CH 630 923 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 501/20

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

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11) **630 923**

(21) Gesuchsnummer: 4684/81

(62) Teilgesuch von: 7799/77

(22) Anmeldungsdatum: 24.06.1977

(30) Priorität(en): 08.09.1976 JP 51-108101

(24) Patent erteilt: 15.07.1982

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.07.1982

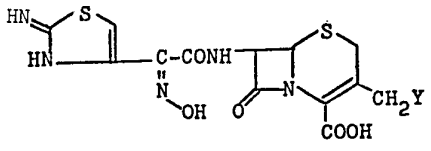
(73) Inhaber:
Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka (JP)

(72) Erfinder:
Mitsuo Numata, Takatsuki/Osaka (JP)
Isao Minamida, Nishikyo-ku/Kyoto (JP)
Susumu Tsushima, Suita/Osaka (JP)

(74) Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

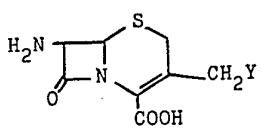
(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Cephalosporinderivaten.

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



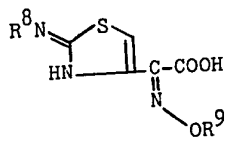
(I)

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



(IV)

oder eines Salzes oder Esters davon mit einem Acylierungsmittel, das sich von einer syn-isomeren Carbonsäure der Formel:



(V)

ableitet, Abspaltung allenfalls vorhandener Schutzgruppen R^8 und/oder R^9 und gegebenenfalls Veresterung des Reaktionsproduktes.

In den Formeln stehen

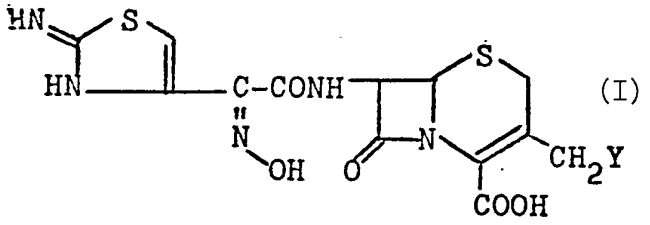
Y für Wasserstoff, Hydroxyl, Acyloxy, Carbamoyl, eine quaternäre Ammoniumgruppe oder eine stickstoffhaltige, heterocyclische Thiogruppe

R_8 und R_9 jeweils für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe.

Die neuen Verbindungen der Formel I haben antimikrobielle Wirkung.

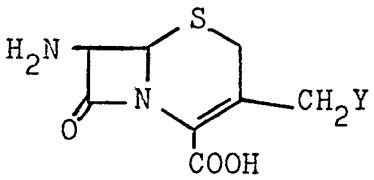
PATENTANSPRÜCHE

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



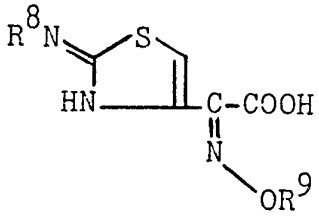
(I)

worin Y das Wasserstoffatom, die Hydroxylgruppe, eine Acyloxygruppe, die Carbamoyloxygruppe, eine quaternäre Ammoniumgruppe oder eine stickstoffhaltige, heterocyclische Thiogruppe bedeutet, und von pharmazeutisch zulässigen Salzen und Ester davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



(IV)

worin Y die obige Bedeutung hat, oder ein Salz oder einen Ester davon mit einem Acylierungsmittel umsetzt, das sich von einer syn-isomeren Carbonsäure der folgenden Formel ableitet:



(V)

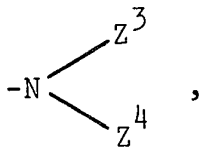
worin R^8 und R^9 jeweils Wasserstoffatome oder Schutzgruppen bedeuten, und allenfalls vorhandene Schutzgruppen R^8 und/oder R^9 abspaltet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Y das Wasserstoffatom, die Hydroxylgruppe, den Acetoxyrest, die Carbamoyloxygruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Pyridiniumgruppe oder 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 der Substituent in der Pyridiniumgruppe eine Carbamoyl-, Carboxyl-, Sulfo-, Alkyl- oder Alkoxygruppe ist.

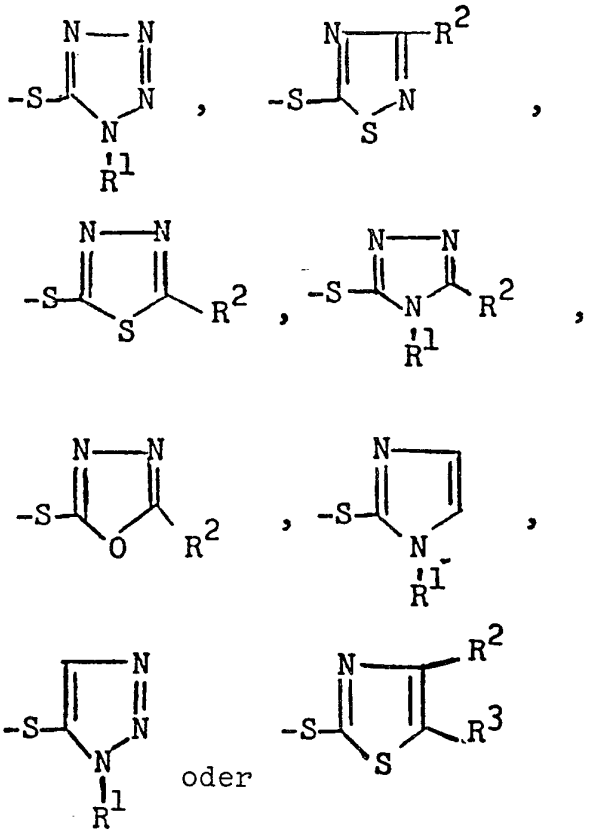
4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die durch Y wiedergegebene 5- oder 6gliedrige, heterocyclische Thiogruppe eine Gruppe der Formel -S-Het ist, worin Het substituiertes oder unsubstituiertes Pyridyl, N-Oxopyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, N-Oxopyridazinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl,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

5. Verfahren nach Anspruch 4, 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-Z^1, worin X eine Alkylengruppe und Z^1 die Hydroxylgruppe, die Mercaptogruppe, die Aminogruppe, eine Mono- oder Dialkylaminogruppe, eine Guanylgruppe, eine Carboxylgruppe, die Sulfogruppe, die Carbamoylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe, eine Mono- oder Dialkylcarbamoylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Alkylthiogruppe, einen Alkylsulfonylgruppe oder eine Alkylcarbonylgruppe bedeuten, ein Rest der Formel -S-Z^2, worin Z^2 einen Alkylrest oder einen Rest der Formel -X-Z^1 bedeutet, oder aber ein Rest der Formel:

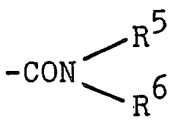


worin Z^3 und Z^4 jeweils einen Alkylrest, den Rest -X-Z^1, eine Alkoxycarbonylgruppe, eine Alkylcarbonylgruppe, eine Carbamoylgruppe oder eine Mono- oder Dialkylcarbamoylgruppe bedeuten, ist.

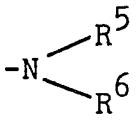
6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die durch Y wiedergegebene 5- oder 6gliedrige, heterocyclische Thiogruppe einen Rest der folgenden Formeln bedeutet:



worin R^1 das Wasserstoffatom oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_nP$ bedeutet, worin n eine ganze Zahl von 1 bis 3 und P Wasserstoff, Hydroxyl, Alkoxy, Alkylthio, Sulfo, einen Rest der Formel -COOR^4, worin R^4 Wasserstoff oder einen Alkylrest bedeutet, einen Rest der Formel:



worin jedes der Symbole R^5 und R^6 das Wasserstoffatom oder einen Alkylrest bedeutet, oder einen Rest der Formel:



bedeutet, 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, einen Rest der Formel $-NHCOOR^7$, worin R^7 einen Alkylrest bedeutet, einen Rest der Formel $-S-(CH_2)_nQ$, 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 Formel $-(CH_2)_nP$, worin jedes der Symbole n und P die vorgenannte Bedeutung hat, darstellt.

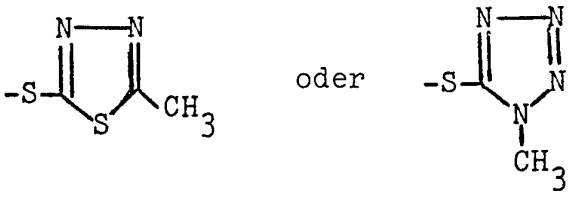
7. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Y Acetoxy, Carbamoyloxy, in 1-Stellung substituiertes 1H-Tetrazol-5-ylthio, in 2-Stellung substituiertes 1,3,4-Thiadiazol-5-ylthio, in 3- und 4-Stellung disubstituiertes 1,2,4-Triazol-5-ylthio oder in 4-Stellung substituiertes Thiazol-2-ylthio bedeutet, wobei die Substituenten Methyl, Carboxymethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyäthyl, Carbamoylmethyl oder 2-N,N-Dimethylaminoäthyl sindund die beiden in 3- und 4-Stellung der 1,2,4-Triazol-5-ylthiogruppe vorhandenen Substituenten gleich oder verschieden sein können.

8. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Y Acetoxy, Carbamoyloxy, 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, Hydroyäthyl, 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.

9. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Ester ein Alkoxymethylester, ein Alkoxyäthylester, ein Alkylthiomethylester, ein Alkylcarbonyloxymethylester oder ein Alkoxycarbonyloxyalkylester ist.

10. 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.

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



bedeutet.

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

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

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

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

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),

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),

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-

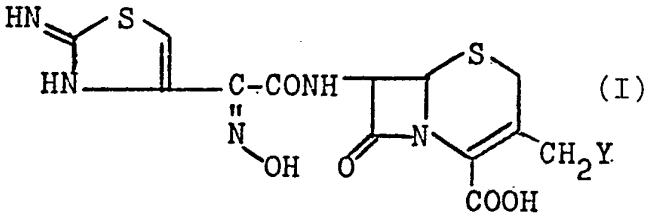
carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-pivaloyloxymethylester (syn-Isomer) und

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-1-äthoxycarbonyloxy)-äthylester (syn-Isomer), sowie deren pharmazeutisch zulässige Salze.

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

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von neuen antimikrobiellen Mitteln, welche wertvoll sind für die Behandlung von Erkrankungen bei Mensch und Tier, einschliesslich Geflügel, wobei diese neuen Mittel 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)-Hydroxyimino-acetamidderivate der Formel:



(I)

worin Y das Wasserstoffatom, die Hydroylgruppe, eine Acyloxygruppe, die Carbamoyloxygruppe, eine quaternäre Ammoniumgruppe oder eine stickstoffhaltige, heterocyclische Thiogruppe bedeutet, und deren pharmazeutisch zulässigen Salze und Ester hergestellt.

Zur Zeit sind verschiedene Arten von halbsynthetischen Cephalosporinen, welche breite antibakterielle Spektren besitzen, auf dem Markte erhältlich. Diese Verbindungen sind für die Behandlung von verschiedenen infektiösen 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.

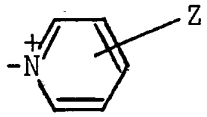
Unter diesen Umständen wurde nun eine grosse Zahl von neuen Cephalosporinderivaten entwickelt, deren pharmazeutische Eigenschaften geprüft wurden. Dabei wurde festgestellt, dass sich die obigen Cephalosporinderivate der Formel I, deren Salze und Ester synthetisieren lassen, und dass diese Verbindung 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 praktisch ausreichende Wirkung gegen grampositive Bakterien, einschliesslich Staphylococcus aureus, sondern wirkt auch gegen ein breites Spektrum von gramnegativen Bakterien, einschliesslich Escherichia coli, Klebsielle pneumoniae, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morganii, Proteus rettgeri, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae und Serratia marcescens. Diese hervorragenden Eigenschaften sind besonders beachtenswert gegenüber den Mutanten der vorgenannten Bakterien, welche β-Lactamase (Ciephalosporinase) fördern.

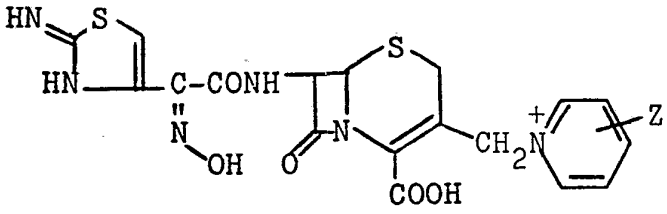
In der Formel I ist das Symbol Y das Wasserstoffatom, die Hydroxylgruppe, eine Acyloxygruppe, die Carbamoyloxygruppe, eine quaternäre Ammoniumgruppe oder eine stickstoffhaltige, heterocyclische Thiogruppe.

Die Acyloxygruppe ist vorzugweise eine Gruppe der Formel -OT, worin T beispielsweise eine aliphatische oder aromatische Carbonylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, z. B. Acetyl, Propionyl, Benzoyl usw., oder reaktive Acylgruppen, wie z.B. jene, welche in der deutschen Offenlegungsschrift (OLS) 2 607 064 und 2 619 243 geoffenbart sind, sein kann. Solche reaktionsfähige Acylgruppen umfassen u. a. 3-Oxobutyryl-, Mandelyl-, 3-Carboxypropionyl-, 2-Carboxybenzoyl-, 2-(N-Carbäthoxycarbamoyl)-benzoyl-, 2-(N-Carbäthoxysulfamoyl)-benzoyl- und 2-Carboxy-3- oder -6-nitrobenzoylgruppen. Wenngleich solche reaktionsfähige Acylgruppen die antimikrobielle Wirksamkeit nicht so stark beeinflussen, wie dies die Acetylgruppe tut, sind sie trotzdem stark reaktionsfähig mit Wasser, einem Amin, welches der quaternären Ammoniumgruppe entspricht, oder einem stickstoffhaltigen, heterocylischen Thiol, wie dies weiter unten beschrieben wird.

Die quaternäre Ammoniumverbindung kann substituiertes oder unsubstituiertes Pyridinium der folgenden allgemeinen Formel sein:



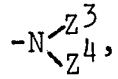
worin Z das Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, die Carbamoylgruppe, die Carboxylgruppe, die Sulfogruppe oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Methoxy, ist, dies unter Einschluss von Pyridinium, von durch Carbamoyl substituiertem Pyridinium, wie z. B. 3-Carbamoylpyridinium, 4-Carbamoylpyridinium usw., von durch die Sulfogruppe substituiertem Pyridinium, z. B. 4-Sulfopyridnium usw., von alkyliertem Pyridinium, z. B. 3-Methylpyridinium oder 4-Methylpyridinium, von Carboxypyridinium, z. B. 3-Carboxypyridinium oder 4-Carboxypyridinium usw. Quaternäres Ammonium kann Chinolinium, Picolinium, Lutidinium usw. sein. Eine bevorzugte Klasse von quaternärem Ammonium ist ein Pyridinium, welches in der 4-Stellung des Pyridiniumringes durch eine Carbamoylgruppe substituiert ist. Besitzen die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen eine quaternäre Ammoniumgruppe, so kann es sich um eine Betainstruktur beispielsweise folgender Formel handeln:



worin Z die obige Bedeutung hat.

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

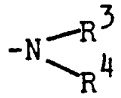
trägt. Als solche heterocyclische Gruppen kann man beispielsweise 6gliedrige, heterocyclische Gruppen mit einem Stickstoffatom allein, z. B. Pyridyl oder N-Oxopyridyl, 6gliedrige heterocyclische Gruppen mit 2 Stickstoffatomen, z. B. Pyrimidyl, Pyridazinyl, N-Oxopyridazinyl, 5gliedrige, heterocyclische 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-Oxadiazol, 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 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, usw., oder ein Halogenalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Trifluormethyl, oder ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlentoffatomen, z. B. Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy oder Butoxy usw., oder ein Halogenatom, z. B. Chlor Brom usw., oder die Hydroxylgruppe, die Mercaptogruppe, eine Aminogruppe, eine Carboxylgruppe, eine Carbamoylgruppe, oder ein Rest der folgenden Formel -X-Z^1, worin X eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Z^1 die Hydroxylgruppe, die Mercaptogruppe, die Aminogruppe, eine Mono- oer Dialkylaminogruppe, deren Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, wie z. B. Dimethylamino oder Monoäthylamino usw., eine Guanylgruppe, eine Carboxylgruppe, die Sulfogruppe, die Carbamoylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe, 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-Z^2, worin Z^2 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder den oben definierten Rest der Formel -X-Z^1 bedeutet, oder aber ein Rest der folgenden Formel



worin jedes der Symbole Z^3 und Z^4 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen den oben erwähnten Rest -X-Z^1, eine Alkoxycarbonylgruppe, 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.

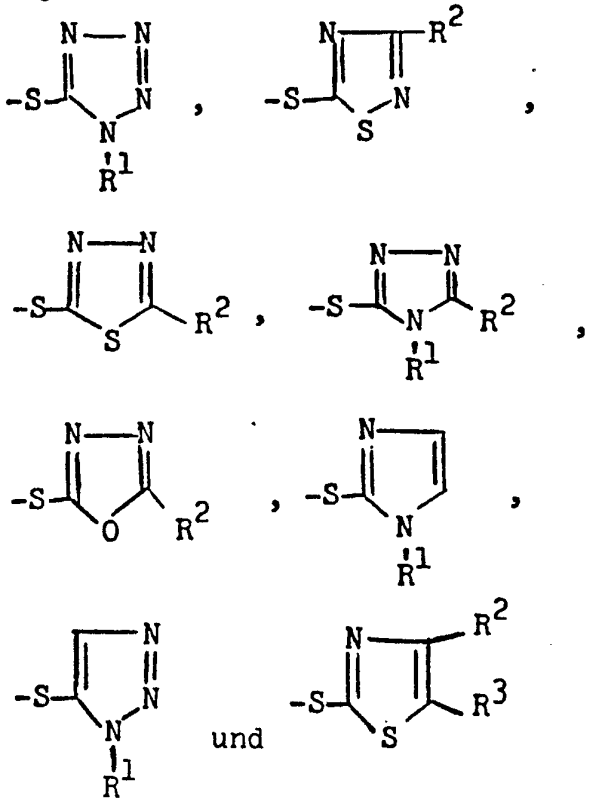
Somit umfasst der Substituent der Formel -X-Z^1 an der heterocyclischen Gruppe (Het) Carboxymethyl, Carbamoylmethyl, Mono- oder Dialkyl(C_{1-4})-carbamoylmethyl, z. B. N,N-Dimethylcarbamoylmethyl, Hydroxyalkyl-(C_{1-4}), z. B. Hydroxymethyl, 2-Hydroxyäthyl, Alkyl(C_{1-4})-carbonyloxyalkyl(C_{1-4}), z. B. Acetoxymethyl, 2-Acetoxyäthyl, Alkoxy(C_{1-4})-carbonylmethyl, z. B. Methoxycarbonylmethyl, Methylthiomethyl, Methylsulfonylmethyl, Aminoäthyl, Mono- oder Dialkyl(C_{1-4})-aminoalkyl(C_{1-4}), z. B. N,N-Dimethylaminomethyl, N-Methyl-aminoäthyl, N,N-Dimethylaminoäthyl, Guanylmethyl, Guanyläthyl, usw. Der Substituent der Formel -S-Z^2 an der heterocyclischen Gruppe (Het) umfasst Methylthio, 2-Hydroxyäthylthio, 2-Acetoxyäthylthio, Carboxymethylthio, Alkoxy(C_{1-4})-carbonylmethylthio, z. B. Methoxycarbonylmethylthio, Carbamoylmethylthio, N,N-Dimethylcarbamoylthio, Acetylmethylthio, 2-Sulfoäthylthio, usw.

Der Substituent der Formel

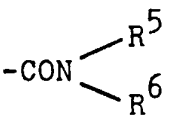


an der heterocylischen Gruppe (Het) umfasst Mono- oder Dialkyl(C_{1-4})-amino, z.B. Methylamino, Sulfoalkyl(C_{1-4}-amino, z.B. 2-Sulfoäthylamino, Hydroxyalkyl(C_{1-4}-amino, z.B. 2-Hydroxyäthylamino, Mono- oder Dialkyl(C_{1-4})-aminoalkyl-(C_{1-4}-amino, z.B. 2-Dimethylaminoäthylamino, Alkyl(C_{1-4}carbonylamino, z.B. Acethylamino, 2-Dimethylaminocetylamino, Alkoxy(C_{1-4})-carbonylamino, z.B. Methoxycarbonylamino usw.

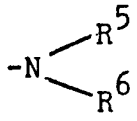
Die wichtige Klasse von durch Y wiedergegebenen, stickstoffhaltigen, heterocylischen Thiogruppen wird insbesondere durch folgende Formeln veranschaulicht:



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-($_{1-4}$)-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:

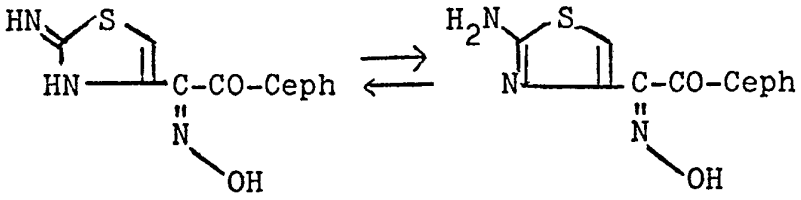


bedeuten, worin jedes der Symbole R^5 und R^6 die oben erwähnte Bedeutung hat, und jedes der Symbole R^2 und R^3 das Wasserstoffatom, die Aminogruppe, die Carbamoylgruppe, einen Rest der folgenden Formel -NHCOOR^7, worin R^7 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, einen Rest der folgenden Formel $-S-(CH_2)_nQ$, 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 $-(CH_2)_nP$, 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.

Der Substituent Y ist vorzugsweise das Wasserstoffatom, die Acetoxygruppe, die Carbamoyloxygruppe oder die oben erwähnte wichtige Klasse von stickstoffhaltigen, heterocyclischen Thiogruppen.

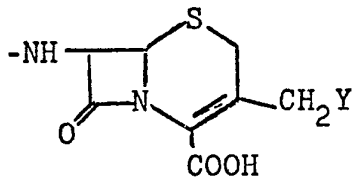
Die bevorzugteste Klasse für den Substituenten Y ist Acetoxy, Carbamoyloxy, in 3-Stellung substituiertes 1,2,4-Thiadiazol-5-ylthio, in 2-Stellung substituiertes 1,3,4-Oxadiazol-5-ylthio, in 1-Stellung substituiertes Imidazol-2-ylthio, in 1-Stellung substituiertes 1H-Tetrazol-5-ylthio, in 2-Stellung substituiertes 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 nicht toxischen 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})-methylester, einem Alkoxy(C_{1-4})-äthylester, einem Alkyl(C_{1-4})-thiomethylester, einem Alkyl(C_{1-4})-carbonyloxymethylester oder einem Alkoxy(C_{1-4})-carbonyloxyalkyl(C_{1-4})-ester, z. B. Alkoxy(C_{1-4})-carbonyloxymethyl usw. besteht. Noch konkreter umfassen solche Ester die Methoxyäthylester, Äthoxymethylester, Isopropoxymethylester, α-Methoxyäthylester, α-Äthoxyäthylester, Äthylthiomethylester, Isopropylthiomethylester, Pivaloyloxymethylester, α-Acetoxybutylester und 1-(Äthoxycarbonyloxy)-äthylester usw.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können auch in Form von tautomeren Formen gemäss nachstehender Formeln vorliegen:



(Thiazolinform) (Thiazolform)

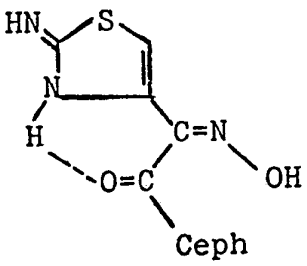
[worin Ceph den Rest



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 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 Cephalosporinarzneimitteln der Fall ist, und zwar in Form von Pulvern oder von Lösungen, Suspensionen, Salben oder anderen Dosierungsformen, welche mit physiologisch zulässigen Trägermitteln oder Füllstoffen versehen sind. Solche Arzneimittelträger umfassen Wasser, physiologische Kochsalzlösungen zu Injektionszwekken 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 von 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 täglichen Dosierungsmengen von ungefähr 1 bis 20 mg/kg Körpergewicht im Falle von erwachsenen Menschen in 3 oder 4 täglichen Dosierungen verabreicht:

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

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

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-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-hydroxyimino-acetmido]-3-[1-(3-N,N-dimethylaminopropyl)-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

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

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

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

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);

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-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-hydroxyimino-acetamido]-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-hydroxyimino-acetamido]-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-hydroxyimino-acetamido]-3-[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-hydroxymino-acetamido]-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-hydroxyimino-acetamido]-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-hydroxyimino-acetamido]-3-(1,2,3-triazol-4-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

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);

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-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-hydroxyimino-acetamido]-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-hydroxyimino-acetamido]-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-hydroxyimino-acetamido]-3-(4-carboxymethylthiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer);

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

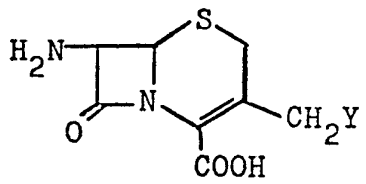
Aufgrund ihrer antibakteriellen Eigenschaften können die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen als infektionshemmende Mittel oder als desinfizierende Mittel für die Beseitigung von Bakterien, einschliesslich der oben erwähnten oder nachstehend erwähnten Bakterien, aus chirurgischen Instrumenten oder Spitalräumen verwendet werden.

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

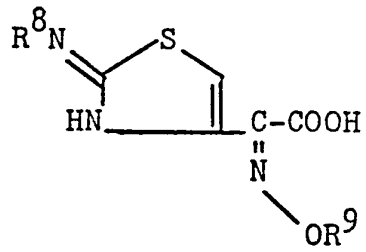
Verbindungen der Formel I sowie die pharmazeutisch zulässigen Salze oder Ester davon werden erfindungsgemäss

dadurch erhalten, dass man eine Verbindung der Formel:



[IV]

worin Y die obige Bedeutung hat, ein Salz oder einen Ester davon mit einem Acylierungsmittel umsetzt, welches sich von einer syn-isomeren Carbonsäure der folgenden Formel ableitet:



[V]

worin R^8 das Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe und R^9 das Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeuten, und allenfalls vorhandene Schutzgruppen R^8 und/oder R^9 abspaltet.

Die Salze von Verbindungen der Formel IV umfassen Säureadditionssalze, z. B. Chlorhydrate, Schwefelsäuresalze, Salpetersäuresalze usw., an der basischen Funktion der Verbindungen der Formel IV, während die Basenadditionssalze, z. B. die Natrium-, Kalium-, Pyridin-, Triäthylaminsalze, an der sauren Funktion der Verbindungen der Formel IV gebildet werden. Die Ester der Verbindungen der Formel IV sind solche, welche den oben erwähnten Estern der Verbindungen der Formel I entsprechen. Die Schutzgruppe R^8 ist vorzugsweise eine leicht abspaltbare Schutzgruppe, welche auf dem Gebiete der Peptidchemie bestens bekannt ist. Solche Schutzgruppen R^8 umfassen die Formylgruppe, eine Alkyl(C_{1-4})-carbonylgruppe, z. B. Acetyl, Propionyl usw., eine substituierte Alkyl(C_{1-4})-carbonylgruppe, z. B. Chloracetyl usw., eine Alkoxy(C_{1-4})-carbonylgruppe, z. B. tert.-Butoxycarbonyl usw., eine Alkoxy(C_{1-4})-alkyl(C_{1-4})-carbonylgruppe, z. B. Methoxyacetyl, Methoxypropionyl usw., eine substituierte Alkoxy-(C_{1-4})-carbonylgruppe, z. B. Trichloräthoxycarbonyl usw., eine Aralkyl(C_{7-10})-oxycarbonylgruppe, z. B. Benzyloxycarbonyl usw., oder eine substituierte Aralkyl(C_{7-10})-oxycarbonylgruppe, z. B. p-Nitrobenzyloxycarbonyl usw., oder ein Proton.

Die Schutzgruppe R^9 ist mit Vorteil ebenfalls eine leicht abspaltare Schutzgruppe bekannter Art, welche sich leicht unter milden Bedingungen beseitigen lässt. Beispiele solcher Schutzgruppen sind Acylgruppen, wie z. B. Formyl, Acetyl, Chloracetyl, Trifluoracetyl, Methoxyacetyl, Phenoxyacetyl, Benzoyl, Benzoylformyl, p-Nitrobenzoyl, Äthoxycarbonyl, β,β,β-Trichloräthoxycarbonyl, β,β,β-Tribromäthoxycarbonyl, p-Nitrophenoxycarbonyl und substituiertes Alkyl, z. B. Tetrahydrothiofuranyl, Methoxy, Methoxytetrahydropyranyl usw., Tetrahydropyranyl und 2-Methoxyäthoxymethyl, sowie Silylgruppen, wie Trimethylsilyl, Dimethyl-tert.-butylsilyl usw.

Bei diesem Verfahren werden die Verbindungen der Formel V entweder als freie Carbonsäuren der Formel V, als Salz davon oder in Form eines reaktionsfähigen Derivates als Acylierungsmittel für die Acylierung der Aminogruppe in der 7-Stellung einer Verbindung der Formel IV oder einem Salz oder Ester davon verwendet. Somit wird die freie Säure der Formel V, ein Alkali- oder Erdalkalimetallsalz der freien Säure der Formel V, z. B. das Natrium-, Kalium- oder Calciumsalz, ein organisches Aminsalz der freien Säure der Formel V, z. B. das Trimethylamin- oder Pyridinsalz, oder ein reaktionsfähiges Derivat davon, z. B. ein entsprechendes Säurehalogenid, wie Säurechlorid oder Säurebromid, Säureanhydrid, Mischsäureanhydrid, reaktionsfähiges Amid, reaktionsfähiger Ester oder dergleichen, der vorgenannten Reaktion unterworfen. Als Beispiele solcher 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 V als freie Säure oder in Form eines Salzes verwendet, so wird man zweckmässig ein geeignetes Kondensationsmittel verwenden. Als Beispiele solcher Kondensationsmittel kommen N,N′-disubstituierte Carbodiimide, wie z. B. N,N′-Dicyclohexyl-carbodiimid, Azolide, z. B. N,N′-Carbonylimidazol und N,N′-Thionyldiimidazol; Dehydratisierungsmittel, z. B. N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin, Phosphoroxychlorid und Alkoxyacetylen; 2-Halogenpyridiniumsalze, z. B. 2-Chlorpyridiniummethyljodid, 2-Fluorpyridiniumäthyljodid usw., in Frage. Verwendet man ein solches Kondensationsmittel, so wird angenommen, dass die Reaktion über ein reaktionsfähiges Derivat der Carbonsäure der Formel V, gekuppelt mit dem Kondensationsmittel, verläuft.

Diese Umsetzung zwischen einer Verbindung der Formel IV, einem Salz oder einem Ester davon und dem Acylierungsmittel verläuft an und für sich unter den bekannten Bedingungen ohne Schwierigkeiten. So kann man beispielsweise die Umsetzung unter analogen Bedingungen durchführen, wie sie in der deutschen Offenlegungsschrift Nr. P 2 461 478 geoffenbart sind. Die Reaktion wird gewöhnlich in einem geeigneten, inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele solcher Lösungsmittel sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Methylenchlorid usw., Äther, wie Tetrahydrofuran, Dioxan usw., Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Aceton, Wasser und Mischungen solcher Lösungsmittel. Die Menge eines solchen Acylierungsmittels liegt normalerweise im Bereiche von ungefähr 1 bis 5 und vorzugsweise von 1 bis 2 Moläquivalenten, bezogen auf die Verbindung der Formel IV oder einem Salz oder Ester davon. Diese Umsetzung wird im allgemeinen bei einer Temperatur im Bereiche von −50 °C bis +40 °C durchgeführt. Die Reaktionsdauer liegt im Bereiche von 1 bis 10 Stunden und vorzugsweise im Bereiche von 1 bis 3 Stunden. Nach erfolgter Acylierung werden allenfalls vorhandene Schutzgruppen R^8 und/oder R^9 entfernt. Das Entfernen der Schutzgruppen R^8 und/oder R^9 kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden, z. B. gemäss der Methode, welche in der japanischen Offenlegungsschrift Nr. 52083/1975 und «Pure and Applied Chemistry», 7, 335 (1963), geoffenbart worden ist. Man kann aber auch andere analoge Massnahmen ergreifen.

So kann man beisielsweise den tert.-Butoxycarbonylrest, welcher durch R^8 wiedergegeben wird, durch Behandeln mit einer wässrigen Lösung einer Säure, z. B. Salzsäure oder Schwefelsäure usw., und den Monochloracetylrest, welcher durch R^8 wiedergegeben ist, durch Behandeln mit Thioharnstoff entfernen. Formyl- und Trifluoracetylgruppen, welche durch R^9 wiedergegeben sind, lassen sich durch Behandeln mit Kaliumhydrogencarbonat in wässrigem Methanol und Tetrahydropyranyl, welches durch R^9 wiedergegeben wird, durch Behandeln mit verdünnter Salzsäure entfernen. Die Entfernung der Schutzgruppe erfolgt in an sich bekannter Weise.

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:

$$HO\text{-}R^{10} \qquad [VI]$$

worin R^{10} einen Esterrest darstellt, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat davon umsetzt. Die Art des Salzes einer Verbindung der Formel I umfasst jene der Verbindungen der Formel II und die Art der reaktionsfähigen Derivate einer Verbindung der Formel I ist die gleiche wie jene einer Verbindung der Formel V. Das reaktionsfähige Derivat einer Verbindung der Formel VI umfasst die Verbindungen der folgenden Formel:

$$Hal\text{-}R^{10} \qquad [VI']$$

worin Hal Halogen und $R^{10'}$ einen Alkoxy(C_{1-4})methyl-, Alkoxy(C_{1-4})-äthyl-, Alkyl(C_{1-4})-thiomethyl-, Alkyl-(C_{1-4})-carbonyloxymethyl- oder Alkoxy(C_{1-4})-carbonyloxyalkyl(C_{1-4})-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, Chlormethylacetat, 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 beispielswseise 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, Dimethylsulfoxyd, Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Aceton, Methyläthylketon oder flüssigem Schwefelsäureanhydrid durchgeführt werden. Vorzugsweise wird man in diesem Falle Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril und flüssiges Schwefelsäureanhydrid anwenden.

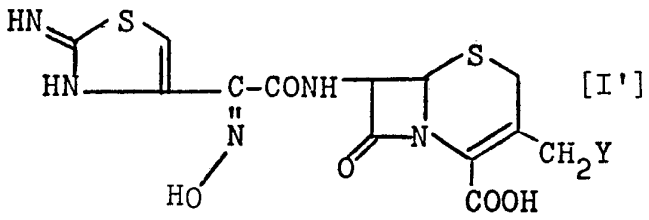
Die Menge an Base liegt gewöhnlich bei 1 Moläquivalent, bezogen auf die Ausgangsverbindung der Formel I oder einem Salz davon.

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 den zu den Verbindungen der Formel I führenden Umsetzungen werden die gewünschten Verbindungen in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert. Die erfindungsgemässen 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:

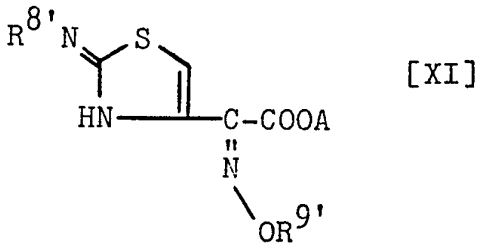


[I']

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.

Sofern eine syn-isomere Ausgangsverbindung der Formel V in Verbindung mit einer entsprechenden anti-isomeren Verbindung zur Anwendung gelangt, so enthält das Reaktionsgemisch die Verbindungen I und I', d. h. eine Mischung von syn- und anti-isomeren Verbindungen. Dies trifft auch dann zu, wenn ein Salz oder ein Ester einer Verbindung der Formel V 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 Auskristallisierenlassen usw., trennen bzw. isolieren.

Die Verbindungen der Formel V oder deren Salze können in an sich bekanner Weise hergestellt werden. So kann man eine Verbindung der Formel V oder ein Salz davon dadurch herstellen, dass man eine syn-isomere Verbindung der folgenden Formel:



[XI]

worin $R^{8'}$ das Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe, $R^{9'}$ das Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe und A einen Esterrest darstellen, oder ein Salz davon einer Entesterungsreaktion unterzieht. Der Esterrest A ist beispielsweise ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl usw., oder ein durch Phenyl substituierter Alkylrest, z. B. der Benzhydrylrest usw.

Die Entesterungsreaktion kann in an sich bekannter Weise erfolgen, beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, saure Abspaltung usw. Gemäss einer bevorzugten Entesterungsreaktionsmethode bringt man eine Verbindung der Formel XI oder ein Salz davon mit einem Trifluoressigsäure und Anisol enthaltenden Gemisch in Berührung. Die Menge sowohl an Trifluoressigsäure als auch an Anisol sollte ein Überschuss in Bezug auf jene der Verbindung der Formel XI oder einem Salz davon sein. Die Reaktion erfolgt bei einer Temperatur zwischen −20 °C und 30 °C und ist gewöhnlich nach 5 Stunden beendet. Gewünschtenfalls kann man eine Verbindung der Formel XI in Verbindung mit dem entsprechenden anti-Isomer

oder einem Salz davon verwenden. Nach erfolgter Umsetzung wird die gewünschte Verbindung der Formel V oder ein Salz davon in an sich bekannter Weise, z. B. durch Einengen, Auskristallisierenlassen, Chromatographie usw. isoliert oder gereinigt. Man kann aber das eine Verbindung der Formel V oder ein Salz davon enthaltende Reaktionsgemisch auch ohne weitere Reinigung oder Isolierung für die nächste Reaktionsstufe verwenden. Die oben erwähnten, reaktionsfähigen Derivate einer Verbindung der Formel V können in an sich bekannter Weise aus einer Verbindung der Formel V oder einem Salz davon gewonnen werden.

Die Verbindungen der Formel XI oder deren Salze können in an sich bekannter Weise oder nach Methoden, wie sie in den folgenden Beispielen beschrieben werden, 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

Die nachstehenden Tabellen geben die minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) einiger typischer 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]; Cephaloridine [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 Verbindungen der Formel I und einiger Cephaloridine auf infizierte Mäuse finden sich gleichfalls in den folgenden Tabellen.

(a) Minimale Hemmkonzentrationen (Tabelle 1 und 2)
Methode: Agar-Reihenverdünnungstest
Medium: TSA
Inokulum: 10^7/ml

Tabelle 1

	grampositive Bakterien		gramnegative Bakterien						
Testverbindung	Staphylococcus aureus 209P	Staphylococcus aureus 1840	Escherichia coli NIHJ JC-2	Escherichia coli 0-111	Escherichia coli T-7	Klebsiella pneumoniae DT	Klebsiella pneumoniae GN-3835	Serratia marcescens IFO 12648	Serratia marcescens 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	0,39	0,024	≤0,012	0,39	≤0,012	0,05	6,25	1,56
Nr. 52	0,39	0,78	0,05	≤0,012	0,78	0,024	0,10	0,78	0,39
Nr. 56	0,39	0,78	0,10	0,024	1,56	0,05	0,20	3,13	0,78
Nr. 55	0,78	0,78	0,024	≤0,012	0,39	0,024	0,05	0,78	0,78
Nr. 53	0,78	0,78	0,10	0,05	0,78	0,05	0,20	12,5	1,56
Nr. 54	0,39	0,78	0,39	0,20	6,25	0,20	0,78	6,25	0,78
Nr. 57	0,39	0,39	0,39	0,20	25	0,20	1,56	1,56	0,78
Nr. 60	0,78	0,78	0,05	0,024	0,39	0,024	0,05	12,5	1,56

Tabelle 2

	gramnegative Bakterien								
Testverbindung	Proteus vulgaris IFO 3988	Proteus vulgaris GN4413	Proteus mirabilis GN4359	Proteus morganii IFO3168	Proteus rettgeri TN338	Proteus rettgeri GN4733	Enterobacter cloacae TN1282	Citrobacter freundii GN99	Citrobacter 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	12,5	0,05	0,20	≤0,012	0,024	6,25	0,05	0,10
Nr. 52	0,05	6,25	0,10	0,024	≤0,012	0,05	1,56	0,05	0,10
Nr. 56	0,10	6,25	0,20	0,05	≤0,012	0,10	6,25	0,10	0,20
Nr. 55	0,05	3,13	0,10	0,024	≤0,012	0,10	1,56	0,05	0,05
Nr. 53	0,10	50	0,10	0,20	≤0,012	0,20	25	0,39	0,78
Nr. 54	0,10	1,56	0,39	0,20	0,024	0,39	6,25	0,39	0,78
Nr. 57	0,39	3,13	0,39	0,39	0,05	0,20	12,5	0,20	0,78
Nr. 60	0,10	50	0,05	0,39	≤0,012	0,024	12,5	0,05	0,10

(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 Infiszierung: 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.	0,033
Nr. 52	s.c.	0,028
Cephaloridine	s.c.	2,60

Tabelle 4

Testverbindung	Verabreichungsart	ED_{50}, mg/kg
Nr. 55	s.c.	0,016
Nr. 56	s.c.	0,035
Cephaloridine	s.c.	1,81

In der Spalte «Testverbindung» der Tabellen 1 bis 4 entsprechen die Nummern den Verbindungsnummern in Beispiel 5.

Beispiel 1

a) Herstellung von 7-[2-(2-Chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer)

In 70 ml Methylenchlorid werden 2,14 g 2-Acetoxyimino-2-(2-chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-essigsäure (syn-Isomer) suspeniert und diese Suspension mit 1,70 g N,N-Dimethylanilin versetzt. Unter Rühren des Gemisches bei Zimmertemperatur versetzt man in kleinen Portionen mit 1,47 g Phosphorpentachlorid. Das Gemisch wird während 1 Stunde gerührt. Das Methylenchlorid wird hierauf unter vermindertem Druck abdestilliert, worauf man 21 ml N,N-Dimethylacetamid hinzugibt. Nach der Zugabe von 0,847 g N,N-Dimethylanilin gibt man 1,90 g 7-Aminocephalosporansäure hinzu. Das Gemisch wird während 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Äther scheidet sich ein sirupöses Produkt aus. Der Äther wird durch Dekantieren abgetrennt und der Rückstand durch Zugabe von Wasser und Äthylacetat gelöst. Die Äthylacetatschicht wird mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und mit einer 1%igen wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die wässrige alkalische Schicht wird mittels Phosphorsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wird mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Äther versetzt. Beim Reiben der Gefässwandungen erhält man ein pulverförmiges Material. Dieses pulvrige Material wird durch Filtrieren gewonnen und getrocknet. Auf diese Weise erhält man 1,770 g 7-[2-(2-Chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer).

IR (cm^{-1}, KBr): 1784.

NMR (100 MHz, d_6-DMSO, δ): 2,06(s, CH_2OCOCH_3), 2,22(s, =N-$OCOCH_3$), 3,49 & 3,71 (ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,39(s, $ClCH_2$), 4,72 & 5,03 (ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 5,23(d, J=5Hz, 6-H), 5,89(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 7,76(s, Thiazolin 5-H), 9,93 (d, J=8Hz, CONH), 12,96 (breites Singulett, Thiazolin 3-H).

b) Herstellung von 7-[2-(2-Amidinothioacetylimino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomer)

In 4 ml N,N-Dimethylacetamid löst man 1,120 g 7-[2-(2-Chlor-Chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer), worauf man unter Rühren bei Zimmertemperatur 0,152 g Thioharnstoff hinzugibt. Das Gemisch wird während 3½ Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, worauf man mit Äther versetzt. Dabei scheidet sich ein öliges Produkt aus. Der Äther wird durch Dekantieren entfernt und der Rückstand mit Äthylacetat versetzt. Dann werden die Gefässwandungen gerieben. Die dabei anfallenden wässrigen Bestandteile werden durch Filtrieren gewonnen, mit Äthylacetat gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise erhält man 1,395 g der gewünschten Verbindung. Dieses Produkt enthält eine kleine Menge an Äthylacetat und N,N-Dimethylacetamid.

IR (KBr, cm^{-1}): 1779.

NMR (100 MHz, d_6-DMSO, δ): 2,06(s, CH_2OCOCH_3), 2,22 (s, =N-$OCOCH_3$), 3,49 & 3,73(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,41 (s, SCH_2CO), 4,72 & 5,03 (ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 5,23 (d, J=5Hz, 6-H), 5,88(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 7,76(s, Thiazolin 5-H), 9,37(breites Singulett, H_2N-C=HN · HCl), 9,94(d, J=8Hz,CONH), 13,00(breites Singulett, Thiazolin 3-H7.

C) Herstellung von Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat

Einem Gemisch von 10 ml Wasser und 10 ml Tetrahydrofuran gibt man 0,350 g 7-[2-(2-Amidinothioacetylimino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomer) und hierauf 139 mg Natriumhydrogencarbonat hinzu. Das Gemisch wird während 25 Stunden bei Zimmertemperatur und hierauf während 6 Stunden bei 40 °C gerührt. Das Tetrahydrofuran wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand über Polystyrolharz (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.) unter Verwendung von Wasser als Entwicklungsmittel der Säulenchromatographie unterworfen. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man 0,116 g der gewünschten Verbindung.

IR (KBr, cm^{-1}): 1765.

NMR (100 MHz, d_6-DMSO, δ): 2,02(s, CH_3CO), 3,21 & 3,51(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,82 & 5,04(ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 5,04(d, J=5Hz, 6-H), 5,66 (dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,64(s, Thiazolin 5-H), 7,11(br.s, HN= & Thiazolin NH), 9,35(d, J=8Hz, CONH), 12,0(br. =N-OH).

NMR (100MHz,D_2O,α): 2,14(s,CH_3CO), 3,39 & 3,71 (ABq, J=18Hz, 2-CH), 4,74 & 4,94(ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 5,25(d, J=5Hz, 6-H), 5,86 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H).

Elementaranalyse für $C_{15}H_{14}N_5O_7S_2Na \cdot 2H_2O$:

ber. C 36,07 H 3,63 N 14,02
gef. C 35,78 H 3,57 N 14,13

Beispiel 2

Herstellung von Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

In einem Gemisch von 10 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Wasser löst man 0,300 g 7-[2-(2-Chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure, worauf man 0,136 g Natriumhydrogencarbonat und 0,053 g Thioharnstoff hinzugibt. Das Gemisch wird dann während 24,5 Stunden bei Zimmertemperatur und hierauf wäh-

rend 6½ Stunden bei 40 °C gerührt. Das Tetrahydrofuran wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand über Polystyrolharz (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.) der Säulenchromatographie unterworfen, wobei man Wasser zur Entwicklung benötigt. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man 0,09 g der gewünschten Verbindung. Durch Infrarot- und magnetische Kernresonanzspektren sowie durch Elementaranalyse und Dünnschichtchromatographie kann man feststellen, dass dieses Produkt vollständig mit jenem übereinstimmt, welches gemäss Beispiel 1 erhalten wird.

Beispiel 3

Herstellung von Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

In 20 ml Wasser werden 0,525 g 7-[2-(2-Amidinothioacetylimino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomer) suspendiert, worauf man 0,252 g Natriumhydrogencarbonat hinzugibt. Das Gemisch wird während 15 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch als solches über Polystyrolharz (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.) der Säulenchromatographie unterworfen, worauf man die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen sammelt und lyophilisiert.

Auf diese Weise erhält man 0,121 g Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer).

Die soeben genannte Verbindung ist vollständig identisch mit dem nach Beispiel 1 erhaltenen Produkt, wie dies durch Infrarot- und magnetische Kernresonanzspektren, durch Elementaranalyse und durch Dünnschichtchromatographie festgestellt werden kann.

Beispiel 4 (Teilverfahren)

Herstellung von 7-[2-(2-Chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer)

In einem Gemisch von 10 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Wasser löst man 0,350 g 7-[2-(2-Chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer), worauf man 0,105 g Natriumhydrogencarbonat hinzugibt. Das Gemisch wird während 13,5 Stunden bei Zimmertemperatur, anschliessend während 20,5 Stunden bei 40 °C und schliesslich während 10 Stunden bei 50 °C gerührt. Das Tetrahydrofuran wird hierauf unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Äthylacetat gewaschen. Die wässrige alkalische Schicht wird auf einen pH-Wert von 2 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wird entnommen, mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Hierauf wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei man einen pulvrigen Rückstand erhält. Durch Zugabe von Äther kann man dieses pulvrige Material mittels Filtrieren sammeln und trocknen. Auf diese Weise erhält man 0,114 g der gewünschten Verbindung.

IR (KBr, cm^{-1}): 1780.

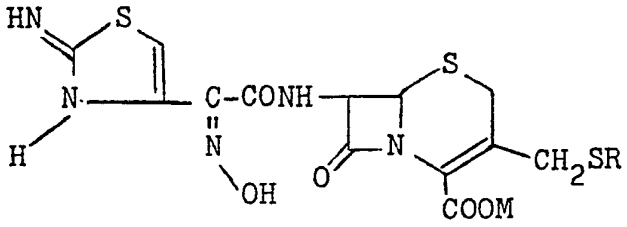
NMR (100 MHz, d_6-DMSO, δ): 2,05(s, CH_3), 3,43 & 3,66 (ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,38 (s, $ClCH_2$), 4,70 & 5,02 (ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 5,17 (d, J=5Hz, 6-H), 5,85(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 7,37(s, Thiazolin 5-H), 9,48(d, J=8Hz, CONH), 11,58(br. s, =N-OH), 12,7 (br., Thiazolin 3-H).

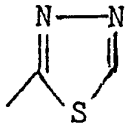
Beispiel 5

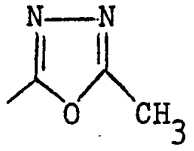
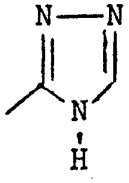
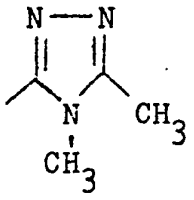
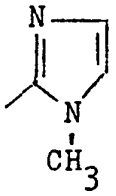
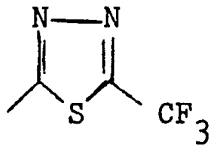
Herstellung der in 3-Stellung einen stickstoffhaltigen, heterocyclischen Thiomethylrest aufweisenden 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure des Hydrochlorids, Betains oder Natriumsalzes davon (syn-Isomer) der Formel I.

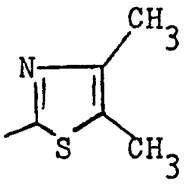
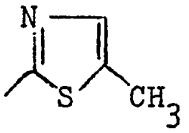
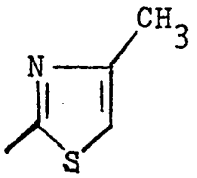
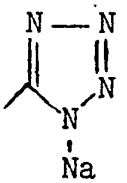
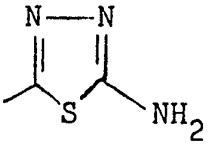
Eines oder mehrere der Verfahren der obigen Beispiele wurden angewandt, um zu den in der Tabelle 5 aufgezählten Verbindungen zu gelangen. Die physikalischen Eigenschaften der Verbindungen finden sich in der gleichen Tabelle.

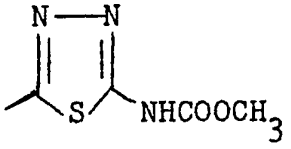
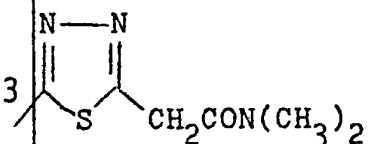
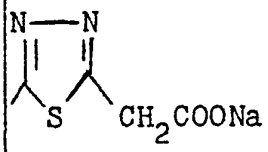
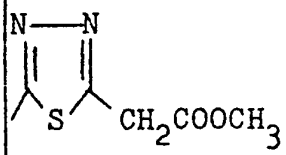
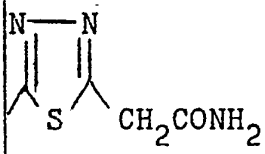
Tabelle 5

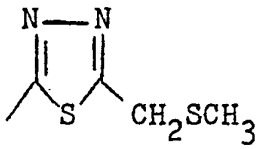
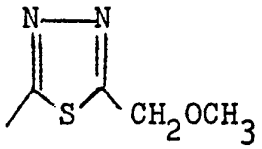
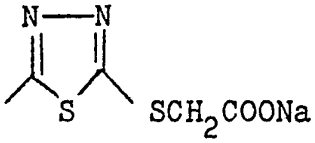
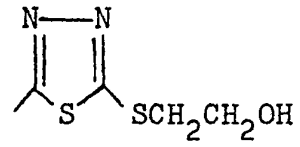
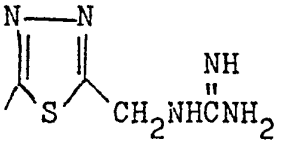


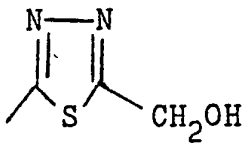
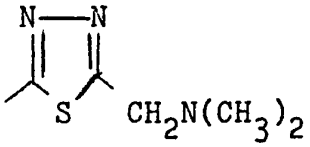
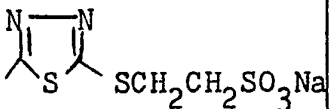
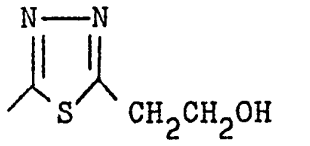
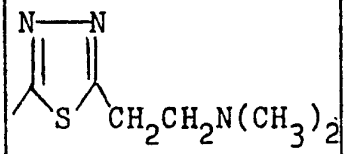
Verbindung No.	R	M	IR β-Lactam (KBr, cm-1)	NMR δppm
1		Na	1763	(100MHz, D_2O): 3,40 & 3,79(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,10 & 4,52 (ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 5,19(d, J=5Hz, 6-H), 5,80(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)

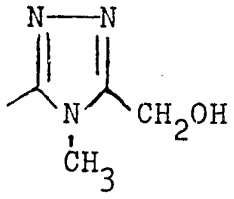
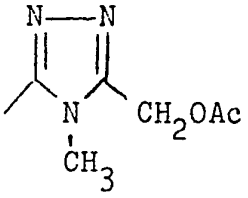
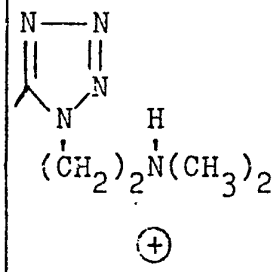
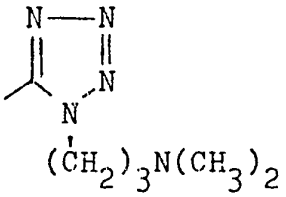
2		Na	1763	(100MHz,D_2O):2,55(s, Oxadiazol—CH_3),3,41 & 3,84(ABq,J=18Hz,2-CH_2), 3,98 & 4,49(ABq,J=13Hz, 3-CH_2),5,21(d,J=5Hz, 6-H),5,82(d,J=5Hz,7-H), 6,98(s,Thiazolin 5-H)
3		Na	1766	(100MHz,D_2O):3,44 & 3,79(ABq,J=18Hz,2-CH_2), 4,04 & 4,25(ABq,J=13Hz, 3-CH_2), 5,21(d,J=5Hz, 6-H), 5,82(d,J=5Hz,7-H), 6,99(s,Thiazolin 5-H), 8,36(s,Triazol 5-H)
4		Na	1763	(100MHz,D_2O):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)
5		Na	1760	(100MHz,D_2O): 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)
6		Na	1763	(100MHz,D2O): 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)

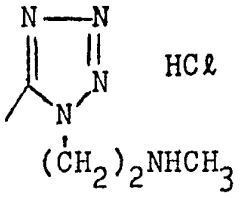
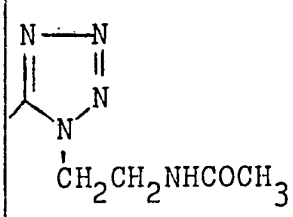
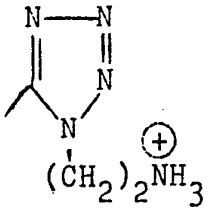
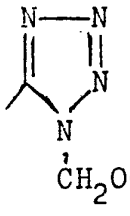
7		Na	1760	(100MHz,D_2O): 2,34 & 2,76(each s, Thiazol 4- & 5-CH_3), 3,40 & 3,82(ABq,J=18Hz,2-CH_2), 3,90 & 4,49(ABq,J=13Hz, 3-CH_2),5,25(d,J=5Hz, 6-H),5,90(d,J=5Hz,7-H), 6,98(s,Thiazolin 5-H)
8		Na	1760	(100MHz,D_2O):2,55(s, Thiazol 5-CH_3),3,41 & 3,87(ABq,J=18Hz,2-CH_2), 3,91 & 4,59(ABq,J=14Hz, 3-CH_2),5,26(d,J=5Hz, 6-H),5,88(d,J=5Hz,7-H), 6,98(s,Thiazolin 5-H), 7,51(s,Thiazol 4-H)
9		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)
10		Na	1758	(100MHz,D_2O):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)
11		Na	1760	(100MHz,D_2O): 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)

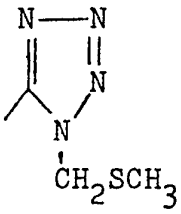
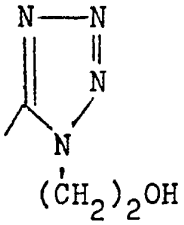
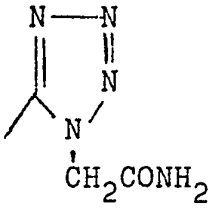
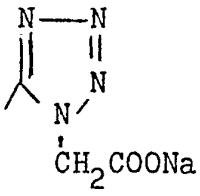
12		Na	1760	(100MHz,D_2O): 3,46 & 3,90(ABq,J=18Hx,2-CH_2), 3,90(s,OCH_3), 3,92 & 4,49(ABq,J=13Hz,3-CH_2), 5,30(d,J=5Hz,6-H),5,90 (d,J=5Hz,7-H),6,99(s, Thiazolin 5-H)
13		Na	1758	(100MHz,D_2O):3,12 & 3,29(jeweils, $N(CH_3)_2$), 3,53 & 3,87(ABq,J=18Hz, 2-CH_2),4,19 & 4,58(ABq, J=14Hz,3-CH_2), 5,33(d, J=5Hz,6-H),5,93(d,J=5Hz 7-H), 6,99(s,Thiazolin 5-H)
14		Na	1761	(100MHz,D_2O):3,55 & 3,94(ABq,J=18Hz,2-CH_2), 4,16(s,CH_2CO), 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)
15		Na	1760	(100MHz,D_2O): 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)
16		Na	1762	(100MHz,D_2O): 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)

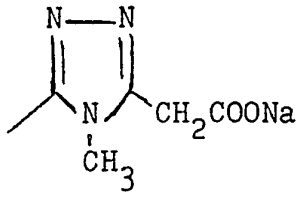
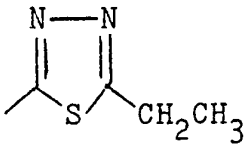
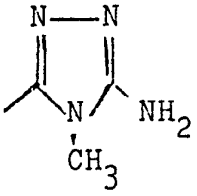
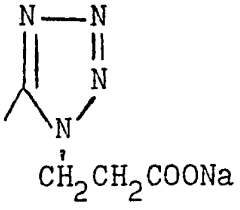
17		Na	1762	(100MHz,D_2O): 2,24(s, CH_3S), 3,52 & 3,87(ABq, J=18Hz,2-CH_2), 4,21(s, CH_2S), 4,26 & 4,57(ABq, J=14Hz,3-CH_2), 5,31(d, J=5Hz,6-H), 5,93(d,J= 5Hz,7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)
18		Na	1763	(100MHz,D_2O): 3,36(s, OCH_3), 3,28 & 3,84(ABq, J=18Hz,2-CH_2), 3,98 & 4,36(ABq,J=14Hz,3-CH_2), 4,76(s,CH_2O), 5,07(d, J=5Hz, 6-H), 5,67(d, J=5Hz,7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)
19		Na	1763	(60MHz,D_2O): 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)
20		Na	1765	(60MHz,D_2O):3,4-3,8(m, 2 x CH_2), 3,95(t,J=6Hz, CH_2O), 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)
21		H	1765	(100MHz,CF_3COOH): 3,79 (s,2-CH_2), 4,45 & 4,84 (ABq,J=14Hz,3-CH_2), 5,14(d,J=7Hz,CH_2NH), 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)

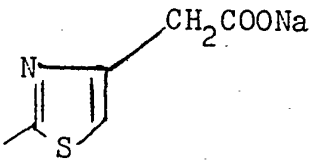
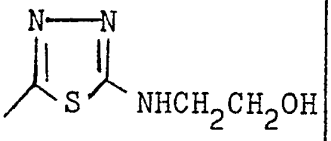
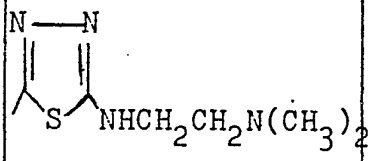
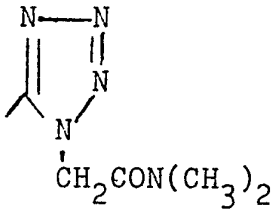
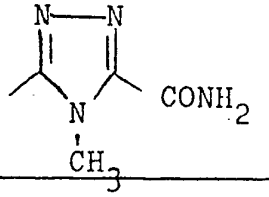
22		Na	1765	(100MHz,D_2O): 3,43 & 3,81(ABq,J=18Hz,2-CH_2), 4,07 & 4,56(ABq,J=13Hz 3-CH_2), 4,96(s,CH_2O), 5,23(d,J=5Hz,6-H), 5,84(d,J=5Hz,7-H), 6,99 (s,Thiazolin 5-H)
23		Na	1762	(100MHz,D_2O):2,51(s, $N(CH_3)_2$, 3,43 & 3,80 (ABq,J=18Hz,2-CH_2), 4,11 & 4,50(ABq,J=13Hz,3-CH_2), 4,21(s,Thiadiazol -CH_2N), 5,21(d,J=5Hz, 6-H), 5,82(d,J=5Hz,7-H), 6,98(s,Thiazolin 5-H)
24		Na	1763	(60MHz,D_2O): 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)
25		Na	1760	(100MHz,D_2O): 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)
26		Na	1768	(100MHz,D_2O): 3,02 (s,$N(CH_3)_2$), 3,45 & 3,82(ABq,J=18Hz,2-CH_2), 3,67(br,s,CH_2CH_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)

27		Na	1760	(100MHz,D_2O): 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_2O), 5,17(d,J=5Hz,6-H), 5,79(d,J=5Hz,7-H), 6,99(s,Thiazolin 5-H)
28		Na	1760	(100MHz,D_2O): 2,24(s, CH_3CO), 3,41 & 3,72(ABq, J=18Hz,2-CH_2), 3,76(s, Triazol -CH_3), 3,85 & 4,30(ABq,J=13Hz,3-CH_2), 5,28(d,J=5Hz,6-H), 5,36 (s,CH_2O), 5,83(d,J=5Hz, 7-H), 6,99(s,Thiazolin 5-H)
29		⊖	1768	(100MHz,D_2O): 3,01(s, $N(CH_3)_2$), 3,47 & 3,79 (ABq,J=18Hz,2-CH_2), 3,78(t,J=6Hz,CH_2NMe_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)
30		Na	1760	(100MHz,D_2O): 2,4(m, C-CH_2-C), 2,95(s,N $(CH_3)_2$), 3,3(m, CH_2NMe_2), 3,45 & 3,81(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)

31	 HCℓ	H	1770	(100MHz,D_2O): 2,96(s, NCH_3), 3,62& 3,95(ABq, J=18Hz,2-CH_2), 3,83 & 4,94(jeweils t, J=6Hz, CH_2CH_2), 5,33(d,J-4,5Hz, 6-H), 5,87(d,J=4,5Hz, 7-H), 6,99(s,Thiazolin 5-H)
32		Na	1765	(100MHz,D_2O): 2,02(s, CH_3CO), 3,51 & 3,83(ABq, J=18Hz,2-CH_2), 3,73(t, J=6Hz,CH_2NAc), 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), 5,85(d,J=5Hz, 7-H), 6,98(s,Thiazolin 5-H)
33		⊖	1765	(100MHz,D_2O + $NaHCO_3$): 3,44 & 3,76 (ABq, J= 18Hz,2-CH_2), 3,46-3,8(m, Tetrazol -C-CH_2N), 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)
34		Na	1770	(100MHz,D_2O): 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_2O), 5,81(d,J=4,5Hz,7-H), 6,98(s,Thiazolin 5-H)

35		Na	1765	(100MHz,D_2O): 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_2S), 5,81(d,J=5Hz,7-H), 6,98 (s,Thiazolin 5-H)
36		Na	1760	(100MHz,D_2O): 3,42 & 3,78(ABq,J=18Hz,2-CH_2), 4,03(t,J=6Hz,CH_2O), 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)
37		Na	1765	(100MHz,D_2O): 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_2CO), 5,89(d,J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)
38		Na	1761	(100MHz,d_6-DMSO + D_2O): 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_2CO), 5,07(d,J=5Hz,6-H), 5,73(d,J=5Hz,7-H), 6,99(s,Thiazolin 5-H)

39		Na	1760	(100MHz,D_2O): 3,41 & 3,72(ABq, J=18Hz,2-CH_2), 3,60(s,Triazol -CH_3), 3,78(s,Triazol -CH_2CO_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)
40		Na	1765	(100MHz,D_2O): 1,37(t, J=7Hz,CH_3), 3,08(q, J= 7Hz,CH_2CH_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)
41		Na	1760	(100MHz,D_2O): 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)
42		Na	1765	(100MHz,D_2O): 2,88(t, J=7Hz,CH_2CO_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_2C), 5,23(d,J=5Hz, 6-H), 5,84(d,J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H)

43		Na	1763	(100MHz, D_2O): 3,43 & 3,84(ABq, J=18Hz,2-CH_2) 3,76(s,CH_2CO), 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)
44		Na	1765	(60MHz, D_2O): 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)
45		Na	1760	(60MHz,D_2O): 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=5 Hz, 7-H), 6,99(s,Thiazolin 5-H)
46		Na	1763	(100MHz,D_2O): 3,03 & 3,21 (jeweils 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)
47		Na	1765	(60MHz,D_2O): 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)

Verbindung Nr. 48: Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

IR (KBr), cm^{-1}): 1760, 1590.

NMR (100 MHz, d_6-DMSO + D_2O, δ): 1,93(s, 3-CH_3), 3,25(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,96 (d, J=5Hz, 6-H), 5,57(d, J=5Hz, 7-H), 6,71(s, Thiazolin 5-H).

Elementaranalyse für $C_{13}H_{12}N_5O_5S_2Na \cdot 3H_2O$:

ber.: C 33,99 H 3,95 N 15,24
ger.: C 34,24 H 4,15 N 15,13

Verbindung Nr. 49: 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomer)

IR (KBr, cm^{-1}): 1781.

NMR (100 MHz, d_6-DMSO, δ): 2,04(s, CH_3CO), 3,45 & 3,68 (ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,72 & 5,02(ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 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, H_2N^+= & Thiazolin NH), 9,64(d, J=8Hz, CONH), 12,41(br, s, =N-OH).

Verbindung Nr. 50: 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer)

IR (KBr,cm^{-1}): 1770.

NMR (100 MHz, d_6-DMSO, δ): 2,04(s, CH_3CO), 3,38 & 3,62(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,72 & 5,00(ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 5,13(d, J=5Hz, 6-H), 5,78(dd, J=5 % 8Hz, 7-H), 6,67(s, Thiazolin 5-H), 7,04(br. s, HN= & Thiazolin NH), 9,37(d, J=8Hz, CONH).

Elementaranalyse für $C_{15}H_{15}N_5O_7S_2 \cdot 1{,}5H_2O$:

ber.: C 38,46 H 3,87 N 14,95
gef.: C 38,59 H 3,81 N 14,93

Verbindung Nr. 51: 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomer)

IR (KBr, cm^{-1}): 1776, 1741, 1672, 1631, 1536.

NMR (100 MHz, d_6-DMSO, δ): 3,26(br. s, 2-CH_2), 4,78 & 5,08(ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 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, C_6H_5-), 9,61(d, J=8Hz, CONH).

Verbindung Nr. 52: 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)

IR (KBr, cm^{-1}): 1763.

NMR (100MHz, d_6-DMSO, δ): 3,41 & 3,66(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 3,93 (s, Tetrazol CH_3), 4,28 & 4,46 (ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 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), 11,34(br. s, =NOH).

NMR (100 MHz, D_2O, δ): 3,47 & 3,82(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,05(s, Tetrazol-CH_3), 4,08 & 4,34(ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 5,22(d, J=5Hz, 6-H), 5,80(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, Thiazolin 5-H).

Elementaranalyse für $C_{15}H_{14}N_9O_5S_3Na \cdot H_2O$:

ber.: C 33,52 H 3,00 N 23,45
gef.: C 33,40 H 3,47 N 21,66

Verbindung Nr. 53: 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)

IR (KBr, cm^{-1}): 1765.

NMR (100 MHz d_6-DMSO, δ): 3,39 & 3,58(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 3,95 & 4,30(ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 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 $C_{15}H_{13}N_8O_5S_3Na \cdot 1{,}5H_2O$:

ber.: C 33,90 H 3,03 N 21,08
gef.: C 33,91 H 3,68 N 19,27

Verbindung Nr. 54: 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)

IR (KBr, cm^{-1}): 1767.

NMR (100 MHz, d_6-DMSO, δ): 2,52(s, Thiadiazol-CH_3), 3,35 & 3,64(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,44 & 4,58(ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 5,05(d, J=5Hz, 6-H), 5,66(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,64(s, Thiazolin 5-H), 7,11(br. s, HN= & Thiazolin NH), 9,46(d, J=8Hz, CONH).

Elementaranalyse für $C_{16}H_{14}N_7O_5S_4Na \cdot 3H_2O$:

ber.: C 32,59 H 3,42 N 16,63
gef.: C 32,59 H 3,29 N 16,08

Verbindung Nr. 55: 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).

IR (KBr, cm^{-1}): 1770.

NMR (100 MHz, d_6-DMSO, δ): 3,59(s, Triazol-CH_3), 3,38 & 3,62(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,18 & 4,30(AB q, J=13Hz, 3-CH_2), 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 $C_{16}H_{15}N_6O_5S_3Na \cdot 2{,}5H_2O$:

ber.: C 34,10 H 3,58 N 19,88
gef.: C 34,11 H 3,72 N 19,54

Verbindung Nr. 56: 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)

IR (KBr, cm^{-1}): 1767, 1666, 1600, 1542.

NMR (100 MHz, d6-DMSO, δ): 2,68(s, Thiadiazol-CH_3), 3,36 & 3,63 (ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,35 & 4,56(ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 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, D_2O, δ: 2,73(s, Thiadiazol-CH_3), 3,43 & 3,81(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,03 & 4,49(ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 5,22(d, J=5Hz, 6-H), 5,83(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, Thiazolin 5-H).

Elementaranalyse für $C_{16}H_{14}N_7O_5S_4Na \cdot 2H_2O$:

ber.: C 33,62 H 3,17 N 17,15
gef.: C 33,88 H 3,20 N 16,86

Verbindung Nr. 57: Natrium-7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(4-carbamoylpyridiniummethyl)-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

IR (KBr, cm^{-1}): 1773.

NMR (100 MHz, d_6-DMSO, δ): 3,10 & 3,57(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 5,08(d, J=5Hz, 6-H), 5,23 & 5,75(ABq, J=14Hz, 3-CH_2), 5,69(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,62(s, Thiazolin 5-H), 7,05(br. s, HN= & Thiazolin NH), 8,17 & 8,74 (jeweils br. s, $CONH_2$), 8,45 & 9,55(ABq, J=6Hz, Pyridiniumringprotone), 9,32(d, J=8Hz, CONH).

Elementaranalyse für $C_{19}H_{17}N_7O_6S_2 \cdot 4H_2O$:

ber.: C 39,65 H 4,38 N 17,04
gef.: C 39,28 H 3,91 N 16,97

Verbindung Nr. 58: Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-hydroxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

IR(KBr, cm^{-1}): 1766, 1662(sh.), 1604, 1530.

NMR (100MHz, D_2O, [14]): 3,46 & 3,72 (ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,31(s, 3-CH_2), 5,25 (d, J=5Hz, 6-H), 5,84(d, J=5Hz, 7-H), 7,01(s, Thiazolin 5-H).

Elementaranalyse für $C_{13}H_{12}N_5O_6S_2Na \cdot 2H_2O$:

ber.: C 34,14 H 3,53 N 15,31
gef.: C 34,23 H 3,52 N 15,17

Verbindung Nr. 69: 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrobromid (syn-Isomer).

IR (KBr, cm^{-1}): 1781.

NMR (100 MHz, d_6-DMSO, δ): 3,58 & 3,80(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 3,95(s, Tetrazol-CH_3), 4,23 & 4,40 (ABq, J=14Hz, 3-CH_2), 5,15 (d, J=5Hz, 6-H), 5,75(dd, J=5 & 8Hz, 7-H)), 6,83(s, Thiazolin 5-H), 9,58(d, J=8Hz, CONH), 12,20 (breites s, =N-OH).

Verbindung Nr. 60: Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer).

IR (KBr,cm^{-1}): 3400, 1760, 1710, 1610, 1530, 1400, 1360, 1330(Carbamoyl C-N)

NMR (100 MHz, d_6-DMSO, δ): 4,72 & 4,86(ABq, J=12Hz, 3-CH_2), 4,98(d, J=5Hz,6-H), 5,63(dd, J=5 & 9Hz, 7-H), 6,44(br. s. $CONH_2$), 6,72(s, Thiazolin 5-H), 7,1(br., NH= & Thiazolin -NH-).

Beispiel 6

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 eingeengt, 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,$(CH_3)_3C$), 3,62 und 3,82(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 3,94(s, Tetrazol-CH_3), 4,18 und 4,45 (ABq, J=14Hz, 3-CH_2), 5,16(d, J=5Hz, 6-H), 5,78 und 5,93(ABq, J=6Hz, OCH_2O-Pivaloyl). Ungefähr 5,8(m, 7-H), 6,67(s, Thiazolin 5-H), 7,10(breites Singulett, NH-C(=NH)-), 9,42 (d, J=8Hz, CONH), 11,32(breites Singulett, =NOH).

Elementaranalyse für $C_{21}H_{25}N_9O_7S_3 \cdot 0{,}5H_2O$:

ber.: C 40,64 H 4,22 N 20,31
gef.: C 40,72 H 4,20 N 19,46

Beispiel 7

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 eingeengt, 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,$(CH_3)_3C$), 2,70(s, Thiadiazol 2-CH_3), 3,61 & 3,83 (ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,17 & 4,57(ABq, J=14Hz, 3-CH_2), 5,19(d, J=5Hz, 6-H), 5,80 & 5,95 (ABq, J=6Hz, OCH_2O-Pivaloyl), bei ungefähr 5,8(m, 7-H), 6,69(s, Thiazolin 5-H), 9,94(d, J=8Hz, CONH), 11,41(breites Singulett, =N-OH).

Elementaranalyse für $C_{22}H_{25}N_7O_7S_4 \cdot H_2O$:

ber.: C 40,92 H 4,21 N 15,18
gef.: C 41,20 H 4,25 N 15,20

Beispiel 8

Herstellung von Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

0,5 g Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer) wird in 3 ml Dimethylformamid gelöst. Diese Lösung wird dann mit 0,242 g Jodmethylpivalat in 2 ml Dimethylformamid allmählich unter Rühren und Kühlen mit Eis versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 10 Minuten gerührt, worauf man 5 ml Wasser und 60 ml Äthylacetat hinzugibt. Das erhaltene Gemisch wird kräftig geschüttelt. Die organische Schicht wird dann abgetrennt, dreimal mit jeweils 10 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die getrocknete Lösung wird unter vermindertem Druck eingeengt, um die Lösungsmittel zu entfernen, worauf der Rückstand mit 10 ml Diäthyläther versetzt wird. Auf diese Weise erhält man ein Pulver, das man durch Filtrieren sammelt und unter vermindertem Druck trocknet, um die oben erwähnte Verbindung zu erhalten. Ausbeute 0,327 g.

IR (KBr, cm^{-1}): 1795.

NMR (100 MHz, in d_6-DMSO, [14]): 1,18 (s,$(CH_3)_3C$), 3,46 und 3,66(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,58 und 4,85(ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 5,19 (d, J=5Hz, 6-H), 5,82(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 5,79 und 5,92(ABq, J=6Hz, OCH_2O-Pivaloyl), 6,54(breites Singulett, $OCONH_2$), 6,66 (s, Thiazolin 5-H), 7,04(breites Singulett, NH-C(=NH)-),9,40 (d, J=8Hz, CONH), 11,29(breites Singulett, =NOH).

Elementaranalyse für $C_{20}H_{24}N_6O_9S_2 \cdot 0{,}5H_2O$:

ber.: C 42,47 H 4,46 N 14,86
gef.: C 42,79 H 4,60 N 14,47

Beispiel 9

Herstellung von 1-(Äthoxycarbonyloxy)-äthyl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-carbamoyloxy-droxyimino-acetamido]-3-carbamoyloxy-methyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

1,0 g Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer) wird in 6 ml Dimethylformamid gelöst. 1,37 g 1-(Äthoxycarbonyloxy)-äthyljodid wird in diese Lösung hinzugegeben und das Gemisch dann während 5 Tagen gerührt. Hierauf wird das Gemisch mit 150 ml Wasser und 200 ml Äthylacetat unter kräftigem Rühren versetzt. Die organische Schicht wird abgetrennt, zweimal mit jeweils 100 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die getrocknete Lösung wird unter vermindertem Druck eingeengt, worauf man 100 ml Petroläther dem Rückstand zugibt, um auf diese Weise zu einem pulverförmigen Material zu gelangen. Das pulvrige Material wird durch Filtrieren gesammelt, wobei man zur oben erwähnten Verbindung gelangt.

Ausbeute 0,07 g.

IR (KBr, cm^{-1}): 1790.

NMR (100MHz, in d-DMSO, δ): 1,14(t, J=7Hz, $-CH_2CH_3$), 1,51 (d, J=5Hz, $OCH(CH_3)O$), 3,46 & 3,68(ABq, J=18Hz, 2-CH_2), 4,18(q, J=7Hz, $-CH_2CH_3$), 4,60 & 4,85(ABq, J=13Hz, 3-CH_2), 5,10 (d, J=5Hz, 6-H), 5,86(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,55 (breites Singulett, $OCONH_2$), 6,66(s, Thiazolin 5-H), 6,74 (q, J=7Hz, $-CH(CH_3)-$), 7,04(breites Singulett, NH-(C=NH)-), 9,38(d, J=8Hz, CONH), 11,28(breites Singulett, =NOH).

Bezugsbeispiel 1

Herstellung von Benzhydryl-4-brom-3-oxobutyrat

In 10,5 ml Methylenchlorid löst man 2,1 g Diketen, worauf man bei einer −30 °C nicht übersteigenden Temperatur eine Lösung von 4,0 g Brom in 12,5 ml Methylenchlorid tropfenweise einrührt. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch während 10 Minuten auf 0 °C gehalten. Getrennt davon werden 3,68 g Benzhydrol in 25 ml Methylenchlorid gelöst und diese Lösung dann mit 2,02 g Triäthylamin versetzt. Unter Rühren bei einer −30 °C nicht übersteigenden Temperatur wird die nach den obigen Angaben erhaltene Lösung von Bromacetoacetylbromid tropfenweise hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch während 40 Minuten bei 0 °C gerührt, worauf man mit Wasser wäscht. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei man 6,99 g Benzhydryl-4-brom-3-oxobutyrat erhält.

IR (cm^{-1}, rein): 1743.

NMR (60 MHz, $CDCl_3$, δ): 3,68(s, $COCH_2CO$), 3,87(s, $BrCH_2$), 6,82(s, CH), 7,21 (s, aromatisches H).

Bezugsbeispiel 2

Herstellung von Benzhydryl-4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyrat

In 30 ml Essigsäure löst man 6,94 g Benzhydryl-4-brom-3-oxobutyrat, worauf man unter Eiskühlung und unter Rühren eine Lösung von 1,588 g Natriumnitrit in 6 ml Wasser tropfenweise hinzugibt. Dann wird das Reaktionsgemisch während weiteren 20 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Hierauf werden 60 ml einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung hinzugegeben und das Gemisch mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wird mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, wobei man 7,56 g der gewünschten Verbindung erhält.

IR(cm^{-1}, rein): 1742.

NMR (60 MHz, $CDCl_3$, δ): 4,29(s, $BrCH_2$), 7,19(s, CH), 7,34(s, aromatisches H), 9,79 (br. s, N=OH).

Bezugsbeispiel 3

Herstellung von Benzhydryl-2-acetoxyimino-4-brom-3-oxobutyrat

Zu 50 ml Essigsäureanhydrid gibt man 26,2 g Benzhydryl-4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyrat hinzu, worauf man das Gemisch während 100 Minuten bei Zimmertemperatur rührt. Das überschüssige Essigsäureanhydrid und die bei der Umsetzung anfallende Essigsäure werden unter vermindertem Druck abdestilliert. Auf diese Weise erhält man 26,7 g der gewünschten Verbindung.

IR (cm^{-1}, rein): 1809, 1750.

NMR (60 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,94(s, CH_3), 4,44(s, $BrCH_2$), 7,11(s, CH), 7,30(s, aromatisches H).

Bezugsbeispiel 4

Herstellung von Benzhydryl-2-acetoxyimino-2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-acetat

In 20 ml N,N-Dimethylacetamid löst man 26,5 g Benzhydryl-2-acetoxyimino-4-brom-3-oxobutyrat und versetzt unter Eiskühlung und Rühren mit 4,81 g Thioharnstoff. Das Gemisch wird dann während 3¼ Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, worauf man mit 80 ml Äther gründlich wäscht. Die obige Arbeitsweise wird einmal mehr wiederholt und das Gemisch dann in 100 ml Wasser gegossen, wobei sich Kristalle ausscheiden. Nach dem Lockern dieser Kristalle isoliert man sie durch Filtrieren. Dann werden sie zuerst mit Äther, dann mit einer kleinen Menge Äthylacetat und schliesslich nochmals mit Äther gewaschen. Auf diese Weise erhält man 10,738 g Kristalle der gewünschten Verbindung.

IR (cm^{-1}, Nujol): 1790, 1746.

NMR (100 MHz, d_6-DMSO, δ): 1,92(s, CH_3), 7,12 & 7,21 (jeweils s, CH & Thiazolin 5-H), 7,42 (m, aromatisches H).

Bezugsbeispiel 5

Herstellung von Benzhydryl-2-acetoxyimino-2-(2-chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-acetat

In 100 ml N,N-Dimethylformamid suspendiert man 19,7 g Benzhydryl-2-acetoxyimino-2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-acetat, worauf man 6,02 g Triäthylamin hinzugibt. Unter Eiskühlung und Rühren werden anschliessend tropfenweise 4,98 ml Chloracetylchlorid hinzugegeben. Das Gemisch wird bei der besagten Temperatur während weiteren 10 Minuten und anschliessend bei Zimmertemperatur während 20 Minuten gerührt. Hierauf versetzt man tropfenweise mit 1,50 ml Chloracetylchlorid und rührt das Gemisch während 20 Minuten. Das Reaktionsgemisch wird in eine Lösung von 4,4 g Natriumhydrogencarbonat in 200 ml Waser gegossen und mit 500 ml Äthylacetat in drei Ansätzen extrahiert. Die Äthylacetatschichten werden vereinigt, zweimal mit jeweils 100 ml einer 1%igen wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und anschliessend mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Das Trocknen mittels Magnesiumsulfat und das Entfärben mittels Aktivkohle werden gleichzeitig durchgeführt. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit 20 ml Äthylacetat versetzt und das Gemisch stehengelassen. Die entstandenen Kristalle werden durch Filtrieren gewonnen und getrocknet. Auf diese Weise erhält man 12,7 g Benzhydryl-2-acetoxyimino-2-(2-chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-acetat (syn-Isomer). Dieses Produkt enthält eine kleine Menge des Antiisomers, das man in folgender Weise entfernen kann:

In 50 ml Tetrahydrofuran löst man 12,0 g der nach den obigen Angaben erhaltenen rohen Kristalle und versetzt dann mit 100 ml Äthylacetat. Das Gemisch wird filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen, worauf man den Rückstand mit 20 ml Äthylacetat versetzt. Die entstandenen Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt und getrocknet. Auf diese Weise erhält man 8,142 g Benzhydryl-2-acetoxyimino-2-(2-chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-acetat (syn-Isomer).

IR (cm^{-1}, Nujol): 1760, 1747, 1550.

NMR (100 MHz, d_6-DMSO, [14]): 1,93(s, CH_3), 441(s, $ClCH_2$), 7,18(s, CH), 7,2–7,6(m, aromatisches H), 7,90(s, Thiazolin 5-H), 12,90(br. s, NH).

Elementaranalyse für $C_{22}H_{18}ClN_3O_5S$:

ber.:	C 55,90	H 3,84	N 8,90
gef.:	C 56,19	H 3,83	N 8,84

Bezugsbeispiel 6

In 16,5 ml Anisol werden 6,10 g Benzhydryl-2-acetoxyimino-2-(2-chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-acetat (syn-Isomer) suspendiert und hierauf unter Eiskühlung und Rühren 65,7 ml Trifluoressigsäure tropfenweise hinzugegeben. Das Gemisch wird bei der gleichen Temperatur während 15 Minuten gerührt, worauf man die Trifluoressigsäure unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit n-Hexan versetzt, wobei

sich ein öliges Produkt ausscheidet. Das Produkt wird gründlich mit n-Hexan gewaschen und das n-Hexan durch Dekantieren entfernt. Die gleiche Arbeitsweise wird noch einmal wiederholt. Der ölige Rückstand wird dann mit Äther versetzt, wobei sich ein kristallines Pulver ausscheidet. Nach der Zugabe von wenig Äther wird das kristalline Pulver durch Filtrieren gesammelt, mit wenig Äther gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise erhält man 3,125 g 2-Acetoxyimino-2-(2-chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-essigsäure (syn-Isomer).

IR (cm^{-1}, Nujol): 1792, 1694.

NMR (100 MHz, d_6-DMSO, δ): 2,22(s, CH_3), 4,41(s, $ClCH_2$), 7,90(s, Thiazolin 5-H), 12,95 (br. s, NH).

Elementaranalyse für $C_9H_8ClN_3O_5S$:

ber.: C 35,36 H 2,64 N 13,75
gef.: C 35,30 H 2,64 N 13,75