



Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: **AT 397 086 B**

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 248/87

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : **C07D 277/40**

(22) Anmeldetag: 9.10.1984

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 6.1993

(45) Ausgabetag: 25. 1.1994

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 3208/84

(30) Priorität:

25. 5.1984 JP 104759/84 beansprucht.  
17. 9.1984 JP 192635/84 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

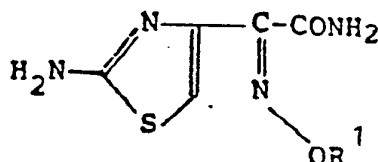
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.  
TOKIO (JP).

(56) Entgegenhaltungen:

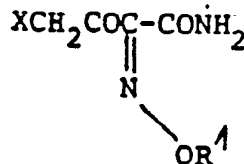
DE-A1 3137854 EP-A1 23453 DE-A1 3341591

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN 2-(2-AMINOTHIAZOL-4-4YL)-2-(SYN)-ALKOXYIMINO-ACETAMIDEN

(57) Ein Verfahren zur Herstellung von neuen 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-alkoxyimino-acetamiden I durch Umsetzung eines 4-Halogen-2-(syn)-alkoxyimino-3-oxobutyramids II mit Thioharnstoff in Gegenwart eines Lösungsmittels.



(syn-Isomer)

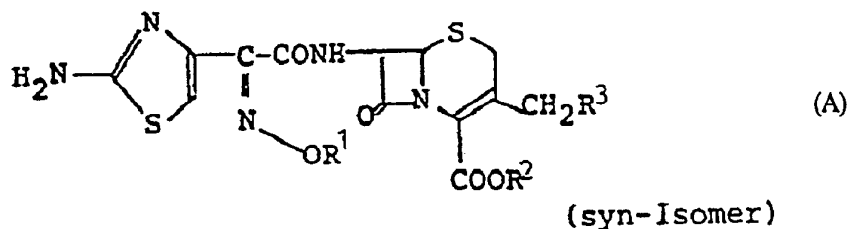


(syn-Isomer)

AT 397 086 B

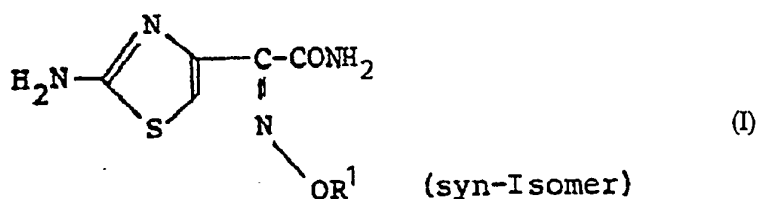
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-alkoxyimino-acetamiden.

Die Patentinhaberin hatte schon früher gefunden, daß ein Cephalosporin (syn-Isomer) der Formel I oder ein Salz davon:

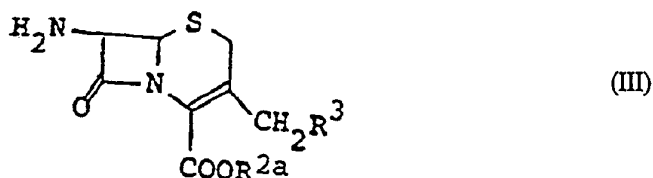


worin  $R^1$  eine nied.-Alkylgruppe;  $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Carboxyl-Schutzgruppe; und  $R^3$  eine substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe, die an die Exomethylengruppe in 3-Stellung des Cephemringes über eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung gebunden ist, darstellt, sehr nützlich als antibakterielles Mittel ist (japanische Patentanmeldungen Kokai, offengelegt, Nr. 99592/84 und 93085/84 und japanische Patentanmeldungen Kokai, offengelegt, Nr. 193893/84, 4191/85 und 6694/85).

Es wurde gefunden, daß das nützliche Cephalosporin (syn-Isomer) der Formel A oder ein Salz davon leicht in hoher Ausbeute erhalten werden kann durch Umsetzen einer neuen Verbindung (syn-Isomer) der Formel I:

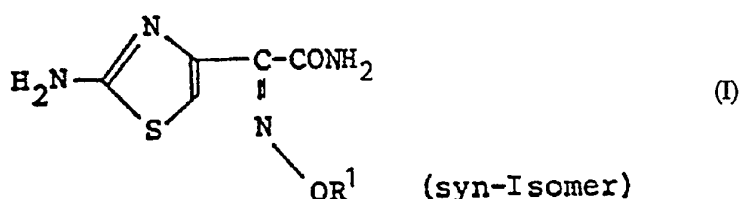


worin  $R^1$  eine nied.-Alkylgruppe ist, mit einer Verbindung der Formel III:

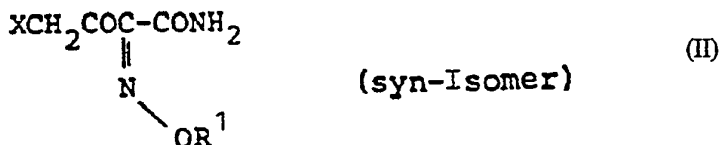


worin  $R^{2a}$  eine Carboxyl-Schutzgruppe und  $R^3$  eine substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe, die an die Exomethylengruppe in 3-Stellung des Cephemringes über eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung gebunden ist, darstellt, in Gegenwart von Bortrifluorid oder einer Komplexverbindung davon, umsetzt, und, wenn gewünscht, anschließend Entfernen der Carboxyl-Schutzgruppe oder Überführen des Produkts in ein Salz, wie in der AT-PS 386 412 beschrieben ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der neuen 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-alkoxyimino-acetamide der allgemeinen Formel I



worin  $R^1$  eine nied.-Alkylgruppe bedeutet, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin X ein Halogenatom bedeutet und  $R^1$  wie oben definiert ist, mit Thioharnstoff in Gegenwart eines Lösungsmittels umsetzt.

In der Beschreibung bedeutet, wenn nicht anders angegeben, der Ausdruck „Alkyl“ eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert.-Butyl, oder Pentyl.

Die Reaktion wird gewöhnlich in einem Lösungsmittel durchgeführt, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Dieses umfaßt Wasser; Alkohole wie Methanol, Äthanol, u. dgl.; Ketone, wie Aceton u. dgl.; Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan u. dgl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-O-pyridon u. dgl.; diese Lösungsmittel können auch als Gemische von zwei oder mehreren verwendet werden.

Die Reaktion verläuft manchmal glatt bei Zusatz eines säurebindenden Mittels, und dieses umfaßt z. B. anorganische oder organische Basen, wie Alkalimetallhydroxyde, Alkalimetallhydrogencarbonate, Triäthylamin, Pyridin, N,N-Diäthylanilin u. dgl.

Die Reaktion ist gewöhnlich bei 0 °C bis 100 °C innerhalb von 1 bis 48 Stunden, vorzugsweise 1 bis 10 Stunden, vollendet.

Der Thioharnstoff kann in einem Mengenverhältnis von einem bis mehreren Mol je Mol der Verbindung der Formel II eingesetzt werden.

Das syn-Isomer (der Formel I) kann selektiv in hoher Ausbeute und zu niedrigen Kosten erhalten werden.

Die vorliegende Erfindung umfaßt die Herstellung aller Solvate, Addukte, Kristallformen und Hydrate der Verbindung der Formel I.

Die Erfindung wird nachstehend mit Bezug auf Beispiele, ohne auf diese beschränkt zu sein, veranschaulicht.

#### Beispiel 1:

(1) In 35 ml Wasser wurden 10,1 g Acetoacetamid gelöst und die resultierende Lösung wurde mit 6,9 g Natriumnitrit unter Eiskühlung versetzt, wonach 25 ml 4 N Schwefelsäure dem resultierenden Gemisch unter Rühren bei 0 bis 5 °C im Verlauf von 30 min tropfenweise zugesetzt wurden. Nach Beendigung des Zutropfens wurde das Gemisch bei derselben Temperatur während 30 min der Reaktion unterworfen und der pH wurde dann mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung auf 6,0 eingestellt.

Nach Entfernen unlöslicher Stoffe wurde das Wasser durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 20 ml Äthylacetat versetzt und die so erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert. Man erhielt 8,6 g (Ausbeute 66,2 %) 2-Hydroxyimino-3-oxo-butyramid mit Fp. 96-97 °C.

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1670

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  Wert:

2,26 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO-}$ ), 7,46 (1H, bs,  $-\text{CON} \begin{array}{l} \nearrow \text{H} \\ \searrow \text{H} \end{array}$ ),

7,62 (1H, bs,  $-\text{CON} \begin{array}{l} \nearrow \text{H} \\ \searrow \text{H} \end{array}$ ), 12,160 (1H, s,  $=\text{N-OH}$ )

(2) In 20 ml Wasser wurden 6,5 g 2-Hydroxyimino-3-oxobutyramid und 5,6 g wasserfreies Natriumcarbonat bei 20 °C gelöst. Die Lösung wurde bei 20-25 °C mit 6,6 g Dimethylsulfat versetzt und das resultierende Gemisch wurde bei der gleichen Temperatur 2 h lang der Reaktion unterworfen. Die so gebildeten Niederschläge wurden abfiltriert

und dann mit 100 ml Methanol versetzt, wonach das resultierende Gemisch bei 40-50 °C 30 min gerührt wurde. Nach Entfernen der unlöslichen Stoffe wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 20 ml Äthanol versetzt und die so gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, wobei 5,2 g (Ausbeute 72,2 %) 2-(syn)-Methoxyimino-3-oxobutyramid mit Fp. 156-157 °C erhalten wurden.

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1700, 1670

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  Wert:

2,26 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO-}$ ), 3,96 (3H, s,  $-\text{CON}_3$ ),

7,46 (1H, bs,  $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ ), 7,58 (1H, bs,  $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ )

(3) In 36 ml Tetrahydrofuran wurden 7,2 g 2-(syn)-Methoxyimino-3-oxobutyramid suspendiert, und 0,8 g Brom wurden zu der Suspension unter Rühren bei 40 °C zugesetzt. Nachdem die auf Brom zurückzuführende Farbe verschwunden war, wurden weitere 7,2 g Brom der Suspension unter Rühren bei 25-30 °C zugesetzt. Dann wurde die Suspension der Reaktion bei der gleichen Temperatur 1 h lang unterworfen, wonach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde mit 50 ml Äthylacetat und 20 ml Wasser versetzt, und dann wurde der pH mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung auf 6,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit 20 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Dann wurde die organische Schicht über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck abdestilliert. Der so erhaltene Rückstand wurde mit 20 ml eines Lösungsmittelgemisches von Diisopropyläther-Äthylacetat (1 : 1) versetzt und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert.

Man erhielt 9,2 g (Ausbeute, 82,1 %) 4-Brom-2-(syn)-methoxyimino-3-oxobutyramid mit Fp. 112-113 °C.

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1715, 1660

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  Wert:

4,02 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,58 (2H, s,  $\text{BrCH}_2\text{CO-}$ ),

7,72 (2H, bs,  $-\text{CONH}_2$ )

(4) In 13,5 ml Äthanol wurden 4,5 g 4-Brom-2-(syn)-methoxyimino-3-oxobutyramid suspendiert. Die Suspension wurde mit 1,5 g Thioharnstoff versetzt und das resultierende Gemisch wurde der Reaktion bei 20-30 °C während 1 h lang unterworfen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und dann in 25 ml Wasser suspendiert. Der pH der resultierenden Suspension wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung auf 6,0 eingestellt. Dann wurden die gebildeten Kristalle abfiltriert und aus 15 ml eines Lösungsmittelgemisches von Wasser-Methanol (1 : 1) rekristallisiert. Man erhielt 2,9 g (Ausbeute, 71,8 %) 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamid mit Fp. 208-209 °C.

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1665

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  Wert:

3,84 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 6,75 (1H, s,  $\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{---} \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{---} \\ \text{H} \end{array}$ ),

7,26 (2H, bs,  $-\text{NH}_2$ ), 7,61 (1H, bs,  $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ ),

7,91 (1H, bs,  $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ )

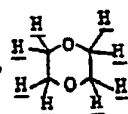

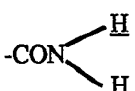
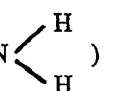
#### Beispiel 2:

(1) In 43 ml Methanol, das 3,6 g Chlorwasserstoff enthält, wurden 14,4 g 2-(syn)-Methoxyimino-3-oxobutyramid suspendiert und die resultierende Suspension wurde bei 30 °C im Verlauf von 1 h mit 16,0 g Brom tropfenweise versetzt. Die Suspension wurde der Reaktion bei der gleichen Temperatur während weiteren 30 min unterworfen,

wonach 43 ml 1,4-Dioxan und 22 ml Wasser dem Reaktionsgemisch unter Eiskühlung zugesetzt wurden und dann der pH mit wässrigem Ammoniak auf 3,0-4,0 eingestellt wurde. Hierauf wurde das Gemisch mit 7,6 g Thioharnstoff versetzt und der Reaktion bei 30 °C 2 h lang unterworfen, während der pH mit wässrigem Ammoniak in einem Bereich von 3,0-5,0 gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 5 °C abgekühlt und der pH wurde mit wässrigem Ammoniak auf 6,5 eingestellt. Die so erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert und mit einem Lösungsmittelgemisch von Wasser-1,4-Dioxan (1 : 1) gewaschen. Man erhielt 18,5 g (Ausbeute 64,2 %) des 1,4-Dioxan-Addukts von 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamid mit Fp. 196-198 °C.

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1690

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  Wert:

3,55 (8H, s, ) , 3,83 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 6,70 (1H, s, ) , 7,16 (2H, bs,  $-\text{NH}_2$ ), 7,48 (1H, bs, ) , 7,77 (1H, bs, )

(2) 14,4 g des in (1) oben erhaltenen 1,4-Dioxan-Addukts wurde aus einem Lösungsmittelgemisch von 18 ml Wasser und 18 ml Methanol rekristallisiert. Man erhielt 8,6 g (Ausbeute 86,0 %) 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamid mit Fp. 208-209 °C.

Die physikalischen Kenndaten (IR, NMR) des Produkts waren identisch mit denjenigen des oben in Beispiel 1-(4) erhaltenen Produkts.

(3) 1 g des 1,4-Dioxan-Addukts von 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)methoxyiminoacetamid, erhalten in (1) oben wurde in 5 ml Methanol bei 40 °C suspendiert und die erhaltene Suspension wurde bei der gleichen Temperatur 1 h gerührt. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die so erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert und ergaben 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamid mit Fp. 223,5-225 °C (Ausbeute 89,2 %).

Die physikalischen Kenndaten (NMR) des Produkts waren identisch mit denjenigen des in Beispiel 1-(4) erhaltenen Produkts.

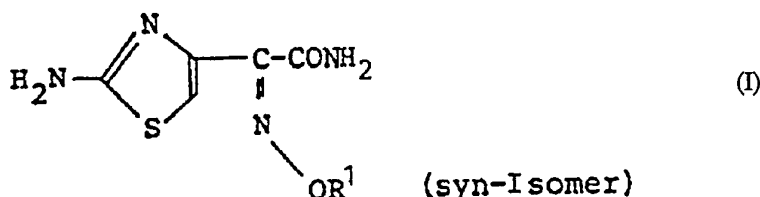
### Beispiel 3:

Zu einem Lösungsmittelgemisch von 60 ml Sulfolan und 60 ml wasserfreiem Methylenchlorid, das 30,6 g Bortrifluorid enthielt, wurden 30,0 g 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)methoxyiminoacetamid zugesetzt. Das Gemisch wurde der Reaktion bei Raumtemperatur 1 h lang unterworfen, und die so gebildeten Kristalle wurden abfiltriert. Dann wurden die Kristalle in 300 ml Äthylacetat suspendiert und nach 1-stündigem Rühren der Suspension abfiltriert. Sie wurden zweimal mit je 60 ml Äthylacetat gewaschen und getrocknet, wobei 42,3 g Kristalle erhalten wurden.

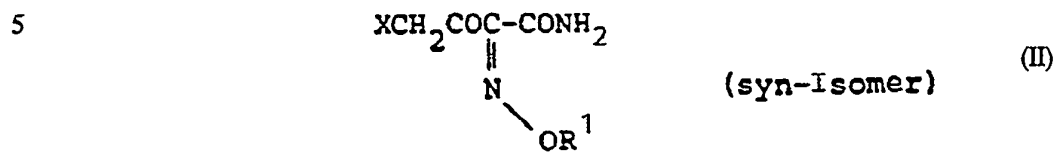
IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1680, 1650, 1620, 1200-1000

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-alkoxyimino-acetamiden der allgemeinen Formel



worin R<sup>1</sup> eine nied.-Alkylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin X ein Halogenatom bedeutet und R<sup>1</sup> wie oben definiert ist, mit Thioharnstoff in Gegenwart eines Lösungsmittels umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion bei 0 °C bis 100 °C durchgeführt wird.

15

20

25

30

35

40

45

50

55