



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 501/36

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

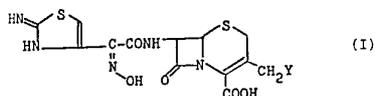
(11)

630 386

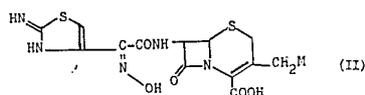
<p>(21) Gesuchsnummer: 4683/81</p> <p>(62) Teilgesuch von: 7799/77</p> <p>(22) Anmeldungsdatum: 24.06.1977</p> <p>(30) Priorität(en): 08.09.1976 JP 51-108101</p> <p>(24) Patent erteilt: 15.06.1982</p> <p>(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.06.1982</p>	<p>(73) Inhaber: Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka (JP)</p> <p>(72) Erfinder: Mitsuo Numata, Takatsuki/Osaka (JP) Isao Minamida, Nishikyo-ku/Kyoto (JP) Susumu Tsushima, Suita/Osaka (JP)</p> <p>(74) Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>
---	---

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Cephalosporinderivaten.

(57) Neue 2-(syn)-Hydroxyimino-acetamidderivate der Formel:



und deren pharmazeutisch zulässige Salze und Ester werden hergestellt durch Umsetzung einer syn-isomeren Verbindung der Formel:

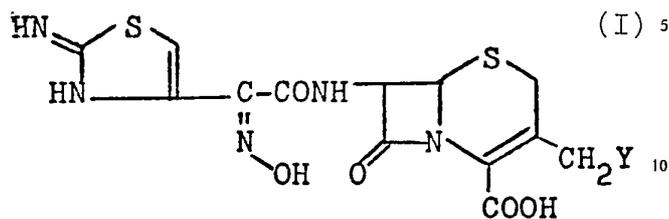


oder eines Salzes oder Esters davon mit einem stickstoffhaltigen heterocyclischen Amin oder einem Salz davon. Erhaltene Carbonsäuren werden gewünschtenfalls verestert. In den Formeln stehen Y für eine stickstoffhaltige heterocyclische Thiogruppe und M für Acyloxy.

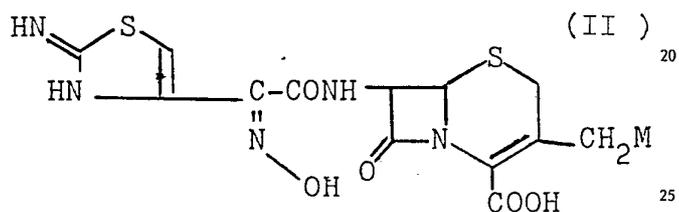
Die Verbindungen der Formel I haben antimikrobielle Wirkung.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 2-(syn)-Hydroxyiminoacetamidderivaten der Formel:



worin Y eine stickstoffhaltige, heterocyclische Thiogruppe bedeutet, und von pharmazeutisch zulässigen Salzen und Estern davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine syn-isomere Verbindung der Formel:

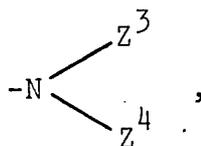


worin M eine Acyloxygruppe bedeutet, oder ein Salz oder einen Ester davon mit einem stickstoffhaltigen, heterocyclischen Thiol oder einem Salz davon umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Y eine substituierte oder unsubstituierte, 5- oder 6gliedrige heterocyclische Thiogruppe, welche 1 bis 4 Stickstoffatome und gegebenenfalls ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom aufweist, bedeutet.

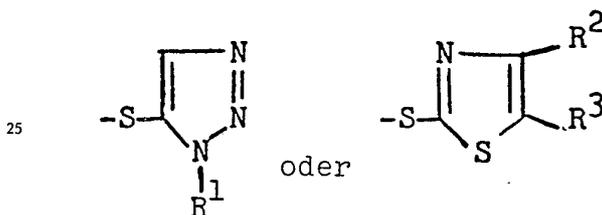
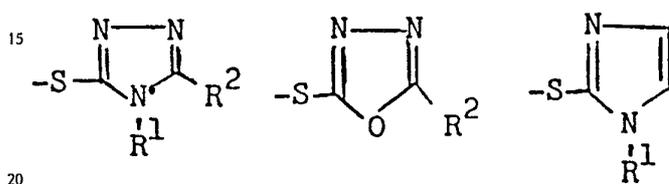
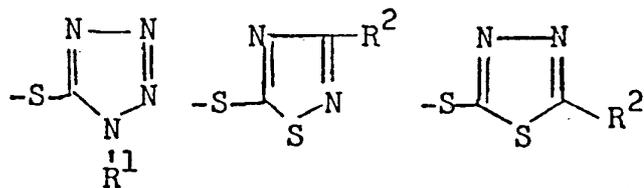
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die durch Y wiedergegebene 5- oder 6gliedrige, heterocyclische Thiogruppe eine Gruppe der Formel -S-Het ist, worin Het substituiertes oder unsubstituiertes Pyridyl, N-Oxopyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, N-Oxopyridazinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1H-Tetrazolyl oder 2H-Tetrazolyl bedeutet.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent im Rest Het ein Alkylrest, ein Halogenalkylrest, ein Alkoxyrest, ein Halogenatom, die Hydroxylgruppe, die Mercaptogruppe, eine Aminogruppe, eine Carboxylgruppe, eine Carbamoylgruppe, ein Rest der Formel -X-Z¹, worin X eine Alkylengruppe und Z¹ die Hydroxylgruppe, die Mercaptogruppe, die Aminogruppe, eine Mono- oder Dialkylamino-Gruppe, eine Guanylgruppe, eine Carboxylgruppe, die Sulfo-Gruppe, die Carbamoylgruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe, eine Mono- oder Dialkylcarbamoylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Alkylthiogruppe, eine Alkylsulfonylgruppe oder eine Alkylcarbonylgruppe bedeuten, ein Rest der Formel -S-Z², worin Z² einen Alkylrest oder einen Rest der Formel -X-Z¹ bedeutet, oder aber ein Rest der Formel:

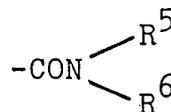


worin Z³ und Z⁴ jeweils einen Alkylrest, den Rest -X-Z¹, eine Alkoxy-carbonylgruppe, eine Alkylcarbonylgruppe, eine Carbamoylgruppe oder eine Mono- oder Dialkylcarbamoylgruppe bedeuten, ist.

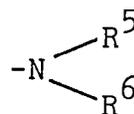
5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die durch Y wiedergegebene 5- oder 6gliedrige, heterocyclische Thiogruppe einen Rest der folgenden Formeln bedeutet:



30 worin R¹ das Wasserstoffatom oder einen Rest der Formel -(CH₂)_nP bedeutet, worin n eine ganze Zahl von 1 bis 3 und P Wasserstoff, Hydroxyl, Alkoxy, Alkylthio, Sulfo, einen Rest der Formel -COOR₄, worin R₄ Wasserstoff oder einen Alkylrest bedeutet, einen Rest der Formel:



worin jedes der Symbole R⁵ und R⁶ das Wasserstoffatom oder einen Alkylrest bedeutet, oder einen Rest der Formel:



50 bedeutet, worin jedes der Symbole R⁵ und R⁶ die oben erwähnte Bedeutung hat, und jedes der Symbole R² und R³ das Wasserstoffatom, die Aminogruppe, die Carbamoylgruppe, einen Rest der Formel -NHCOOR⁷, worin R⁷ einen Alkylrest bedeutet, einen Rest der Formel -S-(CH₂)_nQ, worin n eine ganze Zahl von 1 bis 3 und Q die Carboxylgruppe, die Hydroxylgruppe, das Wasserstoffatom oder das Schwefelatom bedeutet, oder einen Rest der Formel -(CH₂)_nP, worin jedes der Symbole n und P die vorgenannte Bedeutung hat, darstellt.

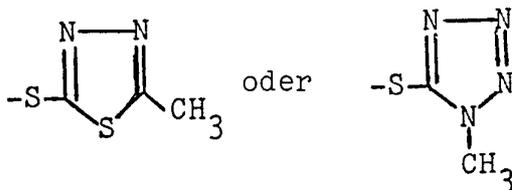
6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Y in 1-Stellung substituiertes 1H-Tetrazol-5-ylthio, in 2-Stellung substituiertes 1,3,4-Thiadiazol-5-ylthio, in 3- und 4-Stellung disubstituiertes 1,2,4-Triazol-5-ylthio oder in 4-Stellung substituiertes Thiazol-2-ylthio bedeutet, wobei die Substituenten Methyl, Carboxymethyl, Hydroxymethyl, Hydroxy- 65 äthyl, Carbamoylmethyl oder 2-N,N-Dimethylaminoäthyl sind und die beiden in 3- und 4-Stellung der 1,2,4-Triazol-5-ylthio-Gruppe vorhandenen Substituenten gleich oder verschieden sein können.

7. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Y in 3-Stellung substituiertes 1,2,4-Thiadiazol-5-ylthio, in 2-Stellung substituiertes 1,3,4-Oxadiazol-5-ylthio, in 1-Stellung substituiertes Imidazol-2-ylthio, in 1-Stellung substituiertes 1H-Tetrazol-5-ylthio, in 2-Stellung substituiertes 1,3,4-Thiadiazol-5-ylthio, in 3- und 4-Stellung disubstituiertes 1,2,4-Triazol-5-ylthio oder in 4-Stellung substituiertes Thiazol-2-ylthio ist, wobei der Substituent Methyl, Carboxymethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyäthyl, Carbamoylmethyl, 2-N,N-Dimethylaminoäthyl, Methoxymethyl oder Äthoxycarbonylmethyl ist und die beiden in 3- und 4-Stellung der 1,2,4-Triazol-5-ylthiogruppe vorhandenen Substituenten die gleichen oder verschiedene Substituenten sind.

8. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Ester ein Alkoxy-methylester, ein Alkoxyäthylester, ein Alkylthiomethylester, ein Alkylcarbonyloxymethylester oder ein Alkoxy-carbonyloxyalkylester ist.

9. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Ester der Methoxyäthylester, Äthoxymethylester, Isopropoxymethylester, α -Methoxyäthylester, α -Äthoxyäthylester, Äthylthiomethylester, Isopropylthiomethylester, Pivaloyloxymethylester, α -Acetoxybutylester oder 1-(Äthoxycarbonyloxy)-äthylester ist.

10. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Ester der Pivaloyloxymethylester oder 1-(Äthoxycarbonyloxy)-äthylester ist und Y einen Rest der Formel:



bedeutet.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine der folgenden Verbindungen herstellt:

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[1-(2-N,N-dimethylaminoäthyl)-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[1-(3-N,N-dimethylaminopropyl)-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(1-carbamoylmethyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[1-(2-hydroxyäthyl)-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(2-N,N-dimethylaminoäthyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-N,N-dimethylcarbamoylmethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(2-hydroxyäthylthio-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-carboxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(1,2,3-triazol-4-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(3,4-dimethyl-1,2,4-triazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(3-hydroxymethyl-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(4-carboxymethylthiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-methoxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(2-hydroxyäthyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-äthoxycarbonylmethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer),

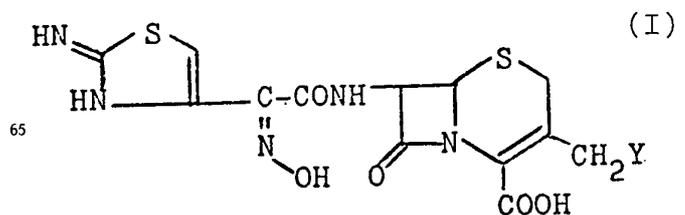
7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure-pivaloyloxymethylester (syn-Isomer) und

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure-pivaloyloxymethylester (syn-Isomer), sowie deren pharmazeutisch zulässige Salze.

12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Carbonsäuren der Formel I verestert.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer antimikrobieller Verbindungen, welche wertvoll sind für die Behandlung von Erkrankungen bei Mensch und Tier, einschliesslich Geflügel, wobei diese Verbindungen besonders zur Verhinderung oder für die Therapie von infektiösen Krankheiten, welche durch grampositive und gramnegative Bakterien bei Menschen und Tieren verursacht werden, angewandt werden.

Erfindungsgemäss werden neue 2-(syn)-Hydroxyiminoacetamiderivate der Formel:



worin Y eine stickstoffhaltige, heterocyclische Thiogruppe bedeutet, und deren pharmazeutisch zulässige Salze und Ester hergestellt.

Zur Zeit sind verschiedene Arten von halbsynthetischen Cephalosporinen, welche ein breites antibakterielles Spektrum besitzen, auf dem Markte erhältlich. Diese Verbindungen sind für die Behandlung verschiedener infektiöser Erkrankungen verwendet worden. Dabei ist allerdings festzuhalten, dass diese Verbindungen in der Praxis nicht gegen sämtliche pathogene Bakterien, denen man in klinischen Bereichen begegnet, wirksam sind. So wurde festgestellt, dass gewisse Stämme von *Escherichia coli*, gewisse *Citrobacter* Bakterien, eine grosse Zahl von indol-positiven, pathogenen Bakterien der Gattung *Proteus*, der Gattung *Enterobacter*, der Gattung *Serratia* und der Gattung *Pseudomonas* gegen Cephalosporine resistent sind (Warren E. Wick, *Cephalosporins and Penicillins*; Chemistry and Biology, Kapitel 11, herausgegeben durch E.H. Flynn, Academic Press, 1972). Daher ist die Forschung nach neuen, gegen solche Pathogene klinisch anwendbare Cephalosporine immer noch aktuell.

Unter diesen Umständen wurde nun eine grosse Zahl von neuen Cephalosporinderivaten hergestellt, deren pharmazeutische Eigenschaften geprüft wurden. Dabei wurde festgestellt, dass sich die obigen Cephalosporinderivate der Formel I, deren Salze und Ester synthetisieren lassen, und dass diese Verbindungen gegen eine grosse Zahl von Bakterien, einschliesslich grampositiven Bakterien und gramnegativen Bakterien, hemmend wirken.

Die vorteilhafte antimikrobielle Wirksamkeit der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen wird nachstehend beschrieben. Eine bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen zeigt nicht nur eine praktische ausreichende Wirkung gegen grampositive Bakterien, einschliesslich *Staphylococcus aureus*, sondern wirkt auch gegen ein breites Spektrum von gramnegativen Bakterien, einschliesslich *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Proteus rettgeri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* und *Serratia marcescens*. Diese hervorragende Wirkung ist besonders beachtenswert gegenüber den Mutanten der vorgenannten Bakterien, welche β -Lactamase (Cephalosporinase) erzeugen.

Die stickstoffhaltige, heterocyclische Thiogruppe Y kann eine Gruppe der Formel -S-Het sein, worin Het eine 5- oder 6gliedrige, heterocyclische Gruppe ist, welche 1 bis 4 Stickstoffatome enthält und gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann, wobei eine solche heterocyclische Gruppe mit Vorteil 1 oder 2 Substituenten trägt. Als solche heterocyclische Gruppen kann man beispielsweise 6gliedrige, heterocyclische Gruppen mit einem Stickstoffatom allein, z. B. Pyridyl oder N-Oxopyridyl, 6gliedrige heterocyclische Gruppen mit 2 Stickstoffatomen, z. B. Pyrimidyl, Pyridazinyl, N-Oxopyridazinyl, 5gliedrige, heterocyclische Gruppen mit 2 Stickstoffatomen, z. B. Pyrazolyl oder Imidazolyl usw., 5gliedrige, heterocyclische Gruppen mit einem Stickstoffatom und einem Schwefelatom, z. B. Thiazolyl, 5gliedrige, heterocyclische Gruppen mit 2 Stickstoffatomen und einem Schwefelatom, z. B. 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 5gliedrige, heterocyclische Gruppen mit 2 Stickstoffatomen und einem Sauerstoffatom, z. B. 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 5gliedrige, heterocyclische Gruppen mit 3 Stickstoffatomen, z. B. 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, und 5gliedrige, heterocyclische Gruppen mit 4 Stickstoffatomen, z. B. 1H-Tetrazolyl, 2H-Tetrazolyl, nennen. Solche heterocyclischen Gruppen weisen vorzugsweise einen oder zwei Substituenten am heterocyclischen Ring auf. Der Substituent kann beispielsweise ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoff-

atomen, z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, usw., oder ein Halogenalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Trifluormethyl, oder ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy oder Butoxy usw., oder ein Halogenatom, z. B. Chlor Brom usw., oder eine Hydroxylgruppe, die Mercaptogruppe, eine Aminogruppe, eine Carboxylgruppe, eine Carbamoylgruppe, oder ein Rest der folgenden Formel -X-Z¹, worin X eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Z¹ die Hydroxylgruppe, die Mercaptogruppe, die Aminogruppe, eine Mono- oder Dialkylaminogruppe, deren Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, wie z. B. Dimethylamino oder Monoäthylamino usw., eine Guanidylgruppe, eine Carboxylgruppe, die Sulfogruppe, die Carbamoylgruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe, deren Alkylrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, z. B. Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl, eine Mono- oder Dialkylcarbamoylgruppe, deren Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. N,N-Dimethylcarbamoyl, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Methoxy, Äthoxy oder n-Propoxy, eine Alkylthiogruppe, deren Alkylrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, z. B. Methylthio, eine Alkylsulfonylgruppe, deren Alkylrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, z. B. Methylsulfonyl, oder eine Alkylcarbonylgruppe, deren Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, z. B. Acetyl oder n-Propionyl, oder ein Rest der folgenden Formel -S-Z², worin Z² einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder den oben definierten Rest der Formel -X-Z¹ bedeutet, oder aber ein Rest der folgenden Formel



worin jedes der Symbole Z³ und Z⁴ einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen den oben erwähnten Rest -X-Z¹, eine Alkoxy-carbonylgruppe, deren Alkoxyrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, z. B. Methoxycarbonyl, eine Alkylcarbonylgruppe, deren Alkylrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, z. B. Acetyl, Carbamoyl oder eine Mono- oder Dialkylcarbamoylgruppe, deren Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. N,N-Dimethylcarbamoyl usw. sein.

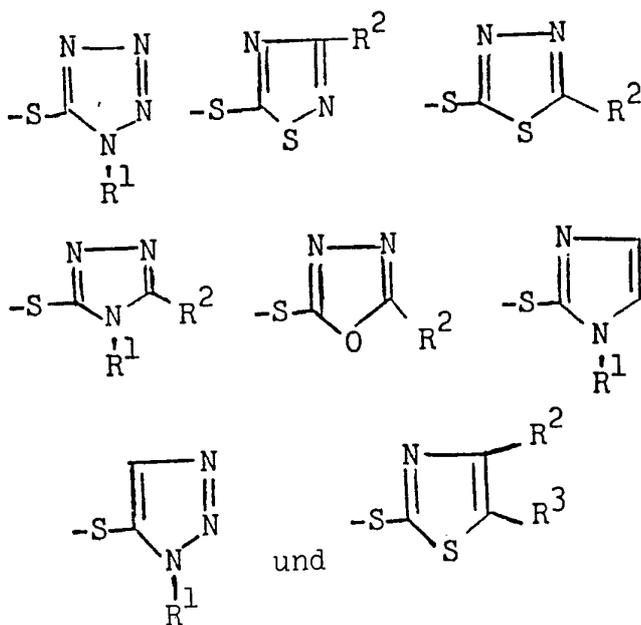
Somit umfasst der Substituent der Formel -X-Z¹ an der heterocyclischen Gruppe (Het) Carboxymethyl, Carbamoylmethyl, Mono- oder Dialkyl(C₁₋₄)-carbamoylmethyl, z. B. N,N-Dimethylcarbamoylmethyl, Hydroxyalkyl(C₁₋₄), z. B. Hydroxymethyl, 2-Hydroxyäthyl, Alkyl(C₁₋₄)-carbonyloxyalkyl(C₁₋₄), z. B. Acetoxymethyl, 2-Acetoxyäthyl, Alkoxy(C₁₋₄)-carbonylmethyl, z. B. Methoxycarbonylmethyl, Methylthiomethyl, Methylsulfonylmethyl, Aminoäthyl, Mono- oder Dialkyl(C₁₋₄)-aminoalkyl(C₁₋₄), z. B. N,N-Dimethylaminomethyl, N-Guanylaminoäthyl, N,N-Dimethylaminoäthyl, Guanylmethyl, Guanyläthyl usw. Der Substituent der Formel -S-Z² an der heterocyclischen Gruppe (Het) umfasst Methylthio, 2-Hydroxyäthylthio, 2-Acetoxyäthylthio, Carboxymethylthio, Alkoxy(C₁₋₄)-carbonylmethylthio, z. B. Methoxycarbonylmethylthio, Carbamoylmethylthio, N,N-Dimethylcarbamoylthio, Acetylmethylthio, 2-Sulfoäthylthio usw.

Der Substituent der Formel

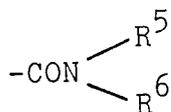


an der heterocyclischen Gruppe (Het) umfasst Mono- oder Dialkyl(C₁₋₄)-amino, z. B. Methylamino, Sulfoalkyl(C₁₋₄)-amino, z. B. 2-Sulfoäthylamino, Hydroxyalkyl(C₁₋₄)-amino, z. B. 2-Hydroxyäthylamino, Mono- oder Dialkyl(C₁₋₄)-aminoalkyl(C₁₋₄)-amino, z. B. 2-Dimethylaminoäthylamino, Alkyl(C₁₋₄)-carbonylamino, z. B. Acetylamino, 2-Dimethylaminoacetylamino, Alkoxy(C₁₋₄)-carbonylamino, z. B. Methoxycarbonylamino usw.

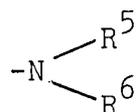
Die durch Y wiedergegebenen, stickstoffhaltigen, heterocyclischen Thiogruppen können insbesondere durch folgende Formeln veranschaulicht werden:



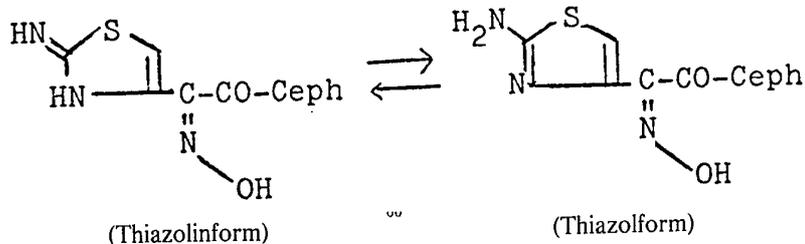
worin R^1 das Wasserstoffatom oder den Rest der Formel $-(CH_2)_n P$ bedeutet, worin n eine ganze Zahl von 1 bis 3 und P Wasserstoff, Hydroxyl, Alkoxy(C_{1-4}), Alkyl(C_{1-4})-thio, einen Rest der Formel $-COOR^4$, worin R^4 Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, einen Rest der folgenden Formel:



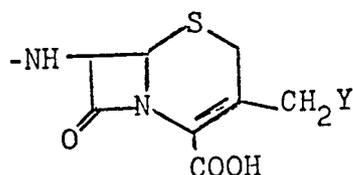
worin jedes der Symbole R^5 und R^6 das Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder einen Rest der folgenden Formel:



bedeuten, worin jedes der Symbole R^5 und R^6 die oben erwähnte Bedeutung hat, und jedes der Symbole R^2 und R^3 das Wasserstoffatom, die Aminogruppe, die Carbamoylgruppe,



worin Ceph den Rest



einen Rest der folgenden Formel $-NHCOOR^7$, worin R^7 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, einen Rest der folgenden Formel $-S-(CH_2)_n Q$, worin n eine ganze Zahl von 1 bis 3 und Q die Carboxylgruppe, die Hydroxylgruppe, das Wasserstoffatom oder das Schwefelatom bedeuten, oder einen Rest der folgenden Formel $-(CH_2)_n P$, worin jedes der Symbole n und P die vorgenannte Bedeutung hat, darstellt. Bei der obigen Bezeichnung handelt es sich bei den Alkylresten und Alkoxyresten jeweils um solche mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Die bevorzugtesten Substituenten Y sind in 3-Stellung substituiertes 1,2,4-Thiadiazol-5-ylthio, in 2-Stellung substituiertes 1,3,4-Oxadiazol-5-ylthio, in 1-Stellung substituiertes Imidazol-2-ylthio, in 1-Stellung substituiertes 1H-Tetrazol-5-ylthio, in 2-Stellung substituiertes 1,3,4-Thiadiazol-5-ylthio, in 3,4-Stellungen disubstituiertes 1,2,4-Triazol-5-ylthio oder in 4-Stellung substituiertes Thiazol-2-ylthio, wobei der Substituent Methyl, Carboxymethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyäthyl, Carbamoylmethyl, 2-N,N-Dimethylaminoäthyl, Methoxymethyl oder Äthoxycarbonylmethyl ist und die beiden Substituenten von in den 3,4-Stellungen disubstituiertem 1,2,4-Triazol-5-ylthio gleich oder verschieden sind.

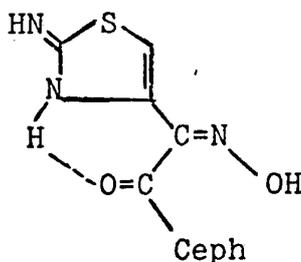
Zur Bekämpfung von Bakterien können die Verbindungen der Formel I in Form von freien Zwitterionenverbindungen oder in anderen Formen, z. B. in Form von pharmazeutisch zulässigen Salzen, z. B. Salzen von nichttoxischen Kationen, z. B. Natrium, Kalium usw., Salzen von basischen Aminosäuren, z. B. Arginin, Ornithin, Lysin, Histidin usw., Salzen von Polyalkylaminen, z. B. N-Methylglucamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, Tris-hydroxymethylamino, Tris-hydroxymethylaminomethan usw., von Salzen von anorganischen Säuren, z. B. Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure usw., und Salzen von organischen Säuren, z. B. Oxalsäure, Fumarsäure oder Weinsäure usw., verwendet werden. Die Verbindungen der Formel I und deren oben erwähnten Salze können auch verwendet werden als biologisch wirksame Ester der 4-Carboxylfunktion, wobei solche Ester etwas für einen erhöhten Blutspiegel und eine gesteigerte Dauer der Wirksamkeit beitragen können. Als solche für diesen Zweck geeignete Ester kann die Gruppe genannt werden, welche aus einem Alkoxy(C_{1-4})-methyl ester, einem Alkoxy(C_{1-4})-äthylester, einem Alkyl(C_{1-4})-thio-methylester, einem Alkyl(C_{1-4})-carboxyloxymethylester oder einem Alkoxy(C_{1-4})-carboxyloxyalkyl(C_{1-4})-ester, z. B. Alkoxy(C_{1-4})-carboxyloxymethyl usw. besteht. Noch konkreter umfassen solche Ester die Methoxyäthylester, Äthoxymethylester, Isopropoxymethylester, α -Methoxyäthylester, α -Äthoxyäthylester, Äthylthiomethylester, Isopropylthiomethylester, Pivaloyloxymethylester, α -Acetoxybutylester und 1-(Äthoxycarboxyloxy)-äthylester usw.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können auch in tautomerer Form gemäss nachstehender Formeln vorliegen:

bedeutet, während Y die oben erwähnte Bedeutung hat.

Das Bestehen solcher Arten von Verbindungen wurde bereits von vielen Fachleuten studiert. Entsprechende Literaturstellen, die auf die Thiazolinform hinweisen, finden sich bei [G.J. Kruger und G. Gafner, Acta Cryst. B 27, 326 (1971) und J.M. Vandenbelt und L. Doub, J. Am. Chem. Soc. 66, 1633 (1944)], während in anderen Fällen auf die Thiazolform verwiesen wird [L.M. Werbel, Chem. & Ind. (1966), 1634].

Aufgrund von verschiedenen Beobachtungen darf man annehmen, dass die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen vorwiegend die Thiazolinform aufweisen, weil diese besondere Form wegen der Wasserstoffbrücke gemäss nachstehender Formel besonders stabil sein dürfte:



worin das Symbol Ceph die obige Bedeutung hat. Da andererseits ein Gleichgewichtszustand bei diesem Typus vorliegt, kann sich dadurch eine Verschiebung sowohl in einem wie im anderen Sinne aufgrund von verschiedenen Bedingungen, unter welchen man die Verbindungen aussetzt, wie z. B. der pH-Wert und die Polarität des Lösungsmittels, die Temperatur, die Art der Substituenten oder andere Parameter, ergeben. Somit umfasst die vorliegende Erfindung die Herstellung von Verbindungen beliebiger alternativer Systeme mit entsprechenden Nomenklaturen. In der vorliegenden Beschreibung und in den Ansprüchen werden allerdings die Verbindungen jeweils als Thiazolinformen bezeichnet. Die Erfindung umfasst aber trotzdem auch die Herstellung der oben erwähnten tautomeren Formen.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen sind gegen grampositive Bakterien und gegen gramnegative Bakterien, wie bereits erwähnt, wirksam. Sie lassen sich leicht verabreichen, wie dies bei den bekannten Cephalosporinartzneimitteln der Fall ist, und zwar in Form von Pulvern oder von Lösungen, Suspensionen, Salben oder anderen Dosierungsformen, welche physiologisch zulässige Trägermittel oder Füllstoffe enthalten. Solche Arzneimittelträger umfassen Wasser, physiologische Kochsalzlösung zu Injektionszwecken oder Lösungen anderer Art und Stärke, oder Lactose, sofern man Pulver herstellen will. Physiologische Kochsalzlösung wird bevorzugt.

So kann man die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen beispielsweise als gut wirkende Arzneimittel zur Prophylaxe oder Behandlung von infektiösen Erkrankungen, welche durch Bakterien verursacht werden, einschliesslich Pustel erzeugenden Krankheiten, Infektionen der Luftwege, Infektionen der Gallenwege, Darminfektionen, Infektionen des Harntraktes und Infektionen der weiblichen Genitalien anwenden. Ausser menschlichen Lebewesen kann man die Verbindungen der Formel I auch anderen Warmblütern, einschliesslich Ratten, Mäusen, Hunden, Pferden usw. verabreichen.

Für die Therapie der oben erwähnten Krankheiten, z. B. von Infektionen des Harntraktes, werden beispielsweise die folgenden Verbindungen u. a. vorzugsweise intramuskulär oder intravenös bei einer täglichen Dosis von ungefähr 1 bis 20 mg/kg Körpergewicht im Falle von erwachsenen Menschen in 3 oder 4 täglichen Gaben verabreicht:

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[1-(2-N,N-dimethylaminoäthyl)-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[1-(3-N,N-dimethylaminopropyl)-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(1-carbamoylmethyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[1-(2-hydroxyäthyl)-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(2-N,N-dimethylaminoäthyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-N,N-dimethylcarbamoylmethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(2-hydroxyäthylthio)-1,3,4-thiadiazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Dinatrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-carboxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(1,2,3-triazol-4-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(3,4-dimethyl-1,2,4-triazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(3-hydroxymethyl-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Dinatrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(4-carboxymethylthiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-methoxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(2-hydroxyäthyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-(2-äthoxycarbonylmethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer).

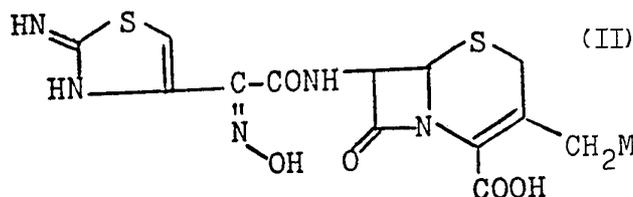
Aufgrund ihrer antibakteriellen Eigenschaften können die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen als infektionshemmende Mittel oder als desinfizierende Mittel für die Beseitigung von Bakterien, einschliesslich der oben erwähnten oder nachstehend erwähnten Bakterien, aus chirurgischen Instru-

menten oder Spitalräumen verwendet werden.

So kann man beispielsweise chirurgische Instrumente während 2 Tagen in eine wässrige Lösung einlegen, welche 1000 µg/ml einer beliebigen der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen enthält.

Bezüglich der antibakteriellen Eigenschaften besitzen die Verbindungen der Formel I und deren Salze eine höhere antibakterielle Wirkung als die Ester der Verbindungen der Formel I. Die Ester lassen sich aber beispielsweise im lebenden Gewebe des Patienten hydrolysieren, wobei der Ester in eine Verbindung der Formel I oder ein Salz davon übergeht.

Die Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel:



worin M eine Acyloxygruppe bedeutet, oder ein Salz oder einen Ester davon mit einer stickstoffhaltigen, heterocyclischen Thiolverbindung umsetzt.

Die Salze der Verbindungen II umfassen Säureadditionssalze, z. B. Chlorhydrate, Schwefelsäuresalze, Salpetersäuresalze usw., an der basischen Funktion der Verbindungen der Formel II, während die Basenadditionssalze, z. B. die Natrium-, Kalium-, Pyridin-, Triäthylaminsalze usw., an der sauren Funktion der Verbindungen der Formel II gebildet werden. Die Ester der Verbindungen der Formel II sind solche, welche den oben erwähnten Estern der Verbindungen der Formel I entsprechen.

Die Acyloxygruppe M kann beispielsweise Acetyloxy, 3-Oxobutyryloxy, 3-Carboxypropionylloxy, 2-Carboxybenzoyloxy, Mandelyloxy, 2-(N-Carbäthoxycarbonyl)-benzoyloxy, 2-(N-Carbäthoxysulfamoyl)-benzoyloxy, 2-Carboxy-3- oder -6-nitrobenzoyloxy oder andere Acyloxygruppen, wie z. B. jene, welche in den DE-OS 26 07 064 und 26 19 243 geoffenbart sind, sein. Diese Verbindungsreaktion, welche an der 3-Stellung des Cephem-ringes geschieht, ist eine nukleophile Substitutionsreaktion der 3-Acyloxygruppe und ist somit mit den nukleophilen Substitutionsreaktionen, wie sie in verschiedenen Publikationen und Patentschriften (z. B. E.H. Flynn (ed.) «Cephalosporins and Penicillins», Kaptiel 4, Teil 5, 151, 1972, Academic Press; japanische Auslegungsschriften 17936/1964, 26972/1964 und 11283/1968 beschrieben werden, praktisch identisch. Somit kann die obige Umsetzung nach einer dieser bekannten Methoden oder in ähnlicher Weise durchgeführt werden.

Als stickstoffhaltiges, heterocyclisches Thiol wird eine Thiolverbindung verwendet, welche der oben definierten, stickstoffhaltigen, heterocyclischen Thiogruppe entspricht. Somit kommen als stickstoffhaltige, heterocyclische Thiole Verbindungen der folgenden Formel in Frage:



worin Het die obige Bedeutung hat. Das stickstoffhaltige, heterocyclische Thiol kann als freies Thiol als solches verwendet werden, doch wird man es vorzugsweise in Form eines Salzes, z. B. eines Alkalimetallsalzes, z. B. als Natrium- oder Kaliumsalz, anwenden. Die Menge an stickstoffhaltigem, heterocyclischem Thiol, bezogen auf die Verbindung der Formel II oder eines Salzes davon, liegt bei 1,0 bis 5,0 Mol pro Mol einer Verbindung der Formel III oder einem Salz davon. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel. Als Lösungsmittel kann man beispielsweise Wasser, Deuteriumoxyd oder ein organi-

sches Lösungsmittel, welches mit Wasser leicht mischbar ist und mit den Ausgangsmaterialien nicht reagiert, z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dioxan, Aceton, Alkohol, Acetonitril, Dimethylsulfoxyd, Tetrahydrofuran usw. verwenden. Die Reaktionstemperatur und die Zeitdauer hängen vom Ausgangsmaterial, vom Lösungsmittel und von anderen Faktoren ab. Im allgemeinen aber wird die Umsetzung bei einer geeigneten Temperatur zwischen 0 °C und 100 °C während einer geeigneten Zeitdauer zwischen ungefähr einigen Minuten bis einigen Tagen durchgeführt. Die Umsetzung geschieht vorteilhafterweise in einem praktisch neutralen Medium, d. h. bei einem pH-Wert zwischen 2 und 8 und vorzugsweise im Bereiche von 5 bis 8. Die Umsetzung kann einfacher und schneller durchgeführt werden, wenn man ein oberflächenaktive Eigenschaften aufweisendes, quaternäres Ammoniumsalz, z. B. Trimethylbenzylammoniumbromid, Triäthylbenzylammoniumbromid oder Triäthylbenzylammoniumhydroxyd, dem Reaktionssystem zugibt. Ferner erzielt man vorteilhafte Resultate, wenn man die Umsetzung in einer inerten Gasatmosphäre, z. B. in einer Stickstoffatmosphäre, durchführt, um auf diese Weise eine atmosphärische Oxydation zu verhindern.

Erhält man das Endprodukt der Formel I in Form der freien Säure, so lässt es sich in an sich bekannter Weise in ein pharmazeutisch zulässiges Salz überführen.

Wird das Endprodukt der Formel I in Form eines Salzes erhalten, so lässt sich ein solches Salz in an sich bekannter Weise in die freie Form oder in ein beliebiges anderes Salz überführen.

Werden die Endprodukte der Formel I in Form von freien Carbonsäuren oder einem Salz davon an der 4-Stellung erhalten, so lassen sich solche Verbindungen in an sich bekannter Weise zu Estern verestern, wobei die Art der Ester bereits weiter oben definiert worden ist. Diese Esterbildung findet so statt, dass man eine Verbindung der Formel I oder ein Salz davon oder ein reaktionsfähiges Derivat davon mit einer Verbindung der folgenden Formel:



worin R¹⁰ einen Esterrest darstellt, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat davon umgesetzt. Die Art des Salzes einer Verbindung der Formel I umfasst jene der Verbindungen der Formel II. Als reaktionsfähiges Derivat der Verbindung der Formel I kann z. B. ein entsprechendes Säurehalogenid, wie Säurechlorid oder Säurebromid, Säureanhydrid, Mischsäureanhydrid, reaktionsfähiges Amid, reaktionsfähiger Ester oder dergleichen verwendet werden.

Als Beispiele reaktionsfähiger Ester kann man die p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Pentachlorphenylester, N-Hydroxysuccinimidester und N-Hydroxyphthalimidester nennen. Als Beispiele von Mischsäureanhydriden kann man Mischsäureanhydride mit Kohlensäuremonoestern, z. B. Kohlensäure-monomethylester, Kohlensäuremonoisobutylester, und Mischsäureanhydride mit niederen Alkansäuren mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, welche als Substituenten mindestens ein Halogenatom enthalten können, z. B. Pivalinsäure oder Trichloressigsäure, nennen. Wird die Carbonsäure der Formel I als freie Säure oder in Form eines Salzes verwendet, so wird man ein geeignetes Kondensationsmittel verwenden. Als Beispiele solcher Kondensationsmittel kommen N,N'-disubstituierte Carbodiimide, wie z. B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, Azolide, z. B. N,N'-Carbonylimidazol und N,N'-Thionylidimidazol; Dehydratisierungsmittel, z. B. N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin, Phosphoroxchlorid und Alkoxyacetylen; 2-Halogenpyridiniumsalze, z. B. 2-Chlorpyridiniummethyljodid, 2-Fluorpyridiniumäthyljodid usw., in Frage.

Das reaktionsfähige Derivat einer Verbindung der Formel VI umfasst die Verbindungen der folgenden Formel:

worin Hal Halogen und R^{10'} einen Alkoxy(C₁₋₄)-methyl-, Alkoxy(C₁₋₄)-äthyl, Alkyl(C₁₋₄)-thiomethyl-, Alkyl(C₁₋₄)-carboxymethyl- oder Alkoxy(C₁₋₄)-carboxyalkyl(C₁₋₄)-rest bedeuten. Die Beispiele dieser Gruppen sind weiter oben im Zusammenhang mit den Verbindungen der Formel I näher beschrieben worden.

Das Symbol Hal bedeutet Chlor, Fluor, Brom oder Jod und vorzugsweise Jod oder Brom.

Somit gelten als Beispiele von Verbindungen der Formel VI' Methoxymethylchlorid, Methylthiomethylchlorid, Chlor-methylacetat, Brommethylacetat, Brommethylpivalat, Jodmethylpivalat, Jodmethyläthoxycarbonat usw.

Werden die Ausgangsverbindungen der Formel I in Form von freien Carbonsäuren in 4-Stellung verwendet, so erfolgt die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer Base. Beispiele solcher Basen sind anorganische Basen, wie z. B. Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Lithiumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat usw. Als organische Basen kommen beispielsweise Dicyclohexylamin, Morpholin, N-Äthylanilin, N,N-Diäthylanilin, N-Methylmorpholin, Pyridin, Triäthylamin usw. in Frage.

Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel, wie z. B. Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N,N-Dimethylformamid, Dichlormethan, Chloroform, Dimethylsulfoxid, Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Aceton, Methyläthylketon oder flüssigem Schwefelsäureanhydrid durchgeführt werden. Vorzugsweise wird man in diesem Falle Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril und flüssiges Schwefelsäureanhydrid anwenden.

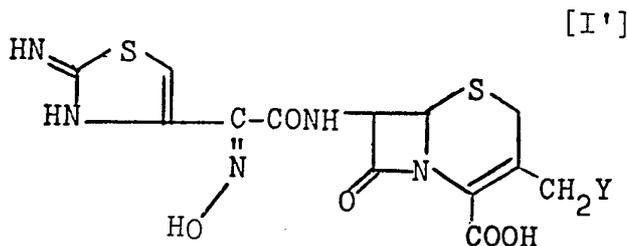
Die Menge an Base liegt gewöhnlich bei 1 Moläquivalent, bezogen auf die Ausgangsverbindung der Formel I oder einem Salz davon.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen -20 °C und +20 °C. Verwendet man als Lösungsmittel flüssiges Schwefelsäureanhydrid, so erfolgt die Umsetzung vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereiche von -20 °C bis -10 °C.

Die Reaktionsdauer schwankt je nach der Art der Ausgangsmaterialien, der Reaktionstemperatur, der Art des Lösungsmittels usw. Sie liegt aber gewöhnlich in einem Bereiche zwischen 10 Minuten und 120 Stunden.

Nach der zu den Verbindungen der Formel I führenden Umsetzung werden die gewünschten Verbindungen in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert. Die Verbindungen können ebenfalls in an sich bekannter Weise gereinigt werden. Beispiele für solche Reinigungsmethoden sind Extraktionen, das Einstellen des pH-Wertes, das Auskristallisieren, die Umkristallisierung, die Chromatographie usw.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel I, deren Salze oder Ester besitzen eine Hydroxylgruppe in der syn-Konfiguration zur Acetamidgruppe, d. h. -CONH-, in der 7-Stellung. Es gibt aber Fälle, in welchen die Bildung einer Verbindung der Formel I gleichzeitig die Bildung des anti-Isomers der folgenden Formel mit sich bringt:



worin Y die obige Bedeutung hat. Auch ein entsprechendes Salz oder ein Ester einer solchen Verbindung kann mitgebildet werden. Dies kann selbst dann eintreten, wenn lediglich die entsprechende syn-isomere Ausgangsverbindung verwendet wird.

⁵ Aber bei dem erfindungsgemässen Verfahren beträgt bei Anwendung eines Ausgangsmaterials der Formel II oder eines Salzes oder Esters davon in Form eines im wesentlichen reinen syn-Isomers die Ausbeute an anti-Isomer der Formel I' nicht mehr als 10% der Ausbeute an Verbindung der Formel I.

¹⁰ Sofern eine syn-isomere Ausgangsverbindung der Formel II in Verbindung mit einer entsprechenden antiisomeren Verbindung zur Anwendung gelangt, so enthält das Reaktionsgemisch die Verbindungen I und I', d. h. eine Mischung von syn- und antiisomeren Verbindungen. Dies trifft natürlich auch dann zu,

¹⁵ wenn ein Salz oder ein Ester einer Verbindung der Formel I als Ausgangsmaterial verwendet wird. Das gewünschte syn-Isomer der Formel I, ein Salz oder ein Ester davon lässt sich aber leicht in an sich bekannter Weise, z. B. durch Chromatographie, fraktioniertes Auskristallisieren usw., abtrennen bzw. isolieren.

Die stickstoffhaltigen heterocyclischen Thiole, z. B. die oben erwähnten Verbindungen der Formel HS-Het, worin Het die obige Bedeutung hat, können erhalten werden nach an sich bekannten Methoden, (1) wie sie beispielsweise in «Chapter 5 of Heterocyclic Chemistry» (A.R. Katritzky und J.M. Lagowsky, John Willey and Sons, 1960), «Chapter 1 of Heterocyclic Compounds», Band 8 (R.C. Elderfield, John Willey and Sons, 1967), «Advances in heterocyclic Chemistry», Band 9 (A.R. Katritzky und A.J. Boulton, Academic Press, 1968, Seiten 165 bis 209, und Dai Yuki Kagaku (Munio Kotake (ed), Asakura Shoten, Band 15, beschrieben sind, oder mittels analoger Methoden oder aber (2) durch Durchführung an sich bekannter chemischer Modifikationsreaktionen in einer beliebigen funktionellen Gruppe oder Gruppen an einer beliebigen, bekannten oder nach den obigen Methoden 1 erhaltenen stickstoffhaltigen heterocyclischen Thiolverbindung hergestellt werden.

Die Prozentsätze sind durchwegs Gewichtsprozente, sofern nichts anderes ausgesagt wird. Die NMR-Spektren wurden gemessen unter Verwendung eines Varian Model XL-100A (100 MHz) oder eines T-60 (60 MHz)-Spektrometers mit Tetramethylsilan als innerer oder äusserer Standard. Sämtliche δ -Werte sind in ppm ausgedrückt. Das Symbol s steht für Singulett, das Symbol d für Dublett, das Symbol dd für ein doppeltes Dublett, das Symbol t für ein Triplett, das Symbol q für ein Quartett, das Symbol m für ein Multiplett und das Symbol J für eine Kopplungskonstante.

Experiment

⁵⁰ Die nachstehenden Tabellen geben die minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) einiger typischer erfindungsgemässer Verbindungen der Formel I wieder, wie sie bei den Arbeitsbeispielen in Bezug auf verschiedene Bakterien im Vergleich mit entsprechenden MIC-Daten einiger bekannter Cephalosporine bekannter Art und klinisch zulässiger Art, z. B. The New England Journal of Medicine 294, 24 (1976) und Journal of Pharmaceutical Science 64, 1899 (1975), d. h. Cephalothin [Natrium-7-(2-thienylacetamido)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat]; Cephalexin [7-(2-Thienylacetamido)-3-(1-pyridyl)-methyl-3-cephem-4-carbonsäurebetain]; und Cefazolin [Natrium-7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamido-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat], erhalten werden. Die therapeutischen Wirkungen einiger erfindungsgemässer Verbindungen der Formel I und einiger Cephalexine auf infizierte Mäuse finden sich gleichfalls in den folgenden Tabellen.

(a) Minimale Hemmkonzentrationen (Tabelle 1 und 2), Methode: Agar-Reihenverdünnungstest, Medium: TSA, Inokulum: 10⁷/ml.

Tabelle 1

Test- verbindung	grampositive Bakterien		gramnegative Bakterien						
	Staphylo- coccus aureus 209P	Staphylo- coccus aureus 1840	Escheri- chia coli NIHJ JC-2	Escheri- chia coli O-111	Escheri- chia coli T-7	Kleb- siella pneu- moniae DT	Kleb- siella pneu- moniae GN-3835	Serra- tia marces- cens IFO12648	Serra- tia marces- cens TN24
Cephalothin	0,20	0,39	12,5	3,13	100	1,56	12,5	>100	>100
Cephaloridine	0,05	0,39	3,13	1,56	>100	1,56	12,5	>100	>100
Cefazolin	0,39	1,56	1,56	1,56	50	1,56	6,25	>100	>100
Beispiel 1	0,39	0,78	0,05	≤0,012	0,78	0,024	0,10	0,78	0,39
Beispiel 5	0,39	0,78	0,10	0,024	1,56	0,05	0,20	3,13	0,78
Beispiel 4	0,78	0,78	0,024	≤0,012	0,39	0,024	0,05	0,78	0,78
Beispiel 2	0,78	0,78	0,10	0,05	0,78	0,05	0,20	12,5	1,56
Beispiel 3	0,39	0,78	0,39	0,20	6,25	0,20	0,78	6,25	0,78

Tabelle 2

Test- verbindung	gramnegative Bakterien								
	Proteus vulgaris IFO3988	Proteus vulgaris GN4413	Proteus mirabilis GN4359	Proteus morganii IFO3168	Proteus rettgeri TN338	Proteus rettgeri GN4733	Entero- bacter cloacae TN1282	Citro- bacter freundii GN99	Citro- bacter freundii GN1706
Cephalothin	1,56	>100	3,13	>100	1,56	>100	>100	25	>100
Cephaloridine	6,25	>100	6,25	>100	1,56	>100	>100	50	>100
Cefazolin	3,13	>100	6,25	100	≤0,2	100	>100	12,5	>100
Beispiel 1	0,05	6,25	0,10	0,024	≤0,012	0,05	1,56	0,05	0,10
Beispiel 5	0,10	6,25	0,20	0,05	≤0,012	0,10	6,25	0,10	0,20
Beispiel 4	0,05	3,13	0,10	0,024	≤0,012	0,10	1,56	0,05	0,05
Beispiel 2	0,10	50	0,10	0,20	≤0,012	0,20	25	0,39	0,78
Beispiel 3	0,10	1,56	0,39	0,20	0,024	0,39	6,25	0,39	0,78

(b) Therapeutische Wirkung auf infizierte Mäuse (Tabelle 3 und 4). Testtier: männliche Mäuse, ICR/SLC. Eine Gruppe von jeweils fünf Tieren wurde pro Arzneimittel verwendet. Art und Weise der Infizierung: intraperitoneal. Infektiöse Bakterien: Escherichia coli 0-111. Dauer der Beobachtung: 7 Stunden.

Verfahren der Verabreichung: Je 1 mg, 10 mg, 100 mg bzw. 200 mg der Testverbindung wurden in 100 ml steriler Kochsalzlösung gelöst und dann 0,2 ml solcher Lösungen subkutan als einzelne Dosis unmittelbar nach der Infektion verabreicht. Die zweifachen Verdünnungen einer jeden Lösung wurden an fünf Gruppen von jeweils fünf Mäusen verabreicht.

Tabelle 3

Testverbindung	Verabreichungsart	ED ₅₀ , mg/kg
Beispiel 1	s.c.	0,028
Cephaloridine	s.c.	2,60

Tabelle 4

Testverbindung	Verabreichungsart	ED ₅₀ , mg/kg
Beispiel 4	s.c.	0,016
Beispiel 5	s.c.	0,035
Cephaloridine	s.c.	1,81

Beispiel 1

Herstellung von Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

In 20 ml Phosphatpuffer (0,2 Mol, pH 6,4) löst man 0,883 g 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid zusammen mit 0,232 g 1-Methyl-1H-tetrazol-5-thiol und 0,336 g Natriumhydrogencarbonat, worauf man die so erhaltene Lösung während 3 Stunden bei 70 °C rührt. Dann wird das Reaktionsgemisch über Polystyrolharz (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.) unter Verwendung von Wasser als Entwickler der Säulenchromatographie unterworfen. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man 0,217 g der gewünschten Verbindung.

⁵⁰ IR(KBr, cm⁻¹): 1763.

NMR (100 MHz, d₆-DMSO, δ): 3,41 & 3,66(ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 3,93(s, Tetrazol CH₃), 4,28 & 4,46(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,04(d, J=5 Hz, 6-H), 5,77(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,64(s, Thiazolin 5-H), 7,12(br. s, HN= & Thiazolin NH), 9,38(d, J=8Hz, CONH), 11,84(br.s, =NOH).

⁵⁵ NM 6100 MHz, D₂O, δ): -,47 & 3,82(ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 4,05(s, Tetrazol-CH₃), 4,08 % 4,34(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,22(d, J=5Hz, 6-H), 5,80(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, Thiazolin 5-H).

⁶⁰ Elementaranalyse für C₁₅H₁₄N₉O₅S₃Na · H₂O:

Ber.: C 33,52; H 3,00; N 23,45.
Gef.: C 33,40; H 3,47; N 21,66.

⁶⁵ Beispiel 2

Herstellung von Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

In 20 ml Phosphatpuffer (0,2 M, pH 6,4) löst man 0,883 g 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomer) zusammen mit 0,202 g 1,2,3-Triazol-5-thiol und 0,336 g Natriumhydrogencarbonat und rührt die durch Mischen erhaltene Lösung während 1½ Stunden auf einer Temperatur von 70 °C. Das Reaktionsgemisch wird dann über Polystyrolharz (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.) unter Entwicklung mit Wasser der Säulenchromatographie unterworfen.

Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man 0,128 g der gewünschten Verbindung.

IR (KBr, cm⁻¹): 1765

NMR (100 MHz d₆-DMSO, δ): 3,39 & 3,58(ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 3,96 & 4,30(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,02 (d, J=5Hz, 6-H), 6,66(s, Thiazolin 5-H), 7,19(br. s, HN= & Thiazolin NH), 7,66 (Triazol 4-H).

Elementaranalyse für C₁₅H₁₃N₈O₅S₃Na · 1,5H₂O:

Ber.: C 33,90; H 3,03; N 21,08;

Gef.: C 33,91; H 3,68; N 19,27.

Beispiel 3

Herstellung von

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

In 20 ml Phosphatpuffer (0,2 Mol, pH 6,4) löst man 0,663 g 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomer) zusammen mit 0,198 g 3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-thiol und 0,252 g Natriumhydrogencarbonat und rührt das Gemisch während 3½ Stunden bei einer Temperatur von 70 °C. Das Reaktionsgemisch wird dann über Polystyrolharz (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.) der Säulenchromatographie unterworfen, wobei man die Entwicklung mittels Wasser und hierauf mittels 20%igem Äthanol vornimmt. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man 0,142 g der gewünschten Verbindung.

IR (KBr, cm⁻¹): 1767.

NMR (100 MHz, d₆-DMSO, δ): 2,52(s, Thiadiazol-CH₃), 3,35 & 3,64(ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 4,44 & 4,58(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,03(d, J=5Hz, 6-H), 5,66(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,64(s, Thiazolin 5-H), 7,11(br. s, NH= & Thiazolin NH), 9,46(d, J=8Hz, CONH).

Elementaranalyse für C₁₆H₁₄N₇O₅S₄Na · 3H₂O:

Ber.: C 32,59; H 3,42; N 16,63;

Gef.: C 32,59; H 3,29; N 16,08.

Beispiel 4

Herstellung von Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

In 20 ml Phosphatpuffer (0,2 Mol, pH 6,4) löst man 0,883 g 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomer) zusammen mit 0,23 g 4-Methyl-1,2,4-triazol-3-thiol und 0,336 g Natriumhydrogencarbonat, worauf man die durch Vermischen erhaltene Lösung während 3½ Stunden bei 70 °C rührt. Das Reaktionsgemisch wird dann über Polystyrolharz (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.) der Säulenchromatographie unterworfen, wobei man mit Wasser entwickelt. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man 0,371 g der oben erwähnten Verbindung.

IR (KBr, cm⁻¹): 1770.

NMR (100 MHz, d₆-DMSO, δ): 3,59(s, Triazol-CH₃), 3,38 & 3,62(ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 4,18 & 4,30(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 4,99(d, J=5Hz, 6-H), 5,64(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,64(s, Thiazolin 5-H), 7,12 (br. s, HN= & Thiazolin NH), 8,48(s, Triazol 5-H), 9,43(d, J=8Hz, CONH), 12,0(br. =NOH).

Elementaranalyse für C₁₆H₁₅N₆O₅S₃Na · 2,5H₂O:

Ber.: C 34,10; H 3,58; N 19,88;

Gef.: C 34,11; H 3,72; N 19,54.

Beispiel 5

Herstellung von

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

In 10 ml Wasser löst man 0,53 g (0,93 mMol)

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomer) zusammen mit 0,2 g (1,5 mMol) 2-Methyl-1,3,4-thiazol-5-thiol und 0,28 g (3,4 mMol) Natriumhydrogencarbonat, worauf man die so erhaltene Mischung während 50 Minuten bei 60 °C rührt. Das Reaktionsgemisch wird über Polystyrolharz (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.) der Säulenchromatographie unterworfen, wobei man als Entwickler zuerst Wasser und dann 10%iges Äthanol verwendet. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt, eingengt und lyophilisiert. Die so erhaltenen, pulverigen Materialien werden in 2 ml Wasser gelöst und die Lösung über einer Säule von Dextrangel (Sephadex LH-20, Pharmacia) chromatographiert, wobei man als Entwicklungslösungsmittel Wasser verwendet. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man 0,19 g der gewünschten Verbindung.

IR (KBr, cm⁻¹): 1767, 1666, 1600, 1542.

NMR (100 MHz, d₆-DMSO, δ): 2,68(s, Thiadiazol-CH₃), 3,36 & 3,63 (ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 4,35 & 4,56(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,04(d, J=5Hz, 6-H), 5,66(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,64(s, Thiazolin 5-H), 7,10(br. s, HN= & Thiazolin NH), 9,35(d, J=8Hz, CONH), 11,92(br. s, =NOH).

NMR (100 MHz, D₂O, δ): 2,73(s, Thiadiazol-CH₃), 3,43 & 3,81(ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 4,03 & 4,49(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,22(d, J=5Hz, 6-H), 5,83(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H).

Elementaranalyse für C₁₆H₁₄N₇O₅S₄Na · 2H₂O:

Ber.: C 33,62; H 3,17; N 17,15;

Gef.: C 33,88; H 3,20; N 16,86.

Beispiel 6

Herstellung von Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

In einer Lösung von 0,168 g Natriumhydrogencarbonat in 4 ml Wasser löst man 0,578 g 7-2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrobromid. Die so erhaltene Lösung wird über Dextrangel (Sephadex LH-20, Pharmacia) unter Verwendung von Wasser als Entwickler der Säulenchromatographie unterworfen. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man 0,267 g der gewünschten Verbindung.

Die Infrarot- und magnetischen Kernresonanzspektren dieses Produktes stehen in Einklang mit jenen, welche man mit dem gemäss Beispiel 1 erhaltenen Produkt erhält.

Beispiel 7

Herstellung der in 3-Stellung einen stickstoffhaltigen, heterocyclischen Thiomethylrest aufweisenden 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure

des Hydrochlorids, Betains oder Natriumsalzes davon (syn-Isomer) der Formel I.

Eines der folgenden Herstellungsverfahren A und B wurde angewandt, um zu den in der Tabelle 5 aufgezählten Verbindungen zu gelangen. Die physikalischen Eigenschaften der Verbindungen finden sich in der gleichen Tabelle.

Allgemeines Herstellungsverfahren A

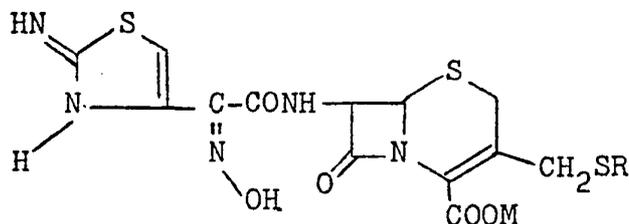
In 40 ml Phosphatpuffer (0,1 Mol, pH 6,4) werden 0,956 g (2mMol) 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomer) zusammen mit 2,2 mMol eines stickstoffhaltigen heterocyclischen Thiols und 0,54 g (6 mMol) Natriumhydrogencarbonat gelöst und die Lösung während 7 bis 8 Stunden bei einer erhöhten Temperatur von 60 bis 65 °C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck auf ungefähr 20 ml eingengt und nötigenfalls nach dem Einstellen des pH-Wertes auf 6,5 mittels 10%igem Natriumhydrogencarbonat oder 10%iger Phosphorsäure das Konzentrat über Polystyrolharz (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.) der Säulenchromatographie unterworfen, wobei man zuerst mittels Wasser, dann mit 5%igem Äthanol und schliesslich mit 10%igem Äthanol entwickelt. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und der Alkohol unter vermindertem Druck abdestilliert. Schliesslich wird der Rückstand lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man die gewünschte Verbindung, nämlich 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acet-

amido]-3-cephem-4-carbonsäure, das Hydrochlorid, Betain oder Natriumsalz davon (syn-Isomer), wobei diese Verbindung in 3-Stellung einen stickstoffhaltigen, heterocyclischen Thiomethylrest aufweisen.

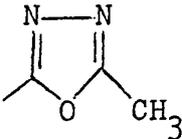
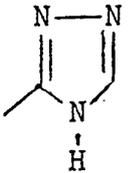
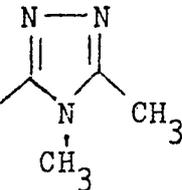
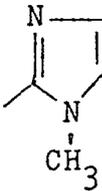
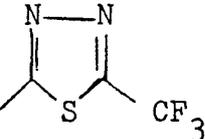
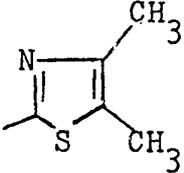
Allgemeines Herstellungsverfahren B

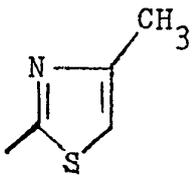
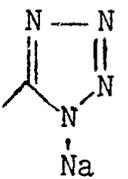
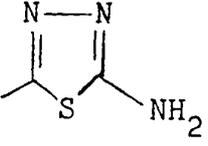
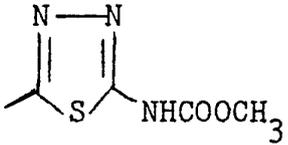
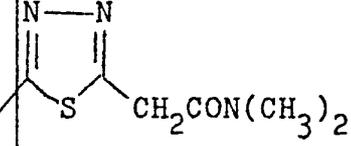
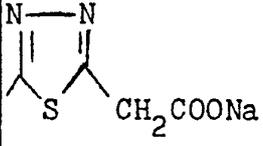
In 20 ml Wasser löst man 1,14 g (2 mMol) 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomer) zusammen mit 2,2 mMol eines stickstoffhaltigen, heterocyclischen Thiols und 0,52 g (6,2 mMol) Natriumhydrogencarbonat, worauf man die Lösung während 50 Minuten bei einer erhöhten Temperatur von 60 °C rührt. Nötigenfalls wird der pH-Wert mittels 10%igem Natriumcarbonat oder 10%iger Phosphorsäure auf 6,5 eingestellt. Die Lösung wird dann über Polystyrolharz (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.) der Säulenchromatographie unterworfen, wobei man mittels Wasser, hierauf mit 5%igem Äthanol und schliesslich mit 10%igem Äthanol entwickelt. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen werden gepoolt und der Alkohol unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man die gewünschte Verbindung, nämlich 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, das Hydrochlorid, Betain oder Natriumsalz (syn-Isomer), wobei diese Verbindungen in 3-Stellung eine stickstoffhaltigen heterocyclische Thiomethylgruppe aufweisen.

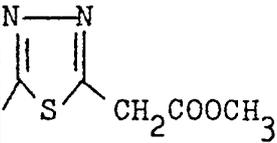
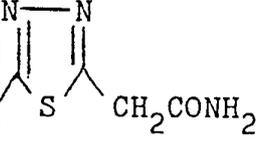
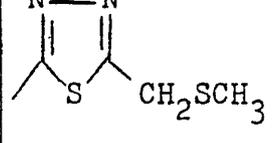
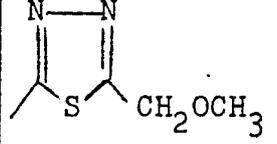
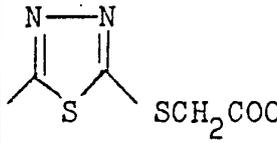
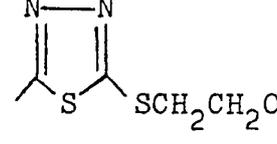
Tabelle 5

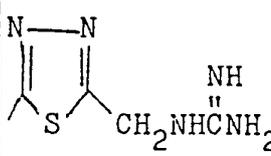
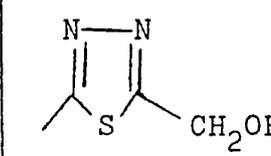
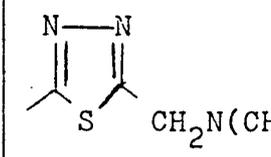
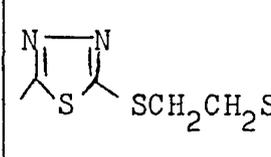
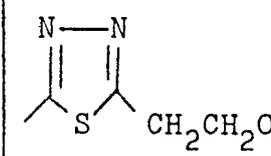
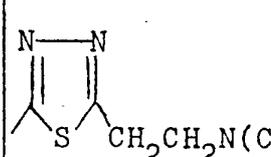


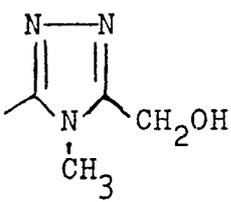
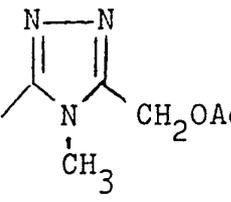
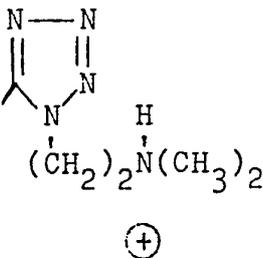
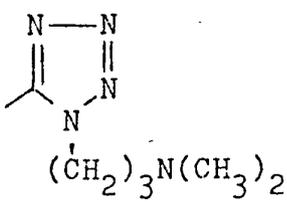
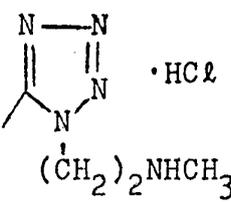
Verbindung No.	R	M	IR β -Lactam (KBr, cm^{-1})	NMR δ ppm	Verfahren
1		Na	1763	(100MHz, D_2O): 3,40 & 3,79 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,10 & 4,52 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,19 (d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,80 (d, $J=5\text{Hz}$, 7-H), 6,99 (s, Thiazolin 5-H)	A B

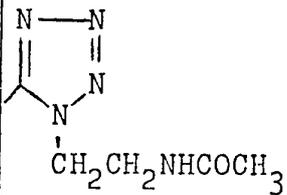
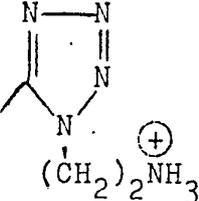
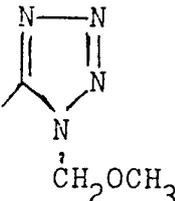
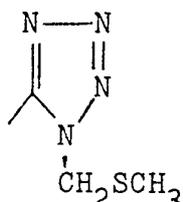
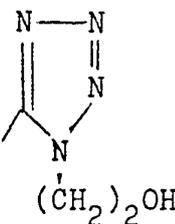
2		Na 1763	(100MHz, D ₂ O): 2,55(s, Oxadiazol-CH ₃), 3,41 & 3,84(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,98 & 4,49(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,21(d, J=5Hz, 6-H), 5,82(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, Thiazolin 5-H)	A B
3		Na 1766	(100MHz, D ₂ O): 3,44 & 3,79(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,04 & 4,25(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,21(d, J=5Hz, 6-H), 5,82(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H), 8,36(s, Triazol 5-H)	A B
4		Na 1763	(100MHz, D ₂ O): 2,51(s, Triazol 3-CH ₃), 3,42 & 3,96(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,68(s, Triazol 4-CH ₃), 3,75 & 4,38(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,23(d, J=4Hz, 6-H), 5,83(d, J=4Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	A B
5		Na 1760	(100MHz, D ₂ O): 3,31 & 3,86(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,64 & 4,32(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 3,78(s, Imidazol 1-CH ₃), 5,22 (d, J=5Hz, 6-H), 5,82 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, Thiazolin 5-H), 7,14 & 7,30(each d, J=1Hz, Imidazol 4- & 5-H)	A B
6		Na 1763	(100MHz, D ₂ O): 3,55 & 3,88(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,31 & 4,67(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,30(d, J=5Hz, 6-H), 5,92(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	A B
7		Na 1760	(100MHz, D ₂ O): 2,34 & 2,76(each s, Thiazol 4- & 5-CH ₃), 3,40 & 3,82(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,90 & 4,49(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,25(d, J=5Hz, 6-H), 5,90(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, Thiazolin 5-H)	A B

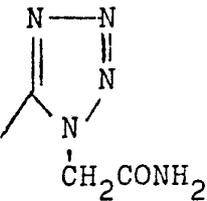
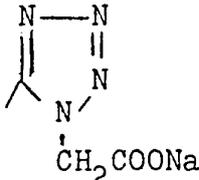
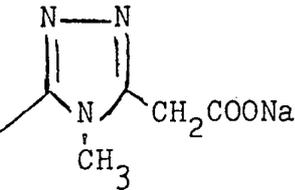
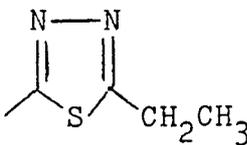
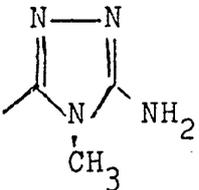
8		H	1760	(100MHz, d ₆ -DMSO): 2,32 (s, Thiazol 4-CH ₃), 3,46 & 3.73(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,11 & 4,49(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,20(d, J=5Hz, 6-H), 5,75(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,23(s, Thiazol 5-H), 6,67(s, Thiazolin 5-H), 7,1(br.s, =NH & Thiazolin NH), 9,38 (d, J=8Hz, CONH)	A B
9		Na	1758	(100MHz, D ₂ O): 3,41 & 3,78(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,99 & 4,32 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,25(d, J=5Hz, 6-H), 5,87(d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, Thiazolin 5-H)	A B
10		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,43 & 3,86(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,90 & 4,48(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,30(d, J=5Hz, 6-H), 5,90(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	A B
11		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,46 & 3,90(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,90(s, OCH ₃), 3,92 & 4,49(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,30(d, J=5Hz, 6-H), 5,90 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	A B
12		Na	1758	(100MHz, D ₂ O): 3,12 & 3,29(jewells, N(CH ₃) ₂), 3,53 & 3,87(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,19 & 4,58(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,33(d, J=5Hz, 6-H), 5,93(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	A B
13		Na	1761	(100MHz, D ₂ O): 3,55 & 3,94(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,16(s, CH ₂ CO), 4,19 & 4,60(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,35(d, J=5Hz, 6-H), 5,94 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	A B

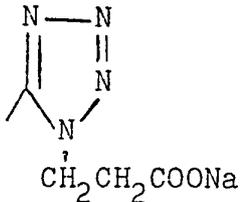
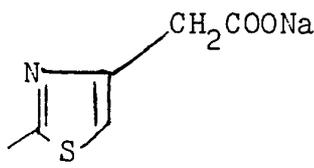
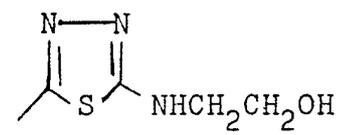
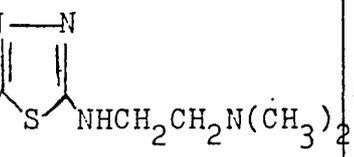
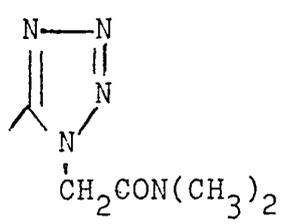
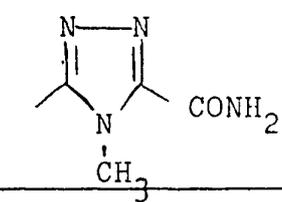
14		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,51 & 3,89(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,91(s, OCH ₃), 4,19 & 4,56(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,31(d, J=5Hz, 6-H), 5,90(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	A B
15		Na	1762	(100MHz, D ₂ O): 3,50 & 3,88(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,19 & 4,55(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,30(d, J=5Hz, 6-H), 5,90(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, Thiazolin 5-H)	A B
16		Na	1762	(100MHz, D ₂ O): 2,24(s, CH ₂ S), 3,52 & 3,87(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,21(s, CH ₂ S), 4,26 & 4,57(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,31(d, J=5Hz, 6-H), 5,93(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	A B
17		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3,36(s, OCH ₃), 3,28 & 3,84(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,98 & 4,36(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 4,76(s, CH ₂ O), 5,07(d, J=5Hz, 6-H), 5,67(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	A B
18		Na	1763	(60MHz, D ₂ O): 3,35 & 3,74(ABq, J=16Hz, 2-CH ₂), 3,97 & 4,38(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,19(d, J=5Hz, 6-H), 5,78(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, Thiazolin 5-H)	A B
19		Na	1765	(60MHz, D ₂ O): 3,4-3,8(m, 2 x CH ₂), 3,95(t, J=6Hz, CH ₂ O), 4,01 & 4,38(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,16(d, J=5Hz, 6-H), 5,77(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	A B

20		H	1765	(100MHz, CF ₃ COOH): 3,79 (s, 2-CH ₂), 4,45 & 4,84 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,14 (d, J=7Hz, CH ₂ NH), 5,36 (d, J=5Hz, 6-H), 5,99 (dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,4-6,9 (br., Guanyl 4 x H), 6,99 (s, Thiazolin 5-H)	B
21		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 3,43 & 3,81 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,07 & 4,56 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,96 (s, CH ₂ O), 5,23 (d, J=5Hz, 6-H), 5,84 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, Thiazolin 5-H)	A B
22		Na	1762	(100MHz, D ₂ O): 2,51 (s, N(CH ₃) ₂), 3,43 & 3,80 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,11 & 4,50 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,21 (s, Thiadiazol -CH ₂ N), 5,21 (d, J=5Hz, 6-H), 5,82 (d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, Thiazolin 5-H)	A B
23		Na	1763	(60MHz, D ₂ O): 3,1-3,8 (m, 6 x H), 4,02 & 4,25 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,14 (d, J=5Hz, 6-H), 5,73 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, Thiazolin 5-H)	A B
24		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 2,93 (t, J=6Hz, Thiadiazol -CH ₂), 3,3-4,0 (m, 4 x H), 4,08 & 4,56 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,23 (d, J=5Hz, 6-H), 5,84 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, Thiazolin 5-H)	A B
25		Na	1768	(100MHz, D ₂ O): 3,02 (s, N(CH ₃) ₂), 3,45 & 3,82 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,67 (br, s, CH ₂ CH ₂), 4,07 & 4,52 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,27 (d, J=5Hz, 6-H), 5,84 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, Thiazolin 5-H)	B

26		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,39 & 3,83(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,74(s, CH ₃), 3,71 & 4,31(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,82(s, CH ₂ O), 5,17(d, J=5Hz, 6-H), 5,79(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	A B
27		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 2,24(s, CH ₃ CO), 3,41 & 3,72(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,76(s, Thiazol -CH ₃), 3,85 & 4,30(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,28(d, J=5Hz, 6-H), 5,36(s, CH ₂ O), 5,83(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	A B
28		⊖	1768	(100MHz, D ₂ O): 3,01(s, N(CH ₃) ₂), 3,47 & 3,79(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,78(t, J=6Hz, CH ₂ NMe ₂), 4,10 & 4,25(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,20(d, J=5Hz, 6-H), 5,76(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	A B
29		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 2,4(m, C-CH ₂ -C), 2,95(s, N(CH ₃) ₂), 3,3(m, CH ₂ NMe ₂), 3,45 & 3,31(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,12 & 4,33(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,42(t, J=7Hz, Tetrazol -CH ₂ -C), 5,20(d, J=5Hz, 6-H), 5,80(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, Thiazolin 5-H)	A B
30		H	1770	(100MHz, D ₂ O): 2,96(s, NCH ₃), 3,62 & 3,95(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,83 & 4,94(jeweils t, J=6Hz, CH ₂ CH ₂), 5,33(d, J=4,5Hz, 6-H), 5,87(d, J=4,5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	B

31		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 2,02(s, CH ₃ CO), 3,51 & 3,83(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,73(t, J=6Hz, CH ₂ NAc), 4,21 & 4,41(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,61(t, J=6Hz, Tetrazol -CH ₂ -C), 5,28(d, J=5Hz, 6-H), 5,35(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, Thiazolin 5-H)	A B
32		⊖	1765	(100MHz, D ₂ O + NaHCO ₃): 3,44 & 3,76 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,46-3,8(m, Tetrazol -C-CH ₂ N), 4,0-5,0(m, 3-CH ₂ & Tetrazol -CH ₂), 5,20(d, J=4,5Hz, 6-H), 5,77(d, J=4,5Hz, 7-H), 6,98(s, Thiazolin 5-H)	B
33		Na	1770	(100MHz, D ₂ O): 3,45(s, OCH ₃), 3,45 & 3,81(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,17 & 4,42(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,21(d, J=4,5Hz, 6-H), 5,77(s, Tetrazol -CH ₂ O), 5,81(d, J=4,5Hz, 7-H), 6,98(s, Thiazolin 5-H)	A B
34		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 2,22(s, SCH ₃), 3,44 & 3,79(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,21 & 4,42(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,22(d, J=5Hz, 6-H), 5,47(s, Tetrazol -CH ₂ S), 5,81(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, Thiazolin 5-H)	A B
35		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,42 & 3,78(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,03(t, J=6Hz, CH ₂ O), 4,12 & 4,36(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,55(t, J=6Hz, Tetrazol -CH ₂ -C), 5,19(d, J=5Hz, 6-H), 5,78(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, Thiazolin 5-H)	A B

36		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 3,51 & 3,85 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,23 & 4,46 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,29 (d, J=5Hz, 6-H), 5,42 (s, Tetrazol -CH ₂ CO), 5,89 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, Thiazolin 5-H)	A B
37		Na	1761	(100MHz, d ₆ -DMSO + D ₂ O): 3,42 & 3,68 (ABq, J=18Hz 2-CH ₂), 4,21 & 4,37 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,70 (s, Tetrazol -CH ₂ CO), 5,07 (d, J=5Hz, 6-H), 5,73 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, Thiazolin 5-H)	A B
38		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,41 & 3,72 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,60 (s, Triazol -CH ₃), 3,78 (s, Triazol -CH ₂ CO ₂), 3,85 & 4,30 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,17 (d, J=5Hz, 6-H), 5,79 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, Thiazolin 5-H)	A B
39		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 1,37 (t, J=7Hz, CH ₃), 3,08 (q, J=7Hz, CH ₂ CH ₃), 3,50 & 3,62 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,03 & 4,34 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,18 (d, J=5Hz, 6-H), 5,80 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, Thiazolin 5-H)	A B
40		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,44 & 3,97 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,57 (s, Triazol -CH ₃), 3,67 & 4,33 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,26 (d, J=5Hz, 6-H), 5,85 (d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, Thiazolin 5-H)	A B

41	 <chem>Cc1nnc(s1)CC(=O)[O-]</chem>	Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 2,88(t, J=7Hz, CH ₂ CO ₂), 3,51 & 3,83(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,14 & 4,38(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,61(t, J=7Hz, Tetrazol -CH ₂ C), 5,23(d, J=5Hz, 6-H), 5,84(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	A B
42	 <chem>Cc1nnc(s1)CC(=O)[O-]</chem>	Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3,43 & 3,84(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,76(s, CH ₂ CO), 3,98 & 4,54(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,24(d, J=5Hz, 6-H), 5,85(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, Thiazolin 5-H), 7,35(s, Thiazol 5-H)	B
43	 <chem>Cc1nnc(s1)NCCO</chem>	Na	1765	(60MHz, D ₂ O): 3,3-4,0(m, 3 x CH ₂), 4,33(ABq, 3-CH ₂), 5,06(d, J=5Hz, 6-H), 5,68(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	B
44	 <chem>Cc1nnc(s1)NCCN(C)C</chem>	Na	1760	(60MHz, D ₂ O): 2,95(s, N(CH ₃) ₂), 3,56(m, 2 x CH ₂), 3,96(m, 2-CH ₂), 4,34(m, 3-CH ₂), 5,13(d, J=5Hz, 6-H), 5,70(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	B
45	 <chem>Cc1nnc(s1)CC(=O)N(C)C</chem>	Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3,03 & 3,21(jewells s, N(CH ₃) ₂), 3,42 & 3,76(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,15 & 4,37(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,21(d, J=5Hz, 6-H), 5,30 & 5,53(each s, Tetrazol -CH ₂), 5,79(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	B
46	 <chem>Cc1nnc(s1)C(=O)N</chem>	Na	1765	(60MHz, D ₂ O): 3,4-4,0(m, 2-CH ₂ , Triazol CH ₃), 5,1-5,25(m, 6-H), 5,7-5,8(m, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)	B

Beispiel 8

Herstellung von Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

10,9 g Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer) werden in 60 ml Dimethylformamid gelöst, worauf man diese Lösung unter Rühren und unter Eiskühlung innerhalb von 10 Minuten mit 4,9 g Jodmethylpivalat versetzt, welches in 5 ml Dimethylformamid gelöst worden ist. Dann wird das Gemisch während weiteren 10 Minuten gerührt und anschliessend mit 700 ml Äthylacetat versetzt. Das erhaltene Gemisch wird dreimal mit jeweils 150 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Die getrocknete Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt, worauf man 400 ml Diäthyläther dem Rückstand zugibt, wodurch man ein pulverförmiges Produkt erhält. Dieses Pulver wird durch Filtrieren gesammelt und unter vermindertem Druck getrocknet, wobei man das oben identifizierte Produkt in einer Ausbeute von 7,802 g erhält.

IR (KBr, cm^{-1}): 1786.

NMR (100 MHz, in d_6 -DMSO, δ): 1,19(s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3,62 und 3,82(ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 3,94(s, Tetrazol- CH_3), 4,18 und 4,45(ABq, $J=14\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,16(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,78 und 5,93(ABq, $J=6\text{Hz}$, OCH_2O -Pivaloyl). Ungefähr 5,8(m, 7-H), 6,67(s, Thiazolin 5-H), 7,10(breites Singulett, $\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-$), 9,42(d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 11,32(breites Singulett, =NOH).

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

Ber.: C 40,64; H 4,22; N 20,31;

Gef.: C 40,72; H 4,20; N 19,46.

Beispiel 9

Herstellung von Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

0,143 g Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer) werden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und die Lösung dann mittels Eis unter Rühren gekühlt. Diese Lösung wird dann tropfenweise mit 0,071 g Jodmethylpivalat, welches in 1 ml Dimethylformamid gelöst worden ist, versetzt. Das erhaltene Gemisch wird während 10 Minuten gerührt, worauf man 5 ml Wasser und 50 ml Äthylacetat hinzugibt. Dann wird das Gemisch kräftig geschüttelt. Die sich abscheidende organische Schicht wird dreimal mit jeweils 10 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die getrocknete Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt, um die Lösungsmittel zu entfernen. Dann wird der Rückstand mit 10 ml Diäthyläther versetzt, wobei man ein pulverförmiges Material erhält, das man durch Filtrieren sammelt und anschliessend trocknet, um zur oben erwähnten Verbindung in einer Ausbeute von 0,07 g zu gelangen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1782.

NMR (100MHz, in d_6 -DMSO, δ): 1,19(s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2,70(s, Thiadiazol 2- CH_3), 3,61 & 3,83(ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,17 & 4,57(ABq, $J=14\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,19(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,80 & 5,95(ABq, $J=6\text{Hz}$, OCH_2O -Pivaloyl), bei ungefähr 5,8(m, 7-H), 6,69(s, Thiazolin 5-H), 9,94(d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 11,41(breites Singulett, =N-OH).

Elementaranalyse für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Ber.: C 40,92; H 4,21; N 15,18;

Gef.: C 41,10; H 4,25; N 15,20.

Bezugsbeispiel 1

Herstellung von 1-Methoxymethyl-1H-tetrazol-5-thiol

Ein Gemisch von 3,2 g Natriumazid, 6 ml Äthanol und 16 ml

Wasser wird unter Rühren und unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und dann tropfenweise mit einer Lösung von 5,2 g Methoxymethyl-isothiocyanat in 2 ml Äthanol versetzt. Dann wird das Gemisch während 45 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Äthanol wird hernach unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Zugabe von 1n-Salzsäure sauer gestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und zur Trockne eingeeengt, worauf der kristalline Rückstand mit n-Hexan verrührt und filtriert wird. Die Kristalle werden aus Toluol umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 1,4 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 80 bis 82 °C.
IR (KBr, cm^{-1}): 1503, 1360, 1080.
NMR (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 3,36(s, CH_3), 5,48(s, CH_2).

15 Elementaranalyse für $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_4\text{OS}$:

Ber.: C 24,66; H 4,14; N 38,35;

Gef.: C 24,71; H 4,06; N 37,24.

Bezugsbeispiel 2

20 In ähnlicher Weise wie im Bezugsbeispiel 1 wird Natriumazid mit einem entsprechenden Isothiocyanat umgesetzt, wobei man beispielsweise zu den folgenden in 1-Stellung substituierten 1H-Tetrazol-5-thiolverbindungen gelangt:

(1) 1-(2-N,N-Dimethylaminoäthyl)-1H-tetrazol-5-thiol Smp. 217–219 °C (umkristallisiert aus wässrigem Äthanol).

25 NMR (60 MHz, D_2O + NaHCO_3 , δ): 3,03(s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,58(t, CH_2), 4,70(t, CH_2).

(2) 1-Methylthiomethyl-1H-tetrazol-5-thiol.

IR (KBr, cm^{-1}): 1495, 1351.

30 NMR (60MHz, d_6 -DMSO, δ): 2,25(s, SCH_3), 5,35(s, CH_2), 10,1(br. s, Tetrazol-NH).

Bezugsbeispiel 3

Herstellung von 1-N,N-Dimethylcarbamoylmethyl-1H-tetrazol-5-thiol

(1) Ein Gemisch von 6,84 g Glycin-N,N-dimethylamid, 9,38 ml Triäthylamin und 150 ml Methylenchlorid wird gerührt und dann zuerst mit 5,09 g Schwefelkohlenstoff und hierauf mit 9,51 g Methyljodid versetzt. Das Gemisch wird anschliessend während 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Dieses Reaktionsgemisch wird mit 200 ml einer 5%igen wässrigen Phosphorsäurelösung kräftig geschüttelt und die organische Schicht entnommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der kristalline Rückstand wird mit n-Hexan gerührt, durch Filtrieren gewonnen und getrocknet. Nach der obigen Arbeitsweise gelangt man zu 12,2 g 2-(N,N-Dimethylcarbamoylmethyl)-dithiocarbaminsäuremethylester.

IR (KBr, cm^{-1}): 1626, 1543.

50 NMR (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 2,62(s, CH_3S), 3,02(s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4,42(d, $J=4\text{Hz}$, CH_2), 8,30(br. s, NH).

(2) Ein Gemisch von 10 g Methyl-2-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-dithiocarbamat, 3,7 g Natriumazid und 50 ml Äthanol wird während 6½ Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann durch Zugabe von 10%iger Salzsäure auf einen pH-Wert von 2,5 eingestellt und anschliessend unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mit 100 ml Methanol extrahiert. Der methanolische Extrakt wird mit Aktivkohle behandelt und zur Trockne eingeeengt, worauf das verbleibende pulvrige Material aus Wasser umkristallisiert wird. Auf diese Weise erhält man 6,7 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 195 bis 198 °C (Zers.)

NMR (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 2,87 & 3,07 (jeweils s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 5,21(s, CH_2CO).

65 Elementaranalyse für $\text{C}_3\text{H}_7\text{N}_5\text{S}$:

Ber.: C 32,07; H 4,85; N 37,41;

Gef.: C 32,11; H 4,90; N 37,74.

Bezugsbeispiel 4

Herstellung von 1-(2-Carboxyäthyl)-1H-tetrazol-5-thiol

(1) In 100 ml Methylenchlorid suspendiert man 10,6 g β -Alanin-benzylester-p-toluolsulfonat, wobei man rührt. Dann versetzt man zuerst mit 6,06 g Triäthylamin und anschliessend mit 2,28 g Schwefelkohlenstoff. Das Gemisch wird während 40 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Hierauf werden 4,26 g Methyljodid hinzugegeben und dann das Gemisch während 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Dieses Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt, wobei man 8,3 g Methyl-2-(2-benzyloxycarbonyläthyl)-dithiocarbamat als öliges Produkt erhält.

IR (rein, cm^{-1}): 3300, 1730.

NMR (60 MHz, CDCl_3 , δ): 2,57(s, CH_3S), 2,76(t, $J=6\text{Hz}$, CH_2CO), 4,03(m, NHCH_2), 5,17(s, Ph-CH_2), 7,25(s, C_6H_5), 7,7(br. s, NH).

(2) Ein Gemisch von 8,3 g Methyl-2-(2-benzyloxycarbonyläthyl)-dithiocarbamat, 1,95 g Natriumazid, 10 ml Äthanol und 40 ml Wasser wird während 1 Stunde bei einer Temperatur von 20 80°C gerührt. Nach dem Kühlen wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Äthylacetat geschüttelt. Die wässrige Schicht wird entnommen, durch Zugabe von 10%iger Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 eingestellt und schliesslich mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Auf diese Weise erhält man 3,84 g 1-(2-Benzyloxycarbonyläthyl)-1H-tetrazol-5-thiol als öliges Produkt.

IR (rein, cm^{-1}): 1725.

NMR (60 MHz, CDCl_3 , δ): 3,09(t, $J=6\text{Hz}$, CH_2CO), 4,54 (t, $J=6\text{Hz}$, Tetrazol- CH_2), 5,15(s, Ph-CH_2), 7,33(s, C_6H_5 -).

(3) Ein Gemisch von 3,84 g 1-(2-Benzyloxycarbonyläthyl)-1H-tetrazol-5-thiol, 30 ml Tetrahydrofuran und 29 ml 1n-Natriumhydroxyd lässt man während 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat gewaschen und die wässrige Schicht durch Zugabe von 10%iger Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 eingestellt. Hierauf wird mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeengt. Auf diese Weise erhält man 1,9 g der obigen Verbindung in pulveriger Form.

IR (Nujol, cm^{-1}): 1708.

NMR (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 2,88(t, $J=7\text{Hz}$, CH_2CO), 4,40(t, $J=7\text{Hz}$, Tetrazol- CH_2) 12,2 (br. s, NH & CO_2H).

Bezugsbeispiel 5

Herstellung von 1-(Carbamoylmethyl)-1H-tetrazol-5-thiol

Die im Bezugsbeispiel 4 beschriebenen Reaktionen (1) und (2) werden wiederholt unter Verwendung von Glycinbenzylester-p-toluolsulfonat anstelle von β -Alaninbenzylester-p-toluolsulfonat. Auf diese Weise erhält man 1-Benzyloxycarbonylmethyl-1H-tetrazol-5-thiol, welches man mit alkoholischem Ammoniak in die gewünschte Verbindung überführt.

Bezugsbeispiel 6

Herstellung von 2-Methoxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-thiol

(1) Eine Lösung von 4,9 g Kaliumhydroxyd in 30 ml Methanol wird unter Eiskühlung gerührt und dann mit 8,56 g Methoxyacetylhydrazid und 5,3 ml Schwefelkohlenstoff versetzt. Das Gemisch wird während 30 Minuten unter Kühlen und hierauf während 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Das Methanol wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Äthanol gelockert, wodurch ein kristallines pulveriges Material erhalten wird. Dieses pulverige Material wird durch Filtrieren gewonnen und getrocknet. Auf diese Weise erhält man 10,5 g Kalium-3-(methoxyacetyl)-dithiocarbazinat.

(2) 10,5 g Kalium-4-(methoxyacetyl)-dithiocarbazinat wer-

den in 40 ml mit Eis gekühlter konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Diese Lösung wird unter Eiskühlung während 10 Minuten gerührt. Dann wird sie auf 150 g Eis gegossen und gerührt, wobei sich Kristalle ausscheiden. Die Kristalle werden durch 5 Filtrieren gesammelt, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise erhält man 4,8 g der gewünschten Verbindung.

NMR (60 MHz, CDCl_3 , δ): 3,46(s, CH_3), 4,60(s, CH_2), 12,33(br. s, Thiadiazol-NH).

10 Elementaranalyse für $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}_2$:
Ber.: C 29,62; H 3,73; N 17,27;
Gef.: C 29,43; H 3,98; N 17,34.

15 Bezugsbeispiel 7

Herstellung von 3-Hydroxymethyl-4-methyl-1,2,4-triazol-5-thiol

Ein Gemisch von 9 g Glycolsäurehydrazid, 7,3 g Methylisothiocyanat, 50 ml Methanol und 50 ml Äthanol wird während 5 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach der Zugabe von 2,3 g metallischen Natriums wird das Gemisch während 24 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand in 150 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von Phosphorsäure auf einen pH-Wert von 2,5 eingestellt. Die entstandenen Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt und aus Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 5,2 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 199 bis 201°C .

NMR (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 3,54(s, CH_3), 4,56(s, CH_2O).

30 Elementaranalyse für $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:
Ber.: C 33,08; H 4,86; N 28,94;
Gef.: C 32,99; H 4,90; N 28,65.

35 Bezugsbeispiel 8

Herstellung von 3-Carbamoyl-4-methyl-1,2,4-triazol-5-thiol

In 100 ml Äthanol löst man 5,3 g 4-Methylthiosemicarbazid zusammen mit 5,9 g Äthyloxaminat und 1,6 g metallisches Natrium, worauf man die Lösung während 48 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Kühlen wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Phosphorsäure sauer gestellt. Die entstandenen Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt und aus Wasser umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 2,0 g der gewünschten Verbindung.

45 NMR (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 3,67(s, CH_3), 7,90 & 8,13(jedes s, CONH_2), 3,30(s, SH), 12,5(s, Triazol-NH).

Bezugsbeispiel 9

Die funktionellen Gruppen der gemäss obigen Bezugsbeispielen erhaltenen stickstoffhaltigen, heterocyclischen Thiole werden jeweils in an sich bekannter Weise einer chemischen Umwandlungsreaktion unterworfen, um die folgenden stickstoffhaltigen, heterocyclischen Thiole zu erhalten.

(1) 1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-thiol

55 1-N,N-Dimethylcarbamoylmethyl-1H-tetrazol-5-thiol wird mit einer Natriumhydroxydlösung hydrolysiert.

Smp. $156-160^\circ\text{C}$ (Zers.).

IR (KBr, cm^{-1}): 1713.

60 NMR (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 5,03(s, CH_2CO), 12,09(br. s, NH & $-\text{COOH}$).

(2) 1-(2-Hydroxyäthyl)-1H-tetrazol-5-thiol

1-Benzyloxycarbonylmethyl-1H-tetrazol-5-thiol wird mit einer Mischung von Lithium-aluminium-hydrid und Tetrahydrofuran reduziert.

Smp. $137-139^\circ\text{C}$.

65 NMR (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 3,8(m, CH_2O), 4,2(m, Tetrazol- CH_2 -).

(3) 2-(2-N,N-Dimethylaminoäthyl)-1,3,4-thiadiazol-5-thiol

2-(N,N-Dimethylcarbamoylmethyl)-1,3,4-thiadiazol-5-thiol wird mit einem Gemisch von Borhydrid und Tetrahydrofuran reduziert.

NMR (60 MHz, D₂O, δ): 2,47(s, N(CH₃)₂), 3,0–3,3(A₂B₂-System m, CH₂CH₂).

Bezugsbeispiel 10

Herstellung von 7-(4-Brom-3-oxobutyrylamino)-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carbonsäure

Eine Lösung von 1,34 g (0,013 Mol) Diketen in 10 ml Methylenchlorid wird auf –30 °C gekühlt, worauf man tropfenweise eine Lösung von 3,14 g (0,014 Mol) Brom in 10 ml Methylenchlorid zugibt. Getrennt werden 3,6 g (0,01 Mol) 7-Amino-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carbonsäure und 2,8 ml (0,02 Mol) Triäthylamin in 50 ml Methylenchlorid gelöst und auf –20 °C gekühlt. Das obige Reaktionsgemisch wird dann tropfenweise innerhalb von 10 Minuten dieser Mischlösung zugegeben, worauf man die Kühlvorrichtung entfernt. Nachdem sich das Gemisch auf Zimmertemperatur erwärmt hat, wird während 30 Minuten gerührt. Das Methylenchlorid wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand kräftig mit 30 ml einer 10%igen Phosphorsäurelösung, 100 ml Wasser, 20 ml Tetrahydrofuran und 52 ml Äthylacetat geschüttelt. Die organische Schicht wird isoliert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wird hierauf mit 200 ml Äther versetzt und die Gefäßwandungen werden angerieben, wobei man 4,5 g pulveriges Material, welches aus der oben erwähnten Verbindung besteht, erhält.

IR (KBr, cm⁻¹): 3370, 1782, 1736, 1672, 1648, 1539.

NMR (100 MHz, d₆-DMSO, δ): 3,24(br. s, 2-CH₂), 3,63(s, CH₂CO), 4,89(s, BrCH₂-), 4,77 & 5,05(ABq, J=14Hz, 3-CH₂), 5,04(d, J=5Hz, 6-H), 5,17(s, -CH-), 5,08(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 7,3–7,5(m, C₆H₅-), 9,02(d, J=8Hz, CONH).

Bezugsbeispiel 11

Herstellung von 7-(4-Chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer)

Unter Rühren eines Gemisches von 22,4 g (57,4 mM) 7-(4-chlor-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure und 200 ml Essigsäure unter Eiskühlung versetzt man tropfenweise innerhalb von 15 Minuten mit einer Lösung von 5,5 g (79,7 mM) Natriumnitrit in 20 ml Wasser. Das Eisbad wird dann entfernt und das Gemisch nach dem Erreichen der Zimmertemperatur während 3½ Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 600 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung versetzt und das Gemisch viermal mit jeweils 250 ml Portionen Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Auf diese Weise erhält man 14,31 g Kristalle der gewünschten Verbindung.

IR (KBr, cm⁻¹): 1790.

NMR (100 MHz, d₆-DMSO, δ): 2,05(2, CH₃CO), 3,43 & 3,66(ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 4,70 & 5,02(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 4,80(s, ClCH₂), 5,15(d, J=5Hz, 6-H), 5,79(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 9,28(d, J=8Hz, CONH), 13,17(s, =N-OH).

Elementaranalyse für C₁₄H₁₄ClN₃O₈S · H₂O:

Ber.: C 38,41; H 3,68; N 9,60;

Gef.: C 38,53; H 3,31; N 9,32.

Bezugsbeispiel 12

Herstellung von

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomer)

⁵ In 50 ml Dimethylacetamid löst man 10,4 g (24,9 mMol)

7-(4-Chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer) zusammen mit

IR (KBr, cm⁻¹): 1781.

NMR (100 MHz, d₆-DMSO, δ): 2,04(s, CH₃CO), 3,45 & 3,68 (ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 4,72 & 5,02(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,19(d, J=5Hz, 6-H), 5,79(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,88(s, Thiazolin 5-H), 8,8(br. s, H₂N⁺ & Thiazolin NH), 9,64(d, J=8Hz, CONH), 12,41(br. s, =N-OH).

¹⁵ Bezugsbeispiel 13

Herstellung von 7-(4-Chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer)

²⁰ Unter Rühren einer Lösung von 0,47 g (1 mMol) 7-(4-Chlor-3-oxobutyrylamino)-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carbonsäure in 2 ml Essigsäure unter Eiskühlung wird eine Lösung von 0,1 g (1,5 mMol) Natriumnitrit in 0,2 ml Wasser tropfenweise innerhalb von 1 Stunde zugegeben. Dann wird das Gemisch während 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt.

²⁵ Die Essigsäure wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand dann mit 50 ml Äthylacetat und 30 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird gründlich geschüttelt und die organische Schicht entnommen, mit der wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel

³⁰ wird hierauf verdampft und der Rückstand mit 30 ml Äther und 30 ml Petroläther versetzt und die Gefäßwandung gerührt. Auf diese Weise erhält man 0,29 g der gewünschten Verbindung in Form eines Pulvers.

IR (KBr, cm⁻¹): 1780, 1741, 1715(sh.), 1675(sh.), 1640(sh.),

³⁵ 1540. NMR (100 MHz, d₆-DMSO, δ): 3,24(br. s, 2-CH₂), 4,77 & 5,07(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,04(d, J=5Hz, 6-H), 5,18(s, -CH-), 5,79(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 7,3–7,5(m, C₆H₅-), 9,26(d, J=8Hz, -CONH-), 13,10(s, =N-OH).

Bezugsbeispiel 14

Herstellung von 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomer)

⁴⁵ In 2 ml Dimethylacetamid löst man 0,24 g (0,5 mMol)

7-(4-Chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer) zusammen mit

⁵⁰ 0,042 g (0,55 mMol) Thioharnstoff, worauf man diese Lösung während 2 Stunden bei Zimmertemperatur rührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 60 ml Äthylacetat versetzt. Hieruf wird gerührt. Anschliessend wird das erhaltene pulverförmige Material durch Filtrieren gesammelt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise erhält man 0,26 g der gewünschten Verbindung in Form eines Pulvers.

IR (KBr, cm⁻¹): 1776, 1741, 1672, 1631, 1536.

NMR (100 MHz, d₆-DMSO, δ): 3,26(br. s, 2-CH₂), 4,78 & 5,08(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,08(d, J=5Hz, 6-H), 5,18(s, -CH-), 5,78(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,86(s, Thiazolin 5-H), 7,3–7,5(m, C₆H₅-), 9,61(d, J=8Hz, CONH).