



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 501/20
C 07 D 501/60

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

640 539

⑳ Gesuchsnummer: 185/83

㉒ Teilgesuch von: 7858/77

㉔ Anmeldungsdatum: 27.06.1977

③① Priorität(en): 28.06.1976 GB 26740/76
05.01.1977 GB 262/77

㉔ Patent erteilt: 13.01.1984

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 13.01.1984

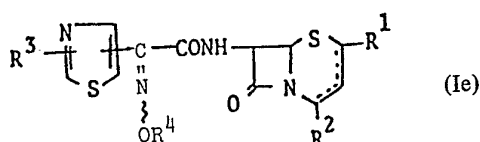
⑦③ Inhaber:
Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,
Higashi-ku/Osaka (JP)

⑦② Erfinder:
Takashi Kamiya, Suita (JP)
Takao Takaya, Sakai (JP)
Tsutomu Teraji, Toyonaka (JP)
Masashi Hashimoto, Toyonaka (JP)
Teruo Oku, Mishima-gun/Osaka (JP)
Osamu Nakaguti, Sumiyoshi-ku (JP)

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

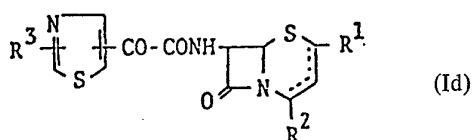
⑤④ Verfahren zur Herstellung von neuen Cephemcarbonsäurederivaten.

⑤⑦ Neue Verbindungen der Formel:



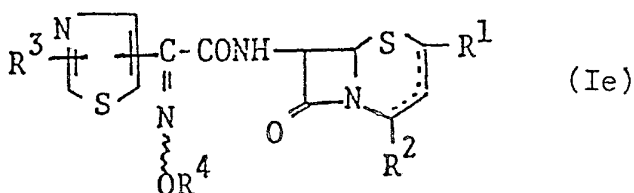
oder ihrer Salze mit einem Hydroxylamin H_2NOR^4 oder einem Salz desselben. In den Formeln bedeutet R^1 Niedrigalkyl, R^2 Carboxy oder verestertes Carboxy, R^3 Amino oder Acylamino und R^4 Wasserstoff oder Niedrigalkyl. Von den erhaltenen Verbindungen kann man eine allfällig vorhandene Acylaminogruppe oder Estergruppe aufspalten, ferner kann man erhaltene freie Carbonsäuren verestern. Die Verbindungen haben antimikrobielle Aktivität; sie können zur Behandlung von Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier verwendet werden.

und ihre Salze werden hergestellt durch Umsetzung entsprechender Verbindungen der Formel:

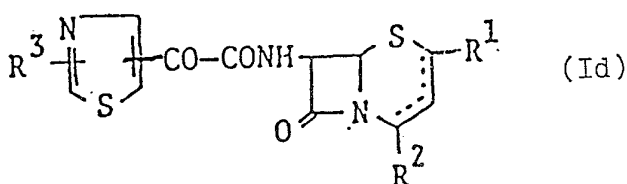


PATENTANSPRÜCHE

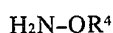
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:



worin R¹ für Niedrigalkyl steht, R² für eine Carboxy- oder eine veresterte Carboxygruppe steht, R³ für eine Amino- oder eine Acylaminogruppe steht und R⁴ für Wasserstoff oder Niedrigalkyl steht, wobei die Gruppe -OR⁴ in Bezug auf die Gruppe -CONH- syn- oder anti-Konfiguration aufweisen kann, sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel:

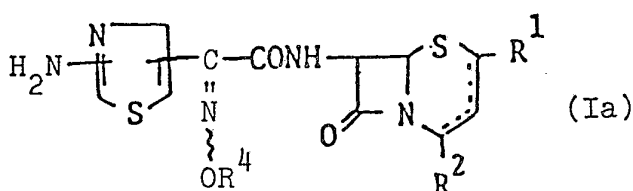


worin R¹, R² und R³ die obige Bedeutung haben, oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel:

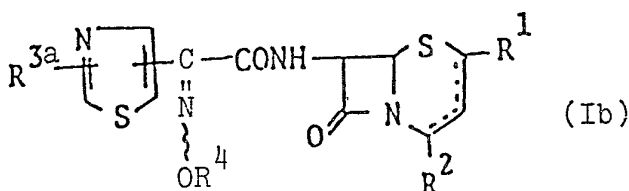


worin R⁴ die obige Bedeutung hat, oder einem Salz davon umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz der Amino- oder der Carboxygruppe oder ein erhaltenes Salz der Amino- oder der Carboxygruppe in die freie Verbindung überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

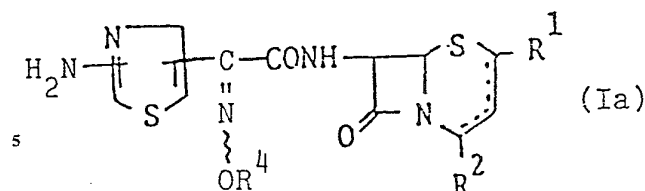


worin R¹, R² und R⁴ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel:

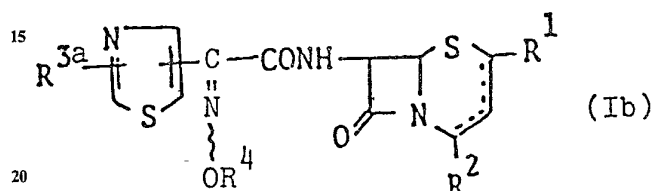


worin R^{3a} für eine Acylaminogruppe steht, oder einem Salz davon die Acylgruppe durch Hydrolyse abspaltet und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz der Amino- oder der Carboxygruppe oder ein erhaltenes Salz der Amino- oder der Carboxygruppe in die freie Verbindung überführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

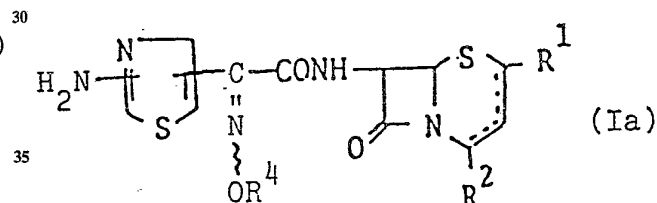


worin R¹, R² und R⁴ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel:

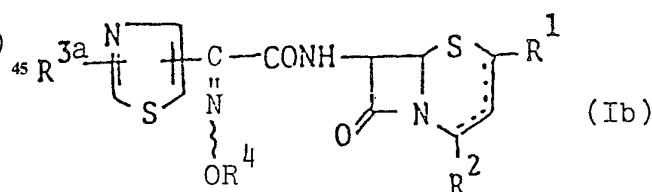


worin R^{3a} für eine Acylaminogruppe steht, oder einem Salz davon die Acylgruppe durch Reduktion abspaltet und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz der Amino- oder der Carboxygruppe oder ein erhaltenes Salz der Amino- oder der Carboxygruppe in die freie Verbindung überführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

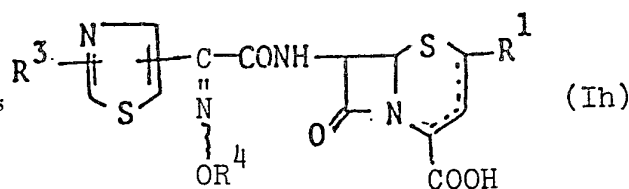


worin R¹, R² und R⁴ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel:

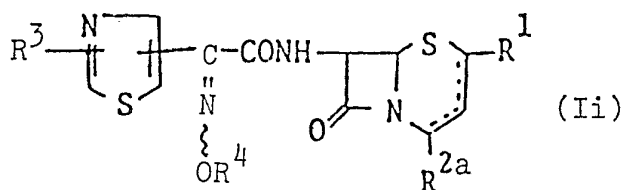


worin R^{3a} für eine Acylaminogruppe steht, oder einem Salz davon die Acylgruppe durch Behandlung mit einem Iminohalogenierungsmittel und dann einem Iminoverätherungsmittel und schliesslich Hydrolyse abspaltet und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz der Amino- oder der Carboxygruppe oder ein erhaltenes Salz der Amino- oder der Carboxygruppe in die freie Verbindung überführt.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

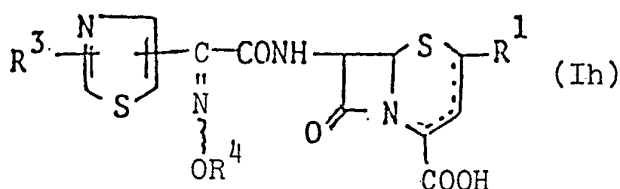


worin R^1 , R^3 und R^4 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel:

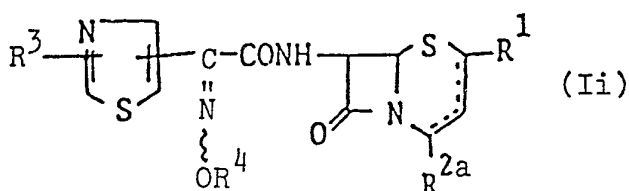


worin R^{2a} für eine veresterte Carboxygruppe steht, oder ein Salz davon einer Aufspaltung der Estergruppe durch Hydrolyse unterwirft und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz der Amino- oder der Carboxygruppe oder ein erhaltenes Salz der Amino- oder der Carboxygruppe in die freie Verbindung überführt.

6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

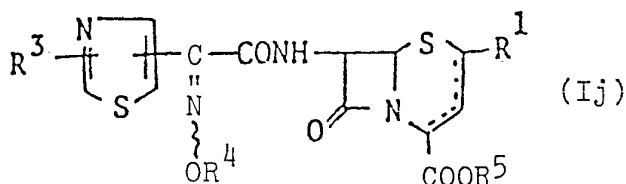


worin R^1 , R^3 und R^4 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel:

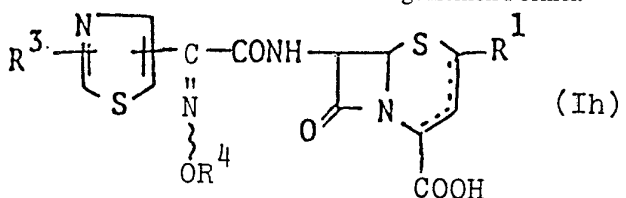


worin R^{2a} für eine veresterte Carboxygruppe steht, oder ein Salz davon einer Aufspaltung der Estergruppe durch Reduktion unterwirft und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz der Amino- oder der Carboxygruppe oder ein erhaltenes Salz der Amino- oder der Carboxygruppe in die freie Verbindung überführt.

7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel:



worin R^1 , R^3 , und R^4 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und $-COOR^5$ eine veresterte Carboxygruppe darstellt, sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Carbonsäure der allgemeinen Formel:



oder ein Salz davon einer Veresterungsreaktion unterwirft und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz der Aminogruppe oder ein erhaltenes Salz der Aminogruppe in die freie Verbindung überführt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um die Synisomeren handelt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für Niedrigalkyl steht, R^2 für eine Carboxy- oder eine veresterte Carboxygruppe steht, R^3 für Amino oder Acylamino steht und R^4 für Wasserstoff oder Niedrigalkyl steht.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für Niedrigalkyl steht, R^2 für Carboxy, Niedrigalkoxycarbonyl, das durch 1 bis 3 Halogenatome substituiert sein kann, oder Niedrigalkanoyloxy (niedrig)alkoxycarbonyl steht, R^3 für Amino oder Niedrigalkanoylamino, das durch 1 bis 3 Halogenatome substituiert sein kann, steht und R^4 für Wasserstoff oder Niedrigalkyl steht.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für Methyl steht, R^2 für Carboxy, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl oder Pivaloyloxymethoxycarbonyl steht, R^3 für Amino, Formylamino oder Trifluoracetylamino steht und R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, Synisomeres, sowie ihr Hydrochlorid, Natriumsalz und Ammoniumsalz herstellt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 5, 6 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, Synisomeres, herstellt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 5, 6 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-trifluoracetylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, Synisomeres, herstellt.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass man das 2,2,2-Trichloräthyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat, Synisomeres, herstellt.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass man das Pivaloyloxymethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat, Synisomeres, herstellt.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass man das 2,2,2-Trichloräthyl-2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat, Synisomeres, herstellt.

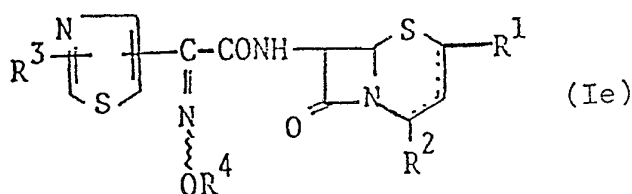
50

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen, in 7-Stellung substituierten 2-Niedrigalkyl-2- oder -3-cephem-4-carbonsäurederivaten und ihren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, die eine antimikrobielle Aktivität haben.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, neue in 7-Stellung substituierte 2-Niedrigalkyl-2- oder -3-cephem-4-carbonsäurederivate und deren pharmazeutisch annehmbare Salze zur Verfügung zu stellen, die gegen eine Anzahl von pathogenen Mikroorganismen aktiv sind.

In der DE-OS Nr. 2412513 ist ein allgemeines Acylierungsverfahren für Cephemcarbonsäurederivate beschrieben, doch ist das vorliegende Verfahren weder offenbart noch in Beispielen beschrieben.

Die erfindungsgemäss erhältlichen neuen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel:

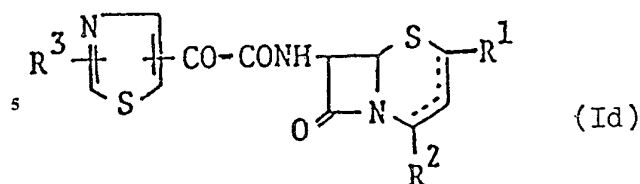


worin R¹ für Niedrigalkyl steht, R² für eine Carboxy- oder eine veresterte Carboxygruppe steht, R³ für eine Amino- oder eine Acylaminogruppe steht und R⁴ für Wasserstoff oder Niedrigalkyl steht. Die Gruppe -OR⁴ kann in Bezug auf die Amidgruppe -CONH- die syn- oder anti-Konfiguration aufweisen.

Das erfindungsgemässe Verfahren besteht darin, dass man

4

eine Verbindung der allgemeinen Formel:

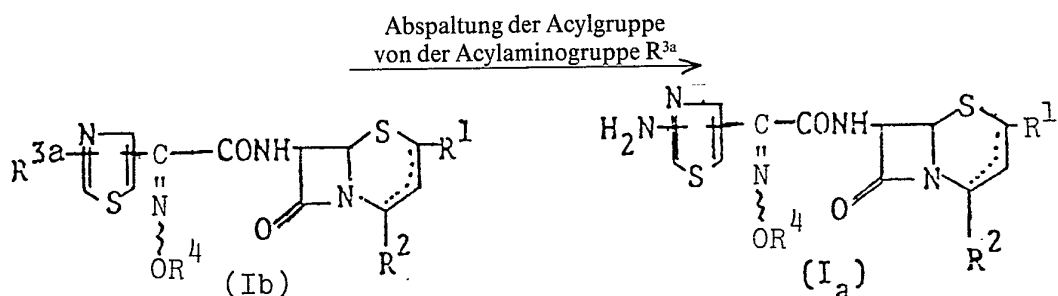


10 worin R¹, R³ und R² die obige Bedeutung haben, oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel:



worin R⁴ die obige Bedeutung hat, oder einem Salz davon umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz der Amino- oder der Carboxygruppe oder ein erhaltenes Salz der Amino- oder der Carboxygruppe in die freie Verbindung überführt.

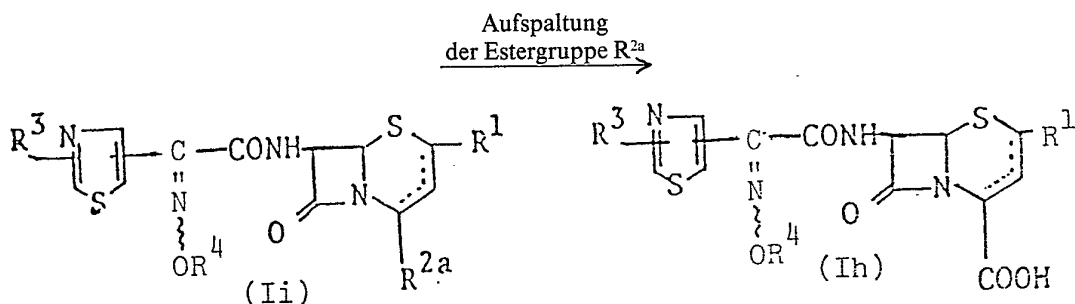
Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen können 20 den folgenden Reaktionen unterworfen werden:



oder ein Salz davon

oder ein Salz davon

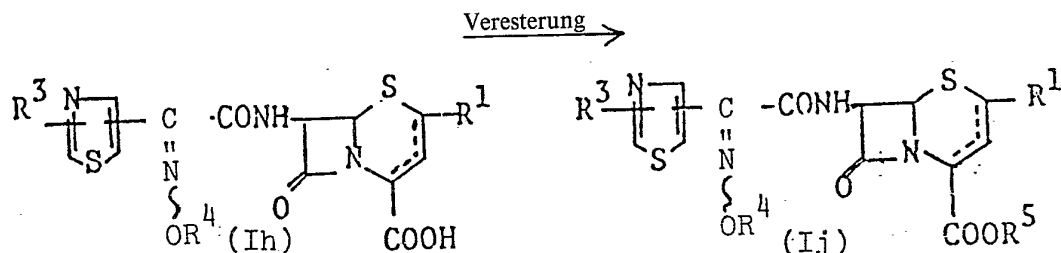
Dieses Verfahren ist in den Ansprüchen 2, 3 und 4 definiert.



oder ein Salz davon

oder ein Salz davon

Dieses Verfahren ist in den Ansprüchen 5 und 6 definiert.



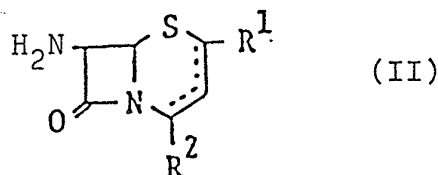
oder ein Salz davon

oder ein Salz davon

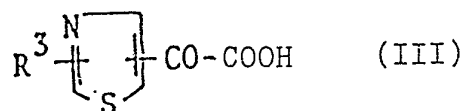
Dieses Verfahren ist im Anspruch 7 definiert.

In den obigen Formeln stehen R^{2a} für eine veresterte Carboxygruppe, R^{3a} für eine acylierte Aminogruppe und -COOR⁵ für eine veresterte Carboxygruppe.

65 Die Ausgangsverbindungen der Formel Id und ihre Salze können hergestellt werden, indem man eine Aminoverbindung der allgemeinen Formel:



oder ihr reaktives Derivat an der Aminogruppe oder ihr Salz mit einer Carbonsäure der Formel:

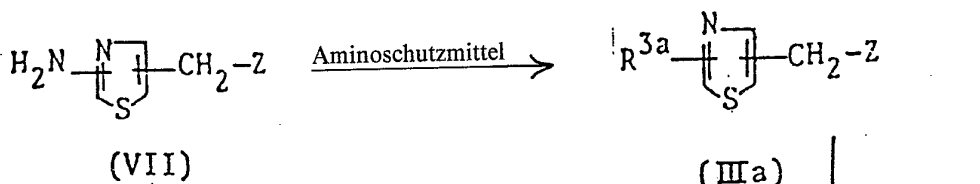


oder ihrem reaktiven Derivat an der Carboxygruppe oder ihrem Salz umgesetzt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können nach den Methoden gemäss der DE-OS 2412613 hergestellt

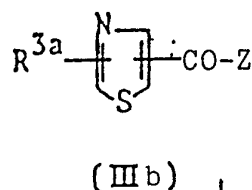
werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel III können durch herkömmliche Methoden hergestellt werden, welche durch folgendes Reaktionsschema dargestellt werden können.

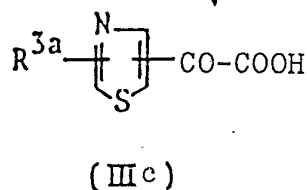


oder dessen reaktives
Derivat an der Aminogruppe
oder ein Salz davon

Oxidation

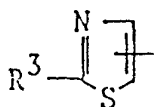


Eliminierung
der Carboxyschutzgruppe



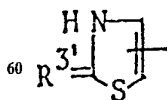
Z stellt eine geschützte
Carboxygruppe dar.

Hinsichtlich der Verbindungen (Ia) bis (Ij) und der Ausgangsverbindungen (III), (IIIa) bis (IIIc) und (VII) wird darauf hingewiesen, dass diese tautomere Isomeren enthalten können. Wenn eine Gruppe der Formel:



(worin R³ die obige Bedeutung hat) in den Molekülen der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen und der Ausgangsverbindungen enthalten ist, dann kann diese Gruppe

auch alternativ durch ihre tautomere Formel:



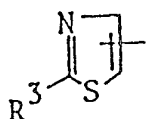
(worin R^{3'} für eine Imino- oder geschützte Iminogruppe⁶⁵ steht) dargestellt werden. D.h., beide dieser Gruppen sind miteinander in einem Gleichgewichtszustand vorhanden. Diese Tautomerie kann durch folgende Gleichung dargestellt werden:



worin R^3 und R^3' die obige Definition haben.

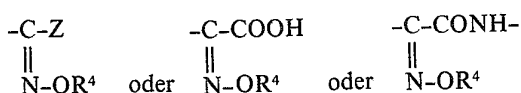
Diese Tautomerietypen zwischen der Aminoverbindung und der entsprechenden Iminoverbindung, wie oben angegeben, sind in der Literatur gut bekannt. Für den Fachmann wird offensichtlich, dass die tautomeren Isomeren ohne weiteres ineinander umwandelbar sind und dass sie in die gleiche Kategorie der Verbindung per se einzuschliessen sind.

Demgemäss fallen beide tautomere Formen der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen (Ia) bis (Ij) und der Ausgangsverbindungen (III), (IIIa) bis (IIIc) und (VII) eindeutig in den Rahmen der vorliegenden Erfindung. Hierin werden erfindungsgemäss erhältliche Verbindungen und die Ausgangsverbindungen, die die Gruppe von solchen tautomeren Isomeren enthalten, immer nur anhand einer Form hierfür, d.h. der Formel:

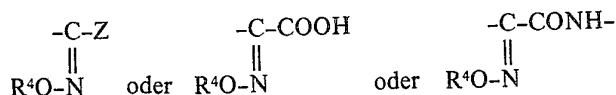


angegeben, was aber lediglich der Einfachheit halber geschieht.

Hinsichtlich der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen (Ia), (Ib) und (Ih) bis (Ij) wird weiterhin darauf hingewiesen, dass die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen Synisomere, Antiisomere und Gemische davon, einschliessen. Wenn eine Hydroxyimino- oder Niedrigalkoxyiminogruppe in den Molekülen der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen enthalten sind, dann können die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen gegebenenfalls als Synisomere oder Antiisomere oder als Gemische davon erhalten werden. Hierin bedeutet ein Synisomeres ein geometrisches Isomeres, das eine Teilstruktur der folgenden Formel:



hat. Das Antiisomere ist das andere geometrische Isomere, das eine Teilstruktur der folgenden Formel:



hat, worin R^4 und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Geeignete pharmazeutisch annehmbare Salze der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen (I) sind herkömmliche nicht-toxische Salze. Beispiele hierfür sind Metallsalze, wie Alkalimetallsalze (z.B. das Natriumsalz, Kaliumsalz etc.) und Erdalkalimetallsalze (z.B. das Calciumsalz, Magnesiumsalz etc.), die Ammoniumsalze, die Salze mit organischen Basen (z.B. das Trimethylaminsalz, Triäthylaminsalz, Pyridinsalz, Picolinsalz, Dicyclohexylaminsalz, N,N'-Dibenzyläthylendiaminsalz etc.), Salze mit organischen Säuren (z.B. das Acetat, Maleat, Tartrat, Methansulfonat, Benzolsulfonat, Toluolsulfonat etc.) und Salze mit anorganischen Säuren (z.B. das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat etc.)

oder Salze mit einer Aminosäure (z.B. mit Arginin, Asparaginsäure, Glutaminsäure und dergleichen).

Die hierin verwendete Bezeichnung «niedrig» soll Gruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, wenn nichts anderes angegeben ist.

Geeignete Niedrigalkylgruppen sind z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

Geeignete Beispiele des Esterteils in der veresterten Carboxygruppe sind z.B. der Niedrigalkylester (wie der Methyl-¹⁰ ester, Äthylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Pentylester, Hexylester, 1-Cyclopropyläthylester etc.), der mindestens einen geeigneten Substituenten haben kann, wie z.B. Niedrigalkanoyloxy(niedrig)-alkylester (wie der Acetoxymethylester, Propionyloxymethylester, Butyryloxymethylester, Valeryloxymethylester, Pivaloyloxymethylester, 2-Acetoxyäthylester, 2-Propionyloxyäthylester etc.), Niedrigalkansulfonyl(niedrig)alkylester, (wie der 2-Mesyläthylester etc.) und Mono(oder Di- oder Tri-)halogen-(niedrig)alkylester (z.B. der 2-Jodäthylester, 2,2,2-Trichloräthylester etc.), Niedrigalkenylester (z.B. der Vinyl-²⁰ ester, Allyl- ester etc.), Niedrigalkinylester (z.B. der Äthinylester, Propinylester etc.), Ar(niedrig)alkylester, die mindestens einen geeigneten Substituenten haben können (z.B. der Benzylester, 4-Methoxybenzylester, 4-Nitrobenzylester, Phenethylester, ²⁵ Tritylester, Diphenylmethylester, Bis-(methoxyphenyl)-methylester, 3,4-Dimethoxybenzylester, 4-Hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylester etc.), Arylester, die mindestens einen geeigneten Substituenten haben können (z.B. der Phenylester, 4-Chlorphenylester, Tolyester, tert.-Butylphenylester, Xylyl-³⁰ ester, Mesitylester, Cumenylester etc.) und dergleichen.

Geeignete Acylgruppen in der Acylaminogruppe R^3 bzw. R^{3a} sind z.B. Carbamoyl, aliphatische Acylgruppen und Acylgruppen, die einen aromatischen oder heterocyclischen Ring enthalten. Beispiele für solche Acylgruppen sind z.B. Niedrig-³⁵ alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Oxalyl, Succinyl, Pivaloyl etc.), Niedrigalkoxycarbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, ⁴⁰ Pentyloxycarbonyl, Hexyloxycarbonyl etc.), Niedrigalkansulfonyl (z.B. Mesyl, Äthansulfonyl, Propan-sulfonyl, Isopropan-sulfonyl, Butansulfonyl etc.), Arylsulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl, etc.), Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Naphthoyl, Phthaloyl, Indancarbonyl etc.), Ar(niedrig)alkanoyl ⁴⁵ (z.B. Phenylacetyl, Phenylpropionyl etc.), Ar(niedrig)alkoxy-carbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.) und dergleichen.

Der oben angegebene Acylteil kann mindestens einen geeigneten Substituenten enthalten, wie z.B. Halogen (z.B. Chlor, Brom, Jod oder Fluor), Cyano, Niedrigalkyl (z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl etc.), Niedrigalkenyl ⁵⁰ (z.B. Vinyl, Allyl etc.) oder dergleichen enthalten.

Einzelbeispiele hierfür sind Mono(oder Di- oder Tri-)halogen(niedrig)alkanoyl (z.B. Trifluoracetyl etc.).

Nachstehend werden die verschiedenen Herstellungsverfahren näher erläutert.

Die Ausgangsverbindungen (Id) und die Salze davon können in der Weise hergestellt werden, dass man eine Verbindung (II) oder ihr reaktives Derivat an der Aminogruppe oder ein Salz davon mit der Verbindung (III) oder ihrem reaktiven Derivat an der Carboxygruppe oder einem Salz davon umsetzt.

Geeignete reaktive Derivate an der Aminogruppe der Verbindung (II) sind z.B. das Iminoisomere vom Typ einer Schiff'schen Base oder sein tautomeres Isomeres vom Enamintyp, welches durch Umsetzung der Verbindung (II) mit ⁶⁵ einer Carbonylverbindung, wie Acetoessigsäure oder dergleichen, gebildet wird, das Silylderivat, das durch Umsetzung der Verbindung (II) mit einer Silylverbindung, wie Bis-

(trimethylsilyl)-acetamid oder dergleichen, gebildet wird, und das Derivat, das durch Umsetzung der Verbindung (II) mit Phosphortrichlorid oder Phosgen und dergleichen gebildet wird.

Geeignete Salze der Verbindungen (II) und (III) sind z.B. Säureadditionssalze, beispielsweise Salze mit organischen Säuren (z.B. das Acetat, Maleat, Tartrat, Benzolsulfonat, Toluolsulfonat etc.) oder Salze mit anorganischen Säuren (z.B. das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat etc.), Metallsalze (z.B. das Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Magnesiumsalz etc.), das Ammoniumsalz, organische Aminosalze (z.B. das Triäthylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz etc.) und dergleichen.

Geeignete reaktive Derivate an der Carboxygruppe der Verbindung (III) sind z.B. das Säurehalogenid, das Säureanhydrid, das aktivierte Amid, der aktivierte Ester und dergleichen. Beispiele hierfür sind ein Säurechlorid, wie z.B. ein Säureazid, ein gemischtes Säureanhydrid mit einer Säure, wie substituierter Phosphorsäure (z.B. Dialkylphosphorsäure, Phenylphosphorsäure, Diphenylphosphorsäure, Dibenzylphosphorsäure, halogenierter Phosphorsäure etc.), dialkylphosphoriger Säure, schwefeliger Säure, Thioschwefelsäure, Schwefelsäure, Alkylcarbonsäure, aliphatischer Carbonsäure (z.B. Pivalinsäure, Pentansäure, Isopentansäure, 2-Äthylbuttersäure oder Trichloressigsäure etc.) oder aromatischen Carbonsäuren (z.B. Benzoesäure etc.), symmetrische Säureanhydride, Amide, die mit Imidazol, 4-substituiertem Imidazol, Dimethylpyrazol, Triazol oder Tetrazol aktiviert worden sind, und aktivierte Ester (z.B. Cyanomethylester, Methoxymethylester, Dimethyliminomethyl-[(CH₃)₂N-CH₂]-ester, Vinylester, Propargylester, p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, Mesylphenylester, Phenylazophenylester, Phenylthioester, p-Nitrophenylthioester, p-Kresylthioester, Carboxymethylthioester, Pyranylester, Pyridylester, Piperidylester, 8-Chinolythioester etc.) oder Ester mit einer N-Hydroxyverbindung (z.B. N,N-Dimethylhydroxylamin, 1-Hydroxy-2-(1H)-pyridon, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid, 1-Hydroxy-6-chlor-1H-benzotriazol etc.) und dergleichen. Diese reaktiven Derivate können je nach Art der eingesetzt Verbindung (III) beliebig ausgewählt werden.

Die Umsetzung wird gewöhnlich in einem herkömmlichen Lösungsmittel, wie Wasser, Aceton, Dioxan, Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Äthylchlorid, Tetrahydrofuran, Äthylacetat, N,N-Dimethylformamid, Pyridin oder einem beliebigen anderen organischen Lösungsmittel, das die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Diese herkömmlichen Lösungsmittel können auch im Gemisch mit Wasser verwendet werden.

Wenn die Verbindung (III) in Form der freien Säure oder in Salzform verwendet wird, dann wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart eines herkömmlichen Kondensationsmittels durchgeführt, z.B. von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholinoäthylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-(4-diäthylaminocyclohexyl)-carbodiimid, N,N'-Diäthylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, N,N-Carbonylbis-(2-methylimidazol), Pentamethylenketen-N-cyclohexylimin, Diphenylketen-N-cyclohexylimin, Äthoxyacetylen, 1-Alkoxy-1-chloräthylen, Trialkylphosphit, Äthylpolyphosphat, Isopropylpolyphosphat, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Triphenylphosphin, 2-Äthyl-7-hydroxybenzoxazoliumsalz, 2-Äthyl-5-(m-sulfofenyl)-isoxazoliumhydroxid-intramolekulares-Salz (Chlormethylen)-demethylammoniumchlorid, 1-(p-Chlorbenzolsulfonyloxy)-6-chlor-1H-benzotriazol oder dergleichen.

Die Reaktion kann auch in Gegenwart einer anorgani-

schon oder organischen Base durchgeführt werden, wie z.B. von Alkalimetallbicarbonat, Tri(niedrig)alkylamin, Pyridin, N-(Niedrig)alkylmorpholin, N,N-Di(niedrig)alkylbenzylamin oder dergleichen. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Reaktion kann gewöhnlich unter Abkühlen oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt werden.

Die neuen Verbindungen (Ia) oder die Salze davon werden hergestellt, indem man eine erhaltene Verbindung (Ib) oder ein Salz davon einer Abspaltung der Acylgruppe von der Acylaminogruppe R^{3a} unterwirft.

Geeignete Salze der Verbindung (Ib) sind z.B. Metallsalze, Ammoniumsalze und organische Aminosalze, wie sie beispielhaft für die Verbindung (II) angegeben wurden.

Die Abspaltung der Acylgruppe erfolgt erfindungsgemäß durch Hydrolyse, Reduktion und eine dritte, weiter unten definierte Methode. Die Hydrolyse kann auch unter Verwendung einer Säure oder Base oder von Hydrazin und dergleichen durchgeführt werden. Diese Methoden können je nach Art der zu eliminierenden Schutzgruppen ausgewählt werden.

Unter diesen Methoden ist die Hydrolyse mit einer Säure die üblichste und bevorzugte Methode zur Eliminierung der Acylgruppen, z.B. von substituiertem oder unsubstituiertem Alkoxycarbonyl, Cycloalkoxycarbonyl oder substituiertem oder unsubstituiertem Aralkoxycarbonyl. Geeignete Säuren sind z.B. organische oder anorganische Säuren, wie Ameisensäure, Trifluoressigsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure und dergleichen. Am besten ist eine Säure geeignet, die leicht aus dem Reaktionsgemisch durch herkömmliche Massnahmen, beispielsweise durch Destillation bei Unterdruck, entfernt werden kann, wie z.B. Ameisensäure, Trifluoressigsäure etc. Die Säuren können entsprechend der Art der zu eliminierenden Schutzgruppe ausgewählt werden. Wenn die Eliminierungsreaktion mit einer Säure durchgeführt wird, dann kann sie in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind z.B. Wasser, herkömmliche organische Lösungsmittel oder Gemische davon. Die Hydrolyse mit Hydrazin wird üblicherweise dazu verwendet, um Aminoschutzgruppen vom Phthaloyltyp zu eliminieren.

Die reduktive Eliminierung wird im allgemeinen angewendet, um die Acylgruppe zu entfernen, z.B. Halogenalkoxycarbonyl (z.B. Trichloräthoxycarbonyl etc.), substituiertes oder unsubstituiertes Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.), 2-Pyridylmethoxycarbonyl etc. Geeignete Reduktionsverfahren sind z.B. die Reduktion mit einem Alkalimetallborhydrid (z.B. Natriumborhydrid, etc.), die Reduktion mit einer Kombination aus einem Metall (z.B. Zinn, Zink, Eisen etc.) oder des Metalls und einer Metallsalzverbindung (z.B. Chrom(II)-chlorid, Chrom(II)-acetat, etc.) und einer organischen oder anorganischen Säure (z.B. Essigsäure, Propionsäure, Salzsäure etc.) und die katalytische Reduktion. Geeignete Katalysatoren sind z.B. die herkömmlichen Katalysatoren, wie Raney-Nickel, Platinoxid, Palladium-auf-Holzkohle und dergleichen.

Die Acylgruppe kann im allgemeinen durch Hydrolyse eliminiert werden. Insbesondere kann die Trifluoracetylgruppe leicht eliminiert werden, indem man ungefähr bei Neutralbedingungen mit Wasser behandelt. Halogensubstituierte Alkoxycarbonyl- und 8-Chinolyloxycarbonylgruppen werden gewöhnlich durch Behandlung mit einem Schwermetall, wie Kupfer, Zink oder dergleichen, eliminiert.

Die Acylgruppe wird auch durch Behandlung mit einem Iminohalogenierungsmittel (z.B. Phosphoroxychlorid etc.) und einem Iminoverätherungsmittel, z.B. einem Niedrigalkanol (wie Methanol, Äthanol etc.) abgespalten, wobei man eine Hydrolyse anschliesst.

Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch. Sie kann

gemäss der Art der Schutzgruppe für die Aminogruppe und der oben genannten Eliminierungsmethode ausgewählt werden. Die Reaktion wird vorzugsweise bei milden Bedingungen, beispielsweise unter Abkühlen oder bei geringfügig erhöhter Temperatur, durchgeführt.

Die Erfindung umfasst auch diejenigen Fälle, bei denen eine veresterte Carboxygruppe in die freie Carboxygruppe während der Reaktion oder der Nachbehandlungsstufe des erfindungsgemässen Verfahrens umgewandelt wird.

Die neuen Verbindungen (Ie) oder Salze davon werden hergestellt, indem man die Verbindung (Id) oder ein Salz davon mit einer Verbindung (IV) oder einem Salz davon umsetzt.

Geeignete Salze der Verbindungen (Id) sind z.B. solche, wie sie als Beispiele für die Verbindungen (II) angegeben wurden. Geeignete Salze der Verbindung (IV) sind z.B. Salze mit anorganischen Säuren (z.B. das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat etc.), Salze mit organischen Säuren (z.B. das Acetat, Maleat, p-Toluolsulfonat etc.) und dergleichen.

Die Reaktion wird gewöhnlich in einem Lösungsmittel, wie Wasser, einem Alkohol (z.B. Methanol, Äthanol etc.) oder einem beliebigen anderen Lösungsmittel durchgeführt, das die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst.

Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base, beispielsweise einer anorganischen Base, wie einem Alkalimetall (z.B. Natrium, Kalium etc.), Erdalkalimetall (z.B. Magnesium, Calcium etc.), dem Hydroxid oder Carbonat oder Bicarbonat davon oder dergleichen oder einer organischen Base, z.B. einem Alkalimetallalkoxid (z.B. Natriummethoxid, Natriumäthoxid etc.), einem Trialkylamin (z.B. Trimethylamin, Triäthylamin etc.), N,N-Dialkylanilin (z.B. N,N-Dimethylanilin etc.), Pyridin oder dergleichen, durchgeführt.

Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Reaktion wird gewöhnlich unter Abkühlen oder Erhitzen durchgeführt.

Die neuen Verbindungen (Ih) oder Salze davon werden hergestellt, indem man die Verbindung (Ii) oder ein Salz davon einer Reaktion zur Aufspaltung der Estergruppe R^{2a} unterwirft.

Geeignete Salze der Verbindungen (Ii) sind z.B. die Säureadditionssalze, wie sie hinsichtlich der Verbindung (II) genannt wurden.

Für die erwähnte Aufspaltungsreaktion bedient man sich der Hydrolyse oder der Reduktion.

Die Hydrolyse wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base oder einer Säure durchgeführt. Geeignete Basen sind z.B. anorganische Basen und organische Basen, wie sie im Zusammenhang mit der Eliminierung der Acylgruppe von der Acylaminogruppe genannt wurden. Geeignete Säuren sind z.B. organische Säuren (z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure etc.) und anorganische Säuren (z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure etc.). Die Reduktion kann auf die Eliminierung der Schutzgruppe, z.B. von 2-Jodäthylester, 2,2,2-Trichloräthylester oder dergleichen, anwendbar sein.

Reduktionen, die für die Aufspaltung der Estergruppe angewendet werden können, sind z.B. die Reduktion mit einer Kombination aus einem Metall (z.B. Zink, Zinkamalgam etc.) oder einer Chromsalzverbindung (z.B. Chrom(II)-chlorid, Chrom(II)-acetat etc.) und einer organischen oder anorganischen Säure (z.B. Essigsäure, Propionsäure, Salzsäure etc.) sowie die Reduktion in Gegenwart eines Metallkatalysators. Metallkatalysatoren für die katalytische Reduktion sind z.B. Platinkatalysatoren (z.B. Platindraht, schwammförmiges Platin, Platinschwarz, Platinkolloid etc.), Palladiumkatalysatoren (z.B. schwammförmiges Palladium, Palladiumschwarz, Palladiumoxid, Palladium auf Barium-

sulfat, Palladium auf Bariumcarbonat, Palladium auf Holzkohle, Palladium auf Silikagel, Palladiumkolloid etc.), Nikkelkatalysatoren (z.B. reduziertes Nickel, Nickeloxid, Raney-Nickel, Urushibara-Nickel etc.) und dergleichen.

Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch. Sie kann entsprechend der Art der Schutzgruppe, der Carboxygruppe und der Eliminierungsmethode ausgewählt werden.

Die neuen Verbindungen (Ij) oder Salze davon werden hergestellt, indem man die Verbindung (Ih) oder ein Salz davon einer Veresterungsreaktion unterwirft.

Geeignete Salze der Verbindung (Ih) sind z.B. solche, wie sie im Zusammenhang mit der Verbindung (II) genannt wurden.

Das bei der Reaktion verwendete Veresterungsmittel kann eine Verbindung der allgemeinen Formel:



worin R^5 die obige Bedeutung hat und X für Hydroxy oder ein reaktives Derivat davon steht, sein.

Geeignete Beispiele für reaktive Derivate von Hydroxygruppen sind z.B. Reste von Säuren, wie sie vorstehend genannt wurden.

Die Reaktion wird gewöhnlich in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Pyridin, Hexamethylphosphortriamid, Dioxan oder einem anderen Lösungsmittel, das die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt.

Wenn die Verbindung (Ih) in Form der freien Säure verwendet wird, dann wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer Base, z.B. einer anorganischen Base oder einer organischen Base, wie sie vorstehend im Zusammenhang mit der Eliminierung der Aminoschutzgruppe genannt wurde, durchgeführt.

Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch. Die Reaktion wird vorzugsweise unter Abkühlen, bei Umgebungstemperatur oder unter Erwärmen durchgeführt.

Bei den vorgenannten Reaktionen und/oder Nachbehandlungsstufen des erfindungsgemässen Verfahrens können gelegentlich die obengenannten tautomeren Isomeren in andere tautomere Isomere umgewandelt werden. Auch diese Fälle sollen vom Rahmen der vorliegenden Erfindung umschlossen werden.

Bei den vorgenannten Reaktionen und/oder Nachbehandlungsstufen des erfindungsgemässen Verfahrens können die vorgenannten Syn- oder Antiisomeren gelegentlich teilweise oder ganz in andere Isomere umgewandelt werden. Auch diese Fälle sollen vom Rahmen der vorliegenden Erfindung umschlossen werden.

Wenn die neue Verbindung (Ie) in Form der freien Säure in 4-Stellung erhalten wird und/oder wenn die neue Verbindung (Ie) eine freie Aminogruppe hat, dann kann sie nach herkömmlichen Methoden in ihr pharmazeutisch annehmbares Salz umgewandelt werden.

Verfahren zur Herstellung der Ausgangsverbindungen werden nachstehend näher erläutert.

Die Ausgangsverbindungen (IIIa) können hergestellt werden, indem eine Verbindung (VII) oder ein reaktives Derivat an der Aminogruppe oder ein Salz davon mit einem Aminoschutzmittel umgesetzt wird.

Geeignete reaktive Derivate an der Aminogruppe der Verbindungen (VII) und geeignete Salze der Verbindungen (VII) sind z.B. solche, wie sie hinsichtlich der reaktiven Derivate an der Aminogruppe der Verbindungen (II) und Salze der Verbindungen (II) vorstehend beschrieben wurden.

Geeignete Aminoschutzgruppen sind z.B. Alkylierungsmittel und dergleichen.

Geeignete Acylierungsmittel sind z.B. aliphatische, aromatische und heterocyclische Isocyanate und die entspre-

chenden Isothiocyanate sowie aliphatische, aromatische und heterocyclische Carbonsäuren und die entsprechenden Sulfonsäuren, Carbonsäureester und Carbaminsäuren sowie die entsprechenden Thiosäuren und die reaktiven Derivate der obengenannten Säuren.

Geeignete reaktive Derivate der obigen Säuren können die gleichen umfassen, wie sie oben hinsichtlich der reaktiven Derivate an der Carboxygruppe der Verbindungen (III) näher erläutert wurden. Die Beispiele von Schutzgruppen, die in die Aminogruppe der Verbindungen (VII) mit den obengenannten Aminoschutzgruppenmitteln eingeführt werden können, können die gleichen sein, wie sie vorstehend bei der Erläuterung der Acylgruppen bei den Acylaminogruppen R^{3a} genannt wurden.

Die Reaktion wird in ähnlicher Weise wie die Reaktion der Verbindung (II) oder ihres reaktiven Derivats an der Aminogruppe oder ihres Salzes mit einer Verbindung (III) oder ihres reaktiven Derivats an der Carboxygruppe durchgeführt.

Die Ausgangsverbindungen (IIIb) können in der Weise hergestellt werden dass man die Verbindungen (IIIa) oxidiert.

Die Oxidationsreaktion erfolgt nach herkömmlichen Methoden, die zur Umwandlung der sogenannten aktivierten Methylengruppe in eine Carbonylgruppe angewendet werden. Somit kann die Oxidation beispielsweise unter Verwendung von herkömmlichen Oxidationsmitteln, z.B. von Selendioxid, dreiwertigen Manganverbindungen (z.B. Mangan(III)-acetat und Kaliumpermanganat etc.) oder dergleichen, durchgeführt werden. Die Oxidation wird gewöhnlich in einem Lösungsmittel durchgeführt, das die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, wie z.B. von Wasser, Dioxan, Tetrahydrofuran und dergleichen.

Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Reaktion wird vorzugsweise unter Erwärmen bis unter Erhitzen durchgeführt.

Die Ausgangsverbindungen (IIIc) können in der Weise hergestellt werden, dass man die Verbindungen (IIIb) einer Eliminierungsreaktion der Carboxyschutzgruppe unterwirft.

Die Eliminierungsreaktion wird in ähnlicher Weise durchgeführt, wie sie bei der Aufspaltung der Estergruppe R^{2a} beschrieben wurde.

Die neuen Verbindungen (Ie) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze haben eine hohe antibakterielle Aktivität und sie hemmen das Wachstum einer Anzahl von Mikroorganismen mit Einschluss von gram-positiven und gram-negativen Bakterien. Insbesondere zeigen die Synisomeren der Verbindungen (Ie) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze im allgemeinen eine erheblich höhere antibakterielle Aktivität als die entsprechenden Antiisomeren der Verbindungen (Ie) und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon. Zu therapeutischen Zwecken können die neuen Verbindungen in Form von Arzneimitteln verwendet werden, die die Verbindungen als Wirkstoffe im Gemisch mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern, z.B. organischen oder anorganischen Feststoffen oder flüssigen Exzipientien, die für die orale, parenterale oder äusserliche Verabreichung geeignet sind, enthalten. Die Arzneimittel können z.B. Kapseln, Tabletten, Dragees, Salben oder Suppositorien, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen und dergleichen sein. Gewünschtenfalls können die Zubereitungen auch Hilfssubstanzen, Stabilisierungsmittel, Befeuchtungs- oder Emulgierungsmittel, Puffer und andere übliche Additive enthalten.

Die Dosierung der Verbindungen variiert entsprechend dem Alter und dem Zustand des Patienten. Eine durchschnittliche Einzeldosis von etwa 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg und 1000 mg der neuen Verbindungen hat sich als wirksam zur Behandlung von Infektionskrankheiten erwiesen, die durch pathogene Bakterien bewirkt worden sind.

Nachstehend werden die antimikrobiellen Aktivitäten einiger repräsentativer Verbindungen der Formel (Ie) gegen einige Teststämme von pathogenen Bakterien anhand ihrer minimalen Hemmkonzentrationen gezeigt.

Testmethode:

Die in-vitro-antibakterielle Aktivität wurde nach der unten beschriebenen zweifachen Agarplattenverdünnungsmethode bestimmt.

Der Schleifeninhalt einer über Nacht angesetzten Kultur der einzelnen Teststämme in Trypticase-Sojabrühre (10⁸ lebensfähige Zellen pro ml) wurde auf Herzinfusionsagar (HI-Agar) aufgestrichen, welches abgestufte Konzentrationen der repräsentativen Testverbindungen enthielt. Die minimale Hemmkonzentration (MIC) wurde als µg/ml nach 20stündiger Inkubierung bei 37°C ausgedrückt.

Testverbindungen:

(1) 2-Methyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Testverbindung [1], zum Vergleich)

(2) 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres) (Testverbindung [2])

(3) Pivaloyloxymethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (Synisomeres) (Testverbindung [3]).

Testergebnisse:

Organismus	Testverbindung (1)	Testverbindung (2)	Testverbindung (3)
E. Coli Nr. 324	0,78	0,05	0,2
Nr. 341	0,2	0,2	0,78
Kl. Aerogenes Nr. 417	0,39	0,2	0,2
Nr. 418	0,39	0,1	0,78
Nr. 427	0,1	0,05	0,2
Nr. 428	0,78	0,2	1,56
Pr. Minabilis Nr. 501	0,78	0,05	0,2
Nr. 520	0,39	0,05	0,1
Nr. 525	6,25	0,05	0,2

Die Erfindung wird in den Beispielen erläutert.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

(a) Zu Essigsäureanhydrid (384 ml) wurde tropfenweise Ameisensäure (169,2 ml) im Verlauf von 15 bis 20 min und unter Abkühlen auf 35°C gegeben. Das Gemisch wurde 1 h bei 55 bis 60°C gerührt. Zu dem Gemisch wurde Äthyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetat, das auch als Äthyl-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetat bezeichnet werden kann, (506 g) im Verlauf von 15 bis 20 min unter Eiskühlen und Rühren gegeben. Sodann wurde das Gemisch 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Umsetzung wurden die Lösungsmittel abdestilliert. Zu dem Rückstand wurde Isopropyläther (2500 ml) gegeben und das Gemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Niederschläge wurden durch Filtration gesammelt, mit Diisopropyläther gewaschen und sodann getrocknet, wodurch Äthyl-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-acetat erhalten wurde, das auch als Äthyl-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetat bezeichnet werden kann (451,6 g), Fp. 125 bis 126°C. Das restliche Filtrat wurde konzentriert und der Rückstand wurde mit Diisopropyläther (500 ml) gewaschen und getrocknet, wodurch eine weitere Menge der gleichen Verbindung (78,5 g) erhalten wurde.

IR-Spektrum (Nujol):

1737, 1700 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl_3 , δ):

1,25 (3H, t, $J = 8$ Hz)
3,7 (2H, s)
4,18 (2H, q, $J = 8$ Hz)
6,9 (1H, s)
8,7 (1H, s).

(b) Ein Gemisch aus Mangan(III)-acetat-tetrahydrat (120 g), Essigsäure (1000 ml) und Essigsäureanhydrid (100 ml) wurde 20 min in einem Ölbad von 130 bis 135°C gerührt. Zu dem Gemisch wurde Kaliumpermanganat (20 g) im Verlauf von 5 min bei 105 bis 110°C unter Rühren gegeben. Sodann wurde das Gemisch weitere 30 min bei 130 bis 135°C gerührt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Gemisch wurde mit Äthyl-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-acetat, das auch als Äthyl-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetat bezeichnet werden kann, (53,5 g) versetzt. Sodann wurde das Gemisch 15 h bei 38 bis 40°C unter Einführung von Luft mit einer Geschwindigkeit von 6000 ml pro min gerührt. Nach der Umsetzung wurden die Niederschläge durch Filtration gesammelt. Die Niederschläge wurden nacheinander mit Essigsäure und Wasser gewaschen und sodann getrocknet, wodurch Äthyl-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-glyoxylat erhalten wurde, das auch als Äthyl-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-glyoxylat bezeichnet werden kann (41,5 g), Fp. 232 bis 233°C (Zers.).

(c) Zu einer Suspension von Äthyl-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-glyoxylat, das auch als Äthyl-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-glyoxylat bezeichnet werden kann, (281 g) in Wasser (1100 ml) wurde eine wässrige 1N-Natriumhydroxidlösung (2,23 l) unter Rühren und Eiskühlen gegeben. Sodann wurde das Gemisch 5 min bei 10 bis 15°C gerührt. Nach dem Filtrieren des Reaktionsgemisches wurde das Filtrat mit konzentrierter Salzsäure unter Rühren auf einen pH-Wert von 1 eingestellt. Die Niederschläge wurden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und sodann getrocknet, wodurch 2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-glyoxylsäure erhalten wurde, die auch als 2-(2-Formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-glyoxylsäure bezeichnet werden kann (234 g), Fp. 133 bis 136°C (Zers.).

NMR-Spektrum (NaDCO_3 , δ):

8,27 (1H, s)
8,6 (1H, s).

(d) Zu Dimethylformamid (78 ml) wurde tropfenweise Phosphoroxychlorid (11,9 g) unter Rühren und Eiskühlen gegeben. Das Gemisch wurde 30 min bei 40°C gerührt. Zu dem Gemisch wurde 2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-glyoxylsäure, die auch als 2-(2-Formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-glyoxylsäure bezeichnet werden kann, (7,8 g) unter Abkühlen auf -20°C gegeben. Sodann wurde das Gemisch 30 min lang unter Abkühlen auf -20 bis -15°C gerührt. Das so erhaltene Gemisch wurde unter Rühren und unter Abkühlen auf -50 bis -45°C zu einer Lösung gegeben, die in der Weise hergestellt worden war, dass ein Gemisch aus 2-Methyl-7-amino-3-cephem-4-carbonsäure (8,35 g) und Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (19,5 ml) in getrocknetem Methylenchlorid (170 ml) bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das Gemisch wurde 1 h bei -45 bis -40°C gerührt und hierauf wurde das Reaktionsgemisch in eine Lösung von Natriumbicarbonat (32 g) in Wasser (1,5 l) unter Schütteln gegossen. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat geschichtet und sodann mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 bis 2 eingestellt. Die Äthylacetatschicht wurde aus dem Gemisch abgetrennt und die zurückgeblie-

bene wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat (200 ml $\times$ 2) extrahiert. Die Äthylacetatschichten wurden miteinander vereinigt, mit Wasser gewaschen und sodann zu einem kleinen Volumen konzentriert. Die Niederschläge wurden durch Filtration gesammelt, mit einer geringen Menge von Äthylacetat gewaschen und sodann getrocknet, wodurch 2-Methyl-7-[2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 2-Methyl-7-[2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, (7,9 g), Fp. 210 bis 215°C (Zers.), erhalten wurde.

IR-Spektrum (Nujol):

3300, 3150, 1780, 1713, 1660, 1625, 1533 cm^{-1} .

15 NMR-Spektrum (d_6 -Dimethylsulfoxid, δ):

1,45 (3H, d, $J = 7$ Hz, 2- CH_3)
3,7 bis 4,1 (1H, m, 2-H)
5,17 (1H, d, $J = 5$ Hz, 6-H)
20 5,91 (1H, dd, $J = 5$ und 8 Hz, 7-H)
6,59 (1H, d, $J = 6$ Hz, 3-H)
8,40 (1H, s, 5-H auf dem Thiazolring)
8,57 (1H, s, OHC-N=)
9,83 (1H, d, $J = 8$ Hz, 7-CONH).

(e) Zu einer Lösung von Thionylchlorid (3,01 g) in Methylenchlorid (45 ml) wurde Dimethylformamid (0,928 g) und 2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-glyoxylsäure, die auch als 2-(2-Formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-glyoxylsäure bezeichnet werden kann, (3,71 g) gegeben. Das Gemisch wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das auf diese Weise erhaltene Gemisch wurde unter Rühren und unter Abkühlen auf -25 bis -20°C zu einer Lösung gegeben, die hergestellt wurde war, indem ein Gemisch aus 2-Methyl-7-amino-3-cephem-4-carbonsäure (3,3 g) und Trimethylsilylacetamid (16,2 g) in Methylenchlorid (60 ml) 40 min bei Raumtemperatur eingerührt worden war. Das Gemisch wurde 30 min bei -25 bis -20°C, 30 min bei -10 bis 0°C und sodann 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Wasser (30 ml) gegeben und das Gemisch wurde 40 10 min lang gerührt. Nachdem eine gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung zu dem Gemisch gegeben worden war, um die Niederschläge aufzulösen, wurde die wässrige Schicht abgetrennt. Zu der wässrigen Schicht wurde Äthylacetat gegeben und das Gemisch wurde mit 2N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Hierauf wurde die Äthylacetatschicht abgetrennt; die zurückgebliebene wässrige Schicht wurde weiterhin mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschichten wurden miteinander kombiniert, mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und sodann konzentriert. Der so erhaltene kristalline Rückstand wurde in Diäthyläther pulverisiert, durch Filtration gesammelt und sodann getrocknet, wodurch gelbes kristallines Pulver von 2-Methyl-7-[2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 2-Methyl-7-[2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, (3,81 g) erhalten wurde.

60 IR-Spektrum (Nujol):

3475, 3315, 3200, 1788, 1655, 1620, 1530, 1293, 1240, 1185 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -Dimethylsulfoxid, δ):

65 1,48 (3H, d, $J = 7$ Hz)
3,70 bis 4,17 (1H, m)
5,21 (1H, d, $J = 5$ Hz)
5,96 (1H, d, $J = 5$ Hz)

6,63 (1H, d, J = 6 Hz)
8,44 (1H, s)
8,62 (1H, s).

In ähnlicher Weise wurde die folgende Verbindung hergestellt:

2-Methyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid, welches auch als 2-Methyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid bezeichnet werden kann, Fp > 270°C.

(f) Zu einer Suspension von 2-Methyl-7-[2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 2-Methyl-7-[2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, (3,0 g) in Methanol (60 ml) wurde tropfenweise Phosphoroxchlorid (2,55 g) unter Eiskühlen und Rühren gegeben. Das Gemisch wurde 3,5 h lang bei der gleichen Temperatur und sodann 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch in Diäthyläther (400 ml) gegossen. Die Niederschläge wurden durch Filtration gesammelt, mit Diäthyläther gewaschen und sodann getrocknet, wodurch 2-Methyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid, welche Verbindung auch als 2-Methyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid bezeichnet werden kann, (2,2 g), Fp. > 270°C, erhalten wurde.

IR-Spektrum (Nujol):
1770, 1700 (Schulter), 1665, 1624, 1515 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ):
1,44 (3H, d, J = 7 Hz, 2-CH₃)
3,6 bis 4,1 (1H, m, 2-H)
5,15 (1H, d, J = 5 Hz, 6-H)
5,82 (1H, dd, J = 5 und 8 Hz, 7-H)
6,58 (1H, d, J = 6 Hz, 3-H)
8,17 (1H, s, 5-H auf dem Thiazolring)
9,87 (1H, d, J = 8 Hz, 7-CONH).

Beispiel 1

Zu einer Suspension von 2-Methyl-7-[2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 2-Methyl-7-[2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, (792 mg) in Wasser (20 ml) wurde Natriumbicarbonat (168 mg) unter Rühren gegeben. Die auf diese Weise erhaltene Lösung wurde mit Natriumacetattri-hydrat (272,2 mg) und O-Methylhydroxylamin-hydrochlorid (334 mg) versetzt und das Gemisch wurde 2 h bei 48 bis 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde eine gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung (10 ml) und Äthylacetat (15 ml) zugesetzt, um das ausgefällte unlösliche Material aufzulösen. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, mit Äthylacetat gewaschen, mit 2N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 eingestellt und sodann mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und sodann konzentriert. Der Rückstand wurde in Diäthyläther pulverisiert, durch Filtration gesammelt und sodann getrocknet, wodurch 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres), die auch als 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres)

bezeichnet werden kann, (505 mg) erhalten wurde. Diese Verbindung wurde aus Methanol umkristallisiert, wodurch reine Kristalle der angestrebten reinen Verbindung erhalten wurden.

IR-Spektrum (Nujol):
3270, 3200, 1775, 1650, 1530, 1280 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ):
1,44 (3H, d, J = 7 Hz)
3,50 bis 4,00 (1H, m)
3,90 (3H, s)
5,12 (1H, d, J = 5 Hz)
5,92 (1H, d, J = 5 Hz)
6,57 (1H, d, J = 6 Hz)
7,41 (1H, s)
8,51 (1H, s).

In ähnlicher Weise wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

1. 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres), die auch als 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-Imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres) bezeichnet werden kann, Zp. > 241°C.

2. 2,2,2-Trichloräthyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (Synisomeres), das auch als 2,2,2-Trichloräthyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (Synisomeres) bezeichnet werden kann, Fp. 128 bis 149°C (Zers.).

Beispiel 2

Zu einer Lösung von Natriumacetat (11,6 g) in Wasser (43 ml) wurde 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-trifluoracetylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres), die auch als 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-trifluoracetylmino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres) bezeichnet werden kann, (2,1 g) unter Rühren gegeben und das Gemisch wurde mit 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung auf einen pH-Wert von 6 eingestellt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch mit 10%iger Salzsäure auf einen pH-Wert von 2,8 bis 3 eingestellt und sodann abgekühlt. Die Niederschläge wurden durch Filtration gesammelt und sodann getrocknet, wodurch 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres), die auch als 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres) bezeichnet werden kann, (1,1 g) erhalten wurde, Fp. > 241°C. Die gleiche Verbindung wurde aus dem Filtrat auf herkömmliche Weise erhalten.

IR-Spektrum (Nujol):
3470, 3320, 3190, 2380, 1783, 1690, 1655, 1622, 1530 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ):
1,44 (3H, d, J = 8 Hz, 2-CH₃)
3,7 bis 4,0 (1H, m, 2-H)
3,84 (3H, s, OCH₃)
5,12 (1H, d, J = 6 Hz, 6-H)
5,89 (1H, dd, J = 6 und 8 Hz, 7-H)
6,57 (1H, d, J = 7 Hz, 3-H)
6,77 (1H, s, 5-H auf dem Thiazolring)
9,62 (1H, d, J = 8 Hz, 7-CONH).

Beispiel 3

Zu einer Suspension von 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres), die auch als 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres) bezeichnet werden kann, (9,0 g) in Methanol (90 ml) wurde konzentrierte Salzsäure (2,12 ml) unter Rühren bei Raumtemperatur gegeben und das Gemisch wurde 7 h bei der gleichen Temperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde allmählich Diäthyläther gegeben, bis Kristalle auszufallen begannen. Das Gemisch wurde 30 min lang stehen gelassen. Sodann wurden die ausgefallten Kristalle durch Filtration gesammelt, mit Diäthyläther gewaschen und sodann getrocknet, wodurch weisse Kristalle von 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (Synisomeres), welche Verbindung auch als 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (Synisomeres) bezeichnet werden kann, (7,9 g) erhalten wurden.

Das zurückbleibende Filtrat wurde konzentriert, bis das Gesamtvolumen auf die Hälfte verringert worden war. Zu dem konzentrierten Filtrat wurde allmählich Diäthyläther gegeben, bis Kristalle auszufallen begannen. Das Gemisch wurde 1 h lang stehen gelassen. Die ausgefallten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit Diäthyläther gewaschen und sodann getrocknet, wodurch eine weitere Menge der gleichen Verbindung (0,5 g) erhalten wurde.

IR-Spektrum (Nujol):

3300, 3295, 1780, 1720, 1660, 1630, 1300 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -Dimethylsulfoxid, δ):

1,44 (3H, d, $J = 7$ Hz)

3,70 bis 4,14 (1H, m)

3,94 (3H, s)

5,10 (1H, d, $J = 5$ Hz)

5,84 (1H, d, $J = 5$ Hz)

6,59 (1H, d, $J = 6$ Hz)

6,94 (1H, s).

Zu einer Suspension von 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (Synisomeres), welche Verbindung auch als 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (Synisomeres) bezeichnet werden kann, (7,7 g) in Wasser (77 ml) wurde eine gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung (44 ml) gegeben. Die so erhaltene Lösung wurde durch 1 N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 3 eingestellt und sodann an einem kühlen Ort 1 h lang stehen gelassen. Die ausgefallten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und sodann getrocknet, wodurch ein weisses Pulver von 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres), die auch als 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres) bezeichnet werden kann, (6,67 g), Fp. 196 bis 240°C (Zers.), erhalten wurde.

IR-Spektrum (Nujol):

3470, 3310, 3200, 1790, 1655, 1620, 1530, 1295, 1055 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -Dimethylsulfoxid, δ):

1,48 (3H, d, $J = 8$ Hz)

3,65 bis 4,08 (1H, m)

3,84 (3H, s)

5,10 (1H, d, $J = 5$ Hz)

5,84 (1H, d, $J = 5$ Hz)

6,54 (1H, d, $J = 6$ Hz)

6,72 (1H, s).

5

In ähnlicher Weise wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

1. 2,2,2-Trichloräthyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (Synisomeres), das auch als 2,2,2-Trichloräthyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (Synisomeres) bezeichnet werden kann, Fp. 128 bis 149°C (Zers.).

2. 2,2,2-Trichloräthyl-2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (Synisomeres), das auch als 2,2,2-Trichloräthyl-2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (Synisomeres) bezeichnet werden kann, Fp. 175 bis 178°C (Zers.).

3. p-Nitrobenzyl-2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres), welches auch als p-Nitrobenzyl-2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) dargestellt werden kann; pulverförmiges Produkt.

4. 2-Methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

5. 2-Methyl-7-[2-äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-äthoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

IR-Spektrum (Nujol):

3350, 1790, 1730, 1670, 1630 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_6 -Dimethylsulfoxid, δ):

1,30 (3H, t, $J = 6$ Hz)

1,47 (3H, d, $J = 6$ Hz)

3,6–4,5 (1H, m)

4,25 (2H, q, $J = 6$ Hz)

5,17 (1H, d, $J = 5$ Hz)

5,92 (1H, d, $J = 5$ und 8 Hz)

6,60 (1H, d, $J = 6$ Hz)

6,97 (1H, s)

9,82 (1H, d, $J = 8$ Hz)

6. 2-Methyl-7-[2-isopropoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-isopropoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

IR-Spektrum (Nujol):

3350, 1780, 1670, 1600 cm^{-1}

NMR-Spektrum (D_6 -Dimethylsulfoxid, δ):

1,20 (6H, d, $J = 6$ Hz)

1,43 (1H, d, $J = 6$ Hz)

3,83 (1H, m)

4,27 (1H, m)

5,12 (1H, d, $J = 5$ Hz)

5,87 (1H, d, $J = 5$ und 9 Hz)

6,55 (1H, d, J = 6 Hz)
6,72 (1H, s)
7,23 (2H, breites s)
9,49 (1H, d, J = 9 Hz)

7. 2-Methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

8. 2-Methyl-7-[2-butoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-butoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

9. 2-Methyl-7-[2-isobutoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-isobutoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

10. 2-Methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

IR-Spektrum (Nujol):

3300, 3200, 1780, 1670, 1630 cm⁻¹.

12. 2-Methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hexanoyloxymethylester (syn-Isomeres), welcher auch als 2-Methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hexanoyloxymethylester (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

IR-Spektrum (Nujol):

3340, 3200 (breit), 3150 (breit), 1790 (breit), 1750 bis 1790, 1680, 1630 cm⁻¹.

Beispiel 4

Zu einer Lösung von 2,2,2-Trichloräthyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (Synisomeres), das auch als 2,2,2-Trichloräthyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (Synisomeres) bezeichnet werden kann, (0,1 g) in Tetrahydrofuran (2 ml) und Eisessig (0,25 ml) wurde Zinkpulver (0,1 g) auf einmal unter Rühren gegeben, wobei die Temperatur in einem Eisbad auf unterhalb 25°C gehalten wurde. Sodann wurde das Gemisch 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde weiter Zinkpulver (0,1 g) gegeben und das Gemisch wurde 1 h bei der gleichen Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das unlösliche Material wurde mit einer geringen Menge von Tetrahydrofuran gewaschen. Nach Vereinigung des Filtrats mit dem Waschwasser wurden die Lösungsmittel abdestilliert. Zu dem Rückstand wurde eine 5%ige wässrige Natriumbicarbonatlösung und Äthylacetat gegeben, so dass die wässrige Schicht einen pH-Wert von 7 bis 8 erhielt. Das erhaltene Gemisch wurde filtriert und sodann wurde die wässrige Schicht abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit 2N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 bis 3 eingestellt und sodann geringfügig eingeeengt. Die so erhaltene wässrige Schicht wurde einer Säulenchromatographie unterworfen (nicht-ionogenes Adsorbtionsharz Diaion HP 20, hergestellt von Mitsubishi Chemical Industries). Die Säule wurde mit Wasser gewaschen und sodann nacheinander mit 20%igem Methanol und 40%igem Methanol eluiert. Die Eluate, die die angestrebte Verbindung enthielten, wurden gesammelt und

sodann lyophilisiert, wodurch ein weißes Pulver von 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres), die auch als 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres) bezeichnet werden kann, (0,015 g), Fp. 230 bis 235°C (Zers.), erhalten wurde.

In ähnlicher Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

10

1. 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres), die auch als 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres) bezeichnet werden kann, Fp. 174 bis 204°C (Zers.).

15

2. 2-Methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

20

IR-Spektrum (Nujol):

3250, 1765, 1625 cm⁻¹.

25

NMR-Spektrum (D₆-Dimethylsulfoxid, δ)

ppm 1,42 (3H, d, J = 6,8 Hz)

3,54–3,94 (1H, m)

5,23 (1H, d, J = 6 Hz)

30

5,82 (1H, dd, J = 6 und 8 Hz)

6,40 (1H, d, J = 6,8 Hz)

6,64 (1H, s)

9,44 (1H, d, J = 8 Hz)

35

3. 2-Methyl-7-[2-äthoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-äthoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

40

IR-Spektrum (Nujol):

3350, 3240, 3190, 1775, 1700, 1650, 1620 cm⁻¹.

45

4. 2-Methyl-7-[2-isopropoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-isopropoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

50

IR-Spektrum (Nujol):

3480, 3300, 3180, 1780, 1740, 1700, 1660 cm⁻¹.

55

5. 2-Methyl-7-[2-äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), welches auch als 2-Methyl-7-[2-äthoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

60

IR-Spektrum (Nujol):

3350, 1790, 1730, 1670, 1630 cm⁻¹.

65

6. 2-Methyl-7-[2-isopropoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-isopropoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

IR-Spektrum (Nujol):
3350, 1780, 1670, 1600 cm⁻¹.

7. 2-Methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

IR-Spektrum (Nujol):
3450, 3300, 3050, 1780, 1730, 1690, 1660 cm⁻¹.

8. 2-Methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

IR-Spektrum (Nujol):
3330, 3080, 1780, 1670 cm⁻¹.

9. 2-Methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

IR-Spektrum (Nujol):
3300, 3200, 1780, 1670, 1630 cm⁻¹.

10. 2-Methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), welche auch als 2-Methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

IR-Spektrum (Nujol):
3270, 3180, 1790, 1700, 1655 cm⁻¹.

Beispiel 5

Zu einer Suspension von 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), die auch als 2-Methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure (Synisomeres) bezeichnet werden kann, (4,8 g) in Wasser (48 ml) wurde tropfenweise eine 1 N-wässrige Natriumhydroxidlösung mit einer solchen Geschwindigkeit gegeben, dass der pH-Wert des Gemisches nicht mehr als 7 betrug. Das Gemisch wurde filtriert und sodann lyophilisiert, wodurch Natrium-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (Synisomeres), das auch als

Natrium-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (Synisomeres), das auch als Natrium-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (Synisomeres) bezeichnet werden kann, (4,8 g), Fp. > 250°C, erhalten wurde. Diese Verbindung wurde in trockenem Dimethylformamid (20 ml) suspendiert. Zu der Suspension wurde Jodmethylpivalat (2,30 g) unter heftigem Rühren und unter Abkühlen auf 3 bis 5°C gegeben. Sodann wurde das Gemisch 20 min bei der gleichen Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch aus Äthylacetat (60 ml) und Eiswasser (10 ml) gegossen und das Gemisch wurde gut geschüttelt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt und nacheinander mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen der Äthylacetatschicht über Magnesiumsulfat wurde das Äthylacetat bei vermindertem Druck abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wurde in Diäthyläther (25 ml) pulverisiert, durch Filtration gesammelt und sodann getrocknet, wodurch Pivaloyloxymethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (Synisomeres), das auch als Pivaloyloxymethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (Synisomeres) bezeichnet werden kann, (1,44 g), Fp. 165 bis 170°C (Zers.), erhalten wurde.

IR-Spektrum (Nujol):
3340, 1787, 1757, 1678, 1637, 1634, 1283, 1218, 1158, 1132, 1098, 1034, 996 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ):

1,18 (9H, s),
1,47 (3H, d, J = 7 Hz)
3,6 bis 4,1 (3H, s)
5,18 (1H, d, J = 6 Hz)
5,78 bis 5,96 (3H, m)
6,70 (1H, d, J = 6 Hz)
6,76 bis 6,88 (1H, s)
9,65 (1H, breites d, J = 8 Hz).

Auf ähnliche Arbeitsweise wurde der 2-Methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hexanoyloxymethylester (syn-Isomeres) erhalten, welcher auch als 2-Methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hexanoyloxymethylester (syn-Isomeres) dargestellt werden kann.

IR-Spektrum (Nujol):
3340, 3200 (breit), 3150 (breit), 1790 (breit), 1750 bis 1790, 1680, 1630 cm⁻¹.