

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: **78100078.1**

51 Int. Cl.²: **C 07 D 501/36, A 61 K 31/545**

22 Anmeldetag: **01.06.78**

30 Priorität: **03.06.77 LU 77485**
22.03.78 CH 3142/78

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
20.12.78 Patentblatt 78/1

84 Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB LU NL SE

71 Anmelder: **F. Hoffman-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,**
Abt. VIII-Pt,
Ch-4002 Basel (CH)

72 Erfinder: **Montavon, Marc, Dr.,**
Realpstrasse 72,
CH-4054 Basel (CH)

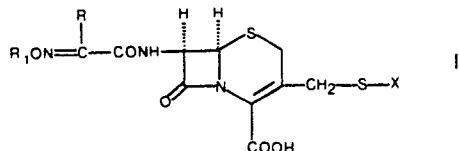
72 Erfinder: **Reiner, Roland, Dr.,**
Rheinfelderstrasse 8
CH-4058 Basel (CH)

74 Vertreter: **Lederer, Franz, Dr., et al**
Patentanwälte Lederer, Meyer Lucile-Grahn-Strasse 22,
D-8000 München 80 (DE)

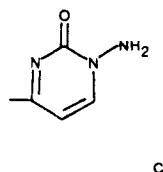
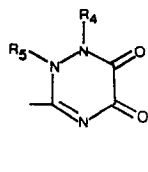
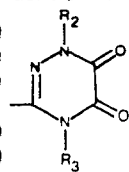
54 **Neue Cephalosporinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und Pharmazeutische Präparate, sowie deren Herstellung.**

57 **Neue Cephalosporinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Präparate, sowie deren Herstellung**

Herstellung von Acylderivaten der allgemeinen Formel



in der R Furyl, Thienyl oder ggfs. durch Halogen, Hydroxy, niederes Alkoxy oder niederes Alkyl substituiertes Phenyl, R₁ niederes Alkyl oder Aminocarbonylmethyl und X eine Gruppe der Formeln



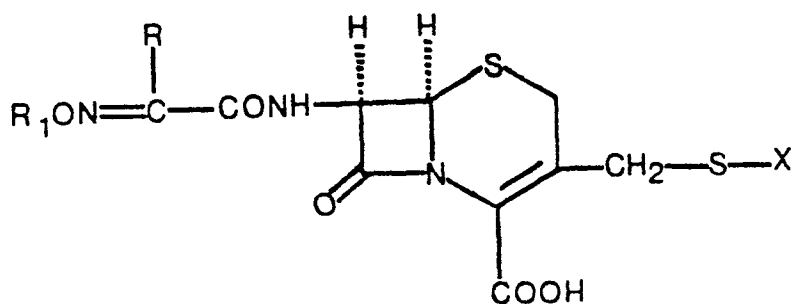
in denen einer der beiden Reste R₂ und R₃ bzw. R₄ und R₅ Wasserstoff und der andere niederes Alkyl, Carboxymethyl oder Sulfomethyl darstellt, bedeutet, sowie von Salzen dieser Verbindungen und von Hydraten dieser Salze. Die Produkte sind antimikrobiell wirksam.

EP 0 000 005 A1

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel/Schweiz

Neue Cephalosporinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Präparate, sowie deren Herstellung.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Acylderivate der allgemeinen Formel

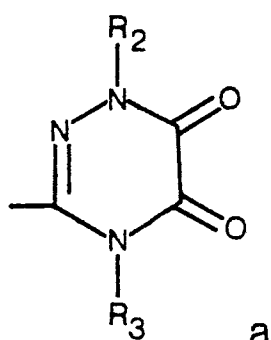


5 in der R Furyl, Thienyl oder ggf. durch Halogen, Hydroxy, niederes Alkoxy oder niederes Alkyl substituiertes Phenyl, R_1 niederes Alkyl oder Aminocarbonylmethyl und X eine Gruppe der Formeln

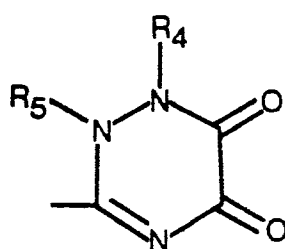
1

5

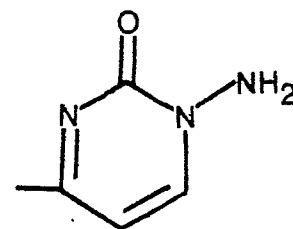
10



a



b



c

15

in denen einer der beiden Reste R_2 und R_3
bzw. R_4 und R_5 Wasserstoff und der andere
niederes Alkyl, Carboxymethyl oder Sulfomethyl
darstellt, bedeutet,

25

sowie Salze dieser Verbindungen und Hydrate dieser Salze.

20

25

Beispiele von Salzen der Verbindungen der Formel I sind
Alkalimetallsalze, wie das Natrium- und Kaliumsalz; das
Ammoniumsalz; Erdalkalimetallsalze, wie das Calciumsalz; Salze
mit organischen Basen, wie Salze mit Aminen, z.B. Salze mit
N-Aethyl-piperidin, Procain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzyläthyl-
äthylendiamin, Alkylaminen oder Dialkylaminen, sowie Salze mit
Aminosäuren, wie z.B. Salze mit Arginin oder Lysin. Die Salze
können Monosalze oder auch Disalze sein. Die zweite Salz-
bildung erfolgt an der tautomeren Enolform des Triazinrestes b,
welche sauren Charakter hat.

30

35

Die Verbindungen der Formel I bilden ebenfalls Additions-
salze mit organischen oder anorganischen Säuren. Beispiele
solcher Salze sind Hydrohalogenide, beispielsweise Hydro-
chloride, Hydrobromide, Hydrojodide, sowie andere Mineralsäure-
salze, wie Sulfate, Nitrate, Phosphate und dgl., Alkyl- und
Mono-arylsulfonate, wie Aethansulfonate, Toluolsulfonate,
Benzolsulfonate und dgl. und auch andere organische Säuresalze,
wie Acetate, Tartrate, Maleate, Citrate, Benzoate, Salicylate,
Ascorbate und dgl.

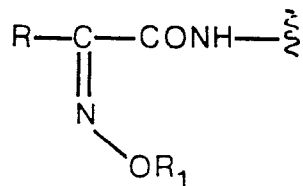
1 Die Salze der Verbindungen der Formel I können hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge des Herstellungsverfahrens erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften eines zunächst wasserfreien Salzes einer Verbindung der Formel I auftreten.

Die vorstehend genannten niederen Alkylgruppen sind entweder geradkettig oder verzweigt und können bis zu 7 Kohlenstoffatome enthalten, z.B. Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Pentyl, n-Heptyl. Niedere Alkoxygruppen haben analoge Bedeutung. Halogen stellt alle vier Halogene dar, d.h. Fluor, Chlor, Brom und Jod; bevorzugt sind Chlor und Brom.

Bevorzugte R-Gruppen sind Furyl, Thienyl und Phenyl, insbesondere Furyl. Als R_1 ist Methyl bevorzugt. Bevorzugte X-Gruppen sind die Gruppe (c) sowie die Gruppen (a) und (b), worin einer der beiden Reste R_2 und R_3 bzw. R_4 und R_5 Wasserstoff und der andere Methyl darstellt. Besonders bevorzugte X-Gruppen sind die 1,2,5,6-Tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl- und die 1,4,5,6-Tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl-gruppe.

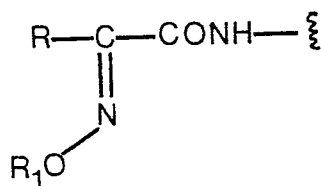
Bevorzugte Verbindungen sind (7R)-7-[2-(2-Furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cephem-4-carbonsäure und deren Salze sowie die Hydrate dieser Salze.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren Salze bzw. Hydrate der Salze können in der syn-isomeren Form



oder in der anti-isomeren Form

1



5

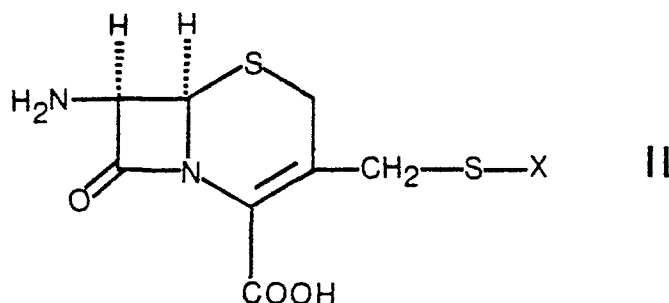
bzw. als Gemische dieser beiden Formen vorliegen. Bevorzugt ist die syn-isomere Form bzw. Gemische, in denen die syn-isomere Form überwiegt.

10

Die Acylderivate der Formel I sowie deren Salze bzw. Hydrate dieser Salze werden erfindungsgemäss durch ein Verfahren hergestellt, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

15



20

in der X die in Formel I gegebene Bedeutung hat und die Carboxygruppe in geschützter Form vorliegen kann,

25

mit einer Säure der allgemeinen Formel



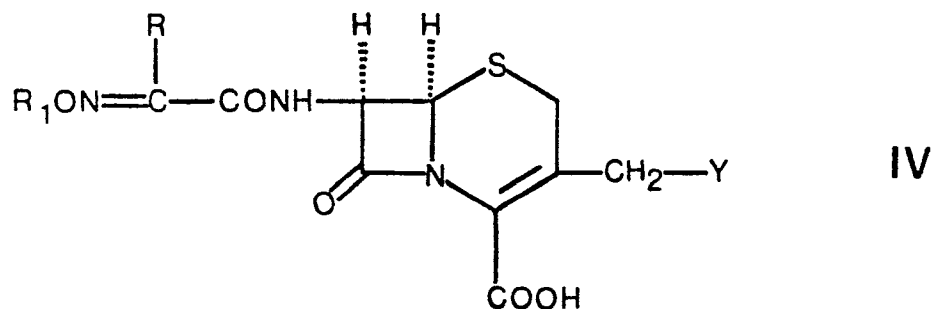
30

in der R und R₁ die in Formel I gegebene Bedeutung haben,

oder mit einem reaktionsfähigen funktionellen Derivat dieser Säure umgesetzt und die Schutzgruppe abspaltet, oder dass man

35

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der R und R₁ die in Formel I gegebene
Bedeutung haben, Y eine austretende Gruppe
darstellt und die Carboxygruppe in geschützter
Form vorliegen kann,
mit einem Thiol der allgemeinen Formel



20 in der X die in Formel I gegebene Bedeutung hat,
umsetzt und die Schutzgruppe abspaltet, wonach man das Reaktions
produkt ggfs. in ein Salz bzw. ein Hydrat dieses Salzes über-
führt.

25 Die in den Ausgangsverbindungen der Formeln II und IV
vorhandenen Carboxygruppen können wahlweise geschützt sein,
z.B. durch Veresterung zu einem leicht spaltbaren Ester, wie
einem Silylester, z.B. dem Trimethylsilyl-
ester. Die Carboxygruppe kann auch durch Salzbildung mit einer
anorganischen oder tertiären organischen Base, wie Triäthylamin,
geschützt werden.

30 Als reaktionsfähige funktionelle Derivate von Säuren der
Formel III kommen z.B. Halogenide, d.h. Chloride, Bromide und
Fluoride; Azide; Anhydride, insbesondere gemischte Anhydride mit
stärkeren Säuren; reaktionsfähige Ester, z.B. N-Hydroxy-
succinimidester, und Amide, z.B. Imidazolide, in Betracht.

35

1 Als austretende Gruppe Y einer Verbindung der Formel IV
kommen beispielsweise Halogene, z.B. Chlor, Brom oder Jod,
Acyloxyreste, z.B. niedere Alkanoylreste, wie Acetoxy, niedere
Alkyl- oder Arylsulfonyloxyreste, wie Mesyloxy oder Tosyloxy,
5 oder der Azidorest in Frage.

 Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer
Säure der Formel III oder einem reaktionsfähigen funktionellen
Derivat davon kann in an sich bekannter Weise durchgeführt
10 werden. So kann man z.B. eine freie Säure der Formel III mit
einem der erwähnten Ester entsprechend Formel II mittels eines
Carbodiimids, wie Dicyclohexylcarbodiimid, in einem inerten
Lösungsmittel, wie Essigester, Acetonitril, Dioxan, Chloroform,
Methylenchlorid, Benzol oder Dimethylformamid kondensieren und
15 anschliessend die Estergruppe abspalten. Anstelle von Carbodi-
imiden lassen sich als Kondensationsmittel auch Oxazoliumsalze,
z.B. N-Aethyl-5-phenyl-isoxazolium-3'-sulfonat, verwenden.

 Nach einer anderen Ausführungsform setzt man ein Salz einer
20 Säure der Formel II, z.B. ein Trialkylammoniumsalz, mit einem
reaktionsfähigen funktionellen Derivat einer Säure der Formel
III wie oben erwähnt in einem inerten Lösungsmittel, z.B.
einem der oben genannten, um.

25 Nach einer weiteren Ausführungsform wird ein Säurehalo-
genid, vorzugsweise das Chlorid einer Säure der Formel III
mit dem Amin der Formel II umgesetzt. Die Umsetzung erfolgt
vorzugsweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. in
Gegenwart von wässrigem Alkali, vorzugsweise Natronlauge, oder
30 auch in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats, wie Kaliumcar-
bonat, oder in Gegenwart eines nieder-alkyliertenamins, wie
Triäthylamin. Als Lösungsmittel wird vorzugsweise Wasser ver-
wendet; es kann aber auch in einem aprotischen organischen
Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid,
35 oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, gearbeitet werden.

1 Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer
Verbindung der Formel III oder einem reaktionsfähigen funktionel-
len Derivat davon kann zweckmässig bei Temperaturen zwischen
etwa -40°C und Zimmertemperatur, beispielsweise bei etwa $0-10^{\circ}\text{C}$, erfolgen.
5

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einem
Thiol der Formel V kann in an sich bekannter Weise, z.B. bei
einer Temperatur zwischen etwa 40 und 80°C , zweckmässig bei
10 etwa 60°C , in einem polaren Lösungsmittel, beispielsweise in
einem Alkohol, wie z.B. in einem niederen Alkanol, wie Aethanol,
Propanol und dgl., in Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid,
vorzugsweise in Wasser oder in einer Pufferlösung mit einem pH
von etwa 6 bis 7, vorzugsweise 6,5, durchgeführt werden.

15 Nach erfolgter Umsetzung einer Verbindung der Formel II
oder IV mit einer Verbindung der Formel III bzw. V wird die
allenfalls vorhandene Schutzgruppe abgespalten.

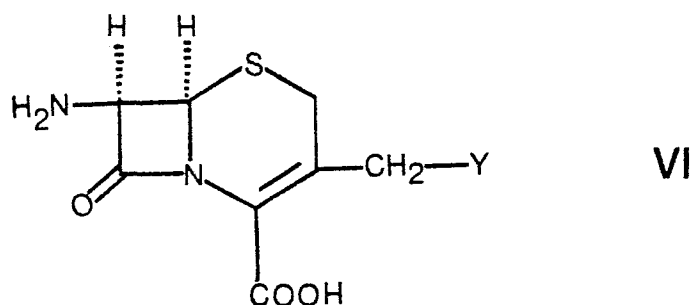
20

Wenn die Schutzgruppe eine Silylgruppe darstellt (Silylester),
kann diese Gruppe besonders leicht durch Behandlung des Um-
setzungsproduktes mit Wasser abgespalten werden. Wenn die
25 Carboxylgruppe einer Säure der Formel IV durch Salzbildung
(z.B. mit Triäthylamin) geschützt ist, so kann die Abspaltung
dieser salzbildenden Schutzgruppe durch Behandlung mit Säure
erfolgen. Als Säure kann hierbei z.B. Salzsäure, Schwefelsäure,
Phosphorsäure oder Citronensäure verwendet werden.

30

Die als Ausgangsprodukte verwendeten 7-Aminoverbindungen
der Formel II können ausgehend von einer Verbindung der Formel

35



in der Y eine austretende Gruppe darstellt
und die Carboxygruppe in geschützter Form
vorliegen kann,

mit einem Thiol der Formel V hergestellt werden. Die Umsetzung
kann unter den gleichen Bedingungen wie diejenige der Ausgangs-
verbindungen IV und V erfolgen.

Ein allenfalls erhaltenes syn/anti-Gemisch einer Ver-
bindung der Formel I kann in die entsprechenden syn- und anti-
Formen in üblicher Weise getrennt werden, beispielsweise durch
Umkristallisation oder durch chromatographische Methoden unter
Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels bzw. Lösungsmittel-
gemisches.

Die Verbindungen der Formel I, ihre Salze und die Hydrate
dieser Salze sind antibiotisch, insbesondere bakterizid wirksam.
Sie besitzen ein breites Wirkungsspektrum gegen Gram-positive
und Gram-negative Mikroorganismen, einschliesslich β -Lactamase
bildende Staphylokokken und verschiedene β -Lactamase bildende
Gram-negative Bakterien, wie z.B. Haemophilus influenzae,
Escherichia coli, Proteus- und Klebsiella-Spezies.

Die Verbindungen der Formel I sowie die pharmazeutisch
verträglichen Salze und hydratisierten Formen davon können zur
Behandlung und Prophylaxe von Infektionskrankheiten verwendet
werden. Für den Erwachsenen kommt eine Tagesdosis von etwa
1 g bis etwa 4 g in Betracht. Die parenterale Verabreichung
der erfindungsgemässen Verbindungen ist besonders bevorzugt.

1 Zum Nachweis der antimikrobiellen Wirksamkeit der er-
findungsgemässen Verbindungen wurden folgende repräsentative
Vertreter getestet:

- 5 Produkt A: (7R)-7-[2-(2-Furyl)-2-(methoxyimino)-
acetamido]-3-/[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-
5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-
cephem-4-carbonsäure
- 10 Produkt B: (7R)-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-
3-/[1-amino-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinyl)-
thio]-methyl/-3-cephem-4-carbonsäure
- 15 Produkt C: (7R)-7-[2-(Phenyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-
3-/[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-
triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cephem-4-carbonsäure
- 20 Produkt D: (7R)-7-[2-(2-Furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-
3-/[(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-
triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cephem-4-carbonsäure
- 25 Produkt E: (7R)-7-[2-(Methoxyimino)-2-(2-thienyl)acetamido]-
3-/[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-
triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cephem-4-carbonsäure
- 30 Produkt F: (7R)-3-/[(1-Aethyl-1,4,5,6-tetrahydro-5,6-dioxo-
as-triazin-3-yl)thio]methyl/-7-[2-(2-furyl)-2-
(methoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure
- 35 Produkt G: (7R)-7-/2-[(Carbamoylmethoxy) imino]-2-(2-furyl)-
acetamido/-3-/[(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-
dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cephem-4-
carbonsäure.

0000005

Aktivität in vitro: Mindesthemmkonzentration ($\mu\text{g/ml}$)

	A	B	C	D	E	F	G
Haemophilus influenzae Stamm 1	1.2	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	5.0
Stamm 2	0.16	0.63	0.16	0.31	0.16	0.31	0.63
Stamm 3	0.16	0.63	0.16	0.31	0.16	1.2	0.31
Stamm 4	0.16	0.31	0.16	0.31	0.16	0.16	0.63
Stamm 5	0.08	0.31	0.08	0.16	0.08	0.08	0.31
Stamm 6	0.16	0.31	0.08	0.16	0.08	0.08	0.63
Stamm 7	0.08	0.31	0.08	0.16	0.08	0.16	0.63
Klebsiella pneumoniae	10	20	20	5	40	40	2.5
Escherichia coli Stamm 1	0.63	2.5	1.2	0.16	2.5	1.2	0.31
Stamm 2	40	20	10	5	20	80	5
Proteus mirabilis Stamm 1	2.5	10	10	10	10	20	5
Stamm 2	5	40	20	20	20	40	10
Proteus vulgaris	5	40	10	1.2	10	20	1.2
Proteus rettgeri	0.63	2.5	0.63	0.63	2.5	10	0.63
Staphylococcus aureus ATCC 6538	2.5	0.16	2.5	0.63	2.5	5	1.2
penicillinresistenter Stamm	5	1.2	2.5	0.63	2.5	5	1.2

1 Aktivität in vivo

Gruppen von 10 Mäusen werden mit einer wässrigen Suspension von *Proteus mirabilis* intraperitoneal infiziert. Eine
 5 Stunde nach der Infektion wird die Prüfsubstanz subcutan appliziert. Die Zahl der überlebenden Tiere wird am 4. Tag bestimmt. Es werden verschiedene Dosierungen appliziert, und durch Interpolation wird diejenige Dosis bestimmt, bei der 50% der Versuchstiere überlebten (CD_{50} , mg/kg).

10

Prüfsubstanz	A	B	C	D	E	F	G
CD_{50} , mg/kg	0,09	3,0	0,60	0,70	1,15	0,85	0,80

15 Toxizität (Maus, 24-Stundenwerte)

Prüfsubstanz	A	B	C	D	E	F	G
LD_{50} , mg/kg							
i.v.	500-	1000-	1000-	500-	2000-	1000-	>4000
	1000	2000	2000	1000	4000	2000	
s.c.	>4000			>4000			
p.o.	>5000			>5000			

20

Pharmazeutische Präparate, vorzugsweise Trockenampullen,
 25 können die Verbindungen der Formel I, ihre Salze oder hydratisierte Formen dieser Salze, eventuell in Mischung mit einem anderen therapeutisch wertvollen Stoff enthalten. Zweckmässig sind sie mit einem insbesondere für die parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, anorganischen oder organischen
 30 inerten Trägermaterial vermischt, wie z.B. mit Wasser, Gummi arabicum. Die pharmazeutischen Präparate liegen vorzugsweise in flüssiger Form vor, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-,
 35 Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer.

1

Beispiel 1

5

Herstellung des Natriumsalzes der (7R)-7-[2-(2-Furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cephem-4-carbonsäure:

10

15

20

25

30

35

5,06 g 2-Methoxyimino-2-furyl-essigsäure (syn/anti-Gemisch 80:20) werden in 150 ml Benzol gelöst und unter Stickstoff-Begasung bei 5-10°C mit 4,2 ml Triäthylamin, 2,6 ml Oxalylchlorid und 6 Tropfen Dimethylformamid versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde bei 5-10°C und 1/2 Stunde bei 25°C unter Stickstoff-Begasung gerührt und danach im Vakuum bei 40°C eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml Aceton suspendiert und bei 0°C mit einer Lösung von 11,2 g (7R)-7-Amino-3-desacetoxy-3-[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)-thio]-cephalosporansäure in 150 ml Wasser, welche zuvor mittels 2-n wässriger Natronlauge auf pH 7,5 eingestellt worden war, versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 1/2 Stunden unter Stickstoff und bei 0-10°C gerührt, wobei das pH mittels Zugabe von 2-n wässriger Natronlauge zwischen 7,5 und 8,0 gehalten wird. Dann werden 500 ml Essigester zugegeben und das pH mit 2-n wässriger Salzsäure auf 1,5 eingestellt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase einmal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter wässriger Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ein Volumen von ca. 100 ml eingeengt. Der Rückstand wird von Ungelöstem abfiltriert und das erhaltene orangegefärbte Filtrat mit 1000 ml Aether verdünnt. Die dabei amorph ausgefallene (7R)-7-[2-(2-Furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cephem-4-carbonsäure wird abgenutscht und mit Aether sowie tiefsiedendem Petroläther gewaschen. Das erhaltene beige-farbene Produkt wird in 250 ml Essigester gelöst und von Ungelöstem abfiltriert. Das orangegefärbte Filtrat wird mit 10 ml einer 2-n Lösung von 2-Aethylcapronsäure-Natriumsalz in Essigester versetzt, wobei das Natriumsalz der (7R)-7-[2-(2-Furyl)-2-

- 1 (methoxyimino)acetamido]-3-/[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cephem-4-carbonsäure ausfällt. Dieses wird abgenutzt, mit Essigester und tiefsiedendem Petroläther gewaschen und 2 Tage im Vakuum bei 25°C getrocknet.
- 5 Das erhaltene Produkt ist ein beigefarbenes Pulver (syn/anti-Gemisch 80:20). $[\alpha]_D^{20} = -108,6^\circ$ (c = 0,5 in Wasser). R_f -Wert = 0,10 (DC auf Kieselgel-F₂₅₄-Fertigplatten im System Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1; Sichtbarmachung mit UV-Licht).

10 Beispiel 2

Herstellung des Natriumsalzes der (7R)-7-[2-(2-Furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[(1-amino-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinyl)thio]-methyl/-3-cephem-4-carbonsäure:

- 15 Diese Verbindung wird analog Beispiel 1 aus 3,4 g 2-Methoxyimino-2-furyl-essigsäure und 7,11 g (7R)-7-Amino-3-desacetoxy-3-[(1-amino-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinyl)-thio]-cephalosporansäure hergestellt. Das Produkt stellt ein beiges Pulver dar (syn/anti-Gemisch 70:30). R_f -Wert = 0,40 (DC auf Kieselgel-F₂₅₄-Fertigplatten im System Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1; Sichtbarmachung mit UV-Licht).
- 20

Beispiel 3

- 25 Herstellung des Natriumsalzes der (7R)-7-[2-(Phenyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cephem-4-carbonsäure:
- 30 Diese Verbindung wird analog Beispiel 1 aus 1,8 g 2-Methoxyimino-phenyl-essigsäure (syn/anti-Gemisch 90:10) und 3,73 g (7R)-7-Amino-3-desacetoxy-3-[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)-thio]-cephalosporansäure hergestellt. Das Produkt ist ein beiges Pulver (syn/anti-Gemisch 90:10). $[\alpha]_D^{20} = -135^\circ$ (c = 0,5 in Wasser). R_f -Wert = 0,17 (DC auf Kieselgel-F₂₅₄-Fertigplatten im System Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1, Sichtbarmachung mit UV-Licht).
- 35

1

Beispiel 4

5

Herstellung des Natriumsalzes der (7R)-7-[2-(2-Furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cephem-4-carbonsäure:

10

Diese Verbindung wird analog Beispiel 1 aus 3,4 g 2-Methoxyimino-2-furyl-essigsäure (syn/anti-Gemisch 80:20) und 7,46 g (7R)-7-Amino-3-desacetoxy-3-[(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)-thio]-cephalosporansäure hergestellt. Das Produkt ist ein beiges Pulver (syn/anti-Gemisch 80:20). $[\alpha]_D^{20} = -44^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Wasser). R_f -Wert = 0,34 (DC auf Kieselgel-F₂₅₄-Fertigplatten im System Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1; Sichtbarmachung mit UV-Licht).

15

Beispiel 5

20

Herstellung des Natriumsalzes der (7R)-7-[2-(Methoxyimino)-2-(2-thienyl)acetamido]-3-/[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cephem-4-carbonsäure:

25

Diese Verbindung wird analog Beispiel 1 aus 1,85 g 2-Methoxyimino-2-thienyl-essigsäure (syn/anti-Gemisch ca. 70:30) und 3,71 g (7R)-7-Amino-3-desacetoxy-3-[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]-cephalosporansäure hergestellt. Das Produkt ist ein beiges Pulver (syn/anti-Gemisch ca. 70:30). $[\alpha]_D^{20} = -128,2^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Wasser). R_f -Wert = 0,21 (DC auf Kieselgel-F₂₅₄-Fertigplatten im System Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1, Sichtbarmachung mit UV-Licht).

30

35

1

Beispiel 6

Herstellung des Dinatriumsalzes der (7R)-7-[2-(2-Furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[(2,5-dihydro-2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cephem-4-carbonsäure:

Diese Verbindung wird analog Beispiel 1 aus 10,12 g 2-Methoxyimino-2-furyl-essigsäure (syn-Isomer) und 18,7 g (7R)-7-Amino-3-desacetoxy-3-[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]-cephalosporansäure hergestellt. Bei der Salzbildung werden 20 ml (2 Äquiv.) einer 2-n Lösung von 2-Aethylcapronsäure-Natriumsalz in Essigester verwendet. Das Produkt ist ein praktisch farbloses Pulver (syn-Isomer). $[\alpha]_D^{20} = -141,6^\circ$ (c = 0,5 in Wasser). R_F -Wert = 0,14 (DC auf Kieselgel-F₂₅₄-Fertigplatten im System Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1, Sichtbarmachung mit UV-Licht).

Beispiel 7

Herstellung des Natriumsalzes der (7R)-3-/[(1-Aethyl-1,4,5,6-tetrahydro-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure:

Diese Verbindung wird analog Beispiel 1 aus 1,69 g 2-Methoxyimino-2-furyl-essigsäure (syn-Isomer) und 3,85 g (7R)-7-Amino-3-desacetoxy-3-[(1-äthyl-1,4,5,6-tetrahydro-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]-cephalosporansäure hergestellt. Das Produkt ist ein beiges Pulver (syn/anti-Gemisch ca. 70:30). $[\alpha]_D^{20} = -47,2^\circ$ (c = 0,5 in Wasser). R_F -Wert = 0,47 (DC auf Kieselgel-F₂₅₄-Fertigplatten im System Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1, Sichtbarmachung mit UV-Licht).

1

Beispiel 8

5

Herstellung des Natriumsalzes der (7R)-7-/2-[(Carbamoylmethoxy)imino]-2-(2-furyl)acetamido/-3-/[(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cephem-4-carbonsäure:

10

15

20

25

30

35

9,76 g / α -[(Carbamoylmethoxy)imino]furfuryl/cephalosporin Natriumsalz (syn/anti-Gemisch ca. 70:30) werden zusammen mit 4,77 g 1,4,5,6-Tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-3-mercapto-as-triazin in 200 ml Phosphatpuffer mit pH 6,4 suspendiert. Unter Stickstoffbegasung wird das pH mittels 1-n Natronlauge auf 6,4 gestellt, wobei eine dunkle Lösung entsteht. Diese Lösung wird 6 Stunden bei 55-60°C unter Stickstoffbegasung bei pH 6,4-6,5 gerührt, wobei das pH mit Hilfe eines Autotitrators unter Zugabe von 1-n Natronlauge konstant gehalten wird. Die Reaktionslösung wird auf 0-5°C abgekühlt und das pH mit 2-n Salzsäure auf 2 gestellt, wobei das Reaktionsprodukt als Säure ausfällt. Dieses wird abgenutscht, mit Eiswasser gewaschen und über Nacht im Vakuum bei 40°C getrocknet. Man erhält das Endprodukt in Form der rohen Säure. Zur Reinigung wird diese in 150 ml Methanol gelöst und die Lösung 2 Minuten mit Aktivkohle gekocht. Das Gemisch wird durch ein Faltenfilter filtriert und das orangefarbige Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das dabei ausgeschiedene Harz wird abgetrennt und verworfen. Die konzentrierte methanolische Lösung wird auf Aether gegossen. Die dabei ausgefallene Säure wird abgenutscht, mit Aether und tiefsiedendem Petroläther gewaschen. Man erhält das Endprodukt in Form der gereinigten Säure, die, zwecks Ueberführung in das Natriumsalz, in 100 ml Methanol gelöst wird und mit 5 ml einer 2-n Lösung von 2-Aethylcapronsäure-Natriumsalz in Essigester versetzt wird. Es wird von wenig Ungelöstem abfiltriert und das orangefarbige Filtrat im Vakuum bei 40°C eingeeengt. Dieser konzentrierten Lösung wird Aethanol zugegeben, wobei das Natriumsalz ausfällt. Dieses wird abgenutscht, mit Aethanol und tiefsiedendem Petroläther gewaschen und über Nacht im Vakuum bei 40°C getrocknet. Man erhält das

1 Natriumsalz der (7R)-7-/2-[(Carbamoylmethoxy)imino]-2-(2-
furyl)acetamido/-3-/[(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-
triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cephem-4-carbonsäure als beiges
Pulver (syn/antiGemisch ca. 70:30). $[\alpha]_D^{20} = -30,1^{\circ}$ (c = 1 in
5 Wasser), $R_f = 0,29$ (DC auf Kieselgel-F₂₅₄-Fertigplatten im
System Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1, Sichtbarmachung mit UV-
Licht).

Ersetzt man die Ausgangsverbindungen durch äquivalente
10 Mengen /α-[(Methoxy)imino]furfuryl/cephalosporin und 1,2,5,6-
Tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-3-mercapto-as-triazin, so er-
hält man unter sonst gleichen Bedingungen das Natriumsalz der
(7R)-7-[2-(2-Furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[(1,2,5,6-
tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-
15 cephem-4-carbonsäure. Das Produkt ist mit der gemäss Beispiel 1
erhaltenen Verbindung identisch.

Beispiel 9

20 Herstellung von Trockenampullen für die intramuskuläre
Verabreichung:

Es wird in üblicher Weise ein Lyophilisat von 1 g des
Natriumsalzes der (7R)-7-[2-(2-Furyl)-2-(methoxyimino)acet-
25 amido]-3-/[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-
3-yl)thio]methyl/-3-cephem-carbonsäure hergestellt und in eine
Ampulle abgefüllt. Vor der Verabreichung wird letzteres mit
2,5 ml einer 2%igen wässrigen Lidocainhydrochlorid-Lösung ver-
setzt.

30

35

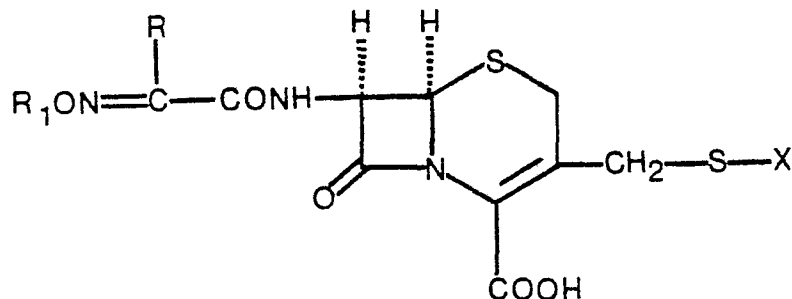
1

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Acylderivaten der allgemeinen Formel

5

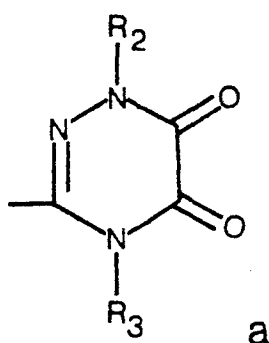
10



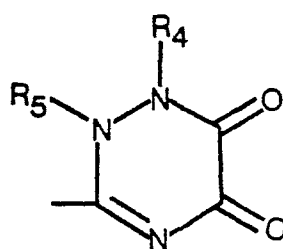
15

in der R Furyl, Thienyl oder ggfs. durch Halogen, Hydroxy, niederes Alkoxy oder niederes Alkyl substituiertes Phenyl, R₁ niederes Alkyl oder Aminocarbonylmethyl und X eine Gruppe der Formeln

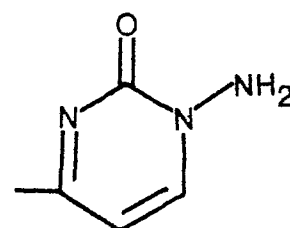
20



a



b



c

25

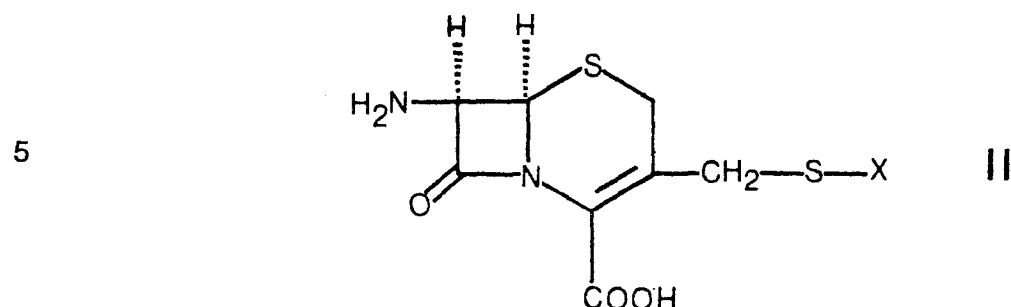
in denen einer der beiden Reste R₂ und R₃ bzw. R₄ und R₅ Wasserstoff und der andere niederes Alkyl, Carboxymethyl oder Sulfomethyl darstellt, bedeutet,

30

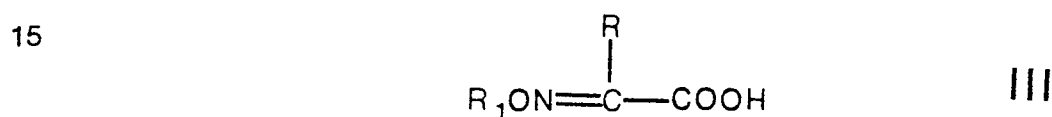
sowie von Salzen dieser Verbindungen und von Hydraten dieser Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man

35

1 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

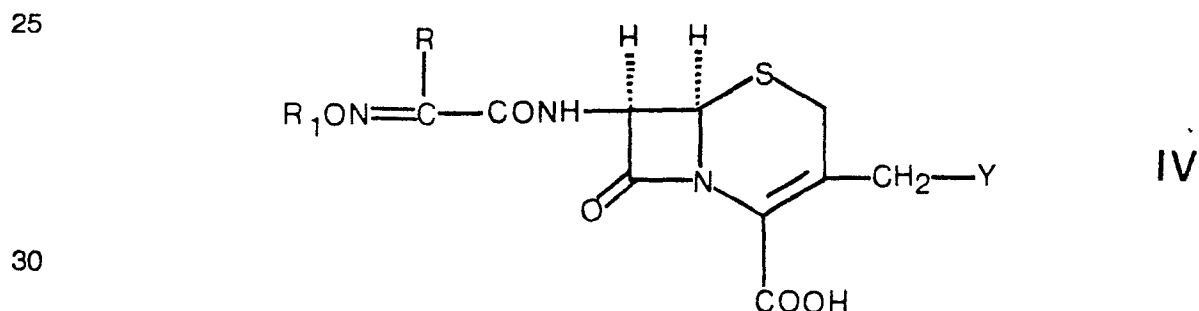


10 in der X die in Formel I gegebene Bedeutung
hat und die Carboxygruppe in geschützter
Form vorliegen kann,
mit einer Säure der allgemeinen Formel



in der R und R_1 die in Formel I gegebene
Bedeutung haben,
20 oder mit einem reaktionsfähigen funktionellen Derivat dieser
Säure umgesetzt und die Schutzgruppe abspaltet, oder dass man

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R und R_1 die in Formel I gegebene
Bedeutung haben, Y eine austretende Gruppe
darstellt und die Carboxygruppe in geschützter
35 Form vorliegen kann,
mit einem Thiol der allgemeinen Formel

1

HS—X

V

5

in der X die in Formel I gegebene Bedeutung hat, umsetzt und die Schutzgruppe abspaltet, wonach man das Reaktionsprodukt ggfs. in ein Salz bzw. ein Hydrat dieses Salzes überführt.

10

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Ausgangsverbindung der Formel II und einer Säure der Formel III oder einem reaktionsfähigen funktionellen Derivat einer solchen Säure ausgeht.

15

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das Chlorid einer Säure der Formel III mit einer Ausgangsverbindung der Formel II in wässrigem Alkali umsetzt.

20

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R Furyl darstellt, sowie von deren Salzen bzw. von Hydraten dieser Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

25

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ Methyl darstellt, sowie von deren Salzen bzw. von Hydraten dieser Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

30

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X die Gruppe (c) oder eine der Gruppen (a) und (b), in denen einer der beiden Reste R₂ und R₃ bzw. R₄ und R₅ Wasserstoff und der andere Methyl bedeutet, darstellt, sowie von deren Salzen bzw. von Hydraten dieser Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

35

1 7. Verfahren nach Anspruch 6 zur Herstellung von Ver-
bindungen der Formel I, worin X eine 1,2,5,6-Tetrahydro-2-
methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl-gruppe darstellt, sowie von
deren Salzen bzw. von Hydraten dieser Salze, dadurch gekenn-
5 zeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsver-
bindungen einsetzt.

 8. Verfahren nach Anspruch 6 zur Herstellung von Ver-
bindungen der Formel I, worin X die 1,4,5,6-Tetrahydro-4-
10 methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl-gruppe darstellt, sowie von
deren Salzen bzw. von Hydraten dieser Salze, dadurch gekenn-
zeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsver-
bindungen einsetzt.

15 9. Verfahren nach Anspruch 7 zur Herstellung von
(7R)-7-[2-(2-Furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[(1,2,5,6-
tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-
cephem-4-carbonsäure sowie von deren Salzen bzw. von Hydraten
dieser Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend
20 substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

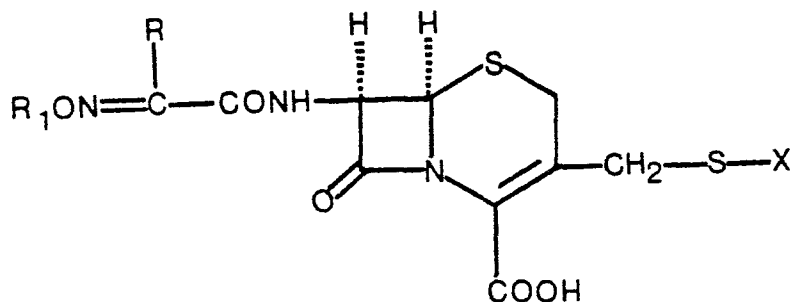
25

30

35

1 10. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Prä-
paraten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der
allgemeinen Formel

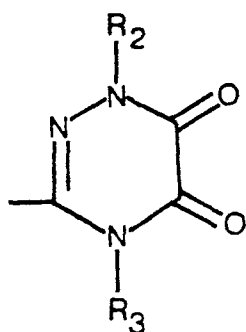
5



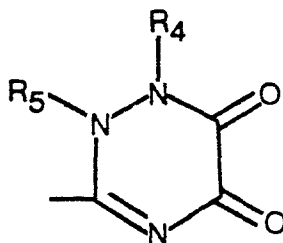
10

in der R Furyl, Thienyl oder ggfs. durch Halogen,
15 Hydroxy, niederes Alkoxy oder niederes Alkyl
substituiertes Phenyl, R₁ niederes Alkyl oder
Aminocarbonylmethyl und X eine Gruppe der Formeln

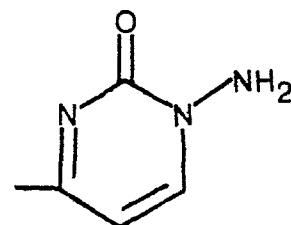
20



25



c

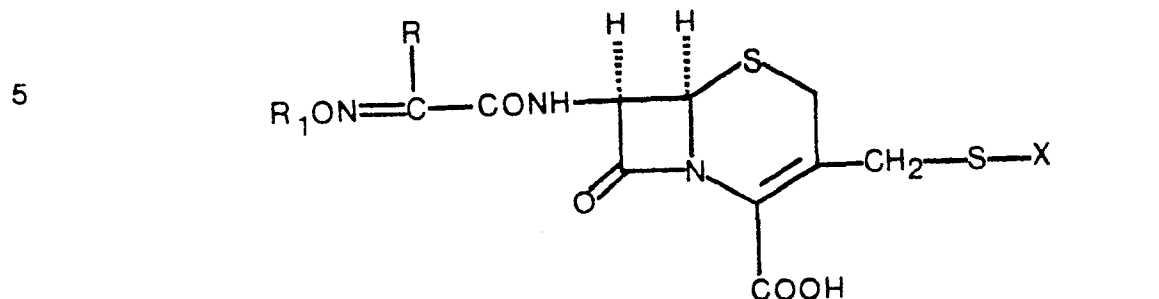


in denen einer der beiden Reste R₂ und R₃
bzw. R₄ und R₅ Wasserstoff und der andere
niederes Alkyl, Carboxymethyl oder Sulfomethyl
30 darstellt, bedeutet,

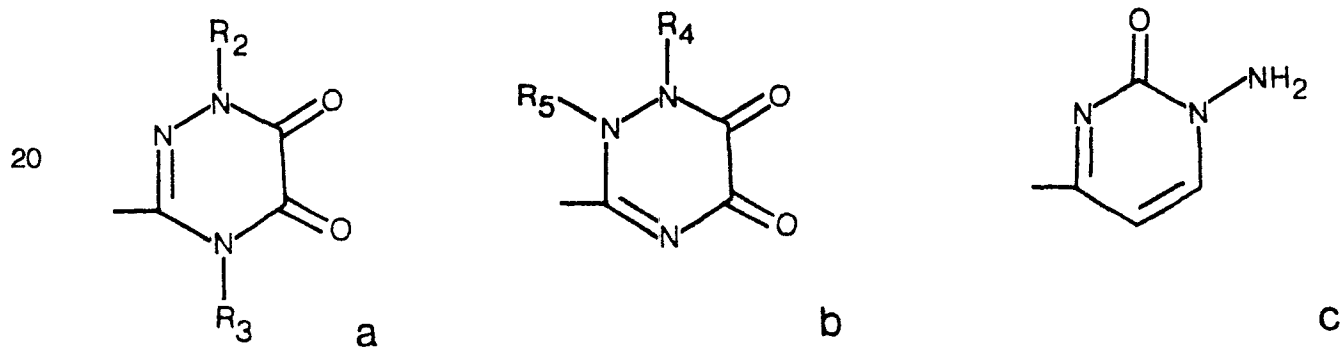
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon bzw. ein
Hydrat eines dieser Salze als wirksamen Bestandteil mit einem
pharmazeutisch verträglichen Trägermaterial vermischt.

35

- 1 11. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen
Gehalt an einer Verbindung der allgemeinen Formel

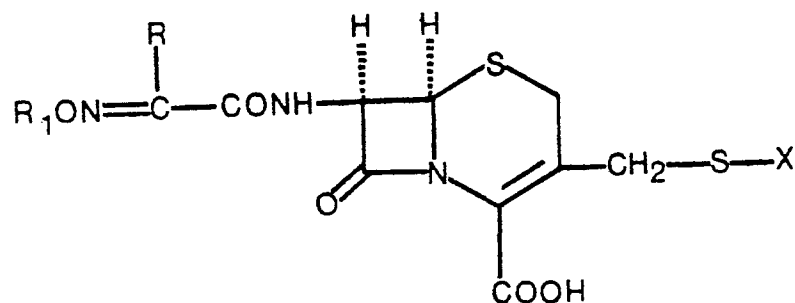


- in der R Furyl, Thienyl oder ggfs. durch Halogen,
Hydroxy, niederes Alkoxy oder niederes Alkyl
substituiertes Phenyl, R₁ niederes Alkyl oder
15 Aminocarbonylmethyl und X eine Gruppe der Formeln

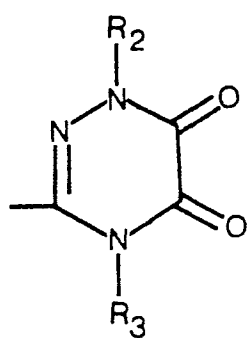


- in denen einer der beiden Reste R₂ und R₃
bzw. R₄ und R₅ Wasserstoff und der andere
niederes Alkyl, Carboxymethyl oder Sulfomethyl
darstellt, bedeutet,
oder an einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon bzw.
30 an einem Hydrat eines solchen Salzes.

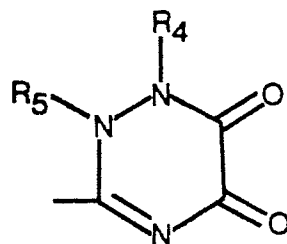
12. Acylderivate der allgemeinen Formel



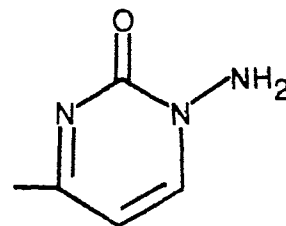
in der R Furyl, Thienyl oder ggfs. durch Halogen, Hydroxy, niederes Alkoxy oder niederes Alkyl substituiertes Phenyl, R_1 niederes Alkyl oder Aminocarbonylmethyl und X eine Gruppe der Formeln



a



b



c

in denen einer der beiden Reste R_2 und R_3 bzw. R_4 und R_5 Wasserstoff und der andere niederes Alkyl, Carboxymethyl oder Sulfomethyl darstellt, bedeutet, sowie Salze dieser Verbindungen und Hydrate dieser Salze.

13. Acylderivate nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass R Furyl darstellt, sowie Salze dieser Verbindungen und Hydrate dieser Salze.

14. Acylderivate nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 Methyl darstellt, sowie Salze dieser Verbindungen und Hydrate dieser Salze.

1 15. Acylderivate nach einem der Ansprüche 12-14, dadurch
gekennzeichnet, dass X die Gruppe (c) oder eine der Gruppen
 (a) und (b), in denen einer der beiden Reste R_2 und R_3 bzw.
 R_4 und R_5 Wasserstoff und der andere Methyl bedeutet, dar-
5 stellt, sowie Salze dieser Verbindungen und Hydrate dieser
Salze.

 16. Acylderivate nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet,
dass X eine 1,2,5,6-Tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-
10 3-yl-gruppe darstellt, sowie Salze dieser Verbindungen und
Hydrate dieser Salze.

 17. Acylderivate nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet,
dass X die 1,4,5,6-Tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-
15 3-yl-gruppe darstellt, sowie Salze dieser Verbindungen und
Hydrate dieser Salze.

 18. (7R)-7-[2-(2-Furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-
 /[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]-
20 methyl/-3-cephem-4-carbonsäure sowie Salze dieser Verbindung
und Hydrate dieser Salze.

25

30

35



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ²)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<u>FR - A - 2 137 899 (GLAXO)</u> * Seite 105-116: Patentansprüche 3, 5 sub (i), 6, 7, 8, 10 sub (c), 11 sub (f), 21, 22 * --- <u>FR - A - 2 275 215 (HOFFMANN- LA ROCHE)</u> * Seite 43-55; Patentansprüche 1, 5, 36, 56-60 * --- <u>FR - A - 2 280 381 (ELI LILLY)</u> * Seite 43-47: Patentansprüche 1, 26, 27 * ----	1, 10, 11, 12 1, 10, 11, 12 1, 10, 11, 12	C 07 D 501/36 A 61 K 31/545 RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.²) C 07 D 501/36 KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patent- familie, übereinstimmendes Dokument
☒	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche		Prüfer
Den Haag	04-09-1978		LUYTEN