, J<sub>AB</sub>=13 Hz) - 2H zu 3,85 ppm (CH<sub>2</sub>S → O, S.e.) - 6H zu 1,45 ppm (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S).</p> |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| Bei-<br>spiel<br>Nr. | Code-Nr.<br>des<br>Produkts | R <sub>3</sub>  | NMR-Spektrum   |
|----------------------|-----------------------------|---|--|
| 5                    | 40 953                      |  | <p>5H zu 9,0 ppm (2 COOH, NH<sub>2</sub>, OH<br/>M) - 1H zu 8,43 ppm (NHCO, D,<br/>J=9Hz) - 1H zu 7,87 ppm (H<sub>6</sub><br/>pyridin, M) - 3H zu 6,95 ppm<br/>(H<sub>4</sub> und H<sub>5</sub> pyridin, H thiazol,<br/>M) - 1H zu 5,95 ppm (H<sub>7</sub>, D de D,<br/>J<sub>1</sub> = 9Hz, J<sub>2</sub> = 5Hz) - 1 H zu<br/>4,95 ppm (H<sub>6</sub>, D, J = 5 Hz) - 1H<br/>zu 4,60 ppm (CH<sub>2</sub>S, A de AB,<br/>J<sub>AB</sub> = 13 Hz) - 3 H zu 3,80 ppm<br/>(CH<sub>2</sub>S → O und CH<sub>2</sub>S, B de AB, M)</p> <p>-6H zu 1,45 ppm (-C , S).</p> |

## Beispiel 6

7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(1-carboxy-cyclobutylloximino)-  
-acetamido]-3-(3-hydroxy-2-pyridinylthiomethyl)-3-cephem-4-  
carboxylsäure-S-1-oxid, syn-Isomer (CM 41 646)

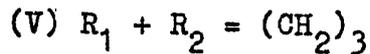
(V) R<sub>1</sub> + R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = , A = B

245454 4

61 720 11

- 17 -

a) 4-tert.-Butyl-S-1-oxid-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl-2-(1-tert.-butoxycarbonyl-1-cyclobutyloximino)-acetamido]-3-brommethyl-3-cephemcarboxylat, syn-Isomer



Zu einer Lösung von 4,4 g tert.-Butyl-S-1-oxid-7-amino-3-brommethyl-3-cephem-carboxylat in 70 ml wasserfreiem Methylenchlorid fügt man unter Stickstoffatmosphäre 1,5 ml Triethylamin, 5,1 g 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-(1-tert.-butoxycarbonyl-1-cyclobutyl-oximino)-essigsäure, syn-Isomer, 2,4 g Dicyclohexylcarbodiimid und 0,1 g 1-Hydroxy-benzotriazol.

Man rührt 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur, filtriert dann den gebildeten Dicyclohexylharnstoff ab und konzentriert die Lösung unter Vakuum auf 20 ml.

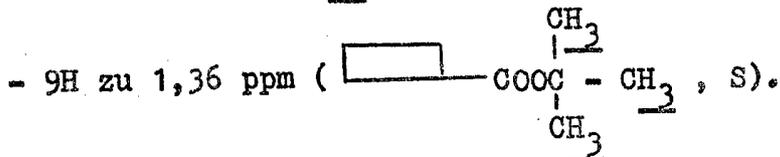
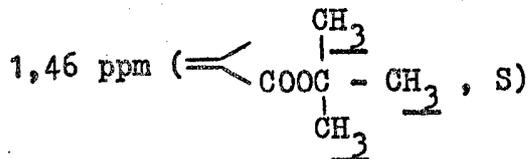
Anschließend chromatographiert man über eine Silicagel-Kolonne (150 g). Man eluiert mit einer Hexan-Ethylacetat-Mischung (40/60, vol/vol) und erhält nach Verdampfen des Lösungsmittels 4,8 g des erwarteten Produkts.

#### NMR-Spektrum

1H m 7,90 ppm ( $\text{NHCO}$ , D,  $J = 9$  Hz) - 15 H zu 7,26 ppm (H aromatisch, S) - 1 H zu 6,97 ppm ( $\text{NH}$  - Trityl, S.e.) - 1H zu 6,65 ppm (H Thiazol, S) - 1H zu 6,18 ppm ( $\text{H}_7$ , D de D,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 4,5$  Hz) - 2H zu 3,4 ppm ( $\text{CH}_2\text{S} \rightarrow \text{O}$ , S.e.) - 6H zwischen 1,5 und 2,6 ppm (Cyclobutyl, M) - 9H zu

245454 4

- 18 -



b) 4-tert.-Butyl-S-1-oxid-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(1-tert.-butyloxycarbonyl-1-cyclobutyl-oximino)-acetamido]-3-(3-hydroxy-2-pyridinyl-thiomethyl)-3-cephem-carboxylat, syn-Isomer

Zu einer Lösung von 0,164 g 3-Hydroxy-2-mercaptopyridin in 6 ml Dimethylformamid fügt man 0,128 g Kaliumbicarbonat und anschließend 1 g des wie oben erhaltenen Brom-Derivats.

Man rührt 16 Stunden lang bei Umgebungstemperatur und gießt die Lösung dann in 50 ml Eiswasser. Dann zentrifugiert man den Niederschlag und wäscht ihn mit Wasser. Man löst den Feststoff wieder in Methylenchlorid auf, trocknet die Lösung über Magnesiumsulfat und konzentriert auf 5 ml. Dann chromatographiert man über eine Silicagelkolonne (20 g). Man eluiert mit einer Hexan-Ethylacetat-Mischung (40/60, vol/vol) und erhält 0,85 g des erwarteten Produkts.

c) CM 41 646

Man läßt eine Lösung von 0,8 g des nach b) erhaltenen Pro-

245454 4

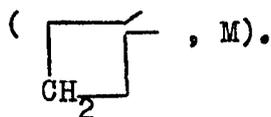
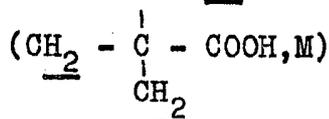
61 720 11

- 19 -

dukts in 8 ml Trifluoressigsäure 45 Minuten lang bei Umgebungstemperatur stehen. Dann dampft man bis zur Trockne unter Vakuum ein und verreibt den Rückstand mit Ether. Man zentrifugiert den Feststoff und trocknet ihn unter Vakuum in Anwesenheit von Phosphorpentoxid, um 0,5 g des erwarteten Produkts zu erhalten.

### NMR-Spektrum

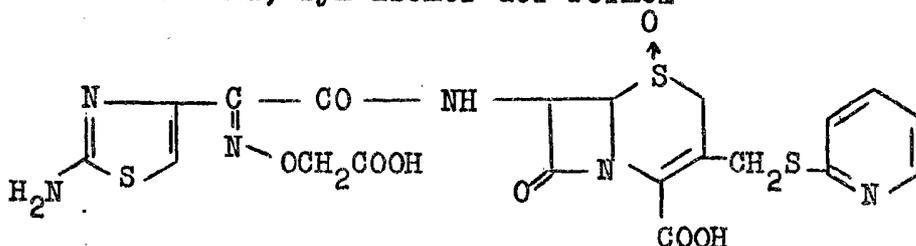
1H zu 10,40 ppm ( $\underline{\text{OH}}$ , S.e.) - 1H zu 8,70 ppm ( $\underline{\text{NHCO}}$ , D, J = 8 Hz), 1H zu 7,80 ppm ( $\text{H}_6'$  Pyridin, D, J = 5 Hz) - 2 H zu 7,10 ppm ( $\underline{\text{NH}_2}$ , S.e.) 2H zu 6,95 ppm ( $\text{H}_4'$  und  $\text{H}_5'$  Pyridin, M), 1H zu 6,80 ppm (H Thiazol, S) - 1H zu 5,90 ppm ( $\text{H}_7$ , D de D,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 5$  Hz) - 1H zu 4,95 ppm ( $\text{H}_6$ , D, J = 5 Hz) - 1H zu 4,65 ppm ( $\underline{\text{CH}}_{(2)}$ S, D, J = 14 Hz) - 3H zu 3,80 ppm ( $\underline{\text{CH}_2}\text{S} \rightarrow \text{O}$  und  $\underline{\text{CH}}_{(2)}\text{S}$ , M) - 4H zu 2,40 ppm



Die Produkte der Formel II wurden hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften und insbesondere ihrer bakteriostatischen Wirkung untersucht.

Die bakteriostatische Wirkung in vitro wurde im festen Medium nach der Lösungsmethode bestimmt. Die erzielten Resultate sind ausgedrückt in Inhibitor-Minimalkonzentrationen (CMI- $\mu\text{g/ml}$ ) und betreffen verschiedene Stämme von Enterobakterien und Pseudomonas.

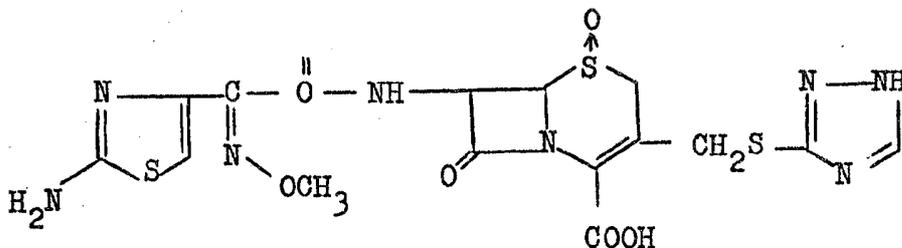
Vergleichsweise wurden die Ergebnisse von zwei benachbarten Produkten aufgenommen, die bereits im Stand der Technik beschrieben wurden (belgisches Patent 866 038), nämlich -7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-carboxymethoxyimino-acetamido]-3-(2-pyridyl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsäure-S-1-oxid, syn-Isomer der Formel



(Verbindung A)

und

-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-(1,2,4-triazol-3-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsäure-S-1-oxid, syn-Isomer der Formel



(Verbindung B)

Die erzielten Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt. Diese Resultate zeigen eine interessante Wirkung der erfindungsgemäßen Produkte auf gewöhnliche Stämme, die gegen Antibiotika aus der Familie der Cephalosporine wenig sensibel sind, nämlich auf Enterobakterien und Pseudomonas.

Gegenüber den Vergleichsprodukten A und B zeigen die Produkte der Formel II eine überraschende Wirkung auf Pseudomonas-Stämme und eine gute Wirkung auf Enterobacter, obgleich sie eine mindestens ebenso große Aktivität wie die Referenzprodukte gegenüber Proteus, Serratia und Escherichia coli aufweisen.

Außerdem haben die an Tieren durchgeführten Versuche keine auffällige Toxizität der erfindungsgemäßen Produkte ergeben.

Die erfindungsgemäßen Produkte können daher als Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin verwendet werden. Sie können in allen Fällen bakterieller Infektionen eingesetzt werden, die durch sensible Keime hervorgerufen wurden.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden ausgehend von den Verbindungen der Formel II in Form der Säure oder - wenn deren Löslichkeit unzureichend ist - in Form eines Salzes hergestellt.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können fest oder flüssig sein und beispielsweise in Form von Tabletten, Gelen, Granulaten, Salben, Cremes oder Injektions-Zubereitungen vorliegen.

Die Dosierung kann in weiten Bereichen variieren, insbesondere richtet sie sich nach Typ und Schwere der zu behandelnden Infektion sowie nach der Art der Verabreichung. Meistens beträgt sie, beim Erwachsenen und auf dem In-

245454 4

61 720 11

- 22 -

Injektionsweg, zwischen 0,250 g und 4 g pro Tag.

Als Beispiel wird eine pharmazeutische Zusammensetzung angegeben, die eines der erfindungsgemäßen Produkte enthält. Man kann Injektionsampullen herstellen, die enthalten

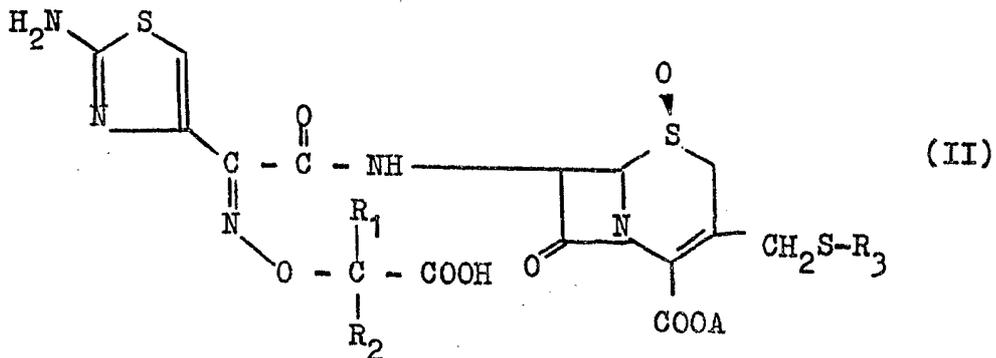
GM 40 953 1 g  
Wasser für Injektionszubereitungen 5 ml  
Natriumcarbonat für pH = 6,5

Tabelle 2

| Produkt<br>Stamm       | 40765 | 40803  | 40804  | 40805  | 40953  | 41646 | A    | B    |
|------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|------|------|
| Pseudomonas<br>RL 112  | 4     | 4      | 8      | 4      | 8      | 16    | 256  | 512  |
| Pseudomonas<br>8203    | 8     | 4      | 8      | 4      | 16     | 16    | >256 | 256  |
| Pseudomonas<br>526     | 8     | 4      | 8      | 4      | 16     | 16    | >256 | 512  |
| Pseudomonas<br>A 22 IP | 8     | 8      | 8      | 8      | 16     | 32    | >256 | 512  |
| Pseudomonas<br>103 IFE | 8     | 4      | 8      | 8      | 16     | 16    | 256  | 256  |
| Proteus<br>1510        | 0,125 | ≤0,125 | ≤0,125 | ≤0,125 | ≤0,125 | -     | 0,25 | 0,25 |
| Serratia<br>RL 72      | 4     | 1      | 4      | 4      | 8      | 8     | 32   | 8    |
| Enterobacter<br>P 99   | 8     | 2      | 4      | 2      | 8      | -     | 16   | 32   |

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinen, die in Stellung 3 durch eine Thiomethyl-Heterocyclus-Gruppe substituiert sind, der allgemeinen Formel II

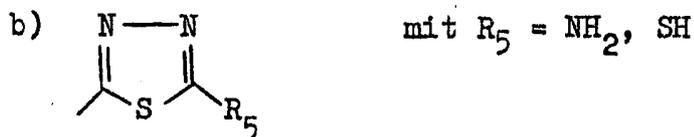
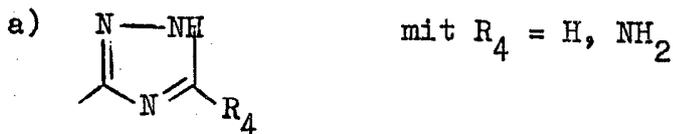


in der

$R_1$  und  $R_2$  jeweils für sich betrachtet eine Methylgruppe bedeuten oder auch

$R_1$  und  $R_2$  zusammen betrachtet eine 1,3-Propylengruppe darstellen;

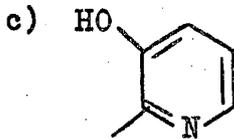
$R_3$  einen Heterocyclus der folgenden Formeln bedeutet:



245454 4

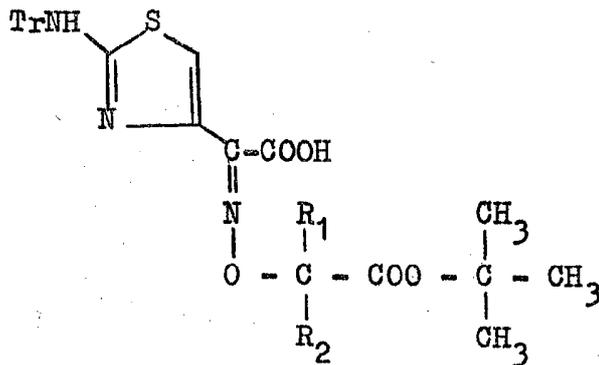
61 720 11

- 24 -



und A Wasserstoff, ein Kation oder einen Ester oder Halb-acetal, die leicht hydrolysierbar oder umsetzbar und pharmazeutisch annehmbar sind, bedeutet, gekennzeichnet dadurch, daß man die folgenden Reaktionsschritte durchführt:

- man acyliert tert.-Butyl-S-1-oxid-7-amino-3-brommethyl-3-cephem-carboxylat mit einer Säure der Formel



in der  $R_1$  und  $R_2$  die vorstehende Bedeutung besitzen und Tr eine Schutzgruppe, z. B. Trityl, darstellt, wobei die genannte Säure durch Umsetzung, z. B. in das Anhydrid, aktiviert wurde, und die Acylierungs-Reaktion in Lösung z. B. in Dimethylformamid durchgeführt wird;

- anschließend setzt man das erhaltene Produkt mit einem Thiol der Formel  $R_3SH$  um, wobei die Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dimethylformamid bei einer

245454 4

61 720 11

- 25 -

Temperatur zwischen 0 °C und 50 °C und vorzugsweise in Anwesenheit eines alkalischen Mittels durchgeführt wird;

- dann entfernt man nach bekannten Methoden z. B. durch Hydrolyse die sich an den Amin- und Säurefunktionen des erhaltenen Produkts befindenden Schutzgruppen;
- und setzt gegebenenfalls schließlich die Säure-Funktion nach bekannten Verfahren in ein Salz oder einen Ester um.