



(19) Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: AT 392 969 B

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2646/87

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : C07D 501/36

C07D 501/34, 519/00, A61K 31/545

(22) Anmeldetag: 8.10.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.1990

(45) Ausgabetag: 25. 7.1991

(30) Priorität:

17.11.1986 JP 273182/86 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A2-0189287 EP-A2-0150507

(73) Patentinhaber:

SANKEI PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
TOKYO (JP).  
NIPPON PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT INSTITUTE  
COMPANY LIMITED  
HOKKAIDO (JP).

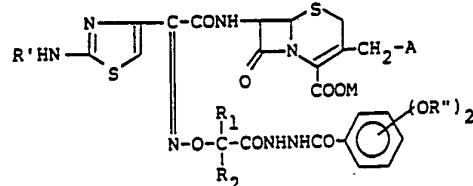
(54) BETA-LACTAMVERBINDUNGEN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, DIESELBEN ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE ZUR BEHANDLUNG VON DURCH BAKTERIEN VERURSACHTEN INFJEKTIONSKRANKHEITEN

(57) Beta-Lactamverbindungen der Formel (I):

worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten; M ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe oder eine entfernbarer Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolyzierbar ist, darstellt; R' und R'' unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe darstellen; A eine Gruppe der Formel (a):

worin R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe sind, mit der Maßgabe, daß wenn R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoffatome sind,

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> keine Wasserstoffatome sind, oder eine Mercaptogruppe der Formeln (b), (c), (d) oder (e) ist, oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, Verfahren zur Herstellung derselben und dieselben enthaltende pharmazeutische Präparate zur Behandlung von durch Mikroorganismen hervorgerufene Krankheiten.



B

392 969

AT

AT 392 969 B

Diese Erfindung bezieht sich auf neue  $\beta$ -Lactamverbindungen, insbesondere auf eine neue als Antibiotika brauchbare Cephalosporin-Verbindungsreihe und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Es war bisher bekannt, daß eine Reihe von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika antibakterielle Wirkungen gegen gram-positive und gram-negative Bakterien hat, und viele dieser Verbindungen wurden tatsächlich hiefür verwendet. Unter diesen haben Verbindungen, welche als die Antibiotika-Cephalosporinreihe der dritten Generation bezeichnet werden, ein breites antibakterielles Spektrum und sind klinisch geprüft.

Während jedoch die verschiedenen Arten der obigen Verbindungen im praktischen Gebrauch angewendet worden sind, weisen alle diese Verbindungen nur geringe antibiotische Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* auf. Weiters sind einige Arten dieser Verbindungen gegen gram-negative Bakterien, ausgenommen *Peusomonas aerinosa*, gut wirksam, haben aber den Nachteil, daß sie eine geringe Wirksamkeit gegen gram-positive Bakterien aufweisen, und daß auch mit zunehmender Häufigkeit der Verwendung eines Cephalosporins, Cephalosporin gewöhnte Stämme, welche allmählich zunehmen, Resistenz zeigen. Viele Arten von  $\beta$ -Lactamreihen-Antibiotika haben eine relativ kurze Halbwertszeit im menschlichen Blut und müssen daher zweimal oder dreimal täglich verabreicht werden, was im Fall von parenteraler Verabreichung beim Patienten Schmerzen verursacht. Demgemäß bestand die Forderung nach Entwicklung von  $\beta$ -Lactamen mit verlängerter Halbwertszeit, bei denen erwartet werden konnte, daß sie gleiche oder bessere Wirkung als die bekannten Präparate bei geringerer Anzahl von Verabreichungen zeigen.

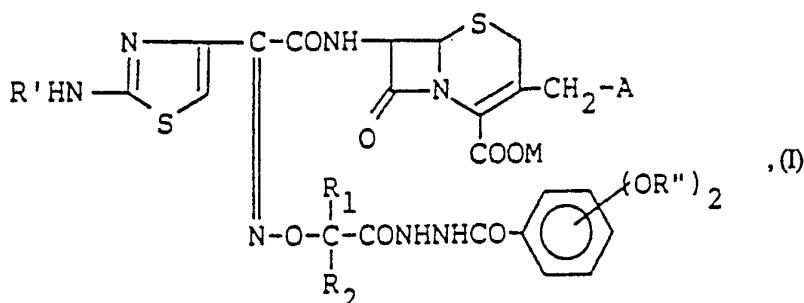
Unter Berücksichtigung obiger Situation wurden intensive Forschungen nach Verbindungen, welche starke antibakterielle Wirkungen in äußerst breiten Bereichen haben, angestellt, und als Ergebnis wurde gefunden, daß Verbindungen der Formel I als pharmazeutische Präparate für die Behandlung bakterieller Infektionen ausgezeichnete Charakteristika haben.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich daher auf  $\beta$ -Lactamverbindungen der Formel (I):

25

30

35



40

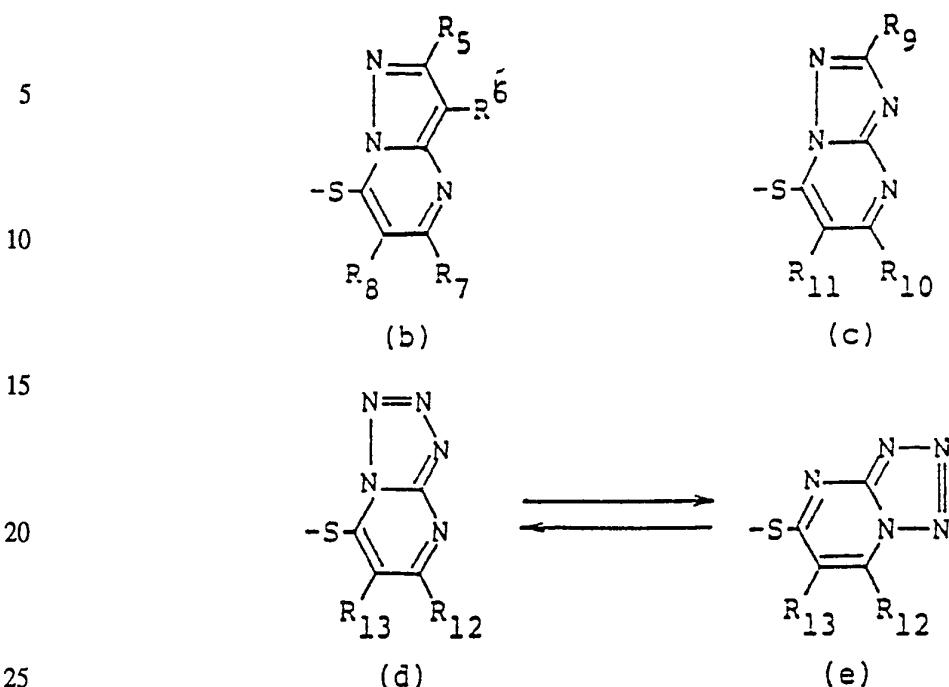
worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten; M ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe oder eine entfernbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolyzierbar ist, darstellt;  $R'$  und  $R''$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe darstellen; A eine Gruppe folgender Formel (a):

50



55

worin  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe sind, mit der Maßgabe, daß wenn  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoffatome sind,  $R_3$  und  $R_4$  keine Wasserstoffatome sind, oder eine Mercaptogruppe folgender Formeln (b), (c) oder (d) oder (e) ist:



worin

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine niedere Alkylgruppe, welche durch ein Halogenatom substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe oder eine Carboxylgruppe, welche durch eine Schutzgruppe oder eine eliminierbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolyzierbar ist, substituiert sein kann, bedeutet, und R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> und R<sub>11</sub> bzw. R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> miteinander verbunden sein können, um eine Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bilden, oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, ein Verfahren zur Herstellung derselben und ein pharmazeutisches Präparat, welches als Wirkstoff eine erfindungsgemäße Verbindung enthält, zur Mikroorganismentherapie.

Hydrate oder organische Solvate der durch obige Formel (I) wiedergegebenen Verbindung sind natürlich von der vorliegenden Erfindung mitumfaßt.

Alle in obiger Formel (1) dargestellten Gruppen werden im folgenden näher erläutert.

40 Alle in folger Formel (4) dargestellten Gruppen werden im folgenden näher erläutert.  
**R<sub>1</sub>** und **R<sub>2</sub>** bedeuten unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe. **R'** ist ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe.

In diesem Zusammenhang umfaßt die niedere Alkylgruppe geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie z. B. eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine n- oder Isopropylgruppe usw. Die durch R' dargestellte Schutzgruppe umfaßt eine Diphenylmethylgruppe, eine t-Butylgruppe, eine p-Nitrobenzylgruppe, eine Trimethylsilylgruppe usw.

Als Schutzgruppe R<sup>n</sup> kann beispielsweise eine niedere Acylgruppe, z. B. eine Acetylgruppe, eine Propionylgruppe usw., und eine niedere Alkoxy carbonylgruppe, z. B. eine Methoxycarbonylgruppe, eine Ethoxycarbonylgruppe usw. genannt werden.

M ist ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe oder eine entfernbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolysierbar ist.

Wenn M eine Schutzgruppe ist, kann sie eine Diphenylmethylgruppe, eine t-Butylgruppe, eine p-Nitrobenzylgruppe, eine Trimethylsilylgruppe usw. sein.

Wenn M eine entfernbare Gruppe ist, welche im menschlichen Körper leicht hydrolyzierbar ist, kann sie weiters eine Acetoxymethylgruppe, eine  $\alpha$ -Acetoxymethylgruppe, eine Pivaroyloxymethylgruppe, eine  $\alpha$ -Ethoxycarbonyloxymethylgruppe, eine  $\alpha$ -Methoxycarbonyloxymethylgruppe, eine  $\alpha$ -Methoxycarbonyloxyethylgruppe, eine  $\alpha$ -Ethoxycarbonyloxyethylgruppe, eine 1-Indanylgruppe, eine Phthalidylgruppe, eine 5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-methylgruppe u. dgl. sein.

Wenn A durch die Formel (a)  $-OOCNR_3R_4$  wiedergegeben ist, dann haben die niederen Alkylgruppen  $R_3$  und  $R_4$  die gleiche Bedeutung wie dies oben für  $R_1$  und  $R_2$  angegeben ist, mit der Maßgabe daß, wenn  $R_1$  und  $R_2$

Wasserstoffatome bedeuten, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> keine Wasserstoffatome sind.

Wenn A eine Mercaptogruppe der Formeln (b), (c) oder (d) oder (e) ist, bedeutet R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine niedere Alkylgruppe, welche durch ein Halogenatom substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe oder eine Carboxylgruppe, welche durch eine Schutzgruppe oder eine eliminierbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolysebar ist, substituiert sein kann, und R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> und R<sub>11</sub> bzw. R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> können miteinander verbunden sein, um eine Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bilden. Die Gruppen gemäß den obigen Formeln (d) und (e) stehen weiters in tautomerer Beziehung.

In diesem Zusammenhang kann die niedere Alkylgruppe, welche durch ein Halogenatom substituiert sein kann, z. B. eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine n- oder Isopropylgruppe, eine Monofluormethylgruppe, eine Difluormethylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Monofluorethylgruppe, eine Difluorethylgruppe, eine Trifluorethylgruppe usw. bedeuten. Die Cycloalkylgruppe kann z. B. eine Cyclopropylgruppe, eine Cyclobutylgruppe, eine Cyclopentylgruppe, eine Cyclohexylgruppe usw. umfassen. Die Schutzgruppe und die eliminierbare Gruppe in der Carboxylgruppe, welche durch die Schutzgruppe oder die eliminierbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolysebar ist, substituiert sein kann, haben die gleiche Bedeutung wie die oben zur Gruppe M definierten Gruppen. Die Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen kann z. B. eine Propylengruppe, eine Butylengruppe usw. umfassen.

Wenn A eine Gruppe der obigen Formeln (b), (c) oder (d) oder (e) darstellt, können weiters besondere Beispiele davon die folgenden Gruppen umfassen:

- (Pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (3-Carboxypyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (3-Carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (3-Carboxy-5,6-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (3-Carboxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thio,
- (5-Methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (s-Triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (5-Methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (2-Carboxy-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (2-Cyclopentyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (2-Carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (5-Carboxy-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (5,6-Dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (5-Carboxy-2-ethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (5-Carboxy-2-cyclopentyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (5-Carboxy-2-trifluoromethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (2-Carboxy-5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (5,6-Dimethyl-2-trifluoromethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (6,7-Dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thio,
- (2-Carboxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thio,
- (6,7-Dihydro-2-methyl-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thio,
- (6,7-Dihydro-2-trifluoromethyl-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thio,
- (5,6,7,8-Tetrahydro-s-triazolo[5,1-b]chinazolin-9-yl)thio,
- (5,6,7,8-Tetrahydro-2-methyl-s-triazolo[5,1-b]chinazolin-9-yl)thio,
- (5,6,7,8-Tetrahydro-2-trifluoromethyl-s-triazolo[5,1-b]chinazolin-9-yl)thio,
- (2-Carboxy-5,6,7,8-tetrahydro-s-triazolo[5,1-b]chinazolin-9-yl)thio,
- (5-Methyl-2-trifluoromethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (2-Cyano-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (2-Carboxy-5-trifluoromethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (5-Methyltetrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (5,6-Dimethyltetrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (5-Methyl-6-ethyltetrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (5-Carboxytetrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (5-Carboxy-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (3-carboxy-5-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (3,5-Dicarboxypyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (2,5-Dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (3,5-Dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (3-Carboxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b]chinazolin-9-yl)thio,
- (6-Carboxy-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,
- (6-Carboxy-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,

AT 392 969 B

5 (6-Carboxy-2-trifluormethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidine-7-yl)thio,  
 (6-Carboxy-2-cyclopentyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,  
 (5-Monofluormethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio,  
 (2-Carboxy-5-monofluormethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio und  
 (5-Carboxy-2-monofluormethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thio.

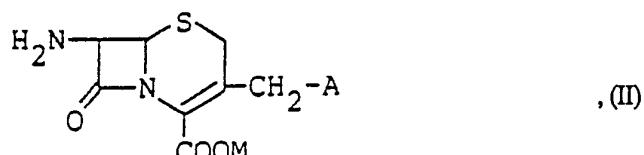
Als pharmazeutisch annehmbare Salze der  $\beta$ -Lactamverbindungen gemäß vorliegender Erfindung können Alkalimetallsalze, z. B. Natriumsalze, Kaliumsalze usw., Erdalkalimetallsalze, z. B. Magnesiumsalze, Kalziumsalze usw., Ammoniumsalze, Salze mit organischen Basen, z. B. Diisopropylamin, Benzylamin, Triethanolamin, Triethylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, Piperazin usw., Salze mit organischen Säuren, wie z. B. Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure usw., Salze mit anorganischen Säuren, wie z. B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure u. dgl. genannt werden.

10 15 Die neuen  $\beta$ -Lactamverbindungen gemäß vorliegender Erfindung können durch die folgenden drei Verfahren hergestellt werden.

Gemäß dem ersten Verfahren können die erfindungsgemäßen Verbindungen erhalten werden, durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II):

20

25

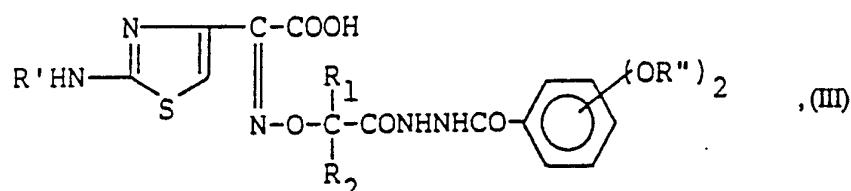


30

worin die Symbole in der Formel die oben genannte Bedeutung haben, mit einer Carbonsäure der Formel (III):

35

40



45

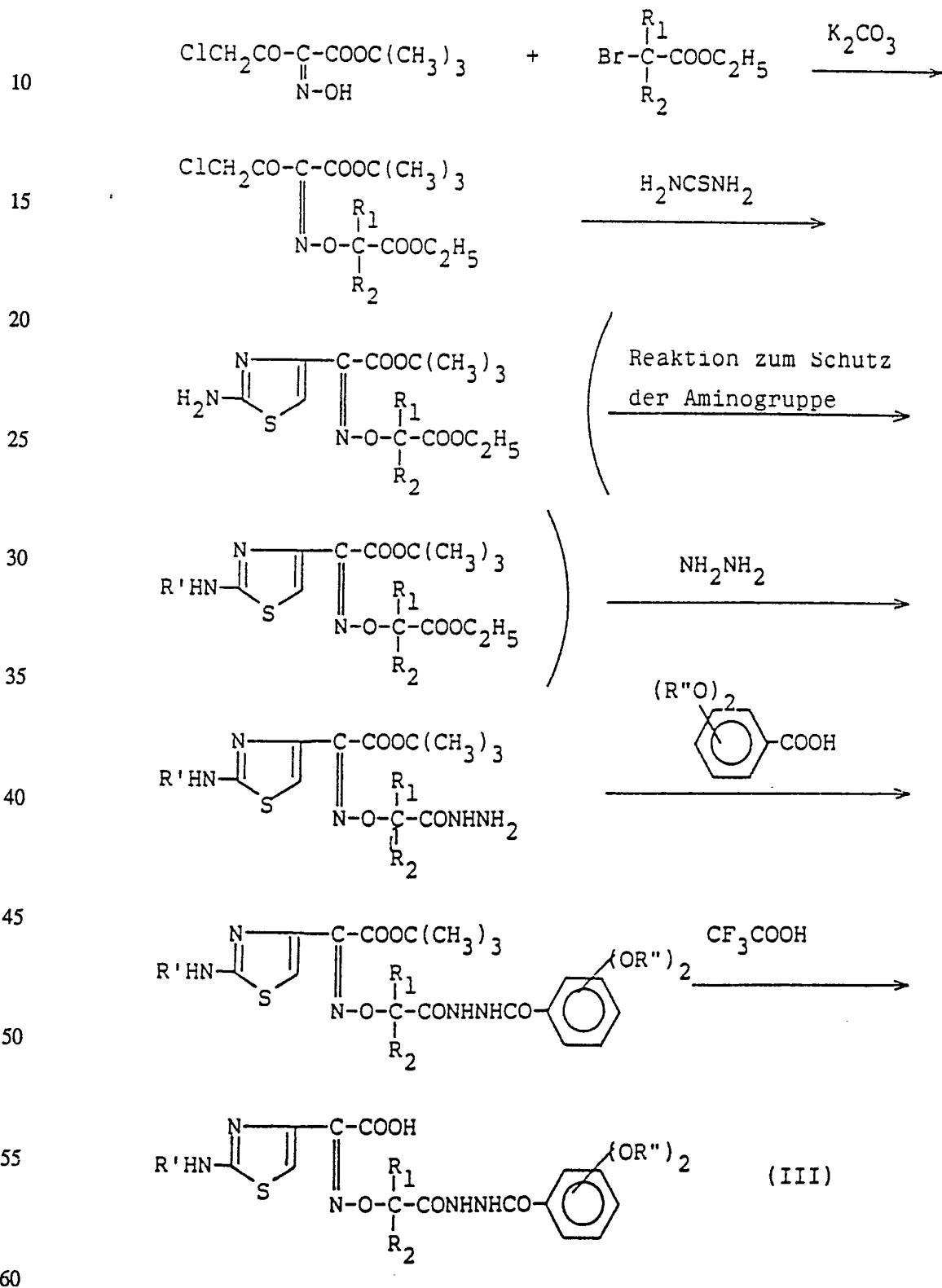
worin die Symbole in der Formel die obige Bedeutung haben, oder ihrem reaktiven Derivat und, falls notwendig, Entfernung einer Schutzgruppe.

50 Die durch Formel (III) wiedergegebenen Verbindungen, welche als Ausgangsverbindungen in diesem Verfahren verwendet werden, können wie unten gezeigt synthetisiert werden.

55

60

5

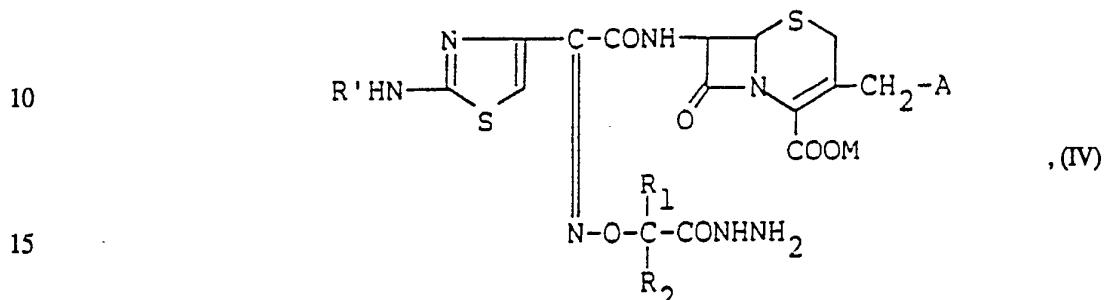


AT 392 969 B

worin die Symbole in den Formeln obige Bedeutung haben.

Gemäß dem zweiten Verfahren können die erfindungsgemäßen Verbindungen erhalten werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (IV):

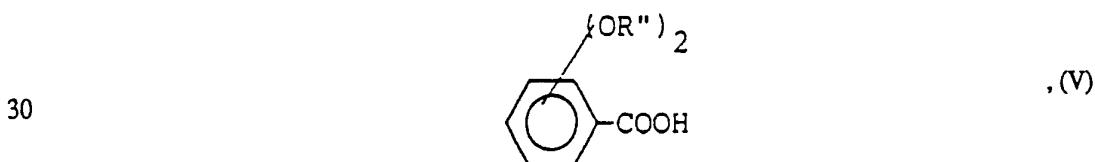
5



20

worin die Symbole in der Formel obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel (V):

25

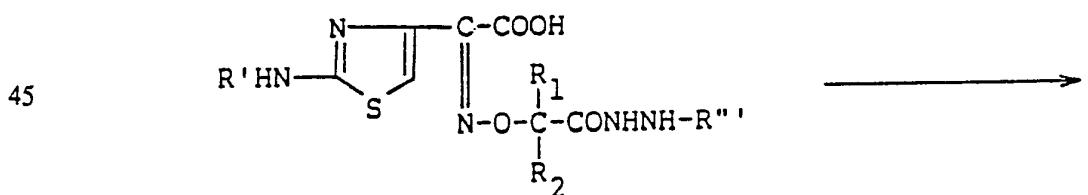


35

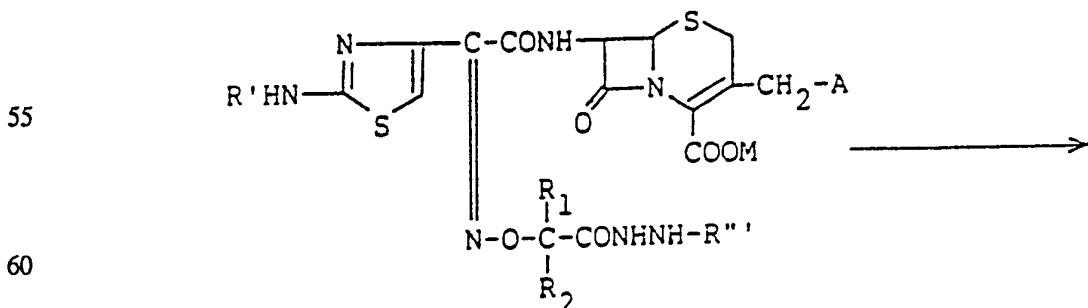
oder ihrem reaktiven Derivat und, falls notwendig, die Entfernung einer Schutzgruppe.

Die in diesen Verfahren verwendete Ausgangsverbindung der Formel (IV) ist eine neue Verbindung, und sie kann beispielsweise gemäß dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:

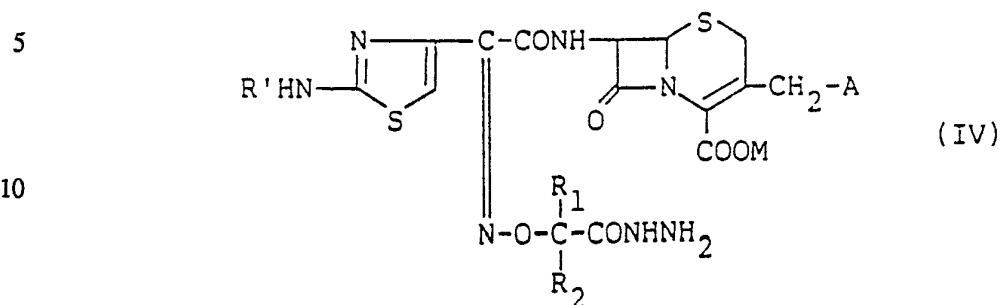
40



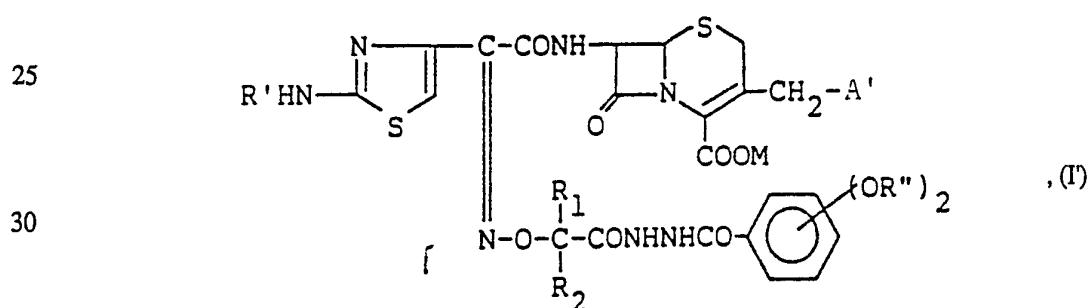
50



AT 392 969 B

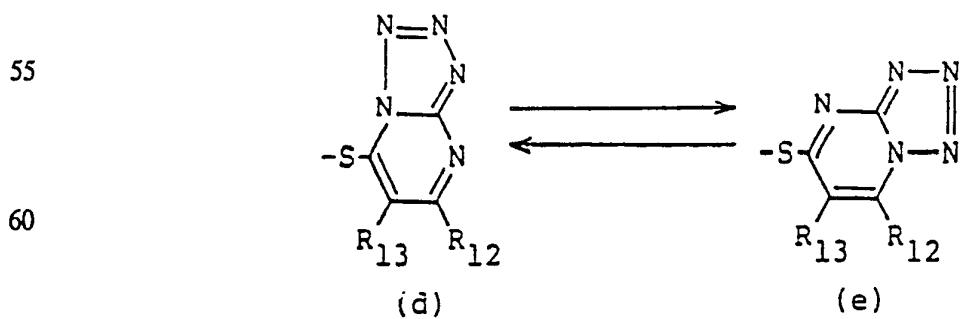
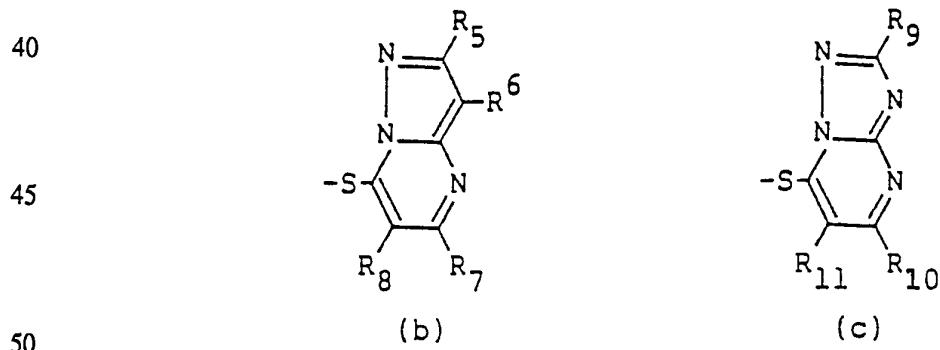


worin R<sup>m</sup> eine Schutzgruppe ist und die anderen Symbole obige Bedeutung haben.  
Nach dem dritten Verfahren können Verbindungen der Formel (IV):



35

worin A' eine Gruppe der folgenden Formeln (b), (c), (d) oder (e) ist:



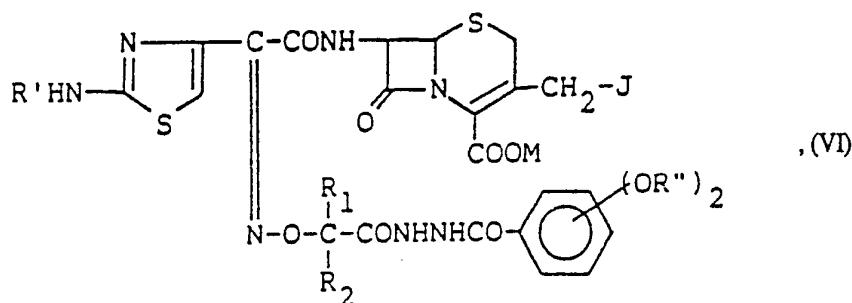
worin R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine niedere Alkylgruppe, welche durch ein Halogenatom substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe oder eine Carboxylgruppe, welche durch eine Schutzgruppe oder eine eliminierbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolysierbar ist, substituiert sein kann, bedeutet, und R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub>

- 5 und R<sub>11</sub> bzw. R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> miteinander verbunden sein können, um eine Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bilden, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, M und R' obige Bedeutung haben, erhalten werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (VI):

10

15

20



- 25 worin J ein Halogenatom oder eine Acetoxygruppe darstellt und die anderen Symbole obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel (VII):

30

A' - H , (VII)

worin A' obige Bedeutung hat und, falls notwendig, Entfernung einer Schutzgruppe. Die durch die Formeln (VII) und (VIII) wiedergegebenen Verbindungen stehen in tautomerer Beziehung zueinander.

35 Im folgenden werden die Verfahren zur Herstellung der neuen β-Lactamverbindungen gemäß vorliegender Erfindung näher erläutert.

Besondere Beispiele der Verbindungen gemäß Formel (III) in dem ersten Verfahren umfassen beispielsweise folgende Verbindungen:

- 40 2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl]-1-methylethoxyimino}essigsäure,  
2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl]ethoxyimino}essigsäure,  
2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl]methoxyimino}essigsäure,  
2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{1-[3-(3,4-diacetoxybenzoyl)carbazoyl]-1-methylethoxyimino}essigsäure,  
2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{1-[3-(3,4-diacetoxybenzoyl)carbazoyl]ethoxyimino}essigsäure,  
2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[3-(3,4-diacetoxybenzoyl)carbazoyl]methoxyimino}essigsäure.

45

Die Reaktion zwischen der Verbindung (II) und der Verbindung (III) sollte im allgemeinen wünschenswerter Weise unter Verwendung reaktiver Derivate der Verbindung (III) als Verbindung (III) durchgeführt werden. In diesem Fall ist es wünschenswert, zuvor die Hydroxylgruppe als Acylester zu schützen. Als reaktive Derivate können z. B. Säurehalogenide, gemischte Säureanhydride, aktive Ester u. dgl. genannt werden. Obwohl freie Carbonsäuren als solche verwendet werden können, kann es in diesem Fall wünschenswert sein, ein geeignetes Kondensationsreagenz zu verwenden. Als Reagenz kann z. B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N,N'-Carbonyldiimidazol, Cyanurchlorid, Vilsmeier-Reagenz u. dgl. verwendet werden. Solche Reaktionen sind auf dem Gebiet der Penicillin-Chemie, Cephalosporin-Chemie und Peptid-Chemie bekannt. Im allgemeinen werden äquimolare Mengen der Verbindungen (II) und (III) verwendet.

55

Diese Reaktionen werden gewöhnlich bei -10 bis 30 °C während etwa 0,5 bis 2 Stunden in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Methylchlorid, Chloroform, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril, Aceton, Wasser oder Mischungen obiger Lösungsmittel durchgeführt. Nach der Reaktion können bekannte Behandlungen durchgeführt werden, wie z. B. Abtrennung, Reinigung u. dgl.

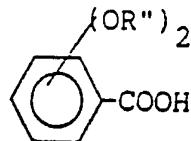
60

Besondere Beispiele von Verbindungen der Formel (IV) im zweiten Verfahren können beispielsweise die folgenden Verbindungen umfassen:

- 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-(1-hydrazinocarbonyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-carbamoyloxy-methyl-3-cephem-4-carbonsäure,
- 5      7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-(1-hydrazinocarbonyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(2-carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
- 10     7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-(1-hydrazinocarbonyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(3-carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
- 15     7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-(1-hydrazinocarbonyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(5-methyl-tetrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
- 20     7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-(1-hydrazinocarbonyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(2-carboxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
- 25     7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-(1-hydrazinocarbonyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
- 30     7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-(1-hydrazinocarbonyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(3-carboxy-5,6-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
- 35     7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-(1-hydrazinocarbonyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(3-carboxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
- 40     7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-(1-hydrazinocarboxyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(3-carboxy-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
- 45     7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-(hydrazinocarbonyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(2-carboxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

35

Die Reaktion der Verbindung (IV) mit



40

wird ausgeführt, indem letztere als solche oder mit als Acylester geschützter Hydroxylgruppe als Säurehalogenide, gemischte Säureanhydride oder aktive Ester reagieren gelassen werden, oder es können geeignete Kondensationsreagentien, wie z. B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N,N'-Carbonyldiimidazol, Cyanurchlorid, Vilsmeier-Reagenz u. dgl. verwendet werden. Diese Reaktionen können in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Methylenechlorid, Chloroform, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril, Aceton, Wasser oder Mischungen obiger Lösungsmittel bei etwa -10 bis 50 °C während 0,5 bis 2 Stunden ausgeführt werden. Im allgemeinen werden äquimolare Mengen der Ausgangsverbindungen verwendet.

Die so erhaltenen Verbindungen (I) können leicht durch bekannte Verfahren abgetrennt und gereinigt werden.

Besondere Beispiele der Verbindungen gemäß Formel (VI) im dritten Verfahren umfassen beispielsweise folgende Verbindungen:

- 55     7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-acetoxyethyl-3-cephem-4-carbonsäure,
- 60     7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)ethoxyimino]acetamid]-3-acetoxy-methyl-3-cephem-4-carbonsäure,
- 65     7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)methoxyimino]acetamid]-3-acetoxy-methyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-chlormethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

5 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[[(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)ethoxyimino]acetamid]-3-chlor-methyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[[(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)methoxyimino]acetamid]-3-chlor-methyl-3-cephem-4-carbonsäure.

10 Die Verbindungen gemäß Formel (VII) können beispielsweise die folgenden Verbindungen umfassen:

7-Mercaptopyrazolo[1,5-a]pyrimidin,

3-Carboxy-7-mercaptopurazolo[1,5-a]pyrimidin,

15 3-Carboxy-7-mercaptop-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin,

3-Carboxy-7-mercaptop-5,6-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin,

3-Carboxy-6,7-dihydro-8-mercaptop-5H-cyclopenta[f]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin,

7-Mercapto-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

7-Mercapto-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

20 2-Carboxy-7-mercaptop-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

2-Cyclopentyl-7-mercaptop-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

2-Carboxy-7-mercaptop-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

5-Carboxy-7-mercaptop-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

7-Mercapto-5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

25 5-Carboxy-2-ethyl-7-mercaptop-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

5-Carboxy-2-cyclopentyl-7-mercaptop-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

5-Carboxy-7-mercaptop-2-trifluormethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

2-Carboxy-7-mercaptop-5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

7-Mercapto-5,6-dimethyl-2-trifluormethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

30 6,7-Dihydro-8-mercaptop-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

2-Carboxy-6,7-dihydro-8-mercaptop-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

6,7-Dihydro-8-mercaptop-2-methyl-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

6,7-Dihydro-8-mercaptop-2-trifluormethyl-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

5,6,7,8-Tetrahydro-9-mercaptop-s-triazolo[5,1-b]chinazolin,

35 5,6,7,8-Tetrahydro-9-mercaptop-2-methyl-s-triazolo[5,1-b]chinazolin,

5,6,7,8-Tetrahydro-9-mercaptop-2-trifluormethyl-s-triazolo[5,1-b]- chinazolin,

2-Carboxy-5,6,7,8-tetrahydro-9-mercaptop-s-triazolo[5,1-b]chinazolin,

7-Mercapto-5-methyltetrazol[1,5-a]pyrimidin,

5-Carboxy-7-mercaptop-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin,

40 3-Carboxy-7-mercaptop-5-trifluormethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin,

3,5-Dicarboxy-7-mercaptopurazolo[1,5-a]pyrimidin,

2,5-Dimethyl-7-mercaptopurazolo[1,5-a]pyrimidin,

3,5-Dimethyl-7-mercaptopurazolo[1,5-a]pyrimidin,

3-Carboxy-9-mercaptop-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b]chinazolin,

45 6-Carboxy-7-mercaptop-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

6-Carboxy-7-mercaptop-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

6-Carboxy-7-mercaptop-2-trifluormethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

6-Carboxy-2-cyclopentyl-7-mercaptop-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

5-Monofluormethyl-7-mercaptop-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

50 2-Carboxy-5-monofluormethyl-7-mercaptop-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin,

5-Carboxy-2-monofluormethyl-7-mercaptop-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin.

Die Reaktion der Verbindung (VI) mit der Verbindung (VII) wird, wenn -COOM eine freie Carbonsäure oder ihr Salz ist, ausgeführt, indem diese in Wasser oder Wasser und einem wasserlöslichen organischen Lösungsmittel, wie z. B. Aceton, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Acetonitril usw. in Berührung gebracht werden. Diese Reaktion wird wünschenswerter Weise im Bereich des neutralen pH ausgeführt und das Reaktionssystem kann im neutralen Bereich durch richtigen Zusatz von alkalischen Verbindungen, wie z. B. eines Alkalihydroxids, eines Alkalicarbonats, eines Alkalihydrogencarbonats, eines Alkalidihydrogenphosphats, eines Alkalimonohydrogenphosphats usw. gehalten werden. Die Reaktionstemperatur ist im allgemeinen etwa 20 bis 70 °C. Der Endpunkt der Reaktion wird durch Dünnschichtchromatographie bestätigt. Die Reaktionszeit beträgt etwa 0,5 bis 24 Stunden. Da die so erhaltene Verbindung (I') als wasserlösliches Alkalosalz in einer Reaktionsmischung gelöst ist, werden Adsorption, Abtrennung und Reinigung unter Verwendung von

adsorbierenden Harzen, wie z. B. Diaion HP-20 (Handelsname, herstellt durch Mitsubishi Kasei Co.), Amberlite XAD II (Handelsname, hergestellt von Rohm & Haas, Co.) usw. ausgeführt.

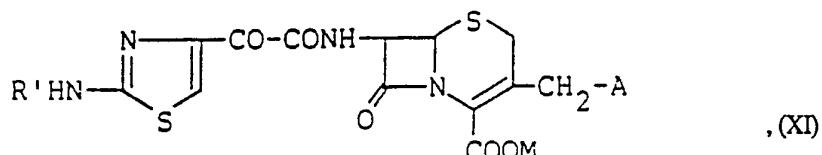
Für den Fall, daß -COOM ein Ester ist, wird die Reaktion in einem organischen Lösungsmittel, wie z. B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid u. dgl. bei 50 bis 100 °C während 0,5 bis 3 Stunden ausgeführt.

In dem Verfahren gemäß vorliegender Erfindung werden die Verbindung (VI) bzw. die Verbindung (VII) im allgemeinen in äquimolaren Mengen verwendet.

Gemäß vorliegender Erfindung können Verbindungen nach Formel (I) oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (XI):

10

15

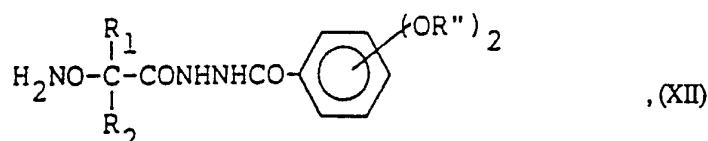


20

worin R' und A obige Bedeutung haben mit einer Verbindung der Formel (XII):

25

30



35

worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> obige Bedeutung haben oder mit einem Salz davon, hergestellt werden.

Die Reaktion mit Verbindungen der Formel (XI) wird vorzugsweise unter Verwendung eines Salzes der Verbindung der Formel (XII) ausgeführt. Als solche Salze werden vorzugsweise Salze mit Mineralsäuren verwendet, z. B. die Hydrochloride oder die organischen Sulfonate, z. B. die p-Toluolsulfonate. Das Salz wird vorzugsweise in äquimolaren Mengen bis zu einem kleinen Überschuß verwendet. Die Reaktion wird vorzugsweise in einem polaren organischen Lösungsmittel, z. B. Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Wasser oder, besonders bevorzugt, in Dimethylacetamid ausgeführt. Wenn das letztgenannte Lösungsmittel verwendet wird, werden besonders hohe Mengen der Z-Form der Endprodukte erhalten. Die Temperatur der Reaktion liegt vorzugsweise im Bereich zwischen 0 °C und Raumtemperatur.

Gemäß vorliegender Erfindung können die durch die oben angeführten drei Verfahren erhaltenen Verbindungen, wenn erforderlich, in pharmazeutisch annehmbare Salze oder Ester, welche im menschlichen Körper leicht hydrolysiert werden, übergeführt werden, wenn die Verbindungen eine freie Carbonsäuregruppe aufweisen.

50 Die β-Lactamverbindungen gemäß vorliegender Erfindung können oral oder nicht oral an Menschen und Tieren durch verschiedene bekannte Verabreichungsmethoden verabreicht werden.

Die genannten Verbindungen können weiters für sich allein oder nach Formulierung mit Hilfsstoffen, flüssigen Verdünnungsmitteln, Bindemitteln, Gleitmitteln, Feuchthaltemitteln usw., welche im allgemeinen pharmazeutisch annehmbar sind, in Form von Tabletten, Granulaten, mit Zucker überzogenen Tabletten, Pulver, Kapseln, Gelen, Trockensirup, Sirup, Ampullen, Suspension, Flüssigkeit, Emulsion, Salben, Paste, Creme, Suppositorien usw. verwendet werden.

Als weitere Zusätze, welche formuliert werden können, können darüber hinaus Auflösungsverzögerer, Adsorptionsbeschleuniger, oberflächenaktive Stoffe usw. genannt werden. Jede Weise, jede Form, welche pharmazeutisch annehmbar ist, kann angewendet werden.

60 Die β-Lactamverbindungen gemäß vorliegender Erfindung können allein oder in Mischung von zwei oder mehr verschiedenen Arten von Derivaten verwendet werden und die Menge der Verbindungen liegt im Bereich von

0,1 bis 99,5 %, vorzugsweise 0,5 bis 95 %, bezogen auf das Gesamtgewicht des pharmazeutischen Präparates.

Das pharmazeutische Präparat, das eine Verbindung gemäß vorliegender Erfindung enthält, kann mit einer anderen Verbindung, welche pharmazeutisch eine andere Wirkung hat als die genannte Verbindung oder mit Mischungen solcher Verbindungen formuliert werden.

5 Die an einen Patienten pro Tag zu verabreichende Dosis der neuen erfindungsgemäßen  $\beta$ -Lactamverbindungen kann in Abhängigkeit von der Einzelperson, der Tierart, dem Gewicht des Patienten und dem Krankheitsgrad variiert werden, liegt aber im allgemeinen im Bereich von 1 bis 1000 mg pro 1 kg Gewicht, vorzugsweise etwa 10 bis 800 mg.

10 Die gemäß vorliegender Erfindung erhaltenen Verbindungen der obigen Formel (I) haben also hohe antibakterielle Wirkung und zeigen keine Toxizität bei wirksamen Dosen (der LD<sub>50</sub>-Wert ist 2 g/kg bei intraviröser Verabreichung an Mäuse) und ist daher als Medikament eine wirksame Verbindung. Sie zeigt z. B. ausgezeichnete antibakterielle Wirkung gegen einen breiten Bereich von pathogenen Bakterien, wie z. B. gram-negativen Bakterien einschließlich *Pseudomonas aeruginosa* und gram-positive Bakterien. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch wirksam gegen einen Teil der resistenten Cephalosporin gewöhnnten Stämme der dritten Generation, wenn sie verabreicht werden.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können demgemäß zur Verhinderung oder Heilung von durch die vorgenannten pathogenen Bakterien in Menschen oder Tieren hervorgerufenen Krankheiten verwendet werden.

Im folgenden wird die vorliegende Erfindung anhand von Vorschriften zur Herstellung von Synthesewissenprodukten und von Beispielen näher erläutert.

20

**BEISPIEL 1**

Herstellung von 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxy-imino]acetamid]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

25

I. 5,45 g (11 mMol) 2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl]-1-methylethoxy-imino]essigsäurehydrochlorid, 4,83 g (11 mMol) 7-Amino-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethyl-ester und 2,02 g (13,2 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 40 ml DMF gelöst, anschließend wurde mit Eis gekühlt und 2,72 g (13,2 mMol) DCC wurden zugesetzt. Die Mischung wurde unter Eiskühlung während 30 Minuten gerührt und weiter bei Raumtemperatur während 1 Stunde gerührt. Nach Filtration der Reaktionsmischung wurden die gleiche Menge Chloroform zugesetzt und die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 2 l Ether unter kräftigem Rühren zugegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und dann getrocknet; man erhielt 4,88 g des gewünschten Diphenylmethylesters (Ausbeute 50,3 %).

35

II. Zu einer eisgekühlten Mischung, die 30 ml Trifluoressigsäure und 7,5 ml Anisol enthält, wurden 4,88 g des oben erhaltenen Diphenylmethylesters zugegeben und es wurde während 30 Minuten gerührt. Die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 50 ml Ether gegeben, wobei kräftig gerührt wurde. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und getrocknet; man erhielt 3,49 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 88,1 %).

40

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ :

1,58 (s, 6H), 3,72 (breit s, 2H), 4,88 (m, 2H), 5,33 (d, 1H), 5,87 - 6,18 (m, 1H), 6,83 - 7,65 (m, 4H).

45

3,29 g des so erhaltenen Hydrochlorides wurden in 200 ml Wasser suspendiert und die Suspension wurde bei pH 7,5 durch Zusatz von 5 %iger Natriumbicarbonat-Lösung gelöst. Die erhaltene Mischung wurde auf einer mit 200 ml HP-20 (Handelsname, hergestellt von Mitsubishi Kasei Co.) beschickten und mit Wasser aufgefüllten Säule adsorbiert und dann mit Wasser gewaschen. Dann wurde die in der Überschrift genannte Verbindung mittels 50 % Methanol-Wasser eluiert und nach Verdampfen des Methanols lyophilisiert; man erhielt 2,1 g des gewünschten Natriumsalzes.

50

**BEISPIEL 2**

Herstellung von 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxy-imino]acetamid]-3-[2-carboxy-5-methyl-s-triazo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

55

I. 4,95 g (10 mMol) 2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl]-1-methylethoxy-imino]essigsäure-hydrochlorid, 7,55 g (10 mMol) 7-Amino-3-[2-carboxy-5-methyl-s-triazo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und 1,84 g (12 mMol) 1-Hydroxy-benzotriazol wurden in 40 ml DMF gelöst, anschließend wurde mit Eis gekühlt und 2,48 g (12 mMol) DCC wurden hinzugefügt. Die Mischung wurde unter Eiskühlung während 30 Minuten gerührt und dann weiter bei

AT 392 969 B

Raumtemperatur während 1 Stunde gerührt. Nach Filtration der Reaktionsmischung wurde die gleiche Menge Chloroform zugesetzt und die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 2 l Ether unter kräftigem Rühren gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und dann getrocknet; man erhielt 9,62 g des gewünschten Diphenylmethylesters (Ausbeute: 78 %).

5

II. Zu einer eisgekühlten Mischung, die 30 ml Trifluoressigsäure und 7,5 ml Anisol enthält, wurden 9,62 g des oben erhaltenen Diphenylmethylesters gegeben und es wurde während 30 Minuten gerührt. Die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 500 ml Ether unter kräftigem Rühren gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und getrocknet; man erhielt 4,68 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 67,4 %).

10

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:

1,57 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 5,26 (d, 1H), 5,78 - 6,15 (m, 1H),  
6,85 - 7,68 (m, 5H).

15

4,28 g des so erhaltenen Hydrochlorides wurden in 300 ml Wasser suspendiert und die Suspension wurde bei pH 7 durch Zusatz von 5 %iger Natriumbicarbonatlösung gelöst und dann wurde der pH durch Zusatz von 2N Chlorwasserstoffsäure auf 5 eingestellt. Die erhaltene Mischung wurde auf einer mit 300 ml HP-20 beschickten und mit Wasser aufgefüllte Säule adsorbiert und dann mit Wasser gewaschen. Die in der Überschrift genannte Verbindung wurde mittels 50 % Methanol-Wasser eluiert und nach Verdampfen des Methanols lyophilisiert; man erhielt 3,1 g des gewünschten Natriumsalzes.

TESTBEISPIEL 1

Die Verbindung gemäß Beispiel 1 wurde parenteral an Makis in einer Menge von 20 mg pro kg verabreicht und das zentrale Verteilungsvolumen und das Gewebsverteilungsvolumen wurden berechnet aus ihrer in Abhängigkeit von der Zeit gemessenen Konzentration im Blut. Die Ergebnisse sind in Tabelle I gezeigt.

Die Konzentration der Verbindung wurde mit der HPLC-Methode gemessen. Microbondapack C18 (Handelsname, hergestellt von Waters Co.) wurde als Säule verwendet und 8 % Acetonitril, 2 % Tetrahydrofuran, 0,2 % Phosphorsäure wurde als Lösungsmittel verwendet.

30

TABELLE 1

35

	Verbindung	Zentrales Verteilungsvolumen (ml/kg)	Gewebsverteilungs- volumen (ml/kg)
40	Verbindung gemäß Beispiel 1 (Natriumsalz)	144,2	294,9

45

TESTBEISPIEL 2

Die Minimum-Inhibition-Konzentrationen (MIC) der Verbindungen gemäß Beispiel 1 und Beispiel 2 wurden mittels der Standardmethode der Japanese Chemotherapy Association gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 gezeigt.

55

60

TABELLE 2

	Stamm	Zu testende Verbindung	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
			Verbindung gemäß Beispiel 1 (Natriumsalz)	Verbindung gemäß Beispiel 2 (Natriumsalz)	Verbindung gemäß Beispiel 12 (Natriumsalz)
5	S. aureus	209P JC-1	3,13	3,13	0,39
		Smith	6,26	6,25	0,78
10	E. coli	NIHJ JC-2	0,1	0,1	0,1
		ML4707	0,025	0,01	0,012
		GN5482	1,56	0,1	0,1
15	K. pneumoniae	4at521	0,012	0,012	0,012
	E. colacae	GN7471	25	6,25	3,13
		908RN	>100	1,56	3,13
20	C. freundii	GN7391	>100	12,5	12,5
	S. marcescens	GN10857	0,78	0,2	1,56
	P. vulgaris	GN7919	3,13	0,78	0,78
	P. aeruginosa	GN10362	0,05	0,2	0,1
		4au542	0,05	0,2	0,1
25		5D58-1	0,2	0,39	0,1
	P. cepacia	OF189	0,025	< 0,006	0,025
	P. maltophilia	OF247	0,78	0,2	0,78
	A. xylosoxidans	OF1001	1,56	0,78	0,78
30	A. calcoaceticu	OF1063	3,13	3,13	12,5

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, sind die erfundungsgemäßen Verbindungen wirksam gegen gram-positive Bakterien und gram-negative Bakterien und haben ein breites antibakterielles Spektrum.

TABELLE 3

	Stamm	Zu testende Verbindung	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
			Verbindung gemäß Beispiel 1 (Natriumsalz)	Verbindung gemäß Beispiel 1 (Natriumsalz)	Verbindung gemäß Beispiel 12 (Natriumsalz)
40	E. cloacae	5D52-2	25	0,20	0,20
		5D63-2	50	0,78	3,13
45		1V25	50	6,25	12,5
	C. freundii	1Y247	>100	6,25	25
50		908RN	>100	3,13	3,13
		5D60-1	50	1,56	3,13
		1R523	25	1,56	0,78
		1R524	12,5	0,78	0,78
55		1R526	25	0,78	1,56
		1R527	12,5	0,78	0,78
		1U589	12,5	0,78	1,56
		1U692	25	1,56	3,13
60		GN7391	>100	12,5	25

BEISPIELE 3 bis 12

In gleicher Weise wie im Beispiel 1 oder 2 wurden die folgenden  $\beta$ -Lactamverbindungen hergestellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 gezeigt.

5

BEISPIEL 3

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)methoxyimino]acetamid]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

10

BEISPIEL 4

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[(1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)ethoxyimino]acetamid]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

15

BEISPIEL 5

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)methoxyimino]acetamid]-3-methylaminocarbonyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

BEISPIEL 6

20

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[(1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)ethoxyimino]acetamid]-3-methylaminocarbonyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

BEISPIEL 7

25

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-methylaminocarbonyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

BEISPIEL 8

30

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)methoxyimino]acetamid]-3-[(2-carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

BEISPIEL 9

35

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[(1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)ethoxyimino]acetamid]-3-[(2-carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

BEISPIEL 10

40

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)methoxyimino]acetamid]-3-[(5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

BEISPIEL 11

45

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[(1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)ethoxyimino]acetamid]-3-[(5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

BEISPIEL 12

50

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-[(5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

TABELLE 4

50

Beispiel	Ausbeute (%)	$^1\text{H}$ NMR ( $d_6$ -DMSO) $\delta$
3	44.3	3,73 (breit s, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,70 (breit s, 2H), 5,18 (d, 1H), 5,58-5,87 (m, 1H), 6,58-7,46 (m, 4H)

60

TABELLE 4 (Fortsetzung)

5	Beispiel	Ausbeute (%)	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$
10	4	43.6	1,44 (d, 3H), 3,68 (breit s, 2H), 4,74 (breit s, 2H), 4,95 (q, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,56-5,88 (m, 1H), 6,62-7,48 (m, 4H)
15	5	52.4	2,70 (d, 3H), 3,73 (breit s, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 5,23 (d, 1H), 5,62 - 6,03 (m, 1H), 6,62-7,55 (m, 4H)
20	6	61.3	1,46 (d, 3H), 2,70 (d, 3H), 3,70 (breit s, 2H), 4,78 (m, 2H), 4,95 (q, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,72-6,13 (m, 1H), 6,47-7,60 (m, 4H)
25	7	58.6	1,60 (s, 6H), 2,68 (d, 3H), 3,75 (breit s, 2H), 4,92 (m, 2H), 5,30 (d, 1H), 5,82-6,15 (m, 1H), 6,80-7,63 (m, 4H)
30	8	49.3	2,73 (s, 3H), 3,48 (breit s, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 5,40 (d, 1H), 5,82-6,24 (m, 1H), 6,83-7,70 (m, 5H)
35	9	53.8	1,44 (d, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,78 (breit s, 2H), 4,62 (m, 2H), 5,38 (d, 1H), 4,94 (q, 1H), 5,80-6,26 (m, 1H), 6,78-7,46 (m, 5H)
40	10	61.3	2,74 (s, 3H), 3,83 (breit s, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 5,38 (d, 1H), 5,82-6,24 (m, 1H), 6,82-7,70 (m, 5H), 8,66 (s, 1H)
45	11	63.5	1,46 (d, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,72 (breit s, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,96 (q, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,82-6,20 (m, 1H), 6,82-7,72 (m, 5H), 8,68 (s, 1H)
50	12	59.3	1,62 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,59 (m, 2H), 5,38 (d, 1H), 5,79-6,17 (m, 1H), 6,84-7,68 (m, 5H), 8,68 (s, 1H)

55

VORSCHRIFT 1

Herstellung von 3-Carboxy-7-mercaptop-5-methylpyrazolo[1,5-a]-pyrimidin

Zu einer Lösung von 19 g Natriumhydrosulfid, gelöst in 2 l Wasser, wurden 19 g (79 mMol) 7-Chlor-3-ethoxycarbonyl-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin gegeben und es wurde bei 60 °C während 1 Stunde gerührt. Der pH der Mischung wurde mit 2N Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung und Röhren auf etwa 2 eingestellt

AT 392 969 B

und die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit Wasser gewaschen. Die erhaltenen Kristalle wurden zu einer Lösung, enthaltend 20 g Kaliumhydroxid und 150 ml Wasser gegeben und es wurde bei 60 °C während 2 Stunden gerührt. Dann wurde der pH mit 6N Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlen und Röhren auf etwa 2 eingestellt und die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt. Die erhaltenen Kristalle wurden mit Wasser gewaschen und dann getrocknet; man erhielt 15,8 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 95,6 %).

5           <sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:  
10           2,48 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

VORSCHRIFTEN 2 bis 4

In der gleichen Weise wie in Vorschrift 1 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

15           VORSCHRIFFT 2

3-Carboxy-7-mercaptopyrazolo[1,5-a]pyrimidin

20           <sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:  
2,01 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H)

25           VORSCHRIFFT 3

3-Carboxy-7-mercpto-5,6-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin

25           <sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:  
2,38 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 8,55 (s, 1H).

25           VORSCHRIFFT 4

3-Carboxy-6,7-dihydro-8-mercpto-5H-cyclopenta[f]pyrazolo-[1,5-a]pyrimidin

30           <sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:  
1,92 - 2,45 (m, 2H), 2,75 - 3,38 (m, 4H), 8,45 (s, 1H).

VORSCHRIFFT 5

Herstellung von 7-Amino-3-[(3-carboxy-5-methylpyrazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

35           Zu einer Suspension von 17,3 g (82,7 mMol) 3-Carboxy-5-methyl-7-mercaptopyrazolo[1,5-a]pyrimidin, 24,5 g (90 mMol) 7-ACA und 200 ml Acetonitril wurden 34 ml (0,27 mMol) Bortrifluorid-ethylether-komplex gegeben und es wurde bei 50 °C während 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Eis gekühlt und dann in 400 ml Wasser gegossen. Der pH der Mischung wurde mit konzentriertem Ammoniakwasser auf etwa 2 eingestellt und die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit Wasser, Aceton und dann Ether gewaschen, anschließend getrocknet; man erhielt 21,3 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 61 %).

40           <sup>1</sup>H NMR ( $CF_3COOD$ ) δ:  
2,52 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 4,44 (ABq, J = 8 Hz, 14 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

45           VORSCHRIFFT 6 bis 8

In der gleichen Weise wie in Vorschrift 5 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

50           VORSCHRIFFT 6

7-Amino-3-[(3-carboxypyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

55           <sup>1</sup>H NMR ( $CF_3COOD$ ) δ:  
3,92 (bs, 2H), 5,02 (ABq, J = 12 Hz, 13 Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 7,93 (d, J = 7 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 7 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H).

VORSCHRIFT 7

7-Amino-3-[(3-carboxy-5,6-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ )  $\delta$ :

5 2,68 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,90 (bs, 2H), 5,28 - 5,56 (m, 4H), 8,96 (s, 1H).

VORSCHRIFT 8

7-Amino-3-[(3-carboxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]pyrazolo-[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ )  $\delta$ :

2,32 - 2,91 (m, 2H), 3,08 - 3,63 (m, 4H), 3,98 (bs, 2H), 5,33 - 5,64 (m, 4H), 8,97 (s, 1H).

VORSCHRIFT 9

15 Herstellung von 7-Amino-3-[(3-carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester

Zu einer Suspension von 21,2 g (50,3 mMol) 7-Amino-3-[(3-carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure, 150 ml Methanol und 450 ml Methylenechlorid wurde Diphenyl-diazomethan, hergestellt aus 29,4 g (0,15 mMol) Benzophenon-hydrazon, 32,5 g (0,15 Mol) Quecksilber(II)-oxid (gelb) und 200 ml n-Hexan und gelöst in 50 ml Methylenechlorid, tropfenweise während 1 Stunde zugegeben und es wurde bei Raumtemperatur während 12 Stunden geführt.

Die Reaktionsmischung wurde eingeengt und dann durch Zusatz von Ether auskristallisiert gelassen. Die erhaltenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und getrocknet; man erhielt 31,71 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 33,6 %).

25

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ :

2,57 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 4,27 (bs, 2H), 4,87 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,28 - 7,85 (m, 22H), 8,80 (s, 1H).

30

VORSCHRIFTEN 10 bis 12

In der gleichen Weise wie in Vorschrift 9 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

VORSCHRIFT 10

7-Amino-3-[(3-carboxypyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ :

3,69 (bs, 2H), 4,30 (bs, 2H), 4,92 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,11 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 6,98 - 7,81 (m, 23H), 8,63 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

40

VORSCHRIFT 11

7-Amino-3-[(3-carboxy-5,6-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester

45

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ :

2,43 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,68 (bs, 2H), 4,32 (ABq,  $J = 7$  Hz, 14 Hz, 2H), 4,82 - 5,18 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,18 - 7,96 (m, 21H), 8,77 (s, 1H).

VORSCHRIFT 12

50 7-Amino-3-carboxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ :

55 2,02 - 2,41 (m, 2H), 2,78 - 3,24 (m, 4H), 3,71 (bs, 2H), 4,41 (ABq,  $J = 8$  Hz, 14 Hz, 2H), 4,88 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 5,08 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,20 - 7,88 (m, 21H), 8,78 (s, 1H).

**BEISPIEL 13**

Herstellung von 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-[3-carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

5

I. 16 g (35 mMol) 2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl]-1-methylethoxyimino]essigsäure-hydrochlorid, 31,6 g (42 mMol) 7-Amino-3-[3-carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethyl-ester und 6,43 g (42 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 100 ml DMF gelöst, anschließend wurde mit Eis gekühlt und 8,7 g (42 mMol) DCC wurden zugesetzt. Die Mischung wurde während 30 Minuten unter Eiskühlung gerührt und dann weiter bei Raumtemperatur während 1 Stunde gerührt.

10

Nach Filtration der Reaktionsmischung wurde die gleiche Menge an Chloroform zugesetzt und die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 8 l Ether unter kräftigem Rühen gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und dann getrocknet; man erhielt 41 g des gewünschten Diphenylmethylesters (Ausbeute: 98 %).

15

II. Zu einer eisgekühlten Mischung, enthaltend 100 ml Trifluoressigsäure und 30 ml Anisol, wurden 17,3 g (14,5 mMol) des oben erhaltenen Diphenylmethyl-esters gegeben und es wurde während 30 Minuten gerührt. Die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 2 l Ether unter kräftigem Rühen zugesetzt. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und getrocknet; man erhielt 9,24 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 74 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :

25 1,62 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,53 (bs, 2H), 5,40 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,83 - 6,23 (m, 1H),  
6,92 - 7,68 (m, 5H), 8,78 (s, 1H).

30 8,5 g des so erhaltenen Hydrochlorides wurden in 500 ml Wasser suspendiert und die Suspension wurde bei pH 7 durch Zusatz von 5 %iger Natriumbicarbonat-Lösung gelöst und dann wurde der pH mittels 2N Chlorwasserstoffsäure auf 5 eingestellt. Die erhaltene Mischung wurde auf einer mit 300 ml HP-20 beschickten und mit Wasser aufgefüllten Säule adsorbiert und dann mit Wasser gewaschen. Dann wurde die in der Überschrift genannte Verbindung mittels 50 % Methanol - Wasser eluiert und nach Verdampfen des Methanols lyophilisiert; man erhielt 6,7 g des gewünschten Natriumsalzes.

**BEISPIELE 14 bis 16**

35 In der gleichen Weise wie im Beispiel 13 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

**BEISPIEL 14**

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-[3-carboxypyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1,58 (s, 6H), 3,82 (bs, 2H), 4,50 (bs, 2H), 5,38 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 5,82 - 6,16 (m, 1H), 6,83 - 7,63 (m, 5H), 8,68 - 8,91 (m, 2H).

45

**BEISPIEL 15**

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-[3-carboxy-5,6-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :

50 1,60 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 4,48 (bs, 2H), 5,19 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 5,72 - 6,14 (m, 1H), 6,82 - 7,63 (m, 4H), 8,67 (s, 1H).

**BEISPIEL 16**

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-[3-carboxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl]thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

1,61 (s, 6H), 2,02 - 2,48 (m, 2H), 2,83 - 3,42 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 4,50 (bs, 2H), 5,24 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,82 - 6,14 (m, 1H), 6,87 - 7,64 (m, 4H), 8,68 (s, 1H).

**5 VORSCHRIFT 13**

Synthese von 7-Mercapto-5-methyltetrazolo[1,5-a]pyrimidin

I. Synthese von 5-Methyl-7-hydroxytetrazolo[1,5-a]pyrimidin

Eine Mischung von 51,5 g (0,5 Mol) 5-Aminotetrazol, 108 ml (1 Mol) Methylacetacet-ester und 200 ml

10 Essigsäure wurden bei 85 °C während 18 Stunden gerührt und eisgekühlt. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Essigsäure und Isopropanol gewaschen, anschließend getrocknet; man erhielt 57,91 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 42,6 %).

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

15 2,65 und 2,67 (s, 3H), 6,36 und 6,38 (s, 1H)

II. Synthese von 7-Chlor-5-methyltetrazolo[1,5-a]pyrimidin

Eine Mischung von 67,88 g (0,45 Mol) 5-Methyl-7-hydroxytetrazolo[1,5-a]pyrimidin und 300 ml

20 Phosphoroxychlorid wurde während 1,5 Stunden in einem Bad von 100 °C gerührt und dann eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in 600 ml Chloroform gelöst, mit Eis gekühlt und dann mit Wasser gewaschen, anschließend über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wurde durch Filtration unter Zusatz von n-Hexan gesammelt und getrocknet; man erhielt 70,2 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 92 %).

25 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

2,58 und 3,07 (s, 3H), 7,47 und 7,82 (s, 1H).

III. Synthese von 7-Mercapto-5-methyltetrazolo[1,5-a]pyrimidin

Zu einer Lösung von 108 g (1,35 Mol) Natriumhydrosulfid, gelöst in 4 l Wasser, wurden 70 g (0,41 Mol) 7-

30 Chlor-5-methyltetrazolo[1,5-a]pyrimidin zugegeben und die Mischung wurde auf 60 °C erhitzt und während 2,5 Stunden gerührt. Der pH der Mischung wurde mit 2N Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung und Rühren auf etwa 1 eingestellt. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Wasser, Isopropanol und dann mit Ether gewaschen, anschließend getrocknet; man erhielt 64 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 93 %).

35 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

2,60 und 2,62 (s, 3H), 7,05 und 7,08 (s, 1H).

**VORSCHRIFT 14**

40 Synthese von 7-Amino-3-[(5-methyltetrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Zu einer Suspension von 16,72 g (0,1 Mol) 7-Mercapto-5-methyltetrazolo[1,5-a]pyrimidin, 27,2 g (0,1 Mol) 7-ACA und 200 ml Acetonitril wurden 37 ml (0,3 mMol) Bortrifluoridethylether-komplex zugegeben und es wurde bei 50 °C während 2 Stunden gerührt.

45 Die Reaktionsmischung wurde mit Eis gekühlt und dann in 400 ml Wasser gegossen. Der pH der Mischung wurde mit konzentriertem Ammoniakwasser auf 2 eingestellt und die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit Wasser, Aceton und dann mit Ether gewaschen, anschließend getrocknet; man erhielt 25 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 66 %).

<sup>1</sup>H NMR (CF<sub>3</sub>COOD + D<sub>2</sub>O) δ:

50 2,98 (s, 3H), 3,96 (bs, 2H), 4,78 (ABq, J = 28 Hz, 14 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,25 (s, 1H).

**VORSCHRIFT 15**

Synthese von 7-Amino-3-[(5-methyltetrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethyl-ester

55 Zu einer Suspension von 25 g (0,066 Mol) 7-Amino-3-[(5-methyltetrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure, 100 ml Methanol und 300 ml Methylenchlorid wurde Diphenyl-diazomethan, hergestellt aus 39,25 g (0,2 Mol) Benzophenon, 43,3 g (0,2 Mol) Quecksilber(II)-oxid (gelb) und 300 ml n-Hexan und gelöst in 50 ml Methylenchlorid, tropfenweise während 3 Stunden zugesetzt und es wurde bei Raumtemperatur während 12 Stunden gerührt.

AT 392 969 B

Der durch Filtration und anschließender Einengung der Reaktionsmischung erhaltene Rückstand wurde durch Zusatz von Isopropylether auskristallisiert gelassen. Die erhaltenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und getrocknet; man erhielt 13,9 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 38,6 %).

5       $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO +  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  
2,81 (s, 3H), 3,68 (bs, 2H), 4,38 (ABq,  $J = 21$  Hz, 14 Hz, 2H), 4,92 - 5,14 (m, 2H), 7,02 - 7,74 (m, 12H).

**BEISPIEL 17**

10     Herstellung von 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxy-imino]acetamid]-3-[(5-methyltetrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

15     I. 10,1 g (22 mMol) 2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl]-1-methylethoxyimino)essigsäure-hydrochlorid, 13,9 g (25 mMol) 7-Amino-3-[(5-methyltetrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und 3,83 g (25 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 60 ml DMF gelöst, anschließend mit Eis gekühlt und 5,78 g (28 mMol) DCC wurden zugegeben. Die Mischung wurde unter Eiskühlung während 30 Minuten gerührt und weiter bei Raumtemperatur während 1 Stunde gerührt.

20     Nach Filtration der Reaktionsmischung wurde die gleiche Menge Chloroform zugegeben und die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 4 l Ether unter kräftigem Rühren gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und dann getrocknet; man erhielt 20,3 g des gewünschten Diphenylmethylesters (Ausbeute: 93,5 %).

25     II. Zu einer eisgekühlten Mischung, enthaltend 40 ml Difluoressigsäure und 10 ml Anisol wurden 4,15 g des oben erhaltenen Diphenylesters gegeben und es wurde während 30 Minuten gerührt. Die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 1 l Ether unter kräftigem Rühren gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und getrocknet; man erhielt 2,48 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 72 %).

30      $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :  
1,52 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 3,62 (bs, 2H), 4,11 (bs, 2H), 5,18 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,72 - 6,02 (m, 1H), 6,83 - 7,68 (m, 5H).

**VORSCHRIFT 16**

35     Herstellung von 8-Mercapto-2-methoxycarbonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin

40     I. Herstellung von 8-Hydroxy-2-methoxycarbonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin  
Eine Mischung von 14,2 g (0,1 Mol) 3-Amino-5-methoxycarbonyl-1,2,4-triazol, 34,3 ml (0,23 Mol) Ethyl-2-oxo-cyclopentancarboxylat und 150 ml Essigsäure wurde am Rückfluß während 6 Stunden gerührt und dann zur Kühlung stehengelassen. Die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit Methanol und dann mit Ether gewaschen und anschließend getrocknet; man erhält 17,8 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 76 %).

45      $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :  
1,98-2,44 (m, 2H), 2,57 - 3,23 (m, 4H), 3,98 (s, 3H).

50     II. Herstellung von 8-Chlor-2-methoxycarbonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin  
Zu einer eisgekühlten Mischung von 17,73 g (75,7 Mol) 8-Hydroxy-2-methoxycarbonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin und 150 ml Phosphoroxychlorid wurden 9,6 ml (75,7 mMol) N,N-Dimethylanilin tropfenweise unter Rühren während 10 Minuten gegeben und dann wurde während 1,5 Stunden in einem Bad von 110 °C gerührt.

55     Der durch Einengen der Mischung erhaltene Rückstand wurde in 300 ml Chloroform gelöst, mit Eis gekühlt und unter Rühren wurden 100 g fein zerkleinertes Eis zugegeben und anschließend wurde gerührt. Nachdem das fein zerkleinerte Eis gelöst war, wurde eine organische Schicht erhalten und mit Wasser gewaschen, anschließend über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der kristallisierte Rückstand wurde durch Filtration unter Zusatz von n-Hexan gesammelt und getrocknet; man erhält 18,6 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 97 %).

100     $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :  
2,12 - 2,58 (m, 2H), 2,98 - 3,38 (m, 4H), 4,01 (s, 3H)

**III. Synthese von 8-Mercapto-2-methoxycarbonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazol[1,5-a]pyrimidin**

Zu einer Lösung von 17,6 g Natriumhydrosulfid, gelöst in 800 ml Wasser, wurden 18,5 g (73,2 mMol) 8-Chlor-2-methoxycarbonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 30 Minuten gerührt. Der pH der Mischung wurde mit 2N Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung und Rühren auf etwa 2 eingestellt. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Wasser, Isopropanol und dann mit Ether gewaschen, anschließend getrocknet; man erhielt 18,0 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 98 %).

**<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:**

10 1,97 - 2,44 (m, 2H), 2,70 - 3,32 (m, 4H), 4,03 (s, 3H).

**VORSCHRIFT 17****Herstellung von 2-Carboxy-8-mercaptop-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin**

Eine Suspension von 18,8 g (75 mMol) 8-Mercapto-2-methoxycarbonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]-pyrimidin und 150 ml einer 2N wässrigen Natriumhydroxid-lösung wurde bei Raumtemperatur während 3 Stunden gerührt und der pH wurde mit 2N Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung und Rühren auf etwa 2 eingestellt. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Wasser, Aceton und dann mit Ether gewaschen, anschließend getrocknet; man erhielt 17,49 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 98,7 %).

**<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:**

20 1,98 - 2,42 (m, 2H), 2,68 - 3,24 (m, 4H).

**VORSCHRIFT 18****Herstellung von 7-Amino-3-[(2-carboxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure**

Zu einer Suspension von 17,17 g (72,7 mMol) 2-Carboxy-8-mercaptop-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]-pyrimidin, 19,8 g (72,7 mMol) 7-ACA und 150 ml Acetonitril wurden 26,8 ml (0,218 Mol) Bortrifluorid-ethylether-komplex zugegeben und es wurde bei 50 °C während 2 Stunden gerührt.

30 Die Reaktionsmischung wurde mit Eis gekühlt und dann in 400 ml Wasser gegossen. Der pH der Mischung wurde mit konzentriertem Ammoniakwasser auf etwa 2,5 eingestellt und dann wurde die Mischung während 1 Stunde gerührt. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Wasser, Aceton und dann mit Ether gewaschen, anschließend getrocknet; man erhielt 16,27 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 49,9 %).

**<sup>1</sup>H NMR (CF<sub>3</sub>COOD) δ:**

35 1,87 - 2,36 (m, 2H), 2,72 - 3,15 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 4,40 (ABq, J = 16 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H).

**BEISPIEL 18****Herstellung von 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxy-imino]acetamid]-3-[(2-carboxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid**

I. 45 11,5 g (25 mMol) 2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl]-1-methylethoxyimino]essigsäure-hydrochlorid, 23,4 g (30 mMol) 7-Amino-3-[(2-carboxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und 4,6 g (30 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 80 ml DMF gelöst, anschließend wurde mit Eis gekühlt und 6,2 g DCC wurden zugegeben. Die Mischung wurde unter Eiskühlung während 30 Minuten gerührt und dann weiter bei Raumtemperatur während 1 Stunde.

Nach Filtration der Reaktionsmischung wurde die gleiche Menge Chloroform zugegeben und die Mischung wurde zu 5 l Ether unter kräftigem Rühren zugesetzt. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und getrocknet; man erhielt 29,3 g des Diphenylmethylesters (Ausbeute: 96 %).

II. Zu einer eisgekühlten Mischung, enthaltend 40 ml der Trifluoressigsäure und 15 ml Anisol wurden 6,5 g des oben erhaltenen Diphenylmethylesters zugesetzt und es wurde während 30 Minuten gerührt. Die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 1 l Ether unter kräftigem Rühren gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und getrocknet; man erhielt 3,23 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 68,2 %).

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

1,62 (s, 6H), 1,98 - 2,48 (m, 2H), 2,92 - 3,41 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 4,43 (bs, 2H), 5,31 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,82 - 6,14 (m, 1H), 6,83 - 7,68 (m, 4H).

5

**VORSCHRIFT 19**

Herstellung von 8-Mercapto-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin

## I. Herstellung von 8-Hydroxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin

10

Eine Mischung von 8,4 g (0,1 Mol) 3-Amino-1,2,4-triazol, 17,8 ml (0,12 Mol) Ethyl-2-oxocyclopentan-carboxylat und 50 ml Essigsäure wurde unter Rückfluß während 2 Stunden gerührt und dann mit Eis gekühlt. Die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit Methanol gewaschen und dann mit Ether, anschließend getrocknet; man erhielt 13,28 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 75 %).

15

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

2,01 - 2,47 (m, 2H), 2,61 - 3,22 (m, 4H), 8,31 (s, 1H).

## II. Herstellung von 8-Chlor-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin

20

Eine Mischung von 13 g (73,8 mMol) 8-Hydroxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin und 50 ml Phosphoroxychlorid wurde während 1,5 Stunden in einem Bad von 100 °C gerührt und dann eingeengt. Der in 300 ml Chloroform gelöste Rückstand wurde mit Eis gekühlt und unter Röhren wurden 100 g fein zerkleinertes Eis zugegeben, anschließend wurde gerührt.

25

Nachdem das fein zerkleinerte Eis gelöst war, wurde die Mischung mit einer 2N wässrigen Natriumhydroxidlösung auf etwa 2 eingestellt und ausreichend gerührt, um eine organische Schicht zu erhalten. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, anschließend über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der verfestigte Rückstand wurde durch Filtration unter Zusatz von n-Hexan gesammelt und getrocknet; man erhielt 13,6 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 95 %).

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

30

2,08 - 2,58 (m, 2H), 2,96 - 3,38 (m, 4H), 8,77 (s, 1H)

## III. Herstellung von 8-Mercapto-6,7-dihydro-5H-cyclopenta-[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin

35

Zu einer Lösung von 17,6 g (0,22 Mol) Natriumhydrosulfid, gelöst in 800 ml Wasser, wurden 13,5 g (69 mMol) 8-Chlor-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin zugegeben und die Mischung wurde bei 50 °C während 1 Stunde gerührt. Nach Filtration wurde der pH der Mischung mit 2N Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung und Röhren auf etwa 1 eingestellt. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Wasser, Isopropanol und mit Ether gewaschen, anschließend getrocknet; man erhielt 12,98 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 97,9 %).

40

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

1,94 - 2,47 (m, 2H), 2,65 - 3,19 (m, 4H), 8,69 (s, 1H).

**VORSCHRIFT 20**

45

Herstellung von 7-Amino-3-[(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Zu einer Suspension von 12,8 g (66,5 mMol) 8-Mercapto-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin, 18,1 g (66,5 mMol) 7-ACA und 150 ml Acetonitril wurden 25 ml (0,2 Mol) Bortrifluorid-ethylether-komplex zugegeben und es wurde bei 50 °C während 2 Stunden gerührt.

50

Die Reaktionsmischung wurde mit Eis gekühlt und dann in 300 l Wasser gegossen. Der pH der Mischung wurde mit konzentriertem Ammoniakwasser auf etwa 3,5 eingestellt und die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit Wasser, Aceton und dann mit Ether gewaschen, anschließend getrocknet; man erhielt 10,71 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 40 %).

<sup>1</sup>H NMR (CF<sub>3</sub>COOD) δ:

55

2,24 - 2,78 (m, 2H), 3,21 - 3,68 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 4,96 (ABq, J = 14 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 9,20 (s, 1H).

**BEISPIEL 19**

Herstellung von 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-[(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

5

I. 11,5 g (25 mMol) 2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl]-1-methylethoxyimino]essigsäurehydrochlorid, 14,8 g (25,9 mMol) 7-Amino-3-[6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und 4,6 g (30 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 80 ml DMF gelöst, anschließend mit Eis gekühlt und 6,2 g DCC wurden zugegeben. Die Mischung wurde unter Eiskühlung während 30 Minuten gerührt und dann weiter bei Raumtemperatur während 1 Stunde.

10

Nach Filtration der Reaktionsmischung wurde die gleiche Menge Chloroform zugegeben und die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 5 l Ether unter kräftigem Rühren gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und dann getrocknet; man erhielt 24 g des gewünschten Diphenylmethylesters (Ausbeute: 95 %).

15

II. Zu einer eisgekühlten Mischung, enthaltend 60 ml Trifluoressigsäure und 15 ml Anisol, wurden 7,6 g des oben erhaltenen Diphenylmethylester gegeben und es wurde während 30 min gerührt. Die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 1 l Ether unter kräftigem Rühren gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und getrocknet; man erhielt 4,1 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 64,6 %).

20

<sup>1</sup>H NMR ( $D_6$ -DMSO) δ:

25

1,61 (s, 6H), 1,96 - 2,38 (m, 2H), 2,98 - 3,36 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 4,43 (m, 2H), 5,28 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,82 - 6,14 (m, 1H), 6,83 - 7,64 (m, 4H), 8,78 (s, 1H).

**VORSCHRIFT 21**

Synthese von 7-Mercapto-5-methoxycarbonyl-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin

I. Synthese von 7-Chlor-5-methoxycarbonyl-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin

30

Zu einer eisgekühlten Mischung von 30,5 g (0,15 Mol) 7-Hydroxy-5-methoxycarbonyl-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin und 300 ml Phosphoroxychlorid wurden 18,6 ml (0,15 Mol) N,N-Dimethylanilin tropfenweise während 5 Minuten zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluß während 1 Stunde gerührt, anschließend eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in 300 ml Chloroform gelöst und mit Wasser gewaschen, anschließend über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und n-Hexan wurde zu dem Rückstand gegeben. Die Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und getrocknet; man erhielt 11,19 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 33,7 %).

35

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:

40

2,64 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 8,18 (s, 1H).

II. Synthese von 7-Mercapto-5-methoxycarbonyl-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin

Zu einer Lösung von 12 g (0,15 Mol) Natriumhydrosulfid, gelöst in 800 ml Wasser, wurden 11 g (48,5 mMol) 7-Chlor-5-methoxycarbonyl-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin gegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 40 Minuten gerührt.

45

Der pH der Mischung wurde mit 2N Chlorwasserstoffsäure auf 2 eingestellt. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Wasser und dann mit Isopropanol gewaschen, anschließend getrocknet; man erhielt 7,77 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 71 %).

50

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:

55

2,60 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,65 (s, 1H).

**VORSCHRIFT 22**

Synthese von 5-Carboxy-7-mercaptop-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin

Eine Mischung von 7,7 g (34 mMol) 7-Mercapto-5-methoxy-carbonyl-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin und 70 ml 2N NaOH wurde bei Raumtemperatur während 2 Stunden gerührt und dann mit Eis gekühlt. Der pH der Mischung wurde mit 6N HCl auf 2 eingestellt. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Wasser und dann mit Aceton gewaschen, anschließend getrocknet; man erhielt 7,08 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 99 %).

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:  
2,55 (s, 3H), 7,58 (s, 1H).

VORSCHRIFT 23

- 5 Synthese von 7-Amino-3-[(5-carboxy-2-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure  
Zu einer Suspension von 7,0 g (33,3 mMol) 5-Carboxy-7-mercaptop-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin, 9,07 g (33,3 mMol) 7-ACA und 150 ml Acetonitril wurden 12,3 ml (100 mMol) Bor trifluorethylesterkomplex gegeben und es wurde bei 50 °C während 2 Stunden gerührt.
- 10 Die Reaktionsmischung wurde mit Eis gekühlt und dann in 300 ml Wasser gegossen. Der pH der Mischung wurde mit konzentrierter wässriger Ammoniak auf etwa 2,5 eingestellt und der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Wasser und dann mit Aceton gewaschen, anschließend getrocknet; man erhielt 9,98 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 70,9 %).

15 <sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:  
2,51 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 4,52 - 4,77 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 8,22 (s, 1H).

VORSCHRIFT 24

- 20 Synthese von 7-Amino-3-[(5-carboxy-2-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester  
Zu einer Suspension von 9,9 g (23 mMol) 7-Amino-3-[(5-carboxy-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure, 70 ml Methanol und 200 ml Methylchlorid wurde Diphenyldiazomethan, hergestellt aus 19,63 g (100 mMol) Benzophenonhydrazon, 21,66 g (100 mMol) Quecksilber(II)-oxid (gelb) und 150 ml n-Hexan und gelöst in 30 ml Methylchlorid, tropfenweise während 2 Stunden gegeben und es wurde bei Raumtemperatur während 12 Stunden gerührt.
- 25 Nach Filtration wurde die Reaktionsmischung eingeengt und der erhaltene Rückstand wurde unter Zusatz von Isopropylether kristallisiert. Die erhaltenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und getrocknet; man erhielt 11,57 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 66,6 %).

30 <sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:  
2,65 (s, 3H), 3,58 - 3,82 (m, 2H), 4,23 - 4,48 (m, 2H), 4,83 - 5,17 (m, 2H), 7,02 - 8,05 (m, 23H).

BEISPIEL 20

- 35 Herstellung von 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-[(5-carboxy-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid  
I. 5,52 g (12 mMol) 2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl]-1-methylethoxyimino}essigsäure-hydrochlorid, 11,5 g (15,2 mMol) 7-Amino-3-[(5-carboxy-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester und 2,3 g (15 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 40 ml DMF gelöst, anschließend mittels Eis gekühlt und 3,1 g (15 mMol) DCC wurden zugegeben. Die Mischung wurde während 30 Minuten unter Eiskühlung gerührt und dann weiter bei Raumtemperatur während 1 Stunde.  
Nach Filtration der Reaktionsmischung wurde die gleiche Menge an Chloroform zugegeben und die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 4 l Ether unter kräftigem Rühren gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und dann getrocknet; man erhielt 13,8 g des gewünschten Diphenylmethylesters (Ausbeute: 96 %).  
II. Zu einer eisgekühlten Mischung, enthaltend 30 ml Trifluoressigsäure und 10 ml Anisol, wurden 3,26 g (2,7 mMol) des oben erhaltenen Diphenylmethylesters gegeben und es wurde während 30 Minuten gerührt. Die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 1 l Ether unter kräftigem Rühren gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und getrocknet; man erhielt 1,46 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 62,5 %).
- 55 <sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:  
1,60 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 3,81 (bs, 2H), 4,60 (bs, 2H), 5,34 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,82 - 6,22 (m, 1H), 6,83 - 7,60 (m, 4H), 7,93 (s, 1H)

**BEISPIEL 21 bis 24**

In der gleichen Weise wie im Beispiel 20 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

**BEISPIEL 21**

5      7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-[(s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

10      $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1,60 (s, 6H), 3,78 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 5,38 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 5,86 - 6,17 (m, 1H), 6,78 - 7,66 (m, 5H),  
8,22 (m, 2H).

**BEISPIEL 22**

15     7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-[5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

15      $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1,62 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,43 (bs, 2H), 2,54 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 5,76 - 6,11  
(m, 1H), 6,81 - 7,62 (m, 4H), 8,72 (s, 1H).

**BEISPIEL 23**

20     7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-[(2-carboxy-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

**BEISPIEL 24**

25     7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-[(2-carboxy-5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid

30      $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1,63 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 4,45 (bs, 2H), 5,28 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,30 - 6,21  
(m, 1H), 6,83 - 7,72 (m, 4H).

**TESTBEISPIEL 3**

35     Von den gemäß in Beispiel 2, Beispiel 13 und Beispiel 16 erhaltenen Verbindungen wurden parenteral an Makis je 20 mg/kg verabreicht und es wurde die Halbwertszeit im Blut gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 gezeigt.

Die Konzentrationen der Verbindungen wurden gemäß der HPLC-Methode gemessen. Novapack C18 oder Microbondpack C18 (Handelsname, hergestellt von Waters Co.) wurde als Säule verwendet. Weiters wurde Cefpiramid als Vergleichsdroge verwendet.

**TABELLE 4**

	Verbindung	Halbwertszeit im Blut von Makis (Stunden)
45	Verbindung gemäß Beispiel 2 (Natriumsalz)	5,3
50	Verbindung gemäß Beispiel 13 (Natriumsalz)	4,0
55	Verbindung gemäß Beispiel 16 (Natriumsalz)	4,7
	Cefpiramid	2,5

AT 392 969 B

Aus Tabelle 4 ist ersichtlich, daß die Halbwertszeit der erfundungsgemäßen Verbindungen im Blut im Fall von Makis länger sind als jene von Cefpiramid. Unter den existierenden Cephalosporinen ist Cefpiramid bekannt als ein Cephalosporin mit stark verlängerter Halbwertszeit im Blut. Von Y. Sawada et al. (J. Pharmac., Biopharma., 12, 241 (1984) wurde anderseits berichtet, daß die Halbwertszeit von  $\beta$ -Lactamverbindungen im Blut von Affen und Menschen wechselseitig in einem guten Verhältnis stehen. Die Ergebnisse in Tabelle 4 lassen daher darauf schließen, daß beim Menschen die Halbwertzeit der genannten Verbindungen im Blut länger sind als jene von Cefpiramid. Ein hoher Gebrauchswert kann so erwartet werden, indem der gleiche oder ein besserer klinischer Effekt mit einer im Vergleich mit anderen Präparaten geringeren Anzahl von Verabreichungen erhalten wird.

10

**TESTBEISPIEL 4**

Die Minimum-Inhibitions-Konzentrationen (MIC) der gemäß den oben beschriebenen Beispielen erhaltenen Verbindungen wurde mittels der Standard-Methode der Japanese Chemotherapy Association gemessen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 5 und 6 gezeigt.

15

In Tabelle 6 wurde Cephazolin (CAZ) als Vergleichsverbindung verwendet.

Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, daß die erfundungsgemäßen Verbindungen wirksam gegen gram-positive Bakterien und gram-negative Bakterien sind und ein breites antibakterielles Spektrum aufweisen. Die Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung zeigen im Vergleich mit jenen Cephalosporinreihen der dritten Generation starke antibakterielle Wirkungen, insbesondere gegen Bakterien, die nicht fähig sind, Glukose zu fermentieren einschließlich Pseudomonas aeruginosa.

Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, daß die erfundungsgemäßen Verbindungen starke antibakterielle Wirkungen gegen einen Cephazolin resistenten klinisch abgetrennten Stamm zeigen, der einer aus der Cephalosporinreihe der dritten Generation ist.

20

25

**TABELLE 5**

30

35	Stamm	Beispiel	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )							
			12	21	20	17	19	18	22	24
	S. aureus	Smith	3,13	1,56	25	1,56	6,25	25	12,5	25
		IAA498	6,25	3,13	25	3,13	12,5	25	12,5	50
40	E. coli	ML4707	<0,006	0,012	0,012	<0,006	0,012	<0,006	<0,006	<0,006
		GN5482	0,012	0,025	0,012	0,025	0,012	<0,006	<0,006	<0,006
	K. pneumoniae	4at521	0,012	0,012	<0,006	0,012	0,012	<0,006	0,012	<0,006
	E. colacae	GN7471	1,56	3,13	0,78	1,56	3,13	0,39	1,56	0,39
		908RN	3,13	25	0,78	6,25	3,13	0,2	1,56	0,2
45	C. freundii	GN7391	6,25	25	1,56	6,25	3,13	0,39	3,13	0,39
	S. marcescens	GN10857	0,39	0,39	0,2	0,39	0,39	0,05	0,2	0,1
	P. vulgaris	GN7919	0,78	1,56	0,78	6,25	0,78	0,2	0,78	0,39
	P. aeruginosa	GN10362	0,1	0,1	0,05	0,39	0,2	0,05	0,2	0,1
50		4au542	0,2	0,1	0,2	0,78	0,39	0,2	0,39	0,2
		5D58-1	0,2	0,39	0,78	0,39	0,78	0,2	0,78	0,39
	P. cepacia	OF189	0,012	0,025	<0,006	<0,006	0,012	<0,006	<0,006	<0,006
	P. maltophilia	OF247	0,39	0,78	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1

55

60

TABELLE 5 (Forts.)

5

	Stamm	Beispiel	MIC (µg/ml)			
			13	15	16	CAZ
10	<i>S. aureus</i>	Smith	6,25	25	12,5	6,25
		IAA498	12,5	50	25	12,50
15	<i>E. coli</i>	ML4707	<0,006	0,012	0,012	0,05
		GN5482	<0,006	<0,006	<0,006	0,78
20	<i>K. pneumoniae</i>	4at521	<0,006	<0,006	<0,006	0,10
	<i>E. cloacae</i>	GN7471	3,13	0,78	0,78	3,13
		908RN	1,56	0,39	0,78	100,00
	<i>C. freundii</i>	GN7391	6,25	0,78	0,78	>100,00
25	<i>S. marcescens</i>	GN10857	0,1	0,1	0,2	1,56
	<i>P. vulgaris</i>	GN7919	0,39	0,39	0,78	1,56
	<i>P. aeruginosa</i>	GN10362	0,025	0,05	0,05	1,56
		4au542	0,1	0,2	0,39	1,56
		5D58-1	0,05	0,2	0,1	0,78
30	<i>P. cepacia</i>	OF189	<0,006	0,012	0,012	3,13
	<i>P. maltophilia</i>	OF247	0,1	0,2	0,39	3,13

TABELLE 6

35

	Stamm	Beispiel	MIC (µg/ml)							
			12	20	17	19	18	22	24	
40	<i>E. cloacae</i>	5D52-2	0,2	0,1	0,78	0,2	0,1	0,39	0,05	0,39
		5D63-2	3,13	0,2	0,78	0,39	0,1	0,2	0,1	0,39
		1V25	12,5	6,25	3,13	12,5	1,56	12,5	1,56	6,25
45		1Y247	25	3,13	0,78	12,5	1,56	1,56	0,39	12,5
	<i>C. freundii</i>	908RN	3,13	0,78	3,13	12,5	0,2	3,13	0,2	3,13
		5D60-1	3,13	0,39	0,39	1,56	0,2	0,39	0,1	0,78
		1R523	0,78	0,1	0,2	0,2	0,05	0,1	0,025	0,2
50		1R524	0,78	0,1	0,78	0,2	0,025	0,1	0,006	0,1
		1R526	1,56	0,1	0,2	0,2	0,025	0,1	0,025	0,2
		1R527	0,78	0,1	0,78	0,2	0,025	0,1	0,012	0,1
		1U589	1,56	0,2	0,78	0,39	0,05	0,39	0,05	0,39
		1U692	3,13	0,2	12,5	0,39	0,05	0,39	0,05	0,39
55		GN7391	25	3,13	0,012	6,25	0,78	3,13	0,39	6,25

60

TABELLE 6 (Forts.)

5

	Stamm	Beispiel	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
			15	16	CAZ
10	<i>E. cloacae</i>	5D52-2	0,1	0,1	12,5
		5D63-2	0,2	0,2	12,5
		1V25	0,39	0,2	50
		1Y247	0,78	0,78	12,5
		908RN	0,78	1,58	>100
		5D60-1	6,25	12,5	>100
15	<i>C. freundii</i>	1R523	0,2	0,2	25
		1R524	0,1	0,1	25
		1R526	0,1	0,1	25
		1R527	0,1	0,1	25
		1U589	0,39	0,39	100
		1U692	0,2	0,39	100
20		GN7391	0,78	1,56	>100

25

VORSCHRIFT 25

Synthese von 7-[2-(2-Formylamino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[1-(3-formylcarbazoyl)-1-methylethoxyimino]-acetamid]-3-[3-carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethyl-ester

30 1,72 g (5 mMol) 2-(2-Formylamino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[1-(3-formylcarbazoyl)-1-methylethoxyimino]-essigsäure, 4,15 g (5,5 mMol) 7-Amino-3-[3-carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethyl-ester und 0,92 g (6 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 20 ml DMF gelöst, anschließend mittels Eis gekühlt und 1,24 g (6 mMol) DCC wurden zugegeben. Die Mischung wurde unter Eiskühlung während 30 Minuten gerührt und dann weiter bei Raumtemperatur während 1 Stunde. Nach

35 Filtration der Reaktionsmischung wurde die gleiche Menge Chloroform zugegeben und die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 1 l Ether unter kräftigem Rühren gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und dann getrocknet. Die erhaltenen rohen Kristalle wurden durch Silicagel-Chromatographie (Elutionslösung: Chloroform - 2 % Methanol - Chloroform) gereinigt; man erhielt 3,3 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute 61 %).

40

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1,58 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 4,35 (bs, 2H), 5,49 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,94 - 6,42 (m, 1H), 6,98 - 7,90 (m, 22H), 8,25 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,96 (s, 1H).

45

BEISPIEL 25

Herstellung von 7-[2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(1-carbazoyl-1-methylethoxyimino)acetamid]-3-[3-carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethyl-ester-dihydrochlorid

Zu 40 ml eisgekühltem Methanol wurden 1,38 g (9 mMol) Phosphoroxychlorid und dann 3,25 g (3 mMol) 50 7-[2-(2-Formylamino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[1-(3-formylcarbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-[3-carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethyl-ester gegeben. Die erhaltene Mischung wurde unter Eiskühlung 1 Stunde gerührt und tropfenweise zu 500 ml Ether unter kräftigem Rühren gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und dann getrocknet; man erhielt 3,28 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 99 %).

55

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1,60 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 4,37 (bs, 2H), 5,50 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,92 - 6,38 (m, 1H), 6,96 - 7,96 (m, 22H), 8,98 (s, 1H).

60

**BEISPIEL 26**

Herstellung von 7-[2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(1-carbazoyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-dihydrochlorid

Zu einer eisgekühlte Mischung von 25 ml Trifluoressigsäure und 7 ml Anisol wurden 3,28 g (3 mMol) 7-[2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(1-carbazoyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(3-carboxy-5-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethyl-ester-dihydrochlorid gegeben und es wurde während 30 Minuten gerührt. Die erhaltene Mischung wurde tropfenweise zu 500 ml Ether unter kräftigem Rühren gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und dann getrocknet; man erhielt 2,25 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 98 %).

10

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1,58 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 4,45 (bs, 2H), 5,32 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,75 - 6,12 (m, 1H), 6,96 - 7,48 (m, 2H), 8,58 (s, 1H).

15

**BEISPIEL 27**

Herstellung von 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-diacetoxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[(3-carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Zu einer Lösung von 2,4 g (3,14 mMol) 7-[2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(1-carbazoyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(3-carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-dihydrochlorid, suspendiert in 30 ml Methylenchlorid, wurden 6,39 g (31,4 mMol) N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid gegeben und es wurde für 30 Minuten gerührt. Nachdem die erhaltene Lösung eisgekühlt war, wurden unter Röhren 0,9 g (3,5 mMol) 3,4-Diacetoxybenzoësäure-chlorid zugegeben und es wurde für 1 Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 500 ml Ether gegossen und eine kleine Menge Methanol wurde unter Röhren zugegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und dann getrocknet. Die erhaltenen Kristalle wurden in einer Lösung, enthaltend Wasser und 5 % Natriumbicarbonat gelöst, und der pH wurde unter Röhren mit 2N Chlorwasserstoffsäure auf 2 eingestellt. Die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet; man erhielt 2,52 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 88 %).

30

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1,57 (s, 6H), 2,33 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 3,83 (bs, 2H), 4,50 (bs, 2H), 5,40 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,92 - 6,23 (m, 1H), 7,10 - 8,18 (m, 5H), 8,70 (s, 1H).

**BEISPIELE 28 bis 36**

35

In der gleichen Weise wie in Beispiel 27 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

**BEISPIEL 28**

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[2-(3-(3,4-diacetoxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[(2-carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

40

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1,64 (s, 6H), 2,37 (s, 6H), 2,69 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 4,60 (bs, 2H), 5,44 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,85 - 6,24 (m, 1H), 6,84 - 7,71 (m, 5H).

45

**BEISPIEL 29**

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-diacetoxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[(2-carboxy-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

50

1,60 (s, 6H), 2,35 (s, 6H), 3,82 (s, 2H), 4,57 (bs, 2H), 5,39 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,86 - 6,23 (m, 1H), 6,80 - 7,74 (m, 5H), 8,92 (d,  $J = 4$  Hz, 1H).

**BEISPIEL 30**

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-diacetoxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[(3-carboxy-5,6-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1,62 (s, 6H), 2,34 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,50 (bs, 2H), 5,21 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,74 - 6,18 (m, 1H), 6,81 - 7,65 (m, 4H), 8,66 (s, 1H).

**BEISPIEL 31**

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-diacetoxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[5-methyl-2-trifluoromethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

5

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:

1,64 (s, 6H), 2,36 (s, 6H), 2,70 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,58 (bs, 2H), 5,40 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,86 - 6,20 (m, 1H), 6,82 - 7,77 (m, 5H).

10

**BEISPIEL 32**

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-diacetoxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[2-carboxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl]thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:

15

1,63 (s, 6H), 1,98 - 2,45 (m, 8H), 2,88 - 3,42 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 4,48 (bs, 2H), 5,28 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,81 - 6,16 (m, 1H), 6,88 - 7,67 (m, 4H).

**BEISPIEL 33**

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-diacetoxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[3-carboxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl]thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

20

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:

1,62 (s, 6H), 2,0 - 2,46 (m, 8H), 2,81 - 3,40 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 4,50 (bs, 2H), 5,25 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,83 - 6,15 (m, 1H), 6,89 - 7,66 (m, 4H), 8,68 (s, 1H).

25

**BEISPIEL 34**

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-diacetoxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[2,5-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl]thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

30

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:

1,63 (s, 6H), 2,33 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,48 (bs, 2H), 5,44 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,86 - 6,20 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,88 - 7,43 (m, 5H).

**BEISPIEL 35**

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-diacetoxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-yl]thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:

40

1,58 (s, 6H), 2,37 (s, 6H), 2,61 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,54 (bs, 2H), 5,44 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,88 - 6,20 (m, 1H), 6,74 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 6,96 - 7,66 (m, 5H), 8,37 (d,  $J = 2$  Hz, 1H).

**BEISPIEL 36**

Herstellung von 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-diacetoxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[3-carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure-natriumsalz

45

Eine Suspension, die durch Zusatz von 200 ml Wasser zu 2,5 g (2,7 mMol) 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol]-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-diacetoxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-[3-carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thiomethyl-3-cephem-carbonsäure erhalten wurde, wurde bei pH 6 durch Zusatz von 5 %iger wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gelöst. Die erhaltene Mischung wurde auf einer mit 100 ml HP-20 beschickten und mit Wasser aufgefüllten Säule adsorbiert und dann mit Wasser gewaschen. Die in der Überschrift genannte Verbindung wurde mittels 50 % Methanol - Wasser eluiert und nach Verdampfen des Methanols lyophilisiert; man erhielt 1,69 g der in der Überschrift genannten Verbindung (Ausbeute: 67 %).

<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO) δ:

55

1,62 (s, 6H), 2,36 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,50 (bs, 2H), 5,42 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 5,88 - 6,23 (m, 1H), 6,98 - 7,99 (m, 5H), 8,68 (s, 1H).

BEISPIELE 37 bis 41

In der gleichen Weise wie im Beispiel 13 wurden die Verbindungen der Beispiele 37, 40 und 41, und in der gleichen Weise wie im Beispiel 20, die Verbindungen der Beispiele 38 und 39 hergestellt.

5    BEISPIEL 37

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[(3-carboxypyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

10    1,58 (s, 6H), 3,78 (s, 2H), 4,62 (bs, 2H), 5,44 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,85 - 6,18 (m, 1H), 6,85 - 7,63 (m, 6H), 8,72 (s, 1H).

BEISPIEL 38

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[(5-methyl-2-trifluormethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

15    1,63 (s, 6H), 2,72 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,58 (bs, 2H), 5,40 (d, J = 5Hz, 1H), 5,90 - 6,22 (m, 1H), 6,84 - 7,78 (m, 5H).

20    BEISPIEL 39

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[(2-carboxy-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

25    <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

1,58 (s, 6H), 3,82 (bs, 2H), 4,53 (bs, 2H), 5,38 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,88 - 6,22 (m, 1H), 6,78 - 7,76 (m, 5H), 8,93 (d, J = 4 Hz, 1H).

BEISPIEL 40

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[(2,5-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

30    1,64 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,86 (s, 2R), 4,48 (bs, 2H), 5,47 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,88 6,18 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,87 - 7,58 (m, 5H).

BEISPIEL 41

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[(5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

40    <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

1,52 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,52 (bs, 2H), 5,42 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,92 - 6,24 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,94 - 7,64 (m, 5H), 8,37 (d, J = 2 Hz, 1H).

45    BEISPIEL 42

Herstellung von 7-[2-[2-amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[(2-carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

50    5,76 g 7-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl-glyoxylamido)-3-[(2-carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure und 4,57 g 1-(2-Aminooxy-2-methylpropionyl)-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazin-hydrochlorid wurden in 80 ml Dimethylacetamid gelöst. Nach 24 Stunden wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt. 250 ml Wasser wurden dann unter Rühren zugegeben. Das ausgefällte Material wurde gesammelt, aufeinanderfolgend mit Wasser, Aceton und Ether gewaschen und im Vakuum bei 40 °C getrocknet. Das Produkt ist 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[(2-carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

55    Dieses Produkt (2,07 g) wurde in 20 ml Dimethylformamid und 20 ml Ethanol gelöst. Eine 2N-Lösung von Natrium-2-ethylcaproat in Aceton (3 ml) wurde zugegeben. Das ausgefällte Dinatriumsalz wurde gesammelt, mit

AT 392 969 B

Ethanol und n-Hexan gewaschen und in Vakuum bei 30 °C getrocknet.

	Analyse:	C	H	N	S
5	ber.	42,71	3,12	17,67	11,03 %
	gef.	43,55	3,24	18,08	10,71 %

1-(2-Aminooxy-2-methylpropionyl)-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazin-hydrochlorid kann wie folgt hergestellt werden:

10      1. 2-Methyl-2-(phthalimidoxy)propionsäure-allylester

Zu einer Lösung von 58 g Allylalkohol und 316 g Pyridin in 1 l Methylenechlorid wurden tropfenweise 230 g α-Brom-isobuttersäure-bromid unter Eiskühlung gegeben. Nach 1,5 Stunden wurde die erhaltene Mischung zu 1 l 3N Chlorwasserstoffsäure gegeben und die organische Phase wurde abgetrennt und aufeinanderfolgend mit je 1 l 0,5 N Chlorwasserstoffsäure, 0,5 M wässrigem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde zu einer Suspension von 146,8 g N-Hydroxyphthalimid, 165,8 g Kaliumcarbonat und 20 g Kaliumjodid in 1 l DMSO gegeben. Die Mischung wurde während 4 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Kühlung wurde die Mischung in 6 l Wasser gegossen und das Produkt wurde mit 3 l Ethylacetat extrahiert. Nach zweimaligem Waschen mit 0,5 l einer Natriumchloridlösung wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus 0,6 l tert. Butylmethylether und 1,5 l Hexan umkristallisiert; man erhielt das Produkt, F. p. 51 - 53 °C.

20      2. 2-Methyl-2-(phthalimidoxy)propionsäure

Der Allylester (187,6 g), welcher in Stufe 1 erhalten wurde, wurde in 1,5 l Acetonitril gelöst. Nach Zusatz von 1 g Palladium(II)-acetat, 6,5 ml Triethylphosphit und 62,4 g N-Methylpyrrolidin, wurde die Mischung während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand zwischen 0,5 l Wasser und 0,5 l Ethylacetat verteilt. Die wässrige Phase wurde dann mit 150 ml 3N wässriger HCl auf 3 bis 4 eingestellt. Nach Kühlung wurde das Produkt filtriert. F. p. 133 - 135 °C.

30      3. 2-Methyl-2-(phthalimidoxy-propionsäure-2-benzothiazolylthioester

148,2 g Triphenylphosphin und 187,9 g Bis-(benzothiazol-2-yl)disulfid in 2 l Methylenechlorid wurden während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Kühlung auf etwa 0 - 5 °C wurden 98 g der Säure, welche in Stufe 2 erhalten wurde, zugegeben und es wurde bei 0 - 5 °C für weitere 3 Stunden gerührt. Ungelöstes Material wurde abfiltriert und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde aus 1 l Ethylacetat auskristallisiert gelassen. Nach Filtration wurden die Kristalle wieder in 1 l Isopropanol suspendiert und durch Absaugen filtriert und getrocknet. Das erhaltene Produkt hatte einen Schmelzpunkt von 170 - 172 °C.

40      4. 3,4-Dihydroxybenzoësäure-methylester

Eine Mischung von 180 g 3,4-Dihydroxybenzoësäure, 360 ml Dichlorethan, 142 ml Methanol und 18 g p-Toluolsulfinsäure wurde auf einem Wasserabscheider erhitzt bis das Destillat klar war. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde mit 1,5 l Diethylether vermischt, mit 1 l einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonat-lösung gewaschen und zweimal mit je 0,4 l einer wässrigen Natriumchlorid-lösung. Nach nochmaligem Eindampfen wurde der Rückstand aus 3 l Toluol umkristallisiert; man erhielt das Produkt. F.p. 136 - 137 °C.

45      5. 3,4-Dihydroxybenzohydrazid

125 g 3,4-Dihydroxybenzoësäure-methylester wurden der Umsetzung mit 340 l Methanol und 340 ml Hydrazinhydrat während 3 Tagen bei Raumtemperatur unterworfen. Dann wurden 340 ml Wasser zugegeben und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft. Der Zusatz von Wasser und das Abdampfen wurden zweimal wiederholt. Anschließend wurde das Produkt aus 340 ml Wasser auskristallisiert gelassen. F. p. 260 °C (zersetzt).

55      C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:      C: 49,70 %,      ber. 50,00 %,  
                           H: 4,87 %,      ber. 4,80 %,  
                           N: 16,40 %,      ber. 16,66 %.

60      6. 1-(3,4-Dihydroxybenzoyl)-2-[2-methyl-(2-phthalimidoxypropionyl)]hydrazin

Zu 23,2 g 3,4-Dihydroxybenzohydrazid in 1 l Methylenechlorid wurden 56,1 g Bis-trimethylsilyl-acetamid zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluß während 2 Stunden erhitzt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurden 55 g 2-Methyl-2-(phthalimidoxy)propionsäure-2-benzothiazolthiol-ester zugegeben und es wurde während 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 0,5 l Ethanol während mehrerer Minuten erhitzt und es wurde im Vakuum abgedampft. Umkristallisation aus

## AT 392 969 B

0,5 l Ethanol ergab das Produkt. F. p. 233 - 235 °C.

	$C_{19}H_{17}N_3O_7$ :	C: 57,11 %,	ber. 57,14 %,
5		H: 4,41 %,	ber. 4,29 %,
		N: 10,49 %,	ber. 10,52 %.

7. 1-[2-(Aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazin-hydrochlorid

Zu einer Suspension von 46,7 g (1-(3,4-Dihydroxybenzoyl)-2-[2-methyl-(2-phthalimidoxy)propionyl]-hydrazin in 400 ml Ethanol wurden 5,85 g Hydrazinhydrat zugegeben und die Mischung wurde während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration der ungelösten Substanzen wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand wurde wieder mit 120 ml Ethanol vermischt, filtriert und mit 23,4 ml 5N ethanolischem Chlorwasserstoffsäure vermischt und dann tropfenweise mit 0,5 l Diethylether vermischt. Die Kristalle wurden aus 140 ml Ethanol zwecks Reinigung umkristallisiert. Das erhaltene Produkt hatte einen Schmelzpunkt von 198 - 201 °C (zersetzt).

15	$C_{11}H_{15}N_3O_5 \cdot HCl \cdot C_2H_5OH$
----	---

	C: 43,91 %,	ber. 44,39 %,
	H: 6,28 %,	ber. 6,30 %,
20	N: 12,04 %,	ber. 11,95 %,
	Cl: 10,01 %,	ber. 10,08 %.

7-(2-Amino-1,3-thiazol-yl-glyoxylamid)-3-[(2-carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure wurde wie folgt hergestellt:

20 g 7-Aminocephalosporinsäure und 20 g 7-Mercapto-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-carbonsäure wurden in 240 ml Acetonitril suspendiert und 120 ml einer 20 %igen Lösung von Bortrichlorid in Acetonitril wurden zugegeben. Die entstande Lösung wurde während 12 Stunden bei Raumtemperatur gehalten und 600 ml Wasser wurden dann zugegeben. Der pH wurde mittels wässrigem Ammoniak auf 2 eingestellt. Das ausgefällte Material wurde gesammelt, aufeinanderfolgend mit Wasser, Tetrahydrofuran und Ether gewaschen und im Vakuum bei 40 °C getrocknet. Man erhielt 7-Amino-3-carboxy-5-methyl-s-triazol[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

Analyse:	C	H	N	S
ber.	42,65	3,34	19,89	15,18 %
gef.	41,94	3,67	20,64	15,10 %

35 29,5 g 7-Amino-3-[(2-carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]-pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure wurden in 700 ml Methylenchlorid suspendiert. Nach Zusatz von 50,4 ml N,O-Bis-(trimethyl-silyl)acetamid, wurde die Reaktionsmischung während 90 Minuten gerührt. Die Lösung wurde auf 5 °C gekühlt, 31,5 g 5-(2-Benzothiazolyl)-2-aminothio-4-thiazol-glyoxylat wurden zugegeben und die Reaktionsmischung wurde während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum auf etwa 100 ml eingeengt. 500 ml Methanol wurden zugegeben. Das ausgefällte Material wurde gesammelt und im Vakuum bei 40 °C getrocknet. Man erhielt 7-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl-glyoxylamido)-3-[(2-carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

Analyse:	C	H	N	S
ber.	41,66	2,8	19,53	16,68 %
gef.	41,87	2,87	19,24	16,51 %

BEISPIEL 43

50 Herstellung von 7-[2-[2-amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(2,3-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[(2-carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

0,69 g 1-(2-Aminooxy-2-methylpropionyl)-2-(2,3-dihydroxybenzoyl)hydrazin-hydrochlorid wurden zu einer Lösung von 1,0 g 7-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl-glyoxylamido)-3-[(2-carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure in 15 ml N,N-Dimethylacetamid gegeben. Nach 24 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum bei 30 °C abgedampft. Nach Zusatz von 15 ml Wasser wurde das rohe Produkt ausgefällt. Dieses wurde in 10 ml Methanol und 0,5 ml Triethylamin gelöst. Durch Zusatz von 1,75 ml 1N wässriger Lösung von Natrium-2-ethylcaproat in Ethylacetat wurde das Natriumsalz ausgefällt, welches wieder in 10 ml Wasser gelöst wurde. Durch Zusatz von 2,3 ml wässriger 1N HCl wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten, welcher in Ethanol und Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Das Produkt war 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(2,3-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-(2-

AT 392 969 B

carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

5       $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1,49 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,64 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,88 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 9,63 (d, 1H).

Das 1-(2-Aminooxy-2-methylpropionyl)-2-(2,3-dihydroxybenzoyl)hydrazin-hydrochlorid kann aus 2,3-Dihydroxybenzoësäure in Analogie zu Beispiel 42 hergestellt werden. Schmelzpunkt: 208 - 211 °C (zersetzt).

10     **BEISPIELE 44 - 46**

In analoger Weise zu Beispiel 42 wurden die folgenden Verbindungen erhalten.

15     **BEISPIEL 44**

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[2-cyano-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

20     MS: 809 (M + H $^+$ )

IR: (KBr) 1770 cm $^{-1}$

25      $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1,46 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,42 (d, 1H, J = 17,5 Hz), 3,76 (d, 1H, J = 17,5 Hz), 4,41 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 4,62 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 5,10 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,76 (dd, 1H, J = 5 Hz, J = 8 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, J = 2,5 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 2,5 Hz, dies ist überlagert auf einem (s, 2H)), 7,91 (s, 1H), 9,24 (s, H, breit), 9,56 (d, 1H, J = 8 Hz), 9,60 (d, 1H, J = 8 Hz), 9,60 (s, 1H, breit), 9,90 (s, 1H, breit) 10,0 (s, 1H, breit).

30     **BEISPIEL 45**

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[3-carboxy-5-trifluormethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

35     MS: 881 (M + H $^+$ )

IR: KBr 1772 cm $^{-1}$

40      $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :

1,47 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 3,60 (d, 1H, J = 17,5 Hz), 3,70 (d, 1H, J = 17,5 Hz), 4,55 (s, 2H, breit), 5,23 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,87 (dd, 1H, J = 5 Hz, J = 2 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,30 (s, 2H, breit), 7,76 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,30 (s, 1H, breit), 9,56 (s, 1H, breit), 9,64 (d, 1H, J = 8 Hz), 10,00 (s, 1H), 13,0 (s, 1H, breit), 14,0 (s, 1H, breit).

45     **BEISPIEL 46**

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamido]-3-[2-carboxy-5-trifluormethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

50     IR: (KBr) 1774 cm $^{-1}$

1,47 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 3,66 (d, 1H, J = 17,5 Hz), 3,84 (d, 1H, J = 17,5 Hz), 4,60 (s, 2H, breit), 5,24 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,92 (dd, 1H, J = 5 Hz, J = 8 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,87 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 2 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,30 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 9,22 (s, 2H, breit), 9,68 (d, 1H, J = 8 Hz), 10,01 (s, 1H), 14,10 (s, 2H, sehr breit).

55     Die 7-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl-glyoxylamido) Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen in den Beispielen 61 bis 63 wurden in der gleichen Weise hergestellt wie in Beispiel 59.

VORSCHRIFT 26

In der gleichen Weise wie in Vorschrift 1 wurde die folgende Verbindung hergestellt.

2,5-Dimethyl-7-mercaptopyrazolo[1,5-a]pyrimidin

5

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :

2,36 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 6,28 (s, 1H), 6,75 (s, 1H).

VORSCHRIFT 27

10

In der gleichen Weise wie in Vorschrift 1 wurde die folgende Verbindung hergestellt.

7-Mercapto-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :

15

2,42 (s, 3H), 6,44 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 8,21 (d,  $J = 2$  Hz, 1H).

VORSCHRIFT 28

In der gleichen Weise wie in Vorschrift 5 wurde die folgende Verbindung hergestellt.

20

7-Amino-3-[(2,5-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :

2,68 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,95 (breit s, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,38 (s, 1H).

25

VORSCHRIFT 29

In der gleichen Weise wie in Vorschrift 5 wurde die folgende Verbindung hergestellt.

7-Amino-3-[(5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :

2,90 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,80 - 5,03 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,00 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,64 (d,  $J = 2$  Hz, 1H).

VORSCHRIFT 30

35

In der gleichen Weise wie in Vorschrift 19 wurde die folgende Verbindung hergestellt.

7-Mercapto-5-methyl-2-trifluormethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :

40

2,38 (s, 3H), 7,10 (s, 1H).

VORSCHRIFT 31

In der gleichen Weise wie in Vorschrift 2 wurde die folgende Verbindung hergestellt.

45

7-Amino-3-[(5-methyl-2-trifluormethyl-s-triazolo[1,5-a]-pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ :

3,01 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 5,00 (ABq,  $J = 7$  Hz, 12 Hz, 2H), 5,60 (m, 2H), 7,92 (s, 1H).

50

TESTBEISPIEL 5

Die Minimum-Inhibitions-Konzentrationen (MIC) der in den oben beschriebenen Beispielen erhaltenen Verbindungen wurden gemäß der Standard-Methode von Japanese Chemotherapy Association gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 gezeigt.

55

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist, haben die Verbindungen der vorliegenden Erfindung Wirksamkeit gegen gram-positive Bakterien und gram-negative Bakterien und weisen ein breites antibakterielles Spektrum auf. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen im Vergleich mit jener Cephalosporinreihe der dritten Generation insbesondere starke antibakterielle Wirksamkeit gegen Bakterien, die nicht fähig sind, Glukose zu fermentieren, einschließlich Pseudomonas aeruginosa.

AT 392 969 B

Wie aus Tabelle 8 ersichtlich ist, zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen starke antibakterielle Wirksamkeiten gegen einen cephazolin-resistenten klinisch abgetrennten Stamm, welcher einer aus der Cephalosporin-Reihe der dritten Generation ist.

5

TABELLE 7

10	Stamm	Beispiel	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )								
			36	28	29	30	31	39	40	41	38
15	S. aureus	Smith	12,500	12,500	12,500	25,000	6,250	6,250	1,560	1,560	6,250
		IAA498	12,500	25,000	25,000	50,000	12,500	12,500	3,1130	3,130	6,250
20	E. coli	ML4707	0,012	0,050	0,050	0,025	0,100	0,025	<0,006	<0,006	0,050
		GN5482	0,012	0,050	0,050	0,025	0,050	0,025	<0,006	<0,006	0,025
25	K. pneumoniae	4at521	0,012	0,050	0,025	0,025	0,100	0,025	0,012	0,012	0,025
	E. cloacae	GN7471	0,780	1,560	0,780	0,390	12,500	0,390	1,560	1,560	25,000
30		908RN	0,780	1,560	12,500	0,780	3,130	1,560	0,390	0,390	12,500
	C. freundii	GN7391	6,250	12,500	100,000	1,560	12,500	25,000	3,130	3,130	6,250
35	S. marcescens	GN10857	0,780	1,560	0,780	0,390	12,500	0,390	1,560	1,560	1,560
	P. vulgaris	GN7919	1,560	3,130	12,500	6,258	3,130	1,560	0,780	1,560	1,560
40	P. aeruginosa	GN10362	0,050	0,200	0,200	0,390	0,780	0,100	0,100	0,100	0,390
		4au542	0,050	0,200	0,390	0,780	1,560	0,200	0,100	0,200	0,390
45		5D58-1	0,100	0,100	0,200	0,390	0,780	0,050	0,100	0,050	0,390
	P. cepacia	OF189	<0,006	0,012	<0,006	<0,006	<0,006	<0,006	0,012	0,012	0,050
50	P. maltophilia	OF247	0,780	1,560	0,780	0,780	12,500	0,390	1,560	1,560	1,560

35

TABELLE 8

40	Stamm	Beispiel	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )								
			36	28	29	30	31	39	40	41	CAZ
45	E. cloacae	SD52-2	0,100	0,390	0,390	0,200	1,560	0,100	0,100	0,100	12,500
		SD63-2	0,390	0,780	5,250	0,390	1,560	1,560	0,390	0,390	12,500
50		1V25	6,250	6,250	25,000	3,130	50,000	12,500	6,250	6,250	25,000
	C. freundii	1Y247	12,500	6,250	25,000	3,130	50,000	12,500	6,250	6,250	12,500
55		5D60-1	3,130	3,130	12,500	0,780	12,500	6,250	1,560	1,560	>100
		1R523	0,780	0,780	3,130	0,390	0,780	1,560	0,200	0,390	25,000
		1R524	0,780	0,780	3,130	0,390	0,780	1,560	0,200	0,390	25,000
		1R526	0,780	1,560	3,130	0,390	12,500	3,130	1,565	3,130	25,000
		1R527	0,780	3,130	3,130	0,780	25,000	1,560	3,130	1,560	25,000
		1U589	3,130	3,130	6,250	1,560	12,500	6,250	3,130	3,130	100
		1U692	1,560	1,560	6,250	0,390	12,500	6,250	1,560	1,560	50,000

60

BEISPIEL 31

Die folgenden pharmazeutischen Präparate für Injektionszwecke wurden hergestellt.

AT 392 969 B

Pharmazeutisches Präparat 1 für Injektionszwecke:

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[(1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-carbamoyloxyethyl-3-cephem-4-carbonsäure-natriumsalz

gemäß Beispiel 1 ..... 500 mg

5 Steriles destilliertes Wasser ..... ad 5 ml

Pharmazeutisches Präparat 2 für Injektionszwecke:

7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[(1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)carbazoyl)-1-methylethoxyimido]acetamid]-3-[(2-carboxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-natriumsalz

10 gemäß Beispiel 2 ..... 500 mg

Steriles destilliertes Wasser ..... ad 5 ml.

Die obigen Verbindungen wurden in dem sterilen destillierten Wasser gelöst, um die pharmazeutischen Präparate 1 und 2 für Injektionszwecke zu erhalten.

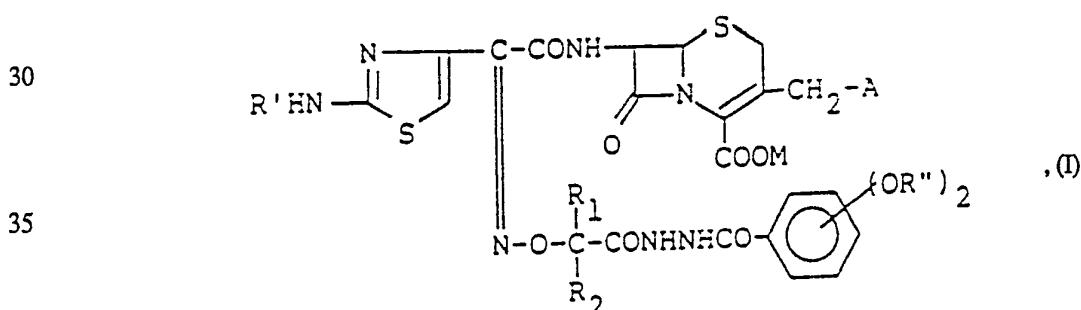
15

PATENTANSPRÜCHE

20

1.  $\beta$ -Lactamverbindungen der Formel (I):

25



worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten; M ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe oder eine entfernbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolysebar ist, darstellt;  $R'$  und  $R''$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe darstellen; A eine Gruppe folgender Formel (a):



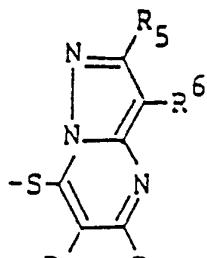
55

worin  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe sind, mit der Maßgabe, daß wenn  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoffatome sind,  $R_3$  und  $R_4$  keine Wasserstoffatome sind, oder eine Mercaptogruppe folgender Formeln (b), (c) oder (d) oder (e) ist:

55

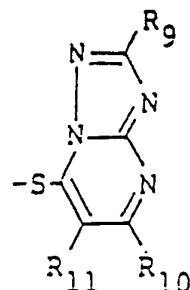
60

5



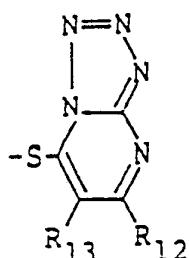
10

(b)

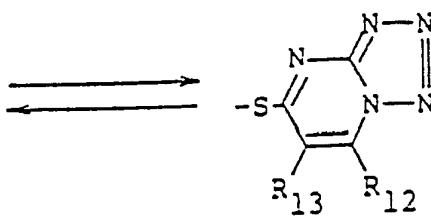


(c)

15



(d)



(e)

worin

25  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  und  $R_{13}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine niedere Alkylgruppe, welche durch ein Halogenatom substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe oder eine Carboxylgruppe, welche durch eine Schutzgruppe oder eine eliminierbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolyzabel ist, substituiert sein kann, bedeutet, und  $R_7$  und  $R_8$ ,  $R_{10}$  und  $R_{11}$  bzw.  $R_{12}$  und  $R_{13}$  miteinander verbunden sein können, um eine Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bilden, oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

2.  $\beta$ -Lactamverbindung oder ihr pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung 7-[2-[2-Amino-1,3-thiazol-4-yl]-2-[1-(3-(3,4-dihydroxybenzoyl)-carbazoyl)-1-methylethoxyimino]acetamid]-3-[(3-carboxy-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure oder ihr Hydrochloridsalz ist.

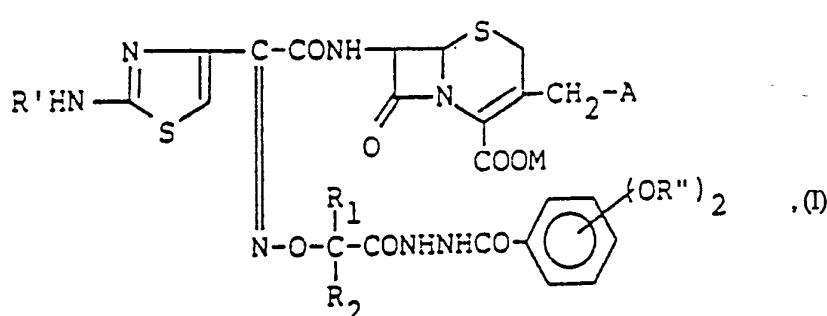
3.  $\beta$ -Lactamverbindungen oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze nach Anspruch 1 als pharmazeutisch wirksame Substanzen.

40 4.  $\beta$ -Lactamverbindungen oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze nach Anspruch 1 als pharmazeutisch wirksame Substanzen zur Behandlung und Prophylaxis von Infektionskrankheiten.

45 5. Verwendung der Verbindungen oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze nach Anspruch 1 zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung oder Prophylaxis von Infektionskrankheiten.

6. Pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von durch Bakterien hervorgerufene Infektionskrankheiten, welches als Wirksubstanz eine  $\beta$ -Lactamverbindung der Formel (I):

50



60

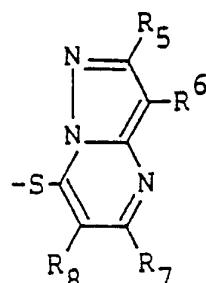
5 worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten; M ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe oder eine entfernbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolysebar ist, darstellt; R' und R'' unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe darstellen; A eine Gruppe folgender Formel (a):



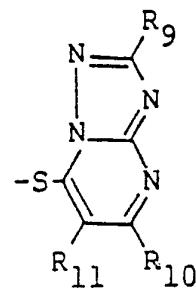
10 15 worin R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkygruppe sind, mit der Maßgabe, daß wenn R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoffatome sind, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> keine Wasserstoffatome sind, oder eine Mercaptogruppe der folgenden Formeln (b), (c), oder (d) oder (e) ist:

15

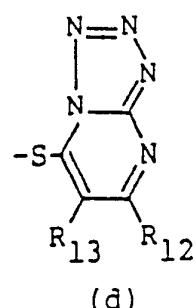
20



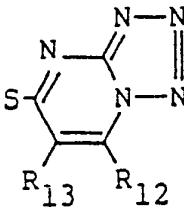
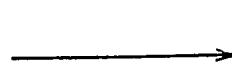
25



30



35



40

(d)

(e)

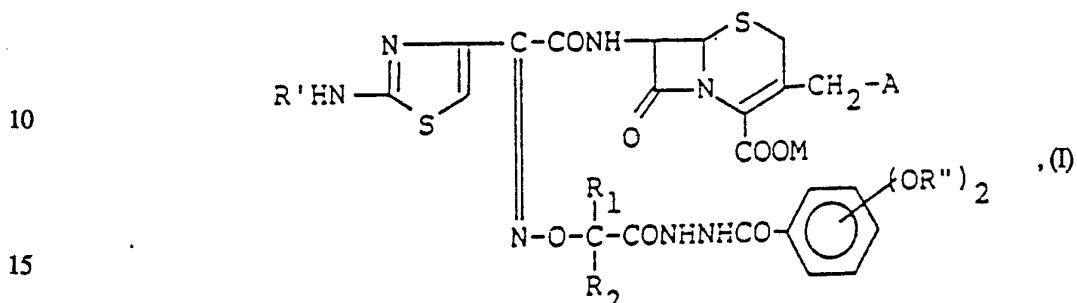
45

50 55 worin R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine niedere Alkylgruppe, welche durch ein Halogenatom substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe oder eine Carboxylgruppe, welche durch eine Schutzgruppe oder eine eliminierbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolysebar ist, substituiert sein kann, bedeutet, und R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> und R<sub>11</sub> bzw. R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> miteinander verbunden sein können, um eine Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bilden.

60

7. Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -Lactamverbindungen der Formel (I):

5



20

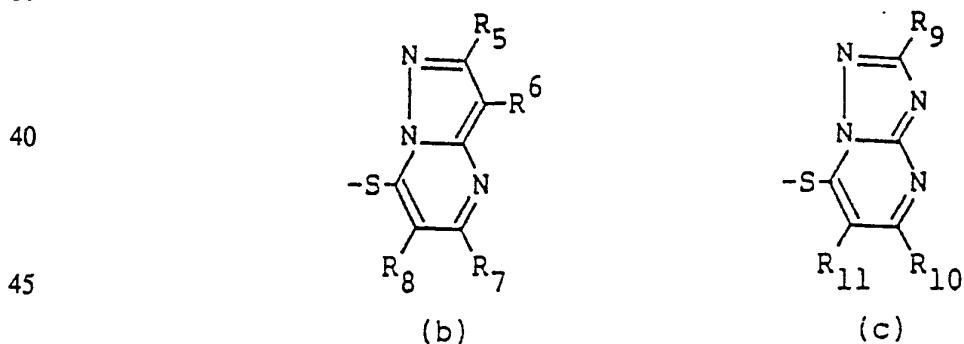
worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten; M ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe oder eine entfernbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolysisierbar ist, darstellt;  $R'$  und  $R''$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe darstellen; A eine Gruppe folgender Formel (a):

25

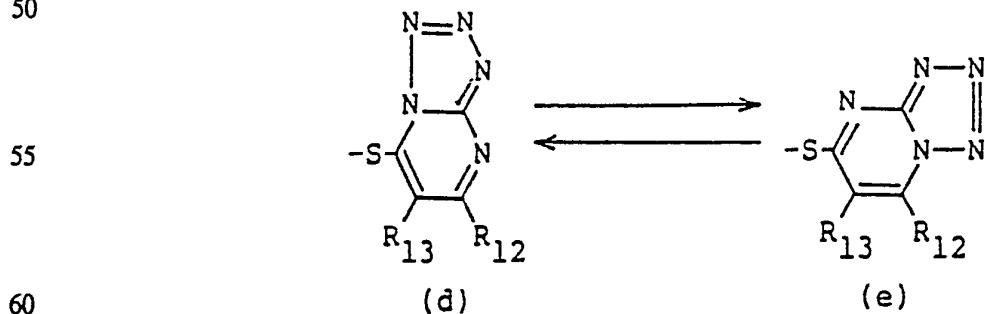


30 worin  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe sind, mit der Maßgabe, daß wenn  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoffatome sind,  $R_3$  und  $R_4$  keine Wasserstoffatome sind, oder eine Mercaptogruppe der folgenden Formeln (b), (c), oder (d) oder (e) ist:

35



50

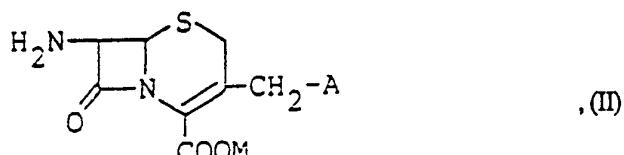


worin R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine niedere Alkylgruppe, welche durch ein Halogenatom substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe oder eine Carboxylgruppe, welche durch eine Schutzgruppe oder eine eliminierbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolyzabel ist, substituiert sein kann, bedeutet, und R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub>

5 und R<sub>11</sub> bzw. R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> miteinander verbunden sein können, um eine Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bilden, oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (II):

10

15



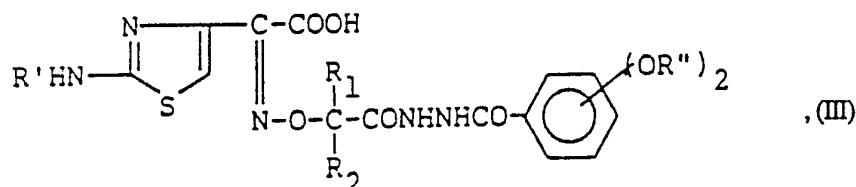
20

worin M und A die oben genannte Bedeutung haben, mit einer Carbonsäure der Formel (III):

25

30

35



40

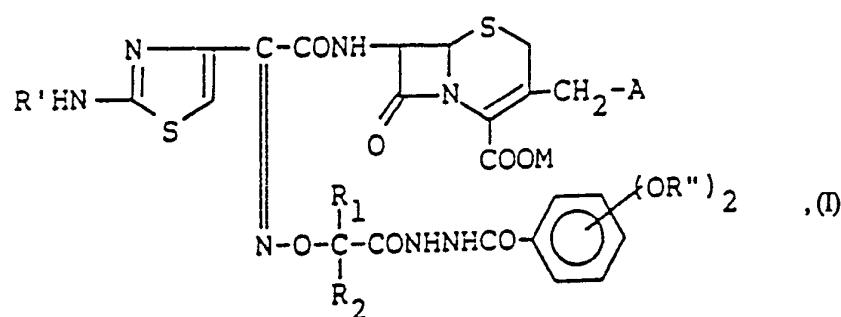
worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R' und R'' die obige Bedeutung haben, oder ihrem reaktiven Derivat umgesetzt und, falls notwendig, eine Schutzgruppe entfernt wird.

8. Verfahren zur Herstellung von β-Lactamverbindungen der Formel (I):

45

50

55



60

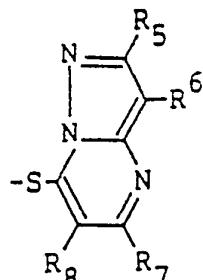
worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten; M ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe oder eine entfernbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolyzierbar ist, darstellt;  $R'$  und  $R''$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe darstellen; A eine Gruppe folgender Formel (a):

5

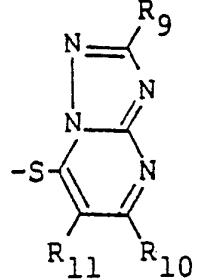


- 10 worin  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe sind, mit der Maßgabe, daß wenn  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoffatome sind,  $R_3$  und  $R_4$  keine Wasserstoffatome sind, oder eine Mercaptogruppe der folgenden Formeln (b), (c), oder (d) oder (e) ist:

15



20

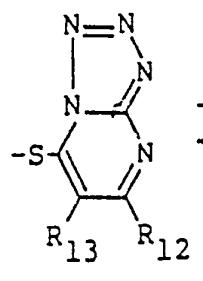


25

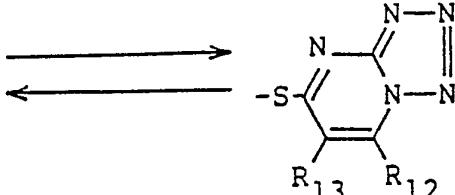
(b)

(c)

30



35



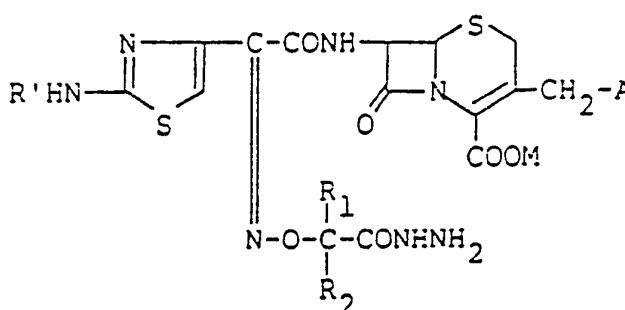
(d)

(e)

- 40 worin  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  und  $R_{13}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine niedere Alkylgruppe, welche durch ein Halogenatom substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe oder eine Carboxylgruppe, welche durch eine Schutzgruppe oder eine eliminierbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolyzierbar ist, substituiert sein kann, bedeutet, und  $R_7$  und  $R_8$ ,  $R_{10}$  und  $R_{11}$  bzw.  $R_{12}$  und  $R_{13}$  miteinander verbunden sein können, um eine Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bilden, oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (IV):

45

55



(IV)

60

AT 392 969 B

worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, M, R' und R" obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel (V):

5

10



, (V)

15

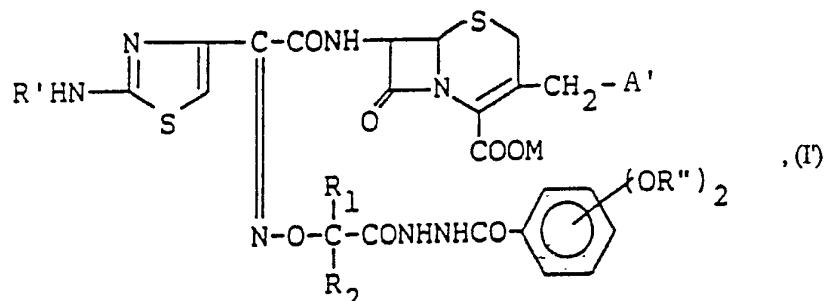
worin R" obige Bedeutung hat, oder ihrem reaktiven Derivat umgesetzt und, falls notwendig, eine Schutzgruppe entfernt wird.

20 9. Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -Lactamverbindungen der Formel (I):

25

30

35



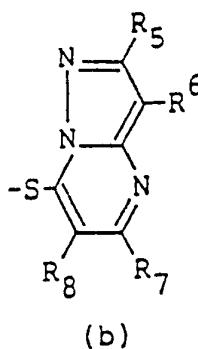
40

worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten; M ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe oder eine entfernbarer Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolyseierbar ist, darstellt; R' und R" unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe darstellen; A' eine Gruppe der folgenden Formeln (b), (c), (d) oder (e) ist:

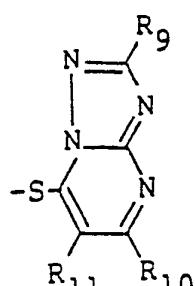
45

50

55

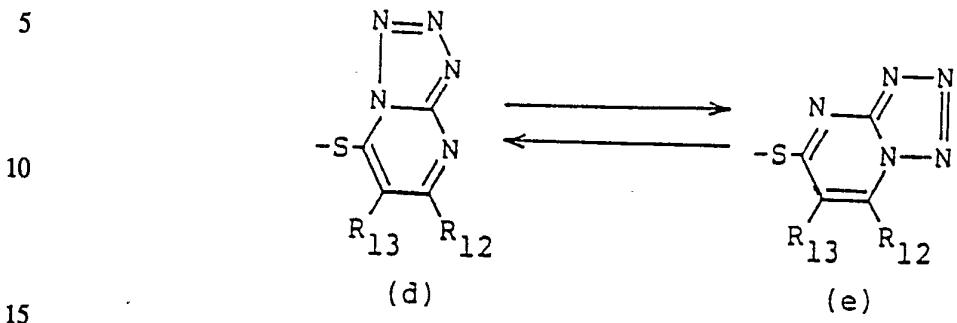


(b)

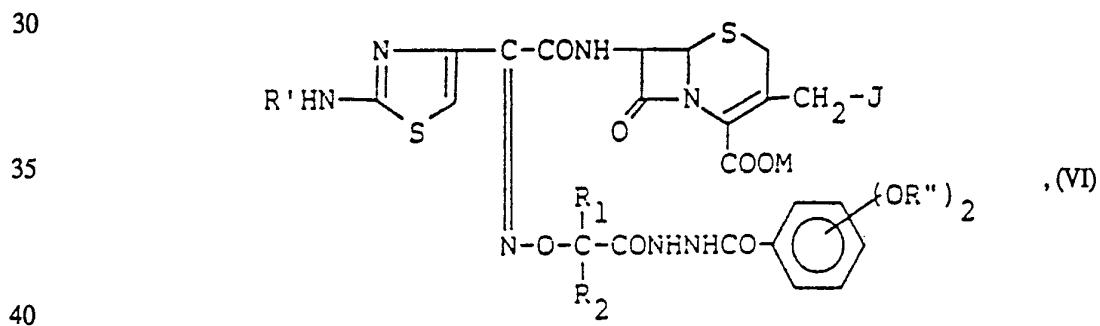


(c)

60



worin R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine niedere Alkylgruppe, welche durch ein Halogenatom substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe oder eine Carboxylgruppe, welche durch eine Schutzgruppe oder eine eliminierbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolyzabel ist, substituiert sein kann, bedeutet, und R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> und R<sub>11</sub> bzw. R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> miteinander verbunden sein können, um eine Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bilden, oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (VI):



45 worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $M$ ,  $R'$  und  $R''$  obige Bedeutung haben und  $J$  ein Halogenatom oder eine Acetoxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel (VII):

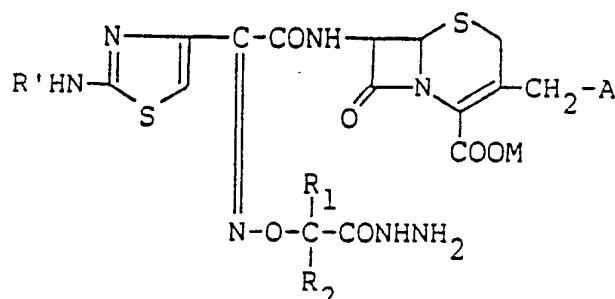
50 A' - H , (VII)

<sup>55</sup> worin A' obige Bedeutung hat, umgesetzt, und, falls notwendig, eine Schutzgruppe entfernt wird.

## 10. Verbindungen der Formel (IV):

5

10



, (IV)

15

20

- 25 worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten; M ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe oder eine entfernbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolysierbar ist, darstellt; R' ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeutet; A eine Gruppe folgender Formel (a):

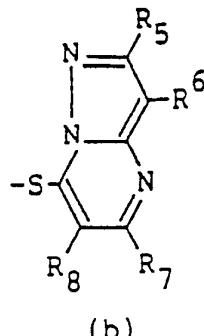
30



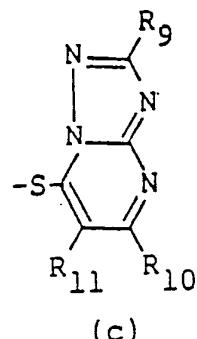
(a),

- 35 worin R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe sind, mit der Maßgabe, daß wenn R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoffatome sind, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> keine Wasserstoffatome sind, oder eine Mercaptogruppe der folgenden Formeln (b), (c) oder (d) oder (e) ist:

40

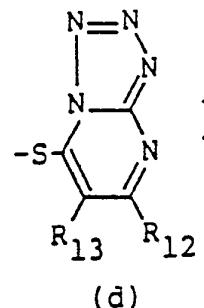


45

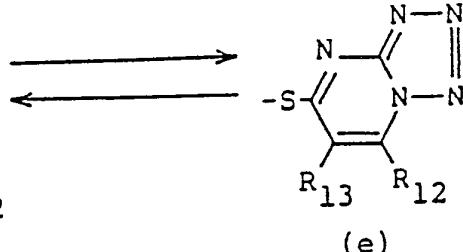


50

55



60

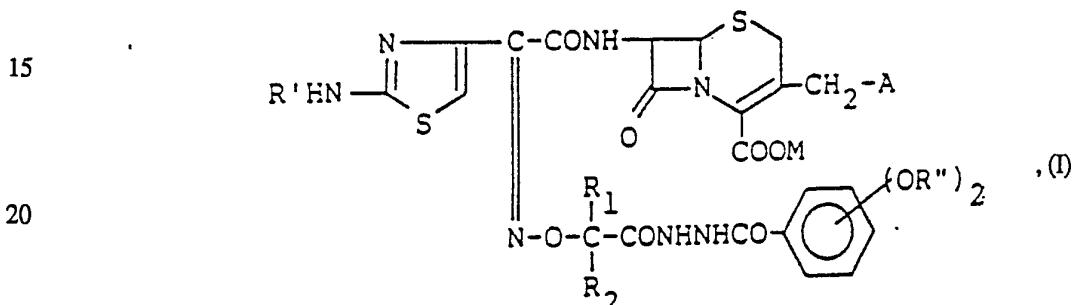


AT 392 969 B

worin R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine niedere Alkylgruppe, welche durch ein Halogenatom substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe oder eine Carboxylgruppe, welche durch eine Schutzgruppe oder eine eliminierbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolysebar ist, substituiert sein kann, bedeutet, und R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> und R<sub>11</sub> bzw. R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> miteinander verbunden sein können, um eine Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bilden.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I):

10



worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten; M ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe oder eine entfernbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolysebar ist, darstellt; R' und R" unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe darstellen; A eine Gruppe folgender Formel (a):

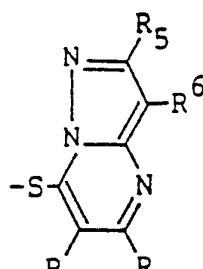
35



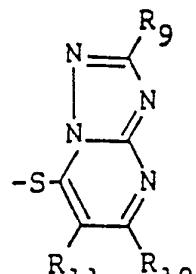
40

worin R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe sind, mit der Maßgabe, daß wenn R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoffatome sind, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> keine Wasserstoffatome sind, oder eine Mercaptogruppe der folgenden Formeln (b), (c), oder (d) oder (e) ist:

45

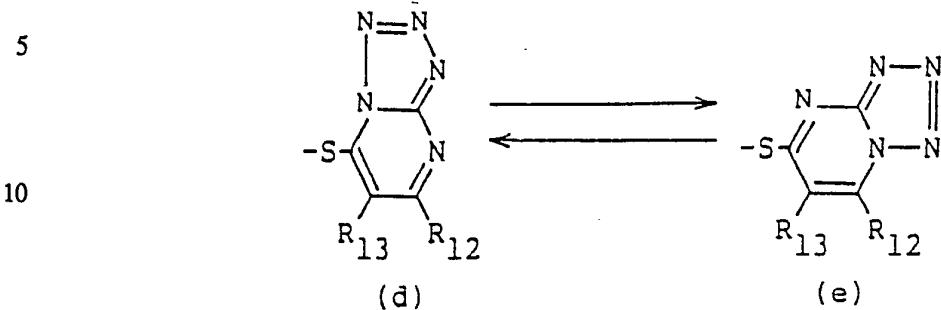


(b)

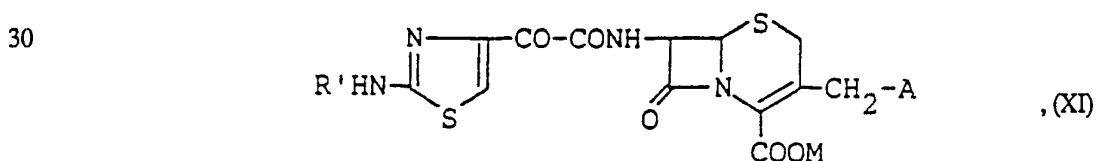


(c)

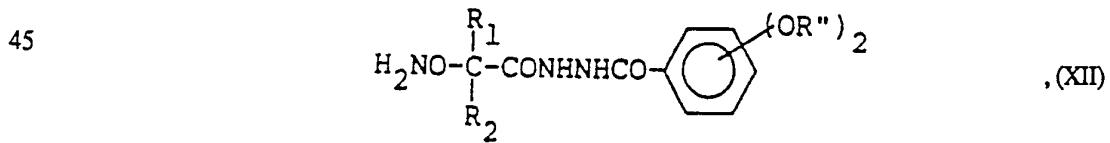
60



worin R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine niedere Alkylgruppe, welche durch ein Halogenatom substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe oder eine Carboxylgruppe, welche durch eine Schutzgruppe oder eine eliminierbare Gruppe, welche im menschlichen Körper leicht hydrolyzabel ist, substituiert sein kann, bedeutet, und R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> und R<sub>11</sub> bzw. R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> miteinander verbunden sein können, um eine Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bilden, oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (XI):



40 worin  $R'$  und  $A$  obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel (XII):



worin  $R_1$  und  $R_2$  obige Bedeutung haben, oder mit einem Salz davon umgesetzt wird.