



(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2622/87

(51) Int.Cl.⁵ : C07D 501/46

(22) Anmeldetag: 8.10.1987

A61K 31/545

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 9.1990

(45) Ausgabetag: 10. 4.1991

(30) Priorität:

3.12.1986 JP 288080/86 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

TANABE SEIYAKU CO., LTD.
OSAKA-SHI (JP).

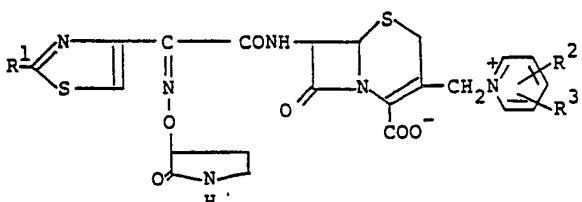
(54) CEPHALOSPORINVERBINDUNGEN, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DERSELBEN UND SIE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG

(57) Eine Cephalosporinverbindung der Formel (I), worin R¹ eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe bedeutet;

eines von R² und R³ eine substituierte oder unsubstituierte Niedrigalkylthiogruppe, Sulfamoylgruppe, eine Niedrigalkylsulfonylgruppe; Sulfogruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe; eine Niedrigalkylgruppe; eine Niedrigalkylgruppe mit einem Substituenten ausgewählt aus einer Niedrigalkylthiogruppe, Aminogruppe und einer Acylaminogruppe; ein Halogenatom; eine Carboxygruppe oder eine Niedrigalkoxygruppe bedeutet; und

das andere von R² und R³ ein Wasserstoffatom; eine Carbamoylgruppe; eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe; eine Niedrigalkylgruppe oder eine Hydroxy-Niedrigalkylgruppe bedeutet; oder R² und R³ miteinander zur Bildung einer Niedrigalkylengruppe kombiniert sind;

oder ein Salz davon, und Verfahren zur Herstellung derselben sind geoffenbart. Die Cephalosporinverbindung (I) eignet sich als antimikrobielles Mittel.



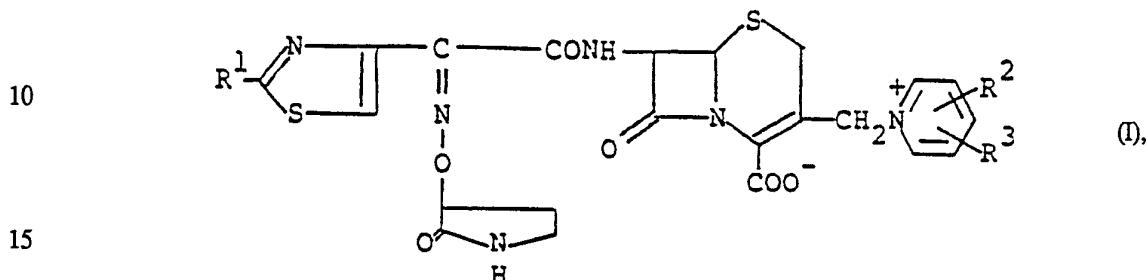
B

392 473

AT

Diese Erfindung betrifft eine neue Cephalosporinverbindung der folgenden Formel:

5



20

worin R^1 eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe; eines von R^2 und R^3 eine substituierte oder unsubstituierte Niedrigalkylthiogruppe; Sulfamoylgruppe; eine Niedrigalkylsulfonylgruppe; Sulfo-Gruppe; eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe; eine Niedrigalkylgruppe; eine Niedrigalkylgruppe mit einem Substituenten ausgewählt aus einer Niedrigalkylthiogruppe, Aminogruppe und einer Acylaminogruppe; ein Halogenatom; eine Carboxygruppe oder eine Niedrigalkoxygruppe bedeutet; und das andere von R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom; eine Carbamoylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe; eine Niedrigalkylgruppe oder eine Hydroxy-Niedrigalkylgruppe bedeutet; oder R^2 und R^3 miteinander zur Bildung einer Niedrigalkylengruppe kombiniert sind; oder ein Salz davon. Sie betrifft auch Verfahren zur Herstellung derselben.

30

Viele Cephalosporinverbindungen sind als antibakterielle Agentien bekannt. Beispielsweise offenbart die Europäische Patentveröffentlichung Nr. 101.265 7 β -{2-(2-Aminothiazol-4-yl)-acetamido}-cephalosporinverbindungen, wie 7 β -{2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(2-oxopyrrolidin-3-yl)-oximino]-acetamido}-3-[(1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat und die entsprechenden 3-[(3- oder 4-Hydroxymethyl-1-pyridino)-methyl]- und 3-[(4-Carbamoyl-1-pyridino)-methyl]-Derivate davon.

35

Wir haben nun festgestellt, daß im Vergleich zu den in der besagten Europäischen Patentveröffentlichung geoffenbarten, die neue Cephalosporinverbindung (I) der vorliegenden Erfindung und ihre Salze eine stärkere antimikrobielle Aktivität gegen eine große Vielfalt von Mikroorganismen, inklusive gram-positive und gram-negative Bakterien zeigen und als antibakterielle Agentien nützlicher sind. So können die Verbindung (I) und ihre Salze als therapeutische Mittel bei der Behandlung einer Vielfalt von Infektionskrankheiten, die durch diese gram-positiven und gram-negativen Bakterien verursacht werden, als chemotherapeutische Mittel bei Warmblütern, inklusive Menschen, oder als Ergänzungsmittel in Tierfutter verwendet werden.

Die Beispiele für die Verbindung der vorliegenden Erfindung umfassen jene der Formel (I), worin R^1 eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe bedeutet; eines von R^2 und R^3 für eine Niedrigalkylthiogruppe, wie Methylthio, Äthylthio, Propylthio oder Butylthio (besagte Niedrigalkylthiogruppe kann einen Substituenten ausgewählt aus einer Hydroxygruppe, einer Acylaminogruppe, wie Formylamino und Carboxygruppe aufweisen); eine Sulfamoylgruppe; eine Niedrigalkylsulfonylgruppe, wie Methylsulfonyl, Äthylsulfonyl, Propylsulfonyl oder Butylsulfonyl; eine Sulfo-Gruppe; eine Aminogruppe; eine Niedrigalkylgruppe, wie Methyl, Äthyl, Propyl oder Butyl (besagte Niedrigalkylgruppe kann einen Substituenten ausgewählt aus einer Niedrigalkylthiogruppe, wie Methylthio, Äthylthio, Propylthio oder Butylthio, einer Aminogruppe und einer Acylaminogruppe, wie Formylamino aufweisen); ein Halogenatom, wie Chlor, Brom, Fluor oder Jod; eine Carboxygruppe; oder eine Niedrigalkoxygruppe, wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy oder Butoxy steht; und das andere von R^2 und R^3 für ein Wasserstoffatom; eine Carbamoylgruppe; eine Aminogruppe; eine Niedrigalkylgruppe, wie Methyl, Äthyl, Propyl oder Butyl; oder eine Hydroxy-Niedrigalkylgruppe, wie Hydroxymethyl, Hydroxyäthyl, Hydroxypropyl oder Hydroxybutyl steht; oder R^2 und R^3 miteinander zur Bildung einer Niedrigalkylengruppe, wie Trimethylen oder Tetramethylen, kombiniert werden. Wenn R^2 und/oder R^3 in der oben erwähnten Verbindung (eine) Aminogruppe(n) ist/oder sind, kann (können) diese Aminogruppe(n) 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Formylgruppe, einer Niedrigalkanoylgruppe (z. B. Acetyl, Propionyl oder Butyryl), einer Hydroxy-Niedrigalkanoylgruppe (z. B. Hydroxyacetyl, Hydroxypropionyl, Hydroxybutyryl), einer Carbamoylgruppe, einer Niedrigalkylsulfonylgruppe (z. B. Methylsulfonyl, Äthylsulfonyl, Propylsulfonyl oder Butylsulfonyl) und einer Niedrigalkylgruppe (z. B. Methyl, Äthyl, Propyl oder Butyl), aufweisen.

Von diesen inkludiert eine bevorzugte Untergruppe jene der Formel (I), worin R¹ eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe bedeutet, eines von R² und R³ für eine Niedrigalkylthiogruppe, eine Hydroxy-Niedrigalkylthiogruppe, eine Formylamino-Niedrigalkylthiogruppe, eine Carboxy-Niedrigalkylthiogruppe, eine Sulfamoylgruppe, eine Niedrigalkylsulfonylgruppe, eine Sulfogruppe, eine Aminogruppe, eine Formylaminogruppe, eine Carbamoylaminogruppe, eine Niedrigalkanoylaminogruppe, eine N,N-Di(niedrigalkyl)-aminogruppe, eine N-Formyl-N-Niedrigalkylaminogruppe, eine Niedrigalkylaminogruppe, eine N-(Niedrigalkylsulfonyl)-aminogruppe, eine Hydroxy-Niedrigalkanoylaminogruppe, ein Halogenatom, eine Niedrigalkoxygruppe, eine Carboxygruppe, eine Formylamino-Niedrigalkylgruppe, eine Amino-Niedrigalkylgruppe, eine Niedrigalkylthio-Niedrigalkylgruppe oder eine Niedrigalkylgruppe steht; und das andere von R² und R³ ein Wasserstoffatom, eine Carbamoylgruppe, eine Aminogruppe, eine Formylaminogruppe, eine Hydroxy-Niedrigalkylgruppe oder eine Niedrigalkylgruppe steht, oder R² und R³ an der Position 2 und 3 des Pyridinrings angeordnet und zusammen zur Bildung einer Alkylengruppe von 3 oder 4 Kohlenstoffatomen kombiniert sind.

Eine mehr bevorzugte Untergruppe inkludiert jene der Formel (I), worin R¹ eine Aminogruppe bedeutet, eines von R² und R³ eine Niedrigalkylthiogruppe, eine Niedrigalkoxygruppe, eine Niedrigalkylgruppe, eine Aminogruppe oder ein Halogenatom bedeutet, und das andere von R² und R³ ein Wasserstoffatom oder eine Aminogruppe ist.

Weitere bevorzugte Untergruppen umfassen jene der Formel (I), worin R¹ eine Aminogruppe bedeutet, eines von R² und R³ für Methylthio, Methoxy, Methyl oder eine Aminogruppe oder ein Bromatom steht und das andere von R² und R³ eine Aminogruppe bedeutet.

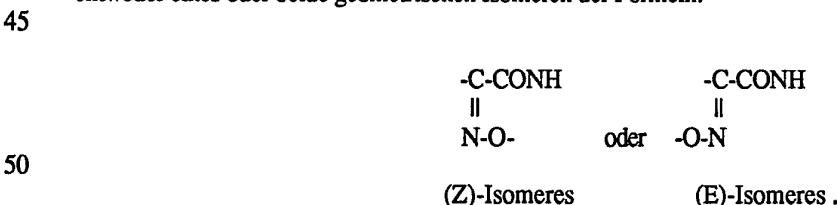
Eine noch mehr bevorzugte Untergruppe inkludiert jene der Formel (I), worin R¹ eine Aminogruppe bedeutet, eines von R² und R³ für Methoxy oder eine Methylgruppe steht und das andere von R² und R³ eine Aminogruppe bedeutet.

In der Verbindung (I) der vorliegenden Erfindung kann R¹ entweder eine Aminogruppe oder eine geschützte Aminogruppe sein. Beispiele für die geschützte Aminogruppe inkludieren eine Aminogruppe, die geschützt ist mit einer Gruppe ausgewählt aus einer Formylgruppe; einer Niedrigalkanoylgruppe, wie Acetyl oder Pivaloyl; einer Mono-, Di- oder Trihalogen-Niedrigalkanoylgruppe, wie Chloracetyl oder Trifluoracetyl; einer Niedrigalkoxycarbonylgruppe, wie Methoxycarbonyl, Athoxycarbonyl oder tert.-Butoxycarbonyl; einer substituierten oder unsubstituierten Benzyloxycarbonylgruppe, wie Benzyloxycarbonyl oder p-Methoxybenzyloxycarbonyl; einer substituierten oder unsubstituierten Phenyl-Niedrigalkylgruppe, wie Benzyl, p-Methoxybenzyl oder 3,4-Dimethoxybenzyl; und einer Di- oder Triphenyl-Niedrigalkylgruppe, wie Benzhydryl oder Trityl.

Bei der vorliegenden Erfindung zeigt, wenn nicht anders definiert, eine Teilstruktur der Formel:



entweder eines oder beide geometrischen Isomeren der Formeln:



55 Zur Verwendung als Medikament wird die Verbindung (I) mit (Z)-(d. h. Syn)-Konfiguration in der Oxyiminogruppe wegen ihrer starken biologischen Eigenschaften bevorzugt, doch kann dieses (Z)-Isomere eine geringe Menge des (E)-(d. h. Anti)-Isomeren inkludieren.

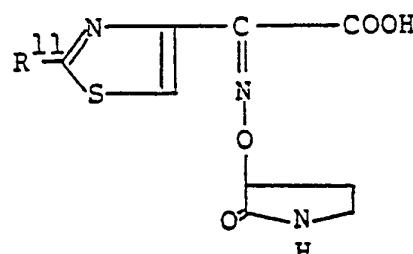
Die Verbindung (I) der vorliegenden Erfindung oder ein Salz davon kann mittels der Schritte:

(A) Kondensieren einer Oxyiminoessigsäureverbindung der Formel:

5

10

15



(II),

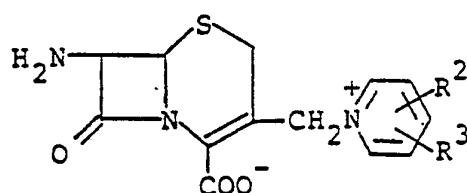
20

worin R^{11} eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe oder ein Salz oder reaktives Derivat davon bedeutet,
mit einer 7-Aminocephalosporinverbindung der Formel

25

30

35



(III),

40

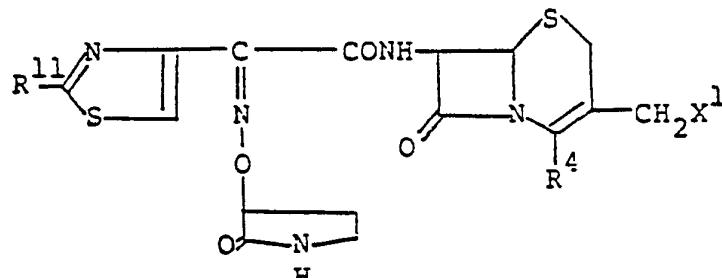
worin R^2 und R^3 dasselbe wie oben beschrieben oder ein Salz davon bedeuten; oder

(B) Kondensieren einer Cephalosporinverbindung der Formel:

45

50

55



(IV),

60

worin R^{11} dasselbe wie oben beschrieben bedeutet, R^4 eine Carboxygruppe oder eine geschützte Carboxygruppe bedeutet und X^1 ein reaktiver Rest ist, oder eines Salzes davon, mit einer Pyridinverbindung der Formel:

5



10

worin R² und R³ dasselbe wie oben beschrieben bedeuten, oder einem Salz davon,

- (C) a) wenn R⁴ eine geschützte Carboxygruppe bedeutet, Entfernen der Carboxy-Schutzgruppe und/oder
 15 b) wenn R¹¹ eine geschützte Aminogruppe ist, gegebenenfalls Entfernen der Amino-Schutzgruppe und
 (D) gegebenenfalls Überführen des Produktes in ein Salz davon, hergestellt werden.

20 Geeignete Salze der Ausgangsverbindungen (II) und (IV) der vorliegenden Erfindung umfassen beispielsweise anorganische Salze, wie Natriumsalz oder Kaliumsalz, oder Salze mit organischem Amin, wie Trimethylaminsalz oder Triäthylaminsalz. Anderseits umfassen geeignete Salze für die Ausgangsverbindungen (III) und (V) beispielsweise Mineralsäuresalze, wie Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid oder Sulfat. Wenn R¹¹ in den Verbindungen (II) und (IV) eine geschützte Aminogruppe bedeutet, kann eine Vielfalt von Amino-Schutzgruppen, die allgemein auf dem Gebiet der Peptidsynthese verwendet werden, als die Schutzgruppe für diese Aminogruppe 25 verwendet werden. Beispielsweise können solche Schutzgruppen wie jene, die für R¹ erläutert worden sind, zu diesem Zweck verwendet werden. Wenn R⁴ in der Verbindung (IV) eine geschützte Carboxygruppe ist, sollte die Carboxy-Schutzgruppe jene sein, die auf herkömmliche Weise, wie mittels Hydrolyse, Säurebehandlung oder Reduktion, leicht entfernt werden kann. Beispiele für solche Schutzgruppen umfassen eine Niedrigalkylgruppe, wie Methyl, Äthyl oder tert.-Butyl; eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-Niedrigalkylgruppe, wie 30 Benzyl, p-Methoxybenzyl oder p-Nitrobenzyl; eine Benzhydrylgruppe; eine Tri-Niedrigalkylsilylgruppe, wie Trimethylsilyl u. dgl. Wenn R⁴ eine Carboxygruppe bedeutet, sollte die für die Kondensationsreaktion zu verwendende Verbindung (IV) vorzugsweise in Form eines Salzes davon vorliegen.

35 Die Kondensationsreaktion der Oxyiminoessigsäureverbindung (II) oder eines Salzes oder reaktiven Derivates davon mit der 7-Aminocephalosporinverbindung (III) oder einem Salz davon ist auf herkömmliche Weise leicht durchführbar. Beispielsweise kann die Kondensationsreaktion der Oxyiminoessigsäureverbindung (II) in freier Form oder als Salz davon mit der 7-Aminocephalosporinverbindung (III) in Anwesenheit eines Dehydratisierungsmittels in einem Lösungsmittel durchgeführt werden. Geeignete Beispiele für das Dehydratisierungsmittel umfassen Dicyclohexylcarbodiimid, N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid, Oxalylichlorid, Triphenylphosphin u. dgl.

40 Vilsmeier Reagens, hergestellt aus Dimethylformamid und Phosphoroxychlorid, Oxalylichlorid, Phosgen oder Thionylchlorid kann auch als das Dehydratisierungsmittel verwendet werden. Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Chloroform, Methylchlorid, Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Äthylacetat, Pyridin, Äthanol und Wasser eignen sich als Lösungsmittel. Es wird bevorzugt, die Umsetzung bei einer Temperatur von -50 bis 50 °C, insbesondere -30 bis 20 °C, durchzuführen.

45 Die Kondensationsreaktion des reaktiven Derivats der Oxyiminoessigsäureverbindung (II) mit der 7-Aminocephalosporinverbindung (III) oder einem Salz davon kann entweder in Anwesenheit oder in Abwesenheit eines Säureakzeptors in einem Lösungsmittel durchgeführt werden. Geeignete Beispiele für das reaktive Derivat der Oxyiminoessigsäureverbindung (II) umfassen die entsprechenden Säurehalogenide (z. B. Säurechlorid, Säurebromid), -Anhydrid, gemischte -Anhydride (z. B. ein gemischtes Anhydrid der Oxyiminoessigsäureverbindung (II) mit einem Alkylcarbonat), aktivierte Ester (z. B. p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Succinimidester, Phthalimidester, Benzotriazolester, 2-Pyrrolidon-1-yl-ester), Säureazide und Säureamide (z. B. Imidazolamid, 4-substituiertes-Imidazolamid, Triazolamid). Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Chloroform, Methylchlorid, Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Äthylacetat, Pyridin, Aceton, Äthanol, Isopropanol und Wasser eignen sich als Lösungsmittel. Außerdem umfassen geeignete Beispiele für den Säureakzeptor Alkalimetallhydroxide (z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid), Alkalimetallcarbonate (z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat), Alkalimetallbicarbonate (z. B. Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat), Trialkylamine (z. B. Trimethylamin, Triäthylamin), N,N-Dialkylaniline (z. B. N,N-Dimethylanilin, N,N-Diäthylanilin), Pyridin und N-Alkylmorpholine (z. B. N-Methylmorpholin). Es wird bevorzugt, die Umsetzung bei einer Temperatur von -50 bis 50 °C, insbesondere 50 -30 bis 20 °C, durchzuführen.

Die Kondensationsreaktion der Cephalosporinverbindung (IV) oder eines Salzes davon mit der Pyridinverbindung (V) oder einem Salz davon erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel. Beispiele für die Cephalosporinverbindung (IV) umfassen die Verbindung (IV), worin der reaktive Rest X^1 beispielsweise eine Acyloxygruppe, wie Carbamoyloxygruppe, eine Niedrigalkanoxygruppe, wie Acetyloxy oder Propionyloxy, ist; und ein Halogenatom, wie Brom, Chlor oder Jod. Beispiele für das Lösungsmittel umfassen Wasser, schweres Wasser oder ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel, welches zu den Ausgangsmaterialien inert ist. Solche organische Lösungsmittel umfassen beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dioxan, Aceton, Äthanol, Propanol, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran u. dgl. Es wird bevorzugt, die Umsetzung bei einer Temperatur von 0 bis 100 °C durchzuführen. Es wird auch bevorzugt, die Umsetzung bei einem pH-Wert von 2 bis 8, insbesondere 5 bis 8, durchzuführen. Falls notwendig, kann die Umsetzung durchgeführt werden, indem dem Reaktionssystem ein Alkalimetallhalogenid zugegeben wird, wie Natriumjodid oder Kaliumjodid; Kaliumthiocyanat; Natriumbicarbonat; ein oberflächenaktives quaternäres Ammoniumsalz, wie Trimethylbenzylammoniumbromid, Triäthylbenzylammoniumbromid, Triäthylbenzylammoniumhydroxid; eine Phosphatpufferlösung u. dgl.

Wenn R^{11} der so erhaltenen Verbindungen eine geschützte Aminogruppe und/oder R^4 eine geschützte Carboxygruppe bedeutet, so kann (können) diese Schutzgruppe oder -gruppen auf herkömmliche Weise, wie mittels Hydrolyse, Solvolyse, Säurebehandlung oder Reduktion, entfernt werden. Beispielsweise können, wenn die Amino-Schutzgruppe Formyl, Acetyl, tert.-Butoxycarbonyl, Trityl oder Benzhydryl und/oder die Carboxy-Schutzgruppe tert.-Butyl oder Benzhydryl ist, diese Gruppe(n) durch Behandlung der Verbindung mit einer Säure, wie Trifluoressigsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Ameisensäure, Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, entfernt werden. Wenn die Amino-Schutzgruppe Benzylloxycarbonyl, p-Methoxybenzylloxycarbonyl, Benzyl, p-Methoxybenzyl oder 3,4-Dimethoxybenzyl und/oder die Carboxy-Schutzgruppe Benzyl, p-Methoxybenzyl oder p-Nitrobenzyl ist, kann die Entfernung der Schutzgruppe oder -gruppen durch katalytische Reduktion in Anwesenheit eines Katalysators, wie Palladium-Bariumcarbonat, Palladiumkohlenstoff oder Palladiumschwarz in Wasserstoffgas durchgeführt werden. Wenn die Amino-Schutzgruppe Trifluoracetyl, Pivaloyl, Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl und/oder die Carboxyl-Schutzgruppe Methyl oder Äthyl ist, können diese Gruppe oder Gruppen durch Hydrolyse mit einem alkalischen Agens (z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid) oder einer Säure (z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure) entfernt werden. Außerdem kann, wenn die Amino-Schutzgruppe Chloracetyl ist, diese Gruppe durch Behandlung mit Thioharnstoff entfernt werden.

Weiters kann (können), wenn R^2 und/oder R^3 der so erhaltenen Verbindung (I) eine Acylaminogruppe(n) ist oder sind, diese Acylgruppe(n) nötigenfalls entfernt werden, um die Verbindung (I) zu ergeben, worin R^2 und/oder R^3 eine Aminogruppe(n) ist (sind). Beispielsweise kann, wenn die Acylgruppe Formyl ist, die Entfernung dieser Gruppe durch Behandlung mit einer Säure (z. B. Salzsäure, Ameisensäure, Bromwasserstoffsäure, Trifluoressigsäure) durchgeführt werden. Es wird bevorzugt, die Umsetzung bei einer Temperatur zwischen Zimmertemperatur und 80 °C, insbesondere bei einer Temperatur von 30 bis 60 °C, durchzuführen.

Ein Salz der Verbindung (I) ist auf herkömmliche Weise leicht erhältlich, beispielsweise durch deren Behandlung mit einer im wesentlichen äquimolaren Menge eines alkalischen Agens oder einer Säure in einem wässrigen Lösungsmittel bei Zimmertemperatur.

Die Verbindung (I) der vorliegenden Erfindung und ihre Salze zeigen eine starke antimikrobielle Aktivität gegen gram-positive und gram-negative Bakterien, inklusive einer breiten Vielfalt von Mikroorganismen, die zu den Genera *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter* und *Serratia* gehören. Die Verbindung (I) und deren Salze zeigen auch eine starke antimikrobielle Aktivität gegen Bakterien, die zu den Genera *Pseudomonas*, *Shigella* und *Enterococcus* gehören. Beispielsweise war, wenn die minimale Hemmkonzentration (M.I.C.) einer Testverbindung mittels der Standard-Agarplattenverdünnungsmethode (basierend auf der Standardmethode der Japanischen Gesellschaft für Chemotherapie) unter Verwendung der Medien von Muller-Hinton Agar (MHA; Nissui), untersucht wurden, die antimikrobielle Aktivität von 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat der vorliegenden Erfindung gegen *Staphylococcus aureus* 252 R, *Proteus morganii* 6501, *Proteus rettgeri* 6259 und *Enterobacter cloacae* TU 680 nicht weniger als etwa 4 Mal stärker im Vergleich zu jener von 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat, geoffenbart in der Europäischen Patentveröffentlichung Nr. 101.265. Die antimikrobielle Aktivität dieser Verbindung der Erfindung gegen *Staphylococcus aureus* Terajima, *Escherichia coli* NIH JC-2, *Salmonella typhimurium*, *Proteus vulgaris* IID-874, *Proteus inconstans* 6764, *Citrobacter freundii* TL-12 und *Serratia marcescens* 7006 war auch etwa zweimal stärker als jene der Verbindung der Europäischen Patentveröffentlichung. Außerdem war, wenn die 50 % minimale Hemmkonzentration gegen klinisch isolierte Stämme auf dieselbe Weise wie oben erwähnt untersucht wurde, die antimikrobielle Aktivität von 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat der vorliegenden Erfindung gegen *Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistente Bakterien, 19 Stämme), *Citrobacter freundii* (20 Stämme),

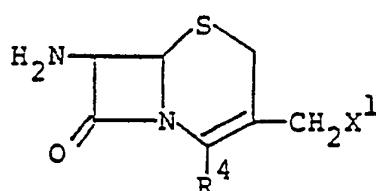
Enterobacter sp. (20 Stämme), Serratia marcescens (20 Stämme) etwa 2 bis 4 Mal stärker im Vergleich zu jenen der oben erwähnten Verbindung der Europäischen Patentveröffentlichung.

Weiters sind die Verbindung (I) und deren Salze dadurch gekennzeichnet, daß sie eine starke Schutzwirkung gegen Infektionskrankheiten verschiedener Bakterien, inklusive *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*, zeigen. Die Verbindung (I) und ihre Salze sind auch durch eine starke antimikrobielle Aktivität in vivo gekennzeichnet, wegen ihrer hohen Absorbierbarkeit oder lang anhaltenden therapeutischen Wirkung in lebenden Geweben. Beispielsweise wurde jede Testverbindung intramuskulär an Mäuse verabreicht, die auf intraperitonealem Weg Bakterien verabreicht bekamen, die ausreichten, alle unbehandelten Mäuse innerhalb von 24 Stunden zu töten, und danach wurde die 50 % wirksame Dosis (ED₅₀) 7 Tage nach der Infektion mittels der "Probit"-Methode auf der Basis des Überlebensverhältnisses der Mäuse ermittelt. Bei diesen Experimenten war die Schutzwirkung des 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylats der vorliegenden Erfindung gegen *Staphylococcus aureus* Smith (diffuser Typ), *Staphylococcus aureus* 712 und *Pseudomonas aeruginosa* TU-408 etwa 6, 2 bzw. 3,5 Mal besser als jene der oben erwähnten, in der Europäischen Patentveröffentlichung Nr. 101.265 geoffenbarten Verbindung.

Außerdem besitzen die Verbindung (I) und deren Salze eine hohe Stabilität gegen eine Vielfalt von β-Laktamase-erzeugende Mikroorganismen, beispielsweise gegen β-Laktamasen, die von *Escherichia coli* ML-1410 RGN-823 oder *Proteus vulgaris* GN76/C-1 erzeugt werden. Die Verbindung (I) und deren Salze weisen auch eine geringe Toxizität auf.

Die Verbindung (I) kann für die pharmazeutische Verwendung entweder in freier Form oder in Form eines Salzes davon verwendet werden. Pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindung (I) umfassen beispielsweise nicht-toxische anorganische Salze, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz oder Aluminiumsalz; Salze mit nicht-toxischen organischen Aminen, wie Trialkylaminen (z. B. Triäthylamin), Pyridin, Äthanolamin, Triäthanolamin, Dicyclohexylamin; Salze mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure; Salze mit organischen Säuren, wie Oxalsäure oder Weinsäure; Salze mit Aminosäure, wie Glycin-, Lysin-, Arginin-, Asparaginsäure, Glutaminsäure usw. Die Salze der Verbindung (I) umfassen auch Salze mit einem Harz, wie Polystyrolharz, das eine Aminogruppe, eine quaternäre Ammoniumgruppe oder Sulfonsäuregruppe enthält, oder ein Polyacrylsäureharz, das eine Carboxy-Gruppe enthält. Außerdem können sie komplexe Salze mit einem Alkali- oder Erdalkalimetallsalz, wie Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natriumsulfat, Calciumchlorid, oder mit einem Ammoniumsalz, wie Ammoniumchlorid, sein. Wie aus dem obigen deutlich hervorgeht sollten deshalb die Salze der Verbindung (I) der vorliegenden Erfindung so interpretiert werden, daß sie alles umfassen: das intramolekulare Salz, Addukt, komplexe Salze, das Solvat und Hydrat davon. Die Verbindung (I) und deren Salze können entweder oral oder parenteral (z. B. intravenös, intramuskulär, subkutan) verabreicht werden. Die Tagesdosis der Verbindung (I) oder eines Salzes davon kann innerhalb eines weiten Bereichs variieren, je nach dem Alter, Gewicht oder dem Zustand der Patienten und der Schwere der zu behandelnden Krankheiten. Im allgemeinen kann jedoch die bevorzugte Tagesdosis der Verbindung (I) oder eines Salzes davon etwa 0,002 bis 0,2 g, insbesondere 0,01 bis 0,04 g pro kg Körpermassen pro Tag betragen. Weiters können die Verbindung (I) und deren Salze in Form eines pharmazeutischen Präparats verwendet werden, welches dieselbe Verbindung in Verbindung oder Mischung mit pharmazeutischen Trägern, die für die orale oder parenterale Verabreichung geeignet sind, enthält. Geeignete Träger umfassen beispielsweise Gelatine, Laktose, Glukose, Natriumchlorid, Stärke, Magnesiumstearat, Talkum, Pflanzenöl und andere wohlbekannte medizinische Träger. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, wie Tabletten, Granula oder Kapseln vorliegen; oder in flüssiger Form, wie Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen. Sie können sterilisiert sein und/oder weitere Hilfsstoffe, wie einen Stabilisator, ein Netzmittel oder einen Emulgator enthalten.

Gleichzeitig kann die Ausgangsverbindung (II) der vorliegenden Erfindung beispielsweise mittels des in der Europäischen Patentveröffentlichung Nr. 147,181 geoffenbarten Verfahrens hergestellt werden. Die Ausgangsverbindung (III) kann beispielsweise hergestellt werden, indem eine 7-Aminocephalosporansäure oder ein Salz davon mit der Verbindung (V) auf dieselbe Weise umgesetzt wird, wie bei der Umsetzung der Verbindungen (IV) und (V) beschrieben. Anderseits kann die Verbindung (IV) beispielsweise hergestellt werden, indem die Verbindung (II) mit einer 7-Aminocephalosporinverbindung der Formel:

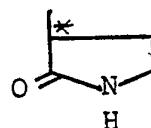


worin X^1 und R^4 dasselbe wie oben definiert sind, gemäß dem in der Europäischen Patentveröffentlichung Nr. 101.265 beschriebenen Verfahren umgesetzt wird.

Während die Verbindung (I) der Erfindung und die Ausgangsverbindungen (II) und (IV) infolge des asymmetrischen Kohlenstoffatoms, das in der Gruppe der Formel

5

10



(a),

15

worin das Sternchen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom bezeichnet, vorkommt, in Form der optischen Isomeren vorliegen können, umfaßt die vorliegende Erfindung beide dieser optischen Isomeren und eine racemische Modifizierung davon.

20

In der ganzen Beschreibung und in den Ansprüchen sollte der Ausdruck "Niedrigalkyl", "Niedrigalkoxy", "Niedrigalkanoyl" und "Niedrigalkylen" so interpretiert werden, daß er Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit zwei bis fünf Kohlenstoffatomen bzw. Alkylen mit drei bis fünf Kohlenstoffatomen bezeichnet.

25

Beispiel 1

(1) 2,2 g (Z)-2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-oxyimino]-essigsäuredihydrat werden in einer Mischung von 9,5 ml Dimethylacetamid und 14,5 ml Methylenchlorid gelöst. Die Mischung wird auf -20 °C gekühlt. 2,45 g Phosphoroxychlorid werden tropfenweise unter Rühren bei -15 bis -20 °C dazugegeben. Die Mischung wird 10 Minuten lang bei -5 °C gerührt und dann auf -35 °C gekühlt. (Die resultierende Lösung wird als "Lösung A" bezeichnet).

30

Anderseits werden 1,92 g 7β-Amino-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat-hydrojodiddihydrat in 19 ml Äthanol suspendiert, und 12 ml Wasser werden unter Rühren dazugegeben. Die Mischung wird auf -20 °C gekühlt, und 8,8 ml Triäthylamin werden tropfenweise dazugegeben. Die Mischung wird bei -20 °C gerührt, bis sie eine klare Lösung wird und dann auf -35 °C gekühlt. Die oben erhaltene "Lösung A" wird dazugegeben und die Mischung kräftig gerührt. Die Mischung wird bei -15 bis -20 °C 10 Minuten lang gerührt, und 20 ml 6N-Schwefelsäure werden tropfenweise dazugegeben. Die ausgefällten Kristalle werden gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wodurch 2,7 g 7β-(Z)-2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-oxyimino]-acetamido)-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat erhalten werden.

40

(2) Das oben erhaltene Produkt wird in 20 ml 88 % Ameisensäure gelöst und bei Zimmertemperatur 20 Minuten lang gerührt. Unlösliche Materialien werden abfiltriert, und das Filtrat wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Äther wird zum Rückstand zugegeben. Das resultierende Pulver wird durch Filtration gesammelt, in 50 ml Wasser gelöst und durch eine mit einem nichtionischen Adsorptionsharz gepackte Säule (hergestellt von Mitsubishi Chemical Industries Ltd. unter dem Warenzeichen "Diaion CHP-20P"; in der Folge als "CHP-20P" bezeichnet) durchgeleitet. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft, wodurch 1,5 g 7β-(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-oxyimino]-acetamido)-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat erhalten werden.

50

Fp. 180 - 195 °C (Zers.)

KMR (D_2O+CF_3COOD) δ:

2,0-2,7 (2H, m), 3,20 (1H, d, $J = 18$ Hz), 3,2-3,6 (2H, m), 3,63 (1H, d, $J = 18$ Hz), 3,88 (3H, s), 5,03 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,07 (1H, d, $J = 14$ Hz), 5,22 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,37 (1H, d, $J = 14$ Hz), 5,77 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,00 (1H, s), 7,10 (1H, br, s), 7,80 (2H, br.s)

Beispiel 2

(1) Eine Mischung aus 1,8 ml Wasser und 5,25 g Natriumjodid wird auf 80 °C erhitzt, und 0,95 g 3-Formylamino-5-methoxypyridin und 1,34 g 7β-(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-oxyimino]-acetamido)-cephalosporansäure werden dazugegeben. Die Mischung wird bei derselben Temperatur 30 Minuten lang gerührt. Nach dem Kühlen werden 30 ml Wasser zur Mischung zugegeben, und unlösliche

Materialien werden abfiltriert. Das Filtrat wird durch eine mit CHP-20P gepackte Säule geleitet. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und mit 25 % wässriger Methanollösung eluiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Aceton wird zum Rückstand zugegeben, und das resultierende Pulver wird durch Filtration gesammelt und getrocknet, wodurch 5 360 mg $7\beta\text{-}(\text{Z})\text{-}2\text{-}(\text{2-Aminothiazol-4-yl})\text{-}2\text{-}[(\text{3S})\text{-}2\text{-oxopyrrolidin-3-yl})\text{-}(\text{oxyimino})\text{-}(\text{acetamido})\text{-}3\text{-}[(\text{3-formylamino-5-methoxy-1-pyridino})\text{-}(\text{methyl})]\text{-}3\text{-}(\text{cephem-4-carboxylat})$ erhalten werden.

Fp. 164-175 °C (Zers.)

- 10 KMR (D_2O) δ :
2,1-2,6 (2H, m), 3,0-3,8 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,93 (1H, t, $J = 8$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 14$ Hz),
5,19 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,50 (1H, d, $J = 14$ Hz), 5,72 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,72 (1H, s), 7,87 (1H, m),
8,27 (1H, s), 8,41 (1H, br.s), 8,90 (1H, br.s)
- 15 (2) Eine Mischung aus 260 mg $7\beta\text{-}(\text{Z})\text{-}2\text{-}(\text{2-Aminothiazol-4-yl})\text{-}2\text{-}[(\text{3S})\text{-}2\text{-oxopyrrolidin-3-yl})\text{-}(\text{oxyimino})\text{-}(\text{acetamido})\text{-}3\text{-}[(\text{3-formylamino-5-methoxy-1-pyridino})\text{-}(\text{methyl})]\text{-}3\text{-}(\text{cephem-4-carboxylat})$ und 6 ml 5 % Salzsäure wird bei 40 °C 45 Minuten lang gerührt. Die Mischung wird gekühlt und auf einen pH-Wert von etwa 4,8 mit einem Anionenaustauscherharz (hergestellt von Rohm & Hass Co., U.S.A. unter dem Warenzeichen "Amberlite 20 IRA-93"; in der Folge als "IRA-93" bezeichnet) eingestellt. Das Harz wird abfiltriert und das Filtrat durch eine mit CHP-20P gepackte Säule geleitet. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und mit 30 % wässriger Methanollösung eluiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Aceton wird zum Rückstand zugegeben. Das resultierende Pulver wird durch Filtration gesammelt, wodurch 102 mg $7\beta\text{-}(\text{Z})\text{-}2\text{-}(\text{2-Aminothiazol-4-yl})\text{-}2\text{-}[(\text{3D})\text{-}2\text{-oxopyrrolidin-3-yl})\text{-}(\text{oxyimino})\text{-}(\text{acetamido})\text{-}3\text{-}[(\text{3-amino-5-methoxy-1-pyridino})\text{-}(\text{methyl})]\text{-}3\text{-}(\text{cephem-4-carboxylat})$ erhalten werden.
- 25 Die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieses Produktes sind mit jenen des in Beispiel 1-(2) erhaltenen Produktes identisch.

Beispiel 3

- 30 Eine Mischung aus 2 ml Dimethylformamid und 2 ml Wasser wird auf 75-80 °C erhitzt, und 8 g Natriumjodid und 1,6 g 2-Methylthiopyridin werden dazugegeben. 2,0 g $7\beta\text{-}(\text{Z})\text{-}2\text{-}(\text{2-tritylaminothiazol-4-yl})\text{-}2\text{-}[(\text{3S})\text{-}2\text{-oxopyrrolidin-3-yl})\text{-}(\text{oxyimino})\text{-}(\text{acetamido})\text{-}(\text{cephalosporansäure})$ werden zur Mischung zugegeben, und die Mischung wird eine Stunde lang bei 80 °C gerührt. Nach dem Kühlen werden 40 ml Wasser zur Mischung zugegeben, und die Mischung wird mit 6N- H_2SO_4 unter Eiskühlung auf pH 1 eingestellt.

35 Die Präzipitate werden durch Filtration gesammelt und mit Wasser gewaschen, wodurch $7\beta\text{-}(\text{Z})\text{-}2\text{-}(\text{2-Tritylaminothiazol-4-yl})\text{-}2\text{-}[(\text{3S})\text{-}2\text{-oxo-pyrrolidin-3-yl})\text{-}(\text{oxyimino})\text{-}(\text{acetamido})\text{-}3\text{-}[(\text{2-methylthio-1-pyridino})\text{-}(\text{methyl})]\text{-}3\text{-}(\text{cephem-4-carboxylat})$ als rohes Produkt erhalten wird. Das rohe Produkt wird in 12 ml 88 % Ameisensäure gelöst, und die Mischung wird bei Zimmertemperatur 1 Stunde lang gerührt. 40 ml Wasser werden zur Mischung zugegeben und unlösliche Materialien abfiltriert. Das Filtrat wird mit Äther gewaschen und unter reduziertem Druck zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 40 ml Wasser gelöst, und die Lösung wird 40 mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf pH 6,0 eingestellt. Unlösliche Materialien werden abfiltriert, und das Filtrat wird auf einer Säule von CHP-20 chromatographiert. Die Säule wird mit Wasser gewaschen, gefolgt von Elution mit einer wässrigen 25 % Methanollösung. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und unter reduziertem Druck bei einer Temperatur von unter 40 °C zur Trockne 45 konzentriert. Aceton wird zum Rückstand zugegeben, und das resultierende Pulver wird durch Filtration gesammelt, wodurch 200 mg $7\beta\text{-}(\text{Z})\text{-}2\text{-}(\text{2-Aminothiazol-4-yl})\text{-}2\text{-}[(\text{3S})\text{-}2\text{-oxopyrrolidin-3-yl})\text{-}(\text{oxyimino})\text{-}(\text{acetamido})\text{-}3\text{-}[(\text{2-methylthio-1-pyridino})\text{-}(\text{methyl})]\text{-}3\text{-}(\text{cephem-4-carboxylat})$ erhalten werden.

Nujol

50 IR ν (cm^{-1}): 1780, 1690
Max

KMR (D_2O) δ :

- 55 2,0-2,7 (2H, m), 2,76 (3H, s), 3,1-3,6 (4H, m), 4,96 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,18 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,65 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,75 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,83 (1H, s), 7,4-7,8 (2H, m),
8,0-8,3 (1H, m), 8,53 (1H, d, $J = 7$ Hz)

Beispiel 4

- 60 Eine Mischung aus 0,4 ml Dimethylformamid und 3,2 ml Wasser wird auf 75-80 °C erhitzt, und 9,44 g Natriumjodid und 1,41 g 3-Methylthiopyridin werden dazugegeben. 2,41 g $7\beta\text{-}(\text{Z})\text{-}2\text{-}(\text{2-Aminothiazol-4-yl})\text{-}2\text{-}[(\text{3S})\text{-}2\text{-oxo-pyrrolidin-3-yl})\text{-}(\text{oxyimino})\text{-}(\text{acetamido})\text{-}(\text{cephalosporansäure})$ werden zur Mischung zugegeben, und die Mischung wird bei 80 °C eine Stunde lang gerührt. Nach der Umsetzung wird die Reaktionsmischung unter

reduziertem Druck zur Trockne konzentriert. 80 ml Aceton werden zum Rückstand zugegeben, und die Mischung wird gerührt. unlösliches Pulver wird durch Filtration gesammelt und mit Aceton gewaschen. Das so erhaltene Pulver wird zu 40 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wird mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf pH 6 eingestellt. unlösliche Materialien werden abfiltriert, und das Filtrat wird auf einer Säule von CHP-20 chromatographiert. Die Säule wird mit Wasser gewaschen, gefolgt von Elution mit einer wässrigen 25 % Methanollösung. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und unter reduziertem Druck konzentriert, wodurch 750 mg $7\beta\text{-}((Z)\text{-}2\text{-}(2\text{-Aminothiazol}\text{-}4\text{-yl})\text{-}2\text{-}[(3S)\text{-}2\text{-oxopyrrolidin}\text{-}3\text{-yl})\text{-}oxyimino]\text{-}acetamido)\text{-}3\text{-}[(3\text{-methylthio}\text{-}1\text{-pyridino})\text{-methyl}]\text{-}3\text{-cephem}\text{-}4\text{-carboxylat}$ als Pulver erhalten werden.

10 KMR (D_2O) δ :
 2,1-2,9 (2H, m), 2,64 (3H, s), 3,0-3,9 (4H, m), 5,03 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 15$ Hz),
 5,28 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,60 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,82 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,90 (1H, s), 7,7-8,0 (1H, m),
 8,1-8,4 (1H, m), 8,5-8,7 (1H, m), 8,82 (1H, s)

15 **Beispiel 5**
 (1) Eine Mischung aus 50 ml Wasser und 140 g Natriumjodid wird auf 75 bis 80 °C erhitzt, und 26 g 3-Formylamino-5-methoxypyridin und 36,6 g $7\beta\text{-}((Z)\text{-}2\text{-}(2\text{-Aminothiazol}\text{-}4\text{-yl})\text{-}2\text{-}[(3S)\text{-}2\text{-oxopyrrolidin}\text{-}3\text{-yl})\text{-}oxyimino]\text{-}acetamido)\text{-}3\text{-cephalosporansäure}$ werden dazugegeben. Die Mischung wird 30 Minuten lang bei 80 °C gerührt. Die Mischung wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft, und 1000 ml Aceton werden zum Rückstand zugegeben. Das resultierende Pulver wird durch Filtration gesammelt, wodurch $7\beta\text{-}((Z)\text{-}2\text{-}(2\text{-Aminothiazol}\text{-}4\text{-yl})\text{-}2\text{-}[(3S)\text{-}2\text{-oxopyrrolidin}\text{-}3\text{-yl})\text{-}oxyimino]\text{-}acetamido)\text{-}3\text{-}[(3\text{-formylamino}\text{-}5\text{-methoxy}\text{-}1\text{-pyridino})\text{-methyl}]\text{-}3\text{-cephem}\text{-}4\text{-carboxylat}$ als rohes Produkt erhalten wird.

20 (2) Das oben erhaltene Produkt wird in 1,2 Liter 5 % Salzsäure gelöst, und unlösliche Materialien werden abfiltriert. Das Filtrat wird bei 40 °C eine Stunde lang gerührt und mit einer wässrigen Natriumhydroxidlösung unter Röhren und Kühlung auf einen pH von etwa 4,5 eingestellt und danach unter reduziertem Druck auf ein Volumen von etwa 500 ml konzentriert. Die konzentrierte Lösung wird durch eine mit CHP-20P gepackte Säule geleitet. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und mit einer wässrigen 30 % Methanollösung eluiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft, wodurch 8,1 g $7\beta\text{-}((Z)\text{-}2\text{-}(2\text{-Aminothiazol}\text{-}4\text{-yl})\text{-}2\text{-}[(3S)\text{-}2\text{-oxopyrrolidin}\text{-}3\text{-yl})\text{-}oxyimino]\text{-}acetamido)\text{-}3\text{-}[(3\text{-amino}\text{-}5\text{-methoxy}\text{-}1\text{-pyridino})\text{-methyl}]\text{-}3\text{-cephem}\text{-}4\text{-carboxylat}$ erhalten werden. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieses Produktes sind identisch mit jenen des in Beispiel 1-(2) erhaltenen Produktes.

25 **Beispiel 6**
 (1) Eine Mischung aus 3,6 ml Wasser und 10,5 g Natriumjodid wird auf 80 °C erhitzt, und 1,7 g 3-Formylamino-2-methylpyridin und 2,68 g $7\beta\text{-}((Z)\text{-}2\text{-}(2\text{-Aminothiazol}\text{-}4\text{-yl})\text{-}2\text{-}[(3S)\text{-}2\text{-oxopyrrolidin}\text{-}3\text{-yl})\text{-}oxyimino]\text{-}acetamido)\text{-}3\text{-cephalosporansäure}$ werden dazugegeben. Die Mischung wird 30 Minuten lang bei 80 bis 82 °C gerührt und unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. 100 ml Aceton werden zum Rückstand zugegeben. Das resultierende Pulver wird durch Filtration gesammelt und in 80 ml Wasser gelöst. unlösliche Materialien werden abfiltriert, und das Filtrat wird durch eine mit CHP-20P gepackte Säule geleitet. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und mit 25 % wässriger Methanollösung eluiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft, wodurch $7\beta\text{-}((Z)\text{-}2\text{-}(2\text{-Aminothiazol}\text{-}4\text{-yl})\text{-}2\text{-}[(3S)\text{-}2\text{-oxopyrrolidin}\text{-}3\text{-yl})\text{-}oxyimino]\text{-}acetamido)\text{-}3\text{-}[(3\text{-formylamino}\text{-}2\text{-methyl}\text{-}1\text{-pyridino})\text{-methyl}]\text{-}3\text{-cephem}\text{-}4\text{-carboxylat}$ erhalten wird.

40 (2) Das oben erhaltene Produkt wird in 10 ml 5 % Salzsäure gelöst, und die Mischung wird bei 40 °C 40 Minuten lang gerührt. Die Mischung wird mit IRA-93 auf einen pH-Wert von etwa 4,5 eingestellt. Das Harz wird abfiltriert, und das Filtrat wird durch eine mit CHP-20P gepackte Säule geleitet. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und mit 30 % wässriger Methanollösung eluiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Aceton wird zum Rückstand zugegeben. Das resultierende Pulver wird durch Filtration gesammelt, wodurch 320 mg $7\beta\text{-}((Z)\text{-}2\text{-}(2\text{-Aminothiazol}\text{-}4\text{-yl})\text{-}2\text{-}[(3S)\text{-}2\text{-oxopyrrolidin}\text{-}3\text{-yl})\text{-}oxyimino]\text{-}acetamido)\text{-}3\text{-}[(3\text{-amino}\text{-}2\text{-methyl}\text{-}1\text{-pyridino})\text{-methyl}]\text{-}3\text{-cephem}\text{-}4\text{-carboxylat}$ erhalten werden.

45 Fp. 178-185 °C (Zers.)
 50 KMR (D_2O) δ :
 2,0-2,7 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,9-3,6 (4H, m), 4,95 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 5,18 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,52 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,73 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,81 (1H, s), 7,2-7,6 (2H, m),
 7,90 (1H, m)

Beispiele 7 bis 8

Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1-(1) beschrieben behandelt, was die folgenden Verbindungen ergibt.

5 (7) 7β -{ (Z) -2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-[($(3S)$ -2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido}-3-[(2-methylthio-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat

Nujol
10 IR ν (cm $^{-1}$): 1775, 1675
Max

KMR (DMSO-d $_6$) δ :
15 2,1-2,5 (2H, m), 3,12 (3H, s), 2,7-3,4 (4H, m), 4,60 (1H, t, J = 7 Hz), 5,00 (1H, d, J = 5 Hz),
5,4-5,9 (3H m), 6,60 (1H, s), 7,2 (15H), 7,6-8,0 (1H, m), 8,1-8,4 (1H, m), 8,6-8,9 (2H, m),
9,3-9,6 (1H, m)

(8) 7β -{ (Z) -2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-[($(3S)$ -2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido}-3-[(3-amino-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat

20 Fp. 180-195 °C (Zers.)

Nujol
25 IR ν (cm $^{-1}$): 1780, 1695
Max

KMR (DMSO-d $_6$) δ :
2,1-2,4 (2H, m), 2,9-3,3 (4H, m), 4,8-5,3 (3H, m), 5,05 (1H, d, J = 5 Hz), 5,5-5,7 (1H, m), 6,59 (1H, s),
7,16 (15H, s), 7,45-7,60 (1H, m), 7,75-7,8 (1H, m), 7,9-8,2 (2H, m)

Beispiele 9 bis 10

Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1-(2) beschrieben behandelt, was die folgenden Verbindungen ergibt.

35 (9) 7β -{ (Z) -2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[($(3S)$ -2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido}-3-[(2-methylthio-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieses Produktes sind mit jenen des in Beispiel 3 erhaltenen Produktes identisch.

40 (10) 7β -{ (Z) -2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[($(3S)$ -2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido}-3-[(3-amino-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat

Nujol
45 IR ν (cm $^{-1}$): 1770, 1690, 1660
Max

KMR (D $_2$ O-CD $_3$ OD+CF $_3$ CO $_2$ D) δ :
2,2-2,7 (2H, m), 3,2-3,5 (2H, m), 3,21 (1H, d, J = 18 Hz), 3,67 (1H, d, J = 18 Hz), 4,95 (1H, t, J = 7 Hz),
5,11 (1H, d, J = 15 Hz), 5,21 (1H, d, J = 5 Hz), 5,55 (1H, d, J = 15 Hz), 5,82 (1H, d, J = 5 Hz),
6,95 (1H, s), 7,5-7,6 (2H, m), 7,9-8,2 (2H, m)

Beispiele 11 bis 26

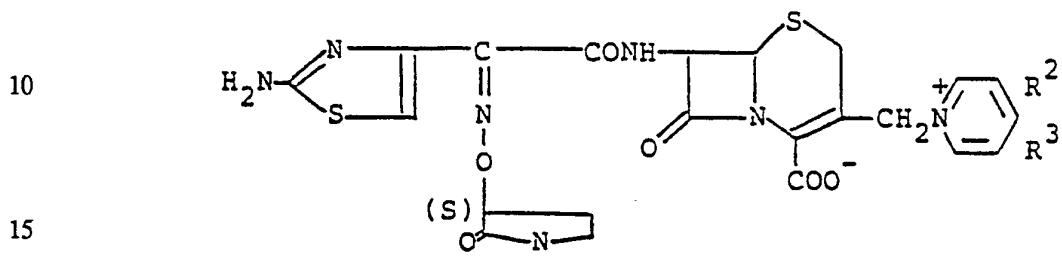
Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf dieselbe Weise wie in Beispiel 2 beschrieben behandelt, was die in Tabelle 1 gezeigten Verbindungen ergibt.

55

60

Tabelle 1

5



[Beachte: Die Verbindung (I-A) hat (Z)-Konfiguration.
(S) bedeutet, daß das Kohlenstoffatom (S)-Konfiguration hat.]

25

Bsp. Nr.	Verbindung (I-A) R ² & R ³	Eigenschaften
30		
35	11 R ² = 3-NHCHO R ³ = 4-CH ₃	Fp. 162 - 170 °C (Zers.) KMR (D ₂ O) δ: 2,0-2,75 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,0-3,85 (4H, m), 4,93 (1H, t, J = 8 Hz), 5,14 (1H, d, J = 15 Hz), 5,18 (1H, d, J = 5 Hz), 5,48 (1H, d, J = 15 Hz), 5,73 (1H, d, J = 5 Hz), 6,78 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 6 Hz), 8,13 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 6 Hz), 9,37 (1H, s)
40	12 R ² = 3-NH ₂ R ³ = 4-CH ₃	Fp. 180 - 190 °C (Zers.) KMR (D ₂ O) δ: 2,0-2,7 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,9-3,7 (4H, m), 4,97 (1H, t, J = 8 Hz), 4,9-5,5 (2H, m), 5,19 (1H, d, J = 5 Hz), 5,75 (1H, d, J = 5 Hz), 6,83 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 6 Hz), 7,92 (1H, d, J = 6 Hz), 8,60 (1H, s)
50	13 R ² = 3-NHCHO R ³ = 5-SCH ₃	Fp. 168 - 175 °C (Zers.) KMR (D ₂ O) δ: 2,1-2,7 (2H, m), 2,71 (3H, s), 3,2-3,9 (4H, m), 5,12 (1H, t, J = 8 Hz), 5,25 (1H, d, J = 15 Hz), 5,35 (1H, d, J = 5 Hz), 5,75 (1H, d, J = 15 Hz), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 7,10 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,72 (1H, br, s), 9,05-9,25 (2H, m)
55		

5	14	$R^2 = 3\text{-NH}_2$ $R^3 = 5\text{-SCH}_3$	Fp. 180 - 190 °C (Zers.) KMR ($D_2O\text{-CF}_3\text{CO}_2D$) δ : 2,1-2,7 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,35 (1H, d, $J = 18$ Hz), 3,3-3,7 (2H, m), 3,75 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,13 (1H, t, $J = 9$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,32 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,62 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,88 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,16 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,96 (2H, br, s)
10	15	$R^2 =$ 3-NHCHO $R^3 = 5\text{-Br}$	Fp. 160 - 170 °C (Zers.) KMR ($D_2O\text{-CD}_3\text{CN}$) δ : 2,3-2,9 (2H, m), 3,45 (1H, d, $J = 17$ Hz), 3,4-3,8 (2H, m), 3,90 (1H, d, $J = 17$ Hz), 5,23 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,45 (1H, d, $J = 14$ Hz), 5,49 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,92 (1H, d, $J = 14$ Hz), 6,08 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,19 (1H, s), 8,71 (1H, s), 9,50 (1H, d, $J = 2$ Hz), 9,30 (1H, d, $J = 2$ Hz), 9,73 (1H, d, $J = 2$ Hz)
15	20	$R^2 = 3\text{-NH}_2$ $R^3 = 5\text{-Br}$	Fp. 177 - 185 °C (Zers.) KMR ($D_2O\text{-CF}_3\text{CO}_2D$) δ : 2,1-2,9 (2H, m), 3,38 (1H, d, $J = 18$ Hz), 3,4 - 3,7 (2H, m), 3,80 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,16 (1H, t, $J = 9$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,36 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,70 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,92 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,20 (1H, s), 7,90 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,2-8,4 (2H, m)
25	30	$R^2 =$ 3-NHCHO $R^3 = 4\text{-SCH}_3$	Fp. 170 - 190 °C (Zers.) KMR ($D_2O\text{+CD}_3\text{CN}$) δ : 2,1-2,7 (2H, m), 2,75 (3H, s), 3,17 (1H, d, $J = 18$ Hz), 3,72 (1H, d, $J = 18$ Hz), 3,2-3,7 (2H, m), 5,00 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,10 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,48 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,81 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,90 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,40 (1H, s), 8,55 (1H, d, $J = 8$ Hz), 9,10 (1H, s)
35	40	$R^2 = 3\text{-NH}_2$ $R^3 = 4\text{-SCH}_3$	Fp. 185 - 200 °C (Zers.) KMR ($D_2O\text{+CD}_3\text{CN}$) δ : 2,3-2,8 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,4-3,8 (2H, m), 3,35 (1H, d, $J = 15$ Hz), 3,83 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,33 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,45 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,02 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,95 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J = 5$ Hz), 8,28 (1H, s), 8,28 (1H, d, $J = 5$ Hz)
45	50	$R^2 =$ 3-NHCHO $R^3 = H$	KBr IR ν (cm^{-1}): 1770, 1690, 1610 Max KMR (D_2O) δ : 2,1-2,8 (2H, m), 3,15-3,85 (4H, m), 5,03 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,1-5,8 (2H, m), 5,30 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,86 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,93 (1H, s), 7,9-8,1 (1H, m), 8,3-8,5 (1H, m), 8,40 (1H, m), 8,65-8,75 (1H, m), 9,4-9,5 (1H, br.s)
55			

5	20	$R^2 = 3\text{-NH}_2$ $R^3 = \text{H}$	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1770, 1690, 1660 Max KMR (D ₂ O-CD ₃ OD+CF ₃ CO ₂ D) δ : 2,2-2,7 (2H, m), 3,2-3,5 (2H, m), 3,21 (1H, d, J = 18 Hz), 3,67 (1H, d, J = 18 Hz), 4,95 (1H, t, J = 7 Hz), 5,11 (1H, d, J = 15 Hz), 5,21 (1H, d, J = 5 Hz), 5,55 (1H, d, J = 15 Hz), 5,82 (1H, d, J = 5 Hz), 6,95 (1H, s), 7,5-7,6 (2H, m), 7,9-8,2 (2H, m)
10	21	$R^2 = 2\text{-CH}_3$ $R^3 = 5\text{-NH}_2$	Fp. 170 - 178 °C (Zers.) KMR (D ₂ O) δ : 2,0-2,85 (2H, m), 2,61 (3H, s), 3,0-3,7 (4H, m), 5,03 (1H, t, J = 6 Hz), 5,15 (1H, d, J = 15 Hz), 5,25 (1H, d, J = 5 Hz), 5,45 (1H, d, J = 15 Hz), 5,84 (1H, d, J = 5 Hz), 6,93 (1H, s), 7,4-7,7 (2H, m), 8,08 (1H, m)
15	22	$R^2 = 3\text{-NH}_2$ $R^3 = 5\text{-NH}_2$	Fp. Das Produkt beginnt bei 175 °C langsam zu zerfallen KMR (D ₂ O+CD ₃ CN) δ : 2,1-2,6 (2H, m), 3,02 (1H, d, J = 18 Hz), 3,47 (1H, d, J = 18 Hz), 3,1-3,5 (2H, m), 4,81 (1H, d, J = 14 Hz), 4,88 (1H, t, J = 7 Hz), 5,09 (1H, d, J = 5 Hz), 5,12 (1H, d, J = 14 Hz), 5,67 (1H, d, J = 5 Hz), 6,81 (1H, s), 6,67 (1H, t, J = 2 Hz), 7,40 (2H, d, J = 2 Hz)
20	23	$R^2 = 3\text{-NH}_2$ $R^3 = 5\text{-COOH}$	Fp. 160 - 165 °C (Zers.) KBr IR ν (cm ⁻¹): 1760, 1690, 1580-1640 Max KMR (D ₂ O+CD ₃ CN+CF ₃ CO ₂ D) δ : 2,20-2,80 (2H, m), 3,20-3,60 (2H, m), 3,30 (1H, d, J = 18 Hz), 3,70 (1H, d, J = 18 Hz), 5,07 (1H, t, J = 9 Hz), 5,23 (1H, d, J = 15 Hz), 5,29 (1H, d, J = 5 Hz), 5,70 (1H, d, J = 15 Hz), 5,89 (1H, d, J = 5 Hz), 7,13 (1H, s), 8,18 (br.s, 1H), 8,37 (br.s, 1H), 8,61 (br.s, 1H)
25	24	$R^2 = 3\text{-NH}_2$ $R^3 = 5\text{-CH}_2\text{OH}$	Fp. 170 - 175 °C (Zers.) KBr IR ν (cm ⁻¹): 1770, 1690 Max KMR (D ₂ O+CF ₃ CO ₂ D) δ : 2,20-2,75 (2H, m), 3,35-3,68 (2H, m), 3,30 (1H, d, J = 18 Hz), 3,75 (1H, d, J = 18 Hz), 4,78 (2H, s), 5,15 (1H, t, J = 8 Hz), 5,23 (1H, d, J = 15 Hz), 5,36 (1H, d, J = 5 Hz), 5,68 (1H, d, J = 15 Hz), 5,92 (1H, d, J = 5 Hz), 7,21 (1H, s), 7,65-7,75 (1H, m), 8,10-8,20 (2H, m)
30			
35			
40			
45			
50			

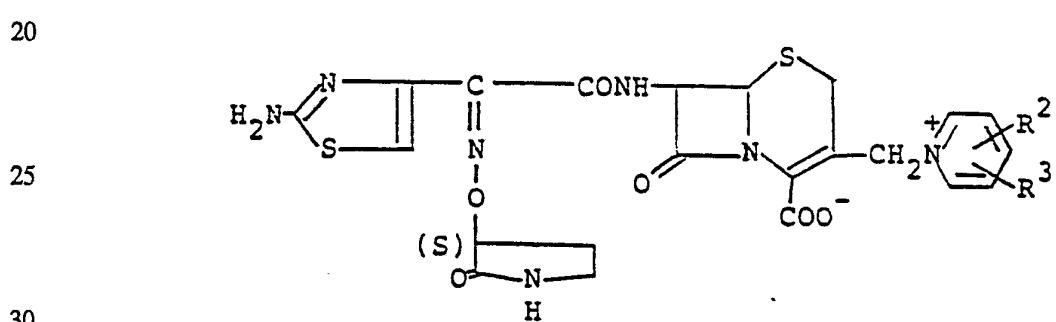
5		$R^2 = 3\text{-NH}_2$	Fp. 176 - 181 °C (Zers.)
10	25	$R^3 = 5\text{-CONH}_2$	<p>KBr</p> <p>IR ν (cm⁻¹): 1775, 1690, 1595-1640</p> <p>Max</p> <p>KMR (D₂O+CF₃CO₂D) δ:</p> <p>2,10-2,75 (2H, m), 3,35-3,60 (2H, m), 3,20-3,39 (2H, m), 5,16 (1H, t, J = 9 Hz), 5,25-5,81 (2H, m), 5,35 (1H, d, J = 5 Hz), 5,91 (1H, d, J = 5 Hz), 7,20 (1H, s), 8,01-8,11 (1H, m), 8,38-8,49 (1H, m) 8,50-8,60 (1H, m)</p>
15	26	$R^2 = 3\text{-NH}_2$	<p>Fp. 160 - 170 °C (Zers.)</p> <p>KBr</p> <p>IR ν (cm⁻¹): 1770, 1690, 1610</p> <p>Max</p> <p>KMR (D₂O+CD₃CN) δ:</p> <p>2,10-2,60 (2H, m), 3,20-3,50 (2H, m), 3,08-3,75 (2H, m), 4,90 (1H, t, J = 9 Hz), 4,80-5,50 (2H, m), 5,13 (1H, d, J = 5 Hz), 5,72 (1H, d, J = 5 Hz), 6,86 (1H, s), 7,52-7,61 (1H, m), 8,18-8,25 (2H, m)</p>
20	27	$R^2 = 3\text{-CH}_2\text{OH}$	<p>Fp. 180 - 190 °C (Zers.)</p> <p>KMR (D₂O) δ:</p> <p>2,1-2,7 (2H, m), 3,17 (1H, d, J = 18 Hz), 3,1-3,7 (2H, m) 3,65 (1H, d, J = 18 Hz), 3,97 (3H, s), 4,78 (2H, s), 4,98 (1H, t, J = 7 Hz), 5,22 (1H, d, J = 5 Hz), 5,23 (1H, d, J = 14 Hz), 5,52 (1H, d, J = 14 Hz), 5,77 (1H, d, J = 5 Hz), 6,83 (1H, s), 7,91 (1H, br, s), 8,45 (1H, br.s), 8,55 (1H, br.s)</p>
25	28	$R^2 = 3\text{-CONH}_2$	<p>Fp. 165 - 180 °C (Zers.)</p> <p>KMR (D₂O+CF₃COOD) δ:</p> <p>2,1-2,7 (2H, m), 3,15-3,90 (4H, m), 4,10 (3H, s), 5,10 (1H, t, J = 8 Hz), 5,29 (1H, d, J = 5 Hz), 5,35 (1H, d, J = 15 Hz), 5,75 (1H, d, J = 15 Hz), 5,84 (1H, d, J = 5 Hz), 7,10 (1H, s), 8,35-9,0 (3H, m)</p>
30	29	$R^2 = 3\text{-F}$	<p>Fp. 175 - 190 °C (Zers.)</p> <p>KMR (D₂O) δ:</p> <p>2,0-2,6 (2H, m), 3,2-3,8 (4H, m), 4,93 (1H, t, J = 7 Hz), 5,17 (1H, d, J = 5 Hz), 5,28 (1H, d, J = 15 Hz), 5,57 (1H, d, J = 15 Hz), 5,73 (1H, d, J = 5 Hz), 6,89 (1H, s), 7,8-9,0 (4H, m)</p>
35		$R^3 = \text{H}$	
40			
45			
50			

5	30	$R^2 =$ 3-NHCO- $-CH_2OH$ $R^3 = H$	Fp. 180 - 200 °C (Zers.) KMR (D_2O) δ : 2,1-2,7 (2H, m), 3,15 (1H, d, $J = 18$ Hz) 3,1-3,6 (2H, m), 3,63 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,22 (2H, s), 4,83 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,32 (1H, d, $J = 7$ Hz), 5,54 (1H, d, $J = 7$ Hz), 5,74 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,79 (1H, s), 7,86 (1H, d, $d, J = 8$ Hz, $J = 6$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 6$ Hz), 9,33 (1H, br.s)
10			

Beispiele 31 bis 60

Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf dieselbe Weise wie in Beispiel 3 oder 4 beschrieben behandelt, um die in Tabelle 2 gezeigten Verbindungen zu ergeben.

Tabelle 2



(I-A)

35

Beachte: Die Verbindungen (I-A) hat (Z)-Konfiguration.
(S) bedeutet, daß das Kohlenstoffatom (S)-Konfiguration hat.

40

45	Bsp. Nr.	Verbindung (I-A) R^2 & R^3	Eigenschaften
50		$R^2 = 4\text{-SCH}_3$	Nujol IR ν (cm^{-1}) : 1780 Max
55	31	$R^3 = \text{H}$	KMR (D_2O) δ : 2,0-2,7 (2H, m), 2,49 (3H, s), 3,0-3,8 (4H, m), 4,89 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,00 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,08 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,43 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,64 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,88 (1H, s), 7,47 (2H, d, $J = 7$ Hz), 8,22 (2H, d, $J = 7$ Hz)

5	$R^2 =$ 4-SCH ₂ - -CH ₂ OH 32 $R^3 = H$	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1780, 1690, 1610 Max
10		KMR (D ₂ O+CF ₃ CO ₂ D) δ : 2,0-2,5 (2H, m), 2,9-3,5 (6H, m), 3,68 (2H, t, J = 6 Hz), 4,6-5,0 (2H, m), 5,02 (1H, d, J = 5 Hz), 5,40 (1H, d, J = 14 Hz), 5,60 (1H, d, J = 5 Hz), 6,82 (1H, s), 7,48 (2H, br.d, J = 6 Hz), 8,19 (2H, d, J = 6 Hz)
15	$R^2 =$ 4-SCH ₂ COOH 33 $R^3 = H$	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1770, 1690, 1610 Max
20		KMR (D ₂ O) δ : 2,0-2,6 (2H, m), 3,10 (1H, d, J = 18 Hz), 3,15-3,55 (2H, m), 3,56 (1H, d, J = 18 Hz), 3,80 (2H, s), 4,8-5,4 (3H, m), 5,15 (1H, d, J = 5 Hz), 5,72 (1H, d, J = 5 Hz), 6,80 (1H, s), 7,53 (2H, d, J = 5 Hz), 8,36 (2H, d, J = 5 Hz)
25	$R^2 =$ 3-SO ₂ NH ₂ 34 $R^3 = H$	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1775, 1690, 1610 Max
30		KMR (D ₂ O+CD ₃ OD+CF ₃ CO ₂ D) δ : 2,1-2,6 (2H, m), 3,0-3,4 (2H, m), 3,10 (1H, d, J = 17 Hz), 3,58 (1H, d, J = 17 Hz), 4,81 (1H, t, J = 8 Hz), 5,02 (1H, d, J = 5 Hz), 5,16 (1H, d, J = 14 Hz), 5,60 (1H, d, J = 14 Hz), 5,61 (1H, d, J = 5 Hz), 6,84 (1H, s), 8,01 (1H, d, d, J = 8, 6 Hz), 8,70 (1H, d, J = 8 Hz), 8,93 (1H, d, J = 6 Hz), 9,25 (1H, s)
35	$R^2 =$ 3-SO ₃ Na 35 $R^3 = H$	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1785, 1690, 1620 Max
40		KMR (D ₂ O) δ : 2,1-2,6 (2H, m), 3,07-3,75 (4H, m), 4,95 (1H, t, J = 7 Hz), 5,19 (1H, d, J = 5 Hz), 5,30 (1H, d, J = 18 Hz), 5,56 (1H, t, J = 18 Hz), 5,77 (1H, d, J = 5 Hz), 6,90 (1H, s), 8,09 (1H, d, d, J = 9, 6 Hz), 8,71 (1H, d, J = 9 Hz), 8,96 (1H, d, J = 6 Hz), 9,23 (1H, s)
45	$R^2 =$ 4-SO ₂ CH ₃ 36 $R^3 = H$	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1775, 1690, 1610 Max
50		KMR (D ₂ O+CD ₃ OD+CF ₃ CO ₂ D) δ : 2,1-2,8 (2H, m), 3,1-3,8 (4H, m), 3,42 (3H, s), 4,98 (1H, t, J = 8 Hz), 5,2-5,8 (2H, m), 5,22 (1H, d, J = 5 Hz), 5,80 (1H, d, J = 5 Hz), 6,96 (1H, s), 8,49 (2H, d, J = 6 Hz), 9,31 (2H, d, J = 6 Hz)

5		
10	37	R ² = 3-NHCOCH ₃ R ³ = H
15	38	R ² = 3-NH ₂ R ³ = H
20		
25	39	R ² = 3-NHCONH ₂ R ₃ = H
30		
35	40	R ² = 4-CH ₃ R ³ = H
40		
45	41	R ² = 2-CH ₃ R ³ = H
50	42	R ² = 3-CH ₃ R ³ = H

Nujol
 IR ν (cm⁻¹): 1775, 1690, 1610
 Max
 KMR (D₂O) δ :
 2,16 (3H, s), 2,1-2,8 (2H, m), 2,9-3,8 (4H, m), 4,92 (1H, t, J = 7 Hz), 5,17 (1H, d, J = 5 Hz), 5,2-5,8 (2H, m), 5,73 (1H, d, J = 5 Hz), 6,73 (1H, s), 7,6-7,9 (1H, m), 8,0-8,3 (1H, m), 8,4-8,7 (1H, m), 9,27 (1H, s)

Nujol
 IR ν (cm⁻¹): 1770, 1690, 1660
 Max
 KMR (D₂O+CD₃OD+CF₃CO₂D) δ :
 2,2-2,7 (2H, m), 3,2-3,5 (2H, m), 3,21 (1H, d, J = 18 Hz), 3,67 (1H, d, J = 18 Hz), 4,95 (1H, t, J = 7 Hz), 5,11 (1H, d, J = 15 Hz), 5,21 (1H, d, J = 5 Hz), 5,55 (1H, d, J = 15 Hz), 5,82 (1H, d, J = 5 Hz), 6,95 (1H, s), 7,5-7,6 (2H, m), 7,9-8,2 (2H, m)

Fp. 167 - 200 °C (Zers.)
 Nujol
 IR ν (cm⁻¹): 1770, 1690, 1605
 Max
 KMR (D₂O+CF₃CO₂D) δ :
 1,9-2,8 (2H, m), 3,0-3,9 (4H, m), 4,94 (1H, t, J = 8 Hz), 5,0-5,9 (2H, m), 5,15 (1H, d, J = 5 Hz), 5,82 (1H, d, J = 5 Hz), 6,94 (1H, s), 7,5-8,5 (3H, m), 9,10 (1H, br.s)

KMR (D₂O) δ :
 2,0-2,8 (2H, m), 2,60 (3H, s), 3,1-3,6 (2H, m), 3,15 (1H, d, J = 17 Hz), 3,62 (1H, d, J = 17 Hz), 4,92 (1H, t, J = 7 Hz), 5,21 (1H, d, J = 5 Hz), 5,27 (1H, d, J = 15 Hz), 5,43 (1H, d, J = 15 Hz), 5,76 (1H, d, J = 5 Hz), 6,84 (1H, s), 7,73 (2H, d, J = 6 Hz), 8,60 (2H, d, J = 6 Hz)

KMR (D₂O) δ :
 2,1-2,7 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,1-3,6 (4H, m), 4,90 (1H, t, J = 7 Hz), 5,11 (1H, d, J = 5 Hz), 5,17 (1H, d, J = 15 Hz), 5,42 (1H, d, J = 15 Hz), 5,69 (1H, d, J = 5 Hz), 6,78 (1H, s), 7,5-7,8 (2H, m), 8,0-8,3 (1H, m), 8,52 (1H, br.d, J = 6 Hz)

KMR (D₂O) δ :
 2,0-2,6 (2H, m), 2,45 (3H, s), 3,0-3,7 (4H, m), 4,90 (1H, t, J = 7 Hz), 5,13 (1H, d, J = 5 Hz), 5,15 (1H, d, J = 16 Hz), 5,42 (1H, d, J = 16 Hz), 5,70 (1H, d, J = 5 Hz), 6,80 (1H, s), 7,6-7,9 (1H, m), 8,0-8,3 (1H, m), 8,4-8,7 (2H, m)

5	43	$R^2 = 3-CH_2CH_3$ $R^3 = H$	KMR (D_2O) δ : 1,27 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,1-2,6 (2H, m), 2,83 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3,1-3,6 (4H, m), 4,95 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4,9-5,6 (2H, m), 5,18 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,73 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,82 (1H, s), 7,79 (1H, d, d, $J = 8, 5$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 5$ Hz), 8,63 (1H, s)
10	44	$R^2 = 4-CH_2CH_3$ $R^3 = H$	KMR (D_2O) δ : 1,28 (3H, t, $J = 8$ Hz), 2,1-2,6 (2H, m), 2,88 (2H, q, $J = 8$ Hz), 3,1-3,6 (4H, m), 4,95 (1H, t, $J = 8$ Hz), 4,9-5,6 (2H, m), 5,18 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,72 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,80 (1H, s), 7,70 (2H, d, $J = 8, 5$ Hz), 8,59 (2H, d, $J = 8$ Hz)
15	45	$R^2 = 2-CH_3$ $R^3 = 3-CH_3$	KMR (D_2O) δ : 2,1-2,8 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,68 (3H, s), 3,0-3,6 (4H, m), 4,95 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,15 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 16$ Hz), 5,55 (1H, d, $J = 16$ Hz), 5,75 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,83 (1H, s), 7,58 (1H, br.d, $J = 7$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 7$ Hz)
20	46	$R^2 = 3-CH_3$ $R^3 = 4-CH_3$	KMR (D_2O) δ : 2,0-2,7 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,0-3,7 (4H, m) 4,97 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,1-5,5 (2H, m), 5,19 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,82 (1H, s), 7,65 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,4-8,6 (2H, m)
25	47	$R^2 = 3-CH_3$ $R^3 = 5-CH_3$	KMR (D_2O) δ : 2,1-2,6 (2H, m), 2,38 (6H, s), 2,9-3,7 (4H, m), 4,89 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4,8-5,5 (2H, m), 5,11 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,68 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,72 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,33 (2H, s)
30	48	$R^2 + R^3 =$ 2,3- Trimethylen	KMR (D_2O) δ : 2,0-2,7 (4H, m), 2,9-3,6 (8H, m), 4,6-5,6 (3H, m), 5,13 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,74 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,79 (1H, s), 7,56 (1H, d, $J = 6,5$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 6$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 5$ Hz)
35	49	$R^2 =$ 2-SCH ₂ CH ₃ $R^3 = H$	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1780, 1690, 1610 Max KMR (D_2O) δ : 1,40 (3H, t, $J = 3$ Hz), 2,1-2,6 (2H, m), 3,0-3,5 (6H, m), 4,92 (1H, d, $J = 7$ Hz), 5,08 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,13 (1H, t, $J = 15$ Hz), 5,54 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,70 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,80 (1H, s), 7,35-7,6 (1H, m), 7,69 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,95-8,2 (1H, m), 8,50 (1H, d, $J = 6$ Hz)
40			
45			
50			

5	$R^2 =$ 2-SC ₂ H ₄ - -NHCHO	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1775, 1690, 1610 Max
10	$R^3 = H$	KMR (D ₂ O) δ : 2,05-2,65 (2H, m), 3,05-3,75 (8H, m), 4,91 (1H, t, J = 7 Hz), 5,09 (1H, t, J = 5 Hz), 5,13 (1H, t, J = 15 Hz), 5,47 (1H, d, J = 15 Hz), 5,70 (1H, d, J = 5 Hz), 6,80 (1H, s), 7,5-8,25 (3H, m), 7,90 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 6 Hz)
15	$R^2 =$ 3-N(CH ₃) ₂	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1775, 1690, 1610 Max
20	$R^3 = H$	KMR (D ₂ O+CF ₃ CO ₂ D) δ : 2,1-2,7 (2H, m), 3,00 (6H, m), 3,1-3,8 (4H, m), 5,01 (1H, t, J = 8 Hz), 5,15 (1H, t, J = 18 Hz), 5,23 (1H, d, J = 5 Hz), 5,63 (1H, d, J = 18 Hz), 5,76 (1H, d, J = 5 Hz), 7,03 (1H, s), 7,5-7,7 (2H, m), 7,75-8,1 (2H, m)
25	$R^2 =$ CHO 3-N-CH ₃	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1770, 1685, 1610 Max
30	$R^3 = H$	KMR (D ₂ O) δ : 2,05-2,65 (2H, m), 3,05-3,75 (8H, m), 3,30 (3H, s), 3,2-3,7 (4H, m), 4,95 (1H, t, J = 8 Hz), 5,20 (1H, t, J = 5 Hz), 5,2-5,7 (2H, m), 5,74 (1H, d, J = 5 Hz), 5,85 (1H, s), 7,8-9,4 (5H, m)
35	$R^2 =$ 3-NHCH ₃	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1770, 1685, 1620 Max
40	$R^3 = H$	KMR (D ₂ O+CF ₃ CO ₂ D) δ : 2,1-2,7 (2H, m), 2,83 (3H, m), 3,26 (1H, t, J = 18 Hz), 3,3-3,6 (2H, m), 3,70 (1H, t, J = 18 Hz), 5,06 (1H, d, J = 8 Hz), 5,15 (1H, d, J = 15 Hz), 5,27 (1H, d, J = 5 Hz), 5,63 (1H, d, J = 15 Hz), 5,81 (1H, d, J = 5 Hz), 7,08 (1H, s), 7,5-7,65 (2H, m), 7,8-8,0 (2H, m)
45	$R^2 =$ 3-NHSO ₂ CH ₃	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1770, 1690, 1610, 1150 Max
50	$R^3 = H$	KMR (D ₂ O+CF ₃ CO ₂ D) δ : 2,1-2,7 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,2-3,75 (4H, m), 5,03 (1H, d, J = 8 Hz), 5,2-5,9 (2H, m), 5,26 (1H, d, J = 5 Hz), 5,82 (1H, d, J = 5 Hz), 7,05 (1H, s), 7,8-8,85 (4H, m)

5	$R^2 = 4\text{-NH}_2$	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1775, 1690, 1610 Max KMR (D ₂ O+CF ₃ CO ₂ D) δ : 2,1-2,6 (2H, m), 3,2-3,7 (4H, m), 4,95 (1H, t, J = 8 Hz), 5,0-5,6 (2H, m), 5,15 (1H, d, J = 5 Hz), 5,70 (1H, d, J = 5 Hz), 6,96 (1H, s), 7,7-7,9 (2H, m), 8,3-8,6 (2H, m)
10	$R^3 = H$	
15	$R^2 = 3\text{-Cl}$	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1775, 1690, 1610 Max
20	$R^3 = H$	KMR (D ₂ O) δ : 2,0-2,6 (2H, m), 3,1-3,5 (4H, m), 4,95 (1H, t, J = 8 Hz), 5,14 (1H, d, J = 16 Hz), 5,74 (1H, d, J = 5 Hz), 6,83 (1H, s), 7,8-8,1 (1H, m), 8,3-8,6 (1H, m), 8,7-8,9 (1H, m), 9,04 (1H, d, J = 2 Hz)
25	$R^2 =$ $3\text{-CH}_2\text{NHCHO}$	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1775, 1680 Max
30	$R^3 = H$	KMR (D ₂ O) δ : 2,1-2,6 (2H, m), 3,1-3,6 (4H, m), 4,55 (2H, s), 4,90 (1H, t, J = 8 Hz), 5,0-5,6 (2H, m), 5,15 (1H, d, J = 5 Hz), 5,70 (1H, d, J = 5 Hz), 6,85 (1H, s), 8,50 (1H, s), 7,8-8,8 (4H, m)
35	$R^2 =$ $3\text{-CH}_2\text{NH}_2$	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1770, 1685, 1610 Max
40	$R^3 = H$	KMR (D ₂ O) δ : 2,1-2,7 (2H, m), 3,18 (1H, d, J = 18 Hz), 3,25-3,50 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 18 Hz), 4,42 (2H, s), 4,96 (1H, t, J = 8 Hz), 5,20 (1H, d, J = 5 Hz), 5,32 (1H, d, J = 15 Hz), 5,56 (1H, d, J = 15 Hz), 5,75 (1H, d, J = 5 Hz), 6,89 (1H, s), 7,9-8,2 (1H, m), 8,4-8,6 (1H, m), 8,8-8,9 (1H, m), 9,00 (1H, s)
45	$R^2 =$ $2\text{-CH}_2\text{SCH}_3$	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1775, 1690, 1610 Max
50	$R^3 = H$	KMR (D ₂ O) δ : 2,20 (3H, s), 2,1-2,9 (2H, m), 3,1-3,8 (4H, m), 4,26 (2H, s), 5,09 (1H, t, J = 7 Hz), 5,32 (1H, d, J = 5 Hz), 5,4-5,85 (2H, m), 5,88 (1H, d, J = 5 Hz), 7,00 (1H, s), 7,8-8,1 (2H, m), 8,3-8,6 (1H, m), 8,7-8,9 (1H, m)

5	$R^2 = 3-OCH_3$	Nujol IR ν (cm ⁻¹): 1775, 1685, 1605 Max
10	$R^3 = H$	KMR (D_2O) δ : 2,3-3,0 (2H, m), 3,1-4,1 (4H, m), 4,16 (3H, s), 5,17 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,40 (1H, t, $J = 17$ Hz), 5,42 (1H, d, $J = 5$ Hz) 5,70 (1H, d, $J = 17$ Hz), 5,95 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,01 (1H, s), 7,8-8,3 (2H, m), 8,5-8,7 (1H, m), 8,7-8,9 (1H, m)

15

Beispiel 61

(1) 1,65 g (Z)-2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-oxyimino]essigsäuredihydrat werden in 6 ml Dimethylacetamid gelöst, und 1,84 g Phosphoroxychlorid werden tropfenweise bei -25 °C dazugegeben. Die Mischung wird auf -30 °C gekühlt (Die resultierende Lösung wird als "Lösung A" bezeichnet.).

20

Anderseits werden 1,43 g p-Methoxybenzyl-7 β -amino-3-chlormethyl-3-cephem-4-carboxylat-p-toluolsulfonat in 6 ml Dimethylacetamid gelöst, und 2,61 g Pyridin werden bei -20 °C dazugegeben und dann auf -30 °C gekühlt. Die Mischung wird zur oben erhaltenen Lösung A zugegeben, und die Mischung wird 10 Minuten lang gerührt. Die Mischung wird in 100 ml Eiswasser gegossen, und unlösliche Materialien werden durch Filtration gesammelt. Die so erhaltenen Materialien werden in Äthylacetat gelöst, mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet, und danach unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch Silikagelchromatographie gereinigt (Lösungsmittel, Chloroform : Tetrahydrofuran = 2:1), und die das gewünschte Produkt enthaltenen Fraktionen werden gesammelt und unter reduziertem Druck zur Trockne konzentriert. Äther wird zum Rückstand zugegeben, und das resultierende Pulver wird durch Filtration gesammelt, wodurch 1,46 g p-Methoxybenzyl-7 β -[(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-oxyimino]-acetamido)-3-chlormethyl-3-cephem-4-carboxylat erhalten werden.

Fp. 153-155 °C

35

Nujol

IR ν (cm⁻¹): 1790, 1700, 1605
MaxKMR ($CDCl_3$) δ :

40

2,20-2,60 (2H, m), 3,20-3,80 (4H, m), 3,73 (3H, s), 4,30 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4,56 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4,92 (1H, d, $J = 5$ Hz), 4,96 (1H, t, $J = 9$ Hz), 5,14 (2H, s), 5,81 (1H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz), 5,81 (1H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz), 6,70 (1H, s), 6,80 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,20 (15H, s), 7,25 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 9$ Hz)

45

(2) 800 mg p-Methoxybenzyl-7 β -[(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-oxyimino]-acetamido)-3-chlormethyl-3-cephem-4-carboxylat und 450 mg Natriumjodid werden in 5 ml Aceton gelöst, und die Mischung wird bei Zimmertemperatur eine Stunde lang gerührt. Eine Lösung aus 165 mg 3-Formylamino-2-methylpyridin, in 20 ml Aceton gelöst, wird zur Mischung unter Eiskühlung zugegeben, und die Mischung wird bei Zimmertemperatur 5 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Wasser wird zum Rückstand zugegeben, und der resultierende Feststoff wird durch Filtration gesammelt, wodurch ein g p-Methoxybenzyl-7 β -[(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-oxyimino]-acetamido)-3-[(3-formylamino-2-methyl-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat als rohes Produkt erhalten wird. Das so erhaltene Produkt wird in einer Mischung aus 2 ml Trifluoressigsäure und ein ml Anisol gelöst, und die Mischung wird bei Zimmertemperatur 30 Minuten lang gerührt. 20 ml Wasser und 20 ml Äthylacetat werden zur Mischung zugegeben, und die wässrige Lösung wird getrennt. Die wässrige Lösung wird mit wässriger Natriumbicarbonatlösung auf pH 5 eingestellt, und die resultierende Lösung wird durch eine mit CHP-20P gepackte Säule geleitet. Die Säule wird mit Wasser gewaschen, gefolgt von Elution mit einer wässrigen 25 % Methanolösung. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Aceton wird zum Rückstand zugegeben, und das resultierende Pulver wird durch Filtration gesammelt, wodurch 140 mg 7 β -[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-oxyimino]-acetamido)-3-[(3-amino-2-methyl-1-pyridin)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat

erhalten werden.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieses Produkts sind mit jenen des in Beispiel 6-(2) erhaltenen Produkts identisch.

5 Herstellung von Ausgangsverbindungen

Präparation 1

9,5 g Natriumjodid werden in 3,7 ml Wasser bei 75 bis 80 °C gelöst, und 4,8 g 3-Formylamino-5-methoxypyridin und 3,8 g 7-Formylamino-cephalosporansäure werden dazugegeben. Die Mischung wird bei 80 °C 30 Minuten lang gerührt. Die Mischung wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft, und Aceton wird zum Rückstand zugegeben. Das resultierende Pulver wird durch Filtration gesammelt, und das Pulver wird in 15 ml Methanol gelöst. 10 ml 25 % Chlorwasserstoff-Methanolösung werden zur Lösung zugegeben. Die Mischung wird bei Zimmertemperatur 30 Minuten lang gerührt und dann unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 10 % wässriger Natriumhydroxidlösung unter Kühlung auf pH 3,0 eingestellt. 4,0 g Natriumjodid werden zur Mischung zugegeben, und die Mischung wird gerührt. Die ausgefällten Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wodurch 2,8 g 7β-Amino-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylathydrojodid-dihydrat erhalten werden.

20 Fp. 174-179 °C (Zers.).

Die folgende Verbindung wird durch Behandlung der entsprechenden Verbindung auf dieselbe Weise, wie oben beschrieben, erhalten.

25 7β-Amino-3-[(2-methylthio-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat-hydrojodid

Nujol

IR ν (cm⁻¹): 3400, 3300, 1780, 1620
Max

30 KMR (D₂O+CF₃CO₂D) δ:

2,80 (3H, s), 3,48 (2H, s), 5,16 (1H, d, J = 5 Hz), 5,29 (1H, d, J = 5 Hz), 5,45 (1H, d, J = 16 Hz),
5,63 (1H, d, J = 16 Hz), 7,57 (1H, d, d, d, J = 7, 6, 1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8 Hz),
8,19 (1H, d, d, d, J = 8, 7, 1 Hz), 8,54 (1H, d, d, J = 6, 1 Hz)

35 Präparation 2

20 g Natriumjodid werden in 8 ml heißem Wasser gelöst. 8,13 g 3-Formamidopyridin und 8 g 7-Formylaminocephalosporansäure werden zur Lösung zugegeben, und die Lösung wird 30 Minuten lang bei 80 °C gerührt. Nach Kühlung werden 50 ml Methanol zur Lösung zugegeben, und danach werden bei 15 °C 22,2 g konzentrierte Salzsäure zugegeben. Die Mischung wird bei 35 °C 30 Minuten lang gerührt. Nach Kühlung werden unlösliche Materialien abfiltriert, und das Filtrat wird mit Pyridin auf pH 4 eingestellt.

Die Präzipitate werden durch Filtration gesammelt und getrocknet, wodurch 6,14 g 7β-Amino-3-[(3-amino-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat-hydrojodid erhalten werden.

45 Fp. 160-180°C (Zers.)

Nujol

IR ν (cm⁻¹): 3400, 3300, 3200, 1790, 1630
Max

50 KMR (D₂O-CF₃CO₂D) δ:

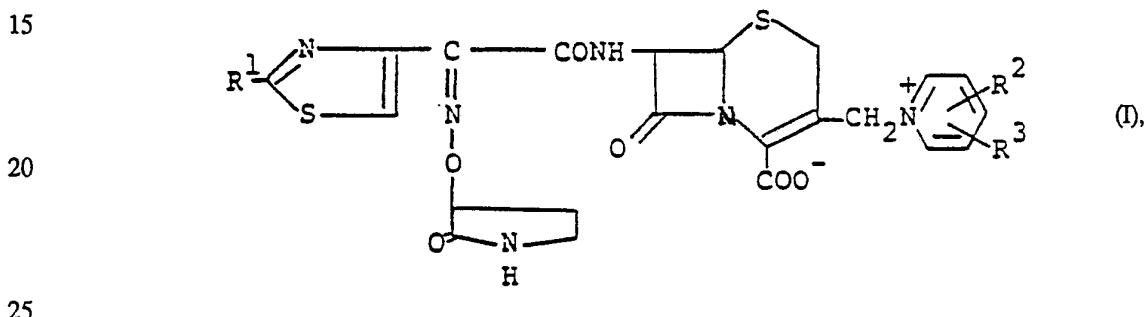
3,40 (1H, d, J = 15 Hz), 3,73 (1H, d, J = 15 Hz), 5,20 (1H, d, J = 15 Hz), 5,68 (1H, d, J = 15 Hz),
5,2-5,4 (2H, m), 7,5-7,7 (2H, m), 7,9-8,2 (2H, m).

55

60

PATENTANSPRÜCHE

10 1. Cephalosporinverbindung der Formel



30 worin R¹ eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe bedeutet; eines von R² und R³ eine substituierte oder unsubstituierte Niedrigalkylthiogruppe; Sulfamoylgruppe; eine Niedrigalkylsulfonylgruppe; Sulfo-Gruppe; eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe; eine Niedrigalkylgruppe; eine Niedrigalkylgruppe mit einem Substituenten ausgewählt aus einer Niedrigalkylthiogruppe, Aminogruppe und einer Acylaminogruppe; ein Halogenatom; eine Carboxygruppe oder eine Niedrigalkoxygruppe bedeutet; und das andere von R² und R³ ein Wasserstoffatom; eine Carbamoylgruppe; eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe; eine Niedrigalkylgruppe oder eine Hydroxy-Niedrigalkylgruppe bedeutet; oder R² und R³ miteinander zur Bildung einer Niedrigalkylengruppe kombiniert sind; oder ein Salz davon.

40 2. Verbindung nach Anspruch 1, worin eines von R² und R³ eine Niedrigalkylthiogruppe, eine Hydroxy-Niedrigalkylthiogruppe, eine Formylamino-Niedrigalkylthiogruppe, eine Carboxy-Niedrigalkylthiogruppe, Sulfamoylgruppe, eine Niedrigalkylsulfonylgruppe, Sulfo-Gruppe, Aminogruppe, Formylaminogruppe, Carbamoylaminogruppe, eine Niedrigalkanoylaminogruppe, eine N,N-Di(Niedrigalkyl)-aminogruppe, eine N-Formyl-N-niedrigalkylaminogruppe, eine Niedrigalkylaminogruppe, eine N-(Niedrigalkylsulfonyl)-aminogruppe, eine Hydroxy-Niedrigalkanoylaminogruppe, ein Halogenatom, eine Niedrigalkoxygruppe, Carboxygruppe, eine Formylamino-Niedrigalkylgruppe, eine Amino-Niedrigalkylgruppe, eine Niedrigalkylthio-Niedrigalkylgruppe 45 oder eine Niedrigalkylgruppe bedeutet; und das andere von R² und R³ ein Wasserstoffatom, eine Carbamoylgruppe, Aminogruppe, Formylaminogruppe, eine Hydroxy-Niedrigalkylgruppe oder eine Niedrigalkylgruppe bedeutet; oder R² und R³ an den Positionen 2 und 3 des Pyridinrings angeordnet sind und zusammen zur Bildung einer Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen kombiniert sind.

50 3. Verbindung nach Anspruch 1, worin R¹ eine Aminogruppe bedeutet, eines von R² und R³ eine Niedrigalkylthiogruppe, eine Niedrigalkoxygruppe, eine Niedrigalkylgruppe, Aminogruppe oder ein Halogenatom bedeutet und das andere von R² und R³ ein Wasserstoffatom oder eine Aminogruppe ist.

55 4. Verbindung nach Anspruch 1, worin R¹ eine Aminogruppe, eines von R² und R³ eine Methylthio-, Methoxy-, Methyl- oder Aminogruppe oder ein Bromatom ist und das andere von R² und R³ für eine Aminogruppe steht.

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin R¹ eine Aminogruppe, eines von R² und R³ eine Methoxy- oder Methylgruppe bedeutet und das andere von R² und R³ für eine Aminogruppe steht.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, welche die (Z)-Konfiguration hat.

7. Verbindung nach Anspruch 5, welche 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat oder ein Salz davon ist.

5

8. Verbindung nach Anspruch 7, welche 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat oder ein Salz davon ist.

10

9. Verbindung nach Anspruch 5, welche 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(2-methyl-3-amino-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat oder ein Salz davon ist.

10. Verbindung nach Anspruch 9, welche 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(2-methyl-3-amino-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat oder ein Salz davon ist.

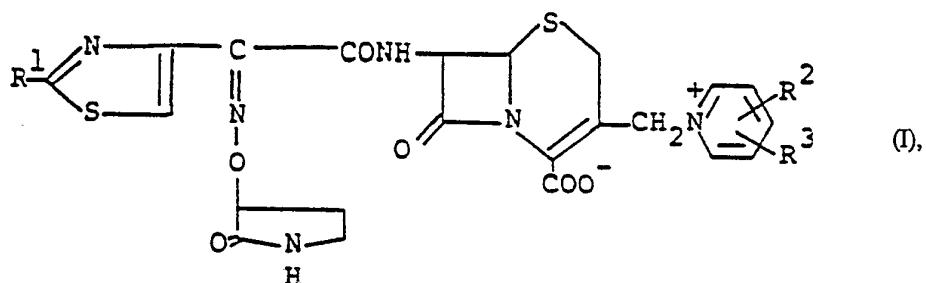
15

11. Verfahren zur Herstellung einer Cephalosporinverbindung der Formel:

20

25

30



35

worin R^1 eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe bedeutet; eines von R^2 und R^3 eine substituierte oder unsubstituierte Niedrigalkylthiogruppe; Sulfamoylgruppe, eine Niedrigalkylsulfonylgruppe; Sulfo-Gruppe; eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe; eine Niedrigalkylgruppe; eine Niedrigalkylgruppe mit einem Substituenten ausgewählt aus einer Niedrigalkylthiogruppe, Aminogruppe oder Acylaminogruppe; ein Halogenatom; eine Carboxygruppe oder eine Niedrigalkoxygruppe bedeutet; und das andere von R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom; eine Carbamoylgruppe; eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe; eine Niedrigalkylgruppe oder eine Hydroxy-Niedrigalkylgruppe bedeutet; oder R^2 und R^3 miteinander zur Bildung einer Niedrigalkylengruppe kombiniert sind; oder eines Salzes davon, welches den Schritt (die Schritte):

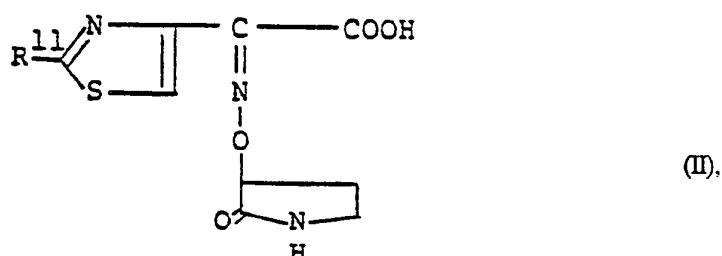
(A) Kondensieren einer Oxyiminoessigsäureverbindung der Formel:

45

50

55

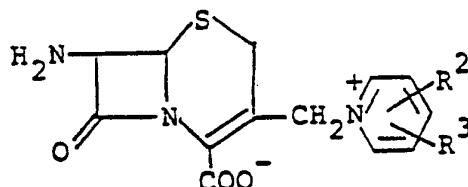
60



worin R^{11} eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe bedeutet, oder eines Salzes oder reaktiven Derivates davon mit einer 7-Aminocephalosporinverbindung der Formel:

5

10



(III),

15

20

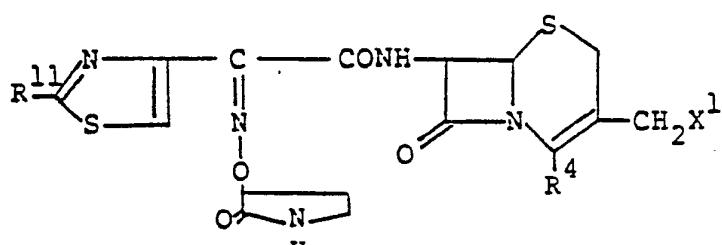
worin R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind, oder einem Salz davon; oder

(B) Kondensieren einer Cephalosporinverbindung der Formel:

25

30

35



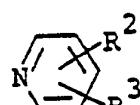
(IV),

40

worin R^{11} der obigen Definition entspricht, R^4 eine Carboxygruppe oder eine geschützte Carboxygruppe bedeutet und X^1 für einen reaktiven Rest steht, oder eines Salzes davon, mit einer Pyridinverbindung der Formel:

45

50



(V),

55

worin R^2 und R^3 der obigen Definition entsprechen, oder einem Salz davon, und

(C) a) wenn R^4 eine geschützte Carboxygruppe bedeutet, Entfernen der Carboxy-Schutzgruppe und/oder

b) wenn R^{11} eine geschützte Aminogruppe bedeutet, wahlweises Entfernen der Amino-Schutzgruppe,

(D) wenn R² und/oder R³ des Produkts (eine) Acylaminogruppe(n) sind (oder ist), wahlweises Entfernen der Acylgruppe(n), und

(E) wahlweises Überführen des Produkts in ein Salz davon umfaßt.

5

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine antimikrobiell wirksame Menge der Cephalosporinverbindung des Anspruchs 1 oder eines Salzes davon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger dafür enthält.