



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 501/46

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



**(12) PATENTSCHRIFT A5**

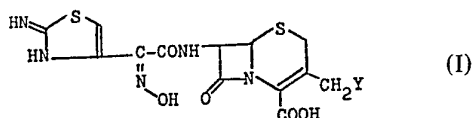
(11)

**634 578**

|                                       |                         |                 |                                                                                                                   |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) Gesuchsnummer:                   | 188/82                  | (73) Inhaber:   | Takeda Chemical Industries, Ltd.,<br>Higashi-ku/Osaka (JP)                                                        |
| (62) Teilgesuch von:                  | 7799/77                 |                 |                                                                                                                   |
| (22) Anmeldungsdatum:                 | 24.06.1977              | (72) Erfinder:  | Mitsuo Numata, Takatsuki/Osaka (JP)<br>Isao Minamida, Nishikyo-ku/Kyoto (JP)<br>Susumu Tsushima, Suita/Osaka (JP) |
| (30) Priorität(en):                   | 08.09.1976 JP 51-108101 |                 |                                                                                                                   |
| (24) Patent erteilt:                  | 15.02.1983              |                 |                                                                                                                   |
| (45) Patentschrift<br>veröffentlicht: | 15.02.1983              | (74) Vertreter: | A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,<br>Patentanwälte, Basel                                                   |

**(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Cephalosporinderivaten.**

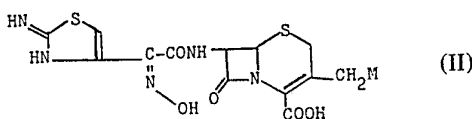
(57) Neue 2-(syn)-Hydroxyimino-acetamidderivate der Formel:



worin M für Acyloxy steht, oder eines Salzes oder Esters davon mit einem der quaternären Ammoniumgruppe entsprechenden Amin. Erhaltene Carbonsäuren werden gewünschtenfalls verestert.

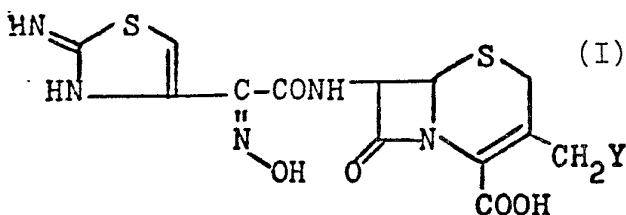
Die Verbindungen der Formel I haben antimikrobielle Wirkung.

worin Y eine quaternäre Ammoniumgruppe bedeutet, und deren pharmazeutisch zulässige Salze und Ester werden hergestellt durch Umsetzung einer syn-isomeren Verbindung der Formel:

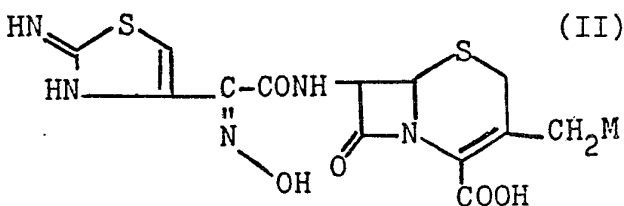


## PATENTANSPRÜCHE

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



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



worin M eine Acyloxygruppe bedeutet, oder ein Salz oder einen Ester davon mit einem der quaternären Ammoniumgruppe entsprechenden Amin umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Y eine substituierte oder unsubstituierte Pyridiniumgruppe bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent in der Pyridiniumgruppe eine Carbamoyl-, Carboxyl-, Sulfo-, Alkyl- oder Alkoxygruppe ist.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Ester ein Alkoxy-methylester, ein Alkoxy-äthylester, ein Alkylthiomethylester, ein Alkylcarbonyl-oxy-methylester oder ein Alkoxy-carbonyloxyalkylester ist.

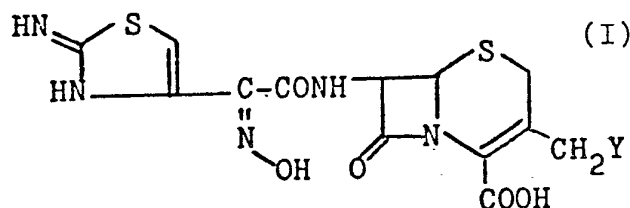
5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Ester der Methoxy-äthylester, Äthoxymethylester, Isopropoxymethylester,  $\alpha$ -Methoxy-äthylester,  $\alpha$ -Äthoxy-äthylester, Äthylthiomethylester, Isopropylthiomethylester, Pivaloyloxymethylester,  $\alpha$ -Acetoxybutylester oder 1-(Äthoxycarbonyloxy)-äthylester ist.

6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Ester der Pivaloyloxymethylester oder 1-(Äthoxycarbonyloxy)-äthylester ist.

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

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

Erfindungsgemäss werden neue 2-(syn)-Hydroxy-iminoacetamidderivate der Formel:



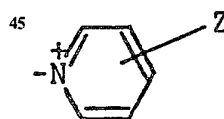
worin Y eine quaternäre Ammoniumgruppe bedeutet, und deren pharmazeutisch zulässige Salze und Ester hergestellt.

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

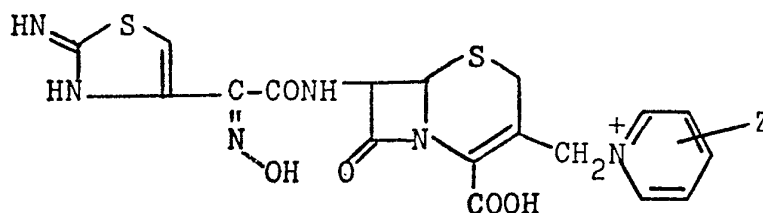
Unter diesen Umständen wurde nun eine grosse Zahl von neuen Cephalosporinderivaten hergestellt, deren pharmazeutische Eigenschaften geprüft wurden. Dabei wurde festgestellt, dass sich die obigen Cephalosporinderivate der Formel I, deren Salze und Ester synthetisieren lassen, und dass diese Verbindungen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

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

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



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

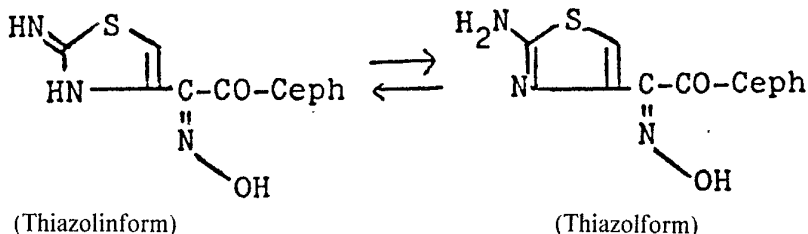


worin Z die obige Bedeutung hat.

Zur Bekämpfung von Bakterien können die Verbindungen der Formel I in Form von freien Zwitterionenverbindungen oder in anderen Formen, z.B. in Form von pharmazeutisch zulässigen Salzen, z.B. Salzen von nicht toxischen Kationen, z.B. Natrium, Kalium usw., Salzen von basischen Aminosäuren, z.B. Arginin, Ornithin, Lysin, Histidin usw., Salzen von Polyalkylaminen, z.B. N-Methylglucamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, Tris-hydroxymethylamino, Tris-hydroxymethylaminomethan usw., von Salzen von anorganischen Säuren, z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure usw., und Salzen von organischen Säuren, z.B. Oxalsäure, Fumarsäure oder Weinsäure usw., verwendet werden. Die Verbindungen der Formel I und deren oben erwähnte Salze können auch verwendet werden als biologisch wirksame Ester der 4-Carboxylfunktion, wobei solche

Ester etwas für einen erhöhten Blutspiegel und eine gesteigerte Dauer der Wirksamkeit beitragen können. Als solche für diesen Zweck geeignete Ester kann die Gruppe genannt werden, welche aus einem Alkoxy(C<sub>1-4</sub>)-methylester, einem Alkoxy(C<sub>1-4</sub>)-äthylester, einem Alkyl(C<sub>1-4</sub>)-thiomethylester, einem Alkyl(C<sub>1-4</sub>)-carboxyloxymethylester oder einem Alkoxy(C<sub>1-4</sub>)-carboxyloxyalkyl(C<sub>1-4</sub>)-ester, z.B. Alkoxy(C<sub>1-4</sub>)-carboxyloxymethyl usw. besteht. Noch konkreter umfassen solche Ester die Methoxyäthylester, Äthoxymethylester, Isopropoxymethylester, α-Methoxyäthylester, α-Äthoxyäthylester, Äthylthiomethylester, Isopropylthiomethylester, Pivaloyloxymethylester, α-Acetoxybutylester und 1-(Äthoxycarboxyloxy)-äthylester usw.

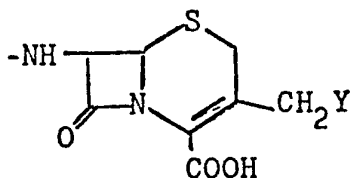
Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können auch in tautomerer Form gemäss nachstehenden Formeln vorliegen:



(Thiazolidinform)

(Thiazolform)

[worin Ceph den Rest

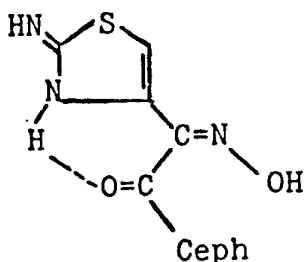


bedeutet,

während Y die oben erwähnte Bedeutung hat.

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

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



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

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

So kann man die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen beispielsweise als gut wirkende Arzneimittel zur Prophylaxe oder Behandlung von infektiösen Erkrankungen, welche durch Bakterien verursacht werden, einschliesslich Pustel erzeugenden Krankheiten, Infektionen der Luftwege, Infektionen der Gallenwege, Darminfektionen, Infektionen

des Harntraktes und Infektionen der weiblichen Genitalien anwenden. Ausser menschlichen Lebewesen kann man die Verbindungen der Formel I auch anderen Warmblütern, einschliesslich Ratten, Mäusen, Hunden, Pferden usw. verabreichen.

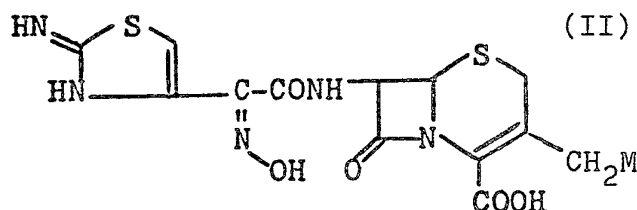
Für die Therapie der oben erwähnten Krankheiten, z.B. von Infektionen des Harntraktes, werden die Verbindungen u.a. vorzugsweise intramuskulär oder intravenös bei einer täglichen Dosis von ungefähr 1 bis 20 mg/kg Körpergewicht im Falle von erwachsenen Menschen in 3 oder 4 täglichen Gaben verabreicht.

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

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

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

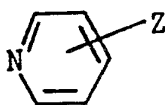
Die Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel:



worin M eine Acyloxygruppe bedeutet, oder ein Salz oder einen Ester davon mit einem der quaternären Ammoniumgruppe entsprechenden Amin umsetzt.

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

Das bei der Umsetzung verwendete Amin kann eine Pyridinverbindung der folgenden Formel sein:



worin Z die obige Bedeutung hat. Die Menge an Amin liegt in der Regel bei 1,0 bis 10 Mol pro Mol der Verbindung der Formel II oder des Salzes davon. Die Umsetzung erfolgt vor-

zugsweise bei einer Temperatur zwischen 0°C und 100°C; sie wird vorteilhafterweise in Gegenwart eines organischen oder anorganischen Lösungsmittels durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen Wasser, Deuteriumoxyd, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dioxan, Aceton, Methanol, Äthanol, Dimethylsulfoxyd, Acetonitril, Tetrahydrofuran usw. oder deren Gemische in Frage. Die Reaktion ist im allgemeinen nach 48 Stunden beendet.

Die Acyloxygruppe M kann beispielsweise Acetyloxy, 3-Oxobutyryloxy, 3-Carboxypropionyloxy, 2-Carboxybenzoyloxy, Mandelyloxy, 2-(N-Carbäthoxycarbamoyl)-benzoyloxy, 2-(N-Carbäthoxysulfamoyl)-benzoyloxy, 2-Carboxy-3- oder -6-nitrobenzoyloxy oder andere Acyloxygruppen, wie z.B. jene, welche in den DE-OS 2 607 064 und 2 619 243 geoffenbart sind, sein. Diese Verschiebungsreaktion, welche an der 3-Stellung des Cephem-ringes geschieht, ist eine nukleophile Substitutionsreaktion der 3-Acyloxygruppe und ist somit mit den nukleophilen Substitutionsreaktionen, wie sie in verschiedenen Publikationen und Patentschriften (z.B. E.H. Flynn (ed.) "Cephalosporins and Penicillins", Kapitel 4, Teil 5, 151, 1972, Academic Press; japanische Auslegeschriften 17936/1964, 26972/1964 und 11283/1968 beschrieben werden, praktisch identisch. Somit kann die obige Umsetzung nach einer dieser bekannten Methoden oder in ähnlicher Weise durchgeführt werden.

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

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

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



worin R<sup>10</sup> einen Esterrest darstellt, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat davon umgesetzt. Die Art des Salzes einer Verbindung der Formel I umfasst jene der Verbindungen der Formel II. Als reaktionsfähiges Derivat der Verbindung der Formel I kann z.B. ein entsprechendes Säurehalogenid, wie Säurechlorid oder Säurebromid, Säureanhydrid, Mischsäureanhydrid, reaktionsfähiges Amid, reaktionsfähiger Ester oder dergleichen verwendet werden. Als Beispiele reaktionsfähiger Ester kann man die p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Pentachlorphenylester, N-Hydroxysuccinimidester und N-Hydroxyphthalimidester nennen. Als Beispiele von Mischsäureanhydriden kann man Mischsäureanhydride mit Kohlensäuremonoestern, z.B. Kohlensäuremonomethylester, Kohlensäuremonoisobutylester, und Mischsäureanhydride mit niederen Alkansäuren mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, welche als Substituenten mindestens ein Halogenatom enthalten können, z.B. Pivalinsäure oder Trichloressigsäure, nennen. Wird die Carbonsäure der Formel I als freie Säure oder in Form eines Salzes verwendet, so wird man ein geeignetes Kondensationsmittel verwenden. Als Beispiele solcher Kondensationsmittel kommen N,N'-disubstituierte Carbodiimide, wie z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, Azolide, z.B. N,N'-Carbonylimidazol und N,N'-Thionylimidazol; Dehydratisierungsmittel, z.B. N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin, Phosphoroxychlorid und Alko-

xyacetylen; 2-Halogenpyridiniumsalze, z.B. 2-Chlorpyridinium-methyljodid, 2-Fluorpyridinium-methyljodid usw., in Frage.

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

Hal-R<sup>10'</sup>

(VI')

worin Hal Halogen und R<sup>10'</sup> einen Alkoxy(C<sub>1-4</sub>)-methyl-, Alkoxy(C<sub>1-4</sub>)-äthyl-, Alkyl(C<sub>1-4</sub>)-thiomethyl-, Alkyl(C<sub>1-4</sub>)-carboxyloxymethyl- oder Alkoxy(C<sub>1-4</sub>)-carboxyloxyalkyl(C<sub>1-4</sub>)-rest bedeuten. Die Beispiele dieser Gruppen sind weiter oben im Zusammenhang mit den Verbindungen der Formel I näher beschrieben worden.

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

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

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

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

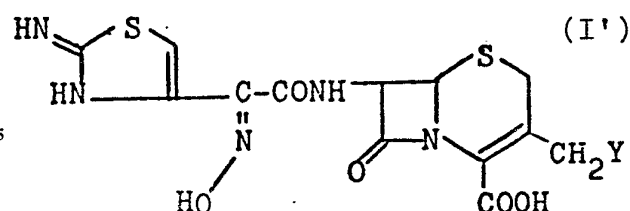
Die Menge an Base liegt gewöhnlich bei 1 Moläquivalent, bezogen auf die Ausgangsverbindung der Formel I oder einem Salz davon.

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

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

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

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



10 worin Y die obige Bedeutung hat. Auch ein entsprechendes Salz oder ein Ester einer solchen Verbindung kann mitgebildet werden. Dies kann selbst dann eintreten, wenn lediglich die entsprechende syn-isomere Ausgangsverbindung verwendet wird. Aber bei dem erfindungsgemässen Verfahren beträgt bei Anwendung eines Ausgangsmaterials der Formel II oder eines Salzes oder Esters davon in Form eines im wesentlichen reinen syn-Isomers die Ausbeute an anti-Isomer der Formel I' nicht mehr als 10% der Ausbeute an Verbindung der Formel I.

20 Sofern eine syn-isomere Ausgangsverbindung der Formel II in Verbindung mit einer entsprechenden antiisomeren Verbindung zur Anwendung gelangt, so enthält das Reaktionsgemisch die Verbindungen I und I', d.h. eine Mischung von syn- und anti-isomeren Verbindungen. Dies trifft natürlich auch dann zu, wenn ein Salz oder ein Ester einer Verbindung der Formel I als Ausgangsmaterial verwendet wird. Das gewünschte syn-Isomer der Formel I, ein Salz oder ein Ester davon lässt sich aber leicht in an sich bekannter Weise, z.B. durch Chromatographie, fraktioniertes Auskristallisieren-

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

#### Experiment

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

Minimale Hemmkonzentrationen (Tabelle 1 und 2)

60 Methode: Agar-Reihenverdünnungstest  
Medium: TSA  
Inokulum: 10<sup>7</sup>/ml

Tabelle 1

| Testverbindung           | Grampositive Bakterien      |                            |                            | Gramnegative Bakterien |                      |                          |                               |                               |                          |
|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
|                          | Staphylococcus aureus 209 P | Staphylococcus aureus 1840 | Escherichia coli NIHJ JC-2 | Escherichia coli 0-111 | Escherichia coli T-7 | Klebsiella pneumoniae DT | Klebsiella pneumoniae GN-3835 | Serratia marcescens IFO 12648 | Serratia marcescens TN24 |
| Verbindung des Beispiels | 0,39                        | 0,39                       | 0,39                       | 0,20                   | 25                   | 0,20                     | 1,56                          | 1,56                          | 0,78                     |

Tabelle 2

| Testverbindung           | Gramnegative Bakterien    |                         |                          |                           |                        |                         |                             |                           |                             |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
|                          | Proteus vulgaris IFO 3988 | Proteus vulgaris GN4413 | Proteus mirabilis GN4359 | Proteus morganii IFO 3168 | Proteus rettgeri TN338 | Proteus rettgeri GN4733 | Enterobacter cloacae TN1282 | Citrobacter freundii GN99 | Citrobacter freundii GN1706 |
| Verbindung des Beispiels | 0,39                      | 3,13                    | 0,39                     | 0,39                      | 0,05                   | 0,20                    | 12,5                        | 0,20                      | 0,78                        |

*Beispiel*

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

Ein Gemisch von 0,883 g 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomer), 0,492 g Isonicotinamid, 2 g Kaliumjodid, 0,168 g Natriumhydrogencarbonat und 0,2-molares Phosphatpuffermittel (pH 6,4) wird während 3 1/2 Stunden bei 70°C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch über Polystyrolharz (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.) und anschliessend über Dextrangel (Sephadex LH-20, Pharmacia) der Säulenchromatographie unterworfen, wobei man Wasser als Entwicklungslösungsmittel verwendet. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man 0,041 g der gewünschten Verbindung.

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 1773

NMR(100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, δ):

3,10 & 3,57(ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 5,08(d, J=5Hz, 6-H), 5,23 & 5,75(ABq, J=14Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,69(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,62(s, Thiazolin 5-H), 7,05(br. s, HN= & Thiazolin NH), 8,17 & 8,74 (jeweils br. s, CONH<sub>2</sub>), 8,45 & 9,55(ABq, J=Hz, Pyridiniumringprotonen), 9,32(d, J=8Hz, CONH)

Elementaranalyse für C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O:

Ber.: C 39,65 H 4,38 N 17,04

Gef.: C 39,28 H 3,91 N 16,97

*Bezugsbeispiel 1*

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

Eine Lösung von 1,34 g (0,013 Mol) Diketen in 10 ml Methylenchlorid wird auf -30°C gekühlt, worauf man tropfenweise eine Lösung von 3,14 g (0,014 Mol) Brom in 10 ml Methylenchlorid zugibt. Getrennt werden 3,6 g (0,01 Mol) 7-Amino-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carbonsäure und 2,8 ml (0,02 Mol) Triäthylamin in 50 ml Methylenchlorid gelöst und auf -20°C gekühlt. Das obige Reaktionsgemisch wird dann tropfenweise innerhalb von 10 Minuten dieser Mischlösung zugegeben, worauf man die Kühlvorrichtung entfernt. Nachdem sich das Gemisch auf Zimmertemperatur erwärmt hat, wird während 30 Minuten gerührt. Das Methy-

lenchlorid wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand kräftig mit 30 ml einer 10%-igen Phosphorsäurelösung, 100 ml Wasser, 20 ml Tetrahydrofuran und 52 ml Äthylacetat geschüttelt. Die organische Schicht wird isoliert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wird hierauf mit 200 ml Äther versetzt und die Gefässwandungen werden angerieben, wobei man 4,5 g pulveriges Material, welches aus der oben erwähnten Verbindung besteht, erhält.

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>):  
3370, 1782, 1736, 1672, 1648, 1539  
NMR (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, δ):

3,24(br. s, 2-CH<sub>2</sub>), 3,63(s, CH<sub>2</sub>CO), 4,89(s, BrCH<sub>2</sub>-), 4,77 & 5,05(ABq, J=14Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,04(d, J=5Hz, 6-H), 5,17(s, -CH-), 5,08(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 7,3-7,5 (m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-), 9,02(d, J=8Hz, CONH).

*Bezugsbeispiel 2*

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

Unter Rühren eines Gemisches von 22,4 g (57,4 mM) 7-(4-Chlor-3-oxobutylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure und 200 ml Essigsäure unter Eiskühlung versetzt man tropfenweise innerhalb von 15 Minuten mit einer Lösung von 5,5 g (79,7 mM) Natriumnitrit in 20 ml Wasser. Das Eisbad wird dann entfernt und das Gemisch nach dem Erreichen der Zimmertemperatur während 3 1/2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 600 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung versetzt und das Gemisch viermal mit jeweils 250 ml Portionen Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Auf diese Weise erhält man 14,31 g Kristalle der gewünschten Verbindung.

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 1790  
NMR(100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, δ):  
2,05(s, CH<sub>3</sub>CO), 3,43 & 3,66(ABq, J=18Hz, 2-CH<sub>2</sub>), 4,70 & 5,02(ABq, J=13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 4,80(s, ClH<sub>2</sub>), 5,15(d, J=5Hz, 6-H), 5,79(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 9,28 (d, J=8Hz, CONH), 13,17(s, =N-OH).

Elementaranalyse für  $C_{14}H_{14}ClN_3O_8S \cdot H_2O$ :

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

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

#### Bezugsbeispiel 3

Herstellung von 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxy-imino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomer)

In 50 ml Dimethylacetamid löst man 10,4 g (24,9 mMol) 7-(4-Chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer) zusammen mit 1,89 g Thioharnstoff, worauf man die Lösung während  $3\frac{1}{2}$  Stunden bei Zimmertemperatur rührt. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Äthyläther gerührt. Die oben aufschwimmende Flüssigkeit wird durch Dekantieren beseitigt. Äthylacetat wird dem Rückstand zugegeben und die obenaufschwimmende Flüssigkeit beseitigt. Hierauf vermischt man den Rückstand mit Äthyläther und hierauf mit Äthylacetat und dies viermal nacheinander. Die entstandenen, pulverförmigen Materialien werden durch Absaugfiltrierung gewonnen und getrocknet. Auf diese Weise erhält man die gewünschte Verbindung.

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

NMR (100 MHz,  $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ):

2,04(s,  $CH_3CO$ ), 3,45 & 3,68 (ABq,  $J=18Hz$ , 2- $CH_2$ ), 4,72 & 5,02(ABq,  $J=13Hz$ , 3- $CH_2$ ), 5,19(d,  $J=5Hz$ , 6-H), 5,79(dd,  $J=5$  & 8Hz, 7-H), 6,88(s, Thiazolin 5-H),

8,8(br. s,  $H_2N^+=$  & Thiazolin NH), 9,64(d,  $J=8Hz$ , CONH), 12,41(br. s, = N-OH).

#### Bezugsbeispiel 4

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

Unter Rühren einer Lösung von 0,47 g (1 mMol) 7-(4-Chlor-3-oxobutyrylamino)-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carbonsäure in 2 ml Essigsäure unter Eiskühlung wird eine Lösung von 0,1 g (1,5 mMol) Natriumnitrit in

0,2 ml Wasser tropfenweise innerhalb von 1 Stunde zugegeben. Dann wird das Gemisch während 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Die Essigsäure wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand dann mit 50 ml Äthylacetat und 30 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird gründlich geschüttelt und die organische Schicht entnommen, mit der wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird hierauf verdampft und der Rückstand mit 30 ml Äther und 30 ml Petroläther versetzt und die Gefäßwandung gerührt. Auf diese Weise erhält man 0,29 g der gewünschten Verbindung in Form eines Pulvers.

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

15 1780, 1741, 1715(sh.), 1675(sh.), 1640(sh.), 1540

NMR(100 MHz,  $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ):

3,24(br. s, 2- $CH_2$ ), 4,77 & 5,07(ABq,  $J=13Hz$ , 3- $CH_2$ ), 5,04(d,  $J=5Hz$ , 6-H), 5,18(s, -CH-), 5,79(dd,  $J=5$  & 8Hz, 7-H), 7,3-7,5(m,  $C_6H_5$ -), 9,26(d,  $J=8Hz$ , -CONH-), 13,10(s, = N-OH).

#### Bezugsbeispiel 5

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

25 In 2 ml Dimethylacetamid löst man 0,24 g (0,5 mMol) 7-(4-Chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer) zusammen mit 0,042 g (0,55 mMol) Thioharnstoff, worauf man diese Lösung während 2 Stunden bei Zimmertemperatur 30 rührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 60 ml Äthylacetat versetzt. Hierauf wird gerührt. Anschliessend wird das erhaltene pulverförmige Material durch Filtrieren gesammelt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise erhält man 35 0,26 g der gewünschten Verbindung in Form eines Pulvers.

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

1776, 1741, 1672, 1631, 1536

NMR (100 MHz,  $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ):

40 3,26(br. s, 2- $CH_2$ ), 4,78 & 5,08(ABq,  $J=13Hz$ , 3- $CH_2$ ), 5,08(d,  $J=5Hz$ , 6-H), 5,18(s, -CH-), 5,78(dd,  $J=5$  & 8Hz, 7-H), 6,86(s, Thiazolin 5-H), 7,3-7,5(m,  $C_6H_5$ -), 9,61(d,  $J=8Hz$ , CONH).