



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 249 024 A5

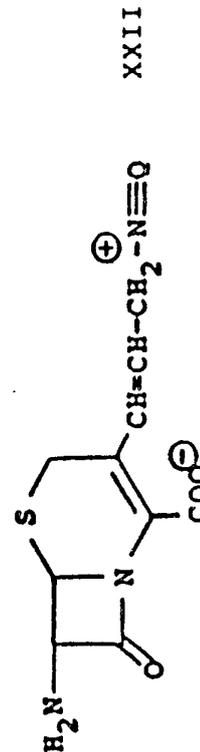
4(51) C 07 D 501/18

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 287 524 1	(22)	03.04.85	(44)	26.08.87
(31)	597,941	(32)	09.04.84	(33)	US
(71)	siehe (73)				
(72)	Oka, Masahisa; Yamashita, Haruhiro; Naito, Takayuki; Okumura, Jun, JP				
(73)	Bristol-Myers Company, New York N.Y. 10154, US				
(54)	Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinverbindungen				

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel XXII;  $\oplus$   
 worin  $\overset{\ominus}{\text{N}} \equiv \text{Q}$  eine quaternäre Ammoniumgruppe bedeutet, oder der Salze, Ester, Solvate oder Hydrate, davon. Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen sind Zwischenprodukte für die Herstellung antibakteriell wirksamer Cephalosporinderivate, die in der Medizin Anwendung finden. Formel



Verfahren zur Herstellung  
von Cephalosporinverbindungen

1

5 Anwendungsgebiet der Erfindung

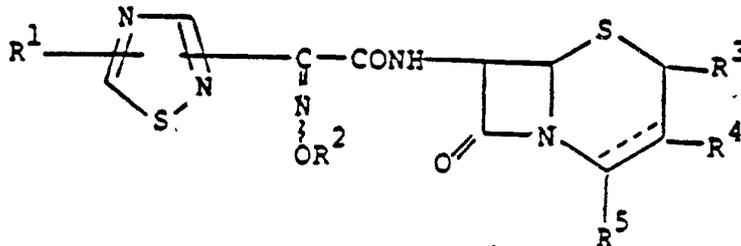
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von  
Zwischenprodukten, die zu Cephalosporinverbindungen  
10 weiterverarbeitet werden können. Letztere Verbindungen  
finden Anwendung in der Medizin und dienen zur Behandlung  
von bakteriellen Infektionen.

15 Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

15

A) Die US-PS 4 390 534 beschreibt Cephem- und Cephamver-  
bindungen der allgemeinen Formel

20



21

worin

R<sup>1</sup> eine Aminogruppe oder geschützte Aminogruppe bedeu-  
tet;

30

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Acyl, gegebenenfalls substituiertes  
Aryl, substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl,

35

1

gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Cyclo-  
 alkenyl- oder einen O- oder S-enthaltenden 5-glied-  
 rigen heterocyclischen Ring, der mit einer oder  
 mehreren Oxogruppen substituiert ist, steht;

5

$R^3$  ein Wasserstoffatom oder Alkylgruppe bedeutet;

10

$R^4$  für Wasserstoff, Acyloxyalkyl, Acylthioalkyl,  
 gegebenenfalls substituiertes Pyridinioalkyl,  
 gegebenenfalls substituiertes Heterocyclylthioalkyl,  
 Alkyl, Halogen, Hydroxy oder gegebenenfalls sub-  
 stituiertes Thiazolioalkyl steht; und

15

$R^5$  eine Carboxygruppe oder eine geschützte Carboxy-  
 gruppe bedeutet; mit der Maßgabe, daß  $R^5$  für  $\text{COO}^-$   
 steht, wenn  $R^4$  für gegebenenfalls substituiertes  
 Pyridinioalkyl oder gegebenenfalls substituiertes  
 Thiazolioalkyl steht; und die gestrichelte Linie  
 eine Einfach- oder eine Doppelbindung bedeutet.

20

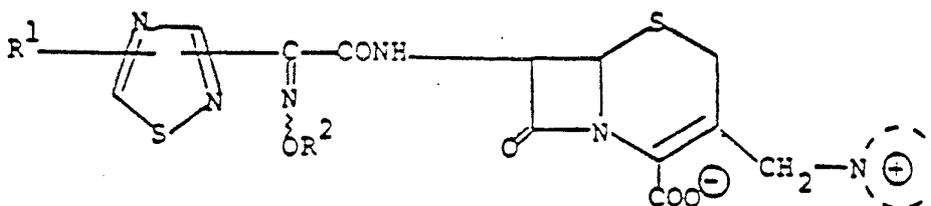
Die EP-A-13 762 ist äquivalent dazu, ihr Offenbarungs-  
 gehalt ist ähnlich.

25

In den US-PS-en 4 381 299, 4 331 665 und 4 332 798,  
 die zu Stammanmeldungen der US-PS 4 390 534 gehören,  
 haben einen ähnlichen Offenbarungsinhalt.

30 B) Die Europäische Patentanmeldung 62 321 beschreibt  
 Cephemverbindungen der allgemeinen Formel:

35



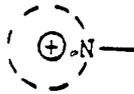
1

worin

$R^1$  eine Aminogruppe oder eine geschützte Aminogruppe  
5 bedeutet;

$R^2$  eine gegebenenfalls substituierte, niedrig-alpha-  
tische Kohlenwasserstoffgruppe oder eine Cycloalke-  
nylgruppe bedeutet; und der Rest der Formel:

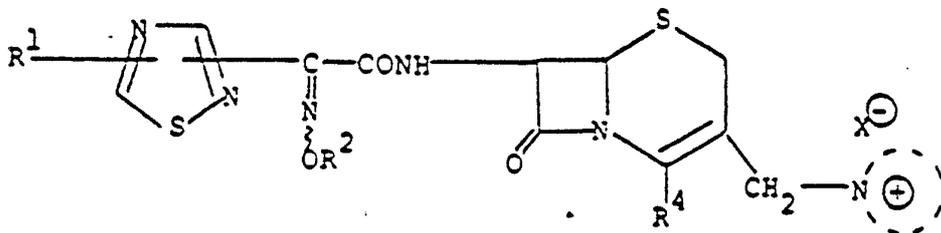
10



15

ein gegebenenfalls substituiertes heterocyclisches  
Kation bedeutet, das mehr als ein Stickstoffatom  
enthält; und deren pharmazeutisch verträgliches  
Salz. Darüber hinaus werden Zwischenprodukte der  
allgemeinen Formel:

20



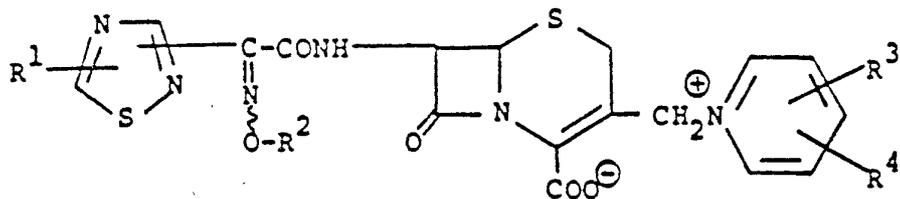
25

beschrieben, worin  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebenen  
Bedeutungen besitzen,  $R^4$  eine geschützte Carboxyl-  
schutzgruppe bedeutet und  $X^-$  für einen Säurerest  
steht.

30

C) Die Europäische Patentanmeldung 74 653 betrifft  
Cephemverbindungen der allgemeinen Formel:

35



1

worin

R<sup>1</sup> eine Aminogruppe oder eine geschützte Aminogruppe  
bedeutet;

5

R<sup>2</sup> für eine gegebenenfalls substituierte, niedrig-  
aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, Cycloniedrig-  
alkyl- oder Cycloniedrigalkenylgruppe steht;

10

R<sup>3</sup> für Niedrigalkylamino-, eine geschützte N-Niedrig-  
alkylamino-, Diniedrigalkylamino-, Sulfoniedrig-  
alkylamino-, Hydroxyniedrigalkylaminogruppe, eine  
geschützte N-Hydroxyniedrigalkylamino-, Acyloxy-  
niedrigalkyl-, Niedrigalkoxyniedrigalkoxyniedrig-  
alkyl-, Diniedrigalkylaminoniedrigalkyl-, Niedrig-  
alkylthioniedrigalkyl-, Niedrigalkylthio-, Nied-  
rigalkoxy-, Niedrigalkoxyniedrigalkoxy-, Hydroxy-  
niedrigalkoxy-, Acylniedrigalkyl-, Hydroxyniedrig-  
alkylthio-, Diniedrigalkylaminoniedrigalkylthio-,  
eine N-enthaltende, ungesättigte 5-gliedrige  
heterocyclische Gruppe, N-enthaltendes, ungesättig-  
tes 5-gliedriges Heterocyclischthio- oder N-enthal-  
tendes, ungesättigtes 5- oder 6-gliedriges hetero-  
cyclisches Thioniedrigalkyl, das mit einem oder  
mehreren geeigneten Substituenten substituiert sein  
kann, steht; und

15

20

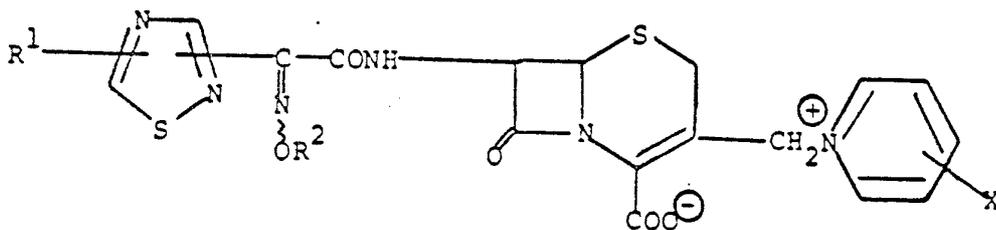
25

R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe  
bedeutet; oder ein Salz davon.

D) Die US-PS 4 332 800 beschreibt unter anderem Verbin-  
dungen der allgemeinen Formel:

30

35



1

worin

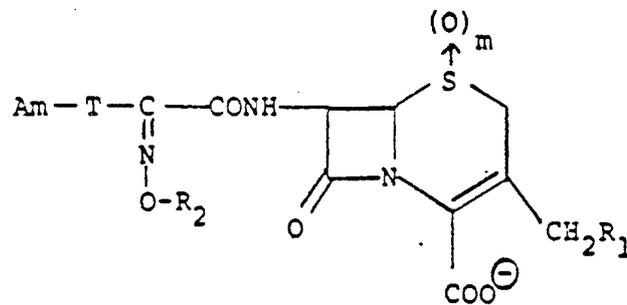
$R^1$  eine Aminogruppe oder eine geschützte Aminogruppe  
bedeutet;

5

$R^2$  eine Niedrigalkylgruppe und X ein Wasserstoffatom  
oder eine Carbamoylgruppe bedeuten.

E) Die Europäische Patentanmeldung 47 977 betrifft  
Cephemverbindungen der allgemeinen Formel:

10



15

20

worin

$m$  für 0 oder 1 steht;

Am eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe  
bedeutet;

T eine Thiadiazolyleinheit (die über zwei Kohlen-  
stoffatome an die anderen Gruppen gebunden ist)  
bedeutet;

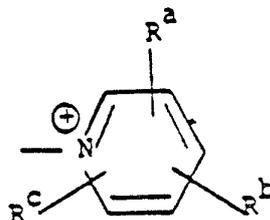
25

$R^2$  für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes  
Alkyl, Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituier-  
tes Carbamoyl steht; und

30

$R^1$  für gegebenenfalls substituiertes Thiazolio,  
gegebenfalls substituiertes Pyrazolio, Trinied-  
rigalkylammonio oder Pyridinio der allgemeinen  
Formel:

35



1

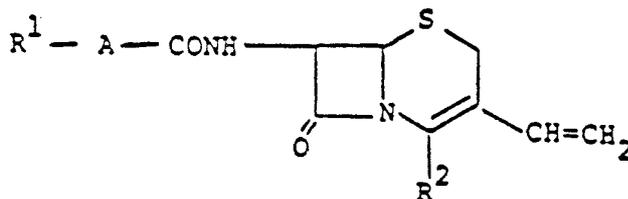
steht, worin

- $R^a$  für substituiertes Niedrigalkyl [wobei der Substituent  
 5 Cycloalkyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-,  
 Cyano-, Carbamoyl-, Carboxyl- oder Sulfo ist], Nied-  
 rigalkenyl- oder carboxysubstituiertes Niedrigalkenyl,  
 Niedrigalkylthio oder carboxysubstituiertes Niedrig-  
 alkylthio, Amino- oder monosubstituiertes Amino  
 10 [wobei der Substituent Niedrigalkyl, Niedrigalkanoyl  
 oder Aminobenzensulfonyl ist], Diniedrigalkylamino,  
 substituiertes Carbamoyl [wobei der Substituent  
 Niedrigalkyl, Hydroxyniedrigalkyl, Niedrigalkoxy,  
 Hydroxy oder Cyano ist], Diniedrigalkylcarbamoyl, Thio-  
 15 carbamoyl, Cycloalkyl, Phenyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy,  
 Halogen, Niedrigalkoxycarbonyl, Niedrigalkanoyloxy,  
 Niedrigalkanoyl, Carboxyl, Sulfo, Cyano, Nitro oder  
 Hydroxysulfoniedrigalkyl steht;  
 $R^b$  für Wasserstoff oder Carbamoyl steht oder die gleiche  
 20 Bedeutung wie  $R^a$  besitzt; und  
 $R^c$  für Wasserstoff steht oder die gleichen Bedeutungen  
 wie  $R^a$  besitzt;  
 und deren Salze.

- 25 Die Europäische Patentanmeldung 25 017 besitzt einen ähn-  
 lichen Offenbarungsgehalt, obwohl keine formale Beziehung  
 besteht.

- F) Die Europäische Patentanmeldung 30 630 beschreibt  
 30 3-Vinylcephemverbindungen der allgemeinen Formel:

35

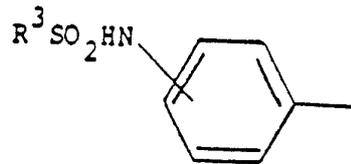


1

worin

5  $R^1$  eine gegebenenfalls geschützte, amino-substituierte heterocyclische Gruppe, die auch ein Halogenatom aufweisen kann, oder eine Gruppe der Formel:

10



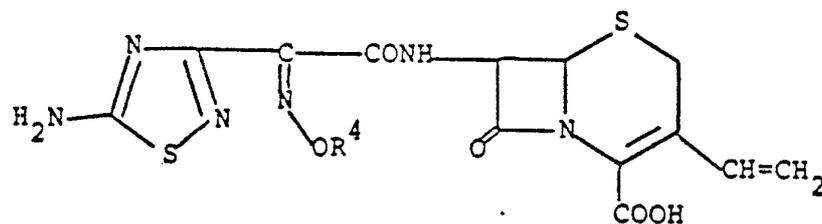
bedeutet, worin

15  $R^3$  eine Niedrigalkylgruppe bedeutet;  
 $R^2$  eine Carboxy- oder geschützte Carboxygruppe bedeutet; und

20 A eine Niedrigalkylengruppe bedeutet, die einen Substituenten aufweisen kann, der ausgewählt ist unter Amino, geschütztem Amino, Hydroxy, Oxo und einer Gruppe der Formel  $ONOR^4$ , in der  $R^4$  für Wasserstoff, Cycloniedrigalkenyl, Niedrigalkinyl, Niedrigalkenyl [das gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder geschützte Carboxygruppe substituiert ist], Niedrigalkyl [das gegebenenfalls durch eine oder mehrere Carboxy-, geschützte Carboxy-, Amino-, geschützte Amino-, Cyano-, Phosphono-, geschützte Phosphono- und eine heterocyclische Gruppe substituiert sein kann, welche ihrerseits wieder substituiert sein kann];  
 25  
 30 und deren Salze.

Die erwähnte Anmeldung beschreibt spezifisch die Verbindungen der Formel:

35



1

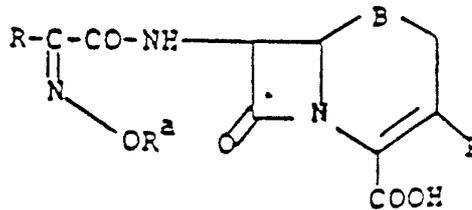
worin

OR<sup>4</sup> für Methoxy, Carboxymethoxy, tert.-Butoxycarbonyl-  
methoxy oder 1-tert.-Butoxycarbonylethoxy steht.

5

G) Die GB-PS 1 399 086 enthält eine allgemeine Offenbarung, die eine große Zahl Cephalosporinverbindungen der Formel:

10



15

umfaßt, worin

R ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe bedeutet,

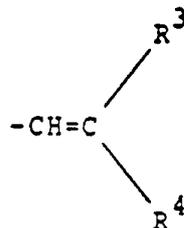
R<sup>a</sup> eine etherbildende, monovalente organische Gruppe bedeutet, die über ein Kohlenstoffatom an den Sauerstoff gebunden ist,

20

B für  $>S$  or  $>S \rightarrow O$ ,  
steht und

P eine organische Gruppe bedeutet. Gemäß einer Ausführungsform kann P unter anderem eine Vinylgruppe der Formel:

25



30

bedeuten, in der

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, eine Nitril- oder Niedrigalkoxycarbonylgruppe oder einen substituierten oder unsubstituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphati-

35

1

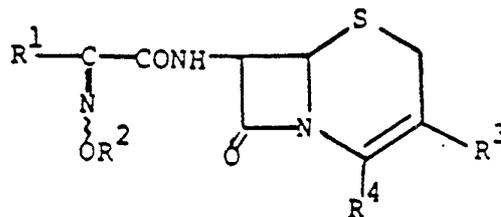
5

10

schen oder aromatischen Rest stehen. Die 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl-Gruppe ist jedoch nicht als Substituent R genannt. Es wird auch nicht erwähnt, daß P eine quaternäre, ammoniosubstituierte Propenylgruppe sein kann. Die US-PS 3 971 778 und die dazugehörigen Ausscheidungsanmeldungen 4 024 133, 4 064 346, 4 033 950, 4 079 178, 4 091 209, 4 092 477 und 4 093 803 enthalten einen ähnlichen Offenbarungsgehalt.

15

H) Die Europäische Patentanmeldung 88 385 beschreibt Verbindungen der allgemeinen Formel:



20

worin

R<sup>1</sup> eine (unsubstituierte) Thiadiazolylgruppe bedeutet;

25

R<sup>2</sup> für Carboxyniedrigalkyl oder geschütztes Carboxyniedrigalkyl steht;

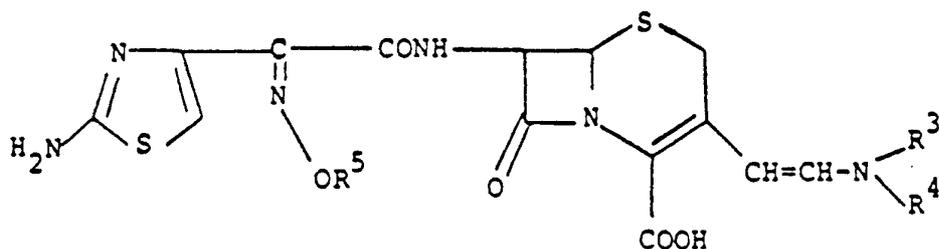
R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niedrigalkenylgruppe bedeutet; und

30

R<sup>4</sup> eine Carboxy- oder geschützte Carboxygruppe bedeutet. Obwohl der 1-Propenylrest als Bedeutung für R<sup>3</sup> aufgezählt ist, sind nur solche Verbindungen beispielhaft erwähnt, worin R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Chlor oder Vinyl steht.

35

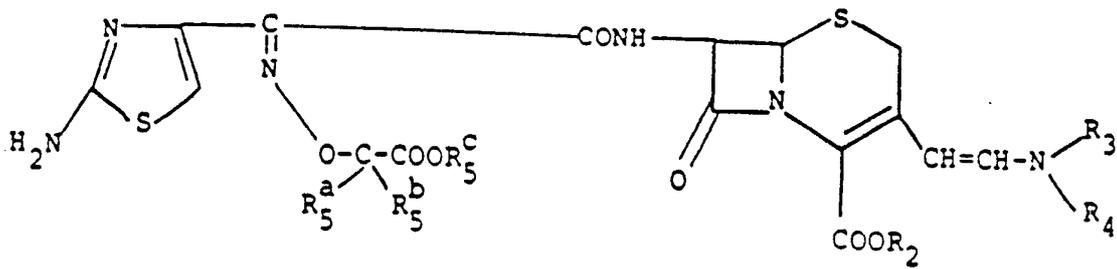
I) Die US-PS 4 307 233 beschreibt unter anderem 3-Vinylcephalosporinderivate der allgemeinen Formel:



worin

10  $R^5$  unter anderem für Alkyl, Vinyl, Cyanomethyl  
 oder eine Schutzgruppe, wie 2-Methoxyprop-2-yl  
 steht und  
 $R^3$  und  $R^4$  Alkylgruppen (die gegebenenfalls durch  
 Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkylamino oder Dialkyl-  
 15 amino substituiert sind) oder Phenylgruppen be-  
 deuten, oder zusammen mit dem Stickstoffatom,  
 an das sie gebunden sind, einen gesättigten, 5-  
 oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden  
 können, der gegebenenfalls ein weiteres Hetero-  
 20 atom, ausgewählt unter N, O und S enthalten  
 kann und der gegebenenfalls durch eine Alkyl-  
 gruppe substituiert ist. Diese Verbindungen sind  
 als Zwischenprodukte für die Herstellung von  
 3-Thiovinylcephalosporinderivaten brauchbar.  
 25 Es wird nicht beschrieben oder vorgeschlagen,  
 eine 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl-Einheit an-  
 stelle des 2-Aminothiazol-4-yl-Substituenten oder  
 eine durch eine quaternäre Ammoniogruppe substi-  
 tuierte Propenyleinheit als 3-Substituent zu  
 30 verwenden. Die veröffentlichte britische Patent-  
 anmeldung 2 051 062 ist als Äquivalent dazu und  
 hat einen ähnlichen Offenbarungsgehalt.

J) Die Europäische Patentanmeldung 53 537 beschreibt  
 35 unter anderem 3-Vinylcephalosporinderivate der  
 allgemeinen Formel:



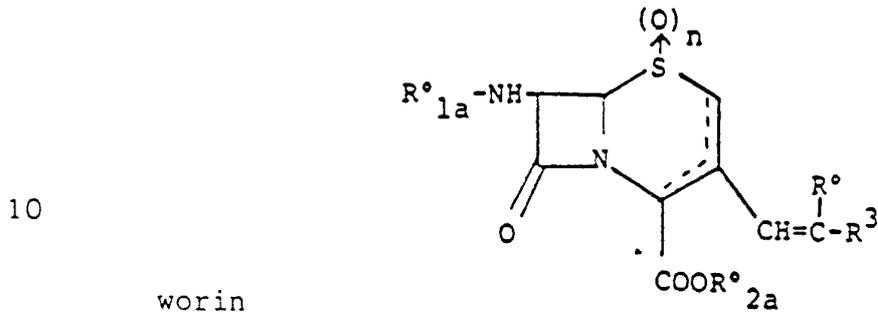
worin

- 10  $R_5^a$  und  $R_5^b$ , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff oder Alkyl bedeuten oder zusammen eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bilden,  
 $R_5^c$  eine Säureschutzgruppe bedeutet,  
 $R_2$  eine Säureschutzgruppe, beispielsweise einen  
 15 Ester bedeutet,  
 $R_3$  und  $R_4$ , die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe (gegebenenfalls durch Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino, substituiert ist) oder eine Phenylgruppe bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind, einen gesättigten  
 20 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein unter N, O und S ausgewähltes weiteres Heteroatom aufweisen kann und der gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituiert ist. Diese Verbindungen sind als Zwischenprodukte für die Herstellung von 3-Thiovinylcephalosporin-derivaten brauchbar. Es wird jedoch nicht beschrieben oder vorgeschlagen, eine 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl-Einheit anstelle des 2-Aminothiazol-4-yl-Substituenten oder eine durch eine quaternäre Ammoniumgruppe substituierte Propenylgruppe als  
 30 3-Substituenten zu verwenden.

35 Die US-PS 4 423 214 ist das Äquivalent hierzu und besitzt einen ähnlichen Offenbarungsgehalt.

1

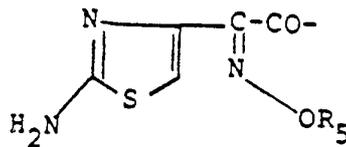
K) Die Europäische Patentanmeldung 53 074 beschreibt  
in allgemeiner Form eine große Zahl von 3-Vinylcepha-  
5 losporinderivaten der allgemeinen Formel:



worin

R°1a (in einer von mehreren Ausführungsformen) für  
einen Rest der Formel:

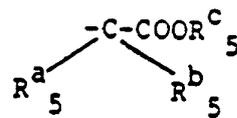
15



20

steht, in der  
R5 unter anderem für Wasserstoff, Alkyl, Vinyl,  
Cyanomethyl, eine Oximschutzgruppe, wie Trityl  
und dergleichen, oder einen Rest der Formel:

25



30

steht, in der  
Ra5 und Rb5, die gleich oder verschieden sein können,  
für Wasserstoff, Alkyl oder zusammen für einen  
Alkylenrest mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen stehen  
und

35

Rc5 ein Wasserstoffatom oder eine Säureschutzgruppe  
bedeutet;

1

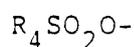
$R^{\circ}_{2a}$  ein Wasserstoffatom oder eine Säureschutzgruppe,  
wie Methoxymethyl bedeutet;

5

$R^{\circ}$  (eine von mehreren Ausführungsformen) für eine  
Methylgruppe steht, die durch einen 5- oder 6-glied-  
rigen, aromatischen heterocyclischen Ring substitu-  
iert sein kann, der ein einzelnes Heteroatom enthält,  
wie 2- oder 3-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl oder 2- oder  
3-Furyl; und

10

$R_3$  einen Rest der Formel:



15

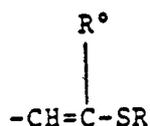
bedeutet, worin

$R_4$  eine Alkyl-, Trihalomethyl- oder eine gegebenen-  
falls substituierte Phenylgruppe bedeutet.

20

Diese Verbindungen sind Zwischenprodukte für die Her-  
stellung von Verbindungen mit antibakterieller Aktivi-  
tät, bei denen der 3-Substituent einen Rest der  
Formel:

25



bedeutet.

30

Obwohl gemäß dieser Patentanmeldung  $R^{\circ}$  sowohl bei den  
Zwischenprodukten als auch bei den Endprodukten ein  
N-enthaltender, heterocyclischer Ring sein kann (wo-  
durch sich eine heterocyclisch-substituierte Propenyl-  
gruppe ergibt), lehrt diese Anmeldung lediglich, daß  
der heterocyclische Ring über eines seiner Kohlen-  
stoffatome gebunden ist. Somit wird eine durch eine  
quaternäre Ammonio-Gruppe substituierte Propenyleinheit

35

1

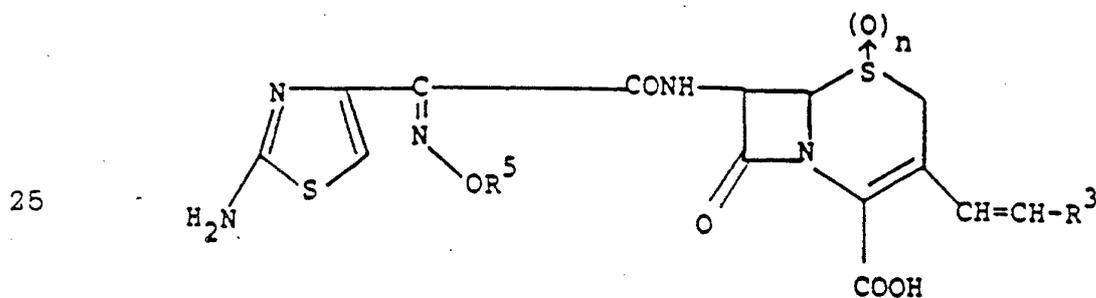
5 nicht umfaßt. In dieser erwähnten Patentanmeldung ist  $R^0$  sowohl bei den Zwischenprodukten als auch bei den Endprodukten beispielhaft lediglich als Methylgruppe beschrieben. Weiterhin muß sowohl bei den Zwischen-

10 produkten als auch bei den Endprodukten die Propenylgruppe einen zweiten Substituenten aufweisen ( $-O_3SR^4$  oder  $-SR$ ). Es wird auch weder offenbart noch vorgeschlagen, eine 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl-Einheit anstelle des 2-Aminothiazol-4-yl-Substituenten zu verwenden.

15

L) Die Europäische Patentanmeldung 53 538 beschreibt unter anderem 3-Vinylcephalosporin-Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel:

20



25

worin

30

$n$  für 0 oder 1 steht,

$R^5$  ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Vinyl-, Cyanomethyl- oder eine Oximschutzgruppe bedeutet und

$R^3$  ein Halogenatom bedeutet. Es wird nicht offenbart oder vorgeschlagen, eine 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl-Einheit anstelle des 2-Aminothiazol-4-yl-Substituenten oder einen 3-Halo-1-propen-1-yl-Substituenten in 3-Stellung zu verwenden.

35

1

Ziel der Erfindung

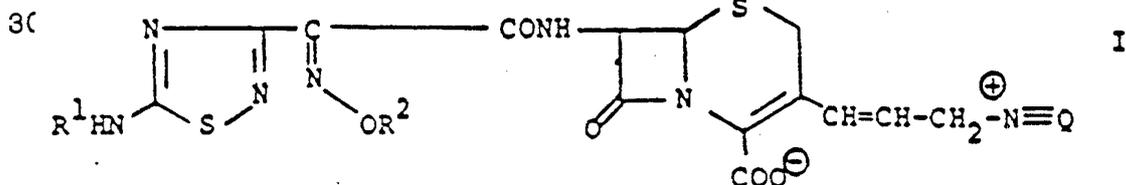
5 Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen sind Zwischen-  
 produkte, die zu wertvollen Cephalosporinderivaten weiter  
 umgesetzt werden können. Letztere Derivate sind wirksame  
 antibakterielle Mittel und zeigen eine größere Wirksamkeit  
 als entsprechende bekannte Verbindungen, einschließlich  
 10 derjenigen, die in den oben erwähnten Patentanmeldungen  
 und Patentschriften beschrieben sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren  
 zur Herstellung neuer Zwischenprodukte bereitzustellen, die  
 zu Cephalosporinderivaten umgesetzt werden können.

Bei den Cephalosporinderivaten handelt es sich um 7-[2-(5-  
 20 Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(substituiertes Iminoacet-  
 amido)-3-[3-(quaternäre-Ammonio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-  
 4-carboxylate.

Die mit Hilfe der erfindungsgemäß erhältlichen Zwischen-  
 25 produkte hergestellten Cephalosporinderivate besitzen die  
 allgemeine Formel (I)



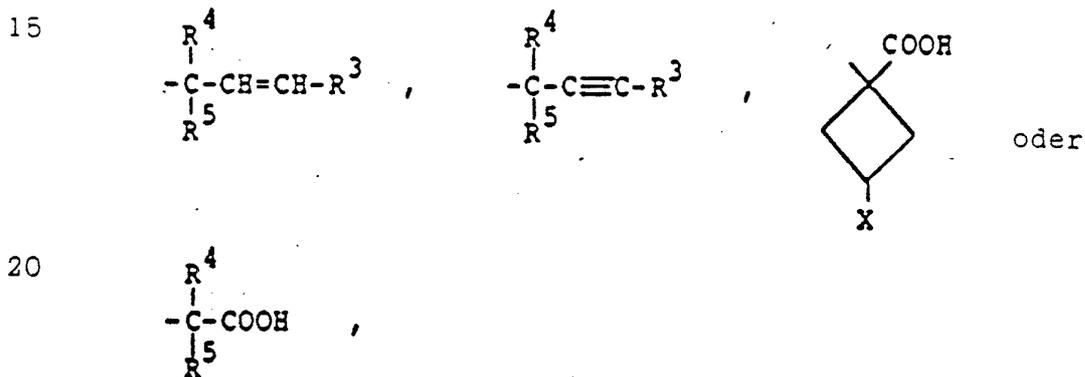
35

1

worin

5  $R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine übliche Aminoschutz-  
gruppe bedeutet,

$R^2$  ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder ver-  
zweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffato-  
10 men, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe mit  
3 bis 6 Kohlenstoffatomen,  
oder einen Rest der allgemeinen Formeln:



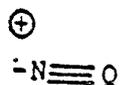
bedeutet, worin

25  $R^3$  ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl- oder  
Carboxylgruppe bedeutet,

X für ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder Niedrig-  
alkoxygruppe steht und

30  $R^4$  und  $R^5$  jeweils unabhängig voneinander ein Wasser-  
stoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeu-  
tet oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom an  
das sie gebunden sind, einen Cycloalkylidenring  
mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bilden, und

35



1

eine quaternäre Ammoniumgruppe bedeutet;  
oder deren nicht-toxische, pharmazeutisch verträg-  
liche Salze, Solvate, Hydrate oder physiologisch  
5 hydrolysierbare Ester.

10

Die Erfindung umfaßt auch die Solvate (einschließ-  
lich der Hydrate) der Verbindungen der allgemeinen  
Formel I sowie deren tautomere Formen, zum Beispiel  
die 2-Iminothiazolin-4-yl-Form der 2-Aminothiazol-  
4-yl-Gruppe.

15

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung  
der Verbindungen der allgemeinen Formel I und sie  
befaßt sich auch mit den Zwischenprodukten für deren  
Herstellung.

20

Wie aus der Strukturformel ersichtlich ist, besitzen  
die Verbindungen der Formel I bezüglich der Alkoxy-  
iminogruppe syn- oder Z-Konfiguration. Da die Ver-  
bindungen geometrische Isomere darstellen, können  
sie auch teilweise als anti-Isomeres vorliegen.

25

Die Erfindung umfaßt Verbindungen der Formel I,  
welche wenigstens zu 90 % aus den syn-Isomeren be-  
stehen. Vorzugsweise sind die Verbindungen der  
Formel I syn-Isomere, welche im wesentlichen frei  
von den entsprechenden anti-Isomeren sind.

30

Neben den aufgrund der Alkoxyiminogruppe möglichen  
geometrischen Isomeren, bilden die Verbindungen  
der Formel I (und die Zwischenverbindungen der  
Formeln VIII und IX) auch geometrische Isomere  
(cis und trans) aufgrund der in der Propenylgruppe

35

vorliegenden Doppelbindung. Die Erfindung umfaßt  
spezifisch sowohl die cis (Z) als auch die trans (E)

1

Isomeren dieser Verbindungen.

5 Die nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I umfassen Salze mit Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Phosphor- und Schwefelsäure, oder mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Essig-, Trifluoressig-, Citronen-,  
10 Ameisen-, Malein-, Oxal-, Bernstein-, Benzoe; Wein-, Fumar-, Mandel-, Ascorbin-, Apfel-, Methansulfon-, Benzol-sulfon; p-Toluolsulfonsäure sowie weitere Säuren, die auf dem Penicillin- und Cephalosporingebiet bekanntermaßen zur Anwendung kommen. Die Herstellung dieser Säureaddi-  
15 tionssalze erfolgt mittels üblicher Methoden.

Beispiele physiologisch hydrolysierbarer Ester der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Indanyl-, Phthalidyl-, Methoxymethyl-, Acetoxymethyl-, Pivaloyloxymethyl-,  
20 Glycyloxymethyl-, Phenylglycyloxymethyl-, 5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethylester sowie weitere physiologisch hydrolysierbare Ester, die auf dem Penicillin- und Cephalosporingebiet bekanntermaßen zur Anwendung kommen. Diese Ester werden mittels üblicher Methoden hergestellt.

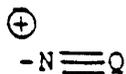
25

Die Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet, besitzen eine hohe antibakterielle Aktivität gegenüber verschiedenen gram-positiven und gram-negativen Bakterien. Sie sind zur Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Mensch und Tier brauchbar. Die  
30 erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können zur parenteralen Anwendung in üblicher Weise unter Verwendung bekannter pharmazeutischer Träger und Exzipientien formuliert werden. Sie können in Einheitsdosisform oder  
35 in Mehrfachdosierungsbehältern angeboten werden. Die Mittel können in Form von Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen

1  
 in öligen oder wäßrigen Trägern vorliegen und können  
 übliche Dispersions-, Suspendier- oder Stabilisierungsmittel  
 5 enthalten. Die Mittel können auch in Form eines  
 Trockenpulvers vorliegen, das bei Gebrauch zum Beispiel  
 mit sterilem, pyrogen-freiem Wasser rekonstituiert wird.  
 Die Verbindungen der Formel I können auch als Suppositorien  
 unter Verwendung üblicher Suppositorienbasen,  
 wie Kakaobutter oder andere Glyceride, formuliert werden.  
 10 Falls gewünscht, können die erfindungsgemäßen Verbindungen  
 in Kombination mit anderen Antibiotika, wie Penicillinen  
 oder Cephalosporinen, verabreicht werden.

Wenn die Mittel in Einheitsdosisformen dargeboten werden,  
 15 enthalten sie vorzugsweise ungefähr 50 bis ungefähr  
 1500 mg Aktivmaterial der Formel I. Die Dosierung der  
 Verbindungen der Formel I hängt von verschiedenen Faktoren  
 wie dem Gewicht und dem Alter des Patienten sowie der Art  
 und der Schwere der Erkrankung ab und bleibt der Beurteilung  
 20 des Arztes überlassen. Die Dosierung bei Erwachsenen liegt  
 jedoch üblicherweise im Bereich von ungefähr 500 bis  
 ungefähr 5000 mg pro Tag in Abhängigkeit von der Häufigkeit  
 und der Art der Verabreichung. Bei intramuskulärer oder  
 intravenöser Verabreichung an Erwachsene ist eine Gesamtdosis  
 25 von ungefähr 750 bis ungefähr 3000 mg pro Tag in unterteilten  
 Dosen normalerweise ausreichend. Im Falle von Pseudomonas-  
 Infektionen können jedoch bei einigen der Verbindungen auch  
 höhere Tagesdosen erwünscht sein.

30 Die quaternäre Ammoniumgruppe der Formel

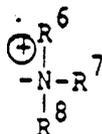


35 kann acyclisch, cyclisch oder eine Kombination aus  
 beidem sein und kann ein oder mehrere weitere Heteroatome  
 enthalten, die ausgewählt sind unter Stickstoff, Schwefel und  
 Sauerstoff

1

Ein Beispiel für eine acyclische quaternäre Ammoniumgruppe ist der Rest der Formel

5



10

worin

$R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$ , die gleich oder verschieden sein können, beispielsweise für eine Niedrigalkyl- oder eine substituierte Niedrigalkylgruppe, wobei die Substituenten zum Beispiel Halogen, Amino mit der Maßgabe, daß sich die Aminogruppe nicht an einem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom befindet, Hydroxy mit der Maßgabe, daß sich die Hydroxygruppe nicht an einem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom befindet, Niedrigalkoxy mit der Maßgabe, daß sich die Alkoxygruppe nicht an einem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom befindet, Niedrigalkylthio, Niedrigalkylamino, Diniedrigalkylamino, Carbamoyl, Niedrigalkenyl, Phenylniedrigalkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl (wobei die Substituenten beispielsweise Halogen, Hydroxy, Amino, Niedrigalkylamino, Diniedrigalkylamino, Acylamino, Niedrigalkyl, Niedrigalkylthio, Niedrigalkoxy oder dergleichen sein können, stehen.

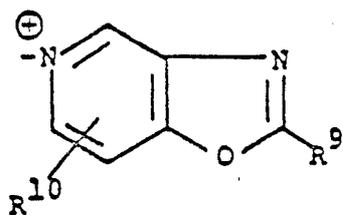
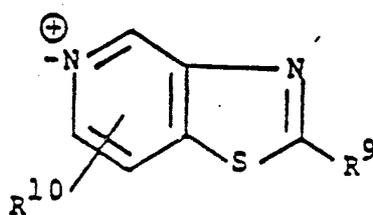
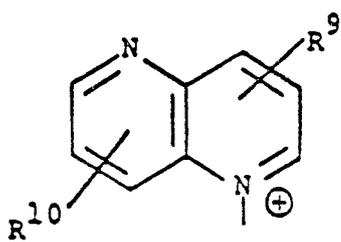
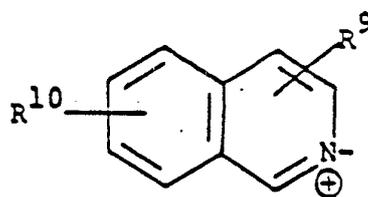
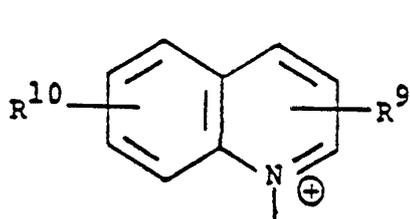
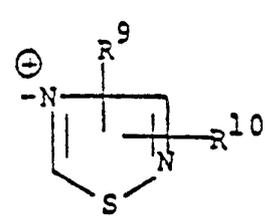
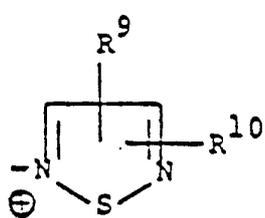
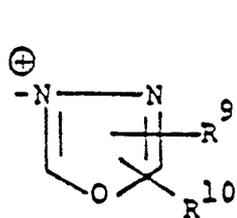
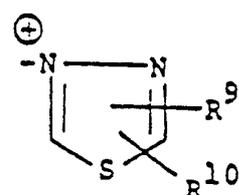
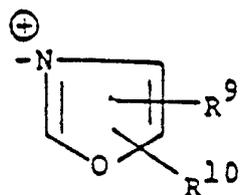
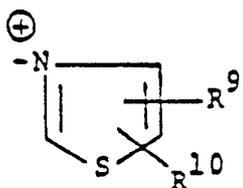
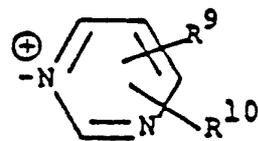
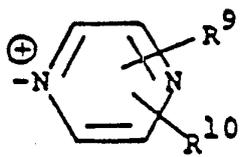
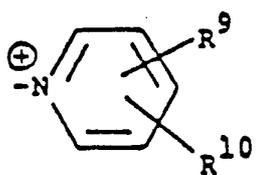
20

25

30

Beispiele cyclischer quaternärer Ammoniumgruppen sind voll ungesättigte, monocyclische heterocyclische Ringsysteme und bicyclische heterocyclische Ringsysteme, in denen wenigstens ein N-enthaltender Ring voll ungesättigt ist. Geeignete cyclische quaternäre Ammonioring-Systeme umfassen beispielsweise diejenigen der Formeln:

35



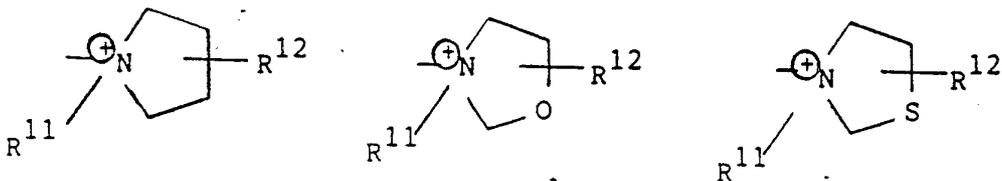
1

5 und dergleichen, wobei  $R^9$  and  $R^{10}$ , die gleich oder ver-  
 schieden sein können, beispielsweise für Wasserstoff,  
 Halogen, Amino, Niedrigalkyl, Niedrigalkenyl, Niedrig-  
 alkylthio, Carboxy, Hydroxy, Niedrigalkoxy, Niedrig-  
 alkoxy-niedrigalkyl, Haloniedrigalkyl, Hydroxy-niedrigalkyl,  
 10 Aminoniedrigalkyl, Niedrigalkylaminoniedrigalkyl, Di-  
 niedrigalkylaminoniedrigalkyl, Niedrigalkylamino, Dinied-  
 rigalkylamino, Carboxyniedrigalkyl, Carboxyniedrigalkyl-  
 amino, Carboxyniedrigalkylthio, Carbamoyl, N-Niedrigalkyl-  
 carbamoyl, Formylamino, Acylamino, Acyloxy, Phenyl,  
 15 Pyridyl, Amidino, Guanidino und dergleichen, stehen kön-  
 nen. Wenn es aufgrund der Struktur des heterocyclischen  
 Rings möglich ist, können  $R^9$  und  $R^{10}$  zusammen für eine  
 Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, z.B. eine  
 Propylengruppe, stehen.

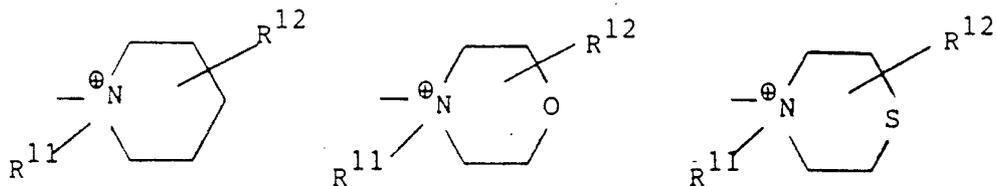
20

Beispiele kombinierter acyclischer/cyclischer quaternärer  
 Ammoniumgruppen sind:

25

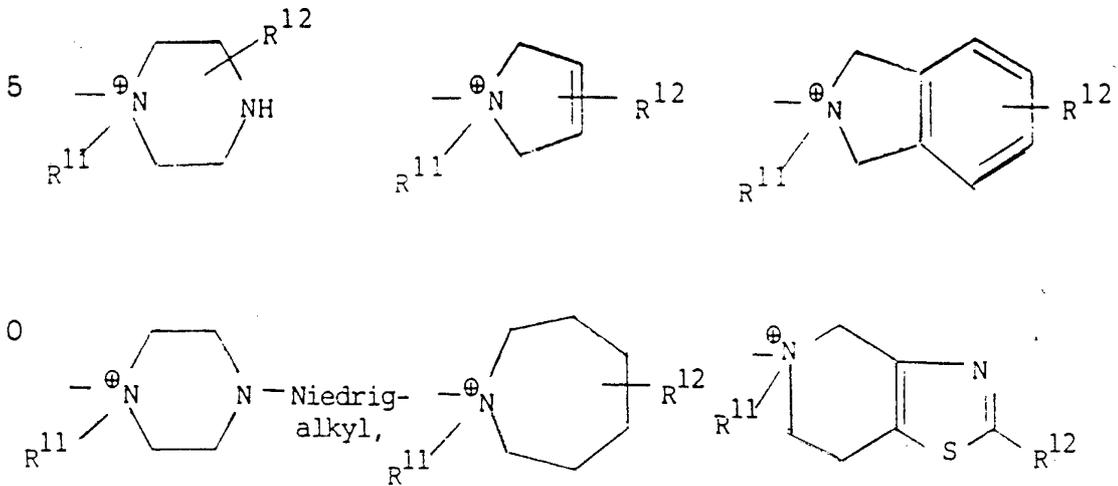


30



35

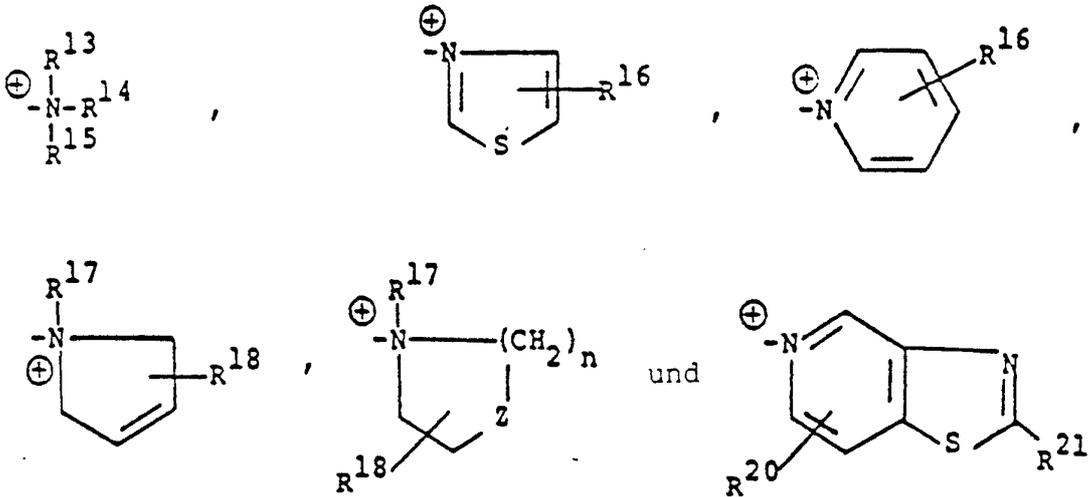
1



und dergleichen, worin  
 $R^{11}$  beispielsweise für Niedrigalkyl, Niedrig-  
 alkoxy-niedrigalkyl, Hydroxy-niedrigalkyl mit der  
 Maßgabe, daß sich die Hydroxygruppe nicht an einem  
 $\alpha$ -Kohlenstoffatom befindet, Carboxy-niedrigalkyl,  
 Aminoniedrigalkyl mit der Maßgabe, daß sich die  
 Aminogruppe nicht an einem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom befin-  
 det, Niedrigalkenyl, Haloniedrigalkyl, Allyl und  
 dergleichen,  
 stehen kann und  
 $R^{12}$  beispielsweise für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen,  
 Niedrigalkyl, Hydroxy-niedrigalkyl, Niedrigalkoxy-  
 niedrigalkyl, Haloniedrigalkyl, Aminoniedrigalkyl,  
 Niedrigalkoxy, Niedrigalkylthio, Niedrigalkenyl,  
 Amino, Niedrigalkylamino, Diniedrigalkylamino,  
 Acylamino, Acyloxy, Carbamoyl, Amidinoniedrigalkyl,  
 Phenyl, Pyridyl, Amidino, Guanidino und dergleichen,  
 stehen kann.

1

: Bevorzugte quaternäre Ammoniumgruppen sind die Reste der Formeln:



wobei

$R^{13}$ ,  $R^{14}$  und  $R^{15}$ , die gleich oder verschieden sein  
 20 können, eine Niedrigalkyl-, Niedrigalkenyl-,  
 Aminoniedrigalkylgruppe mit der Maßgabe, daß die  
 Aminogruppe sich nicht am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom befindet,  
 oder eine Hydroxyniedrigalkylgruppe mit der Maßgabe,  
 daß sich die Hydroxygruppe nicht am  $\alpha$ -Kohlenstoff-  
 25 atom befindet, bedeuten;

$R^{16}$  ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl-, Niedrig-  
 alkoxy-, Niedrigalkylthio-, Amino-, Niedrigalkyl-  
 amino-, Diniedrigalkylamino-, Formylamino-, Niedrig-  
 30 alkanoylamino-, Carboxy-, Hydroxy-, Carboxyniedrig-  
 alkyl-, Carboxyniedrigalkylthio-, Hydroxyniedrig-  
 alkyl-, Halogenniedrigalkyl-, Aminoniedrigalkyl-,  
 Niedrigalkoxyniedrigalkyl-, Carbamoyl- oder N-Niedrig-  
 alkylcarbamoylgruppe  
 35 oder eine divalente Alkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlen-  
 stoffatomen bedeutet.

- 1
- 5  $R^{17}$  für eine Niedrigalkyl-, Niedrigalkoxyniedrigalkyl-, Halogenniedrigalkyl-, Allyl-, Hydroxyniedrigalkyl-  
gruppe mit der Maßgabe, daß sich die Hydroxygruppe nicht am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom befindet, eine Aminoniedrigalkylgruppe mit der Maßgabe, daß sich die Aminogruppe nicht am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom befindet, oder für eine Phenylniedrigalkylgruppe steht;
- 10  $R^{18}$  ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl-, Niedrigalkoxy-, Niedrigalkoxyniedrigalkyl-, Niedrigalkylthio-, Amino-, Niedrigalkylamino-, Diniedrigalkylamino-, Carboxy-, Hydroxy-, Carboxyniedrigalkyl-,  
15 Hydroxyniedrigalkyl-, Aminoniedrigalkyl-, Formylamino-, Niedrigalkanoylamino-, Carbamoyl- oder eine N-Niedrigalkylcarbamoylgruppe bedeutet;
- 20 n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 einschließlich, steht;
- 25 Z für  $CH_2$  oder, wenn n für 2 steht, auch für S, O oder  $N-R^{19}$  steht, wobei  $R^{19}$  ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeutet; und
- 30  $R^{20}$  und  $R^{21}$ , die gleich und verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl-, Niedrigalkoxy-, Niedrigalkylthio-, Amino-, Niedrigalkylamino-, Diniedrigalkylamino-, Carboxy-, Hydroxy-, Hydroxyniedrigalkyl-, Aminoniedrigalkyl-, Niedrigalkoxyniedrigalkyl-, Carboxyniedrigalkyl-, Carboxyniedrigalkylamino-, Niedrigalkanoylamino-, Carboxyniedrigalkanoylamino-, Carbamoyl- oder  
35 eine N-Niedrigalkylcarbamoylgruppe bedeutet.

1

Besonders bevorzugte quaternäre Ammoniogruppen sind  
 N-Niedrigalkylpyrrolidinio (insbesondere N-Methylpyrroli-  
 5 dinio), tri-Niedrigalkylammonio (insbesondere Trimethyl-  
 ammonio), Pyridinio, Aminopyridinio, Formylaminopyridinio,  
 Carbamoylpyridinio, Aminoniedrigalkylpyridinio, Carboxy-  
 pyridinio, Hydroxyniedrigalkylpyridinio, N-Niedrigalkyl-  
 carbamoylpyridinio, Niedrigalkylenpyridinio, 2-Methyl-  
 10 thiazolio und 2-Amino-5-thiazolo-[4,5-c]pyridinio.

Der Substituent  $R^2$  in den erfindungsgemäßen Verbindungen  
 der Formel I steht besonders bevorzugt für Niedrigalkyl  
 (insbesondere Methyl), Cycloalkyl mit 3 bis 5 Kohlen-  
 15 stoffatomen, 1-Carboxycycloalk-1-yl mit 3 bis 5 Kohlen-  
 stoffatomen, Allyl, Propargyl und Carboxyniedrigalkyl  
 (insbesondere 2-Carboxyprop-2-yl). Die bevorzugtesten  
 erfindungsgemäßen Verbindungen sind

- 20 a) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
 acetamido]-3-[3-(trimethylammonio)-1-propen-1-yl]-3-  
 cephem-4-carboxylat,  
 b) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
 acetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propen-1-yl]-  
 25 3-cephem-4-carboxylat,  
 c) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
 acetamido]-3-[3-pyridinio-1-propen-1-yl]-3-cephem-  
 4-carboxylat,  
 d) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
 30 acetamido]-3-[3-(3-aminopyridinio)-1-propen-1-yl]-3-  
 cephem-4-carboxylat,  
 e) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
 acetamido]-3-[3-(3-formylaminopyridinio)-1-propen-  
 1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,  
 35 f) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
 acetamido]-3-[3-(3-aminomethylpyridinio)-1-propen-1-  
 yl]-3-cephem-4-carboxylat,

- 1
- g) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(3-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 5 h) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- i) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(2-methylthiazolio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 10 j) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(2-amino-5-thiazolo(4,5-c)pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 15 k) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(4-hydroxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- l) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(3-hydroxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 20
- m) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(4-N-methylcarbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 25
- n) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(2,3-propylenpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- o) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyimino-acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 30
- p) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxyiminoacetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 35
- q) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,

- 1
- r) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxy-  
iminoacetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-  
1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 5 s) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(4-carboxypyridinio)-1-propen-1-yl]-3-  
cephem-4-carboxylat,
- t) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(4-carboxypyridinio)-2-propen-1-yl]-3-  
10 cephem-4-carboxylat,
- u) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(3-carboxymethylpyridinio)-1-propen-  
1-yl]-3-cephem-4-carboxylat, und
- v) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
15 acetamido]-3-[3-(4-carboxymethylthiopyridinio)-1-  
propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird folgende  
Numerierung für die verschiedenen Reaktanten, Zwischen-  
20 produkte und Endprodukte verwendet:

$$[\text{römische Zahl}] - \left[ \begin{array}{l} \text{arabische Zahl} \\ (\text{falls angebracht}) \end{array} \right] \left[ \begin{array}{l} \text{Buchstabe} \\ (\text{falls angebracht}) \end{array} \right]$$

25 Die römische Zahl gibt an, ob es sich bei der Verbindung  
um ein Endprodukt [I] oder ein Zwischenprodukt oder  
um weitere Reaktanten [alle anderen römischen Zahlen]  
handelt. Die arabischen Zahlen und die Buchstaben kommen  
dann nicht zur Anwendung, wenn die Gesamtklasse (Genus)  
30 der Verbindungen gemeint ist.

Die arabische Zahl gibt die entsprechende Bedeutung  
des Substituenten  $R^2$  an. Wenn die betreffende  $R^2$ -Gruppe  
eine Carboxylgruppe enthält, die durch eine übliche  
35 Carboxylschutzgruppe geschützt ist, wird ein Strichindex  
(') nach der arabischen Zahl verwendet, um diese Tatsache

1

anzuzeigen. Kein Strichindex wird verwendet, wenn die Carboxylgruppe ungeschützt vorliegt. Ein Strichindex wird auch beim Substituenten  $R^2$  verwendet (d.h.  $R^{2'}$ ), wenn in allgemeiner Form eine  $R^2$ -Gruppe, die eine geschützte Carboxylgruppe aufweist, bezeichnet werden soll.

10 Der Buchstabe am Ende der Bezeichnung der Verbindung bezieht sich auf die entsprechende Bedeutung der quaternären Ammoniumgruppe



15

Zum besseren Verständnis sind einige der arabischen Zahlen und die Buchstaben, die einigen der bevorzugten  $R^2$ -Gruppen und quaternären Ammoniumgruppen zugeordnet sind, nachstehend aufgeführt.

25	<u>Arabische Zahl</u>		<u><math>R^2</math></u>
	1	=	Methyl
	2	=	Ethyl
	3	=	Allyl
	4	=	Propargyl
30	5	=	Cyclopentyl

35

1

<u>Buchstabe</u>	$\oplus$ <u>-N<math>\equiv</math>O</u>
5	A = 1-Methylpyrrolidinio
	B = Pyridinio
	C = 2-Amino-5-thiazolo[4,5-c]pyridinio
	D = Trimethylammonio
	E = 3-Aminopyridinio
	F = 3-Formylaminopyridinio
10	G = 3-Carbamoylpyridinio
	H = 4-Carbamoylpyridinio
	I = 3-Aminomethylpyridinio
	J = 2-Methylthiazolio
	K = 3-Hydroxymethylpyridinio
15	L = 4-Hydroxymethylpyridinio
	M = 4-(N-Methylcarbamoyl)pyridinio
	N = 4-Carboxypyridinio
	O = 2,3-Propylenpyridinio
	P = 3-Carboxymethylpyridinio
20	Q = 4-Carboxymethylthiopyridinio

Für die Primärbewertung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) mittels der zweifach Reihen-Agarverdünnungsmethode in Mueller-Hinton Agar gegenüber 32 Testorganismusstämmen in sechs Gruppen bestimmt. Die geometrischen Mittelwerte der in diesen Versuchen bestimmten MHK-Werte sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

30

35

1

Tabelle 1

5	Verbin- dung Nr.	Konfigura- tion an der Doppelbin- dung	Geometrisches Mittel der MHK-Werte (mcg/ml)					
			(G+)-Ia (5)	(G+)-Ib (5)	(G-)-Ia (5)	(G-)-Ib (5)	(G-)-II (5)	(G-)-III (7)
	I-1A	E/Z=1/1	0,26	0,70	0,05	0,15	0,23	2,4
	I-1A	E/Z=7/1	0,13	0,35	0,029	0,05	0,17	1,4
10	I-1B	E	0,20	0,40	0,016	0,044	0,11	1,6
	I-1B	E/Z=1/4	0,35	0,80	0,05	0,11	0,35	3,5
	I-1C	E	0,10	0,20	0,0071	0,033	0,087	3,8
	I-1D	E/Z=1/1	0,61	1,4	0,10	0,26	0,46	2,4
	I-1D	E/Z=10/1	0,30	0,53	0,05	0,076	0,26	1,3
15	I-1E	E	0,20	0,40	0,0094	0,029	0,10	1,4
	I-1F	E	0,15	0,40	0,0094	0,033	0,099	1,2
	I-1G	E	0,20	0,35	0,0094	0,033	0,10	1,4
	I-1H	E	0,20	0,40	0,013	0,043	0,10	0,97
	I-1I	E	0,80	1,6	0,10	0,20	0,69	3,1
20	I-1J	E	0,17	0,35	0,025	0,076	0,15	1,6
	I-1K	E	0,35	0,80	0,029	0,044	0,20	3,5
	I-1L	E	0,26	0,61	0,029	0,088	0,15	2,6
	I-1M	E	0,35	0,70	0,029	0,10	0,17	2,3
	I-1N	E/Z=7/1	1,2	1,6	0,013	0,066	0,30	5,7
25	I-1O	E	0,17	0,35	0,029	0,033	0,11	14
	I-2H	E	0,20	0,40	0,014	0,057	0,15	1,4
	I-2N	E	1,2	2,1	0,016	0,11	0,35	4,7
	I-2N	Z	1,4	3,1	0,044	0,15	0,69	10
	I-3H	E	0,23	0,40	0,057	0,10	0,52	1,9
30	I-4H	E	0,26	0,46	0,066	0,11	0,60	2,6
	I-5H	E	0,13	0,40	0,20	0,46	2,1	4,2
	I-1P	E	0,8	1,6	0,013	0,087	0,34	14
	I-1Q	E	0,7	0,92	0,0095	0,044	0,23	14

35

- 1  
 (G+)-Ia : Penicillin-sensitiver S. aureus (5 Stämme)  
 (G+)-Ib : Penicillin-resistenter S. aureus (5 Stämme)  
 (G-)-Ia : Cephalothin-sensitiver E. coli (2 Stämme), Kl.  
 5 pneumoniae (1 Stamm) und Pr. mirabilis  
 (2 Stämme)  
 (G-)-Ib : Cephalothin-resistente E. coli (3 Stämme) und  
 Kl. pneumoniae (2 Stämme)  
 (G-)-II : M. morganii (1 Stamm), Ent. cloacae (2 Stämme)  
 10 und Ser. marcescens (2 Stämme)  
 (G-)-III : Ps. aeruginosa (7 Stämme)

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Schutzdosis<sub>50</sub> (PD<sub>50</sub>)  
 bei Mäusen für mehrere Verbindungen der Formel I gegen-  
 15 über ausgewählten Mikroorganismen. In Tabelle 3 sind  
 Blutspiegelwerte verschiedener Verbindungen der Formel I  
 bei intramuskulärer Verabreichung der Testverbindungen  
 an Mäuse in einer Dosierung von 20 mg/kg zusammengestellt.

20

Tabelle 2

		PD <sub>50</sub> (mg/kg)		
Verbindung		S. aureus	E. coli	P. aeruginosa
Nr.	Smith	Juhl	A9843A	
25	I-1B	0,44	0,028	7,7
	I-1B	0,65	0,072	NT
	I-1C	0,22	0,013	NT
	I-1G	0,96	0,021	5,92
	I-1H	0,39	0,015	3,9
30	I-1J	0,35	0,029	NT
	I-1K	0,53	NT	NT
	I-1M	0,96	NT	NT
	I-1N	2,0	NT	NT
	I-1O	0,26	0,17	NT
35	I-2N	5,0	NT	NT

1

Tabelle 3

5	Verbindung Nr.	C <sub>max</sub> (mcg/ml)	T <sub>1/2</sub> (Min)	AUC (mcg h/ml)
	I-1B	17	21	11
	I-1C	21	32	18
	I-1D	20	19	11
10	I-1H	23	16	14
	I-1J	19	16	9,7
	I-1K	24	14	14
	I-1M	20	23	14
	I-1N	24	19	18
15	I-1O	28	32	17
	I-2N	22	20	12
	I-3H	19	47	25
	I-4H	27	22	16
	I-5H	22	32	18

20

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I. Die bevorzugten Verfahren sind nachfolgend in den Reaktionsschemata 1a, 1b und 1c gezeigt, während ein alternatives Verfahren im Reaktionsschema 2 dargestellt ist. Die Abkürzung "Ph" bedeutet eine Phenylgruppe. Der -CH(Ph)<sub>2</sub>-Rest ist demnach die Benzhydrylgruppe, welche eine bevorzugte Carboxyl-Schutzgruppe ist. Wenn R<sup>2</sup> eine Carboxylgruppe aufweist, ist es wünschenswert, die Carboxylgruppe mit einer üblichen Carboxylschutzgruppe, wie der t-Butylgruppe zu schützen.

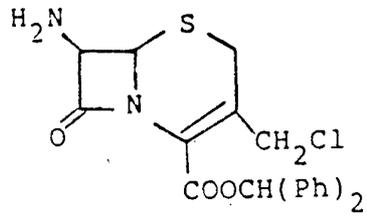
30 Y bedeutet ein Chlo-, Brom- oder Jodatome.

35

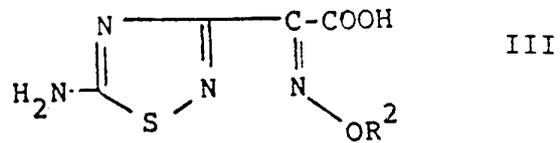
1

Reaktionsschema 1a

5

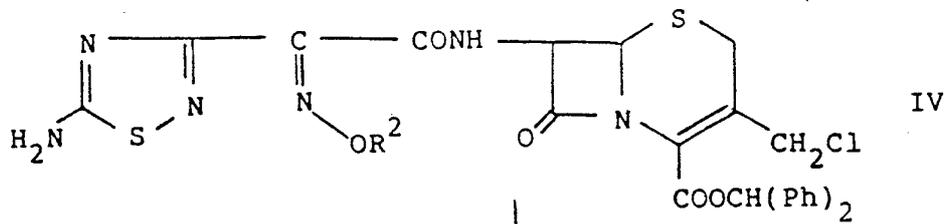


10



15

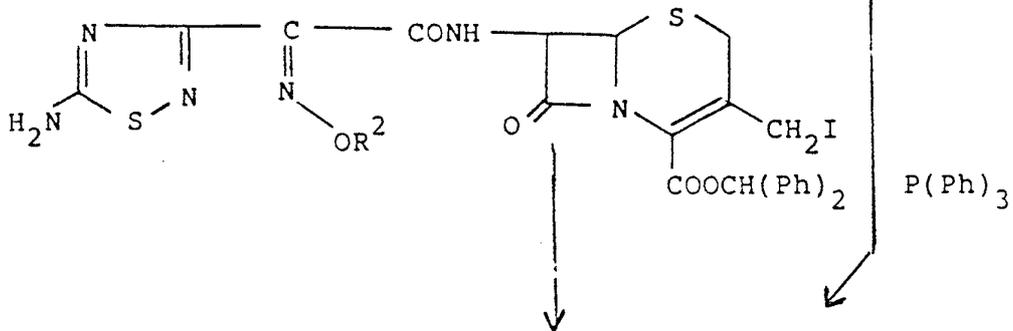
20



25

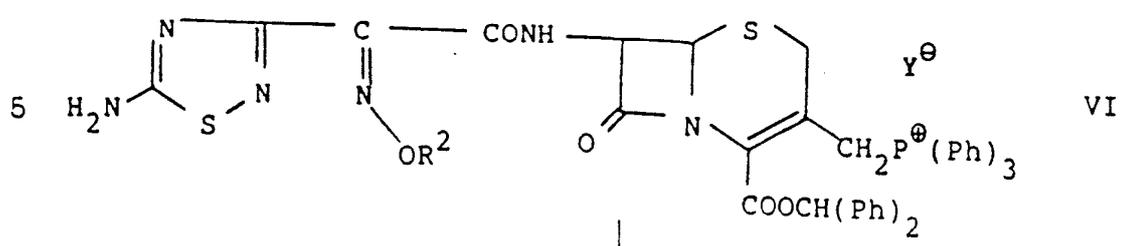
NaI oder KI

30



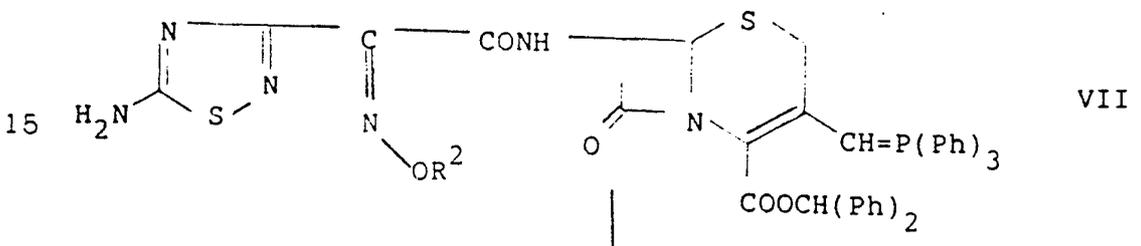
35

1



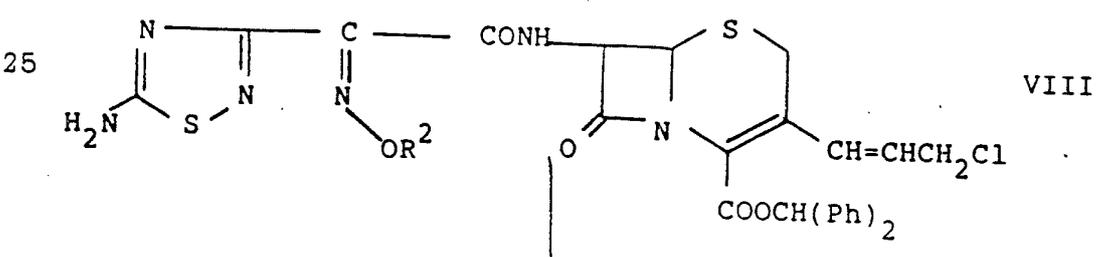
10

Base



20

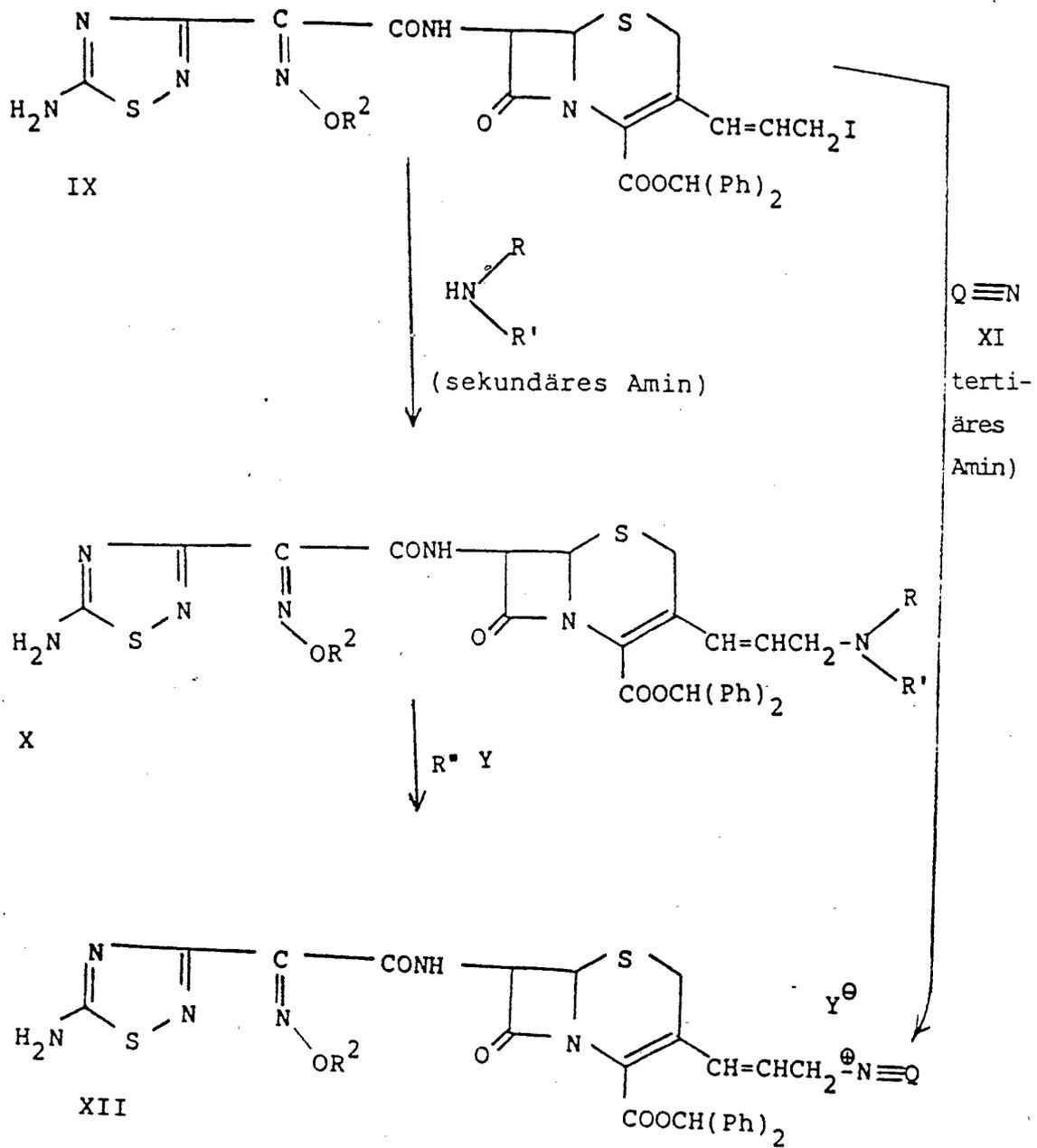
ClCH<sub>2</sub>CHO

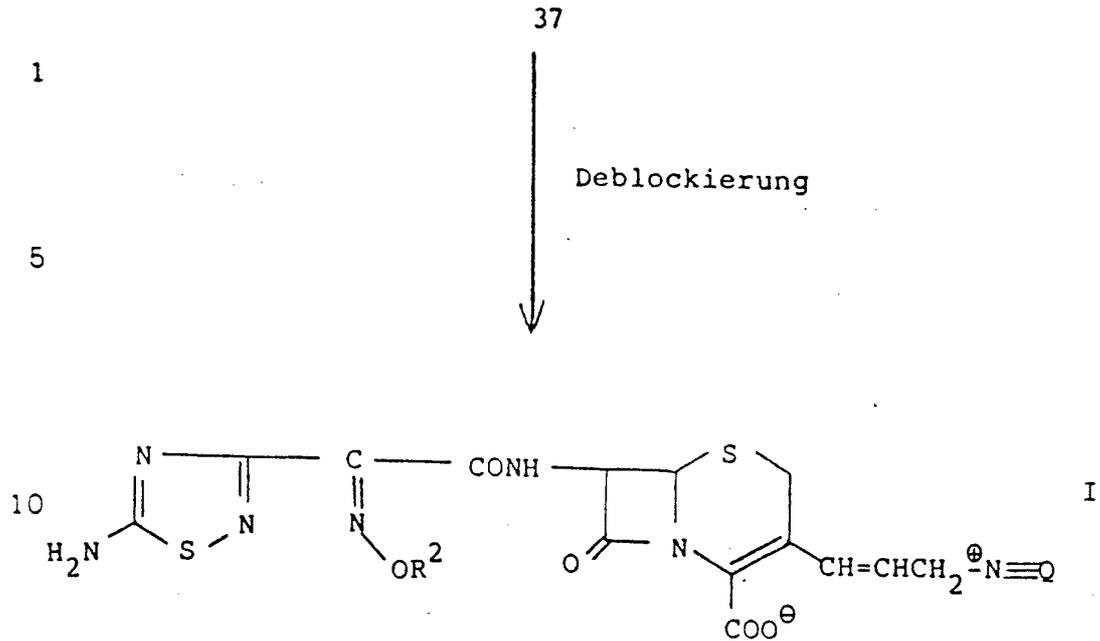


30

NaI oder KI

35





15

Das Reaktionsschema 1a zeigt zwei alternative Möglichkeiten um von der Verbindung IX zur Verbindung XII zu gelangen. Der direkte Weg unter Verwendung eines tertiären Amins (XI) ist bei der Herstellung aller Verbindungen der Formel I anwendbar. Der indirekte Weg über die Verbindung X verläuft unter Verwendung eines sekundären Amins, wobei die Quaternisierung in der anschließenden Stufe erfolgt. Das sekundäre Amin  $RR'NH$  kann acyclisch (z.B. Dimethylamin) oder cyclisch (z.B. Pyrrolidin) sein.

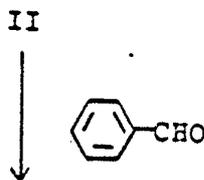
20 Der indirekte Weg ist für die Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I geeignet, in der die quaternäre Ammonio- gruppe acyclisch oder "gemischt" acyclisch/cyclisch ist. Der indirekte Weg ist nicht geeignet zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, in der das quaternäre Stick-

25 stoffatom sich in einem voll ungesättigten heterocyclischen Ring (z.B. Pyridinio, Thiazolio, 2-Amino-5-thiazolo-

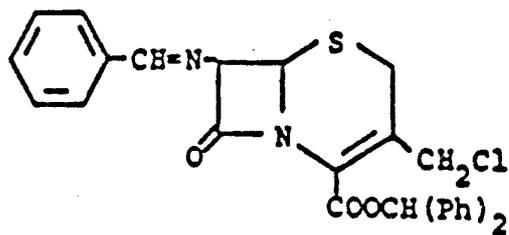
30 [4,5-c]pyridinio und dergleichen befindet.

### Reaktionsschema 1b

35



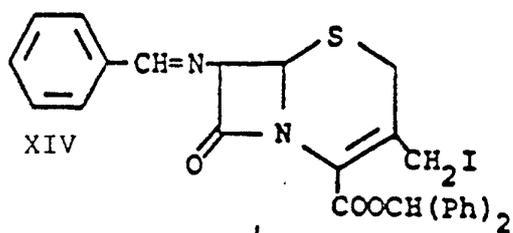
1



5

NaI oder KI

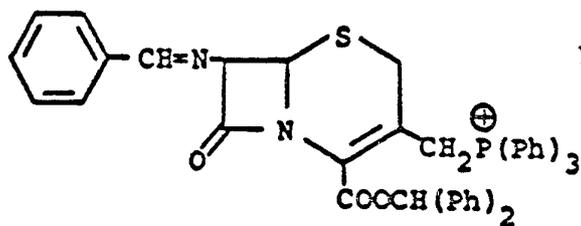
10



15

 $P(Ph)_3$ 

20

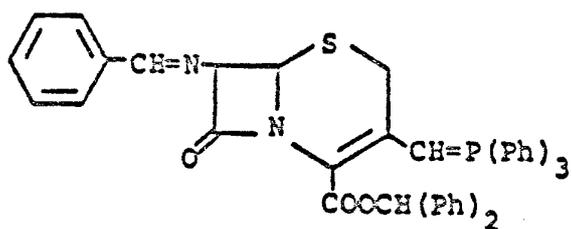


25

 $Y^\ominus$ 

Base

30

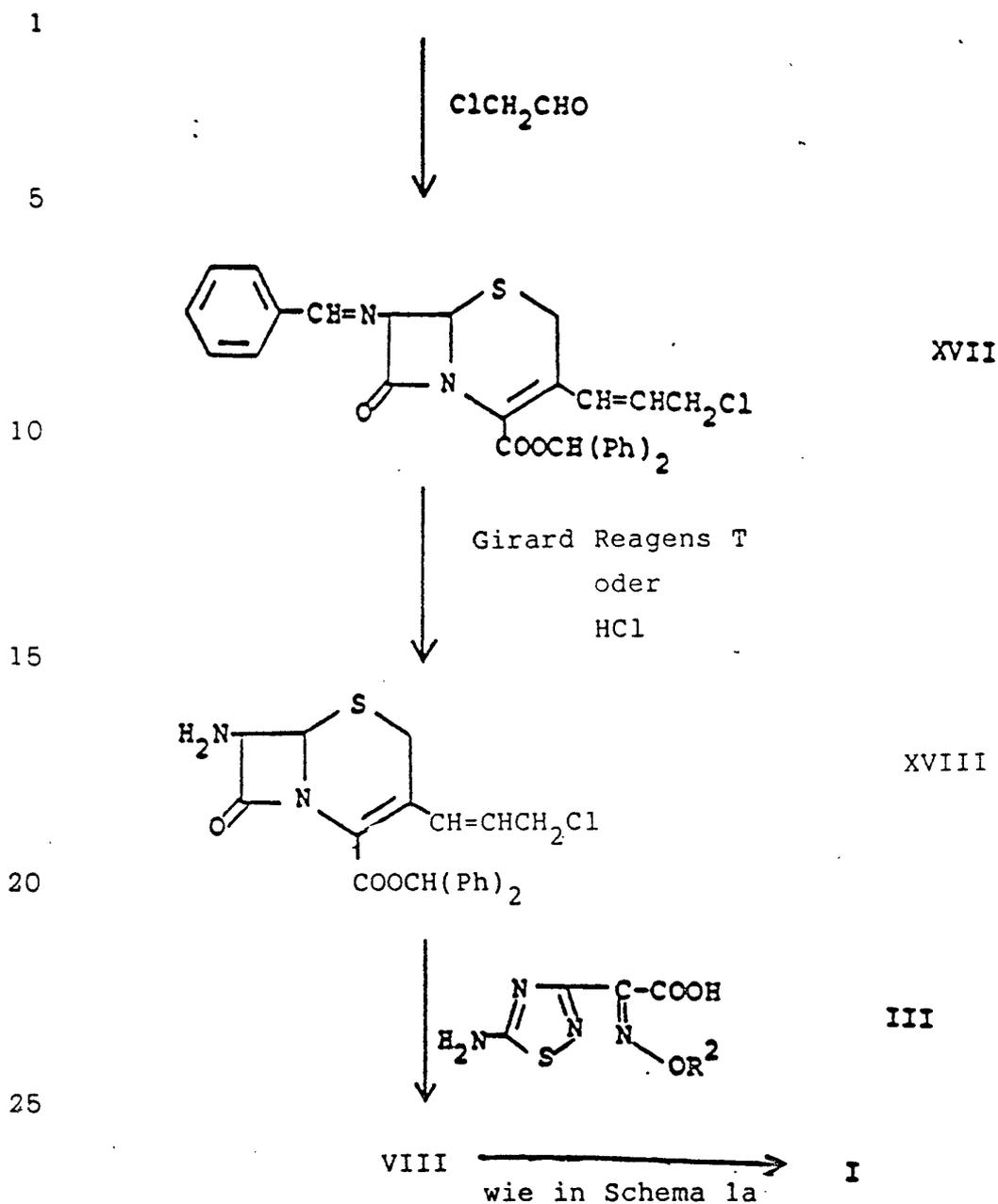


35

 $P(Ph)_3$ 

YV

XVI

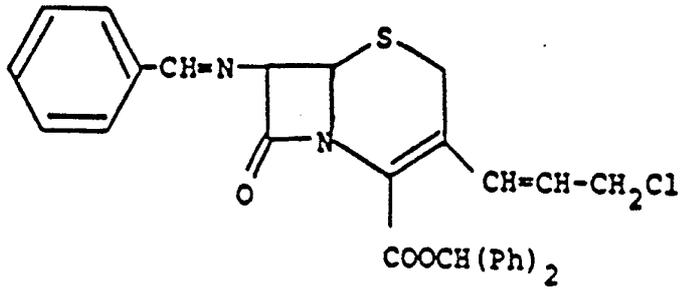


Das Reaktionsschema 1b ist eine Variation der im Schema  
 30 1a gezeigten Reaktion insofern, als die 7-Aminogruppe  
 des Ausgangsmaterials (II) über die meisten Reaktions-  
 stufen hinweg als Schiff'sche Base geschützt ist und die  
 gewünschte 7-Seitenkettensäure später angefügt wird.  
 Im übrigen ist das allgemeine Verfahren ähnlich.

1

Reaktionsschema 1c

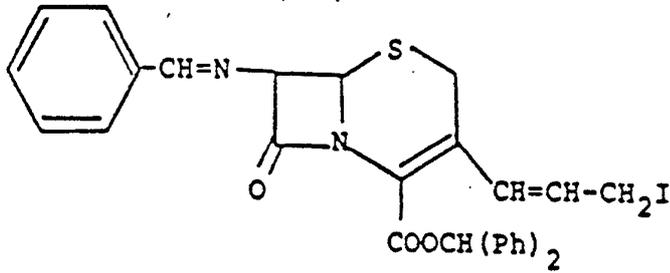
5



10

NaI oder KI

15

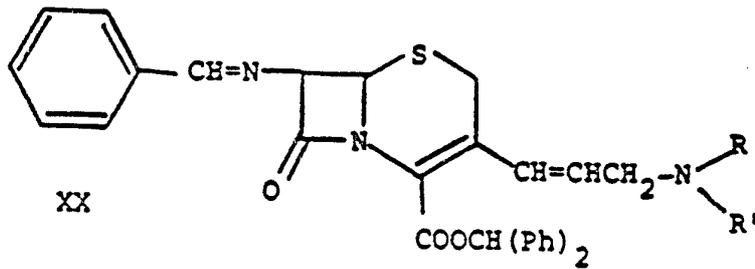


20



(sekundäres Amin)

25

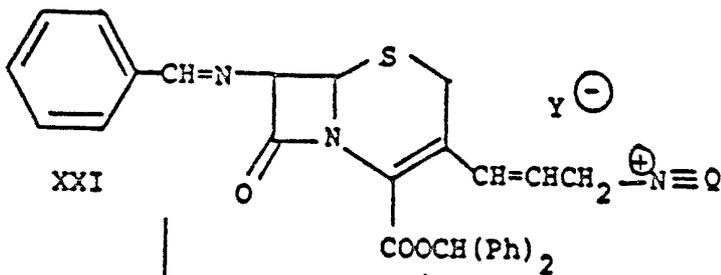


$\text{O} \equiv \text{N}$   
 XI  
 (tertiäres Amin)

30

$\text{R}'' \text{ Y}$

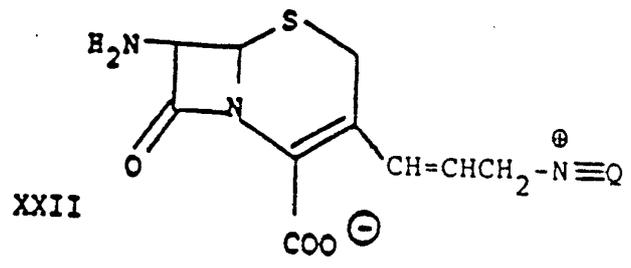
35



41

1

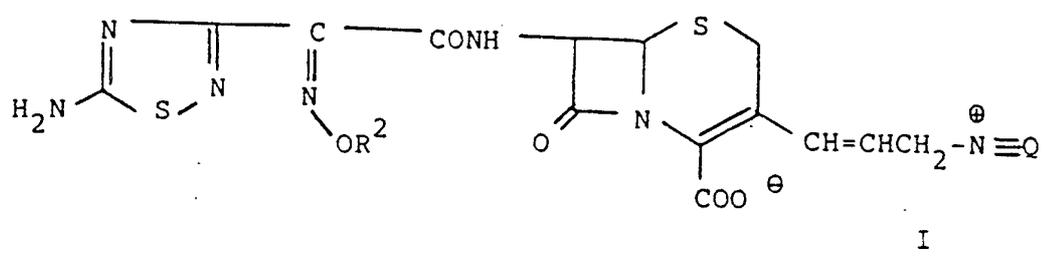
5



10

N-Acylierung  
mit III

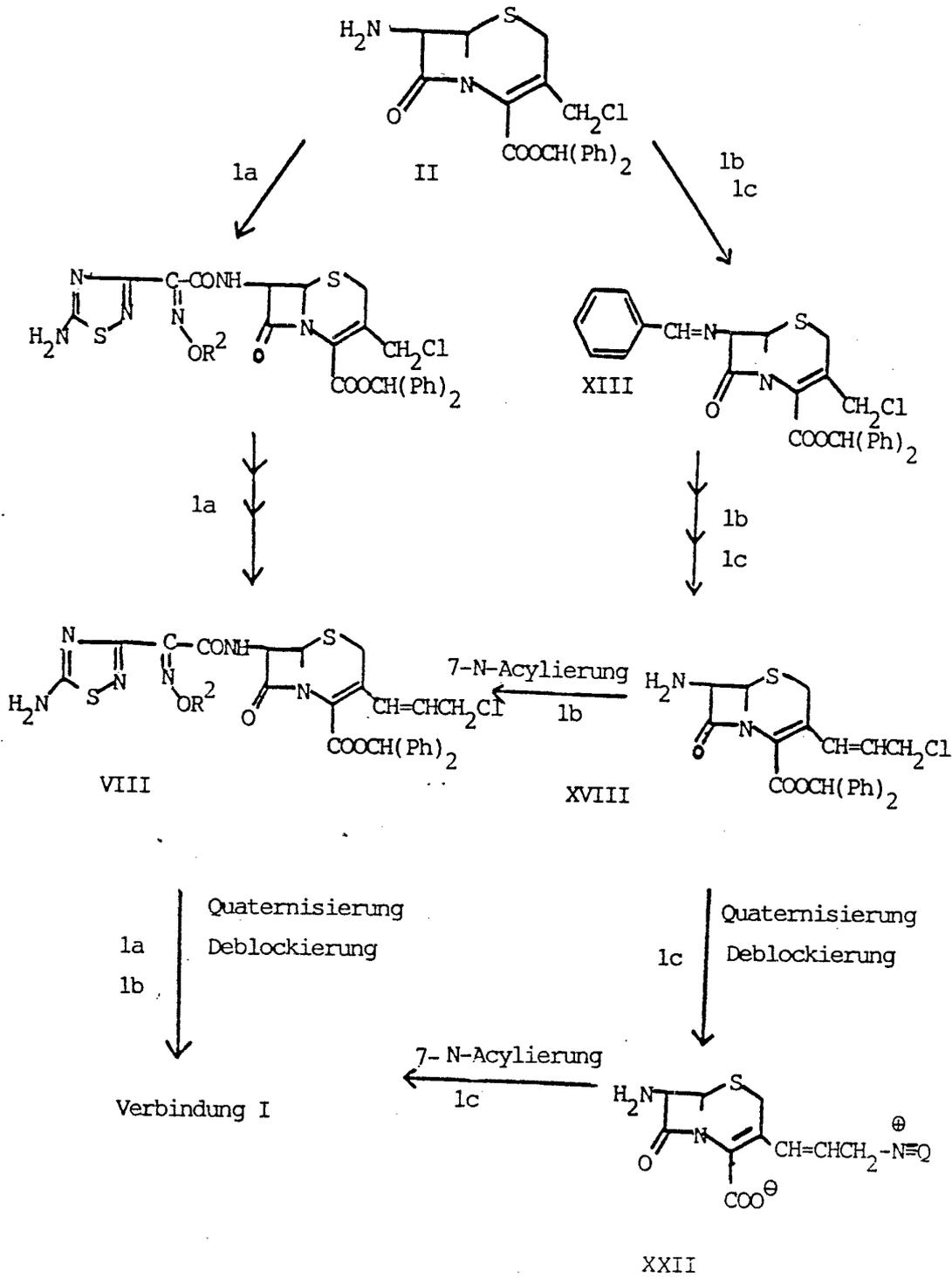
15



20

Das Reaktionsschema 1c ist eine weitere Variation des  
 25 im Schema 1b beschriebenen Reaktionsverlaufs. In den  
 Reaktionsschemata 1a und 1b erfolgt die Quaternisierung  
 der 3-Seitenkette in der letzten Stufe, während im  
 Reaktionsschema 1c die letzte Stufe die Acylierung der  
 7-Aminogruppe ist. Das Verhältnis der Reaktionsschemata  
 30 1a, 1b und 1c zueinander ist in der nachfolgenden Über-  
 sicht gezeigt.

35



1

In den Reaktionsschemata 1a, 1b und 1c ist die Benzhydryl-  
gruppe als bevorzugte Carboxylschutzgruppe gezeigt. Es  
5 ist für den Fachmann jedoch offensichtlich, daß auch ande-  
re bekannte Carboxylschutzgruppen verwendet werden können.  
Die acylierende Säure III kann in Form eines Derivats  
eingesetzt werden, wie beispielsweise als Säurehalogenid,  
aktivierter Ester, gemischtes Säureanhydrid und derglei-  
10 chen. Diese Formen sind alle bekannt. Vorzugsweise verwen-  
det man ein Säurechlorid. Die Aminogruppe der acylierenden  
Säure III kann auch mit einer der üblichen Aminoschutz-  
gruppen, z.B. N-Trityl, N-Formyl oder dergleichen, geschützt  
sein. Die Base zur Umwandlung des Phosphoniumjodids (VI  
15 oder XV) in das Phosphorylid (VII oder XVI) kann NaOH,  
 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , IRA-410 ( $\text{OH}^-$ )-Harz,  $\text{IRA}(\text{CO}_3^-)$ -Harz oder dergleichen  
oder eine Mischung davon sein. Der zur Umwandlung des Phos-  
phorylids VII in die 3-Chlorpropenyl-3-cephem-Verbindung  
VIII (oder der Verbindung XVI in die Verbindung XVII) ver-  
20 wendete Chloracetaldehyd kann die im Handel erhältliche  
40 bis 50%ige wäßrige Lösung, eine destillierte Lösung  
(z.B. 70 %) oder der wasserfreie Aldehyd sein.

Es wurde gefunden, daß die aus der Verbindung VII her-  
25 gestellte Verbindung VIII (Schema 1a) an der Propenyl-  
doppelbindung typischerweise ein Z:E-Verhältnis von ungefähr  
2:1 besitzt. Dagegen besteht die aus der Verbindung XVIII  
hergestellte Verbindung VIII (Schema 1b) typischerweise  
nahezu ausschließlich aus den Z-Isomeren. Der Unterschied  
30 ist nicht unbedingt auf den Herstellungsweg zurückzuführen,  
sondern kann auf den in der Wittig-Reaktion (VII to VIII  
oder XVI zu XVII) angewandten Bedingungen beruhen. Es  
wurde außerdem gefunden, daß die Verwendung eines geeig-  
neten Silylreagens, wie N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid,  
35 bei der Wittigreaktion (VII to VIII in Schema 1a und XVI  
zu XVII im Schema 1b) zu einer Verbesserung der Ausbeute

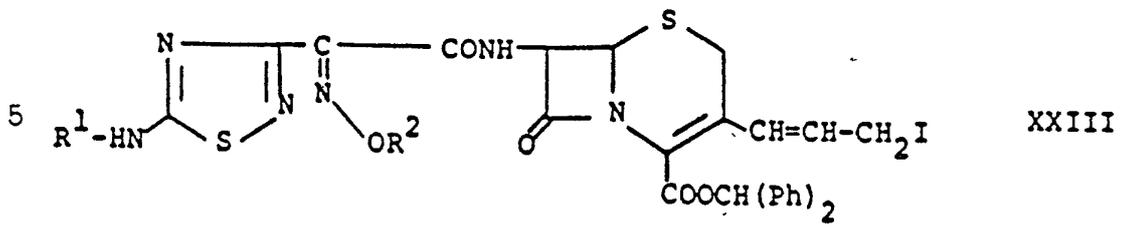
1

und der Reinheit von VIII und XVII führt. Die Reaktion wird vorzugsweise mit 2 bis 5 Äquivalenten des Silyl-  
5 reagens durchgeführt. Wenn Chlorpropenylcephem (VIII) mit Natriumjodid in Aceton zu Jodpropenylcephem (IX) umgesetzt wird, wird während der Jodierung die Doppelbindung der Propenylgruppe von Z zu E isomerisiert. Bei einer kurzen Reaktionszeit wird die Konfiguration der Ausgangs-  
10 verbindung VIII weitgehend erhalten, während eine lange Reaktionszeit hauptsächlich zum E-Isomeren der Verbindung IX führt. Eine zu lange Reaktionszeit bei hoher Temperatur liefert jedoch die Verbindung IX in geringerer Reinheit. Bei einer Reaktionszeit von 10 Minuten  
15 bei 25°C und 2 Stunden bei -5°C erhält man reines IX in guter Ausbeute. Wenn man dem Reaktionsschema Ic folgt, wurde gefunden, daß man bei der Jodierung der Verbindung XIV mit NaJ eine reinere Verbindung erhält, wenn man die Acetonlösung mit CCl<sub>4</sub> verdünnt, sobald die Jodierung  
20 im wesentlichen beendet ist und wenn der zur Isomerisierung führende Teil der Reaktion in der Aceton-CCl<sub>4</sub>-Mischung durchgeführt wird. Wenn man die Jodierung des Chlorpropenylcephems (XVII) zum Jodpropenylcephem (XIX) mit Kaliumjodid in DMF durchführt, erfolgt die Isomerisierung der Doppelbindung von Z nach E so schnell wie  
25 die Jodierung. Die gesamte Reaktion ist innerhalb von 45 Minuten bei Raumtemperatur beendet, wobei man reines XIX ohne Verdünnung mit CCl<sub>4</sub> während der Reaktion erhält.

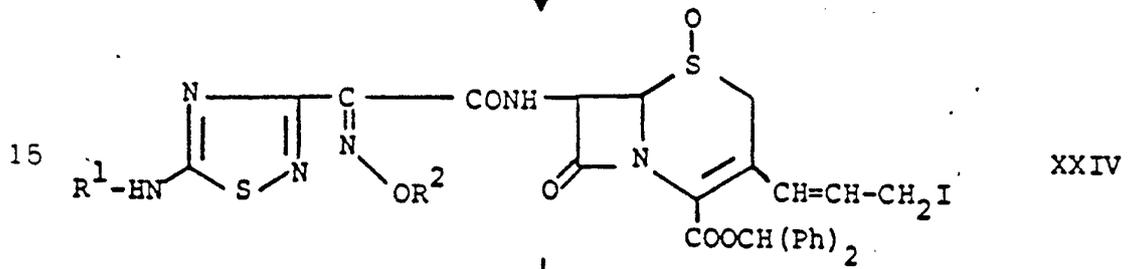
30 Die Verbindung XII wird normalerweise ohne Reinigung deblockiert. Das Endprodukt (I) wird durch Umkehrphasensäulenchromatographie unter Verwendung einer Glassäule, die mit einer Waters' Associates PrepPAK-500/C<sub>18</sub>-Packung (cartridge) gefüllt ist, gereinigt.

35

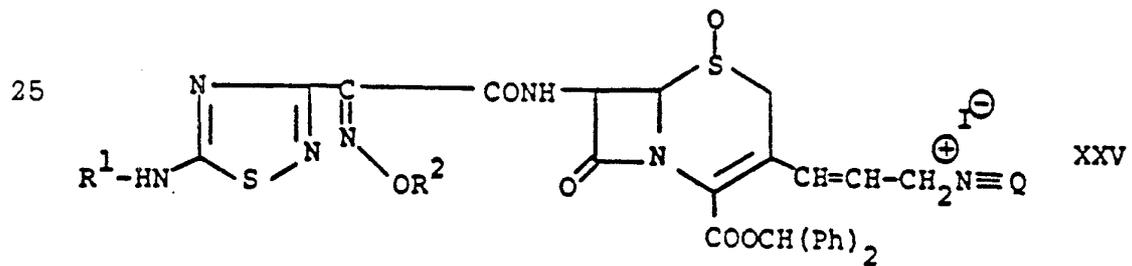
1

Reaktionsschema 2

10

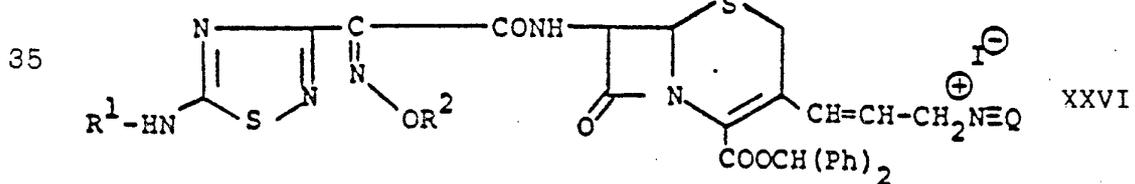


20



30

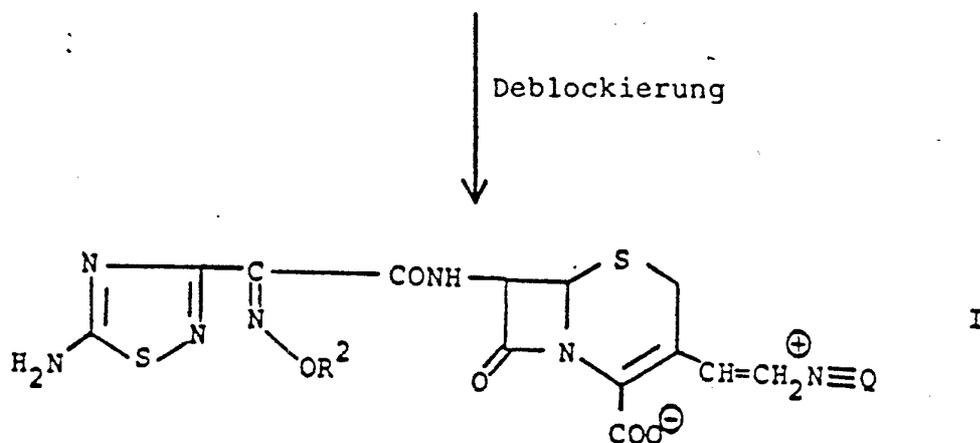
Reduktion



1

5

10



Das oben in Kurzform dargestellte Reaktionsschema 2 ist dem Reaktionsschema 1a ähnlich, wobei man jedoch die Verbindung XXIII (entsprechend der Verbindung IX, Reaktionsschema 1a) vor der Quaternisierung in das S-Oxid überführt. Die Verbindung XXV wird anschließend reduziert und der verbleibende Teil des Reaktionsschemas 2 entspricht dem Reaktionsschema 1a. Gemäß dem Reaktionsschema 2 ist es bevorzugt, die Aminogruppe der 7-Seitenkette mit einer bekannten Aminoschutzgruppe, wie der Tritylgruppe, zu schützen.

Die acylierenden Säuren der Formel III sind entweder bekannt, oder können leicht gemäß publizierten Verfahren hergestellt werden. Das Europäische Patent 7 470 (die Anmeldung wurde am 6. Februar 1980 veröffentlicht), erläutert beispielhaft die Herstellung der Verbindungen der Formel III, worin  $R^2$  für Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl steht. Die bei der obigen Diskussion des Standes der Technik bereits erwähnte US-PS 4 390 534 veranschaulicht die Herstellung einer Vielzahl von Verbindungen der Formel III, worin  $R^2$  beispielsweise für Cyclopentyl, 2-Cyclopenten-1-yl, Allyl, 2-Propinyl, 1-tert.-Butyloxycarbonyl-1-methylethyl, 1-tert.-Butyloxycarbonyl-1-cyclopentyl, 1-Ethoxycarbonyl-1-methylethyl,

1

tert.-Butyloxycarbonylmethyl, 1-tert.-Butyloxycarbonyl-2-methylpropyl, Trityl und dergleichen, steht.

5

Die Verbindung II (7-Amino-3-chlormethyl-3-cephem-4-carboxylat), die in den Reaktionsschemata 1a, 1b und 1c als Ausgangsmaterial verwendet wird, ist eine bekannte Verbindung.

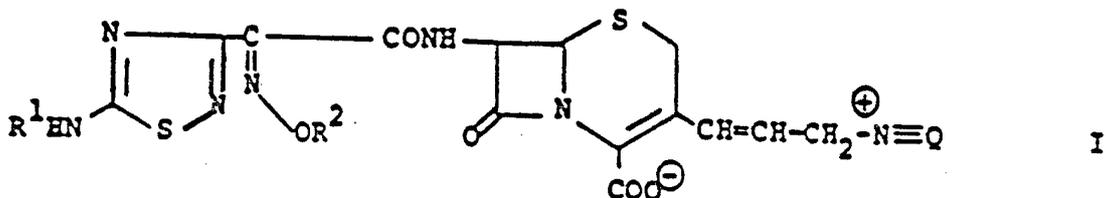
10

Die tertiären Amine der Formel XI (und die sekundären Amine  $RR'NH$ ), die für die Herstellung der erfindungsgemäßen quaternären Ammonioverbindungen verwendet werden, sind entweder bekannte Verbindungen oder können leicht hergestellt werden. Viele dieser Amine sind im Handel erhältlich.

15

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I:

20



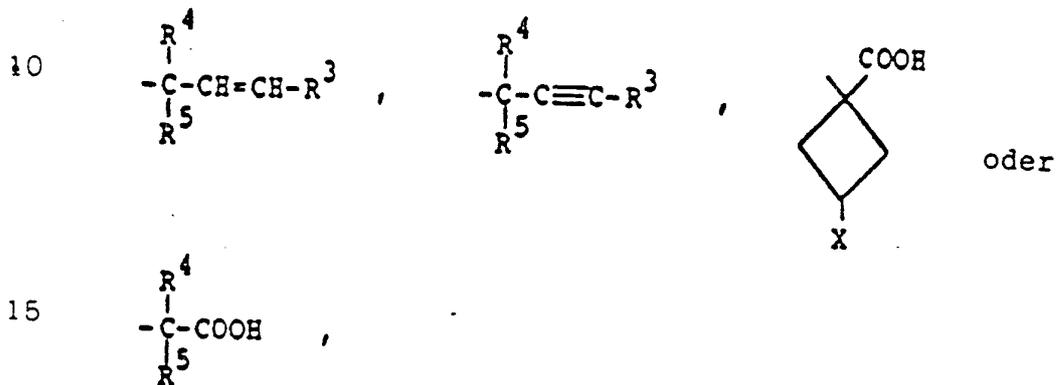
30

worin

$R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine übliche Aminoschutzgruppe bedeutet,

35

1  
 R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder ver-  
 zweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffato-  
 5 men, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe mit  
 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,  
 oder einen Rest der allgemeinen Formeln:



bedeutet, worin

20 R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl- oder  
 Carboxylgruppe bedeutet,  
 X für ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder Niedrig-  
 alkoxygruppe steht und  
 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander ein Wasser-  
 25 stoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeu-  
 tet oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom an  
 das sie gebunden sind, einen Cycloalkylenring  
 mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bilden, und

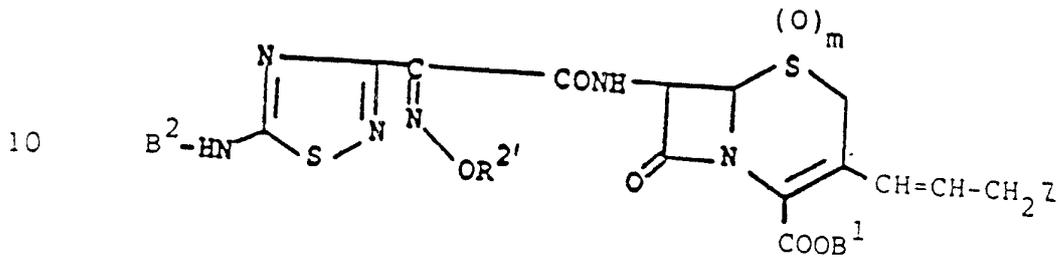


eine quaternäre Ammoniumgruppe bedeutet;  
 und der nicht-toxischen, pharmazeutisch verträg-  
 35 lichen Salze und physiologisch hydrolysierbaren  
 Ester davon,

1

das dadurch gekennzeichnet ist, daß man  
man eine Verbindung der allgemeinen Formel:

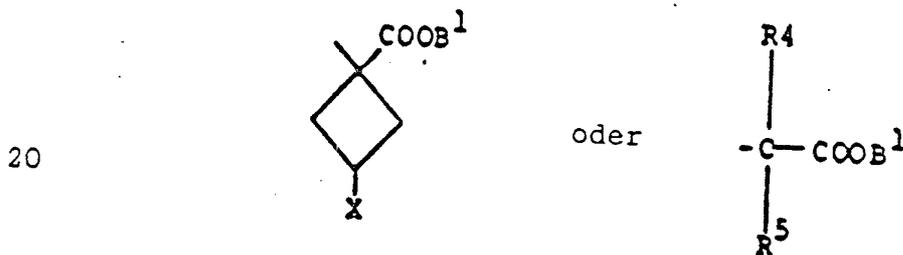
5



worin

$R^{2'}$  die gleichen Bedeutungen besitzt wie  $R^2$   
oder für einen Rest der Formeln:

15



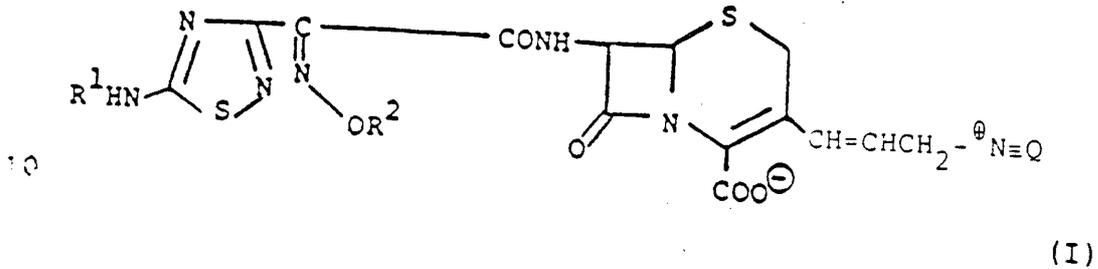
steht, worin  
25  $X$ ,  $R^4$  and  $R^5$  die oben angegebenen Bedeutungen be-  
sitzen,  
 $B^1$  eine übliche Carboxyl-Schutzgruppe bedeutet,  
 $B^2$  ein Wasserstoffatom oder eine übliche Aminoschutz-  
gruppe bedeutet,  
30  $Z$  für ein Chlor-, Brom- oder Jodatome steht und  
 $m$  für Null oder 1 steht,

mit einem tertiären Amin der Formel  $Q \equiv N$  (oder  
nacheinander mit einem sekundären Amin der Formel  
35  $RR'NH$  und einer Verbindung der Formel  $R^*Z$ ) umgesetzt  
und, falls  $m$  für 1 steht, das Sulfoxid in üblicher-  
weise reduziert und anschließend alle Schutzgruppen  
in üblicher Weise entfernt.

1

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung  
der Verbindungen der Formel I:

5

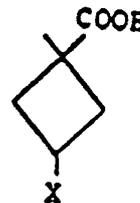
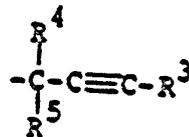
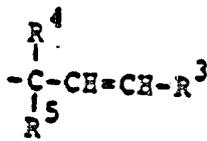


worin

15  $R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine übliche Aminoschutz-  
gruppe bedeutet,

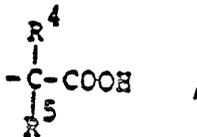
20  $R^2$  ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder ver-  
zweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffato-  
men, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe mit  
3 bis 6 Kohlenstoffatomen,  
oder einen Rest der allgemeinen Formeln:

25



oder

30



bedeutet, worin

35

1

$R^3$  ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl- oder Carboxylgruppe bedeutet,

5  $X$  für ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder Niedrigalkoxygruppe steht und

$R^4$  und  $R^5$  jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind, einen Cycloalkyldenring mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bilden, und

10



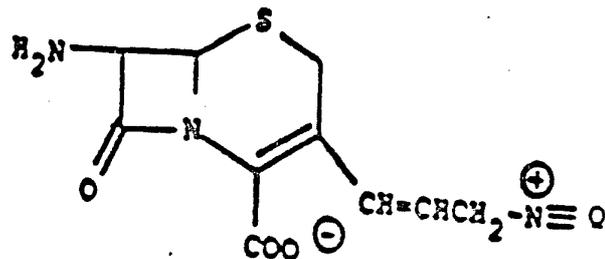
15

eine quaternäre Ammoniumgruppe bedeutet;  
und der nicht-toxischen, pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch hydrolysierbaren Ester davon,

20

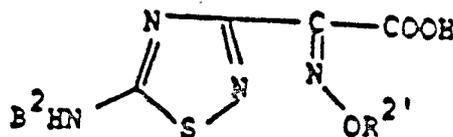
das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel:

25



30

mit einer Säure der allgemeinen Formel:

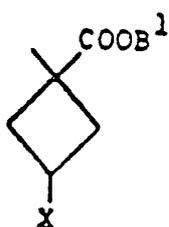


35

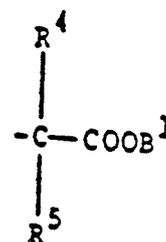
1

5 oder einem acylierenden Derivat davon, worin  $R^{2'}$  die gleichen Bedeutungen besitzt wie  $R^2$  oder für einen Rest der Formeln:

10



oder



15

steht, worin  $\text{X}$ ,  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  $\text{B}^1$  eine übliche Carboxylschutzgruppe bedeutet und  $\text{B}^2$  ein Wasserstoffatom oder eine übliche Amino-Schutzgruppe bedeutet, acyliert.

20

Die Reaktionen werden in einem nicht-wäßrigen, organischen Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphoramid, Methylenchlorid, Chloroform, Ethylether, Hexan, Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Acetonitril und dergleichen oder Mischungen derartiger Lösungsmittel, durchgeführt. Zweckmäßigerweise führt man die Reaktionen bei einer Temperatur von ungefähr  $-10^\circ\text{C}$  bis ungefähr  $+50^\circ\text{C}$  durch; normalerweise ist Raumtemperatur bevorzugt. Für die Quaternisierung verwendet man wenigstens ein Mol tertiäres Amin pro Mol der Verbindungen IX, XIX, XXIII oder XXIV. Vorzugsweise verwendet man einen ungefähr 25 bis 100%igen Überschuß an tertiärem Amin.

35

1

Die Carboxyl-Schutzgruppen, die zur Verwendung als B<sup>1</sup> in obigen Reaktionen geeignet sind, sind dem Fachmann bekannt und umfassen Aralkylgruppen, wie Benzyl, p-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzyl und Diphenylmethyl(benzhydryl); Alkylgruppen, wie t-Butyl; Haloalkylgruppen, wie 2,2,2-Trichlorethyl und weitere, in der Literatur beschriebene (z.B. in der GB-PS 1 399 086) Carboxylschutzgruppen.

10 Vorzugsweise verwendet man Carboxyl-Schutzgruppen, die sich durch Behandlung mit einer Säure leicht entfernen lassen. Besonders bevorzugte Carboxyl-Schutzgruppen sind die Benzhydryl- und t-Butylgruppe.

15 Die Amino-Schutzgruppen, die zur Verwendung als B<sup>2</sup> geeignet sind, sind ebenfalls bekannt und umfassen die Tritylgruppe und Acylgruppen, wie Chloracetyl, Formyl und Trichlorethoxycarbonyl. Vorzugsweise verwendet man Aminoschutzgruppen, die sich leicht durch Behandlung mit einer

20 Säure entfernen lassen, z.B. die Tritylgruppe.

Wenn man das Cephalosporingerüst in Form des 1-Oxids (m = 1) einsetzt, wird das 1-Oxid anhand bekannter Verfahren, wie Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure, Peressigsäure, Natriumwolframat und dergleichen, hergestellt.

25 Das 1-Oxid kann anschließend mittels bekannter Verfahren, z.B. Reduktion des entsprechenden Alkoxysulfoniumsalzes mit Jodidionen in wäßrigem Medium, reduziert werden. Das Alkoxysulfoniumsalz selbst ist leicht durch Behandlung des

30 1-Oxids, mit beispielsweise Acetylchlorid, herzustellen.

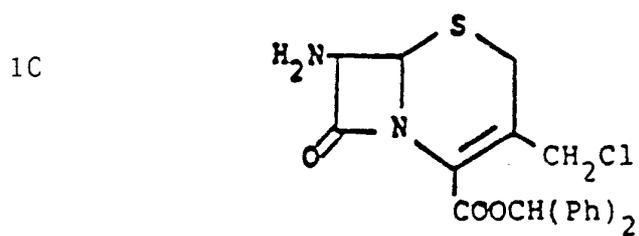
Das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte ist dadurch gekennzeichnet, daß man

31

1 A) die Verbindung der Formel:

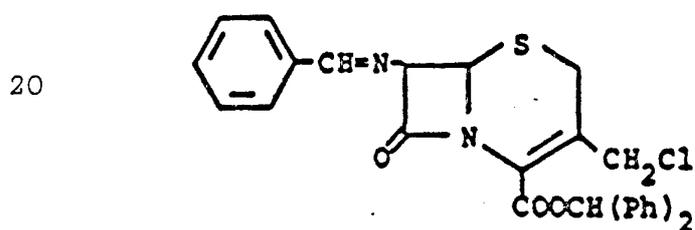


mit der Verbindung der Formel:



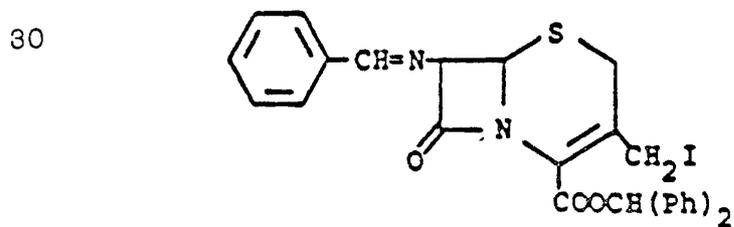
15

zu einer Verbindung der Formel:



25 umgesetzt,

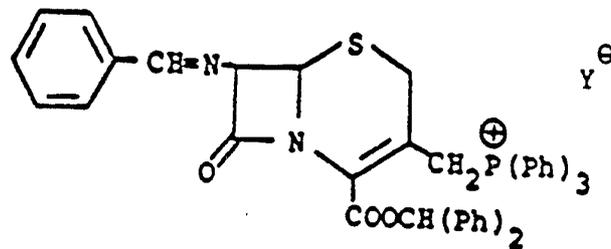
B) anschließend die so erhaltene Verbindung mit Natriumjodid oder Kaliumjodid zu einer Verbindung der Formel:



35 umgesetzt,

- 1 C) anschließend die so erhaltene Verbindung oder die gemäß Stufe A) erhaltene Verbindung mit Triphenylphosphin zu der Verbindung der Formel:

5

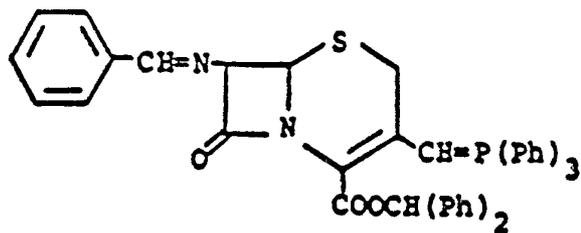


10

umsetzt,

- 15 D) die so erhaltene Verbindung mit einer Base zu der Verbindung der Formel:

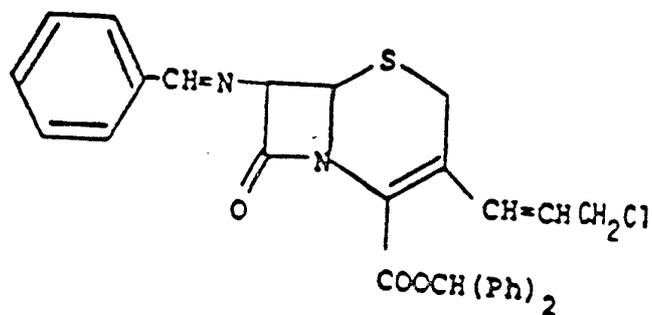
20



umsetzt,

- 25 E) die so erhaltene Verbindung mit  $\text{ClCH}_2\text{CHO}$  zu der Verbindung der Formel:

30



3

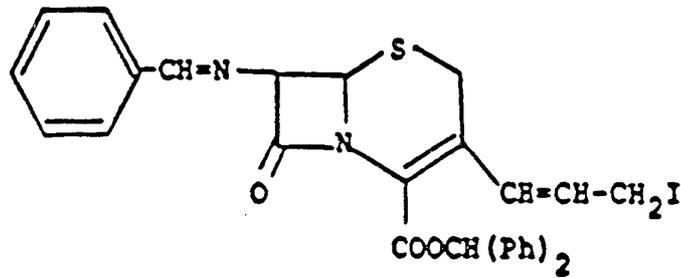
umsetzt,

1

F) anschließend die so erhaltene Verbindung mit Natriumjodid oder Kaliumjodid zu der Verbindung der Formel:

5

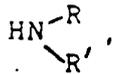
10



umsetzt,

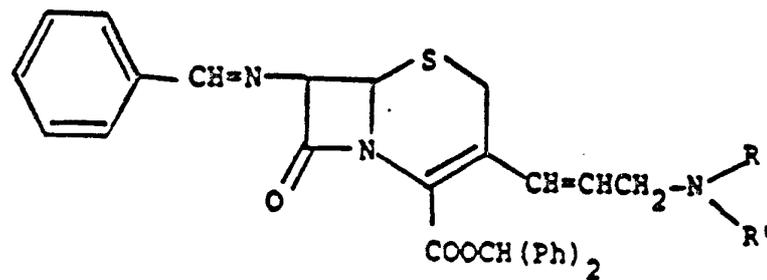
G) die so erhaltene Verbindung dann mit einem sekundären Amin

15



worin R und R' jeweils eine Methylgruppe bedeuten oder zusammen einen Pyrrolidinring bilden, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel:

20



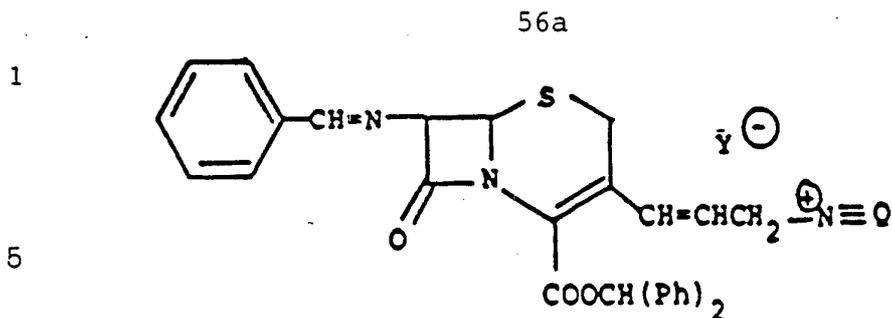
25

30

umsetzt,

H) anschließend die so erhaltenen Verbindungen mit R"Y, worin R" ein tertiäres Amin  $\text{Q} \equiv \text{N}$  und Y ein Chlor-, Brom- oder Jodatome bedeuten, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel:

35



umsetzt, oder

10 G1) die gemäß Stufe F) erhaltene Verbindung mit einem  
tertiären Amin  $Q \equiv N$ , worin Q die oben angegebene  
Bedeutung besitzt, zu einer gemäß Stufe H) erhaltenen  
Verbindung umsetzt,

15 I) eine der gemäß den Stufen H) oder G1) erhaltenen  
Verbindungen mit Girard Reagens T oder HCl zur  
Verbindung XXII umsetzt, und gewünschtenfalls  
die in Form der freien Säure vorliegenden Verbindungen  
in ein entsprechendes Salz, Solvat,  
Hydrat oder einen Ester überführt.

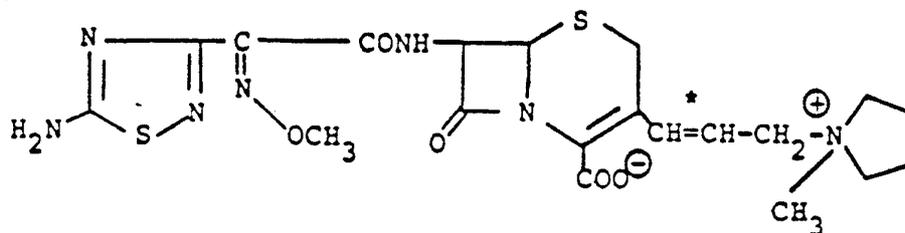
20 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeuten die Aus-  
drücke Acylamino und Acyloxy eine acylierte Amino- oder  
acylierte Hydroxygruppe, wobei die Acyleinheit für  
Niedrigalkanoyl, (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Buty-  
ryl, Isobutyryl, Isovaleryl, usw.), Aroyl (z.B. Benzoyl,  
25 usw.) Niedrigalkansulfonyl, (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl,  
usw.) oder Arylsulfonyl (z.B. Benzensulfonyl, Tosyl,  
usw.) steht.

30 Die Ausdrücke "Niedrigalkyl", "Niedrigalkoxy", "Niedrig-  
alkylthio" (oder dergleichen) bedeuten geradkettige  
oder verzweigte Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio- (oder der-  
gleichen)-Gruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein-  
schließlich. In gleicher Weise bedeuten die Ausdrücke  
Niedrigalkenyl und Niedrigalkinyl Alkenyl- oder Alkinyl-  
35 gruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

1

Beispiel 1

5



10

I-1A

\*Z/E=1/1

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propen-1-yl]-3-  
cephem-4-carboxylat (I-1A)

15

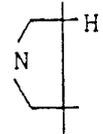
Zu einer Lösung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-  
thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-iodo-1-  
propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (Z/E=2/1,  
150 mg, 0,21 mMol) in Ethylacetat (2 ml) gibt man unter  
20 Rühren auf einmal eine Lösung von 1 Methylpyrrolidin  
(36 mg, 0,42 mMol) in Ethylacetat (1 ml). Die Mischung  
wird 15 Minuten gerührt und anschließend mit Isopropyl-  
ether (10 ml) verdünnt, wobei sich ein Niederschlag  
bildet, der abfiltriert wird. Eine Mischung aus dem  
25 Feststoff (130 mg), Ameisensäure (1 ml) und konzentrier-  
ter HCl (0,1 ml) rührt man bei Raumtemperatur. Nach  
einer Stunde wird die Reaktionsmischung unter verminder-  
tem Druck eingeeengt, mit Wasser (20 ml) verdünnt und  
filtriert. Die wäßrige Lösung wird über eine Umkehr-  
30 phasensäule gegeben (mit PrepPAK-500/C<sub>18</sub>-cartridge, 100ml  
gefüllt) und mit Wasser und 10 % CH<sub>3</sub>OH eluiert. Die ge-  
wünschten Fraktionen werden gesammelt, im Vakuum auf ein  
geringes Volumen eingeeengt und gefriergetrocknet, wobei  
man 13 mg (12 % ) der Titelverbindung (I-1A) (Z/E=1/1)  
35 erhält (Schmelzpunkt > 280°C (Zersetzung)).

1

IR :  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  3400, 1760, 1660, 1610.

5

UV :  $\lambda_{\text{max}}$  Phosphatpuffer (pH 7) nm ( $E^{1\%}_{1\text{cm}}$ ) 236 (372), 288 (322).

10 NMR :  $\delta_{\text{D}_2\text{O}}$  ppm 2,31 (4H, m, ) , 3,12 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 3,6 (5H, m, 2-H & ) , 3,79 (1H, s, 2-H), 4,1 (2H, d,

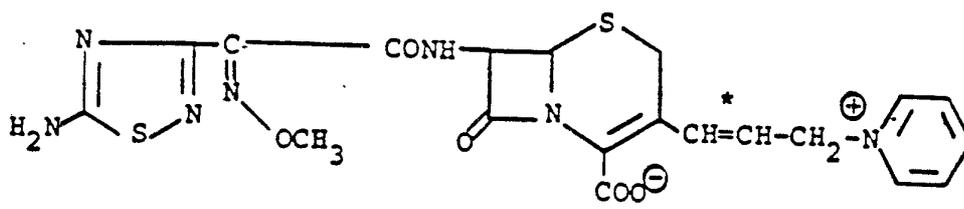
15

J=8, CH<sub>2</sub>N), 4,2 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5,36 (1H, d, J=4,5, 6-H), 5,95 (3H, m, 7-H & 3-CH=CH), 6,66 (1/2H, d, J=10, 3-CH cis), 7,0 (1/2H, d, J=16, 3-CH trans).

20

### Beispiel 2

25



30

I-1B

\*E

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-pyridinio-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1B)

35

Eine Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-iodo-1-

1  
 propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E, 716 mg,  
 1 mMol), Pyridin (158 mg, 2 mMol) in Dimethylsulfoxid  
 5 (DMSO) (1 ml) wird eine Stunde bei Raumtemperatur ge-  
 mischt. Zu der Mischung gibt man Ethylacetat (20 ml) wo-  
 bei sich ein Niederschlag abscheidet (620 mg). Dieser  
 wird zu Ameisensäure (6 ml) gegeben, die Natriumbisulfite  
 (60 mg) enthält. Die Mischung wird 30 Minuten bei 40°C  
 10 gerührt und anschließend zur Trockene eingeengt. Den  
 Rückstand löst man in H<sub>2</sub>O (40 ml) und filtriert eine  
 geringe Menge unlöslicher Bestandteile ab. Die wäßrige  
 Lösung gibt man auf eine Umkehrphasensäule (PrepPAK-500/  
 C<sub>18</sub>, 100 ml) eluiert mit H<sub>2</sub>O (300 ml) und 5 % wäßrigem  
 15 CH<sub>3</sub>OH (800 ml) und überwacht das Eluat mittels UV (254 nm)  
 und HPLC. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Frak-  
 tionen (5%-wäßriges CH<sub>3</sub>OH) werden vereinigt, auf ein  
 geringes Volumen eingeengt und lyophilisiert, wobei man  
 40 mg (8 %) der Titelverbindung (I-1B) erhält.  
 20 Schmelzpunkt >200°C (Zersetzung).

IR : KBr  
 $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3350, 1760, 1660, 1600.  
 max

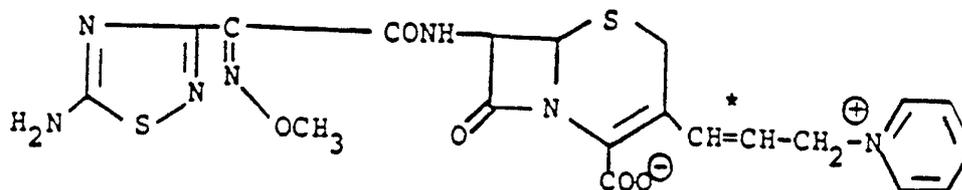
25 UV : Phosphatpuffer (pH 7) (E<sup>1%</sup>) 240 (352), 258  
 $\lambda$  max nm 1 cm. (366), 267 (279),  
 290 (469).

30 NMR :  $\delta$  D<sub>2</sub>O+DMSO-d<sub>6</sub> 3,74 (2H, br-s, 2-H), 4,20 (3H,  
 ppm s, OCH<sub>3</sub>), 5,92 (1H, d, J=4,5,  
 7-H), 6,15 (1H, m, 3-CH=CH),  
 7,04 (1H, d, J=16, 3-CH trans),  
 8,2 (2H, m, Py-H<sub>3,5</sub>), 8,62 (1H, m,  
 35 Py-H<sub>4</sub>), 8,97 (2H, m, Py-H<sub>2,6</sub>).

1

Beispiel 3

5



10

I-1B

\*Z/E=4/1

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-pyridinio-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1B)

15

Die Chlorpropenyl-Verbindung Diphenylmethyl-7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-chloro-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (VIII-1) (Z, 937 mg, 1,5 mMol) gibt man unter Rühren zu einer Lösung von Pyridin (237 mg 3 mMol) in DMSO (3 ml), die NaJ (11 mg, 0,075 mMol) enthält. Man läßt die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht im Dunkeln stehen. Man verdünnt die Mischung mit Ethylacetat (30 ml) um einen Niederschlag abzuscheiden, der abfiltriert wird, mit Ethylacetat (10 ml) gewaschen und getrocknet wird, wobei man 350 mg der blockierten Verbindung erhält. Den Niederschlag behandelt man 30 Minuten bei 40°C mit Ameisensäure (3,4 ml), die Natriumbisulfit (34 mg) enthält. Nach Entfernen der Ameisensäure reinigt man den Rückstand durch Umkehrphasensäulenchromatographie (gefüllt mit PrepPAK-500/C<sub>18</sub> cartridge, 100 ml), wobei man mit 5%igem wäßrigem CH<sub>3</sub>OH eluiert. Die gemäß HPLC-Analyse, das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt, unter vermindertem Druck verdampft und lyophilisiert, wobei man 41 mg (5,5 %) der Titelverbindung (I-1B) (Z/E=4/1) erhält. Schmelzpunkt >200°C (Zersetzung).

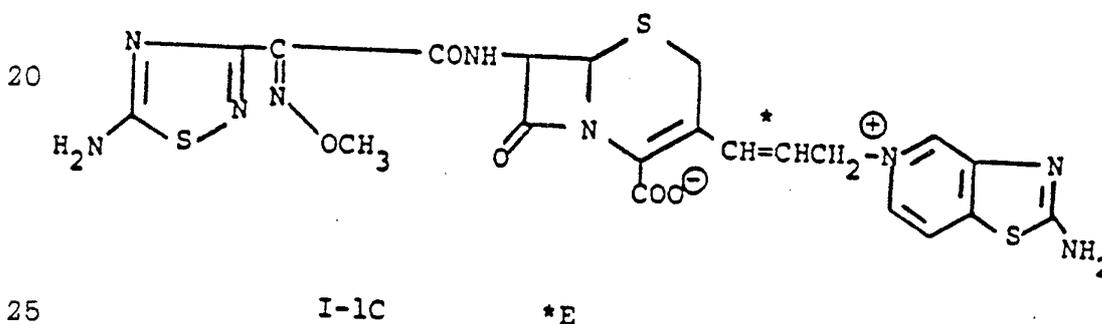
35

IR :  $\nu$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  3300, 1760, 1660, 1600.  
max

UV :  $\lambda$  Phosphatpuffer (pH 7) nm ( $E^{1\%}$ ) (237 (386), 250  
max 1 cm (377), 258 (369),  
265 (347), 280 (311).

NMR :  $\delta$   $\text{D}_2\text{O}$  3,45 & 3,76 (jeweils 1H, d, J=16, 2-H), 4,18  
ppm (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5,34 (3H, m,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$  &  
6-H), 5,92 (1H, d, J=4,5, 7-H), 6,58  
(4/5H, d, J=11, 3-CH cis), 7,03 (1/5H, d,  
J=16, 3-CH trans), 8,12 (2H, m, Py- $\text{H}_{3,5}$ ),  
8,56 (1H, m, Py- $\text{H}_4$ ), 8,82 (2H, m, Py- $\text{H}_{2,6}$ ).

15

Beispiel 4

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacet-  
amido]-3-[3-(2-amino-5-thiazolo[4,5-c]pyridinio)-1-propen-  
1-yl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1C)

30

Eine Lösung von Diphenylmethyl 7-[2-(5-amino-1,2,4-thia-  
diazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-iodo-1-propen-  
1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E-Isomer, 714 mg,  
1 mMol), 2-Aminothiazolo[4,5-c]pyridin [hergestellt gemäß  
35 dem Verfahren von T. Takahashi et al., Pharm. Bull (Japan),

1

2, 34 /1954)] und trockenem DMSO (1 ml) wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung  
 5 gibt man Ethylacetat (20 ml), wobei man ein gelbes Pulver erhält (710 mg). Zu dem Pulver (710 mg) gibt man Ameisensäure (7 ml) und Natriumbisulfit (70 mg). Man rührt die Mischung 30 Minuten bei 40-45°C. Nach dem Verdampfen wird der Rückstand mit H<sub>2</sub>O (40 ml) verrieben.  
 10 Unlösliche Bestandteile werden abfiltriert und das Filtrat wird an einer Umkehrphasensäule (PrepPAK-500/C<sub>18</sub>, 100 ml) mit H<sub>2</sub>O und 10 % CH<sub>3</sub>OH als Eluierungsmittel chromatographiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt, das Lösungsmittel wird unter  
 15 vermindertem Druck entfernt. Lyophilisierung ergibt das gewünschte Produkt (I-1C) als farbloses amorphes Pulver in Form des E-Isomeren. Ausbeute 110 mg (19 %). Schmelzpunkt >200°C (Zersetzung).

20

IR :  $\nu_{\text{max}}$  KBr cm<sup>-1</sup> 3300, 1760, 1660, 1630, 1600.

25

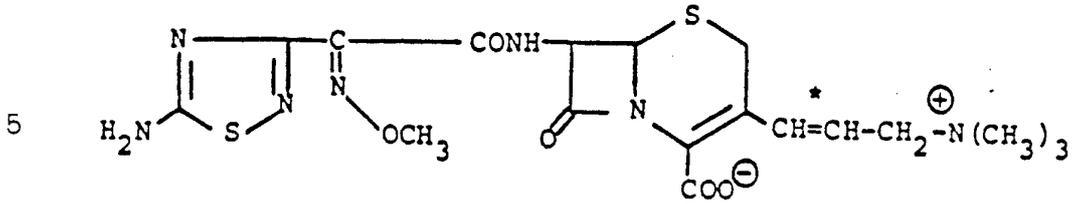
UV :  $\lambda_{\text{max}}$  Phosphatpuffer (pH 7) nm (E<sup>1%</sup><sub>1 cm</sub>) 245 (499), 285 (286).

30

NMR :  $\delta$  DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O ppm 3,86 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,98 (1H, d, J=4,5, 6-H), 5,2 (2H, m, CH=CH-CH<sub>2</sub>), 5,57 (1H, m, 3-CH=CH), 5,96 (1H, m, 7-H), 7,16 (1H, d, J=16, 3-CH trans), 8,36 & 8,45 (jeweils 1H, d, J=7, Py-H), 8,92 (1H, s, Py-H).

35

1 Beispiel 5



I-1D

\*Z/E = 1/1

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacet-  
amido]-3-(3-trimethylammonio-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-  
carboxylat (I-1D)

15 Zu einer Lösung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-  
thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-  
propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (Z/E=2/1,  
490 mg, 0,68 mMol) in Ethylacetat (14 ml) gibt man  
auf einmal eine 0,1 M Trimethylaminlösung in Ether  
20 (13,6 ml). Die Mischung wird 10 min gerührt und zur  
Trockene verdampft, der Rückstand wird mit Ether  
(20 ml) verrieben. Der erhaltene Feststoff (490 mg)  
wird in Trifluoressigsäure (0,2 ml), die einen Tropfen  
Anisol enthält, gegeben. Nach 90-minütigem Rühren  
25 wird die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene  
eingengt und der ölige Rückstand wird mit Ether ver-  
rieben (20 ml). Der erhaltene Niederschlag wird ab-  
filtriert und in H<sub>2</sub>O (20 ml) gelöst. Geringe Mengen an  
unlöslichen Bestandteilen werden entfernt und die  
30 wäßrige Lösung wird über eine C<sub>18</sub>-Umkehrphasensäule  
(gefüllt mit PrepPAK-500/C<sub>18</sub>-Patrone, Waters, 30 ml)  
gegeben und mit Wasser eluiert. Die die gewünschte  
Verbindung enthaltenden Fraktionen werden vereinigt,  
auf ein geringes Volumen eingengt und lyophilisiert,  
35 wobei man 30 mg (9,2%) der Titelverbindung (I-1D)

1 (Z/E = 1/1) als farbloses amorphes Pulver erhält.  
Schmelzpunkt: >150°C (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3300, 1770, 1670, 1605.

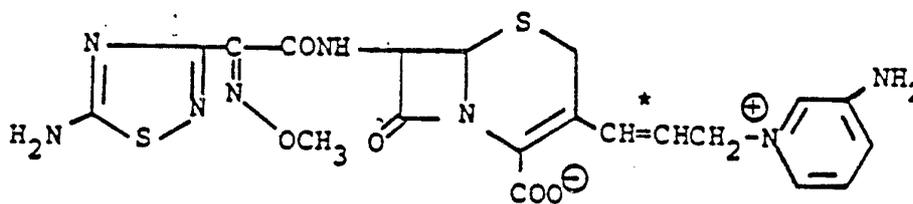
5

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}} \text{ nm}$  ( $E_1^{1\% \text{ cm}}$ ) 236 (389),  
287 (343).

10 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$  3,45 und 3,7 (1H, d, J=16, 2-H); 3,81 (1H,  
s, 2-H); 4,1 (2H, d, J=8,  $-\text{CH}_2\text{N}$ ); 4,21 (3H,  
s,  $\text{OCH}_3$ ); 5,39 (1H, d, J=4,5, 6-H); 5,95  
(2H, m, 3-CH=CH und 7-H); 6,61 (1/2H, d,  
J=11, 3-CH cis); 7,05 (1/2H, d, J=16, 3-CH  
15 trans).

Beispiel 6

20



25

I-1E

\*E

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(3-aminopyridin-1-yl)-1-propen-1-yl]-3-  
cephem-4-carboxylat (I-1E)

30

Man gibt Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-  
3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-  
3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E, 716 mg, 1 mMol) unter  
Rühren zu einer Lösung von 3-Aminopyridin (188 mg,  
35 2 mMole) in DMSO (1 ml). Man rührt die Mischung 1 h und

1 verdünnt mit Ethylacetat (20 ml). Der erhaltene Nieder-  
 schlag wird abfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und  
 getrocknet, wobei man 520 mg eines gelben Pulvers er-  
 hält. Eine Mischung aus dem Pulver (500mg), Ameisensäure  
 5 (5 ml) un Natriumbisulfit (50 mg) wird bei 40°C  
 30 min gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeeengt,  
 in H<sub>2</sub>O (40 ml) gelöst und unlösliche Bestandteile wer-  
 den entfernt. Die wäßrige Lösung wird an einer Umkehr-  
 phasensäule (gefüllt mit PrepPAK-500/C<sub>18</sub>, 100 ml)  
 10 chromatographiert, wobei man mit 7,5%igem wäßrigem  
 CH<sub>3</sub>OH eluiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden  
 Fraktionen werden verdampft und lyophilisiert, wobei  
 man die Titelverbindung (I-1E) (7 mg, 1,4%) erhält.  
 Schmelzpunkt: >185°C (Zersetzung).

15

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3400,  $\mu$ 765, 1675, 1620, 1600.

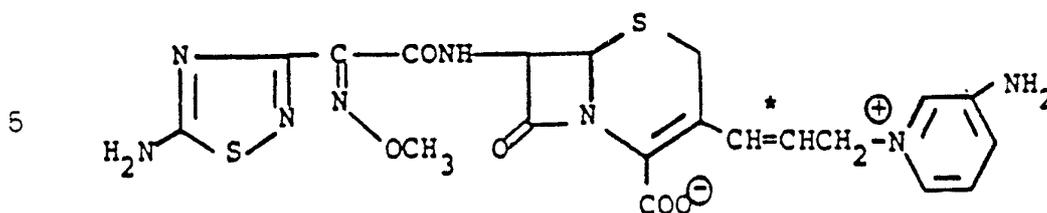
UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$  nm ( $E_1^{1\% \text{ cm}}$ ) 246 (403),  
 290 (468).

20

NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$  3,72 (2H, m, 2-H); 4,14 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 5,35  
 (3H, m, 6-H und CH=CH-CH<sub>2</sub>); 5,9 (1H, d,  
 J=4,5, 7-H); 6,1 (1H, m, 3-CH=CH); 7,05 (1H,  
 d, J=16, 3-CH, trans); 8,1 (1H, m, Py-H<sub>5</sub>);  
 25 8,54 (1H, br-s, Py-H<sub>6</sub>); 8,68 (1H, m, Py-H<sub>4</sub>);  
 9,4 (1H, m, Py-H<sub>2</sub>).

Behandlung von IX-1 (716 mg, 1 mMol) mit 3-t-Butoxy-  
 carbonylaminopyridin (324 mg, 2 mMole) in ähnlicher Weise  
 30 wie oben beschrieben ergibt 12 mg (2,3%) an I-1E.

35

1 Beispiel 7

I-1E

\*Z/E = 1/1

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacet-  
amido]-3-[3-(3-amino-1-pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-  
cephem-4-carboxylat (I-1E)

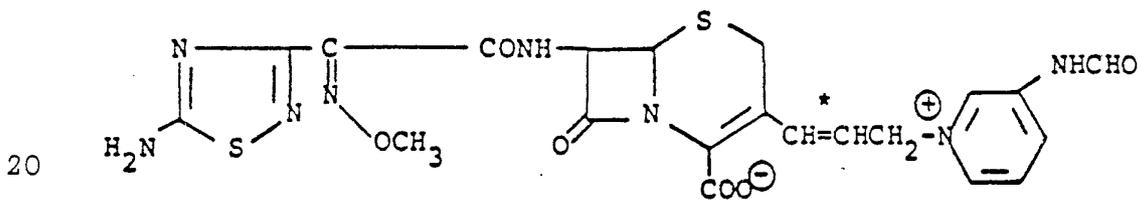
- 15 Man rührt eine Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (Z/E = 2/1, 500 mg, 0,7 mMol) und 3-Aminopyridin (66 mg, 0,7 mMol) in Dimethylsulfoxid (1 ml) 20 min bei Raumtemperatur.
- 20 Man verdünnt die Mischung mit Ethylacetat (10 ml) und Ether (10 ml), filtriert den erhaltenen Niederschlag ab, wäscht ihn mit Ether (10 ml) und trocknet ihn. Das quaternisierte Salz läßt man in Ameisensäure (3 ml), die konzentrierte HCl (0,3 ml) enthält, und rührt 1,5 h bei
- 25 Raumtemperatur. Die Mischung wird bei vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 2% HCl (10 ml) gelöst und filtriert. Die wäßrige Phase wird an einer Umkehrphasensäule (PrepPAK-500/C<sub>18</sub>, 100 ml) chromatographiert. Nach dem Waschen mit Wasser (500 ml)
- 30 wird die Säule mit 5%igem wäßrigem CH<sub>3</sub>OH eluiert. Die die Titelverbindung enthaltenden Fraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingeeengt und gefriergetrocknet, wobei man 15 mg (4,2%) der Titelverbindung (I-1E) (Z/E = 1/1) als farbloses, amorphes Pulver erhält.
- 35 Schmelzpunkt: >160°C (Zersetzung).

1 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3400, 1765, 1675, 1620, 1600.

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$  nm ( $E_1^{1\%} \text{ cm}^{-1}$ ) 244 (434),  
287 (333).

5

NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}}$  3,73 (2H, m); 4,14 (3H, s, OCH<sub>3</sub>);  
5,35 (3H, m, 6-H und CH-CH-CH<sub>2</sub>);  
6,0 (2H, m, 7-H und 3-CH-CH);  
6,6 (1/2H, d, J=11, 3-CH cis);  
10 7,05 (1/2H, d, J=16, 3-CH trans);  
8,08 (1H, m, Py-H<sub>5</sub>); 8,6 (2H, m,  
Py-H<sub>4,6</sub>); 9,4 (1H, m, Py-H<sub>2</sub>).

15 Beispiel 8

I-1F

\*E

25 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(3-formylaminopyridinio)-1-propen-1-yl]-  
3-cephem-4-carboxylat (I-1F)

30 Man rührt eine Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-  
1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-  
1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E, 716 mg,  
1 mMol) und 3-Formylaminopyridin (hergestellt gemäß dem  
Verfahren von N. Enomoto et al., Bull. Chem. Soc. Japan,  
45, 2665 (1972)) (244 mg, 2 mMole) in DMSO (2 ml) 1 h  
35 bei Raumtemperatur und gießt in Ethylacetat (200 ml).

1 Der Niederschlag wird abfiltriert, gründlich mit Ethyl-  
 acetat gewaschen und getrocknet. Eine Mischung des  
 quaternisierten Salzes (500 mg) mit Natriumbisulfit  
 (50 mg) in HCOOH (5 ml) wird 80 min bei 40 - 50°C ge-  
 5 rührt und anschließend im Vakuum zur Trockene einge-  
 engt. Der Rückstand wird in Wasser (40 ml) gelöst, mit  
 NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und anschließend wird unlösliches  
 Material abfiltriert. Das klare Filtrat wird an einer  
 Umkehrphasensäule (PrepPAK-500/C<sub>18</sub>, 100 ml) mit Wasser  
 10 und 5% CH<sub>3</sub>OH, 10% CH<sub>3</sub>OH, 20% CH<sub>3</sub>OH und 30% CH<sub>3</sub>OH  
 chromatographiert. Die die gewünschte Verbindung ent-  
 haltenden Fraktionen werden vereinigt, im Vakuum kon-  
 zentriert und lyophilisiert, wobei man 16 mg (2,9%) der  
 Titelverbindung (I-1F) (E) als gelbbraunes Pulver erhält.  
 15 Schmelzpunkt: >170°C (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3340(br), 1760, 1670, 1620(br), 1590.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}} \text{ nm } (E_{1\text{ cm}}^{1\%})$  218 (428),  
 20 248 (362),  
 290 (474).

NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3}$  3,68 (2H, br, 2-H); 4,15 (3H, s,  
 25 OCH<sub>3</sub>); 5,91 (1H, d, J=4,5, 7-H);  
 6,25 (1H, m, CH=CH-CH<sub>2</sub>); 6,98 (1H,  
 d, J=16, 3-CH trans); 8,8 - 7,9 (4H,  
 m, Py-H); 9,38 (1H, br, NaCHO).

30

35



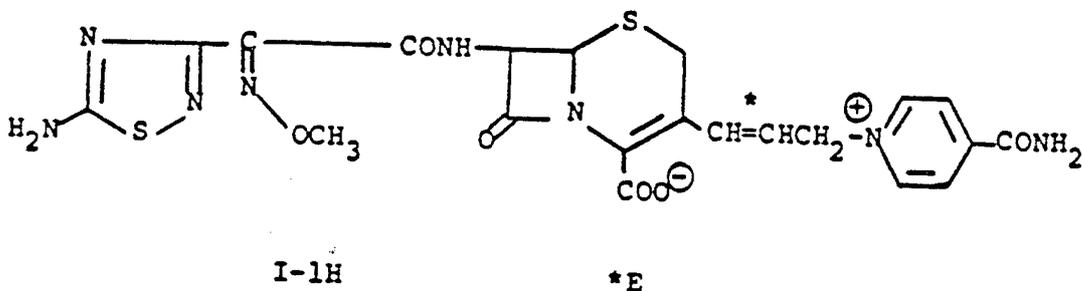
1 erhält. Schmelzpunkt:  $>175^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3340(br), 1760, 1670, 1600.

5 UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$  nm ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ ) 235 (326),  
274 (sh, 405),  
290 (446).

10 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3}$  3,68 (2H, br, 2-H); 4,15 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ );  
5,32 (1H, d,  $J=4,5$ , 6-H); 5,45 (1H, d,  
 $J=7$ ,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ); 5,88 (1H, d,  $J=4,5$ ,  
7-H); 6,15 (1H, d-t,  $J=16$  und 7,  
3- $\text{CH}=\text{CH}$ ); 7,00 (1H, d,  $J=16$ , 3-CH trans);  
15 8,23 (1H, m,  $\text{Py}-\text{H}_5$ ); 9,03 (2H, m,  
 $\text{Py}-\text{H}_4$  und 6); 9,34 (1H, s,  $\text{Py}-\text{H}_2$ ).

Beispiel 10



30 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-  
3-cephem-4-carboxylat (I-1H)

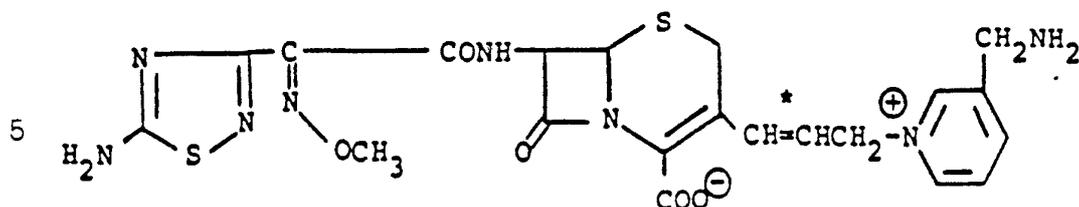
Zu einer Lösung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-  
thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamidoy-3-(3-jod-1-  
propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E, 716 mg,  
35 1 mMol) in trockenem DMSO (2 ml) gibt man unter Rühren

1 Isonikotinamid (244 mg, 2 mMol). Die Mischung wird 1 h  
 bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Ethyl-  
 acetat (200 ml) gegossen. Der erhaltene Niederschlag  
 wird abfiltriert, gründlich mit Ethylacetat gewaschen  
 5 und getrocknet. Eine Mischung des quaternisierten Ma-  
 terials (400 mg) mit Natriumbisulfit (40 mg) in HCOOH  
 (4 ml) erhitzt man unter Rühren 1 h auf 40 - 50°C und  
 verdampft unter vermindertem Druck anschließend zur  
 Trockene. Der rohe Feststoff wird in Wasser (40 ml) ge-  
 10 löst. Nach dem Abfiltrieren von unlöslichem Material  
 wird das Filtrat an einer Umkehrphasensäule (gefüllt  
 mit PrepPAK/C<sub>18</sub>, 100 ml) chromatographiert, wobei man  
 Wasser und 5%iges, 10%iges, 20%iges und 30%iges wäßriges  
 CH<sub>3</sub>OH als Eluierungsmittel verwendet. Die die gewünschte  
 15 Verbindung enthaltenden Fraktionen werden vereinigt,  
 verdampft und lyophilisiert, wobei man 21 mg (3,8%) der  
 Titelverbindung (I-1H) als schwach-gelbes Pulver erhält.  
 Schmelzpunkt: >180°C (Zersetzung).

20 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3340(br), 1760, 1670, 1600.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}} \text{ nm } (E_{1\text{ cm}}^{1\%})$  222 (362),  
 285 (452).

25 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3}$  3,68 (2H, br, 2-H); 4,15 (3H, s,  
 OCH<sub>3</sub>); 5,33 (1H, d, J=4,5, 6-H);  
 5,46 (2H, d, J=7, CH=CH-CH<sub>2</sub>);  
 5,90 (1H, d, J=4,5, 7-H); 6,17 (1H,  
 30 d-t, J=16 und 7, 3-CH=CH); 7,02  
 (1H, d, J=16, 3-CH trans); 8,43 und  
 9,09 (jeweils 2H, d, J=7, Py-H).

1 Beispiel 11

I-II

\*E

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(3-aminomethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-  
3-cephem-4-carboxylat (I-II) .

15 Eine Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-  
 thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-  
 propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E, 716 mg,  
 1 mMol) und 3-(t-Butyloxycarbonylaminomethyl)-pyridin  
 (516 mg, 2 mMole) in DMSO (2 ml) rührt man 30 min bei  
 20 Umgebungstemperatur. Die Mischung wird in Ethylacetat  
 (200 ml) gegossen, der Niederschlag wird abfiltriert,  
 gründlich mit Ethylacetat gewaschen und getrocknet. Eine  
 Mischung aus quaternisiertem Salz (500 mg), Natriumbi-  
 sulfid (50 mg) in HCOOH (5 ml) wird 80 min bei 40 - 50°C  
 25 gerührt und anschließend bei vermindertem Druck zur  
 Trockene verdampft. Der feste Rückstand wird in Wasser  
 (40 ml) gelöst und die Mischung wird mit NaHCO<sub>3</sub> neu-  
 tralisiert. Unlösliches Material wird abfiltriert und  
 das Filtrat wird auf einer Umkehrphasensäule (gefüllt  
 30 mit PrepPAK-500/C<sub>18</sub>, 100 ml) chromatographiert,  
 wobei man nacheinander mit Wasser, 5%igem, 10%igem,  
 20%igem und 30%igem wäbrigem Methanol eluiert. Die die  
 gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen werden  
 vereinigt, verdampft und lyophilisiert, wobei man 10 mg  
 35 (1,8% der Titelverbindung (I-II) (E) als braun-gelbes

1 Pulver erhält.

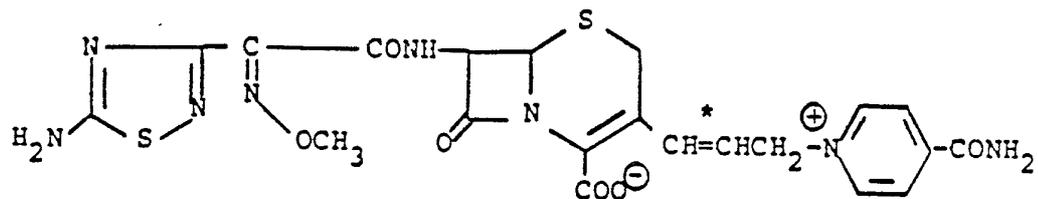
IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3380(br), 1760, 1650(sh), 1620(sh).

5 UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$  nm ( $E_1^{1\% \text{ cm}}$ ) 235 (sh, 260),  
286 (370).

10 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3}$  3,68 (2H, br, 2-H); 4,16 (3H, s, OCH<sub>3</sub>);  
6,98 (1H, d, J=16, 3-CH trans); 8,05  
(1H, m, Py-H<sub>5</sub>); 8,50 (1H, m, Py-H<sub>4</sub>);  
8,80 (2H, m, Py-H<sub>2,6</sub>).

Beispiel 12

15



20

I-1H

\*E

25 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-  
3-cephem-3-carboxylat (I-1H)

30 Eine Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-  
thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-  
propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E-isomer,  
4,1 g, 5,7 mMole) und Isonikotinamid (1,4 g, 11 mMole)  
in trockenem DMSO (6 ml) wird 2 h bei Raumtemperatur ge-  
rührt, wobei man die Reaktion mittels TLC (Silikagel-  
platte, CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 3:1) verfolgt. Die Reaktionsmi-  
35 schung wird mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt, wobei

- 1 sich ein gelbes gummiartiges Material abscheidet, das  
 mit Ameisensäure (40 ml) und Natriumbisulfit (390 mg)  
 30 min bei 45°C behandelt wird. Die erhaltene Lösung  
 wird zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in H<sub>2</sub>O  
 5 (100 ml) gelöst, unlösliche Bestandteile werden ab-  
 filtriert. Das Filtrat und das Waschwasser werden ver-  
 einigt und auf eine Umkehrphasensäule (PrepPAK-500/C<sub>18</sub>,  
 120 ml) gegeben. Die Säule wird mit H<sub>2</sub>O eluiert. Das  
 Eluat wird in 300 ml-Fractionen gesammelt und mittels  
 10 UV (254 nm) und HPLC (Lichrosorb RP-18, 4 x 300 mm,  
 0,01 M Ammoniumphosphatpuffer, pH 7,2, enthaltend 20%  
 CH<sub>3</sub>OH) überprüft. Die Fraktionen 4 und 5 werden vereinigt  
 und auf ein geringes Volumen eingengt. Nach Lyophilisie-  
 rung erhält (250 mg (8,1%) der Titelverbindung I-1H,  
 15 Schmelzpunkt: >180°C (Zersetzung).

Die Auswertung der Spektren ergibt, daß das Produkt mit  
 dem gemäß Beispiel 10 erhaltenen Produkt identisch ist.

20 Herstellung des Hydrochlorids.

- Zu einer Suspension der Verbindung I-1H (98 mg, 0,18 mMol)  
 in CH<sub>3</sub>OH (1 ml) gibt man 10% HCl (0,1 ml). Man rührt die  
 Mischung 5 min. Zu der erhaltenen gelben Lösung gibt man  
 Aceton (100 ml), wobei sich ein Niederschlag bildet, der  
 25 abfiltriert wird, mit Aceton (2 x 10 ml) gewaschen und  
 im Vakuum getrocknet wird. Man erhält das Hydrochlorid  
 von I-1H als farbloses Pulver. Ausbeute 88 mg (79%).  
 Schmelzpunkt: >190°C (Zersetzung).

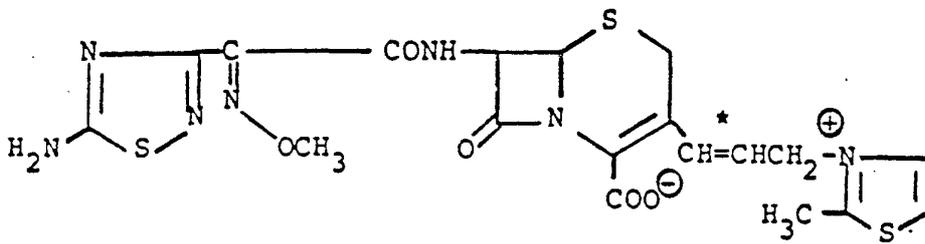
30 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3300, 1770, 1680, 1620.

UV: Phosphatpuffer (pH 7) nm (E<sub>1</sub><sup>1%</sup> cm) 227 (385),  
 max 286 (374).

- 1 NMR:  $\delta^{D_2O}$  2,32 (1H, s, Aceton-H); 3,79 (2H, br-s, 2-H);  
 ppm 4,17 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 5,34 (1H, d, J=4,5, 6-H);  
 5,49 (2H, d, J=7, CH=CH-CH<sub>2</sub>); 5,93 (1H, d,  
 J=4,5, 7-H); 6,28 (1H, d-t, J=16 und 7,  
 5 3-CH=CH); 7,15 (1H, d, J=16, 3-CH); 8,43 und  
 9,1 (jeweils 2H, d, J=7, Py-H).

Beispiel 13

10



15

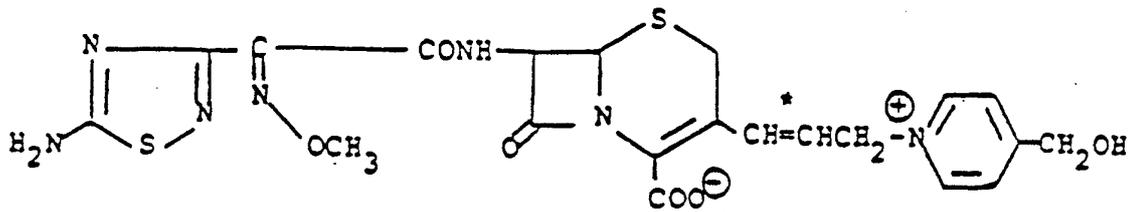
I-1J

\*E

20 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(2-methylthiazolio)-1-propen-1-yl]-  
3-cephem-4-carboxylat (I-1J)

Zu einer Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-  
 thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-  
 25 propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E, 714 mg,  
 1 mMol) und 2-Methylthiazol (hergestellt gemäß dem Ver-  
 fahren von R.P. Kurkijy, E.V. Brown, J. Am. Chem. Soc.,  
 74, 5778 (1952)) (198 mg, 2 mMole) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 (10 ml) gibt man bei -20°C AgBF<sub>4</sub> (90%ig, 217 mg, 1 mMol).  
 30 Die Mischung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und  
 dann filtriert. Der Niederschlag wird mit 10% CH<sub>3</sub>OH-CHCl<sub>3</sub>  
 (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden  
 mit Kochsalzlösung (2 x 5 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> ge-  
 trocknet und zur Trockene eingeeengt, wobei man einen gel-  
 35 ben Rückstand erhält, der mit Isopropylether verrieben

- 1 wird. Abfiltrieren liefert 350 mg des quaternisierten  
 Produkts. Eine Mischung aus diesem Feststoff, Natrium-  
 bisulfit (35 mg) und Ameisensäure (3,5 ml) wird 30 min  
 bei 40°C gerührt. Die Mischung wird zur Entfernung von  
 5 Ameisensäure eingengt und der Rückstand wird mit H<sub>2</sub>O  
 (40 ml) verdünnt. Geringe Mengen unlöslicher Bestand-  
 teile werden abfiltriert. Das Filtrat wird auf eine  
 Umkehrphasensäule (PrepPAK-500/C<sub>18</sub>, 100 ml) gegeben.  
 Die Säule wird nacheinander mit H<sub>2</sub>O (200 ml), 5%igem  
 10 wäbrigem CH<sub>3</sub>OH (400 ml) und 10%igem wäbrigem CH<sub>3</sub>OH  
 (300 ml) eluiert. Die das gewünschte Produkt enthalten-  
 den Fraktionen werden auf der Grundlage einer HPLC-  
 Analyse (Lichrosorb RP-18, 4 x 300 mm, 0,01 M Ammonium-  
 phosphatpuffer, pH 7,2, enthaltend 20% CH<sub>3</sub>OH) vereinigt.  
 15 Die vereinigten Lösungen werden auf ein geringes Volumen  
 eingengt und lyophilisiert, wobei man 40 mg (7,7%) der  
 Titelverbindung (I-1J) (E) erhält.  
 Schmelzpunkt: >195°C (Zersetzung).
- 20 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3300, 1760, 1660, 1600.
- UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}} \text{ nm}$  (E<sub>1 cm</sub><sup>1%</sup>) 238 (442),  
 292 (421).
- 25 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{DMSO-d}_6}$  3,06 (3H, s, Thiazol-CH<sub>3</sub>); 3,74  
 (2H, br-s, 2-H); 4,19 (3H, s, OCH<sub>3</sub>);  
 5,92 (1H, d, J=4,5, 7-H); 6,1 (1H,  
 m, 3-CH=CH); 6,8 (1H, d, J=16,  
 3-CH trans); 8,04 und 8,23 (jeweils  
 30 1H, d, J=4, Thiazol-H).

1 Beispiel 14

I-1L

\*E

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamidol]-3-[3-(4-hydroxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-  
3-cephem-4-carboxylat (I-1L)

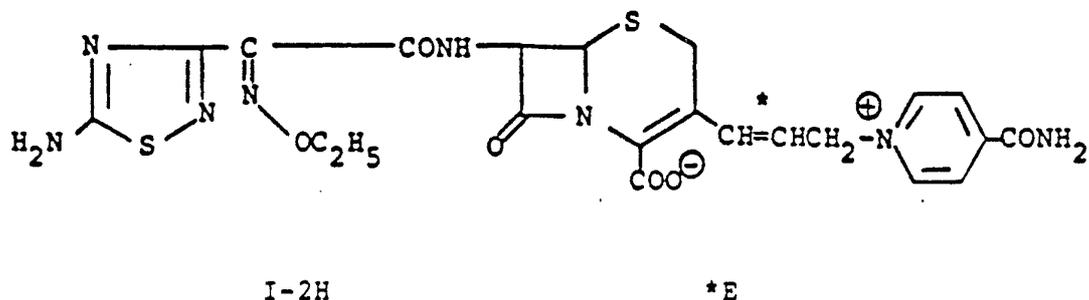
- 15 Eine Mischung von Diphenyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-  
3-yl)-2-methoxyiminoacetamidol]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-  
3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E-Isomeres) 1,07 g, 1,5 mMol),  
4-Hydroxymethylpyridin (818 mg, 7,5 mMol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$   
(4,5 ml) und  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3 ml) rührt man 1 h bei Raumtempera-  
20 tur unter Stickstoffatmosphäre. Nach dem Verdampfen des  
Lösungsmittels wird der ölige Rückstand mit Isopropyl-  
ether verriegelt, abfiltriert und mit einer Mischung aus  
Isopropylether und Methanol (3:1, 10 ml) gewaschen, wo-  
bei man 1,28 g des quaternisierten Cephemesters als  
25 gelbes Pulver erhält. Eine Lösung des quaternisierten  
Esters (1,25 g) und Natriumbisulfit (600 mg) in 85%iger  
 $\text{HCOOH}$  (10 ml) rührt man 1 h bei Raumtemperatur unter  
Stickstoffatmosphäre. Nach Zugabe von 85%iger  $\text{HCOOH}$   
(5 ml) wird die Mischung eine weitere Stunde unter den  
30 gleichen Bedingungen gerührt. Man gibt Toluol zu und  
verdampft die Reaktionsmischung azeotrop unter vermin-  
dertem Druck. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben,  
wobei man 1,17 g des rohen Formats der Titelverbindung  
erhält. Eine Suspension dieser Verbindung (1,15 g) in  
35 Wasser (100 ml) wird zur Entfernung von unlöslichen Be-

1 standteilen filtriert. Diese werden mit Wasser (10 ml x 2)  
 gewaschen. Das Filtrat und die Waschwässer werden ver-  
 einigt und einer Umkehrphasensäulenchromatographie unter-  
 zogen. Die Säule, die mit einem Material gefüllt war,  
 5 das aus einer PrepPAK-500/C<sub>18</sub>-Säulenpatrone, Waters,  
 60 ml, entnommen wurde, wird nacheinander mit Wasser,  
 5%igem Methanol und 10%igem Methanol entwickelt. Man  
 vereinigt die die gewünschte Verbindung enthaltenden  
 Fraktionen, engt unter vermindertem Druck ein und er-  
 10 zeugt durch Zugabe von Aceton einen Niederschlag. Man  
 erhält auf diese Weise 100 mg der Titelverbindung (I-1L)  
 als schwach-gelbes Pulver. Zu einer Suspension des Pulvers  
 (90 mg) in Methanol (9 ml) gibt man 1 M HCl in CH<sub>3</sub>OH  
 (0,5 ml), rührt die Mischung bei Raumtemperatur und engt  
 15 im Vakuum ein. Zu dem Konzentrat gibt man Isopropanol,  
 wobei 77 mg des Hydrochlorids der Titelverbindung als  
 schwach-gelbes Pulver ausfallen.  
 Schmelzpunkt: >190°C (Zersetzung).

20 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 1775, 1670, 1635, 1530.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$  nm ( $\epsilon$ ), 230 (22600),  
 264 (sh, 16300)

25 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$  3,83 (2H, br, 2-CH); 4,17 (3H, s, OCH<sub>3</sub>);  
 5,06 (2H, s, N<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>OH); 5,36 (1H, d, J=4,5 Hz,  
 6-H); 5,41 (2H, d, J=7 Hz, CH=CH-CH<sub>2</sub>);  
 5,94 (1H, d, J=4,5 Hz, 7-H); 6,36 (1H, d-t,  
 30 J=16 und 7 Hz, CH=CHCH<sub>2</sub>); 7,13 (1H, d, J=16 Hz,  
 CH-CH-CH<sub>2</sub>); 8,08 und 8,83 (jeweils 2H, d,  
 J=7 Hz, Py-H).

1 Beispiel 15

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-  
3-cephem-4-carboxylat (I-2H)

15 Zu einer Lösung von 200 mg 7-Amino-3-[3-(4-carbamoyl-  
pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat-  
hydrochlorid (E-Isomeres) in 5 ml 50%igem, wäßrigem  
Aceton gibt man portionsweise 190 mg 2-Ethoxyimino-2-  
(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-acetylchlorid-  
20 hydrochlorid (hergestellt gemäß dem in der japanischen  
Patentpublikation (Kokai) 57-24389 (2/9/82) be-  
schriebenen Verfahren). Die Mischung wird mit 2 N  
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ungefähr 1 ml) auf pH 6,5 - 7,0 eingestellt.  
Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 10°C gerührt, mit  
25 1 N HCl auf pH 2 angesäuert und im Vakuum eingeengt.  
Der Rückstand wird abfiltriert und das Filtrat wird  
an einer HP-20-Säule chromatographiert, die nachein-  
ander mit 500 ml Wasser und 25%igem wäßrigem Iso-  
propanol eluiert wird. Die das gewünschte Produkt ent-  
30 haltenden Fraktionen werden vereinigt und unter ver-  
mindertem Druck verdampft. Der ölige Rückstand wird  
mit Isopropanol (20 ml) behandelt, wobei man 263 mg  
(93%) der Titelverbindung (I-2H) erhält.  
Schmelzpunkt: 170°C (Zersetzung).

35

1 Zu einer Suspension von 225 mg (0,40 mmol) des obigen  
 Zwitterions in 10 ml Methanol gibt man 1 ml 1 N HCl in  
 CH<sub>3</sub>OH. Die Mischung wird 30 min bei Raumtemperatur ge-  
 rührt. Die Lösung wird filtriert und unter vermindertem  
 5 Druck eingengt. Zum Rückstand werden 15 ml Isopropyl-  
 alkohol gegeben, der erhaltene Niederschlag wird ab-  
 filtriert und im Vakuum getrocknet, wobei man die Ti-  
 telerbindung in Form des Hydrochlorids erhält. Aus-  
 beute 146 mg (57%). Schmelzpunkt: 160°C (Zersetzung).  
 10 Reinheit: 65% (geschätzt).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3300, 1780, 1680, 1620.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}} \text{ nm } (\epsilon)$  227 (22300),  
 15 288 (22800).

NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$  1,44 (3H, t, J=7Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3,74 (2H,  
 br. s, 2-H); 4,45 (2H, q, J=7Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>);  
 5,36 (1H, d, J=4,5Hz, 6-H); 5,46 (2H, d,  
 20 J=7Hz, 3-CH=CH-CH<sub>2</sub>); 5,92 (1H, d, J=4,5Hz,  
 7-H); 6,20 (1H, m, 3-CH=CH); 7,04 (1H,  
 d, J=16Hz, 3-CH=CH); 8,43 (2H, d, J=7Hz,  
 Py-H<sub>A</sub>); 9,10 (2H, d, J=7Hz, Py-H<sub>B</sub>).

25

### Beispiel 16

30 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
 acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-  
 3-cephem-4-carboxylat (I-1H) (E-Isomeres)

Dieses Beispiel zeigt die Herstellung der Verbindung I-1H  
 gemäß den letzten Stufen des Reaktionsschemas 1a oder 1b,  
 35 wobei die Zwischenverbindung Benzhydryl-7-[2-(5-amino-

- 1 1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat-format (XXVII-1H) isoliert wird.
- 5 A. Benzhydryl-7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-carbamoyl-1-pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat-format (E-Isomeres) (XXVII-1H)
- 10 Eine Lösung von XII-1H ( $Y^{\ominus} = I^{\ominus}$ , E-isomer) (34 g, Reinheit 75%) in einer Mischung aus Aceton und Methanol (1/1, 200 ml) wird auf eine Amberlite IRA-410-Säule (Formatform; 340 ml) gegeben. Die Säule wird mit dem gleichen Lösungsmittelsystem eluiert. Die erste Fraktion
- 15 (1 L) wird auf ungefähr 100 ml eingeeengt und der braune Rückstand wird mit Isopropylether (400 ml) verrieben. Das erhaltene Pulver wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wobei man 29 g (Reinheit 75%, bestimmt mittels HPLC) der Titelverbindung XXVII-1H (E-Isomeres) als braunes
- 20 Pulver erhält; Schmelzpunkt:  $>150^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung).
- IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3300, 1780, 1680, 1630, 1600.
- UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{ nm} (E_{1\text{ cm}}^{1\%})$  282 (186).
- 25 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{Aceton-d}_6/\text{CH}_3\text{OH-d}_4 (1/1)}$  4,0 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 5,26 (1H, d,  $J=4,5\text{Hz}$ , 6-H); 5,43 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ); 5,99 (1H, d,  $J=4,5\text{Hz}$ , 7-H);
- 30 6,5 (1H, m, 3-CH=CH); 6,92 (1H, s,  $\text{CHPh}_2$ ); 7,1 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ , 3-CH); 7,35 (1OH, m, Ph-H); 8,36 (1H, s,  $\text{HCOO}$ ); 8,46 und 9,12 (jeweils 2H, d,  $J=8\text{Hz}$ , Py-H).
- 35

- 1 B. 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(4-carbamoyl-1-pyridinio)-1-propen-1-  
yl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1H) (E-Isomeres)
- 5 Eine Mischung von XXVII-1H (E-Isomeres) aus Stufe A (29 g,  
Reinheit 75%) und 85%iger Ameisensäure (290 ml) wird 2 h  
bei Raumtemperatur gerührt. Verdampfen der Mischung er-  
gibt ein braunes Öl, das mit Aceton (500 ml) verrieben  
wird. Das Pulver wird abfiltriert, mit Aceton (2 x 100 ml)  
10 gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei man 24 g  
(Reinheit 50%, bestimmt mittels HPLC) der rohen Titel-  
verbindung erhält. Der braune Feststoff wird zweimal  
mit 2 N HCl (1 l und 0,5 l) behandelt. Die wäßrigen  
Extrakte werden vereinigt und auf eine Säule gegeben, die  
15 mit Diaion HP-20 (1,5 l) gefüllt ist. Die Säule wird mit  
Wasser (8 l) gewaschen und mit 30%igem CH<sub>3</sub>OH (5 l)  
eluiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Frak-  
tionen werden auf ungefähr 30 ml eingengt. Das Kon-  
zentrat wird mit Aceton (200 ml) behandelt, wobei man  
20 einen Niederschlag erhält, der abfiltriert und im Vakuum  
getrocknet wird. Man erhält 10,1 g (Reinheit 85%) der  
Titelverbindung (Zwitterionen-Form) als gelbes Pulver.  
Zu einer Suspension dieses Produkts in CH<sub>3</sub>OH (100 ml)  
gibt man N HCl in CH<sub>3</sub>OH (55 ml) bei Raumtemperatur und  
25 rührt die Misc-ung 30 min. Zur Entfernung unlöslicher  
Bestandteile wird die erhaltene klare Lösung filtriert,  
auf ungefähr 50 ml eingengt und mit Isopropanol (200 ml)  
zur Bildung eines Niederschlags versetzt. Das erhaltene  
Pulver wird isoliert, mit Isopropanol (50 ml) gewaschen  
30 und im Vakuum getrocknet, wobei man 10,5 g (Reinheit 85%)  
der Titelverbindung I-1H (E-Isomeres) (HCl-Salz) erhält.  
Schmelzpunkt: >180°C (Zersetzung). Schwach-gelbes Pulver.

1 Beispiel 17

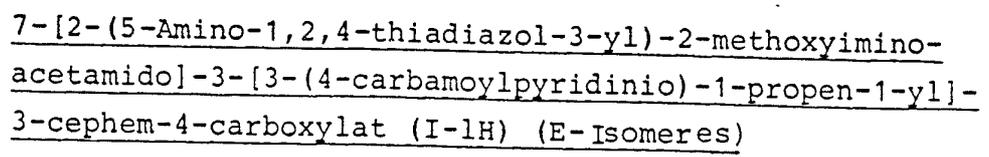
5 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-  
3-cephem-4-carboxylat (I-1H) (E-Isomeres)

Dieses Beispiel erläutert die Herstellung der Verbin-  
dung I-1H gemäß den letzten Stufen der Reaktions-  
schemata 1a oder 1b, wobei die Zwischenverbindung  
10 XXVII-1H (als Format) nicht isoliert wird.

Eine Lösung von IX-1 (E-Isomeres) (27,6 g, 38,5 mMol) und  
Isonikotinamid (22,8 g, 187 mMol) in einer Mischung aus  
CH<sub>3</sub>Cn (120 ml) und CH<sub>3</sub>OH (100 ml) wird unter einer  
15 Stickstoffatmosphäre 1 h bei Raumtemperatur gerührt.  
Nach dem Verdampfen der organischen Lösungsmittel wird  
der ölige Rückstand mit Isopropylether verrieben, wobei  
man 50,5 g einer Mischung aus quaternisiertem Salz und  
Isonikotinamid erhält. Eine Lösung dieser Mischung  
20 (50,3 g) und Natriumbisulfit (16 g) in 85%iger HCOOH  
(160 ml) wird 40 min bei Raumtemperatur und anschließend  
unter N<sub>2</sub> 1 h bei 40°C gerührt. Die Mischung wird im  
Vakuum verdampft. Der ölige Rückstand wird mit Toluol  
(50 ml) vermischt, azeotrop verdampft und mit Aceton  
25 (400 ml) verrieben, wobei man 27,8 g der rohen Titelver-  
bindung erhält. Dieses Material wird zweimal mit 2 N HCl  
(1 l und 0,5 l) behandelt. Die sauren Extrakte werden  
vereinigt und auf eine Säule mit HP-20-Harz (1,5 l) ge-  
geben. Die Säule wird mit Wasser (9 l) und 30%igem  
30 Methanol (10 l) eluiert. Die die gewünschte Verbindung  
enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und konzentriert,  
wobei man ein gelbes Öl erhält, das mit Aceton (300 ml)  
verriegelt wird. Man erhält 9,35 g der Titelverbindung als  
Zwitterion.

- 1 Zu einer Suspension dieses Produktes (9,3 g) in CH<sub>3</sub>OH (180 ml) gibt man 1 N HCl in CH<sub>3</sub>OH (55 ml), wobei man eine klare Lösung erhält. Die Lösung wird auf ungefähr 100 ml eingeeengt und mit Isopropanol verdünnt, wobei 9,50 g
- 5 (Reinheit 75%) der Titelverbindung I-1H (E-Isomeres) als Hydrochlorid ausfallen. Schwach-gelbes, amorphes Pulver. Schmelzpunkt: >195°C (Zersetzung).

10 Beispiel 18



- 15. Dieses Beispiel erläutert die letzte Stufe (7-N-Acylierung) gemäß Reaktionsschema 1c zur Herstellung der Verbindung I-1H.
- 20 Zu einer eisgekühlten Suspension von 7-Amino-cephem-hydrochlorid XXII-H (E-Isomeres) (5,0 g, 12,6 mMol) in 50%igem wäßrigem Aceton (100 ml) gibt man Natriumbicarbonat in kleinen Portionen. Während der Reaktion wird der pH der Mischung mittels eines pH-Meters verfolgt. Zu der kalten
- 25 neutralisierten Lösung (pH ungefähr 7) gibt man 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetyl-chlorid-hydrochlorid (4,02 g, 15,6 mMol) in kleinen Portionen während 1 h. Der pH der Mischung wird durch gelegentliche Zugabe von Natriumbicarbonat im Bereich von 6,8 - 7,5
- 30 gehalten. Die Reaktion wird auch mittels TLC verfolgt. Nachdem die Verbindung XXII-H vollständig verbraucht ist, wird die Mischung durch Zugabe von 2 N Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 angesäuert. Die Mischung wird filtriert, und das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt.
- 35 Der Rückstand wird mit Aceton (400 ml) verdünnt, wobei

1 sich ein Niederschlag abscheidet, der abfiltriert wird.  
Man erhält 9,59 g der rohen Titelverbindung als leicht  
gelbes Pulver. Die Reinheit beträgt 40%, geschätzt mittels  
HPLC. Eine Suspension des Rohprodukts (9,5 g) in 2 N  
5 Chlorwasserstoffsäure (150 ml) wird filtriert und das  
Filtrat wird dann einer Säule mit HP-20-Harz (500 ml)  
adsorbiert. Nach dem Waschen mit Wasser (1,5 l) wird die  
Säule mit 25%igem wäßrigem Isopropylalkohol eluiert. Das  
10 Eluat wird in 100 ml-Fractionen aufgefangen. Die gewünsch-  
ten Fractionen werden vereinigt, mit 2 N Chlorwasser-  
stoffsäure (10 ml) angesäuert und eingeengt. Man ver-  
reibt den öligen Rückstand mit Isopropylalkohol (200 ml)  
und filtriert den Niederschlag ab. Nach dem Trocknen  
über Phosphorpentoxid erhält man 5,18 g der Titelverbin-  
15 dung I-1H (E-Isomeres) Hydrochlorid als gelbes, amorphes  
Pulver. Schmelzpunkt:  $>190^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung). Geschätzte  
Reinheit: 75%.

## 20 Beispiel 19

### Reinigung und Kristallisierung der Verbindung I-1H (E-Isomeres)

25 Die Verbindung I-1H in Form des Hydrochlorids, erhalten  
gemäß Beispiel 16, ist ein schwach-gelbes, amorphes  
Pulver mit einer Reinheit von 85%.

#### Verfahren 1

30 6 g des 85%igen Hydrochlorids löst man in 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und  
filtriert die Lösung durch eine Celitschicht. Das bern-  
steinfarbene Filtrat (pH 2) gibt man über eine Umkehr-  
phasensäule (gefüllt mit PrepPAK-500/ $\text{C}_{18}$ -Patrone, Waters;  
120 ml), die mit Wasser eluiert wird. Das Eluat sammelt  
35 man in 120 ml-Fractionen, wobei man mittels HPLC\* den

1 Fortgang verfolgt. Die Fraktionen 3 bis 5 werden vereinigt  
und auf etwa 10 ml eingeeengt. Man fällt mit Aceton (100 ml),  
wobei man 3,3 g I-1H in Form des Zwitterions (schwach-  
gelbes, amorphes Pulver; geschätzte Reinheit 95%) erhält.

5  
Zu einer Suspension des 95%igen Pulvers (3,2 g) in  $\text{CH}_3\text{OH}$   
(32 ml) gibt man N HCl in  $\text{CH}_3\text{OH}$  (18 ml) und rührt die Mi-  
schung bei Raumtemperatur, bis eine klare Lösung erhalten  
wird. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat wird  
10 auf ungefähr 10 ml eingeeengt. Zum Konzentrat gibt man  
Isopropanol (100 ml), wobei sich ein schwach-gelber  
Niederschlag abscheidet, der abfiltriert, mit Iso-  
propanol (5 ml) gewaschen und getrocknet wird. Man er-  
hält 2,6 g des HCl-Salzes (amorphes Pulver; geschätzte  
15 Reinheit 95%).

Eine Lösung des 95%igen Hydrochlorids (1 g) in Wasser  
(4 ml) wird mit  $\text{NaHCO}_3$  (200 mg) auf pH 6,5 eingestellt  
und 30 min gerührt. Die während des Rührens abgeschie-  
20 denen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen  
(2 x 5 ml) und im Vakuum getrocknet, wobei man 710 mg  
I-1H (in Form des Zwitterions) in Form von schwach-gelben  
Prismen erhält. Schmelzpunkt:  $>185^\circ\text{C}$  (Zersetzung).  
Gemäß der Mikroanalyse handelt es sich um das Trihydrat.

25  
IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  1780, 1695, 1660, 1630, 1610.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}} \text{ nm } (\epsilon)$  227 (22000),  
290 (23000).

30  
NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}}$  3,45 (2H, br, s, 2-H); 3,9 (3H, s,  
 $\text{OCH}_3$ ); 4,99 (1H, d,  $J=4,5 \text{ Hz}$ , 6-H);  
5,16 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ); 5,61 (1H, d,  
 $J=4,5 \text{ Hz}$ , 7-H); 5,8 (1H, d-t,  $J=16$  und  
35 7Hz, 3-CH=CH); 6,93 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ,  
3-CH); 8,18 und 8,89 (jeweils 2H, d,  
 $J=7\text{Hz}$ , Py-H).

1 Analyse für  $C_{21}H_{20}N_8O_6S_2 \cdot 3H_2O$ :

	C	H	N	S
ber.:	42,14	4,38	18,72	10,71
gef.:	42,41	4,35	18,86	11,00

5

\*Säule, Lichrosorb RP-18, 4x300 mm: Mobile Phase, 0,01 M Phosphatpuffer (pH 7,2)/CH<sub>3</sub>OH = 85/15: Detection, UV (254 nm).

10

### Verfahren 2

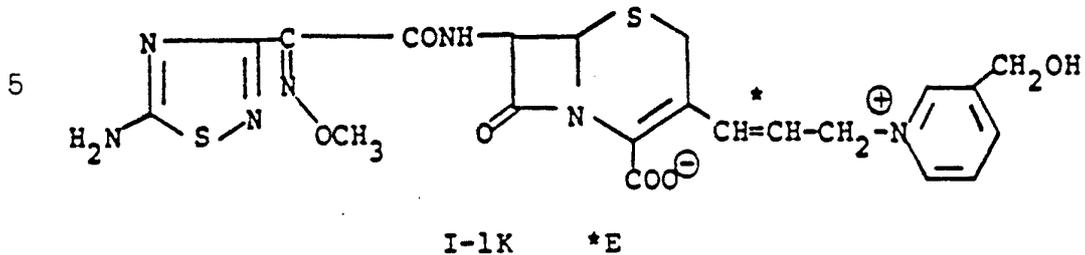
Wenn kristallines I-lH, erhalten gemäß Verfahren 1, vorliegt, ist es möglich, die kristalline Zwitterionen-Form von I-lH direkt aus dem rohen I-lH-Hydrochlorid durch Animpfen mit einigen Kristallen des reinen I-lH zu erhalten.

Eine Lösung des 85%igen Hydrochlorids (250 mg) in Wasser (1 ml) wird mit Kohle behandelt. Die Lösung wird mit NaHCO<sub>3</sub> (60 mg) auf pH 6,5 eingestellt und mit Kohle entfernt. Das Filtrat wird mit einigen der gemäß Verfahren 1 erhaltenen Kristalle angeimpft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen (2 x 2 ml) und bei vermindertem Druck getrocknet, wobei man 170 mg (Rückgewinnung 80%) I-lH in Form schwach-gelber Prismen (Zwitterionen-Form) erhält. Schmelzpunkt: >185°C (Zersetzung). Dieses Produkt ist identisch mit dem gemäß Verfahren 1 erhaltenen Produkt (gemäß IR, UV, NMR).

30

Die kristalline Zwitterionen-Form der Verbindung I-lH ist in Wasser schwach löslich (6 mg/ml in Kochsalzlösung bei 23°C).

35

1 Beispiel 20

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(3-hydroxymethylpyridinio)-1-propenyl]-  
3-cephem-4-carboxylat (I-1K) (E-Isomeres)

15 A. Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-  
2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-hydroxymethyl-  
pyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylatjodid  
(E-Isomeres) (XII-1K)

20 Zu einer Lösung von IX-1 (E-Isomeres, 1,79 g, 2,5 mMol) in  
 2,5 ml CH<sub>3</sub>OH und 7,5 ml CH<sub>3</sub>CN gibt man 3-Hydroxymethyl-  
 pyridin (545 mg, 5 mMol) und rührt die Mischung 3 h bei  
 Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung gießt man unter  
 heftigem Rühren in Ethylacetat (100 ml). Der erhaltene  
 25 Niederschlag wird abfiltriert, mit einem geringen Volu-  
 men Ethylacetat gewaschen und getrocknet, wobei man  
 2,06 g (100%) der Titelverbindung XII-1K als braun-gelbes  
 Pulver erhält. Schmelzpunkt: 170 - 180°C (Zersetzung).

30 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  1780, 1725, 1675, 1615, 1530, 1385,  
 $\mu$ 225, 1040, 750, 700.

UV:  $\lambda_{\text{max}} (\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$  in nm ( $E_1^{1\%}$  cm) 290 (196).

35

1 NMR:  $\delta$  (DMSO+D<sub>2</sub>O) in ppm 3,7 (2H, br.s, 2-H); 3,91 (3H,  
 s, OCH<sub>3</sub>); 4,70 (2H, s,  
 Py-CH<sub>2</sub>-OH); 5,28 (2H, m,  
 CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 5,23 (1H, d, J=5Hz,  
 5 6-H); 5,90 (1H, d, J=5Hz, 7-H);  
 6,34 (1H, m, 3-CH=CH); 6,86  
 (1H, d, J=16Hz, 3-CH);, 6,89  
 (1H, s, CHPh<sub>2</sub>); 7,35 (10H, m,  
 Ph-H); 7,9-8,9 (4H, m, Py-H).

10

B. 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
 acetamido]-3-[3-(3-hydroxymethylpyridinio)-1-  
 propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1K) (E-Isomeres)

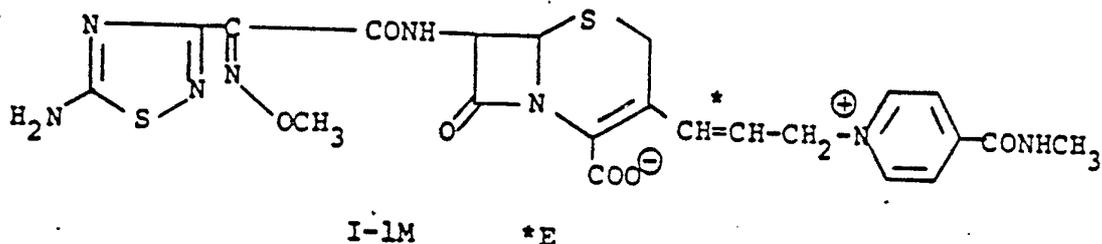
15 Eine Mischung von XII-1K (E-Isomeres, 2,0 g, 2,4 mMole)  
 und Natriumbisulfit (1 g) in 85%iger HCOOH (10 ml)  
 rührt man 2 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung  
 wird unter vermindertem Druck auf ca. 5 ml eingengt.  
 Der ölige Rückstand wird unter heftigem Rühren in Aceton  
 20 (100 ml) gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert,  
 mit einer geringen Menge Aceton gewaschen und getrocknet,  
 wobei man 1,1 g eines gelb-braunen Pulvers erhält. Dieses  
 wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (unter Ver-  
 wendung einer Füllung von PrepPAK-500/C<sub>18</sub>-Patronen  
 25 (Waters)). Man erhält 283 mg (22%) I-1K als amorphes  
 Pulver. Kristallisierung des Pulvers aus 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und  
 Aceton liefert 144 mg der Titelverbindung I-1K in Form  
 farbloser Nadeln. Schmelzpunkt: 185 - 188°C (Zersetzung).

30 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 1775, 1680sh, 1660, 1630, 1225, 1045,  
 850.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (Phosphatpuffer, pH 7) nm (E<sub>1</sub><sup>1%</sup> cm) 236,5 (283),  
 275 sh (280),  
 35 292,5 (330).

1	NMR: $\delta$ (D <sub>2</sub> O) in ppm	3,75 (2H, s, 2-H); 4,18 (3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 4,97 (2H, s, Py-CH <sub>2</sub> OH); 5,35 (1H, d, J=4Hz, 6-H); 5,43 (2H, d, J=6,5Hz, CH <sub>2</sub> -N <sup>+</sup> );
5		5,92 (1H, d, J=Hz, 7-H); 6,18 (1H, d-t, J=16Hz, J=6,5Hz, 3-CH=CH-); 6,97 (1H, d, J=16Hz, 3-CH); 8,13 (1H, d-d, J=8Hz, J=6Hz, Py-H); 8,60 (1H, d, J=8Hz, Py-H);
10		8,84 (1H, d, J=6Hz, Py-H); 8,90 (1H, s, Py-H).

Beispiel 21



25 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-N-methylcarbamoylpyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1M) (E-Isomeres)

30 Eine Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E-Isomeres, 450 mg, 0,62 mMol) und 4-N-Methylcarbamoylpyridin (hergestellt gemäß dem Verfahren von M. Samejima, Yakugaku Zasshi, 80, 1706 (1960)) (215 mg, 1,58 mMole) in Acetonitril (2 ml) wird unter Stickstoffatmosphäre 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Man verdampft die Mischung bei vermindertem

35 Druck und verreibt den Rückstand mit Ether, wobei man

1 530 mg des quaternären Salzes erhält. Eine Mischung aus  
diesem Feststoff und Natriumbisulfit (150 mg) in 85%iger  
Ameisensäure (2 ml) wird 4 h gerührt und anschließend  
30 min auf 40°C erhitzt. Die Mischung wird bei verminder-  
5 tem Druck verdampft. Der Rückstand wird mit Aceton ver-  
rieben und das Rohprodukt wird abfiltriert. Das Roh-  
produkt wird an einer HP-20-Säule (1,5 x 18 cm) chromato-  
graphiert. Die Säule wird mit Wasser und 30%igem wäßrigem  
Methanol eluiert. Das methanolische Eluat wird unter ver-  
10 mindertem Druck verdampft und der Rückstand wird gefrier-  
getrocknet, wobei man 140 mg eines amorphen Pulvers er-  
hält, das mittels HPLC weitergereinigt wird (Säule:  
Lichrosorb RP-18; Lösungsmittel: 15%iges CH<sub>3</sub>OH). Das HPLC-  
Eluat wird gefriergetrocknet, wobei man 60 mg (18%) der  
15 Titelverbindung I-1M erhält. Schmelzpunkt: 180 - 183°C  
(Zersetzung). Geschätzte Reinheit: 80%.

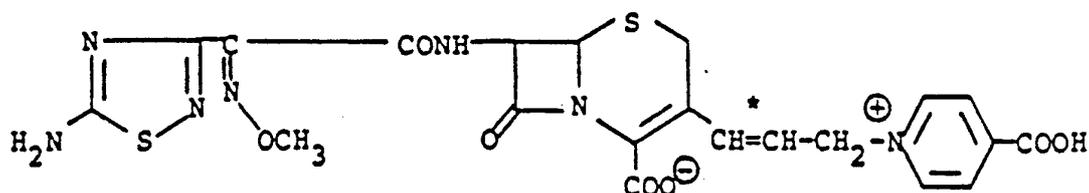
IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 1760, 1660, 1600.

20 UV:  $\lambda_{\text{max}}$  Phosphatpuffer (pH 7) nm ( $\epsilon$ ) 230 (22100),  
286 (22100).

NMR:  $\delta$  (D<sub>2</sub>O) in ppm 3,08 (3H, s, CONHCH<sub>3</sub>); 3,72  
(2H, s, 2-H); 4,16 (3H, s, OCH<sub>3</sub>);  
25 5,35 (1H, d, J=4,5Hz, 6-H);  
5,95 (1H, d, J=4,5Hz, 7-H);  
7,00 (1H, d, J=16Hz, 3-CH);  
8,35 (2H, d, J=6Hz, Pyridin-H);  
9,05 (2H, d, J=16Hz, Pyridin-H).

30

35

1 Beispiel 22

I-1N \*E/Z = 7/1

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(4-carboxypyridinio)-1-propenyl]-3-  
cephem-4-carboxylat (I-1N)

- 15 Zu einer Suspension von Isonikotinsäure (340 mg, 2,8 mMole)  
in trockenem DMF (3,5 ml) gibt man unter Rühren und unter  
Stickstoffatmosphäre N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid  
(0,7 ml, 2,8 mMole). Zu der erhaltenen klaren Lösung  
gibt man auf einmal Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-  
20 thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-  
propenyl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E-isomer, 720 mg,  
1 mMol). Die rote Lösung wird 1,5 h bei Raumtemperatur  
gerührt. Die Reaktionsmischung tropft man unter Rühren  
zu einer gesättigten Natriumchloridlösung (50 ml), die  
25 Natriumthiosulfat (150 mg) enthält. Der gelbe Nieder-  
schlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und ge-  
trocknet, wobei man 722 mg eines schwach-gelben Pulvers  
erhält. Das Pulver (700 mg) und Natriumbisulfit (70 mg)  
werden in 85%iger Ameisensäure (5 ml) gelöst. Die Lösung  
30 läßt man 1,5 h bei Raumtemperatur stehen. Die Mischung  
wird in toluol (50 ml) suspendiert und konzentriert. Der  
Rückstand wird mit Aceton (70 ml) verrieben und der Nie-  
derschlag wird abfiltriert, wobei man 421 mg eines gelben  
Pulvers erhält. Dieses rohe Pulver (400 mg) suspendiert  
35 man in Wasser (2 ml) und zu dieser Suspension gibt man

- 1 Natriumbicarbonat. Die erhaltene dunkle Lösung wird an  
 einer mit PrepPAK/C<sub>18</sub>-Patrone (Water's System 500) ge-  
 füllten Säule (50 ml) adsorbiert. Die Säule eluiert man  
 mit Wasser (200 ml). Das Eluat wird in 10 Fraktionen  
 5 (jeweils 20 ml) aufgefangen und die gewünschten Fraktionen  
 (Fraktionen 4-7) werden vereinigt, mit 2N Chlorwasser-  
 stoffsäure auf pH 3 angesäuert und eingeengt. Der Rück-  
 stand wird mit Aceton (30 ml) verrieben. Abfiltrieren  
 des Niederschlags liefert 201 mg (37%) der Titeler-  
 10 bindung I-lN als gelbes Pulver. E/Z = 7/1; Reinheit 80%.  
 Schmelzpunkt: >189°C (Zersetzung).

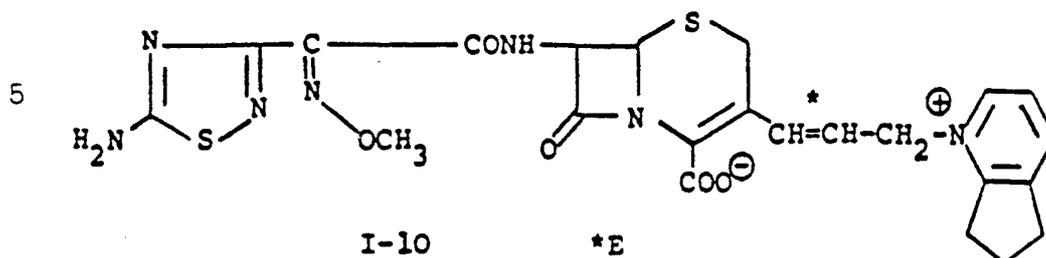
IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 1770, 1665, 1600.

- 15 UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (Phosphatpuffer, pH 7) in nm ( $\epsilon$ ) 227 (22500),  
 290 (22100).

- NMR:  $\delta$  (D<sub>2</sub>O+NaHCO<sub>3</sub>) in ppm 3,7 (2H, br.s); 4,15 (3H,  
 s); 5,32 (1H, d, J=4Hz);  
 20 5,39 (2H, d, J=6Hz); 6,14  
 (1H, d-t, J=15,5 und 6Hz);  
 7,03 (1H, d, J=15,5Hz);  
 8,31 (2H, d, J=7Hz);  
 25 8,94 (2H, d, J=7Hz).

30

35

1 Beispiel 23

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(2,3-cyclopentenopyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-10) (E-Isomeres)

15 Eine Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E-Isomeres, 450 mg, 0,62 mMol) und 2,3-Cyclopentenopyridin (217 mg, 1,83 mMol) in Acetonitril (2 ml) rührt man unter Stickstoffatmosphäre

20 4 h bei Raumtemperatur. Nach dem Verdampfen unter vermindertem Druck verreibt man die Mischung mit Ether, wobei man 560 mg des quaternären Salzes erhält. Eine Mischung dieses Feststoffes mit 85%iger Ameisensäure (2 ml) wird unter Stickstoff 3 h bei Raumtemperatur gerührt und

25 anschließend 30 min auf 40°C erhitzt. Die Mischung verdampft man bei vermindertem Druck. Verreiben des Rückstandes liefert 391 mg Rohprodukt, das durch Chromatographie an einer HP-20-Säule (1,5 x 18 cm) gereinigt wird. Die Säule wird mit Wasser und 30%igem wäßrigem

30 Methanol eluiert. Verdampfen des methanolischen Eluats bei vermindertem Druck und anschließendes Gefriertrocknen liefert 160 mg eines amorphen Pulvers, das weiter mittels HPLC gereinigt wird (Säule: Lichrosorb; Lösungsmittel: 10%iges CH<sub>3</sub>OH). Das HPLC-Eluat wird gefriergetrocknet,

35 wobei man 50 mg (15%) der Titelverbindung I-10 erhält.

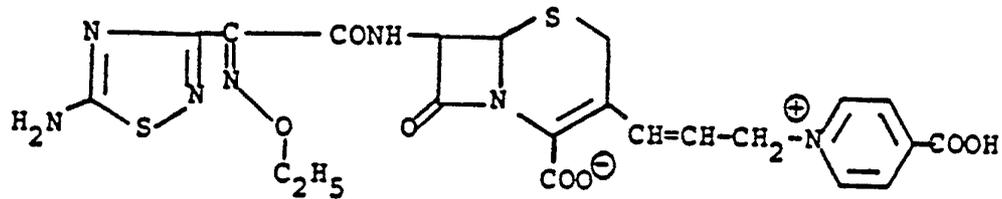
1 Schmelzpunkt:  $>190^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung). Geschätzte Reinheit: 75%.

5 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  1765, 1670, 1600.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (Phosphatpuffer, pH 7) in nm ( $\epsilon$ ) 235 (20000),  
283 (25000).

10 NMR:  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$ ) in ppm 2,2 - 2,6 (2H, m,  $-\text{CH}_2-$ );  
3,1 - 3,6 (4H, m,  $-\text{CH}_2-$ );  
3,72 (2H, s, 2-H); 4,17 (3H, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,33 (1H, d,  
15 J=4,5Hz, 6-H); 5,90 (1H, d,  
J=4,5Hz, 7-H); 6,75 (1H, d,  
J=16Hz, 3-CH); 7,65 - 8,2  
(3H, m, Pyridin-H).

20 Beispiel 24



I-2N

30 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-ethoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(4-carboxypyridinio)-1-propenyl]-3-  
cephem-4-carboxylat (I-2N, E-Isomeres)

und

1 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-ethoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(4-carboxypyridinio)-1-propenyl]-3-  
cephem-4-carboxylat (I-2N, Z-Isomeres)

5 Zu einer gekühlten Mischung von BSA (1,0 ml, 4,12 mMole)  
 und Isonikotinsäure (506 mg, 4,12 mMole) gibt man IX-2  
 (hergestellt gemäß Herstellungsbeispiel 21) (1,0 g,  
 1,37 mMol) und rührt die Mischung unter Stickstoff 2 h  
 bei Raumtemperatur. Man gießt die Mischung in 10%iges  
 10  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 ml), wobei 1,3 g des quaternären Salzes aus-  
 fallen, das abfiltriert, mit Wasser gewaschen und ge-  
 trocknet wird. Eine Mischung dieses Feststoffes und  
 Natriumbisulfit (0,3 g) in Ameisensäure (98%, 5 ml)  
 wird 1 h auf 40°C erhitzt und unter vermindertem Druck  
 15 verdampft. Den Rückstand verreibt man mit Aceton. Ab-  
 filtrieren liefert 900 mg des Rohprodukts (E-Propenyl-  
 isomeres:Z-Propenylisomeres = 2:1). Die Auftrennung  
 des Isomeren erfolgt mittels HPLC (Säule: Lichrosorb;  
 Lösungsmittel: 15%ige  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Die schneller laufenden  
 20 Fraktionen werden gesammelt, unter vermindertem Druck  
 verdampft und gefriergetrocknet, wobei man das  
 E-Propenylisomere von I-2N erhält (44 mg; Ausbeute 6%).  
 Auf ähnliche Weise liefern die langsamer laufenden  
 Fraktionen das Z-Propenylisomere von I-2N (32 mg; Aus-  
 25 beute 4%).

I-2N, E-isomer:

Schmelzpunkt: >200°C (Zersetzung).

30 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  1765, 1660, 1620, 1380.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (Wasser) in nm ( $\epsilon$ ) 228 (22200, 291 (23600).

35

1 NMR:  $\delta$  ( $D_2O$ ) in ppm 1,45 (3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3,72  
 (2H, s, 2-H); 4,45 (2H, q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  
 5,40 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ , 6-H); 5,90  
 5 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ , 7-H); 7,05 (1H, d,  
 $J=15\text{Hz}$ , 3-CH); 8,30 (2H, d,  
 $J=6\text{Hz}$ , Py-H); 8,95 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ,  
 Py-H).

I-2N, Z-isomer:

10 Schmelzpunkt:  $>200^\circ\text{C}$  (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  1760, 1660(sh), 1620, 1370.

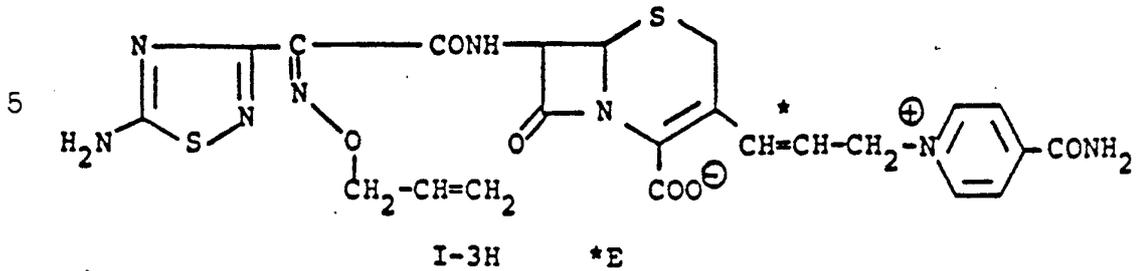
15 UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (Phosphatpuffer, pH 7) in nm ( $\epsilon$ ) 225 (22400),  
 275 (sh, 16000).

20 NMR:  $\delta$  ( $D_2O$ ) in ppm 1,45 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  
 3,50 (1H, d,  $J=17\text{Hz}$ , 2-H); 3,75  
 (1H, d,  $J=17\text{Hz}$ , 2-H); 5,38 (1H, d,  
 $J=4\text{Hz}$ , 6-H); 5,95 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ,  
 7-H); 6,62 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH);  
 8,35 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ , Py-H);  
 8,92 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ , Py-H).

25

30

35

1 Beispiel 25

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yl-oxy-  
imino)-acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propenyl]-  
3-cephem-4-carboxylat (I-3H) (E-Isomeres)

15 Zu einer Lösung von 35 mg (0,08 Mol) 7-Amino-3-[3-(4-  
carbamoylpyridinio)-1-(E)-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat-  
hydrochlorid in 2 ml 50%igem wäßrigem Aceton gibt man  
52 mg 2-[5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl]-2-(propen-3-yl-  
oxyimino)-acetylchlorid-hydrochlorid (gemäß Herstel-  
20 lungsbispiel 25) und stellt den pH der Mischung mit  
2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf 6,5 - 7,0 ein. Die Mischung wird 1 h bei  
Raumtemperatur gerührt, mit 1N HCl auf pH 2 angesäuert  
und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand  
25 wird dann einer Säule mit HP-20-Harz chromatographiert,  
die mit 300 ml Wasser und 30%igem CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O eluiert  
wird. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden  
vereinigt und unter vermindertem Druck verdampft. Der  
Rückstand (73 mg) wird mittels einer Umkehrphasensäule  
deren Träger einer PreppAK-500/C<sub>18</sub>-Patrone (Waters, 30 ml)  
30 entnommen wurde, gereinigt. Die Säule wird nacheinander  
mit Wasser, 5%igem CH<sub>3</sub>OH, 10%igem CH<sub>3</sub>OH und 20%igem  
CH<sub>3</sub>OH gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen  
werden vereinigt und lyophilisiert, wobei man 26 mg (62%)  
der Titelverbindung I-3H erhält. Schmelzpunkt: 160°C (Zer-  
35 setzung).

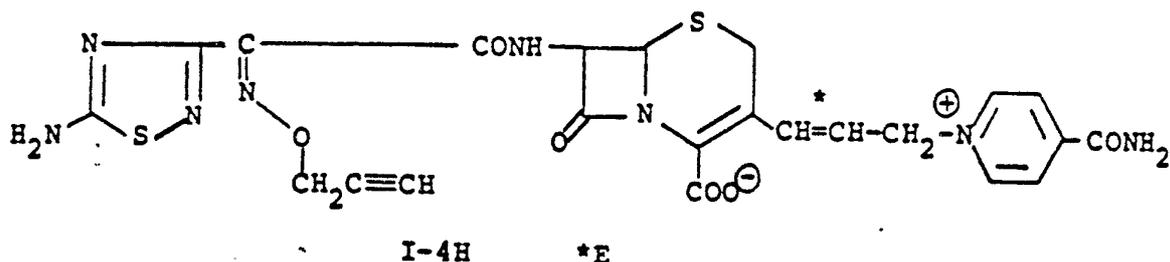
1 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3400, 1765, 1680, 1605, 1400.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (Phosphatpuffer, pH 7) in nm ( $\epsilon$ ) 226 (24600),  
288 (22800).

5

BNR:  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) in ppm 3,75 (2H, s, 2-H); 5,41 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 6-H); 5,50 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{N}^+$  und  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5,98 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ , 7-H);  
10 6,20 (1H, m, 3- $\text{CH}=\text{CH}$ ); 7,09 (1H, d,  $J=17\text{Hz}$ , 3-CH); 8,50 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ , Py-H); 9,16 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ , Py-H).

15 Beispiel 26



25 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyimino-  
acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propenyl]-3-  
cephem-4-carboxylat (I-4H) (E-Isomeres)

30 Zu einer Lösung von 86 mg (0,19 mmol) 7-Amino-3-[3-(4-  
carbamoylpyridinio)-1-(E)-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat-  
hydrochlorid (XXII-H) in 2 ml 50%igem wäßrigem Aceton gibt  
man 63 mg 2-Propargyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-  
3-yl)-acetylchlorid-hydrochlorid (gemäß Herstellungsbei-  
spiel 26). Die Suspension wird mittels 2N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  bei  
35 pH 6,5 - 7,0 gehalten und anschließend 1 h bei Raum-

1 temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 1N  
 HCl auf pH 2 angesäuert und im Vakuum eingeengt. Der  
 Rückstand wird mit 30 ml Wasser verdünnt, mit NaHCO<sub>3</sub>  
 neutralisiert und filtriert. Das Filtrat wird auf eine  
 5 Säule gegeben, die mit einem einer PreppAK-500/C<sub>18</sub>-  
 Patrone (Waters) entnommenen Umkehrphasenträger (30 ml)  
 gefüllt war. Die Säule wird nacheinander mit Wasser,  
 5%igem CH<sub>3</sub>OH, 10%igem CH<sub>3</sub>OH und 20%igem CH<sub>3</sub>OH eluiert.  
 Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt  
 10 und lyophilisiert, wobei man 13 mg (12%) der Titelver-  
 bindung I-4H erhält. Die geschätzte Reinheit ist 70%.  
 Schmelzpunkt: 160°C.

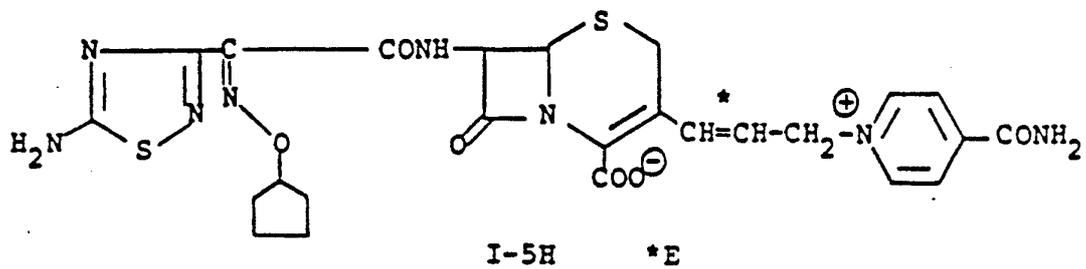
15 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3400, 2120, 1765, 1680, 1610.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (Phosphatpuffer, pH 7) in nm ( $\epsilon$ ) 229 (24000),  
 288 (21200).

20 NMR:  $\delta$  (D<sub>2</sub>O) in ppm 3,78 (2H, s, 2-H); 5,15 (2H, d,  
 J=1Hz, -CH<sub>2</sub>-C≡CH); 5,40 (1H, d,  
 J=5Hz, 6-H); 5,50 (2H, m, CH-N<sup>+</sup>);  
 5,98 (1H, d, J=5Hz, 7-H); 6,20  
 (1H, m, 3-CH=CH); 7,05 (1H, d,  
 J=17Hz, 3-CH); 8,50 (2H, d, J=7Hz,  
 25 Py-H); 9,16 (2H, d, J=7H, Py-H).

30

35

1 Beispiel 27

10 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxy-  
iminoacetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propenyl]-  
3-cephem-4-carboxylat (I-5H) (E-Isomeres)

Zu einer Lösung von 139 mg (0,31 mMol) 7-Amino-3-[3-(4-

15 carbamoylpyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat-

hydrochlorid in 3,5 ml 50%igem wäßrigem Aceton gibt man

unter Eiskühlen und unter Rühren portionsweise 120 mg

(0,44 mMol) 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclo-

20 pentyloxyiminoacetylchlorid-hydrochlorid (gemäß Her-

stellungsbispiel 27). Die Mischung wird mit 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

(0,9 ml) auf pH 6,5 - 7,0 eingestellt und 1 h bei 10°C

gerührt. Die Reaktionsmischung säuert man dann mit 1N

HCl auf pH 2 an und verdampft sie unter vermindertem

25 Druck. Der Rückstand wird an einer Säule mit HP-20-Harz

(20 ml) chromatographiert und nacheinander mit 300 ml

Wasser und 30%igem CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O eluiert. Die das Produkt

enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum

eingengt. Den Rückstand behandelt man mit 60 ml Aceton,

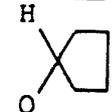
wobei man 111 mg (83%) der Titelverbindung I-5H erhält.

30 Schmelzpunkt: 160°C (Zersetzung). Geschätzte Reinheit: 70%.

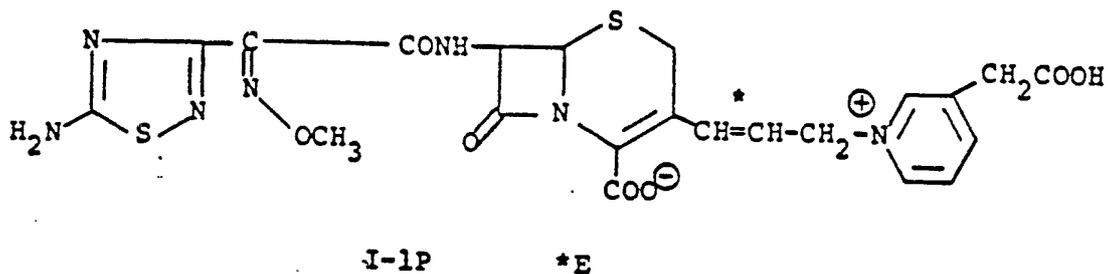
IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3400, 1770, 1680, 1605, 1530.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (Phosphatpuffer, pH 7) in nm ( $\epsilon$ ) 224 (23300),

35 286 (24600).

- 1 NMR:  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) in ppm 1,70 (8H, br.s, H-);  
 4,68 (1H, br.s. );
- 5 5,05 (1H, d, J=5Hz, 6-H);  
 5,30 (2H, m,  $CH_2N^+$ ); 5,67 (1H, d-d, J=5Hz und 7Hz, 7-H);  
 6,20 (1H, m, 3-CH=CH); 7,08 (1H, d, J=17Hz, 3-CH); 8,34 (2H, d, J=7Hz, Py-H); 9,11 (2H, d, J=7Hz, Py-H); 9,38 (1H, d, J=7Hz, 7-NH).
- 10

15 Beispiel 28



25 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-carboxymethylpyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1P) (E-Isomeres)

30 A. Diphenylmethyl-7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-carboxymethylpyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (XII-1P, Jodid, E-Isomeres)

35 Zu einer Suspension von 3-Carboxymethylpyridin-hydrochlorid (0,9 g, 5 mMole) in 10 ml  $CH_2Cl_2$  gibt man N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (4,97 ml, 18 mMole). Man

1 rührt die Mischung bei Raumtemperatur, bis man eine klare  
Lösung erhält. Zu dieser Lösung gibt man IX-1 (1,79 g,  
2,5 mMole) und läßt die Mischung bei Raumtemperatur ste-  
hen. Nach 3 h gibt man 3 ml CH<sub>3</sub>OH zu der gekühlten Mi-  
5 schung und verdampft die Lösung im Vakuum, wobei man ein  
Öl erhält, das mit Ethylacetat verrieben wird. Dies er-  
gibt 2,28 g der Titelverbindung XII-1P als gelbbraunes  
Pulver. Schmelzpunkt: 161°C (Zersetzung).

10 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 1780, 1720, 1675, 1630, 1530, 1385,  
1225, 1045, 755, 700.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) in nm ( $E_1^{1\%}$  cm) 295 (188).

15 NMR:  $\delta$  (DMSO+D<sub>2</sub>O) in ppm 3,70 (2H, br.s, 2-H); 3,90  
(5H, s, OCH<sub>3</sub> und Py-CH<sub>2</sub>CO);  
5,25 (3H, m, -CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup> und 6-H);  
5,92 (1H, d, J=4,5Hz, 7-H);  
6,35 (1H, m, 3-CH=CH-);  
20 6,90 (1H, d, J=16Hz, 3-CH);  
6,92 (1H, s, CHPh<sub>2</sub>); 7,35  
(10H, m, Ph-H); 8,8 - 9,0  
(4H, m, Py-H).

25 B. 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(3-carboxymethylpyridinio)-1-  
propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1P) (E-Isomeres)

Eine Mischung von XII-1P (Jodid) (2,28 g) und Natriumbi-  
30 sulfid (1,1 g) in 85%iger HCOOH (10 ml) rührt man 2 h  
bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung engt man unter  
vermindertem Druck auf ca. 5 ml ein. Der ölige Rückstand  
wird mit Aceton (100 ml) verrieben, wobei man 1,22 g des  
Rohprodukts erhält, das mittels Säulenchromatographie  
35 (HP-20, 420 ml) gereinigt wird. Man erhält 533 mg der

1 Titilverbindung I-lP (38% aus IX-1) als schwach-gelbes,  
amorphes Pulver. Schmelzpunkt: 165°C (Zersetzung).

5 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBR}} \text{ cm}^{-1}$  1770, 1670, 1600, 1530, 1385, 1140,  
1040.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 6,2)}}$  nm ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ ) 234 (374),  
277sh (390),  
290 (402).

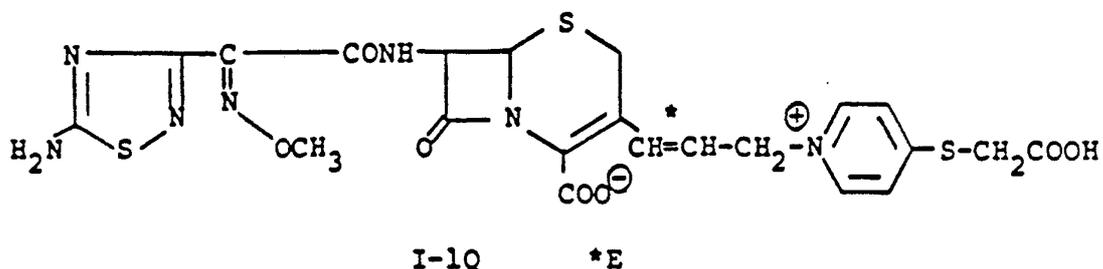
10

NMR:  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$ ) in ppm 3,78 (2H, s, 2-H); 3,92  
(2H, s, Py-CH<sub>2</sub>CO); 4,22  
(3H, s, OCH<sub>3</sub>); 5,40 (1H,  
15 d, J=4Hz, 6-H); 5,44 (2H,  
d, J=6,5Hz, -CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>);  
5,97 (1H, d, J=4Hz, 7-H);  
6,20 (1H, d-t, J=16 und  
6,5Hz, 3-CH=CH);  
7,08 (1H, d, J=16Hz, 3-CH);  
20 8,11 (1H, d-d, J=8 und 7Hz,  
Py-H<sub>5</sub>); 8,53 (1H, d, J=8Hz,  
Py-H<sub>4</sub>); 8,82 (1H, d,  
J=7Hz, Py-H<sub>6</sub>); 8,86 (1H,  
25 s, Py-H<sub>2</sub>).

25

30

35

1 Beispiel 29

10 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(4-carboxymethylthiopyridinio)-1-  
propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1Q) (E-Isomeres)

15 A. Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-  
2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-carboxymethylthio-  
pyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat  
(XII-1Q, Jodid, E-Isomeres)

Zu einer Suspension von 4-Carboxymethylthiopyridin  
 20 (0,88 g, 5 mMol) in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gibt man N,O-Bis-(tri-  
 methylsilyl)-acetamid (5 ml, 18 mMole) und rührt die  
 Mischung bei Raumtemperatur, bis man eine klare Lösung  
 erhält. Zu der Lösung gibt man IX-1 (E-Isomeres 1,79 g,  
 2,5 mMole) und läßt die Mischung bei Raumtemperatur  
 25 stehen. Nach 3 h gibt man 3 ml CH<sub>3</sub>OH zu der kalten Mi-  
 schung und verdampft die Lösung im Vakuum, wobei man  
 einen öligen Rückstand erhält, der mit Ethylacetat ver-  
 rieben wird. Dies liefert 2,43 g der Titelverbindung  
 XII-1Q (Jodid) als gelbbraunes Pulver.  
 30 Schmelzpunkt: 155°C (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 1780, 1720, 1670, 1625, 1525, 1385,  
 1225, 1115, 1040, 755, 700.

35 UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) in nm (E<sub>1</sub><sup>1%</sup> cm) 312 (299).

1 NMR:  $\delta$  (DMSO- $d_6$ +D<sub>2</sub>O) in ppm 3,70 (2H, br.s., 2-H); 3,93  
 5 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 5,07 (2H, m, CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 5,23 (1H, d, J=5Hz, 6-H); 5,90 (1H, d, J=5Hz, 7-H); 6,29 (1H, m, 3-CH=CH);  
 6,87 (1H, d, J=16Hz, 3-CH); 6,91 (1H, s, CHPh<sub>2</sub>); 7,35 (10H, m, Ph-H); 7,88 und  
 10 8,58 (jeweils 2H, d, J=6Hz, Py-H).

15 B. 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(4-carboxymethylthiopyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1Q) (E-Isomeres)

20 Eine Mischung von XII-1Q (Jodid, 2,43 g) und Natriumbisulfid (1,1 g) in 85%iger HCOOH (10 ml) rührt man 2 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung engt man unter vermindertem Druck auf ca. 5 ml ein. Der ölige Rückstand  
 25 wird mit Aceton (100 ml) verrieben, filtriert und getrocknet, wobei man ein Rohprodukt (1,39 g) erhält, das mittels Säulenchromatographie (HP-20, 20 ml) gereinigt wird. Man erhält 577 mg der Titelverbindung I-1Q (39% aus IX-1) als schwach-gelbes, amorphes Pulver.  
 30 Schmelzpunkt: 188°C (Zersetzung).

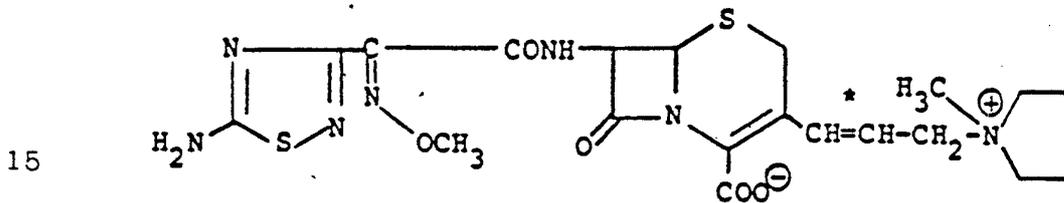
IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBR}}$  cm<sup>-1</sup> 1765, 1670, 1625, 1530, 1380, 1110, 1035.

30 UV:  $\lambda_{\text{max}}$  Phosphatpuffer (pH 6,2) nm (E<sub>1</sub><sup>1%</sup><sub>cm</sub>) 234 (459), 310 (678).

35 NMR:  $\delta$  (D<sub>2</sub>O+NaHCO<sub>3</sub>) in ppm 3,79 (2H, br.s., 2-H); 4,10 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>); 4,23 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 5,25 (2H, d, J=6,5Hz,

1 CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 5,39 (1H, d, J=4,0Hz,  
 6-H); 5,97 (1H, d, J=4Hz, 7-H);  
 6,18 (1H, d-t, J=15,5Hz und  
 5 6,5Hz, 3-CH=CH); 7,05 (1H, d,  
 J=15,5Hz, 3-CH); 7,84 und  
 8,55 (jeweils 2H, d, J=7Hz,  
 Py-H).

10 Beispiel 30



I-1A \*E/Z = 7/1

20 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacet-  
amido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propenyl]-3-cephem-  
4-carboxylatsulfat (I-1A, Sulfat)

25 A. Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-  
2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-  
1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (XII-1A, Jodid)

In eine kalte Lösung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-  
 1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-  
 30 jodpropenyl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (gemäß Her-  
 stellungsbeispiel 14 (21,5 g, 30 mMole) in Ethylacetat  
 (300 ml) tropft man eine Lösung von 1-Methylpyrrolidin  
 (2,55 g, 30 mMole) in Ethylacetat (30 ml) während 1 h  
 unter Rühren bei -5 - 0°C. Nach weiterem 10-minütigem  
 35 Rühren wird der erhaltene Niederschlag abfiltriert und

1 mit Chloroform (200 ml) gewaschen, wobei man 23,0 g (95,8%) der Titelverbindung (IX-1A, Jodid) erhält. Schmelzpunkt:  $>175^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung).

5 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3300, 1780, 1730, 1685, 1615.

UV:  $\lambda_{\text{max}} (\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$  in nm ( $E_1^{1\%}$  cm) 218 (435),  
295 (188).

10 B. Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (XII-1A, Chlorid)

Man löst die Verbindung XII-1A (Jodid) (23 g, 28,7 mMole) in einer Mischung aus Aceton und Methanol (1:1, 230 ml) und gibt die Mischung auf eine Amberlite IRA-410-Säule (Chloridform, 230 ml), die mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch vorbehandelt war. Die Säule wird mit dem Lösungsmittel entwickelt und die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und zu einem öligen Rückstand eingeeengt, der mit Ethylacetat (300 ml) verrieben wird. Man erhält 17,9 g (87,7%) der Titelverbindung (XII-1A, Chlorid). Schmelzpunkt:  $190^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung).

25 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3380, 1780, 1680, 1620.

UV:  $\lambda_{\text{max}} (\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$  in nm ( $E_1^{1\%}$  cm) 220 (369),  
290 (232).

30

35

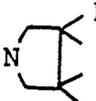
1 C. 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propenyl]-  
3-cephem-4-carboxylatsulfat (I-1A, Sulfat)

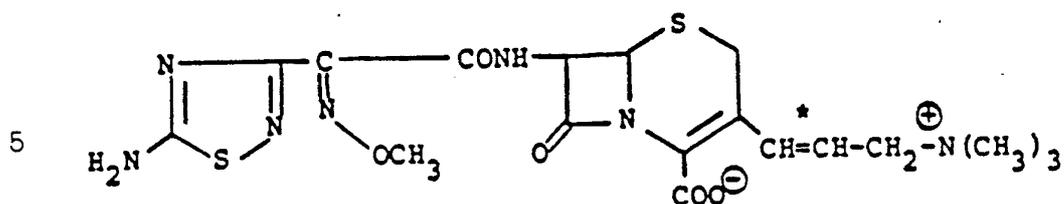
- 5 Eine Mischung der Verbindung XII-1A (Chlorid; 17,8 g,  
25 mMole) in 85%iger Ameisensäure (178 ml) wird unter  
Stickstoffatmosphäre 2 h bei Raumtemperatur gerührt.  
Man verdampft die Mischung im Vakuum und verreibt den  
öligen Rückstand mit Aceton, wobei man 9,80 g der rohen  
10 Verbindung I-1A erhält. Einengen des Filtrats und der  
Acetonwaschwässer ergeben weitere 2,95 g an rohem I-1A.  
Die zwei Rohproduktchargen werden vereinigt und mit 2N  
HCl (1 l und 0,5 l) extrahiert. Die vereinigten Extrakte  
werden an Diaion HP-20-Harz (1,5 l-Säule) adsorbiert.  
15 Die Säule wird mit Wasser und 30%igem wäßrigem Methanol  
eluiert. Die Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum  
verdampft, wobei man einen öligen Rückstand erhält, der  
nacheinander mit Isopropanol (200 ml) und Aceton (200 ml)  
verrieben wird. Man erhält 7,09 g eines schwach-gelben  
20 Pulvers. Dieses Material (6,80 g) löst man in Wasser  
(20 ml) und unterwirft es dann einer Säulenchromato-  
graphie, wobei die Säule mit PrepPAK-500/C<sub>18</sub>-Patrone  
(90 ml) gefüllt war. Als Eluierungsmittel verwendet man  
Wasser und 10%iges wäßriges Methanol. Das Eluat wird in  
25 20 ml-Fraktionen gesammelt, wobei man mittels HPLC  
(Säule, Nucleocil SSC-ODS-262, 8 x 100 mm; mobile Phase,  
0,01M Phosphatpuffer (pH 7,2)/CH<sub>3</sub>OH = 90:10; Detektion,  
UV (254 nm)) verfolgt. Die Fraktionen 4 bis 10 werden ver-  
einigt, unter vermindertem Druck verdampft und lyophili-  
30 siert, wobei man 2,28 g eines gelben Pulvers (E/Z = 7/1,  
Reinheit 70%) erhält [Charge 1]. Die Fraktionen 11 bis 85  
werden in der gleichen Weise wie oben beschrieben aufge-  
arbeitet, wobei man 3,27 g eines gelben Pulvers (E/Z = 5/1,  
Reinheit 70%) erhält [Charge 2]. Ein Teil der Charge 1  
35 (1,0 g) wird durch erneute Chromatographie an einer

1 PreppAK-500/C<sub>18</sub> Patrone (90 ml)-Packung gereinigt. Die Säule wird nacheinander mit Wasser und 5%igem wäßrigem Methanol eluiert. Das die gewünschte Verbindung enthaltende Eluat wird eingeengt und lyophilisiert, wobei man  
 5 638 mg (E/Z = 7/1, Reinheit 80%) eines gelben Pulvers erhält. Ein weiterer Teil der Charge 1 (1,14 g) wird in der gleichen Weise aufgearbeitet, wobei man 880 mg (E/Z = 7/1, Reinheit 80%) eines gelben Pulvers erhält. Die beiden gereinigten Proben werden vereinigt und ein  
 10 Teil davon (1,45 g) wird in 1N Schwefelsäure (5 ml) gelöst. Die Lösung verdünnt man unter Rühren mit Aceton (315 ml). Abfiltrieren des cremefarbenen Niederschlages liefert 1,48 g der Titelverbindung (I-1A, Sulfat) (E/Z = 7/1, Reinheit 80%). Schmelzpunkt: >185°C (Zer-  
 15 setzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3380, 3000, 1765, 1675, 1630, 1535, 1390, 1115.

20 UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$  nm ( $\epsilon$ ) 236 (19900), 291,5 (22500).

NMR:  $\delta$  (D<sub>2</sub>O+NaHCO<sub>3</sub>) in ppm 2,36 (4H, br., );  
 25 3,15 (3H, s, CH<sub>3</sub><sup>±</sup>N );  
 3,62 (5H, br., 2-H und N );  
 30 3,83 (1H, br., 2-H); 4,13 (2H, d, J=8Hz, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 4,22 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 5,39 (1H, d, J=4,5Hz, 6-H); 5,96 (1H, d, J=4,5Hz, 7-H); 6,00 (1H, m, 3-CH=CH); 6,67 (1/8H, d, J=10Hz, 3-CH, cis); 7,04 (7/8H, d, J=16Hz, 3-CH, trans).

1 Beispiel 31

I-1D \*E/Z = 10/1

10 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetamido]-3-[3-trimethylammonio-1-propenyl]-3-cephem-  
4-carboxylat (I-1D)

15 A. Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-  
2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-trimethylammonio-1-  
propenyl)-3-cephem-4-carboxylat (XII-1D, Jodid)

Zu einer Lösung von 13,0 g (19 mMole) Diphenylmethyl-  
 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacet-  
 20 amido]-3-(3-jodpropenyl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1,  
 aus Herstellungsbeispiel 10) in 38 ml trockenem Ethyl-  
 acetat gibt man 1,75 ml (19,1 mMole) 1,1N Trimethylamin  
 in Ethylacetat bei  $-5^{\circ}\text{C}$  und rührt die Mischung 1 h bei  
 $-5^{\circ}\text{C}$ . Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert, mit  
 25  $\text{CHCl}_3$  gründlich gewaschen und getrocknet, wobei man  
 12,5 g (88%) der Titelverbindung (XII-1D) in Form des  
 Jodids erhält.

30 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3300, 1765, 1720, 1665.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) in nm ( $\epsilon$ ) 300 (18400).

35

1 B. Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-trimethylammonio-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat (XII-1D, Chlorid)

5 Das Jodid (XII-1D, 12,5 g) wird in 60 ml CH<sub>3</sub>OH-Aceton (1:1) gelöst und über eine mit einem Ionenaustauscherharz [IRA-410 (Cl<sup>-</sup>), 125 ml] gefüllte Säule gegeben. Die Säule wird mit 300 ml CH<sub>3</sub>OH-Aceton (1:1) eluiert. Das Eluat wird im Vakuum verdampft und mit 300 ml Isopropylether  
10 verrieben, wobei man 10,4 g (91%) des quaternären Salzes (XII-1D, Chlorid) erhält.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3300, 1765, 1710, 1665.

15 UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) in nm ( $\epsilon$ ) 298 (15100).

C. 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-trimethylammonio-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1D, Sulfat, E-Isomeres)

20

Eine Lösung von 10,4 g (16,0 mMole) XII-1D (Chlorid) in 20,8 ml 85%iger Ameisensäure läßt man 3 h bei Raumtemperatur stehen und engt sie dann im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 210 ml Isopropanol behandelt, der  
25 Niederschlag wird abfiltriert. Der Feststoff (10,1 g) wird mit 210 ml Wasser verrieben und mit Natriumbicarbonat neutralisiert. Man filtriert die Suspension ab und chromatographiert das Filtrat an einer HP-20-Säule (300 ml), die nacheinander mit Wasser (1000 ml), 10%igem  
30 CH<sub>3</sub>OH (200 ml) und 30%igem CH<sub>3</sub>OH (150 ml) eluiert wird. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Den Rückstand reinigt man durch Umkehrphasenchromatographie. Die Säule ist mit dem Inhalt einer PrepPAK-500/C<sub>18</sub>-  
35 Patrone (Waters, 200 ml) gefüllt. Man eluiert nacheinan-

1 der mit Wasser (600 ml) und 30%igem CH<sub>3</sub>OH (200 ml), und  
konzentriert anschließend die das gewünschte Produkt  
enthaltenden Fraktionen, wobei man 2,52 g (18%) der Ti-  
telverbindung erhält. Eine Lösung des Zwitterions (1,5 g)  
5 in 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 ml) gibt man portionsweise zu 300 ml  
Aceton, filtriert den erhaltenen Niederschlag ab und  
trocknet ihn. Die Ausbeute an I-ID-Sulfat beträgt 1,42 g  
(80%). Das Verhältnis E/Z ist ungefähr 10/1, bestimmt  
mittels HPLC.

10

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3380, 1765, 1665.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  Phosphatpuffer (pH 7) in nm ( $\epsilon$ ) 237 (19500),  
293 (22400).

15

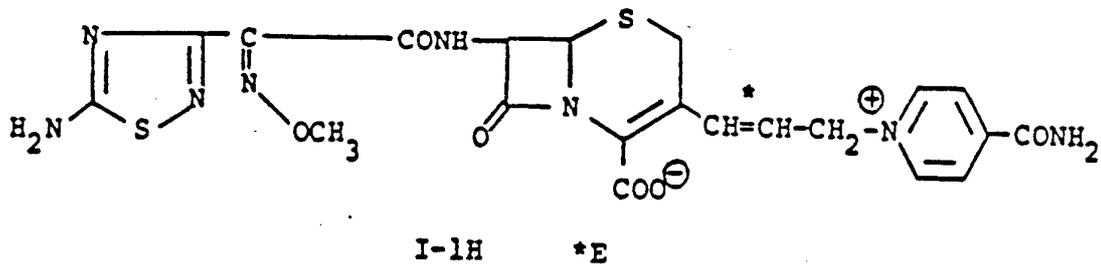
NMR:  $\delta$  (D<sub>2</sub>O) in ppm 3,25 (9H, s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 3,94 (2H, s,  
2-H); 4,14 (2H, d, J=7Hz, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>);  
4,23 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>); 5,42 (1H, d,  
J=4,5Hz, 6-H); 6,00 (1H, d, J=4,5Hz,  
7-H); 6,23 (1H, d-t, J=7 und 16Hz,  
3-CH=CH); 7,23 (1H, d, J=16Hz,  
3-CH).

20

25

30

35

1 Beispiel 32

10 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacet-  
amido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-  
4-carboxylat (I-1H, E-Isomeres)

Zu einer Mischung von 7-Amino-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-  
15 1-(E)-propenyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid  
(XXII-H, 397 mg, 1 mMol) und NaHCO<sub>3</sub> (168 mg, 2 mMole) in  
wäbrigem DMF (Wasser, 3,5 ml und DMF, 7,5 ml) gibt man  
Benzotriazol-1-yl-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-  
methoxyiminoacetat (479 mg, 1,5 mMole) (aus Herstellungs-  
20 beispiel 28). Man rührt die Mischung 3,5 h bei Raum-  
temperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 3N HCl auf  
pH 3 - 4 eingestellt und mit 200 ml Aceton verdünnt. Es  
bildet sich ein Niederschlag, der abfiltriert wird. Das  
Rohprodukt löst man in einem geringen Volumen an wäbrigem  
25 THF. Die Lösung wird mit NaHCO<sub>3</sub> auf pH 6,8 eingestellt,  
zur Entfärbung mit Kohle behandelt, auf ca. 1 ml einge-  
engt und mit einigen Kristallen an kristallinen I-1H  
angeimpft. Man rührt über Nacht und filtriert den  
kristallinen Niederschlag ab, wobei man die Titelver-  
30 bindung I-1H (Zwitterion) erhält. Ausbeute 83 mg (16%).  
Schmelzpunkt: >185°C (Zersetzung). Die physikalisch-  
chemischen Daten dieser Verbindung sind identisch mit  
denjenigen der gemäß Beispiel 10 erhaltenen Verbindung.

1 Herstellungsbeispiel 15 Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chloromethyl-3-cephem-4-carboxylat (IV-1)

10 Zu einer Suspension von 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoessigsäure (III-1) (2,1 g, 10 mMol) in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) gibt man unter Rühren  $\text{PCl}_5$  (2,09 g, 10 mMol) bei  $-30^\circ\text{C}$  und rührt die Mischung 20 min bei  $-15$  bis  $-20^\circ\text{C}$ . Zu dieser Säurechloridlösung gibt man bei  $-30^\circ\text{C}$  eine Lösung von Diphenylmethyl-7-amino-3-chloromethyl-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid (II) (4,5 g, 10 mMol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml), die N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (10 g, 50 mMol) enthält. Nach 15 1-stündigem Rühren bei  $-10^\circ\text{C}$  engt man die Mischung zur Entfernung des  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ein und verdünnt mit Ethylacetat (200 ml). Die Mischung wird nacheinander mit 10%igem wäßrigem  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 40 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 20 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. 20 Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft und der erhaltene ölige Rückstand (10 g) wird in  $\text{CHCl}_3$  (20 ml) gelöst und an Silikagel (Wako-Gel C-200, 100 g enthaltend 10 ml 1/1,5 M pH 7 Phosphatpuffer) unter Verwendung von 1 - 3%  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$  chromatographiert. Die die Titel- 25 verbindung enthaltenden Fraktionen werden verdampft, wobei man 5,7 g (95%) IV-1 als gelbes, amorphes Pulver erhält. Schmelzpunkt:  $>140^\circ\text{C}$  (Zersetzung).

30 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3300, 1780, 1720, 1680, 1620.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ ) 245 (1800),  
280 (9900).

1 NMR:  $\delta_{\text{max}}^{\text{DMSO-d}_6}$  3,53 (2H, ABq, 2-H); 3,94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 4,42 (2H, s, 3-CH<sub>2</sub>); 5,22 (1H, d, J=4,5, 6-H); 5,92 (1H, d-d, J=4,5 und 6, 7-H); 6,93 (1H, s, CHPh<sub>2</sub>);  
 5 7,36 (10H, m, Ph-H); 8,1 (2H, br-s, NH<sub>2</sub>); 9,58 (1H, d, J=6, 7-NH).

10 Herstellungsbeispiel 2

Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cephem-4-carboxylat (V-1)

15 Eine Mischung von IV-1 aus Herstellungsbeispiel 1 (5,7 g, 9,5 mMol) und NaJ (4,3 g, 29 mMol) in trockenem Aceton (50 ml) wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck ein und schüttelt das erhaltene Öl mit einer Mischung aus Ethylacetat  
 20 (100 ml) und H<sub>2</sub>O (10 ml) aus. Die organische Schicht wird abgetrennt und nacheinander mit 10%igem Gew./Vol. Natriumthiosulfat und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen wird das Ethylacetat im Vakuum entfernt, wobei man 6,1 g (93%) der Titelverbindung (V-1) als  
 25 gelbes, amorphes Pulver erhält. Schmelzpunkt: >120°C (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3300, 1780, 1725, 1680, 1620.

30 UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ ) 245 (17000),  
 282 (12000).

35 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$  3,72 (2H, ABq, 2-H); 3,94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 4,23 (2H, s, 3-CH<sub>2</sub>); 5,21 (1H, d, J=4,5, 6-H); 5,89 (1H, d-d, J=4,5 und 6, 7-H); 6,94 (1H, s, CHPh<sub>2</sub>); 7,35 (10H, m, Ph-H); 8,12 (2H, br-s, NH<sub>2</sub>); 9,65 (1H, d, J=6, 7-NH).

1 Herstellungsbeispiel 3

5 Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-triphenylphosphoniomethyl-3-cephem-4-carboxylat-jodid (VI-1)

Eine Mischung aus V-1 aus Herstellungsbeispiel 2 (690 mg, 1 mMol) und Triphenylphosphin (786 mg, 3 mMol) in Ethylacetat (20 ml) rührt man über nach bei Raumtemperatur.

10 Der ausgeschiedene Feststoff wird isoliert, mit Ethylacetat (2 x 10 ml) gewaschen und getrocknet, wobei man 950 mg (100%) des Phosphoniumjodids VI-1 erhält.

Schmelzpunkt: 186°C (Zersetzung).

15 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3300, 1780, 1710, 1680, 1610.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ ) 268 (15000),  
275 (13000),  
300 (7300).

20

NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$  3,52 (2H, br-s, 2H); 3,94 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ );  
5,34 (1H, d,  $J=4,5$ , 6-H); 5,9 (1H, m,  
7-H); 6,3 (1H, s); 7,3 (10H, m, Ph-H);  
7,8 (15H, m, Ph-H).

25

Herstellungsbeispiel 4

30 Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(triphenylphosphoranyliden)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat (VII-1)

Eine Mischung aus VI-1 aus Herstellungsbeispiel 3 (952 mg, 1 mMol), Amberlite IRA-410 ( $\text{OH}^-$ -Form, 500 mg) und N NaOH  
35 (4 ml) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) rührt man 1 h bei Raumtemperatur.

- 1 Man filtriert die Mischung, trocknet die abgetrennte organische Schicht über  $\text{MgSO}_4$  und engt unter vermindertem Druck ein. Das erhaltene Öl wird mit Ethylacetat verrieben und der gebildete gelbe Niederschlag wird ab-
- 5 filtriert, wobei man 740 mg (90%) der Titelverbindung VII-1 erhält. Schmelzpunkt:  $>180^\circ\text{C}$  (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3400, 1750, 1630.

10 UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ ) 268 (12000),  
276 (10000),  
284 (23000).

15 Herstellungsbeispiel 5

Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-chloro-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (VIII-1)

20

Zu einer Lösung von VII-1 aus Herstellungsbeispiel 4 (6,9 g, 8,4 mMol) gibt man  $\text{MgSO}_4$  (3 g) und 40%igen Chloracetaldehyd (810 mg, 8,4 mMol). Die Mischung wird 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert.

25 Das Filtrat wird von einer Silikagelsäule (Wako-Gel C-200, 100 g enthaltend 10 ml 1/1,5 M Phosphatpuffer) unter Verwendung von  $\text{CHCl}_3$  und  $\text{CHCl}_3$ , das  $\text{CH}_3\text{OH}$  enthält, eluiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen (0,5 - 1%  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$ ) werden im Vakuum verdampft,

30 wobei man 1,6 g (30%) der Titelverbindung VIII-1 als gelbes, amorphes Pulver erhält. Dieses Pulver ist eine Mischung der Z- und E-Isomeren bezüglich des Chlorpropenylrestes (Z/E = 2/1, mittels NMR).

Schmelzpunkt:  $>130^\circ\text{C}$  (Zersetzung).

35

- 1 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3300, 1780, 1725, 1680, 1620.
- UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ ) 240 (20000),  
286 (12000).
- 5 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}}$  3,56 und 3,8 (m, 2-H); 3,94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 4,16 (d, J=7,5, CH<sub>2</sub>Cl); 5,26 (1H, d, J=4,5, 6-H); 5,87 (1H, d, J=4,5, 7-H); 6,28 (2/3H, d, J=11, 3-CH cis-H); 6,72 (1/3H, d, J=16, 3-CH trans-H); 6,81 (2/3H, s, CHPh<sub>2</sub>); 6,92 (1/3H, s, CHPh<sub>2</sub>); 7,4 (1OH, m, Ph-H).
- 10
- 15

Herstellungsbeispiel 6

Diphenylmethyl-7-benzylidenamino-3-[(triphenylphosphoranyliden)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat (XVI)

- 20 Zu einer Lösung von Diphenylmethyl-7-benzylidenamino-3-[(triphenylphosphonio)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat-jodid (XV) [hergestellt gemäß dem Verfahren der veröffentlichten japanischen Patentanmeldung (Kokai
- 25 56-86187 (7/31/81)] (60 g, 70 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (350 ml) gibt man N NaOH (140 ml) und Amberlite IRA-410 (OH-Form, 35 g) bei 5°C. Die Mischung wird 1 h bei 5°C gerührt und
- 30 filtriert. Die organische Schicht wird abgetrennt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, auf ein Volumen von ca. 100 ml eingengt und mit Ethylacetat (500 ml) zur Bildung eines Niederschlags versetzt. Der erhaltene gelbe Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wobei man 48 g (94%) der Titelverbindung XVI erhält. Schmelzpunkt: 195 - 198°C (Zersetzung).

- 35 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  1770, 1620.

1 Herstellungsbeispiel 7

Diphenylmethyl-7-benzylidenamino-3-(3-chloro-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (XVII)

5

Zu einer Lösung von XVI aus Herstellungsbeispiel 6 (2,9 g, 4 mmol) in einer Mischung aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) und H<sub>2</sub>O (10 ml) gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur wasserfreien Chloracetaldehyd (800 mg). Zu dieser

10 Mischung gibt man während 1 h in drei Portionen weitere 800 mg Chloracetaldehyd, wobei man den pH der Mischung durch Zugabe von N NaOH zwischen 6 und 9 hält. Nach 15 min wird die wäßrige Schicht abgetrennt und die organische Schicht über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Verdampfen des

15 Lösungsmittels liefert ein rotes Öl, das in einer Mischung aus Ethylacetat und Isopropylether (1/2, 80 ml) gelöst wird. Die Lösung wird nacheinander mit gesättigtem wäßrigem NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) und H<sub>2</sub>O (10 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> erhält man durch Entfernen

20 des Lösungsmittels 3,3 g eines gelben Öls. Eine Lösung des Öls in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) wird unter Verwendung von Silikagel (12 g, Wako-Gel C-200) enthaltend 1/1,5 M Phosphatpuffer (1,2 ml, pH 6,4) filtriert. Das Silikagel wäscht man mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Das Filtrat und die

25 Waschwässer werden vereinigt und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird mit n-Hexan verrieben, wobei man 1,7g (80%) der Titelverbindung (XVII) als gelbes Pulver erhält. Aus dem NMR-Spektrum ist ersichtlich, daß der Chlorpropenylrest Z-Konfiguration besitzt.

30 Schmelzpunkt: >50°C (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3400, 1775, 1720, 1630.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (ε) 253 (11000), 258 (11000),  
 265 (10000), 273 (8300),  
 281 (7000), 290 (6300).

35

1	NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$	3,63 (2H, br-s, 2-H); 4,0 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-Cl}$ ); 5,42 (2H, m, 6-H und 3- $\text{CH}=\text{CH}$ );
:		5,72 (1H, d, $J=4,5$ , 7-H); 6,27 (1H, d, $J=11$ , 3-CH); 6,85 (1H, s, $\text{CHPh}_2$ );
5		7,33 (10H, m Ph-H).

### Herstellung von wasserfreiem Chloracetaldehyd

Man gibt unter Rühren wasserfreies Calciumchlorid zu  
 10 einer gekühlten Lösung von 50%igem wäßrigem Chloracet-  
 aldehyd (50 ml), um eine Auftrennung in zwei Schichten  
 zu erzielen. Die Chloracetaldehydhidrat-Schicht<sup>(1)</sup>  
 (obere Schicht) wird abgetrennt und mit  $\text{CHCl}_3$  (100 ml)  
 verdünnt, mit  $\text{MgSO}_4$  (20 g) vermischt, .5 min unter  
 15 Rückfluß erhitzt und filtriert. Das Lösungsmittel und  
 Wasser werden azeotrop entfernt (Sdp.  $56-64^\circ\text{C}$ )<sup>(2)</sup> und  
 der Rückstand wird destilliert, wobei man wasserfreien  
 Chloracetaldehyd<sup>(3)</sup> erhält. Sdp.  $70 - 82^\circ\text{C}/760 \text{ mm}$ .

20 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{Film}} \text{ cm}^{-1}$  1720.

25 (1) R.P. Kurkjy, E.V. Brown, J. Amer. Chem. Soc., 74,  
5778 (1952).

(2) S. Trippett, D.M. Walker, J. Chem. Soc., 1961, 1266.

30 (3) H.O. House, V.K. Jones, G.A. Frank, J. Org. Chem.,  
29, 3327 (1964).

1 Herstellungsbeispiel 8

Diphenylmethyl-7-amino-3-(3-chloro-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (XVIII)

5

Eine Lösung von XVII aus Herstellungsbeispiel 7 (180 mg, 0,34 mMol) in Ethylacetat (10 ml) gibt man bei 5°C zu einer Lösung von Girard T-Reagens [(Carboxymethyl)-trimethylammoniumchlorid-hydrazid] (251 mg, 1,5 mMol) in  
 10 CH<sub>3</sub>OH (10 ml), die Essigsäure (0,25 ml) enthält. Nach 30-minütigem Rühren bei 5°C wird die Mischung zur Entfernung des CH<sub>3</sub>OH eingeeengt und anschließend mit Ethylacetat (20 ml) versetzt. Die Ethylacetatlösung wird nacheinander mit H<sub>2</sub>O (2 x 5 ml), gesättigtem wäßrigem  
 15 NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) und Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Verdampfen des Lösungsmittels liefert 145 mg (97%) der Titelverbindung XVIII (Z-Isomeres) als gelbes Pulver. Schmelzpunkt: >100°C (Zersetzung).

20 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3400, 1770, 1720.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (ε) 252 (3700), 258 (3800), 260 (4000),  
 274 (4000), 285 (4000).

25

Herstellungsbeispiel 9

Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-chloro-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (VIII-1)

30

Eine Mischung von 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoessigsäure (III-1) (10,1 g, 50 mMol) und PCl<sub>5</sub> (10,4 g, 50 mMol) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml)  
 35 rührt man 2 h bei -7 bis -15°C. Die klare Lösung gießt

- 1 in n-Hexan (500 ml), wobei sich ein Niederschlag bildet.  
Die organische Schicht wird abdekantiert und der verbleibende Feststoff mit n-Hexan (100 ml) verrieben. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet,  
5 wobei man 12,5 g (99%) des Säurechlorids erhält.  
Schmelzpunkt: 80°C (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$  1770.

- 10 Das Säurechlorid (25 mg, 0,1 mMol) gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von XVIII (Z-Isomeres) aus Herstellungsbeispiel 8 (44 mg, 0,1 mMol) in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml). Nach 30 min wird die Mischung unter vermindertem Druck eingeeengt und mit Ethylacetat (20 ml)  
15 und gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml) verdünnt. Die organische Schicht wird mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml), Kochsalzlösung (5 ml), 10%iger HCl (5 ml) und Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Man trocknet das Lösungsmittel bei  $\text{MgSO}_4$  und engt anschließend zur Trockene  
20 ein, wobei man das Produkt in Form eines gelben Schaums erhält. Der Schaum wird durch Säulenchromatographie an Silikagel (Wako-Gel C-200, 1 g, enthaltend 0,1 ml 1/1,5 M Phosphatpuffer pH 6,4) und Eluierung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{OH}$  (100:1) gereinigt. Man erhält 31 mg (50%) der Titelver-  
25 bindung VIII-1 (Z-Isomeres) als gelbes Pulver.  
Schmelzpunkt: >150°C (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3400, 1775, 1720, 1675, 1630.

30 UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ ) 240 (17000), 280 (10 000).

35 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$  3,6 (2H, m, 2-H); 3,92 (3H, s, O- $\text{CH}_3$ );  
4,0 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 5,27 (2H, m, 6-H und 3- $\text{CH}=\text{CH}$ ); 5,83 (1H, d-d, J=4,5 und 10, 7H); 6,25 (1H, d, J=11, 3- $\text{CH}$ ); 6,83 (1H, s,  $\text{CHPh}_2$ ); 7,33 (1OH, m, Ph-H); 8,0 (2H, br-s,  $\text{NH}_2$ ); 9,57 (1H, d, J=10, 7-NH).

1 Herstellungsbeispiel 10

Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cephem-  
5 4-carboxylat (IX-1)

Eine Lösung von VIII-1 aus Herstellungsbeispiel 5  
(Z/E = 2/1, 480 mg, 0,77 mMol) in trockenem Aceton (10 ml),  
das NaJ (346 mg, 2,3 mMol) enthält, wird 30 min bei Um-  
10 gebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung ver-  
dampft man unter vermindertem Druck. Das erhaltene Öl  
wird zwischen Ethylacetat (50 ml) und Wasser (10 ml) ver-  
teilt. Die obere Schicht wird nacheinander mit 10%iger  
Gew./Vol. wäßriger Natriumthiosulfatlösung (10 ml) und  
15 Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrock-  
net. Verdampfen des Lösungsmittels liefert 540 mg (98%)  
der Titelverbindung IX-1 (Z/E = 1/1) als rötlichen,  
amorphen Feststoff. Schmelzpunkt: >120°C (Zersetzung).

20 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3300, 1780, 1720, 1680, 1620.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (ε) 240 (21000), 290 (12000).

25 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO}+\text{D}_2\text{O}}$  3,67 (2H, m, 2-H); 5,29 (1H, d, J=4,5,  
6-H); 5,95 (1H, d, J=4,5, 7-H);  
6,27 (1/2H, d, J=11, 3-CH cis);  
6,72 (1/2H, d, J=16, 3-CH trans);  
6,87 und 6,96 (jeweils 1/2H, s,  
30 CHPh<sub>2</sub>); 7,4 (10H, m, Ph-H).

1 Herstellungsbeispiel 115 Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1)

10 Eine Mischung von VIII-1 (Z-Isomeres) aus Herstellungsbeispiel 9 (5,6 g, 9 mMol) und NaJ (4 g, 27 mMol) in trockenem Aceton (100 ml) rührt man 1,5 h bei Raumtemperatur. Die Mischung wird verdampft und das erhaltene Öl wird mit Ethylacetat (90 ml) verdünnt. Die Ethylacetatschicht wird mit 10%iger Gew./Vol. wäßriger Natriumthiosulfatlösung (10 ml) und H<sub>2</sub>O (10 ml) gewaschen. Entfernen des getrockneten (MgSO<sub>4</sub>) Lösungsmittels liefert ein gelbes Öl, das durch Verreiben mit Iso-  
 15 propylether fest wird. Abfiltrieren des Feststoffs liefert 4,3 g (67%) der Titelverbindung IX-1 als E-Isomeres. Schmelzpunkt: >165°C (Zersetzung).

20 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3400, 1780, 1725, 1680, 1610.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (ε) 240 (18000), 297 (11000).

25 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}}$  3,90 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 5,25 (1H, m, 6-H); 5,95 (1H, m, 7-H); 6,72 (d, J=16, 3-CH trans); 6,96 (1H, s, CH-Ph<sub>2</sub>); 7,4 (10H, m, Ph-H).

30

35

1 Herstellungsbeispiel 12Benzhydryl-7-amino-3-[3-chloro-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat (Z-Isomeres) (XVIII)

5

Verbindung XVIII ist die gemäß den Reaktionsschemata 1b und 1c verwendete Zwischenverbindung.

10 A. Benzhydryl-7-benzylidenamino-3-triphenylphosphonio-methyl-3-cephem-4-carboxylatchlorid (XV)

Zu einer Suspension von Benzhydryl-7-amino-3-chloro-methyl-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid (II Hydrochlorid) (200 g, 0,44 Mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (940 ml) gibt man 15 1 N NaOH (440 ml) bei Raumtemperatur. Die Mischung wird 10 min geschüttelt und die organische Schicht wird abgetrennt. Zu der organischen Schicht gibt man  $\text{MgSO}_4$  (75 g) und Benzaldehyd (51 g, 0,48 Mol) und läßt die Mischung 3 h stehen. Man filtriert die Reaktionsmischung und 20 wäscht die unlöslichen Bestandteile mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml). Man vereinigt das Filtrat und die Waschwässer und gibt dazu Triphenylphosphin (126 g, 0,48 Mol). Man engt die Mischung auf ungefähr 400 ml ein und läßt 4 Tage stehen. Das erhaltene viskose Öl wird mit Ethylacetat (1 l) ver- 25 dünnert und verrieben, wobei man nach dem Abfiltrieren und Trocknen im Vakuum die Titelverbindung XV als blaßgelbes, kristallines Pulver erhält. Ausbeute 322 g (96%). Schmelzpunkt: 185 - 190°C (Zersetzung).

30 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  1780, 1720, 1630.UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$  nm ( $\epsilon$ ) 260 (24100).

35

1 B. Benzhydryl-7-benzylidenamino-3-[(triphenylphosphoran-  
yliden)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat (XVI)

5 Eine Mischung von XV (322 g, 0,42 Mol) und 5 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
(252 ml) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,6 l) wird 15 min bei Raumtempera-  
tur kräftig gerührt. Die organische Schicht wird abge-  
trennt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und auf ungefähr 500 ml  
10 eingeeengt. Das Konzentrat gibt man unter Rühren zu  
Aceton (1 l), wobei man ein schwach-gelbes, kristalli-  
nes Pulver erhält, das abfiltriert wird. Man erhält  
237 g (78%) XVI. Schmelzpunkt: 195 - 198°C (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 1770, 1620.

15 UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$  nm (ε) 254 (23000), 389 (22000).

NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$  2,56 und 3,16 (2H, ABq); 5,00 (1H, d,  
J=4Hz), 5,23 (1H, d, J=4Hz); 5,47 (1H,  
d, J=22Hz); 6,95 (1H, s); 7,2 - 7,8  
20 (3OH, m); 8,55 (1H, s).

25 C. Benzhydryl-7-amino-3-[chloro-1-propen-1-yl]-3-cephem-  
4-carboxylat-hydrochlorid (Z-Isomeres)  
XVIII-Hydrochlorid)

Zu einer unter Rückfluß siedenden Lösung von XVI (214 g,  
0,294 Mol) und N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (40 ml,  
0,15 Mol) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,9 l) tropft man unter  
30 Rühren während 15 min eine 50%ige Lösung von Chlor-  
acetaldehyd (93 g, 0,59 Mol) in CHCl<sub>3</sub>. Nach 30-minütigem  
Stehenlassen engt man die Mischung zur Trockene ein.  
Zum öligen Rückstand gibt man CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 l), Girard-  
Reagens T (99 g, 0,59 Mol) und 10%ige wäßrige HCl  
35 (300 ml). Man rührt die Mischung 1 h bei Raumtemperatur.

1 Die organische Schicht wird mit Wasser (200 ml) und ge-  
 5 sättigter Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub>  
 10 getrocknet, mit Kohle (5 g) behandelt und filtriert. Das  
 Filtrat wird auf -10°C gekühlt und mit 1 N HCl in CH<sub>3</sub>OH  
 (300 ml) behandelt. Die Mischung wird 30 min bei Raum-  
 temperatur gerührt und auf ungefähr 300 ml eingeeengt.  
 Das Konzentrat wird mit Ethylacetat (400 ml) verdünnt  
 und mit einigen Kristallen des XVIII-Hydrochlorids ange-  
 impft. Nach 2 h werden die ausgeschiedenen Kristalle  
 abfiltriert, mit Ethylacetat (200 ml) gewaschen und im  
 Vakuum getrocknet, wobei man 74 g (53%) der Titelver-  
 bindung XVIII in Form des Hydrochlorids erhält.  
 Schmelzpunkt: >185°C (Zersetzung). Blaß-gelbe Nadeln.

15 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 2830, 1780, 1720.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (ε) 286 (8800).

20 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$  3,73 (2H, br, 2-H); 3,97 (2H, m, CH<sub>2</sub>Cl);  
 5,22 (1H, d, J=4,5Hz, 6-H); 5,37 (1H, d,  
 J=4,5Hz, 7-H); 5,77 (1H, m, 3-CH=CH);  
 6,45 (1H, d, J=11Hz, 3-CH); 6,88 (1H,  
 s, CHPh<sub>2</sub>); 7,33 (10H, br, s, Ph-H).

25 Analyse für C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SCl·HCl:

	C	H	N	S	Cl
Ber.:	57,87	4,65	5,87	6,72	14,85
Gef.:	57,62	4,53	5,70	6,64	14,89

30

35

1 Herstellungsbeispiel 13

Benzhydryl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-chlor-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat (Z-Isomeres) (VIII-1)

Zu einer Lösung von XVIII (Z-Isomeres) (20 g, 42 mMol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (420 ml), die N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (34 ml, 125 mMol) enthält, gibt man während 30 min bei -10 bis  $0^\circ\text{C}$  in drei Portionen 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetylchlorid-hydrochlorid (15,2 g, 59 mMol). Die Mischung wird 30 min bei  $0 - 5^\circ\text{C}$  gerührt und unter vermindertem Druck eingengt. Der braune ölige Rückstnd wird in Ethylacetat (420 ml) gelöst und die Lösung wird nacheinander mit gesättigtem wäbrigem  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 15 ml), gesättigtem wäbrigem  $\text{NaCl}$  (15 ml), 10%iger  $\text{HCl}$  (15 ml) und gesättigtem wäbrigem  $\text{NaCl}$  (15 ml) gewaschen und auf ungefähr 50 ml eingengt. Zu dem Konzentrat gibt man n-Heptan (200 ml), wobei man 28,5 g (Reinheit 90%) der Titelverbindung VIII-1 (Z-Isomeres) als farbloses Pulver erhält. Schmelzpunkt:  $>150^\circ\text{C}$  (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3400, 1780, 1720, 1680, 1620.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ ) 240 (20000), 283 (12000).

NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{Aceton-d}_6}$  3,6 (2H, m, 2-H); 3,95 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 4,0 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 5,32 (1H, d, J=4,5Hz, 6-H); 5,62 (1H, m, 3-CH=CH); 6,03 (1H, d, J=4,5Hz, 7-H); 6,32 (1H, d, J=11Hz, 3-CH); 6,87 (1H, s,  $\text{CHPh}_2$ ); 7,33 (10H, br, s, Ph-H).

35

1 Herstellungsbeispiel 14

Benzhydryl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-  
methoxyiminoacetamido]-3-[3-jod-1-propen-1-yl]-3-  
 5 cephem-4-carboxylat (E-Isomeres) (IX-1)

Eine Mischung von VIII-1 (Z-Isomeres) (28,5 g, Rein-  
 heit 90%) und Natriumjodid (19 g) in trockenem Aceton  
 (420 ml) rührt man 10 min bei Raumtemperatur und läßt  
 10 2 h bei 5°C stehen. Die Mischung konzentriert man unter  
 vermindertem Druck. Zu dem Rückstand gibt man Ethyl-  
 acetat (420 ml) und 10%ige Gew./Vol. wäßrige Natrium-  
 thiosulfatlösung (30 ml) und schüttelt die Mischung.  
 Die organische Schicht wird mit Wasser (30 ml) gewa-  
 15 schen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und auf ungefähr 50 ml  
 verdampft. Das Konzentrat verdünnt man mit n-Heptan  
 (200 ml), wobei man 30,6 g (Reinheit 95%) der Titel-  
 verbindung IX-1 (E-Isomeres) als gelbes Pulver erhält.  
 Schmelzpunkt: >120°C (Zersetzung).

20

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3400, 1780, 1725, 1680, 1620.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (ε) 306 (15000).

25 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{Aceton-d}_6}$  3,71 (2H, m, 2-H); 3,97 (3H, s, OCH<sub>3</sub>);  
 4,0 (2H, d, J=8Hz, CH<sub>2</sub>I); 5,26 (1H,  
 d, J=4,5Hz, 6-H); 6,03 (1H, d-d,  
 J=4,5 und 8Hz, wird zum Duplett  
 J=4,5Hz durch Zugabe von D<sub>2</sub>O, 7-H);  
 30 6,32 (1H, d-t, J=15 und 8Hz, 3-CH=CH);  
 6,79 (1H, d, J=15Hz, 3-CH); 6,98 (1H,  
 s, CHPh<sub>2</sub>); 7,35 (10H, m, Ph-H); 7,63  
 (2H, br, s, verschwindet durch Zugabe  
 von D<sub>2</sub>O, NH<sub>2</sub>); 8,52 (1H, d, J=8Hz,  
 35 verschwindet durch Zugabe von D<sub>2</sub>O,  
 7-NH).

1 Herstellungsbeispiel 15

Benzhydryl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-  
methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-carbamoyl-1-pyridinio)-  
5 1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat-jodid  
(E-Isomeres) (XII-1H)

Zu einer Suspension von IX-1 (E-Isomeres) (30,5 g) und Isonikotinamid (26 g, 212 mMol) in CH<sub>3</sub>CN (120 ml) gibt man CH<sub>3</sub>OH (100 ml), bis die Mischung klar wird. Die Mischung wird 2 h unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck auf ungefähr 100 ml eingeengt. Den halbfesten Rückstand verreibt man mit Isopropylether (200 ml).  
15 Das Lösungsmittel wird abdekantiert und das zurückbleibende gelbe Pulver wird mit einer Mischung aus Isopropylether und CH<sub>3</sub>OH (3/1, 120 ml) gewaschen. Das Pulver wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wobei man 36 g (Reinheit 75%, geschätzt mittels HPLC) der  
20 Titelverbindung XII-1H (E-Isomeres) als schwach-gelbes Pulver erhält. Schmelzpunkt: >150°C (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3300, 1780, 1720, 1680, 1620.

25 UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  -m (E<sub>1</sub><sup>1%</sup> cm) 282 (170).

NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$  3,72 (2H, m, 2-H); 3,90 (3H, s, OCH<sub>3</sub>);  
5,25 (3H, m, 6-H und CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 5,9 (1H, d-d, J=4,5 und 8Hz, wird zum Duplett  
30 J=4,5Hz durch Zugabe von D<sub>2</sub>O, 7-H); 6,35 (1H, m, 3-CH=CH); 6,89 (1H, s, CHPh<sub>2</sub>);  
6,9 (1H, d, J=16Hz, 3-CH); 7,35 (10H, m, Ph-H); 8,06 (2H, br, s, verschwindet durch Zugabe von D<sub>2</sub>O, NH<sub>2</sub>); 8,21 (2H, br, s, verschwindet durch Zugabe von D<sub>2</sub>O,  
35 NH<sub>2</sub>); 8,36 und 9,07 (jeweils 2H, d, J=6Hz, Py-H); 9,57 (1H, d, J=8Hz, verschwindet durch Zugabe von D<sub>2</sub>O, 7-NH).

1 Herstellungsbeispiel 16Benzhydryl-7-benzylidenamino-3-[3-chloro-1-propen-1-yl]-  
3-cephem-4-carboxylat (XVII) (Z-Isomeres)

5

Zu einer eisgekühlten Mischung der kristallinen 7-Amino-  
cephem-Zwischenverbindung XVIII (Z-Isomeres) (13,4 g, .  
28 mMol) und Benzaldehyd (3,3 g, 31 mMol) in Ethyl-  
acetat (150 ml) tropft man während 20 min 0,5 N Natrium-  
10 hydroxid (56 ml, 28 mMol), wobei man die Temperatur  
der Reaktionsmischung unterhalb von 10°C hält. Die Mi-  
schung wird unter Köhlen weitere 15 min gerührt und die  
organische Schicht wird abgetrennt, mit gesättigtem  
wäßrigem Natriumbicarbonat (100 ml x 2) gewaschen und  
15 über Magnesiumsulfat getrocknet. Zu der getrockneten  
Lösung gibt man eine geringe Menge Kohle und filtriert  
die Mischung. Das Filtrat wird zur Trockene eingeeengt.  
Der ölige Rückstand wird in Tetrachlorkohlenstoff  
(50 ml) gelöst und erneut eingeeengt. Dieses Verfahren  
20 wird dreimal wiederholt, wobei man die Mischung mittels  
Umkehrphasen-TLC verfolgt, um sicher zu sein, daß das  
7-Aminocephalosporin-Ausgangsmaterial vollständig in  
die Schiff'sche Base überführt wird. Entfernen des  
Lösungsmittels im Vakuum liefert 16,45 g der Titelver-  
25 bindung XVII (Z-Isomeres) als blaß-gelbes Pulver (ge-  
schätzte Reinheit 85%; Schmelzpunkt: 74°C (Zersetzung)).  
Dieses Pulver wird in der nächsten Stufe ohne weitere  
Reinigung eingesetzt.

30

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  1780, 1725, 1635.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$  nm ( $E^{1\%}_{1\text{cm}}$ ) 257 (400).

NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$  6,18 (1H, d, J=11Hz).

35

1 Herstellungsbeispiel 175 Benzhydryl-7-Benzylidenamino-3-[3-(4-carbamoyl-1-pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat-jodid (XXI-H) (E-Isomeres)

Zu einer gekühlten Mischung von 3-Chlorpropenylcephem XVII (Z-Isomeres) (16,4 g) in Aceton (5 ml) tropft man während 10 min unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von Natriumjodid (6,3 g, 42 mMol) in Aceton (30 ml). Die Mischung rührt man bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird auf der Grundlage des UV-Absorptionsverhältnisses  $[E_{1\text{ cm}}^{1\%}(255\text{ nm})/E_{1\text{ cm}}^{1\%}(320\text{ nm})]$  verfolgt. Wenn das Verhältnis einen Wert unterhalb von 1,30 erreicht (nach 15 45 min), verdünnt man die Mischung mit Tetrachlorkohlenstoff (400 ml) und läßt bei Raumtemperatur stehen. Wenn das Verhältnis kleiner als 1,10 wird (nach 3 h), engt man die Mischung auf die Hälfte des Volumens ein. Das Filtrat behandelt man mit einer geringen Menge Kohle und Diatomeenerde und filtriert. Den Filterkuchen wäscht man mit einer 1:1-Mischung (100 ml) aus Methylenchlorid und Tetrachlorkohlenstoff. Man vereinigt das Filtrat und die Waschwässer und gibt dazu eine Lösung von Isonikotinamid (3,5 g, 28,7 mMol) in Dimethylformamid (20 ml). 25 Die Mischung wird unter vermindertem Druck konzentriert. Das Konzentrat läßt man 1,5 h bei Raumtemperatur stehen und wäscht es mit Isopropylether (100 ml x 3). Der braune halb feste Rückstand wird in Methylenchlorid (50 ml) gelöst. Zu der Lösung tropft man unter Rühren Ethylacetat 30 (1,5 l). Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und mit Ethylacetat (200 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen über Phosphorpentoxid im Vakuum erhält man 17 g der Titelverbindung XXI-H (E-Isomeres). Gelbes amorphes Pulver. Schmelzpunkt: 150 - 155°C (Zersetzung). Geschätzte Reinheit mittels NMR 80%. 35

1 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  1775, 1725, 1690, 1635.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$  nm ( $E_1^{1\%}$  cm) 258 (335),  
298 (255).

5

NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$  3,4 - 3,8 (2H, br.); 5,35 (2H, br.);  
5,41 (1H, d, J=4Hz); 5,73 (1H, d,  
J=4Hz); 6,93 (1H, s); 6,97 (1H, d,  
J=16Hz); 7,3 - 7,5 (15H, br. s);  
10 8,40 (2H, d, J=6,5Hz); 9,15 (2H, d,  
J=6,5Hz).

Herstellungsbeispiel 18

15 7-Amino-3-[3-(4-carbamoyl-1-pyridinio)-1-propen-1-yl]-  
3-cephem-4-carboxylat (XXII-H) (E-Isomeres)

Zu einer Suspension des quaternisierten Cephems XXI-H  
(17 g) in 85%iger Ameisensäure (25 ml) tropft man kon-  
zentrierte Salzsäure (5 ml). Die Mischung wird 1,5 h  
20 bei Raumtemperatur gerührt und mit einer geringen Menge  
Kohle behandelt. Man filtriert und wäscht mit 85%iger  
Ameisensäure (5 ml). Das Filtrat und die Waschwässer  
werden vereinigt und unter Rühren in Aceton (1 l) ge-  
25 gossen. Abfiltrieren des gebildeten Niederschlags  
liefert 9,52 g des gelben Rohprodukts. Zu einer Suspen-  
sion des Rohprodukts (9,5 g) in Wasser (50 ml) gibt man  
eine geringe Menge Kohle und filtriert. Das Filtrat  
tropft man unter Rühren zu Isopropylalkohol (700 ml).  
30 Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit  
einer geringen Menge Methanol (30 ml) gewaschen und  
getrocknet, wobei man 7,58 g der Titelverbindung XXII-H  
(E-Isomeres) als Hydrochlorid erhält. Schwach-gelbes  
Pulver. Geschätzte Reinheit mittels UV 85%.  
35 Schmelzpunkt: 173 - 188°C (Zersetzung).

- 1 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  1795, 1680, 1620, 1575, 1540.
- UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}} \text{ nm } (E_{1\text{ cm}}^{1\%})$  294 (457).
- 5 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}}$  3,82 (2H, s); 5,17 (1H, d, J=5Hz);  
 5,33 (2H, d, J=7Hz); 5,43 (1H, d, J=5Hz); 6,37 (1H, d-t, J=16 und 7Hz);  
 7,23 (1H, d, J=16Hz); 8,34 (2H, d, J=7Hz); 9,00 (2H, d, J=7Hz).

10

Herstellungsbeispiel 19

15 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetylchlorid-hydrochlorid (III-1 als Säurechlorid-hydrochlorid)

A. 2-Cyano-2-methoxyiminoacetamid

Zu einer Mischung von  $\alpha$ -Cyanoacetamid (252 g, 3 Mol) und Natriumanitrit (414 g, 6 Mol) in Wasser (600 ml) gibt man unter Rühren bei 5 - 10°C während 1,5 h Essigsäure (371 ml, 10 Mol). Man rührt die Mischung weitere 1,5 h und stellt den pH mit 6 N NaOH auf 8,5 ein. Zu der Mischung gibt man bei 15 - 20°C Dimethylsulfat (568 ml, 6 Mol) und rührt die Mischung 1,5 h bei 45°C. Den pH der Reaktionsmischung stellt man mit 6 N NaOH auf 8,5 ein und läßt bei 5°C über Nacht stehen, wobei sich ein Niederschlag abscheidet, der abfiltriert, mit kaltem Wasser und an der Luft getrocknet wird. Man erhält 292 g (77%) der Titelverbindung als braune Nadeln. Schmelzpunkt: 170 - 172°C.

30

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3400, 3180, 1720(sh), 1715, 1690, 1615, 1570.

35

1 UV:  $\lambda_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{max}}$  nm ( $\epsilon$ ) 238,5 (8290),  
268 (sh, 3870).

5 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$  4,20 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 7,85 (2H, br, NH<sub>2</sub>).

Analyse für C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>:

	C	H	N
Ber.:	37,80	3,97	33,06
Gef.:	37,43	3,75	32,51

10 B. 2-Methoxyiminopropandinitril

Eine Mischung von 2-Cyano-2-methoxyiminoacetamid (88,9 g,  
15 0,7 Mol), Natriumchlorid (70 g) und Phosphoroxychlorid  
(97 ml, 1,05 Mol) in trockenem 1,2-Dichlorethan (350 ml)  
erhitzt man unter Rühren 16 h unter Rückfluß. Unlösliche  
Bestandteile filtriert man durch ein Dicalit-Bett ab  
und wäscht mit Dichlorethan. Das Filtrat und die Wasch-  
20 wässer werden vereinigt und unter Rühren in Eiswasser  
(1,5 l) gegossen, um überschüssiges Phosphoroxychlorid  
zu zersetzen. Die organische Phase wird mit 10%igem  
NaHCO<sub>3</sub> (500 ml), Wasser (500 ml x 3) und gesättigter  
NaCl-Lösung (500 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet.  
25 Das Filtrat wird unter vermindertem Druck destilliert,  
wobei man 61,5 g (81%) der Titelverbindung erhält.  
Sdp. 62°C/24 mm Hg (Lit., Sdp. 47 - 48°C/12 mm Hg).

30 IR:  $\nu_{\text{max}}$  Flüssiger Film cm<sup>-1</sup> 3020, 2960, 2245, 2020,  
1530, 1455, 1080.

NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$  4,35 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

1 C. 2-Cyano-2-methoxyiminoacetamidiniumacetat

Zu einer Lösung von Ammoniumchlorid (28,4 g, 0,53 Mol) in 28%igem wäßrigem Ammoniak (355 ml) und Ethanol (180 ml) tropft man unter Rühren bei -15 bis -10°C während 30 min eine Lösung von 2-Methoxyiminopropan-dinitril (58,0 g, 0,53 Mol) in Ethanol (120 ml). Man rührt die Mischung über Nacht bei -10°C und anschließend einen Tag bei Umgebungstemperatur (20 - 25°C). Man verteilt die Reaktionsmischung zwischen Wasser (350 ml) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (350 ml), sättigt die wäßrige Phase mit Natriumchlorid und extrahiert erneut mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml). Die organischen Extrakte werden vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum verdampft. Eine Lösung des Rückstandes in Ethylacetat (1,6 l) wird mit Essigsäure auf pH 3-4 eingestellt, um die Titelverbindung in kristalliner Form auszufällen. Die Kristalle werden abfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen. Ausbeute 67,6 g (69%). Schmelzpunkt: 152 - 154°C (Zersetzung). [Lit. Schmelzpunkt: 150 - 155°C (Zersetzung)].

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3160, 2900, 2360, 2235, 2000, 1665, 1555, 1495, 1415.

25 UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (ε) 243 (8500), 265 (sh, 5380), 305 (sh, 1400).

30 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$  1,88 (3H, s, CH<sub>3</sub>COOH); 4,15 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 7,60 (4H, br.).

Analyse für C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O·CH<sub>3</sub>COOH:

	C	H	N
Ber.:	38,71	5,41	30,09
35 Gef.:	38,71	5,59	29,51

1 D. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetonitril

Zu einer Suspension von 2-Cyano-2-methoxyiminoacet-  
 5 amidiniumacetat (125 g, 0,672 Mol) in CH<sub>3</sub>OH (1,25 l)  
 tropft man bei -10°C Triethylamin (234 ml, 1,68 Mol)  
 und anschließend Br<sub>2</sub> (41,6 ml, 0,806 Mol) während 20 min.  
 bei -15 bis -10°C. Man rührt die Mischung 20 min. Zu  
 der Mischung tropft man während 1 h bei -15 bis -10°C  
 10 eine Lösung von KSCN (78,3 g, 0,806 Mol) in CH<sub>3</sub>OH  
 (550 ml). Nach 1-stündigem Rühren bei 0 - 5°C wird  
 die Mischung in Eiswasser (12 l) zur Bildung eines  
 kristallinen Niederschlages gegossen. Der Niederschlag  
 wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft  
 15 getrocknet, wobei man 120 g (98%) der Titelverbindung  
 erhält. Schmelzpunkt: 263 - 265°C (Zersetzung). Der  
 Schmelzpunkt der so hergestellten Verbindung ist unge-  
 fähr 60°C höher als der in der Literatur\* [Schmelzpunkt:  
 210 - 215°C (Zersetzung)] angegebene Schmelzpunkt. Die  
 20 Elementaranalyse und die Spektraldaten stimmen jedoch  
 mit der Struktur überein.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3435, 3260, 3120, 2960, 2245, 2020,  
 1630, 1545, 1455, 1415.

25

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ ) 248 (13300),  
 310 (3470).

NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$  4,21 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 8,30 (2H, br. NH<sub>2</sub>).

30

Analyse für C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>OS:

	C	H	N	S
Ber.:	32,78	2,75	38,23	17,50
Gef.:	32,76	2,51	38,02	17,50

35

1 E. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
essigsäure (III-1)

5 Eine Mischung von 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-  
 methoxyiminoacetonitril (18,3 g, 0,1 Mol) in 4 N NaOH  
 (250 ml) erhitzt man unter Rühren 3 h auf 50 - 55°C.  
 Die Reaktionsmischung wird mit H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> auf pH 1 einge-  
 stellt und mit Ethylacetat (100 ml) gewaschen, mit  
 NaCl gesättigt und dreimal mit einer Mischung aus Ethyl-  
 10 acetat und Tetrahydrofuran (3:1, 2 x 300 ml und  
 1 x 200 ml) extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt,  
 über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck ein-  
 geengt. Der Rückstand wird mit Isopropylether verrieben,  
 wobei man blaßgelbe Kristalle der Titelverbindung er-  
 15 hält. Ausbeute 16,8 g (83%). Schmelzpunkt: 184 - 185°C  
 (Zersetzung). [Lit.\* Schmelzpunkt: 180 - 182°C (Zer-  
 setzung)].

20 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3460, 3260, 3140, 1725, 1620, 1605,  
 1545.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  nm ( $\epsilon$ ) 234 (13200),  
 288 (sh, 3620).

25 F. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-  
acetylchlorid-hydrochlorid

Zu einer Suspension von 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-  
 2-methoxyiminoessigsäure (III-1) (40,4 g, 0,2 Mol) in  
 30 trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) gibt man auf einmal bei -50°C  
 PCl<sub>5</sub> (41,6 g, 0,2 Mol). Man rührt die Mischung 4 h bei  
 -20 bis -5°C und gießt sie in eine Mischung aus n-Heptan  
 und Isopropylether (2:1, 2 l). Der gelbe Niederschlag  
 wird abfiltriert, mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch  
 35 gewaschen und mit KOH unter vermindertem Druck getrocknet.

1 Man erhält 46,0 g (90%) des Säurechlorids.

IR:  $\nu_{\text{max}}$  Nujol  $\text{cm}^{-1}$  1775.

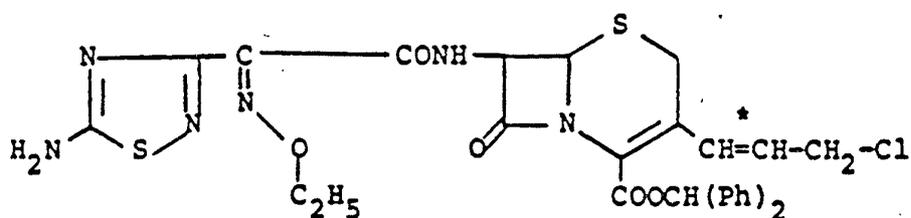
5

\*Japan Kokai 57-158769, veröffentlicht am 30.Sept.1982,  
Fujisawa (brit.Anm. 6.3.81).

10

Herstellungsbeispiel 20

15



VIII-2 \*Z

20

Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-ethoxyiminoacetamido]-3-[3-chloro-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (VIII-2, Z-Isomeres)

25

Zu einer Mischung von N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (2,3 ml, 9 mMol) und kristallinem Diphenylmethyl-7-amino-3-[3-chloro-1-(Z)-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid (XVIII) (1,338 g, 2,8 mMol) (aus Herstellungsbeispiel 12) in Methylenchlorid (10 ml) gibt man unter Rühren bei  $-10^{\circ}\text{C}$  portionsweise 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-ethoxyiminoacetylchlorid-hydrochlorid (800 mg, 2,95 mMol). Man läßt die Mischung 2 h bei  $0^{\circ}\text{C}$  stehen. Die Mischung wird mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck eingeeengt. Verreiben des Rückstandes

35

1 mit Isopropylether liefert die Titelverbindung VIII-2 als amorphes Pulver. Ausbeute 1,70 g (95%). Schmelzpunkt:  $>150^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung).

5 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3300, 1780, 1720, 1690, 1380, 1220.

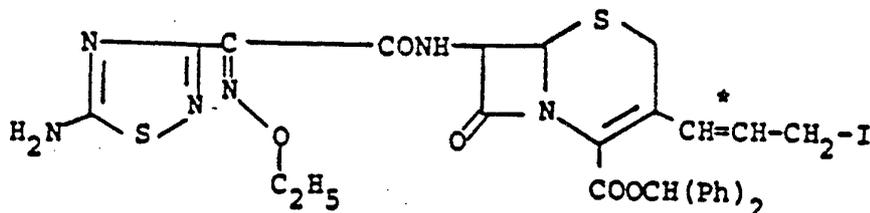
UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{(C}_2\text{H}_5\text{OH)}} \text{ nm } (\epsilon)$  285 (11000).

10 NMR:  $\delta^{\text{(DMSO-d}_6\text{)}} \text{ ppm}$  1,26 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4,25 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5,90 (1H, d-d,  $J=4$  und  $8\text{Hz}$ , 7-H); 6,26 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH); 6,85 (1H, s,  $\text{CHPh}_2$ ); 9,53 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , 7-NH).

15

#### Herstellungsbeispiel 21

20



25

IX-2 \*A Mischung von E- und Z-Isomeren

Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-ethoxyiminoacetamido]-3-[3-jod-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (IX-2)

30

Eine Mischung von VIII-2 (1,90 g, 3 mMol) (aus Herstellungsbeispiel 20) und Natriumjodid (1,4 g, 9 mMol) in Aceton (20 ml) rührt man 10 min bei Raumtemperatur und läßt dann 3 h bei  $5^{\circ}\text{C}$  stehen. Die Mischung wird unter vermindertem Druck verdampft, mit Ethylacetat (100 ml)

35

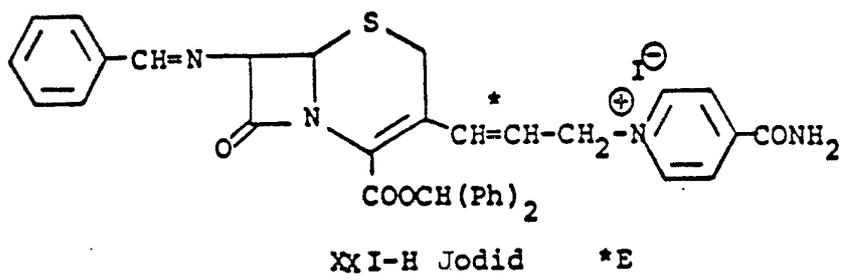
1 verdünnt, mit 10%igem Natriumthiosulfat und Wasser ge-  
 waschen und unter vermindertem Druck verdampft. Ver-  
 reiben des Rückstandes mit Isopropylether liefert  
 1,82 g (84%) der Titelverbindung IX-2 als schwach-  
 5 braunes, amorphes Pulver.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3290, 1770, 1720, 1670, 1530,  
 1370, 1220.

10 UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{(C}_2\text{H}_5\text{OH)}}$   $\text{nm}$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ) 304 (199).

Herstellungsbeispiel 22

15



20

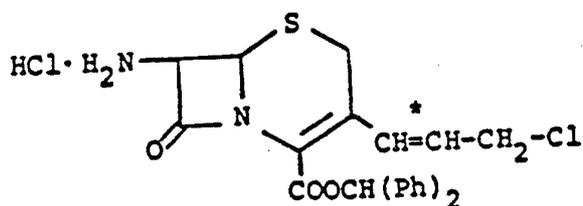
Diphenylmethyl-7-benzylidenamino-3-[(E)-3-(4-carbamoyl-  
 25 pyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat  
 (XXI-H Jodid) (E-Isomeres)

Zu einer gekühlten Lösung des 3-Chloropropenylcephems  
 (XVII, Z-Isomeres, 42,8 g, 90 mMol) (aus Herstellungs-  
 30 beispiel 16) in trockenem DMF (80 ml) gibt man auf ein-  
 mal KJ (20 g, 120 mMol). Man rührt die Mischung bei  
 Raumtemperatur. Die Reaktion wird mittels des UV-Ab-  
 sorptionsverhältnisses [ $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (255 nm)/ $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (320 nm)]  
 verfolgt. Wenn das Verhältnis kleiner als 1,10 wird  
 35 (nach 45 min), wird die Mischung mit 800 ml Methylen-

1 chlorid verdünnt, zweimal mit Aktivkohle (4 g) behandelt  
 und filtriert. Den Filterkuchen wäscht man mit 100 ml  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Man vereinigt das Filtrat und die Waschwässer  
 und gibt Isonikotinamid (14,64 g) zu und engt die Mi-  
 5 schung unter vermindertem Druck ein. Man bewahrt das  
 Konzentrat 1,5 h bei Raumtemperatur auf und wäscht mit  
 einer Mischung aus Toluol und n-Heptan (1:1, 600 ml).  
 Der braune halb feste Rückstand wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml)  
 gelöst. Zu der Lösung tropft man unter heftigem Rühren  
 10 Ethylacetat (3 l). Nach dem Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im  
 Vakuum erhält man 57,37 g (88%) der quaternisierten  
 Titelverbindung XXI-H als Jodid. Gelbes amorphes Pulver.  
 Schmelzpunkt: 150 - 155°C (Zersetzung). Dieses Produkt  
 ist identisch mit dem durch Jodierung mit NaJ erhalte-  
 15 nen Produkts (Herstellungsbeispiel 17).

#### Herstellungsbeispiel 23

20



25

XVIII \*2

#### Diphenylmethyl-7-amino-3-(3-chloro-1-propenyl)-3-cephem- 4-carboxylat-hydrochlorid (Z-Isomeres)

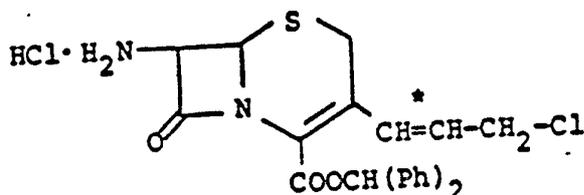
30 (XVIII, Hydrochlorid)

Eine 25%ige Lösung von Chloracetaldehyd (69 g, 0,22 mMol)  
 in CHCl<sub>3</sub> gibt man bei -10°C in einer Portion zu einer Lö-  
 sung von XVI (80 g, 0,11 Mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,1 l), die N,O-  
 35 Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (16,2 ml, 0,06 Mol) enthält.

1 Man läßt die Mischung über Nacht bei 5°C stehen. Die Mischung wird auf ca. 0,3 l eingengt, mit einem Lösungsmittelgemisch aus Ethylacetat und Isopropylether (1/2; 0,6 l) verdünnt, mit Silikagel (Wako-Gel C-100, 60 g) 5 behandelt und über ein Dicalit-Bett filtriert. Der Filterkuchen wird mit dem gleichen Lösungsmittelsystem (0,2 l) gewaschen. Die vereinigten Filtrate und Waschwässer werden auf ca. 0,2 l eingengt, mit Garard-Reagens T (60 g, 0,26 Mol) und 4N HCl (220 ml) behandelt und mit einigen Kristallen von XVIII-Hydrochlorid 10 angeimpft. Nach 3-stündigem Rühren filtriert man die ausgeschiedenen Kristalle ab, wäscht sie mit Wasser (0,5 l) und Ethylacetat (0,5 l) und trocknet im Vakuum, wobei man 37 g (70%) der Titelverbindung XVIII-Hydrochlorid 15 erhält. Schmelzpunkt: >185°C (Zersetzung). Blaßgelbe Nadeln. Dieses Produkt ist identisch mit dem gemäß Herstellungsbeispiel 12 erhaltenen Produkt.

20 Herstellungsbeispiel 24

25



XVIII \*Z

30 Diphenylmethyl-7-amino-3-(3-chloro-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid (Z-Isomeres) (XVIII, Hydrochlorid)

35 Zu einer Lösung von Chloracetaldehyd (25%ige Lösung in CHCl<sub>3</sub>, 628 mg, 2 mMol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) gibt man bei

1 5°C nacheinander N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid  
 (0,135 ml, 0,5 mMol) und XVI (728 mg, 1 mMol). Man läßt  
 die Mischung über Nacht bei 5°C stehen. Die Mischung  
 wird verdampft und mit einer Mischung aus Ethylacetat  
 5 und Isopropylether (1/2, 10 ml) verdünnt. Man filtriert  
 die unlöslichen Bestandteile ab und engt das Filtrat  
 auf ca. 5 ml ein. Das Konzentrat wird mit 4N HCl (2 ml)  
 behandelt, mit XVIII-Hydrochlorid angeimpft und 1 h bei  
 Raumtemperatur gerührt. Die Kristalle werden ab-  
 10 filtriert, mit Ethylacetat (10 ml) und Wasser (10 ml)  
 gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei man 384 mg  
 (80%) der Titelverbindung XVIII-Hydrochlorid erhält.  
 Schmelzpunkt: >185°C (Zersetzung). Blaß-gelbe Nadeln.  
 Dieses Produkt ist identisch mit dem gemäß Herstellungs-  
 15 beispiel 12 erhaltenen Produkts.

#### Herstellungsbeispiel 25

20 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yl-  
 oxyimino)-acetylchlorid-hydrochlorid (III-3 als Säure-  
 chlorid-hydrochlorid

25 A. Methyl-2-(5-t-butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-  
 3-yl)-2-(propen-3-yloxyimino)-acetat

Eine Mischung von 685 mg (3,37 mMol) N-(Propen-3-yloxy)-  
 phthalimid (hergestellt gemäß dem Verfahren von  
 E. Grochosaki & J. Jurczak, Synthesis 1976, 682) und  
 30 175 mg (3,35 mMol) Hydrazinhydrat in 5 ml C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH rührt  
 man 1 h bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausge-  
 schiedenen Niederschlag ab und vereinigt das Filtrat  
 und die Waschwässer. Zu der Lösung gibt man 967 mg  
 (3,37 mMol) Methyl-2-(5-t-butoxycarbonylamino-1,2,4-  
 35 thiadiazol-3-yl)-2-oxoacetat. Man läßt die Mischung 1 h

1 bei Raumtemperatur stehen und engt an einem Rotations-  
 verdampfer ein. Den Rückstand reinigt man durch Chro-  
 matographie an Silikagel. Die Säule wird mit n-Hexan/  
 Ethylacetat (4:1) eluiert und die das Hauptprodukt ent-  
 5 haltenden Fraktionen werden vereinigt und unter ver-  
 mindertem Druck eingeengt. Ausbeute 514 mg (46%).  
 Schmelzpunkt: 83 - 86°C.

10 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3100, 1745, 1710, 1610.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{(C}_2\text{H}_5\text{OH)}}$  nm ( $\epsilon$ ) 223 (9700),  
 242 (10000).

15 NMR:  $\delta^{\text{(CDCl}_3)}$  ppm 1,55 (9H, s, BOC-H); 4,40 (2H, d,  
 J=5Hz, O-CH<sub>2</sub>); 5,21 (2H, m, CH<sub>2</sub>=CH);  
 5,90 (1H, m, -CH=CH<sub>2</sub>); 9,50 (1H, br.s,  
 NH).

20 B. 2-(5-t-Butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-  
2-(propen-3-yloxyimino)-essigsäure

Eine Lösung von 770 mg (2,3 mMol) Methyl-2-(5-t-butoxy-  
 carbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yl-  
 oxyimino)-acetat und 3,5 ml einer 2N NaOH-Lösung  
 25 (7,0 mMol) in 15 ml CH<sub>3</sub>OH erhitzt man 30 min unter  
 Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum einge-  
 engt und mit 10 ml Ethylacetat-H<sub>2</sub>O (1:1) verdünnt. Die  
 wäßrige Schicht wird abgetrennt, mit 6N HCl auf pH 2  
 angesäuert und mit Ethylacetat (2 x 10 ml) extrahiert.  
 30 Die Ethylacetatlösung wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und  
 am Rotationsverdampfer eingeengt, wobei man 596 mg (81%)  
 der Titelverbindung erhält. Schmelzpunkt: 134 - 135°C  
 (Lit.<sup>1</sup>: Schmelzpunkt: 135 - 136°C).

35 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{(Nujol)}}$   $\text{cm}^{-1}$  3150, 1745, 1710, 1550.

1 C. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yl-  
oxyimino)-essigsäure (III-3)<sup>1)</sup>

5 Eine Lösung von 570 mg (1,74 mMol) 2-(5-t-Butoxy-  
carbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yloxy-  
imino)essigsäure in 6 ml Trifluoressigsäure läßt man  
1 h bei Umgebungstemperatur stehen. Verdampfen der Mi-  
schung und anschließendes Verreiben mit 30 ml Isopropyl-  
ether liefert 376 mg (95%) der Titelverbindung.  
10 Schmelzpunkt: 109°C (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  3180, 1710, 1545, 1460.

15 UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) nm ( $\epsilon$ ) 245 (13500).

NMR:  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 4,77 (2H, d, J=5Hz, O-CH<sub>2</sub>);  
5,20 (2H, m, CH=CH); 6,0 (1H, m,  
CH=CH<sub>2</sub>).

20

1) Japan Kokai 57-112396 (13.7.82, Fujisawa)  
Brit.Anm. 7935538 (12.10.79).

25 D. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yl-  
oxyimino)-acetylchlorid-hydrochlorid

Eine Lösung von 350 mg (1,54 mMol) III-3 und 410 mg  
(1,97 mMol) Phosphorpentachlorid in Dichlormethan (5 ml)  
rührt man 1 h bei 25°C. Man gießt die Reaktionsmischung  
30 in 60 ml n-Hexan und filtriert den Niederschlag ab.  
Ausbeute 323 mg.

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  1765.

35

1 Herstellungsbeispiel 265 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyimino-  
acetylchlorid-hydrochlorid (III-4 als Säurechlorid-  
hydrochloridA. Methyl-2-(5-t-butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-  
3-yl)-2-propargyloxyiminoacetat

10 Eine Suspension von 870 mg (4,32 mMol) N-Propargyloxy-  
phthalimid<sup>1)</sup> und 200 mg (4,0 mMol) Hydrazinhydrat in 5 ml  
Ethanol rührt man 1 h bei 25°C und filtriert. Man ver-  
einigt das Filtrat und die Waschwässer und gibt dazu  
1,0 g (3,86 mMol) Methyl-2-(5-t-butoxycarbonylamino-  
15 1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-oxoacetat<sup>2)</sup>. Man läßt die Lö-  
sung 1 h stehen und engt unter vermindertem Druck ein.  
Reinigung mittels Silikagel-Chromatographie und an-  
schließendes Verdampfen liefert 319 mg (27%) der Titel-  
verbindung. Schmelzpunkt: 72 - 75°C.

20

IR:  $\nu_{\text{KBr}}^{\text{mx}} \text{ cm}^{-1}$  3200, 2380, 1745, 1710, 1610.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{(C}_2\text{H}_5\text{OH)}} \text{ nm } (\epsilon)$  235 (12200).

25

NMR:  $\delta^{\text{(DMSO-d}_6\text{)}} \text{ ppm}$  1,56 (9H, s, BOC-H); 3,55 (1H, t,  
J=2Hz, C≡CH); 4,85 (2H, d, J=2Hz,  
-CH<sub>2</sub>-C≡CH); 8,9 (1H, br.s, NH).

30

1) Handelsprodukt, Aldrich.

2) I. Csendes et al., J. Antibiotics 36, 1020 (1983).

35

1 B. 2-(5-t-Butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyiminoessigsäure

5 Eine Lösung von 490 mg (1,4 mMol) Methyl-2-(5-t-butoxy-carbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxy-iminoacetat und 2,2 ml einer 2N wäßrigen NaOH-Lösung (4,4 mMol) in 14 ml CH<sub>3</sub>OH erhitzt man 30 min unter Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird unter verminder-  
 10 tem Druck eingeengt und mit 10 ml Ethylacetat-H<sub>2</sub>O (1:1 versetzt. Die abgetrennte wäßrige Schicht wird mit 6N HCl auf pH 2 angesäuert und mit Ethylacetat extra-  
 15 hiert (2 x 10 ml). Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und anschließen- des Verdampfen der organischen Schicht liefert 149 mg (89%) der Titelverbindung. Schmelzpunit: 135°C (Zer-  
 setzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol) cm<sup>-1</sup> 3350, 1720, 1670, 1550.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) nm ( $\epsilon$ ) 233 (11500).

20

NMR:  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,55 (9H, s, BOC-H); 3,55 (1H, t, J=2Hz, C≡CH); 4,89 (2H, d, J=2Hz, CH<sub>2</sub>C≡CH); 9,0 (1H, s, NH).

25 C. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyiminoessigsäure (III-4)<sup>3)</sup>

30 Eine Lösung von 410 mg (1,26 mMol) 2-(5-t-Butoxycarbonyl-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyiminoessig-säure in 5 ml Trifluoressigsäure läßt man 1 h bei 25°C stehen. Eindampfen und anschließendes Verreiben des Rückstandes mit 25 ml Isopropylether ergibt 204 mg (72%) der Titelverbindung. Schmelzpunkt: 156 - 158°C (Zer-  
 35 setzung).

35

- 1 IR:  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  3300, 2480, 1730, 1610.
- UV:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) nm ( $\epsilon$ ) 234 (12000).
- 5 NMR:  $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 3,52 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 4,86 (2H, d,  $J=2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ ); 8,10 (2H, br.s,  $\text{NH}_2$ ).

- 10 3) Japan Kokai 57-112396 (13.7.82, Fujisawa)  
Brit.Anm. 7935538 (12.10.79).

D. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxy-  
iminoacetylchlorid-hydrochlorid

15

Eine Mischung von 175 mg (0,07 mMol) III-4 und 182 mg (0,88 mMol) Phosphorpentachlorid in Dichlormethan (2 ml) rührt man 1 h bei  $-5^\circ\text{C}$ . Die Reaktionsmischung wird in 30 ml n-Hexan gegossen und der Niederschlag wird ab-

20 -filtriert. Ausbeute 65 mg (34%).

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  1770.

25

30

35

1 Herstellungsbeispiel 275 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxyimino-  
acetylchlorid-hydrochlorid (III-5 als Säurechlorid-  
hydrochloridA. Methyl-2-(5-t-butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-  
3-yl)-2-cyclopentyloxyiminoacetat

10 Eine Suspension von 860 mg (3,7 mMol) N-(Cyclopentyloxy)-  
phthalimid<sup>1)</sup> und 185 mg (3,7 mMol) Hydrazinhydrat in 5 ml  
C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH rührt man 1 h bei Umgebungstemperatur und filtriert.  
Das Filtrat und die Waschwässer werden vereinigt und zu  
1,06 g (3,7 mMol) Methyl-2-(5-t-butoxycarbonylamino-  
15 1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-oxoacetat<sup>2)</sup> gegeben. Man läßt  
die Lösung 1 h bei Raumtemperatur stehen und engt dann  
im Vakuum ein. Der Rückstand wird mittels Silikagel-  
Säulenchromatographie gereinigt. Eluierung mit n-Hexan/-  
Ethylacetat (4:1) und anschließendes Verdampfen liefert  
20 die Titelverbindung. Ausbeute 906 mg (81%).  
Schmelzpunkt: 115 - 118°C.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3200, 1745, 1710, 1550.

25 UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{(C}_2\text{H}_5\text{OH)}} \text{ nm } (\epsilon)$  217 (1800),  
252 (7600).

30 NMR:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{(CDCl}_3)}$  1,51 (9H, s, BOC-H); 1,60 (8H, br.s,  
H-); 3,88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 4,90 (1H,  
br.s, ); 8,70 (1H, br.s, NH).

35 1) U.S. Patent 3 971 778 (27.7.76; Glaxo),  
Brit.Anm. 49255 (25.10.72).

2) I. Csendes et al., J. Antibiotics 36, 1020 (1983).

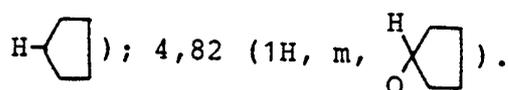
1 B. 2-(5-t-Butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxyiminoessigsäure

5 Eine Lösung von 500 mg (1,34 mMol) Methyl-2-(5-t-butoxy-carbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxy-iminoacetat und 2N NaOH-Lösung (2 ml, 4 mMol) in 15 ml CH<sub>3</sub>OH erhitzt man 30 min unter Rückfluß. Man verdampft die Reaktionsmischung und gibt 10 ml Ethylacetat-H<sub>2</sub>O (1:1) zu der Lösung. Die wäßrige Schicht wird abge-  
 10 trennt, mit 6N HCl auf pH 2 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert (2 x 10 ml). Die organische Schicht wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt, wobei man 377 mg (78%) der Titelverbindung erhält.  
 15 Schmelzpunkt: 185°C (Zersetzung).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3160, 1710, 1550.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{(C}_2\text{H}_5\text{OH)}} \text{ nm } (\epsilon)$  238 (13300).

20 NMR:  $\delta^{\text{(DMSO)}} \text{ ppm}$  1,51 (9H, s, BOC-H); 1,70 (8H, br.s,



25 C. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxyiminoessigsäure (III-5, Z-Isomeres)<sup>3)</sup>

30 Eine Lösung von 348 mg (0,97 mMol) 2-(5-t-Butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxyiminoessigsäure in 2 ml Trifluoressigsäure läßt man 1 h bei Raumtemperatur stehen. Die Reaktionsmischung engt man unter vermindertem Druck ein. Der Rückstand wird mit 5 ml Isopropylether und 10 ml Hexan verrieben, wobei man 215 mg (86%) der Titelverbindung erhält.  
 35 Schmelzpunkt: 162 - 165°C (Zersetzung) (Lit.<sup>3)</sup>: Schmelz-

1 punkt 160 - 165°C (Zersetzung)].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  3290, 3200, 1710, 1615, 1600.

5 UV:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) nm ( $\epsilon$ ) 238 (13300).

NMR:  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 1,17 - 2,10 (8H, m); 4,60 - 4,98 (1H, m); 8,22 (2H, s).

10

3) Japan Kokai 57-158769 (30.9.82, Fujisawa)  
Brit.Anm. 8107134 (6.3.81).

15 D. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxy-  
iminoacetylchlorid-hydrochlorid

Eine Lösung von 190 mg (0,74 mMol) III-5 und 219 mg  
(1,0 mMol) Phosphorpentachlorid in Dichlormethan (5 ml)  
20 rührt man 1 h bei Raumtemperatur. Die Lösung gießt man  
in 50 ml n-Hexan. Der ausgeschiedene Niederschlag wird  
abfiltriert. Ausbeute 122 mg (60%).

25 IR:  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  1760.

25

#### Herstellungsbeispiel 28

30 Benzotriazol-1-yl-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-  
methoxyiminoacetat

Eine Mischung von 1-Hydroxybenzotriazol (2,7 g, 20 mMol)  
und Dicyclohexylcarbodiimid (4,12 g, 20 mMol) in 65 ml  
DMF rührt man bei Raumtemperatur. Nach 15 min gibt man  
35 unter Rühren bei 0°C III-1 (4,04 g, 20 mMol) zu und

1 rührt dann weitere 3 h. Die Reaktionsmischung wird zur Entfernung des unlöslichen Harnstoffs filtriert und der Filterkuchen wird mit einem geringen Volumen DMF gewaschen. Das Filtrat und die Waschwässer werden vereinigt  
5 und in 800 ml Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert, wobei man 5,24 g (82%) der Titelverbindung als schwach-graues Pulver erhält.  
Schmelzpunkt: 189 - 192°C (Zersetzung).

10 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  1815, 1620, 1540, 1415, 1090, 1060,  
1005, 945, 865, 740.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{(C}_2\text{H}_5\text{OH)}} \text{ nm (E}_1^{1\%} \text{ cm)}$  246 (580),  
283sh (228).

15

20

25

30

35

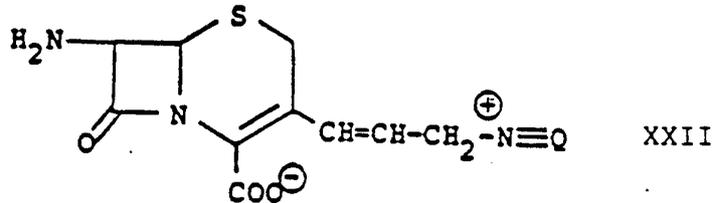
1

## Erfindungsanspruch

5

10 1. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel XXII:

15



20

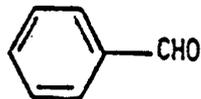
$\oplus$   
 worin  $-N\equiv Q$  eine quaternäre Ammoniumgruppe bedeutet oder der Salze, Ester, Solvate oder Hydrate davon,

25

gekennzeichnet dadurch, daß man

A) die Verbindung der Formel:

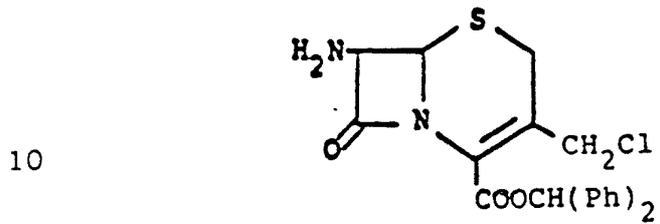
30



35

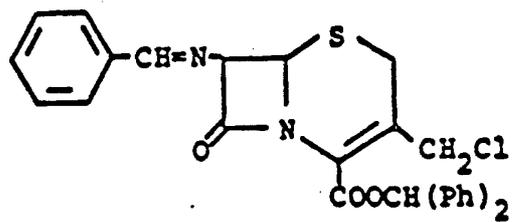
1

5 mit der Verbindung der Formel:



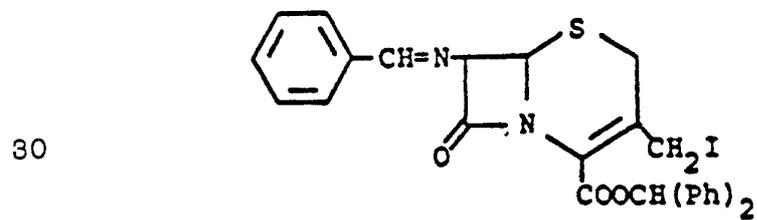
15 zu einer Verbindung der Formel:

15



umsetzt,

25 B) anschließend die so erhaltene Verbindung mit Natriumjodid oder Kaliumjodid zu einer Verbindung der Formel:



umsetzt,

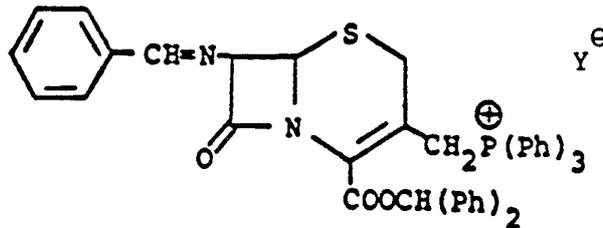
35

1

C) anschließend die so erhaltene Verbindung oder die gemäß Stufe A) erhaltene Verbindung mit Triphenylphosphin zu der Verbindung der Formel:

5

10

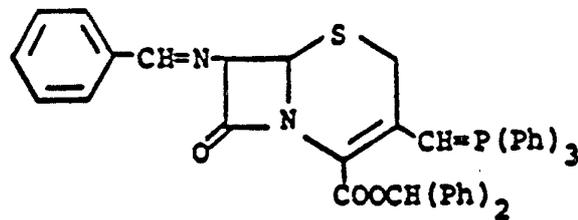


umsetzt,

15

D) die so erhaltene Verbindung mit einer Base zu der Verbindung der Formel:

20

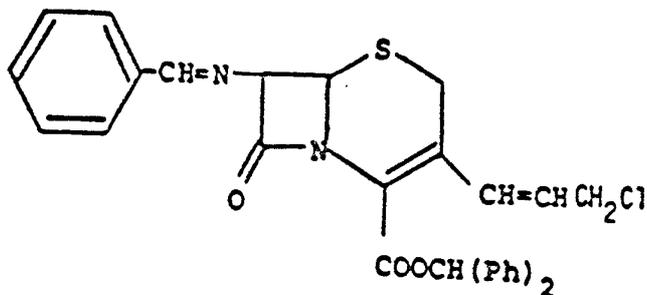


25

umsetzt,

E) die so erhaltene Verbindung mit  $\text{ClCH}_2\text{CHO}$  zu der Verbindung der Formel:

30



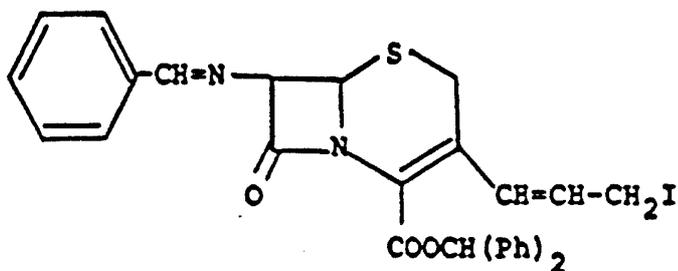
35

umsetzt,

1

F) anschließend die so erhaltene Verbindung mit Natriumjodid oder Kaliumjodid zu der Verbindung der Formel:

5

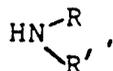


10

umsetzt,

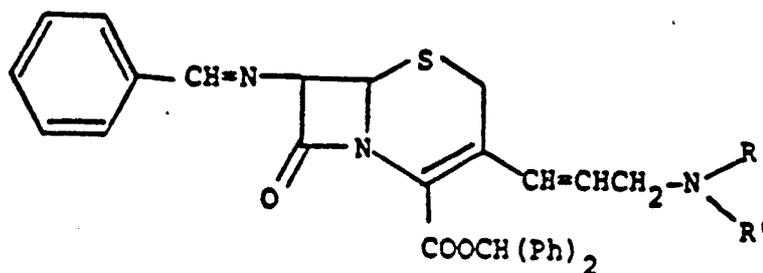
G) die so erhaltene Verbindung dann mit einem sekundären Amin

15



worin R und R' jeweils eine Methylgruppe bedeuten oder zusammen einen Pyrrolidinring bilden, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel:

20



25

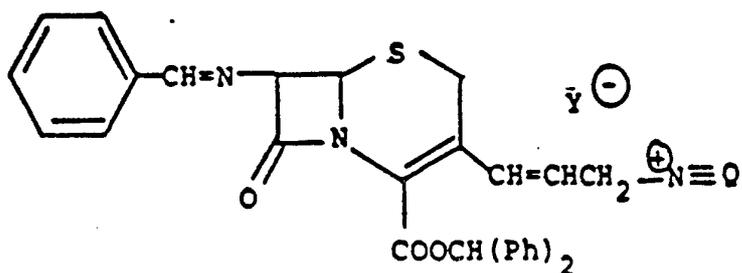
umsetzt,

H) anschließend die so erhaltenen Verbindungen mit R"Y, worin R" ein tertiäres Amin  $\text{Q} \equiv \text{N}$  und Y ein Chlor-, Brom- oder Jodatombedeutend, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel:

35

1

5



umsetzt, oder

10 G1) die gemäß Stufe F) erhaltene Verbindung mit einem  
 tertiären Amin  $\text{Q}\equiv\text{N}$ , worin Q die oben angegebene  
 Bedeutung besitzt, zu einer gemäß Stufe H) erhalte-  
 nen Verbindung umsetzt,

15 I) eine der gemäß den Stufen H) oder G1) erhaltenen  
 Verbindungen mit Girard Reagens T oder  $\text{HCl}$  zur  
 Verbindung XXII umsetzt, und gewünschtenfalls  
 die in Form der freien Säure vorliegenden Verbin-  
 dungen in ein entsprechendes Salz, Solvat,  
 Hydrat oder einen Ester überführt.

20

25

30

35