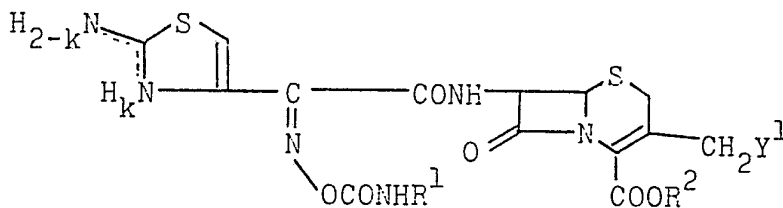




## PATENTANSPRÜCHE

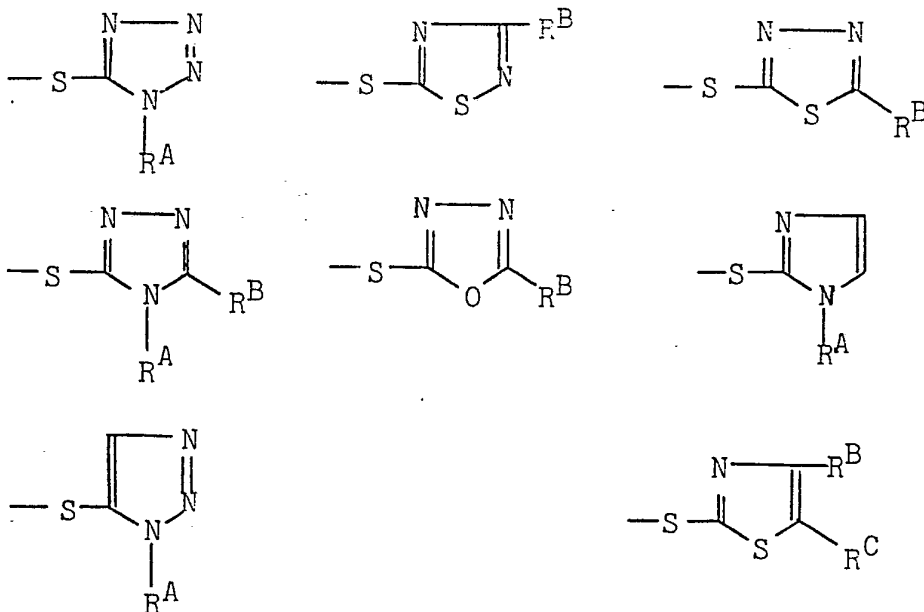
1. [2-(syn)-Carbamoyloximinoacetamido]-cephalosporine der folgenden allgemeinen Formel:



worin  $Y^1$  das Wasserstoffatom, die Hydroxylgruppe, die Carbamoyloxygruppe, eine Acyloxygruppe, eine quaternäre Ammonium- oder stickstoffhaltige heterocyclische Thio-

Zahl 0 oder 1 bedeuten, oder Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in diesen Verbindungen die stickstoffhaltige heterocyclische Thio-Gruppe eine Gruppe der folgenden Formeln ist:

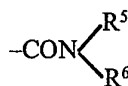


worin  $R^A$  das Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_n P$  bedeutet, worin  $n$  eine ganze Zahl von 1 bis 3 dar-

stellt,  $P$  das Wasserstoffatom, die Hydroxylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylthio-

Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Gruppe der Formel  $-COOR^4$ , worin  $R^4$  das Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, eine Gruppe

der Formel:



worin jedes der Symbole  $R^5$  und  $R^6$  Wasserstoffatome oder Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, oder eine Gruppe der Formel:

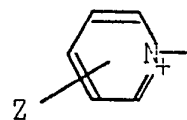


worin  $R^5$  und  $R^6$  die obigen Bedeutungen haben, bedeutet und  $R^B$  und  $R^C$ , welche gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Aminogruppen, Carbamoylreste, Gruppen der Formel  $-NHCOOR^7$ , worin  $R^7$  einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, Gruppen der Formel  $-S-$

$(CH_2)_n Q$ , worin  $n$  eine ganze Zahl von 1 bis 3 und  $Q$  die Carboxylgruppe, die Hydroxylgruppe, das Wasserstoffatom oder die Sulfogruppe bedeuten, oder Gruppen der Formel  $-(CH_2)_n P$ , worin  $n$  und  $P$  die obigen Bedeutungen haben, dar-

stellt.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die quaternäre Ammoniumgruppe eine solche der folgenden Formel ist:



worin  $Z$  das Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Carbamoylrest, einen Carboxylrest, die Sulfogruppe oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Chinolinium-, Picolinium- oder Lutidin-

iumgruppe bedeutet.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $Y^1$  die Acetoxygruppe darstellt.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $Y^1$  das Wasserstoffatom, eine Carbamoyloxygruppe, die Acetoxygruppe, eine quaternäre Ammoniumgruppe gemäss der in Anspruch 3 gegebenen Definition oder eine stickstoffhaltige heterocyclische Thio-Gruppe gemäss der Defi-

nitium im Anspruch 2, R<sup>1</sup> den Methylrest und R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom bedeuten.

6. Syn-Isomere von 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-[1-(2-dimethylaminoäthyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-[1-(2-hydroxyäthyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(3-hydroxymethyl-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(2-carbamoylmethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(4-carboxymethyl-1,3-thiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximi-

noacetamido]-3-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-[1-(2-sulfäthyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(4-carbamoylpyridiniummethyl)-3-cephem-4-carboxylat,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-äthylcarbamoyloximinoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

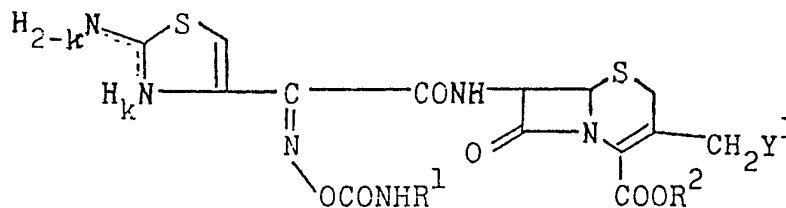
7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-äthylcarbamoyloximinoacetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-äthylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-äthylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,

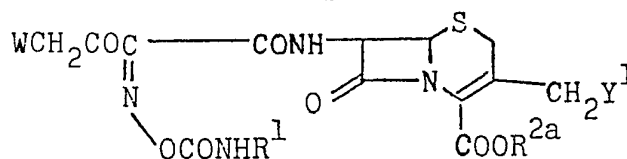
7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-äthylcarbamoyloximinoacetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure oder ein Salz hiervon als Verbindungen nach Anspruch 1.

7. Verfahren zur Herstellung von [2-(syn)-Carbamoyloximinoacetamido]-cephalosporinverbindungen der folgenden allgemeinen Formel:



worin k die Zahl 0 oder 1 und R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom oder einen Esterrest bedeuten und die Symbole R<sup>1</sup> und Y<sup>1</sup> die weiter unten definierten Bedeutungen haben, oder von Salzen da-

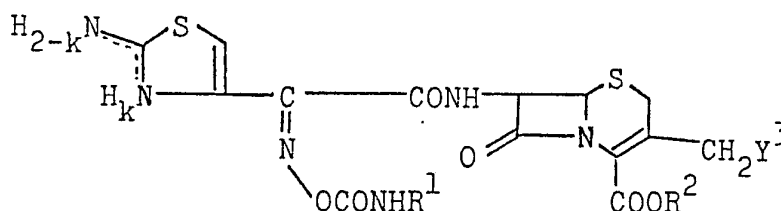
von, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 2-(syn)-Carbamoyloximinoacetamidverbindung der folgenden allgemeinen Formel:



worin W ein Halogenatom, Y<sup>1</sup> das Wasserstoffatom, die Hydroxylgruppe, eine Carbamoyloxygruppe, eine Acyloxygruppe, eine quaternäre Ammoniumgruppe oder eine stickstoffhaltige heterocyclische Thiogruppe, R<sup>1</sup> einen Alkylrest, einen Aralkylrest oder einen Arylrest und R<sup>2a</sup> das Wasser-

stoffatom oder einen Esterrest bedeuten, oder ein Salz davon mit Thioharnstoff umgesetzt.

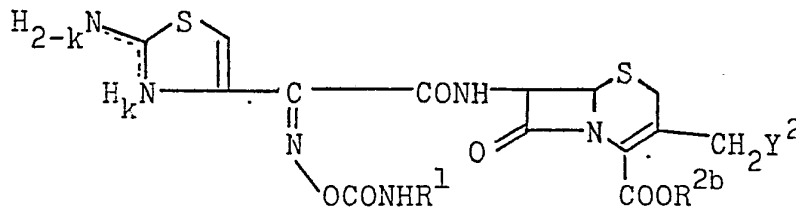
8. Verfahren zur Herstellung von [2-(syn)-Carbamoyloximinoacetamido]-cephalosporinverbindungen der folgenden allgemeinen Formel:



worin Y<sup>3</sup> die Hydroxylgruppe, eine quaternäre Ammoniumgruppe oder eine stickstoffhaltige heterocyclische Thiogruppe

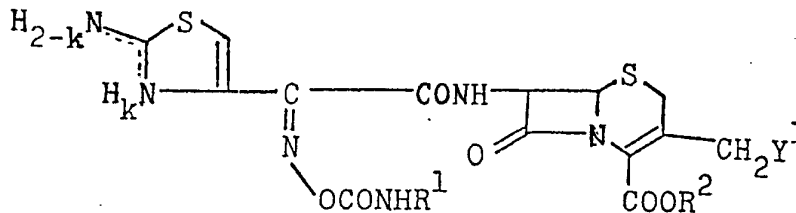
und R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom oder einen Esterrest bedeuten und jedes der Symbole k und R<sup>1</sup> die weiter unten definierten

Bedeutungen haben, oder von Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine [2-(syn)-Carbamoyloximinoacetamido]-cephalosporinverbindung der allgemeinen Formel:



worin  $Y^2$  Acyloxy,  $R^1$  Alkyl, Aralkyl oder Aryl,  $R^{2b}$  das Wasserstoffatom oder einen Esterrest und  $k$  die Zahl 0 oder 1 bedeuten, oder ein Salz davon mit Wasser, einem tertiären Amin oder einem stickstoffhaltigen heterocyclischen Thiol oder einem Salz eines solchenamins oder Thiols umgesetzt.

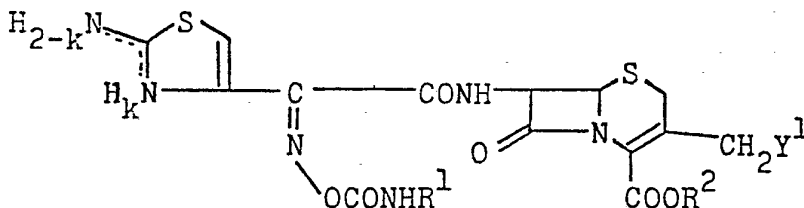
9. Therapeutisches Mittel für die Behandlung von bakteriellen Infektionen, dadurch gekennzeichnet, dass es eine [2-(syn)-Carbamoyloximinoacetamido]-cephalosporinverbindung nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel:



worin  $Y^1$  das Wasserstoffatom, die Hydroxylgruppe, eine Carbamoyloxygruppe, eine Acyloxygruppe, eine quaternäre Ammoniumgruppe oder eine stickstoffhaltige heterocyclische Thiogruppe,  $R^1$  einen Alkylrest, einen Aralkylrest oder einen Arylrest,  $R^2$  das Wasserstoffatom oder einen Esterrest und  $k$

die Zahl 0 oder 1 bedeuten, oder ein Salz davon als Wirksubstanz enthalten.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf [2-(syn)-Carbamoyloximinoacetamido]-cephalosporine der folgenden allgemeinen Formel:



(I)

worin  $Y^1$  das Wasserstoffatom, die Hydroxylgruppe, eine Carbamoyloxygruppe, eine Acyloxygruppe, eine quaternäre Ammoniumgruppe oder eine stickstoffhaltige heterocyclische Thiogruppe,  $R^1$  einen Alkylrest, einen Aralkylrest oder einen Arylrest,  $R^2$  das Wasserstoffatom oder einen Esterrest und  $k$  die Zahl 0 oder 1 bedeuten, sowie auf Salze davon, ferner auf Verfahren zur Herstellung der besagten Cephalosporine und ihrer Salze und auf pharmazeutische Präparate, welche solche Cephalosporine oder Salze davon enthalten.

Die [2-(syn)-Carbamoyloximinoacetamido]-cephalosporine der obigen allgemeinen Formel I und deren Salze (nachstehend im allgemeinen als erfindungsgemässe Cephalosporinderivate bezeichnet) sind neue und wertvolle antimikrobielle Mittel, welche wertvolle therapeutische Mittel für die Behandlung von Krankheiten bei Mensch und Tier einschliesslich Geflügel sind. Insbesondere eignen sie sich bei infektiösen Erkrankungen, welche durch grampositive oder gramnegative Bakterien verursacht worden sind.

Zur Zeit finden sich verschiedene halbsynthetische Cephalosporinanzneimittel mit breitem antimikrobiellen Spektrum im Handel, wobei man ausgezeichnete klinische Resultate bei der Therapie von verschiedenen infektiösen Krankheiten erzielt hat. Indessen haben bei der Entwicklung von Chemotherapeutika gewisse pathogene Arten von Organismen, wel-

che bisher als unwichtig betrachtet worden sind, eine Resistenz gegen die zur Zeit im Handel befindlichen Cephalosporinanzneimittel entwickelt. Solche pathogene Organismen umfassen gewisse Organismen, welche zu den Gattungen von Escherichia und Citrobacter gehören, ferner eine Vielzahl von Organismen, welche zu den Gattungen Proteus, Enterobacter und Serratia gehören, und solche, welche zur Gattung Pseudomonas gehören [vgl. Warren E. Wick, Cephalosporins and Penicillins: Chemistry and Biology, Kapitel 11, Verlag E.H. Flynn, 1972, Academic Press].

Es ist daher wünschenswert, neue Cephalosporinanzneimittel zu schaffen, welche gegenüber diesen pathogenen Bakterien ein breiteres antimikrobielles Spektrum als die zur Zeit im Handel befindlichen Cephalosporinanzneimittel aufweisen und klinisch eine wertvolle Wirkung ausüben.

Es wurden daher neue Cephalosporinderivate synthetisiert und deren pharmazeutische Eigenschaften getestet. Die Patentinhaberin hat nun mit Erfolg neue Cephalosporinderivate, deren Salze und Ester synthetisiert und dabei festgestellt, dass diese neuen Verbindungen sich zum Einsatz gegen viele bakterielle Stämme einschliesslich der grampositiven und gramnegativen Bakterien eignen.

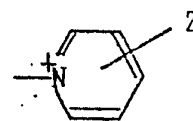
Einige besonders beachtenswerte Eigenschaften dieser neuen Cephalosporinderivate sind die folgenden:

Eine bevorzugte Gruppe der erfindungsgemässen Cephalosporinderivate vermag nicht nur gegen grampositive Bakterien, wie z.B. *Staphylococcus aureus*, klinisch und praktisch wertvoll zu wirken, sondern bekämpft auch ein breites Spektrum von gramnegativen Bakterien, wie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Proteus rettgeri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* und *Serratia marcescens*. Diese wertvolle Eigenschaft ist besonders evident, wenn die neuen Derivate gegen solche mutanten Stämme der oben erwähnten Art eingesetzt werden, welche  $\beta$ -Lactamase (Cephalosporinase) bilden und gegen die im Handel befindlichen Cephalosporine resistent sind.

In den erfindungsgemässen Cephalosporinderivaten steht  $Y^1$  für Wasserstoff, Hydroxyl, Acyloxy, Carbamoyloxy, quaternäres Ammonium oder stickstoffhaltiges heterocyclisches Thio oder für einen äquivalenten nukleophilen Rest. Die Acyloxygruppe ist vorzugsweise eine Gruppe der Formel  $-OT$ , worin T beispielsweise eine aliphatische Carbonylgruppe oder eine aromatische Carbonylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wie z.B. Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl usw. T kann eine der reaktionsfähigen Acylgruppen, welche in der Deutschen Offenlegungsschrift (OLS) P 2 607 064 und P 2 619 243 beschrieben ist, wie z.B. 3-Oxobutyryl, 3-Carboxypropionyl, 2-Carboxybenzoyl, 2-(N-Carbäthoxycarbamoyl)-benzoyl, 2-(N-Carbäthoxysulfamoyl)-benzoyl, 2-Carboxy-2- oder -6-nitrobenzoyl etc., bedeuten. Soweit die antimikrobielle Wirkung von Bedeutung ist, wird der Acetylrest als äusserst wünschenswerter Vertreter der Substituentengruppe T angesehen, da keiner der anderen oben erwähnten reaktionsfähigen Acylgruppen zur Wirksamkeit der Derivate der Formel I in solchem Ausmasse beisteuert, wie dies die Acetylgruppe tut. Immerhin geht aus der nachstehenden Beschreibung eindeutig hervor, dass Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, welche solche reaktionsfähige Acylgruppen aufweisen, bessere Eigenschaften besitzen als Ver-

bindungen der Formel I, welche einen Acetylrest aufweisen, welcher mit einem tertiären Amin unter Bildung einer quaternären Ammoniumgruppe oder eines stickstoffhaltigen heterocyclischen Thiols reagieren, oder Salze davon.

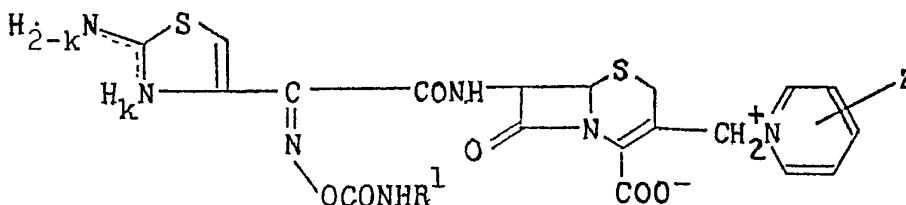
Die quaternäre Ammoniumgruppe kann eine substituierte oder unsubstituierte Pyridiniumgruppe der folgenden allgemeinen Formel sein:



worin Z beispielsweise das Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. den Methylrest usw., die Carbamoylgruppe, Carboxylgruppe, Sulfogruppe oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. die Methoxygruppe usw., sein kann. Als solche Gruppen kann man somit beispielsweise nennen: Pyridinium, durch Carbamoyl substituierte Pyridiniumgruppen, wie z.B. 3-Carbamoylpyridinium, 4-Carbamoylpyridinium, etc., durch Sulfogruppen substituierte Pyridiniumgruppen, z.B. 4-Sulfopyridinium usw., durch Alkylreste substituierte Pyridiniumgruppen, z.B. 3-Methylpyridinium, 4-Methylpyridinium usw., durch Carboxylgruppen substituierte Pyridiniumgruppen, z.B. 3-Carboxypyridinium, 4-Carboxypyridinium usw., und dergl. Die quaternäre Ammoniumgruppe kann auch eine Chinolinium-, Picolinium- oder Lutidiniumgruppe oder dergleichen sein.

Die bevorzugte quaternäre Ammoniumgruppe ist die entweder unsubstituierte oder durch eine Carbamoylgruppe in der 4-Stellung substituierte Pyridiniumgruppe.

In jenen Fällen, in denen die erfindungsgemässen Cephalosporinderivate eine quaternäre Ammoniumgruppe aufweisen, kann es sich um eine Betainstruktur beispielsweise folgender Formel handeln:



worin k,  $R^1$  und Z die obigen Bedeutungen haben.

Die stickstoffhaltige heterocyclische Thio-Gruppe kann auch der Formel  $-S-Het$  entsprechen, worin Het einen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring mit 1 bis 4 Stickstoffatomen bedeutet, wobei dieser Ring überdies Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten kann. Das besagte Stickstoffatom bzw. die besagten Stickstoffatome können in der Oxydform vorliegen und die heterocyclische Gruppe (Heteroring) kann gegebenenfalls Substituenten tragen.

Als Beispiele solcher stickstoffhaltiger heterocyclischer Gruppen kann man 6-gliedrige heterocyclische Gruppen, z.B. solche mit einem Stickstoffatom, wie Pyridyl oder N-Oxopyridyl, oder solche mit 2 Stickstoffatomen, z.B. Pyrimidyl, Pyridazinyl, N-Oxypyridazinyl usw., oder 5-gliedrige heterocyclische Gruppen mit 2 Stickstoffatomen, wie Pyrazolyl, Diazolyl usw., solche mit 1 Stickstoffatom und 1 Schwefelatom, z.B. Thiazolyl usw., solche mit 2 Stickstoffatomen und 1 Schwefelatom, z.B. 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl etc., solche mit 2 Stickstoffatomen und 1 Sauerstoffatom, z.B. 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl etc., solche mit 3 Stickstoffatomen, z.B. 1,2,3-Triazolyl,

1,2,4-Triazolyl, usw., und solche mit 4 Stickstoffatomen, z.B. 1H-Tetrazolyl, 2H-Tetrazolyl etc., nennen.

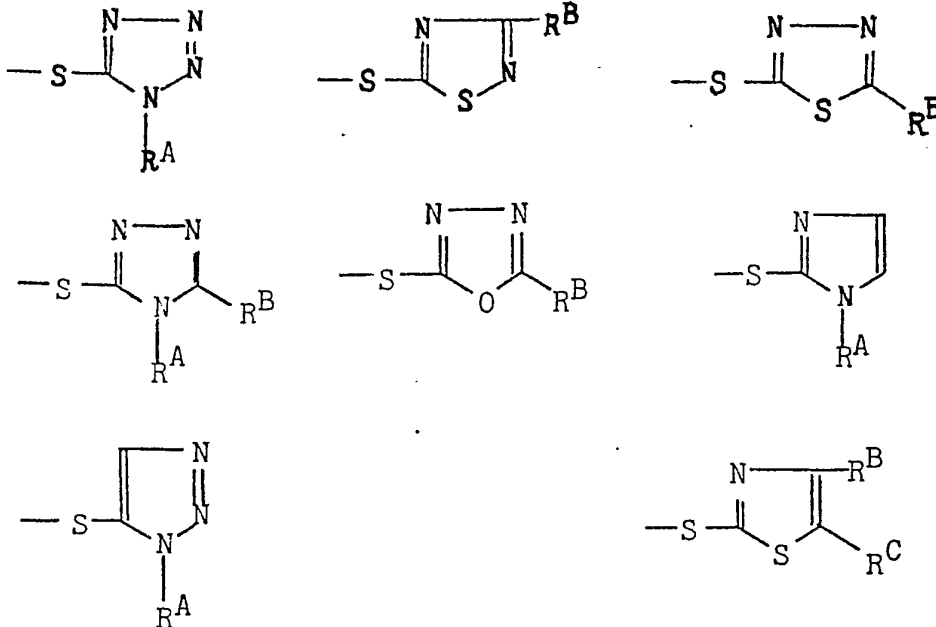
Die stickstoffhaltigen heterocyclischen Gruppen können Substituenten tragen, wobei pro stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe vorzugsweise ein oder zwei Substituenten in Frage kommen. Diese Substituenten können Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl usw.; Halogenalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Trifluormethyl usw.; Arylgruppen mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, z.B. Phenyl, Naphthyl usw.; Alkenylgruppen mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, z.B. Vinyl, Allyl usw.; niedere Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy usw.; Halogenatome, z.B. Chlor, Brom usw.; Hydroxyl; Mercapto; Amino; Carboxyl; Carbamoyl; Gruppen der Formel  $-X-Z^1$  [worin eine Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet und  $Z^1$  ein Substituent ist, wie z.B. Hydroxyl, Mercapto, Amino, Mono- oder Dialkylaminogruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Dimethylamino, Monoäthylamino usw., Guanyl, Carboxyl, Sulfo, Carbamoyl, Alkoxy-carbonylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl usw., Mono- oder Dialkyl-carbamoylgruppen, deren Alkylreste 1 bis 4

Kohlenstoffatome aufweisen, wie z.B. N,N-Dimethylcarbamoyl usw., Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy usw., Alkylthiogruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methylthio usw., Alkylsulfonylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methylsulfonyl usw., Alkylcarbonylgruppen, deren Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z.B. Acetyl, n-Propionyl usw., Gruppen der Formel  $-S-Z^2$ , worin  $Z^2$  beispielsweise einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der oben erwähnten Formel  $-X-Z^1$  darstellt, und Gruppen der Formel:

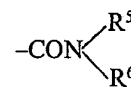


worin  $Z^3$  und  $Z^4$  jeweils eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Gruppe der obigen Formel  $-X-Z^1$ , Alkoxy-carbonylgruppen, deren Alkoxyreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z.B. Methoxycarbonyl usw., Alkylcarbonylgruppen, deren Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z.B. Acetyl usw., Carbamoylgruppen, Mono- oder Dialkylcarbamoylgruppen, deren Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z.B. N,N-Dimethylcarbamoyl usw., oder dergleichen sein.

Als Beispiele für die Gruppe  $-X-Z^1$  kann man Carboxymethyl, Carbamoylmethyl, Mono- oder Dialkylcarbamoylmethyl, wobei der Alkylrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. N,N-Dimethylcarbamoylmethyl usw., Hydroxyalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Hydroxymethyl, 2-Hydroxyäthyl usw., Alkylcarbonyloxyalkylgruppen, deren Alkylreste jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z.B. Acetoxymethyl, 2-Acetoxyäthyl usw., Alkoxy-carbonylmethylgruppen, deren Alkoxyreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z.B. Methoxycarbonylmethyl usw., Methylthio-methyl, Methylsulfonylmethyl, Aminomethyl, Mono- oder



In den obigen Formeln bedeutet  $R^A$  das Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_nP$ , worin n eine ganze Zahl von 1 bis 3 und P das Wasserstoffatom, die Hydroxylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Gruppe der Formel  $-COOR^4$ , worin  $R^4$  das Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, eine Gruppe der Formel:



worin jedes der Symbole  $R^5$  und  $R^6$  Wasserstoffatome oder Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, oder eine Gruppe der Formel:

Dialkylaminoalkylgruppen, deren Alkylreste jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z.B. N,N-Dimethylaminomethyl, N-Methylaminoäthyl, N,N-Dimethylaminoäthyl usw., Sulfomethyl, Sulfoäthyl usw., nennen.

Als in den Heteroringen etwa vorhandene Substituenten der Formel  $-S-Z^2$  kann man Methylthio, 2-Hydroxyäthylthio, 2-Acetoxyäthylthio, Carboxymethylthio, Alkoxy-carbonylmethylthio, wobei der Alkoxyrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. Methoxycarbonylmethylthio usw., Carbamoylmethylthio, N,N-Dimethylcarbamoylthio, Acetylthio, 2-Sulfoäthylthio usw., nennen.

Als in den vorgenannten Heteroringen etwa vorhandene Substituenten der Formel:



kann man Mono- oder Dialkylaminogruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methylamino usw., Sulfoalkylaminogruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. 2-Sulfoäthylamino usw., Hydroxyalkylaminogruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. 2-Hydroxyäthylamino usw., Mono- oder Dialkylaminoalkylaminogruppen, deren Alkylreste jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z.B. 2-Dimethylaminoäthylamino usw., Alkylcarbonylaminogruppen, deren Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z.B. Acetylamino usw., 2-Dimethylaminoacetylamino, Alkoxy-carbonylaminogruppen, deren Alkoxyreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z.B. Methoxycarbonylamino usw., und dergleichen nennen.

Einige der wichtigen Klassen der besagten stickstoffhaltigen heterocyclischen Thiogruppe  $Y^1$  entsprechen den folgenden Formeln:



worin R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die obigen Bedeutungen haben; und R<sup>B</sup> und R<sup>C</sup>, welche gleich oder verschieden sein können, bedeuten jeweils Wasserstoffatome, Aminogruppen, Carbamoylgruppen, Gruppen der Formel -NHCOOR<sup>7</sup>, worin R<sup>7</sup> einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, eine Gruppe der Formel -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Q, worin n eine ganze Zahl von 1 bis 3 und Q Carboxyl, Hydroxyl, Wasserstoff oder Sulfo bedeuten, oder eine Gruppe der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>P, worin n und P die obigen Bedeutungen haben.

Eine interessante Klasse von Substituenten Y<sup>1</sup> umfasst Acetoxy, Carbamoyloxy und Gruppen, welche den oben erwähnten wichtigen Klassen von stickstoffhaltigen heterocyclischen Thiogruppen angehören.

Die interessantesten Arten und Klassen von Substituenten Y<sup>1</sup> umfassen Acetoxy, Carbamoyloxy, 1,2,3-Triazol-4-ylthio, in 3-Stellung substituiertes 1,2,4-Thiadiazol-5-ylthio, in 2-Stellung substituiertes 1,3,4-Oxadiazol-5-ylthio, in 1-Stellung substituiertes Imidazol-2-ylthio, in 1-Stellung substituiertes 1H-Tetrazol-5-ylthio, in 2-Stellung substituiertes 1,3,4-Thiadiazol-5-ylthio, in 3,4-Stellungen disubstituiertes 1,2,4-Triazol-5-ylthio und in 4-Stellung substituiertes Thiazol-2-ylthio. Die mit der Bezeichnung «substituiert» in der vorangehenden Beschreibung bezeichnete Substituentengruppe umfasst Wasserstoff, Methyl, Carboxymethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyäthyl, Carbamoylmethyl, 2-N,N-Dimethylaminoäthyl, Methoxymethyl oder Äthoxycarbonylmethyl, wobei die beiden Substituenten, welche in der in den 3,4-Stellungen disubstituierte 1,2,4-Triazol-5-ylthiogruppe vorhanden sind, gleiche oder verschiedenartige Gruppen sein können.

In der allgemeinen Formel I bedeutet R<sup>2</sup> im Rest -COOR<sup>2</sup> das Wasserstoffatom oder einen Esterrest.

In letzter Zeit wünscht man mehr und mehr, Penicilline und Cephalosporine in oralen Dosierungsformen oder in Form von Suppositorien anzuwenden. Dabei wurde festgestellt, dass es im allgemeinen von Vorteil sein kann, die freien Carboxylgruppen von Penicillinen oder Cephalosporinen in entsprechende Ester überzuführen, um die Azidität zu verringern und die Löslichkeit solcher Carbonsäuren in Lipiden zu erhöhen, wodurch die Absorption dieser Substanzen im Darmtrakt erhöht wird und die Antibiotika ihre antibiotische Wirkung in vivo in dem Masse ausüben können, als solche Esterreste durch hydrolytischen Angriff durch endogene Esterase abgespalten werden [cf. Binderup et al, J. Antibiotics 24, 767 (1971)].

Der gemäss Erfindung in Frage kommende Esterrest R<sup>2</sup> kann ein beliebiger, für den oben erwähnten Zweck geeigneter Ester sein.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung werden somit Esterreste erwünscht, welche in der Lage sind, im Blut nach der oralen oder rektalen Verabreichung Konzentrationen zu steigern. Als Beispiele solcher Esterreste R<sup>2</sup> kann man Alkoxyalkylgruppen, deren Alkoxy- und Alkylreste je 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, wie z.B. Methoxyäthyl, Äthoxymethyl, Isopropoxymethyl, α-Methoxyäthyl, α-Äthoxyäthyl, α-Alkoxyäthyl usw.; Alkylthiomethylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methylthiomethyl, Isopropylthiomethyl usw.; Acyloxyalkylgruppen, deren Acylreste 1 bis 6 Kohlenstoffatome und deren Oxyalkylgruppen 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, wie Pivaloyloxymethyl usw.; Alkoxy-carbonyloxymethylgruppen, deren Alkoxyreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, wie 1-(Äthoxycarbonyloxy)-äthyl usw.; Acyloxyäthoxymethylgruppen, deren Acylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, wie 2-n-Propionyloxyäthoxy-

methyl; und Acyloxyaralkylreste, deren Acylreste 1 bis 6 Kohlenstoffatome und deren Oxyaralkylreste 7 bis 10 Kohlenstoffatome aufweisen, wie α-n-Butyryloxybenzyl, 3-Methoxy-4-acetyloxybenzyl usw., nennen.

Unter den oben erwähnten Esterresten sind der Pivaloyloxymethyl- und 1-(Äthoxycarbonyloxy)-äthylrest besonders wünschenswert. Die oben erwähnte Acylgruppe ist vorzugsweise eine Alkylcarbonylgruppe.

In den oben erwähnten Cephalosporinderivaten der Formel I ist R<sup>1</sup> vorzugsweise eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Aralkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele von Alkylgruppen kann man geradkettige Alkylgruppen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl usw.; verzweigte Alkylgruppen, z.B. Isopropyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Isopentyl, Neopentyl, tert.-Pentyl usw.; und cyclische Alkylgruppen, wie Cyclopentyl, Cyclohexyl usw., nennen. Als Aralkylgruppen kommen beispielsweise Benzyl, Phenyläthyl, Phenylpropyl oder Phenylbutyl in Frage. Die Arylgruppe ist vorzugsweise die Phenylgruppe.

Die besonders bevorzugten Reste R<sup>1</sup> sind Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und Cyclohexyl.

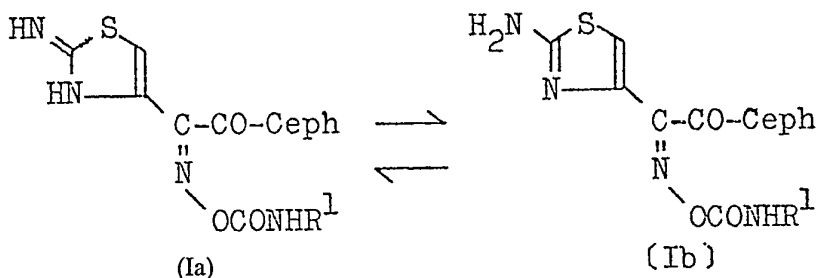
Unter den der obigen allgemeinen Formel I entsprechenden Verbindungen und den entsprechenden pharmazeutisch zulässigen Salzen solcher Verbindungen wird man wegen ihrer starken antibakteriellen Wirkungen und der niedrigen Herstellungskosten vorzugsweise solche Verbindungen verwenden, in welchen R<sup>1</sup> den Methylrest darstellt. Auch die pharmazeutisch zulässigen Salze dieser Verbindungen sind besonders interessant.

Im obigen Absatz sind unter Alkylresten solche mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und unter Arylresten solche mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Diese Definition gilt auch für den nachstehenden Text. Es ist noch hervorzuheben, dass in der gesamten Beschreibung sämtliche Alkylgruppen, Alkylteile von Alkoxygruppen und Alkylteile von Aralkylgruppen geradkettige, verzweigte oder cyclische Reste sein können, obzwar man den geradkettigen und verzweigten Verbindungen den Vorzug gibt.

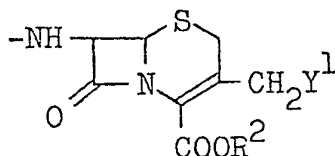
Die wünschenswerteste Klasse der erfindungsgemässen Cephalosporinderivate sind Derivate, in welchen Y<sup>1</sup> eine Gruppe bedeutet, welche der oben erwähnten «interessantesten Klasse» entspricht, R<sup>1</sup> Methyl, Äthyl oder Propyl darstellt und R<sup>2</sup> Wasserstoff, Pivaloyloxymethyl oder 1-(Äthoxycarbonyloxy)-äthyl bedeutet. Auch die entsprechenden pharmazeutisch zulässigen Salze dieser Derivate werden besonders bevorzugt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I können in Form der freien Verbindungen, als freie Zwitterionenverbindungen oder in anderen Formen, z.B. in Form von Salzen, antibakteriell eingesetzt werden. Für medizinische Zwecke liegen sie vorzugsweise in Form von pharmakologisch zulässigen Salzen vor. Beispiele solcher Salze sind Salze mit nichttoxischen Kationen, wie Natrium, Kalium usw.; basischen Aminosäuren, wie Arginin, Ornitin, Lysin, Histidin usw.; Salze mit Polyhydroxyalkylaminen, wie N-Methylglucamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, Trishydroxymethylaminmethan usw.; Salze mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure usw.; Salze mit organischen Säuren, wie Oxalsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure usw.; und Salze, welche man üblicherweise auf dem Gebiete der Penicilline und Cephalosporine anwendet.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I können in zwei tautomeren Formen vorliegen; die Tautomerisation entspricht den folgenden Formeln:



worin Ceph

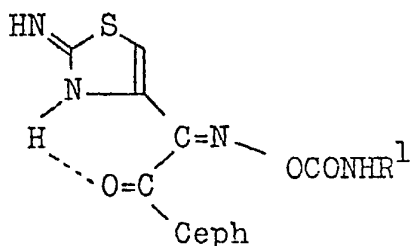


darstellt

und R<sup>1</sup> die obige Bedeutung hat.

Somit entspricht die Formel Ia jenem Fall, in welchem k = 1 in der Formel I ist, und die Formel Ib entspricht jenem Fall, in welchem in der Formel I k = 0 ist.

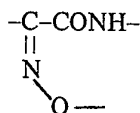
Über die Art des Vorhandenseins der Verbindungen dieses Typus sind vielseitige Studien unternommen worden und die Literatur bezieht sich in gewissen Fällen auf Thiazolinformen (G.J. Kruger und G. Gafner, *Acta Cryst.* B 27, 326 (1971); J.M. Vandebelt und L. Doub. *J. Am. Chem. Soc.* 66, 1633 (1944), während in anderen Fällen die Literatur sich auf Thiazolformen bezieht (L.M. Werbel, *Chem. & Ind.*, 1966, 1634). Da die erfindungsgemässen Cephalosporinderivate durch den Beitrag einer Wasserstoffbindung gemäss nachstehender Formel in der Thiazolinform stabilisiert sind, scheinen die Thiazolinformen prädominant zu sein.



[worin die Symbole die obigen Bedeutungen haben.]

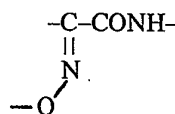
Das oben erwähnte Gleichgewicht ist, wie dies oft mit dieser Art von Gleichgewichtsverhältniszuständen der Fall ist, zufolge bestimmter Bedingungen, unter welchen die erfindungsgemässen Cephalosporinderivate vorliegen, wie z.B. pH-Werten der Lösung, Polarität des Lösungsmittels, Temperatur, Art des Substituenten usw., Schwankungen unterworfen. Aus diesen Überlegungen heraus werden die erfindungsgemässen Cephalosporinderivate durchwegs in der vorliegenden Beschreibung mit den Namen der Thiazolinformen bezeichnet und dies ungeachtet des Umstandes, ob sie in der Thiazolin- oder Thiazolform vorliegen. Die Erfindung umfasst somit alle oben erwähnten tautomeren Formen.

Die erfindungsgemässen Cephalosporinderivate unterscheiden sich von den Isomeren mit einer verschiedenartigen Orientierung ihrer Oximinogruppen. Die Orientierungen solcher Oximinogruppen werden in bezug auf ihr Verhältnis zur intramolekularen Amidbindung verschieden bezeichnet. Die «syn»-Form bezieht sich auf die folgende Teilstruktur:



und «anti» bezieht sich auf die folgende Teilstruktur:

20



25

Die erfindungsgemässen Cephalosporinderivate sind syn-Isomere, doch umfasst die vorliegende Erfindung auch Mischungen, welche beliebige solcher syn-Isomere, z.B. beliebige Mischungen der oben erwähnten syn- und anti-Isomeren, enthalten. Die erfindungsgemässen Cephalosporinderivate besitzen ein breites Spektrum, d.h. sie sind nicht nur gegen grampositive Bakterien, sondern auch gegen einen grossen Bereich von klinisch wichtigen gramnegativen Bakterien äusserst wirksam. Die erfindungsgemässen Cephalosporinderivate besitzen eine niedrige Toxizität und lassen sich daher leicht verabreichen. Wie die bisher im Handel vorhandenen Cephalosporinantibiotika werden diese neuen Derivate routinemässig verabreicht und zwar entweder als solche oder in Mischungen mit pharmakologisch zulässigen Trägern oder Verdünnungsmitteln, wie z.B. in Form von Pulvern, Lösungen, Suspensionen, Tabletten, Kapseln, Suppositorien usw.

Jene erfindungsgemässen Cephalosporinderivate, in welchen R<sup>2</sup> den Esterrest bedeutet, werden mit Vorteil oral verabreicht, während intramuskuläre oder intravenöse Injektionen im allgemeinen mit Vorteil in Dosierungsformen mit solchen Derivaten zur Anwendung gelangen, bei welchen R<sup>2</sup> kein Esterrest darstellt. Die pharmakologisch zulässigen Trägermittel und Verdünnungsmittel können bekannte Materialien sein, z.B. Arzneimittelträger für Injektionslösungen, wie Wasser, physiologische Kochsalzlösung usw., und Arzneimittelträger für orale Präparate, z.B. Lactose, Saccharose, Stärke, Cellulose, Calciumsulfat, Gelatine usw. Die Herstellung der oben erwähnten Dosierungsformen lässt sich in bekannter Weise durchführen.

Die erfindungsgemässen Cephalosporinderivate können als Desinfektionsmittel oder als prophylaktische oder therapeutische Mittel bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen an Mensch und Tier, wie Ratten, Mäusen, Hunden, Kaninchen, Pferden, Affen usw., als solche oder in einer der oben erwähnten Dosierungsformen verwendet werden. Die oben erwähnten bakteriellen Infektionen können Krankheiten sein, welche durch die oben erwähnten Bakterien verursacht werden. Es kann sich daher u.a. um eitrige oder exudative Erkrankungen, um Infektionen der Atemwege, des Gallenweges, des Darmtraktes, Harntraktes oder weiblichen Urogenitaltraktes handeln.

65

Die Dosierungsmengen können nicht in allgemeinen Wer-

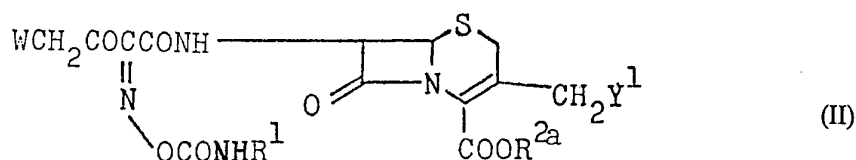
ten angegeben werden, weil dies von der Art der Krankheit, vom Zustand des Patienten und anderen Faktoren abhängt. Auch die individuellen Belange des Patienten sind zu berücksichtigen. So kann man beispielsweise für die Behandlung oder Verhütung von Harntraktinfektionen die erfindungsgemässen Cephalosporinderivate intramuskular oder intravenös bei Erwachsenen in täglichen Dosierungsmengen von ungefähr 20 bis 50 mg/kg, aufgeteilt in drei bis viermaliger Verabreichung, verabreichen.

Unter Ausnützung der antibakteriellen Wirkung der erfindungsgemässen Cephalosporinderivate können sie als Desinfektionsmittel zur Beseitigung sowohl der obigen als auch der weiter unten erwähnten Bakterien aus chirurgischen In-

strumenten, Krankenhäusern, Trinkwasser und anderen Quellen, Gegenständen oder Materialien Verwendung finden. Dieses Ziel kann dadurch erreicht werden, dass man beispielsweise chirurgische Instrumente in einer wässrigen Lösung eines erfindungsgemässen Cephalosporinderivates in einer Konzentration von 1000 µg/ml bei Zimmertemperatur während einigen Tagen stehen lässt.

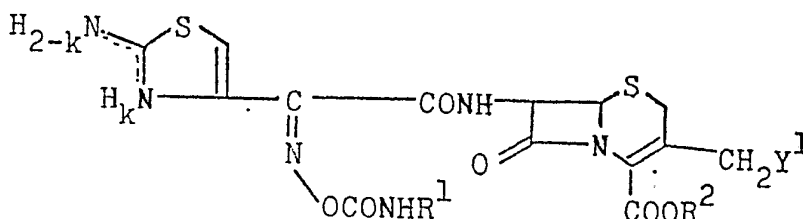
Die erfindungsgemässen Cephalosporinderivate lassen sich mittels an sich bekannter Methoden herstellen.

So kann man beispielsweise solche Derivate dadurch erhalten, dass man eine 2-(syn)-Carbamoyloximinoacetamid-Verbindung der folgenden Formel:



worin W ein Halogenatom, z.B. Chlor oder Brom, bedeutet, Y<sup>1</sup> und R<sup>1</sup> die oben erwähnten Bedeutungen haben und R<sup>2a</sup> das Wasserstoffatom, einen Esterrest oder ein Anion bedeutet, oder ein Salz einer solchen Verbindung mit Thioharnstoff <sup>25</sup>

umsetzt und das Reaktionsprodukt gewünschtenfalls zu einem [2-(syn)-Carbamoyloximinoacetamido]-cephalosporin der folgenden allgemeinen Formel:

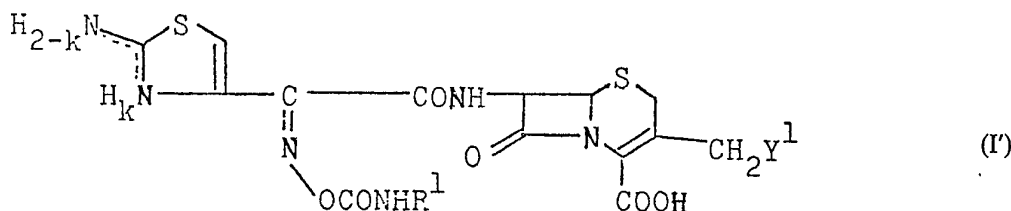


worin R<sup>2</sup>, k, R<sup>1</sup> und Y<sup>1</sup> die obigen Bedeutungen haben, oder einem Salz davon verestert. In den obigen Formeln kann der Esterrest R<sup>2a</sup> einer jener Reste sein, wie sie im Zusammenhang mit dem Rest R<sup>2</sup> weiter oben genannt worden sind.

Die Menge an Thioharnstoff kann nicht in allgemeinen Werten wiedergegeben werden, weil dies von den zur Anwendung gelangenden Reaktionsbedingungen abhängt. Normalerweise wird der Thioharnstoff in einer Menge von 1,0 bis 5,0 Mol pro Mol Ausgangsverbindung der Formel II oder einem Salz davon verwendet. Die Umsetzung kann durch Vermischen der Ausgangsverbindung der Formel II oder einem Salz davon mit Thioharnstoff bei einer Temperatur im Bereiche von ungefähr 0 °C bis ungefähr 80 °C geschehen. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel. Als Lö-

sungsmittel kann man ein beliebiges Lösungsmittel verwenden, welches die in Betracht kommende Umsetzung nicht einträchtigt. Besonders günstige Lösungsmittel sind die sogenannten polaren, aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxyd, Acetonitril, Hexamethylphosphoramid usw., sowie Mischungen davon. Die Salze der Verbindungen der Formel II umfassen die Salze der basischen Gruppen mit Säuren und die Salze der stark sauren Gruppen mit Alkalimetallen oder organischen Basen. Es kann sich somit um Salze mit den Säuren oder Basen handeln, welche weiter oben im Zusammenhang mit den Salzen der Verbindungen der Formel I genannt worden sind.

Sofern die Reaktion des Thioharnstoffes mit einer Verbindung der Formel II oder einem Salz davon zu einer Verbindung der folgenden Formel:



worin Y<sup>1</sup>, k und R<sup>1</sup> die oben erwähnten Bedeutungen haben, oder zu einem Salz davon führt, kann man die 4-Carboxylgruppe in der Formel I' gegebenenfalls verestern, wobei man zu einem entsprechenden Ester gelangt. Die für diesen Zweck geeigneten Esterreste sind bereits weiter oben im Zusammenhang mit der Formel I beschrieben worden. Die Veresterung kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Auf dem Gebiete der Cephalosporine sind bereits verschiedene

Veresterungsmethoden entwickelt worden. Alle diese Methoden eignen sich für die erfindungsgemässen Zwecke. So kann man beispielsweise eine Verbindung der Formel I' oder ein Salz davon, welches eines der Salze mit den Säuren oder Basen, welche im Zusammenhang mit der Formel I erwähnt worden sind, sein kann, mit einer Verbindung der Formel:



worin  $R^{2c}$  einen Esterrest, wie er im Zusammenhang mit der Formel I beschrieben worden ist, bedeutet, mit einem Salz davon oder einem reaktionsfähigen Derivat davon verestern. Ein solches Derivat ist vorzugsweise ein Halogenid der folgenden Formel:



worin  $R^{2c}$  die obige Bedeutung hat und Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Jod, Brom oder Chlor, bedeutet.

In jenen Fällen, in denen die 4-Carboxylgruppe der Verbindungen der Formel I' eine freie Gruppe ist oder die Verbindungen der Formel I' Säureadditionssalze sind, wird man die Reaktion zwischen den Verbindungen der Formel I' und den Verbindungen der Formel Hal- $R^{2c}$  mit Vorteil in Gegenwart eines geeigneten säurebindenden Mittels, z.B. in Gegenwart von anorganischen Basen, wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat usw., oder von organischen Aminen, wie z.B. Dicyclohexylamin, N-Äthylanilin, N,N-Diäthylanilin, N-Methylmorpholin, Pyridin, Triäthylamin usw., durchführen. Die Menge einer solchen Base kann in bezug auf die Verbindung der Formel I' oder des entsprechenden Säureadditionssalzes eine äquimolare Menge oder eine grössere Menge sein.

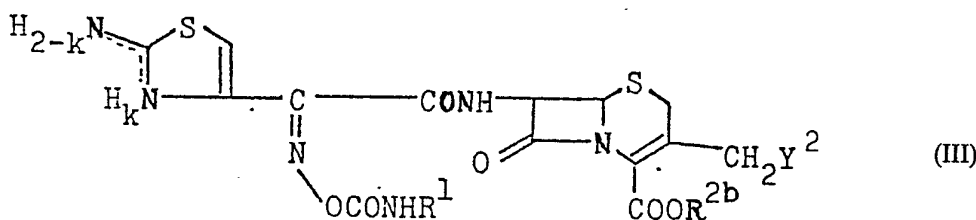
Die Veresterungsreaktion wird normalerweise in einem in bezug auf die Reaktion inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele von Lösungsmitteln sind Amide, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Sulfoxyde, Ketone, Nitrile und verflüssigtes Schwefeldioxyd. Somit kann man als Beispiele Acetonitril, N,N-Dimethylformamid (DMF), N,N-Dimethylacetamid (DMA), Dichlormethan, Chloroform, Dimethylsulfoxyd (DMSO), Dioxan, Tetrahydrofuran (THF), Aceton, Methyläthylketon, etc., nennen. Unter diesen Lösungsmitteln sind

besonders DMF, Aceton, Acetonitril und verflüssigtes Schwefeldioxyd zu bezeichnen.

Die Veresterungsreaktion erfolgt im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen  $20^\circ\text{C}$  und  $-20^\circ\text{C}$ . Verwendet man verflüssigtes Schwefeldioxyd als Lösungsmittel, so wird die Umsetzung nahe beim Siedepunkt, d.h. bei  $-10^\circ\text{C}$  bis  $-20^\circ\text{C}$ , durchgeführt. Die Reaktionsdauer schwankt beträchtlich je nach der Reaktionsfähigkeit des verwendeten Alkylhalogenids, je nach den physikochemischen Eigenschaften, insbesondere je nach dem Umfang des Restes  $Y^1$  in den Verbindungen der Formel I' oder einem Salz davon und je nach der Polarität des verwendeten Lösungsmittels. Im allgemeinen ist aber die Umsetzung innerhalb von 10 Minuten bis 120 Stunden beendet. Das so erhaltene Produkt lässt sich dann in an sich bekannter Weise isolieren und reinigen, so z.B. durch Extraktion mit einem Lösungsmittel, durch Verändern des pH-Wertes, durch Phasentransfer, durch Auskristallisierenlassen, durch Umkristallisieren, durch Chromatographie usw.,

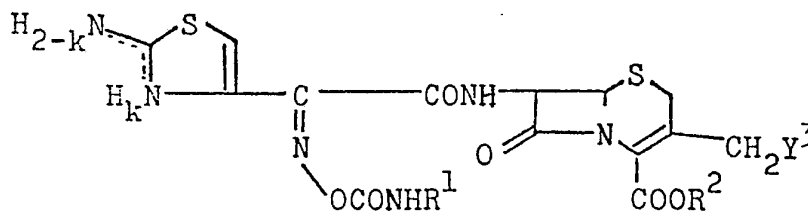
Bei der oben erwähnten Veresterung wird die in der 4-Stellung vorhandene Carboxylgruppe in eine veresterte Carboxylgruppe übergeführt. Die Veresterung kann in der oben erwähnten Weise oder nach der weiter unten beschriebenen Methode durchgeführt werden.

Die erfindungsgemässen Cephalosporinderivate können auch durch nukleophile Substitutionsreaktion erhalten werden. Die Cephalosporinderivate der obigen Formel I, worin  $Y^1$  die Hydroxylgruppe, eine quaternäre Ammoniumgruppe oder eine stickstoffhaltige heterocyclische Thiogruppe bedeutet, können in folgender Weise erhalten werden. So kann man ein [2-(syn)-Carbamoyloximinoacetamido]-cephalosporin der folgenden allgemeinen Formel:



worin  $k$  und  $R^1$  die obigen Bedeutungen haben,  $Y^2$  eine Acyloxygruppe und  $R^{2b}$  das Wasserstoffatom bedeuten, oder ein Salz davon mit Wasser, einem tertiären Amin oder einem Salz davon oder mit einem stickstoffhaltigen heterocyclischen

Thiol oder einem Salz davon umsetzen und das entstandene Reaktionsprodukt gewünschtenfalls weiter verestern, um ein [2-(syn)-Carbamoyloximinoacetamido]-cephalosporin der allgemeinen Formel:



worin  $k$ ,  $R^1$  und  $R^2$  die obigen Bedeutungen haben und  $Y^3$  die Hydroxylgruppe, eine quaternäre Ammoniumgruppe oder eine stickstoffhaltige heterocyclische Thiogruppe bedeutet, oder ein Salz davon zu erhalten.

Die Acyloxygruppe  $Y^2$  kann eine der oben erwähnten reaktionsfähigen Acylgruppen sein. Beispiele hierfür sind Acetyloxy, 3-Oxobutyryloxy, 3-Carboxypropionyloxy, 2-Carboxybenzoyloxy, 2-(N-Carbäthoxycarbamoyl)-benzoyloxy, 2-(N-Carbäthoxysulfamoyl)-benzoyloxy, 2-Carboxy-3- oder -6-nitrobenzoyloxy, etc. Das Ausgangsmaterial der Formel III kann entweder in freier Form oder in Form eines Salzes

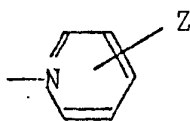
verwendet werden. Das Salz kann eines der Salze mit einer Säure oder Base sein, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I genannt worden sind.

Diese Nukleophile Substitutionsreaktion kann, sofern man sich auf die 3-Stellung des Cephalosporinringes beschränkt, welche die Stelle der Transformation darstellt, als Reaktion angesehen werden, welche im wesentlichen der nukleophilen Substitutionsreaktion einer 3-Acyloxygruppe entspricht, wie sie durch Vorpublikationen in Patentschriften und anderen Literaturstellen beschrieben ist (z.B. E.H. Flynn (ed.), Cephalosporins and Penicillins, Chapter 4, Section 5, S.

151, 1972, Academic Press; Japanese Patent Publication No. 17 936/1964, Japanese Patent Publication No. 26 972/1964; Japanese Patent Publication No. 11 283/1968). Man kann sich daher solcher Methoden oder analoger Methoden bedienen.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel III oder eines Salzes davon mit Wasser verläuft in Form einer hydrolytischen Reaktion, wie sie an sich bekannt ist. Diese Hydrolysenreaktion wird normalerweise bei einer Temperatur zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $50^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydroxyd oder Kaliumhydroxyd, durchgeführt. In Gegenwart einer Base ist die Umsetzung normalerweise innerhalb von 48 Stunden beendet.

Als zur Umsetzung mit einer Verbindung der Formel III oder einem Salz davon in Frage kommende tertiäre Amine kommen solche Amine in Frage, welche der oben erwähnten quaternären Ammoniumgruppen entsprechen. Die tertiären Amine umfassen somit Pyridine der Formel:



worin Z die obige Bedeutung hat, Chinolin, Picolin, Lutidin usw. Das tertiäre Amin wird normalerweise in einer Menge von 1,0 bis 10,0 Mol pro Mol der Verbindung der Formel III oder eines Salzes davon verwendet. Die Reaktionstemperatur liegt normalerweise bei ungefähr  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $100^{\circ}\text{C}$ . Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel.

Bevorzugte Lösungsmittel sind Wasser und Mischungen von Wasser mit organischen Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid, Dioxan, Dimethylacetamid, Aceton, Methanol, Äthanol, Dimethylsulfoxyd, Acetonitril, Tetrahydrofuran usw. Die Reaktion ist normalerweise innerhalb von 48 Stunden beendet.

Bezüglich der Reaktion einer Verbindung der Formel III oder eines Salzes davon mit einem der oben erwähnten stickstoffhaltigen heterocyclischen Thiole oder einem Salz davon ist zu erwähnen, dass die stickstoffhaltigen heterocyclischen Thiole der folgenden Formel entsprechen:



worin Het die obige Bedeutung haben.

Die stickstoffhaltigen heterocyclischen Thiole, welche unter die verwendbaren nukleophilen Verbindungen fallen, können in freier Form verwendet werden. Vorzugsweise wird man sie aber in Form eines Salzes, z.B. in Form eines Alkali-metalls, wie Natrium, Kalium oder dergl., verwenden. Die Umsetzung erfolgt mit Vorteil in einem Lösungsmittel. Als Lösungsmittel kann man beispielsweise Wasser und organische Lösungsmittel, welche mit Wasser leicht mischbar sind und mit den Ausgangsmaterialien nicht reagieren, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dioxan, Aceton, Alkohol, Acetonitril, Dimethylsulfoxyd, Tetrahydrofuran usw., nennen.

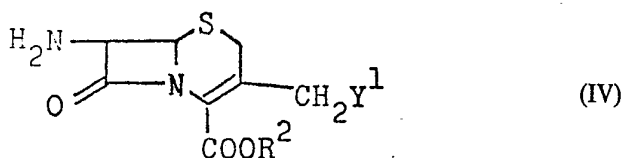
Die Reaktionstemperatur und die Reaktionsdauer hängen von den verwendeten Ausgangsmaterialien, den Lösungsmitteln usw. ab. Die Reaktion erfolgt bei  $0$  bis  $100^{\circ}\text{C}$  innerhalb eines Bruchteils einer Stunde bis innerhalb einigen Tagen. Die Umsetzung erfolgt gewöhnlich bei einem pH-Wert zwischen 2 und 8 und vorzugsweise in der Nähe des Neutralbereiches bei einem pH-Wert von 4 bis 7. In gewissen Fällen kann man dem Reaktionssystem ein oberflächenaktives Ammoniumslaz, wie Trimethylbenzylammoniumbromid, Triäthylbenzylammoniumbromid oder Triäthylbenzylammoniumhydroxyd zusetzen, um die Reaktion zu beschleunigen.

Vorteilhafte Resultate werden auch dann erzielt, wenn man die Umsetzung in einer inerten Atmosphäre, z.B. in Stickstoffgas, durchführt, um eine Oxydation durch die Luft zu verhindern. Das stickstoffhaltige heterocyclische Thiol oder ein Salz davon wird vorzugsweise in einer Menge von ungefähr 1 bis 5 Mol pro Mol einer Verbindung der Formel III oder eines Salzes davon verwendet.

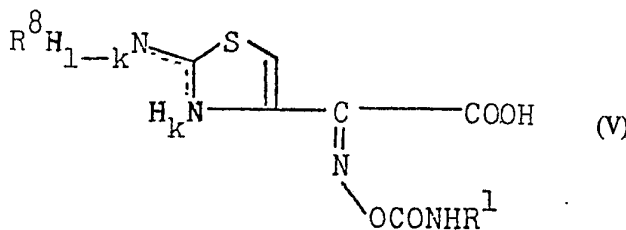
Die stickstoffhaltigen heterocyclischen Thiole können nach an sich bekannten Methoden oder analogen Methoden erhalten werden. Bekannte Methoden finden sich beispielsweise in Heterocyclic Chemistry (A.R. Katritzky und J.M. Lagowsky, John Wiley und Sons, 1960), Chapter 5; Heterocyclic Compounds, Bd. 8 (R.C. Enterfield (ed.), John Wiley und Sons, 1967) Chapter I; Advances in Heterocyclic Chemistry, Bd. 9 (A.R. Katritzky und A.J. Boulton (ed.), Academic Press, 1968), S. 165 bis 209; und Dai Yuki Kagaku (Munio Kotake (ed.), Asakura Shoten), Bd. 15. Ferner können die funktionelle Gruppe oder die funktionellen Gruppen ausser dem Thiol im heterocyclischen Thiol, welches in an sich bekannter Weise oder gemäss einer der obigen Methoden erzeugt worden ist, durch an sich bekannte Massnahmen in gewünschte Gruppen übergeführt werden.

Die im oben erwähnten Verfahren als eine eventuelle Arbeitsstufe eingeschlossene Veresterungsreaktion kann in der gleichen Weise, wie dies oben beschrieben worden ist, durchgeführt werden.

Die erfindungsgemässen Cephalosporinderivate lassen sich auch so herstellen, dass man eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel:



worin  $\text{R}^2$  und  $\text{Y}^1$  die obigen Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit einer Carbonsäure der folgenden allgemeinen Formel:



worin  $\text{R}^8$  das Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeutet und  $k$  und  $\text{R}^1$  die obigen Bedeutungen haben, oder einem reaktionsfähigen Derivat davon umgesetzt und gewünschtenfalls das Reaktionsprodukt verestert.

Die Schutzgruppe  $\text{R}^8$  kann eine der bekannten zum Schützen von Amino- oder Iminogruppen geeigneten Gruppen sein. Beispiele hierfür sind Trytyl, Formyl, Alkylcarbonyl, dessen Alkylrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. Acetyl, Propionyl usw., Alkoxy-carbonyl, dessen Alkoxyreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, wie tert.-Butoxycarbonyl usw., substituiertes Alkylcarbonyl, dessen Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z.B. Chloracetyl usw., Alkoxyalkylcarbonyl, dessen Alkoxy- und Alkylreste jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, wie z.B. Methoxyacetyl, Methoxypropionyl usw., substituiertes Alkoxy-carbonyl, dessen Alkoxyreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, wie z.B. Trichloräthoxycarbonyl usw., Aralkyloxy-carbonyl, dessen Aralkylreste 7 bis 10 Kohlenstoffatome aufweisen, wie z.B.

Benzyloxycarbonyl usw., substituiertes Aralkyloxycarbonyl, dessen Aralkylreste 7 bis 10 Kohlenstoffatome aufweisen, wie z.B. p-Nitrobenzyloxycarbonyl usw. Man kann auch zur Erzielung des gleichen Zweckes eine Salzbildung vornehmen.

Die Verbindungen der Formel V werden bei der vorliegenden Umsetzung entweder in der Form einer freien Carbonsäure oder in Form eines Salzes oder in Form eines reaktionsfähigen Derivates davon verwendet. Als Salze kann man Alkalimetallsalze, z.B. Natrium-, Kalium-, Calcium oder andere Salze, oder organische Aminalsalze, wie Trimethylamin-, Pyridin- und andere Salze, verwenden. Beispiele von reaktionsfähigen Derivaten sind die entsprechenden Säurehalogenide, wie z.B. Säurechloride, Säurebromide usw., Säureanhydride, Mischsäureanhydride, z.B. Säureanhydride mit aliphatischen Carbonsäuren mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Mischsäureanhydride mit Kohlensäuremonoestern, z.B. Monomethylcarbonat, Monoisobutylcarbonat usw., reaktionsfähige Ester, wie z.B. die entsprechenden p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, N-Hydroxysuccinimidester usw.

Die eine Verbindung der Formel V oder ein Salz davon benötigende Umsetzung erfolgt in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels. Als Beispiele von Dehydratisierungsmitteln seien N,N'-disubstituierte Carbodiimide, z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid etc., Azolide, z.B. N,N'-Carbonylimidazol etc., N,N'-Thionylidiimidazol, 2-Chlorpyridiniummethyljodid, Phosphoroxychlorid etc., genannt.

Die Reaktion erfolgt normalerweise in einem geeigneten Lösungsmittel. Als Lösungsmittel kann man organische oder anorganische Lösungsmittel, einschliesslich halogener Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Methylenchlorid usw., Äther, wie Tetrahydrofuran, Dioxan usw., Dimethylformamid, Aceton, Wasser usw. sowie Mischungen solcher Lösungsmittel verwenden.

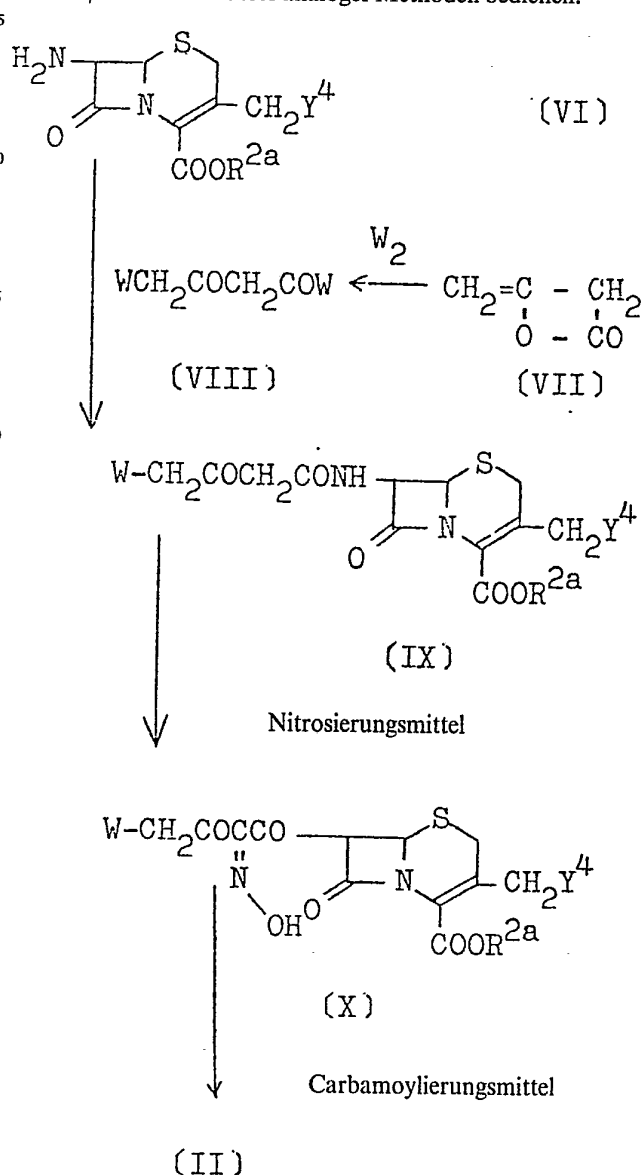
Die Menge an Verbindung der Formel V, eines Salzes davon oder eines reaktionsfähigen Derivates davon lässt sich nicht generell festhalten. Normalerweise wird man aber Mengen von 1 bis 5 Mol und vorzugsweise von 1 bis 2 Mol pro Mol einer Verbindung der Formel IV anwenden. Die Reaktionstemperatur liegt normalerweise im Bereiche zwischen ca. -50 °C und +40 °C. Die Reaktionsdauer kann normalerweise ungefähr 1 bis 10 Stunden betragen. Verwendet man die Verbindungen der Formel V in Form von Säurehalogeniden, so erfolgt die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten säurebindenden Mittels, wie z.B. Natriumhydroxyd, Natriumhydrogencarbonat usw. Die Veresterungsreaktion, welche eine eventuelle Stufe bei dieser Methode darstellt, kann in der gleichen Weise durchgeführt werden wie die oben bereits beschriebene Veresterungsreaktion. Nach beendeter Umsetzung kann man die Schutzgruppe gewünschtenfalls entfernen. Die Entfernung der Schutzgruppe kann nach bekannten Methoden geschehen (vergleiche japanische Offenlegungsschrift Nr. 52 083/1975; Pure and Applied Chemistry 7, 335 (1963)). So kann man beispielsweise t-Butoxycarbonyl mit verdünnter Salzsäure und Monochloracetyl mittels Thioharnstoff entfernen.

Wird das erfindungsgemässe Cephalosporinderivat in Form einer freien Verbindung erhalten, so kann man sie in sich bekannter Weise in ein Salz überführen. Wird die Verbindung aber in Form eines Salzes erhalten, so kann man dieses Salz gemäss bekannten Methoden in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführen.

Die erfindungsgemässen Cephalosporinderivate lassen sich aus dem Reaktionsgemisch nach bekannten Methoden, beispielsweise durch Phasentransfer, Einengen, Chromatographie, Auskristallisierenlassen, Umkristallisieren usw., isolieren oder reinigen.

Die Verbindungen der Formel II oder Salze davon können nach bekannten Methoden erhalten werden. Hierfür

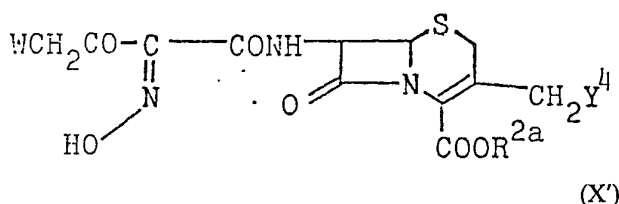
kann man sich auch der Methode gemäss japanischer Offenlegungsschrift Nr. 95 293/1975, Nr. 11 093/1975 und Nr. 56 487/1976 und japanischer Patentanmeldung Nr. 108 101/1976 oder anderer analoger Methoden bedienen.



In den obigen Formeln haben W und R<sup>2a</sup> die gleichen Bedeutungen wie oben, während Y<sup>4</sup> das Wasserstoffatom, die Hydroxylgruppe, die Carbamoyloxygruppe, eine Acyloxygruppe, eine quaternäre Ammoniumgruppe oder eine stickstoffhaltige heterocyclische Thiogruppe bedeutet.

Zuerst reagiert das Halogenatom W<sub>2</sub>, vorzugsweise das Chlor- oder Bromatom, mit einem Diketen gemäss Formel VII. Die Mengenverhältnisse an Halogen und Diketen können äquimolare Mengen sein. Die so erhaltene Verbindung der Formel VIII wird hierauf mit einer Verbindung der Formel VI oder einem Salz davon umgesetzt. Die Verbindungen der Formel VI bzw. deren Salze können nach einer bekannten Methode oder nach einer analogen Methode (japanische Offenlegungsschrift Nr. 11 782/1976, deutsche Offenlegungsschrift (OLS) Nr. P 2 607 064 und Nr. 2 619 243) erhalten werden. Somit wird eine 7-Acylamino-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure oder 7-Acylamino-3-hydroxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure oder ein Salz davon so umgesetzt, dass der in 3-Stellung vorhandene Substituent in einen Rest -CH<sub>2</sub>Y<sup>4</sup>, worin Y<sup>4</sup> die obige Bedeutung hat, übergeführt wird, worauf die in 7-Stellung vorhandene Acylgruppe besei-

tigt wird. Man kann auch eine 7-Amino-3-acyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure, welche in der 3-Stellung eine reaktionsfähige Acylgruppe gemäss der weiter oben gegebenen Definition für T aufweist, oder ein Salz davon mit einem tertiären Amin (entsprechend der quaternären Ammoniumgruppe) oder einem stickstoffhaltigen heterocyclischen Thiol umsetzen. Die erhaltene Verbindung der Formel IX oder ein Salz davon, welches das Salz einer Säure oder einer Base sein kann, welche im Zusammenhang mit der Verbindung I weiter oben beschrieben worden ist, wird mit einem Nitrosierungsmittel umgesetzt. Als Beispiele von Nitrosierungsmitteln kommen salpetrige Säure, Ester der salpetrigen Säure, wie z.B. Methylnitrit, Äthylnitrit, Amylnitrit usw., Nitrosylchlorid usw. in Frage. Unter diesen Mitteln wird Salpetrigsäure im Reaktionssystem erzeugt, da ein Alkalimetallnitrit mit einer Säure, z.B. Salzsäure, Phosphorsäure oder Essigsäure reagiert. Die so erzeugte Salpetrigsäure wird als Nitrosierungsmittel verwendet. Die Nitrosierungsreaktion erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel. Als Lösungsmittel kann man ein beliebiges Lösungsmittel verwenden, welches an der Reaktion nicht teilnimmt. Beispiele hierfür sind Dioxan, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Essigsäure und geeignete Mischungen solcher Lösungsmittel. Diese Umsetzung kann durch gleichzeitige Anwesenheit einer Säure beschleunigt werden. Als Säure hierfür kommt Salzsäure oder Essigsäure mit Vorteil in Frage. Normalerweise erfolgt diese Nitrosierungsreaktion vorzugsweise bei Zimmertemperatur (25 bis 35 °C) oder unter Kühlen. Durch diese Nitrosierungsreaktion wird die Hydroximverbindung der Formel X, syn zur Acylamidgruppe, in wirksamer Weise erhalten. Es gibt Fälle, in welchen neben dieser Verbindung der Formel X noch ein sterisches Isomer mit einer anti-Konfiguration der folgenden allgemeinen Formel in kleinen Mengen als Nebenprodukt gebildet wird:



worin die Symbole die gleichen Bedeutungen wie oben haben.

In manchen Fällen indessen beträgt die Ausbeute an letzterem Isomer nicht mehr als 10%, bezogen auf das syn-Isomer. Dies stellt ein besonders vorteilhaftes Merkmal des erfindungsgemässen Verfahrens für die Herstellung von Verbindungen der Formel I, welche die gleiche syn-Orientierung wie die Verbindung der Formel X aufweisen, dar. Die so erhaltenen Verbindungen der Formel X lassen sich nach üblichen Methoden, z.B. durch Lösungsmittelextraktion, durch Verändern des pH-Wertes, durch Phasentransfer, durch Auskristallisierenlassen, durch Chromatographie usw. isolieren und reinigen. Die so erhaltenen Verbindungen der Formel X oder ein Salz davon werden hierauf mit einem Carbamoylierungsmittel umgesetzt, wodurch eine Verbindung der Formel II oder ein Salz davon gebildet wird. Das Salz einer Verbindung der Formel X und jenes einer Verbindung der Formel II können jeweils das gleiche Salz sein wie das Salz mit einer der Säuren und Basen, welche im Zusammenhang mit den Verbindungen der Formel I beschrieben worden sind.

Das Carbamoylierungsmittel kann ein bekanntes Mittel sein. Beispiele hierfür sind Isocyanatverbindungen der folgenden Formel:



worin  $R^1$  die obige Bedeutung hat. Als Beispiele hierfür kommen geradkettige Alkylisocyanate mit 1 bis 6 Kohlenstoffato-

men, z.B. Methylisocyanat, Äthylisocyanat, Propylisocyanat, Butylisocyanat, Pentylisocyanat, Hexylisocyanat usw.; verzweigte Alkylisocyanate mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Isopropylisocyanat, Isobutylisocyanat, sek.-Butylisocyanat, tert.-Butylisocyanat, Isopentylisocyanat, Neopentylisocyanat, tert.-Pentylisocyanat usw.; cyclische Alkylisocyanate mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Cyclopentylisocyanat, Cyclohexylisocyanat usw.; und Aalkylisocyanate mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Phenylmethylisocyanat, Phenyläthylisocyanat, Phenylpropylisocyanat usw.

Diese Umsetzung erfolgt in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels und in Gegenwart oder Abwesenheit eines Katalysators normalerweise bei einer Temperatur im Bereiche zwischen  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Ein für die Zwecke dieses Verfahrens geeignetes Lösungsmittel ist ein beliebiges organisches Lösungsmittel, welches an der Reaktion nicht teilnimmt. Beispiele solcher Lösungsmittel sind Ketone, wie Diäthylketon, Methyläthylketon, Aceton usw., Nitrile, z.B. Propionitril, Acetonitril usw., Äther, z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan usw., Amide, z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid usw., Ester, z.B. Äthylacetat, Propylacetat usw., halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Methylchlorid, Chloroform usw., Hexamethylphosphortriamid und andere inerte organische Lösungsmittel.

Bei der Durchführung dieser Erfindung kann man ein solches Isocyanat in einer äquivalenten Menge Ausgangsmaterial zu Lösungsmittelmenge verwenden. Vorzugsweise wird man allerdings 1,1 bis 10 Mol Isocyanat pro Mol Ausgangsmaterial verwenden.

Bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens kann man die Reaktionsdauer durch Zugabe eines Katalysators kürzen. Als Beispiele von Katalysatoren kann man tertiäre Amine, wie z.B. N-Methylmorpholin, N-Äthylmorpholin, N(3-Dimethylaminopropyl)-morpholin, Triäthylamin, N-Methylpiperidin, N,N,N',N'-Tetramethyl-1,3-propandiamin, N,N,N',N',N''-Pentamethyldiäthylendiamin, Bis(2-diäthylaminoäthyl)-adipat, Bis(2-dimethylaminoäthyl)-adipat, N,N-Dimethylcyclohexylamin, N,N-Diäthylcyclohexylamin, N-Methyl-N-octylcyclohexylamin, N-Methyl-N-dodecylcyclohexylamin, N-Methyl-N-(2-äthylhexyl)-cyclohexylamin, N-Methyldicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]-octan, Chinin, Pyridin, N,N,N',N'-Tetramethyl-1,3-butandiamin etc., anorganische Zinnverbindungen, wie z.B. Stannichlorid, Stannochlorid usw., oder organische Metallverbindungen, insbesondere organische Zinnverbindungen, wie z.B. Tetrabutylzinn, Tetraphenylzinn, Tributylzinnacetat, Dimethylzinnchlorid, Dibutylzinnacetat, Dibutylzinnchlorid, Dibutylzinnlaurat, Dibutylzinnlaurylmercaptid, Bis(2-äthylhexyl)-zinnoxid, Dibutylzinn-sulfid, Dibutylzinn-dioctanoat, Ferriacetylacetonat etc., einsetzen.

Die Reaktionstemperatur für dieses Reaktionsverfahren kann je nach Lösungsmittel, je nach der Menge der Isocyanatverbindung, der Art und der Menge des Katalysators, der Art der Ausgangsverbindung usw. weitgehend schwanken.

Im allgemeinen wird die Umsetzung bei einer Temperatur zwischen  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise in einem Bereiche von 10 bis 50 °C, durchgeführt.

Die oben erwähnten Isocyanatverbindungen können bekannte Verbindungen oder solche sein, welche durch bekannte Synthesen (z.B. Organic Functional Group Preparations I, 305 (1971), S.R. Sandler, W.Karo et al, Academic Press.) erhalten werden können.

Bei der obigen Herstellungsmethode reagiert die funktionelle Gruppe in jenen Fällen, in denen  $Y^4$  in einer Verbindung der Formel X eine der nachstehend erwähnten funktionellen Gruppen ist, mit der Isocyanatverbindung unter Bildung einer Verbindung der Formel II, welche eine Gruppe  $Y^1$  aufweist, welche verschieden ist vom Symbol  $Y^4$ .



(Fortsetzung)

| $R^1$            | $Y^1$  |
|------------------|--|
| -CH <sub>3</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{SCH}_3  \end{array}  $                       |
| -CH <sub>3</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}  \end{array}  $               |
| -CH <sub>3</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{COONa}  \end{array}  $                       |
| -CH <sub>3</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}  \end{array}  $            |
| -CH <sub>3</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}  \end{array}  $    |
| -CH <sub>3</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CONH}_2  \end{array}  $                      |
| -CH <sub>3</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $          |
| -CH <sub>3</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2  \end{array}  $             |
| -CH <sub>3</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3  \end{array}  $           |
| -CH <sub>3</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $ |

| R <sup>1</sup>   | Y <sup>1</sup>  |
|------------------|---|
| -CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3 \end{array}$  |
| -CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ (\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ |
| -CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2 \end{array}$  |
| -CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$        |
| -CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{H} \end{array}$                               |
| -CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{S} \end{array}$   |
| -CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{S} - \text{CH}_3 \end{array}$   |
| -CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{S} - \text{CF}_3 \end{array}$   |
| -CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{S} - \text{CH}_2\text{OCH}_3 \end{array}$                                 |
| -CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{S} - \text{CH}_2\text{SCH}_3 \end{array}$                                 |
| -CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{S} - \text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array}$                       |
| -CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{S} - \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$                      |

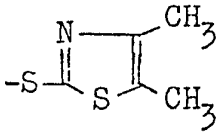
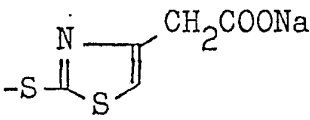
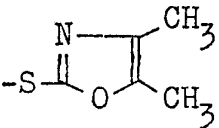
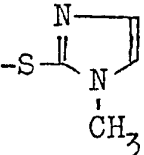
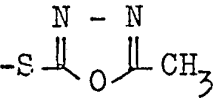
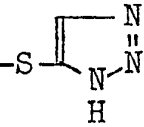
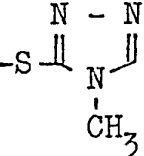
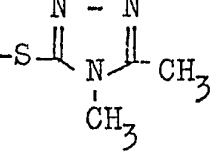
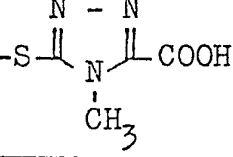
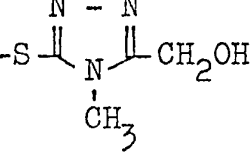
(Fortsetzung)

| $R^1$          | $Y^1$   |
|----------------|---|
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{S}-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$    |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{S}-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{H}_2\text{CONH}_2$                         |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{S}-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{H}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$             |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{S}-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{H}_2\text{COONa}$                          |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{S}-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{H}_2\text{COOCH}_3$                        |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{S}-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{NH}_2$                                     |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{S}-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{NHCOOCH}_3$                                |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{S}-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$               |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{S}-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{S}-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{H}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$             |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{S}-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$    |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{S}-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{H}_2\text{COCH}_3$                         |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{S}-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$                |

(Fortsetzung)

| $R^1$          | $Y^1$   |
|----------------|---|
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{SCH}_2\text{CONH}_2$                      |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{SCH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$          |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{SCH}_2\text{COONa}$                       |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$    |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{SCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$            |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$  |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{CH}_2\text{OH}$                           |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{NHCH}_3$                                  |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{CH}_3$                                    |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{CH}_3$                                    |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{S} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \end{array} \text{CH}_3$                                    |

(Fortsetzung)

| $R^1$            | $Y^1$  |
|------------------|--|
| -CH <sub>3</sub> |    |
| -CH <sub>3</sub> |    |
| -CH <sub>3</sub> |    |
| -CH <sub>3</sub> |    |
| -CH <sub>3</sub> |   |
| -CH <sub>3</sub> |  |
| -CH <sub>3</sub> |  |
| -CH <sub>3</sub> |  |
| -CH <sub>3</sub> |  |
| -CH <sub>3</sub> |  |

(Fortsetzung)

| $R^1$                   | $Y^1$  |
|-------------------------|--|
| $-\text{CH}_3$          | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{C} - \text{CH}_2\text{OCOCH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ |
| $-\text{CH}_3$          | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{C} - \text{NH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$               |
| $-\text{CH}_3$          | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{C} - \text{CONH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$             |
| $-\text{C}_2\text{H}_5$ | $-\text{OCOCH}_3$  |
| $-\text{C}_2\text{H}_5$ | $-\text{OCONH}_2$  |
| $-\text{C}_2\text{H}_5$ | $-\text{H}$  |
| $-\text{C}_2\text{H}_5$ | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$                             |
| $-\text{C}_2\text{H}_5$ | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$                    |
| $-\text{C}_2\text{H}_5$ | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{OCH}_3 \end{array}$                 |
| $-\text{C}_2\text{H}_5$ | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{SCH}_3 \end{array}$                 |

(Fortsetzung)

| $R^1$     | $Y^1$   |
|-----------|---|
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - N \\    \\  CH_2CH_2OH  \end{array}  $        |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - N \\    \\  CH_2COONa  \end{array}  $         |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - N \\    \\  CH_2CH_2COONa  \end{array}  $     |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - N \\    \\  CH_2CH_2SO_3Na  \end{array}  $    |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - N \\    \\  CH_2CONH_2  \end{array}  $        |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - N \\    \\  CH_2CON(CH_3)_2  \end{array}  $   |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - N \\    \\  CH_2CH_2NH_2  \end{array}  $      |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - N \\    \\  CH_2CH_2NHCH_3  \end{array}  $    |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - N \\    \\  CH_2CH_2N(CH_3)_2  \end{array}  $ |

(Fortsetzung)

| $R^1$     | $Y^1$   |
|-----------|---|
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - N - N \\  \quad \quad   \\  \quad \quad CH_2CH_2NHCOCH_3  \end{array}  $                              |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - N - N \\  \quad \quad   \\  \quad \quad (CH_2)_3N(CH_3)_2  \end{array}  $                             |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - N - N \\  \quad \quad   \\  \quad \quad CH_2CH=CH_2  \end{array}  $                                   |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - N - N \\  \quad \quad   \\  \quad \quad CH_2SO_3Na  \end{array}  $                                    |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - N - N \\  \quad \quad   \\  \quad \quad H  \end{array}  $   |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - S - C \\  \quad \quad \quad \quad \parallel \\  \quad \quad \quad \quad S  \end{array}  $             |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - S - C - CH_3 \\  \quad \quad \quad \quad \parallel \\  \quad \quad \quad \quad S  \end{array}  $      |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - S - C - CF_3 \\  \quad \quad \quad \quad \parallel \\  \quad \quad \quad \quad S  \end{array}  $      |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - S - C - CH_2OCH_3 \\  \quad \quad \quad \quad \parallel \\  \quad \quad \quad \quad S  \end{array}  $ |
| $-C_2H_5$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - S - C - CH_2SCH_3 \\  \quad \quad \quad \quad \parallel \\  \quad \quad \quad \quad S  \end{array}  $ |

(Fortsetzung)

| $F^1$     | $Y^1$   |
|-----------|---|
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2SO_2CH_3$       |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2N(CH_3)_2$      |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2CH_2N(CH_3)_2$  |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2CONH_2$         |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2CON(CH_3)_2$    |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} NHCH_2CH_2SO_3Na$   |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2COCH_3$         |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CH_2OH$        |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CH_2N(CH_3)_2$ |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CONH_2$        |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CON(CH_3)_2$   |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2COONa$         |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CH_2SO_3Na$    |

(Fortsetzung)

| $R^1$     | $Y^1$  |
|-----------|--|
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{SCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$           |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{CH}_2\text{OH}$                          |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{NHCH}_3$                                 |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{CH}_3$                                   |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{CH}_3$                                   |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{CH}_3$                                   |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{CH}_3$                                   |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{CH}_2\text{COONa}$                       |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{CH}_3$                                   |
| $-C_2H_5$ | $-S \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{CH}_3$                                   |

(Fortsetzung)

| $R^1$       | $Y^1$  |
|-------------|--|
| $-C_2H_5$   | $  \begin{array}{c}  N - N \\     \quad    \\  -S - C - O - C - CH_3  \end{array}  $                               |
| $-C_2H_5$   | $  \begin{array}{c}  N \\     \\  -S - C - N - N \\    \quad   \\  H \quad H  \end{array}  $                       |
| $-C_2H_5$   | $  \begin{array}{c}  N - N \\     \quad    \\  -S - C - N - C \\    \quad   \\  CH_3  \end{array}  $               |
| $-C_2H_5$   | $  \begin{array}{c}  N - N \\     \quad    \\  -S - C - N - C - CH_3 \\    \quad   \\  CH_3  \end{array}  $        |
| $-C_2H_5$   | $  \begin{array}{c}  N - N \\     \quad    \\  -S - C - N - C - COOH \\    \quad   \\  CH_3  \end{array}  $        |
| $-C_2H_5$   | $  \begin{array}{c}  N - N \\     \quad    \\  -S - C - N - C - CH_2OH \\    \quad   \\  CH_3  \end{array}  $      |
| $-C_2H_5$   | $  \begin{array}{c}  N - N \\     \quad    \\  -S - C - N - C - CH_2OCOCH_3 \\    \quad   \\  CH_3  \end{array}  $ |
| $-C_2H_5$   | $  \begin{array}{c}  N - N \\     \quad    \\  -S - C - N - C - NH_2 \\    \quad   \\  CH_3  \end{array}  $        |
| $-C_2H_5$   | $  \begin{array}{c}  N - N \\     \quad    \\  -S - C - N - C - CONH_2 \\    \quad   \\  CH_3  \end{array}  $      |
| $-n-C_3H_7$ | $-OCOCH_3$   |

(Fortsetzung)

| $R^1$       | $Y^1$  |
|-------------|--|
| $-n-C_3H_7$ | $-OCONH_2$   |
| $-n-C_3H_7$ | $-H$   |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - N - N \\  \quad \quad   \\  \quad \quad CH_3  \end{array}  $           |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - N - N \\  \quad \quad   \\  \quad \quad C_2H_5  \end{array}  $         |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - N - N \\  \quad \quad   \\  \quad \quad CH_2OCH_3  \end{array}  $      |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - N - N \\  \quad \quad   \\  \quad \quad CH_2SCH_3  \end{array}  $      |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - N - N \\  \quad \quad   \\  \quad \quad CH_2CH_2OH  \end{array}  $     |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - N - N \\  \quad \quad   \\  \quad \quad CH_2COONa  \end{array}  $      |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - N - N \\  \quad \quad   \\  \quad \quad CH_2CH_2COONa  \end{array}  $  |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - C - N - N \\  \quad \quad   \\  \quad \quad CH_2CH_2SO_3Na  \end{array}  $ |

(Fortsetzung)

| $\bar{R}^1$ | $\bar{i}^1$   |
|-------------|---|
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S}-\text{C}-\text{N}-\text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CONH}_2  \end{array}  $                      |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S}-\text{C}-\text{N}-\text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $          |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S}-\text{C}-\text{N}-\text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2  \end{array}  $             |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S}-\text{C}-\text{N}-\text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3  \end{array}  $           |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S}-\text{C}-\text{N}-\text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $ |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S}-\text{C}-\text{N}-\text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3  \end{array}  $         |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S}-\text{C}-\text{N}-\text{N} \\    \\  (\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $        |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S}-\text{C}-\text{N}-\text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2  \end{array}  $              |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S}-\text{C}-\text{N}-\text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}  \end{array}  $               |

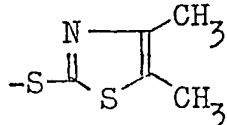
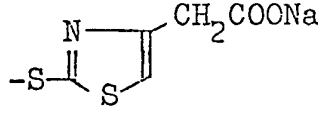
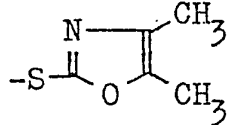
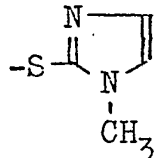
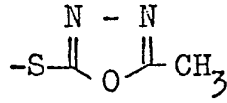
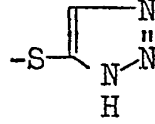
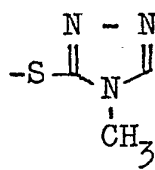
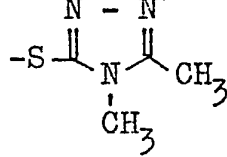
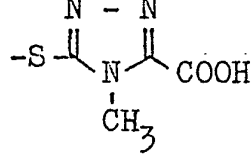
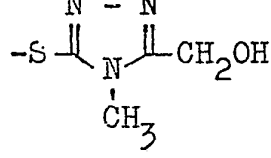
(Fortsetzung)

| $R^1$       | $Y^1$   |
|-------------|---|
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S \quad N \\  \quad \quad   \\  \quad \quad H  \end{array}  $ |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S \quad S  \end{array}  $                                     |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S \quad S - CH_3  \end{array}  $                              |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S \quad S - CF_3  \end{array}  $                              |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S \quad S - CH_2OCH_3  \end{array}  $                         |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S \quad S - CH_2SCH_3  \end{array}  $                         |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S \quad S - CH_2SO_2CH_3  \end{array}  $                      |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S \quad S - CH_2N(CH_3)_2  \end{array}  $                     |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S \quad S - CH_2CH_2N(CH_3)_2  \end{array}  $                 |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S \quad S - CH_2CONH_2  \end{array}  $                        |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S \quad S - CH_2CON(CH_3)_2  \end{array}  $                   |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S \quad S - NHCH_2CH_2SO_3Na  \end{array}  $                  |
| $-n-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S \quad S - CH_2COCH_3  \end{array}  $                        |

(Fortsetzung)

| $R^1$       | $v^1$ |
|-------------|-------|
| $-n-C_3H_7$ |       |
| $-n-C_3H_7$ |       |
| $-n-C_3H_7$ |       |
| $-n-C_3H_7$ |       |
| $-n-C_3H_7$ |       |
| $-n-C_3H_7$ |       |
| $-n-C_3H_7$ |       |
| $-n-C_3H_7$ |       |
| $-n-C_3H_7$ |       |
| $-n-C_3H_7$ |       |
| $-n-C_3H_7$ |       |
| $-n-C_3H_7$ |       |
| $-n-C_3H_7$ |       |

(Fortsetzung)

| $R^1$                            | $Y^1$  |
|----------------------------------|--|
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |    |
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |    |
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |    |
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |    |
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |   |
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  |
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  |
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  |
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  |
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  |

(Fortsetzung)

| $R^1$                            | $Y^1$  |
|----------------------------------|--|
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} - \text{CH}_2\text{OCOCH}_3 \\  \quad \quad   \\  \quad \quad \text{CH}_3  \end{array}  $ |
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} - \text{NH}_2 \\  \quad \quad   \\  \quad \quad \text{CH}_3  \end{array}  $               |
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} - \text{CONH}_2 \\  \quad \quad   \\  \quad \quad \text{CH}_3  \end{array}  $             |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | -OCOCH <sub>3</sub>  |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | -OCONH <sub>2</sub>  |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | -H   |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\  \quad \quad   \\  \quad \quad \text{CH}_3  \end{array}  $                             |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\  \quad \quad   \\  \quad \quad \text{C}_2\text{H}_5  \end{array}  $                    |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\  \quad \quad   \\  \quad \quad \text{CH}_2\text{OCH}_3  \end{array}  $                 |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\  \quad \quad   \\  \quad \quad \text{CH}_2\text{SCH}_3  \end{array}  $                 |

(Fortsetzung)

| $R^1$       | $Y^1$  |
|-------------|--|
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}  \end{array}  $               |
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{COONa}  \end{array}  $                       |
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}  \end{array}  $            |
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}  \end{array}  $    |
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CONH}_2  \end{array}  $                      |
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $          |
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2  \end{array}  $             |
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3  \end{array}  $           |
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $ |

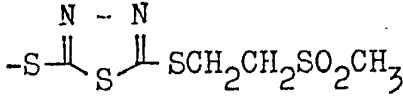
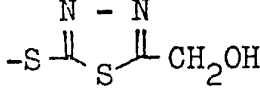
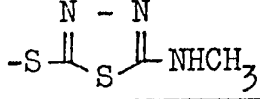
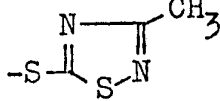
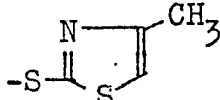
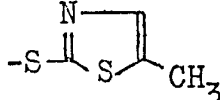
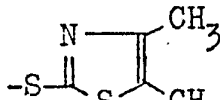
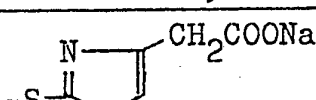
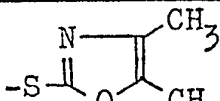
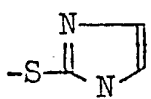
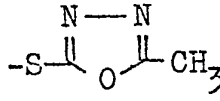
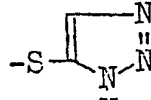
(Fortsetzung)

| $R^1$                            | $Y^1$   |
|----------------------------------|---|
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3  \end{array}  $  |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  (\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $ |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2  \end{array}  $       |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}  \end{array}  $        |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{H}  \end{array}  $                               |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{S} - \text{S}  \end{array}  $  |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{S} - \text{S} - \text{CH}_3  \end{array}  $                                    |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{S} - \text{S} - \text{CF}_3  \end{array}  $                                    |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{S} - \text{S} - \text{CH}_2\text{OCH}_3  \end{array}  $                        |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{S} - \text{S} - \text{CH}_2\text{SCH}_3  \end{array}  $                        |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{S} - \text{S} - \text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3  \end{array}  $              |

(Fortsetzung)

| $R^1$       | $Y^1$   |
|-------------|---|
| $-i-C_3H_7$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2N(CH_3)_2$      |
| $-i-C_3H_7$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2CH_2N(CH_3)_2$  |
| $-i-C_3H_7$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2CONH_2$         |
| $-i-C_3H_7$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2CON(CH_3)_2$    |
| $-i-C_3H_7$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} NHCH_2CH_2SO_3Na$   |
| $-i-C_3H_7$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2COCH_3$         |
| $-i-C_3H_7$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CH_2OH$        |
| $-i-C_3H_7$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CH_2N(CH_3)_2$ |
| $-i-C_3H_7$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CONH_2$        |
| $-i-C_3H_7$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CON(CH_3)_2$   |
| $-i-C_3H_7$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2COONa$         |
| $-i-C_3H_7$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CH_2SO_3Na$    |
| $-i-C_3H_7$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2COOC_2H_5$     |

(Fortsetzung)

| $R^1$                            | $Y^1$  |
|----------------------------------|--|
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |    |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |    |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |    |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |    |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |    |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |   |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  |

(Fortsetzung)

| $R^1$       | $Y^1$  |
|-------------|--|
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N \\    \\  CH_3  \end{array}  $               |
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - CH_3 \\    \\  CH_3  \end{array}  $        |
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - COOH \\    \\  CH_3  \end{array}  $        |
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - CH_2OH \\    \\  CH_3  \end{array}  $      |
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - CH_2OCOCH_3 \\    \\  CH_3  \end{array}  $ |
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - NH_2 \\    \\  CH_3  \end{array}  $        |
| $-i-C_3H_7$ | $  \begin{array}{c}  N - N \\  \parallel \quad \parallel \\  -S - N - CONH_2 \\    \\  CH_3  \end{array}  $      |
| $-n-C_4H_9$ | $-OCOCH_3$   |
| $-n-C_4H_9$ | $-OCONH_2$   |
| $-n-C_4H_9$ | $-H$   |

(Fortsetzung)

| $R^1$                            | $Y^1$   |
|----------------------------------|---|
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $                                |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{C}_2\text{H}_5  \end{array}  $                       |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{OCH}_3  \end{array}  $                    |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{SCH}_3  \end{array}  $                    |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}  \end{array}  $            |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{COONa}  \end{array}  $                    |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}  \end{array}  $         |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}  \end{array}  $ |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CONH}_2  \end{array}  $                   |

(Fortsetzung)

| $R^1$                            | $Y^1$  |
|----------------------------------|--|
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $          |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2  \end{array}  $             |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3  \end{array}  $           |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $ |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3  \end{array}  $         |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  (\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $        |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2  \end{array}  $              |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}  \end{array}  $               |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{H}  \end{array}  $                                      |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{S} - \text{S}  \end{array}  $   |

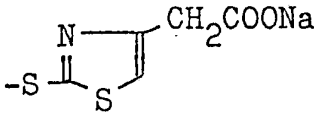
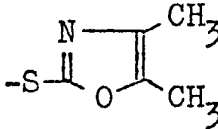
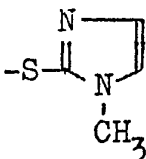
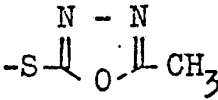
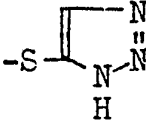
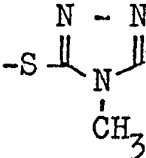
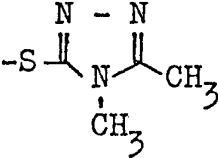
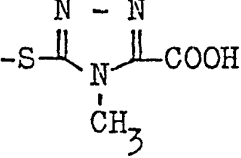
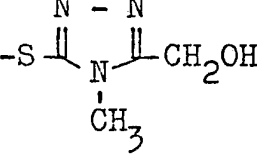
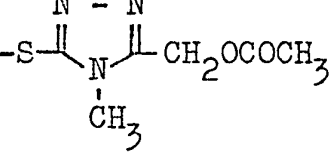
(Fortsetzung)

| F <sup>1</sup>                   | Y <sup>1</sup>   |
|----------------------------------|--|
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} \quad \text{S} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{CH}_3  \end{array}  $                                    |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} \quad \text{S} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{CF}_3  \end{array}  $                                    |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} \quad \text{S} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{CH}_2\text{OCH}_3  \end{array}  $                        |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} \quad \text{S} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{CH}_2\text{SCH}_3  \end{array}  $                        |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} \quad \text{S} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3  \end{array}  $              |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} \quad \text{S} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $             |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} \quad \text{S} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $  |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} \quad \text{S} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{CH}_2\text{CONH}_2  \end{array}  $                       |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} \quad \text{S} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $           |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} \quad \text{S} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}  \end{array}  $   |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} \quad \text{S} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{CH}_2\text{COCH}_3  \end{array}  $                       |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} \quad \text{S} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}  \end{array}  $               |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} \quad \text{S} \\  \parallel \quad \parallel \\  \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $ |









(Fortsetzung)

| $R^1$       | $Y^1$  |
|-------------|--|
| $-n-C_4H_9$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CONH_2$       |
| $-n-C_4H_9$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CON(CH_3)_2$  |
| $-n-C_4H_9$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2COONa$        |
| $-n-C_4H_9$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CH_2SO_3Na$   |
| $-n-C_4H_9$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2COOC_2H_5$    |
| $-n-C_4H_9$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CH_2SO_2CH_3$ |
| $-n-C_4H_9$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2OH$            |
| $-n-C_4H_9$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} NHCH_3$            |
| $-n-C_4H_9$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_3$              |
| $-n-C_4H_9$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_3$              |
| $-n-C_4H_9$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_3$              |
| $-n-C_4H_9$ | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_3$              |

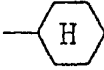
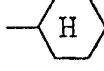
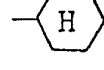
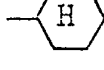
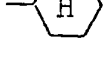
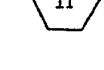
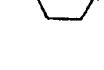


(Fortsetzung)

| $R^1$                            | $Y^1$  |
|----------------------------------|--|
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |    |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |    |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |     |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |    |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |    |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |   |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |  |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |  |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |  |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |  |










(Fortsetzung)

| $R^1$   | $Y^1$  |
|---|--|
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{NH}_2 \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $                  |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{CONH}_2 \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $                |
|    | -OCOCH <sub>3</sub>  |
|    | -OCONH <sub>2</sub>  |
|   | -H   |
|  | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $                     |
|  | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{C}_2\text{H}_5  \end{array}  $            |
|  | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{OCH}_3  \end{array}  $         |
|  | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{SCH}_3  \end{array}  $         |
|  | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}  \end{array}  $ |

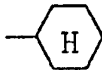
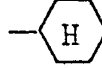
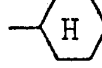
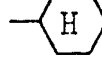
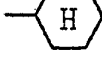
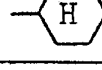
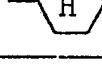
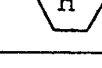
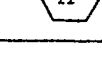
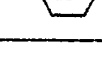
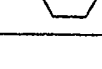
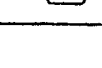
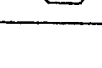
(Fortsetzung)

| $R^1$   | $Y^1$  |
|---|--|
|    | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{COONa} \end{array}$                       |
|    | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa} \end{array}$            |
|    | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \end{array}$    |
|    | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{CONH}_2 \end{array}$                      |
|  | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$          |
|  | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$             |
|  | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3 \end{array}$           |
|  | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ |
|  | $\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3 \end{array}$         |













(Fortsetzung)

| $R^1$   | $Y^1$   |
|---|---|
|    | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  (\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2  \end{array}  $ |
|    | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2  \end{array}  $       |
|    | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{H}  \end{array}  $                               |
|    | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{N} - \text{N} \\    \\  \text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}  \end{array}  $        |
|  | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{S} - \\  \parallel \quad \parallel  \end{array}  $                             |
|  | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{S} - \text{CH}_3  \end{array}  $   |
|  | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{S} - \text{CF}_3  \end{array}  $   |
|  | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{S} - \text{CH}_2\text{OCH}_3  \end{array}  $                                   |
|  | $  \begin{array}{c}  \text{N} - \text{N} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{S} - \text{S} - \text{CH}_2\text{SCH}_3  \end{array}  $                                   |


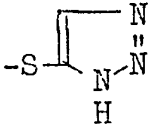

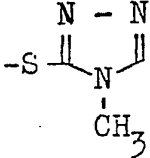

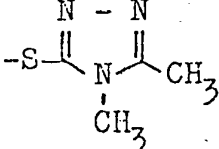

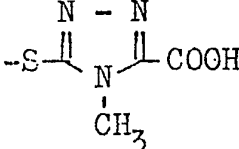

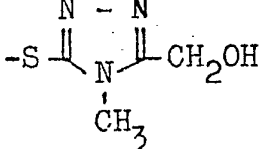

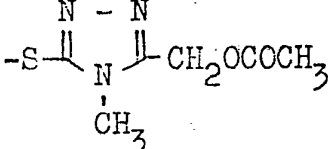

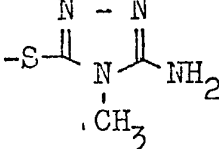

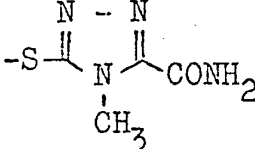
(Fortsetzung)

| $R^1$   | $Y^1$   |
|---|---|
|    | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2SO_2CH_3$       |
|    | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2N(CH_3)_2$      |
|    | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2CH_2N(CH_3)_2$  |
|    | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2CONH_2$         |
|    | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2CON(CH_3)_2$    |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} NHCH_2CH_2SO_3Na$   |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} CH_2COCH_3$         |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CH_2OH$        |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CH_2N(CH_3)_2$ |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CONH_2$        |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CON(CH_3)_2$   |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2COONa$         |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} S \begin{array}{c} \parallel \\ N - N \\ \parallel \end{array} SCH_2CH_2SO_3Na$    |

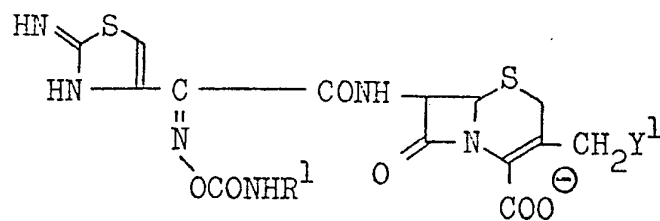
(Fortsetzung)

| $R^1$   | $Y^1$  |
|---|--|
|    | $-S \begin{array}{c} \parallel N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} \leftarrow N \\ \parallel S \end{array} SCH_2COOC_2H_5$                               |
|    | $-S \begin{array}{c} \parallel N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} - N \\ \parallel S \end{array} SCH_2CH_2SO_2CH_3$                                     |
|    | $-S \begin{array}{c} \parallel N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} - N \\ \parallel S \end{array} CH_2OH$  |
|    | $-S \begin{array}{c} \parallel N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} - N \\ \parallel S \end{array} NHCH_3$  |
|    | $-S \begin{array}{c} \parallel N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} - N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} CH_3 \\ \parallel S \end{array}$      |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} - N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} CH_3 \\ \parallel S \end{array}$      |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} - N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} CH_3 \\ \parallel S \end{array}$      |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} - N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} CH_3 \\ \parallel S \end{array}$      |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} - N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} CH_2COONa \\ \parallel S \end{array}$ |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} - N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} CH_3 \\ \parallel S \end{array}$      |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} - N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} CH_3 \\ \parallel S \end{array}$      |
|  | $-S \begin{array}{c} \parallel N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} - N \\ \parallel S \end{array} \begin{array}{c} CH_3 \\ \parallel S \end{array}$      |

(Fortsetzung)

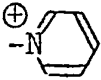
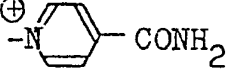
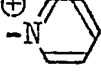
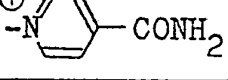
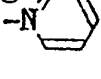
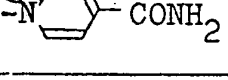
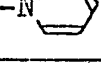
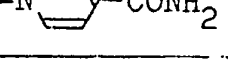
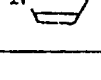
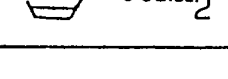

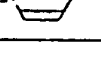

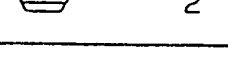
| F. <sup>1</sup>   | Y <sup>1</sup>   |
|---|--|
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|  |   |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Als Beispiele von erfindungsgemässen Verbindungen seien die Verbindungen der folgenden Formel genannt:



und die pharmakologisch zulässigen Salze davon.

(Fortsetzung)

| $R^1$   | $Y^1$  |
|---|--|
| -CH <sub>3</sub>  |    |
| -CH <sub>3</sub>  |    |
| -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  |    |
| -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  |    |
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  |    |
| -n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  |  |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  |  |
| -i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  |  |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  |  |
| -n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  |  |
|  |  |
|  |  |

Die folgenden Beispiele erläutern das erfindungsgemässe Verfahren. In diesen Beispielen wurden die NMR-Spektren mit einem Varian-Spektrophotometer XL-100 (100 MHz), A-60A (60 MHz) bzw. T-60 (60 MHz) mit Tetramethylsilan als Bezugswert gemessen und die  $\delta$ -Werte sind in ppm ausgedrückt.

Die minimale Hemmkonzentration (M.I.C.) einiger der erfindungsgemässen, besonders beachtenswerten Cephalosporinderivate, welche nach den in diesen Beispielen beschriebenen Methoden erzeugt wurden, und die minimalen Hemmkonzentrationen von Cephalothin [Natrium-7-(2-thienylacetamido)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat], Cephaloridin [7-(2-Thienylacetamido)-3-(1-pyridyl)-methyl-3-cephem-4-carbonsäurebetain] und Cefazolin [Natrium-7-(1H-

tetrazol-1-yl)-acetamido-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat], welche unter die klinisch erprobten und im Handel zugänglichen Cephalosporine fallen (gemäss Angaben in New England Journal of Medicine 294, 24, 1976, und Journal of Pharmaceutical Science 64, 1899, 1975), sowohl gegen verschiedene Bakterien als auch bezüglich der therapeutischen Wirkungen einiger der erfindungsgemässen Cephalosporinderivate und Cephaloridin bei infizierten Mäusen finden sich in den folgenden Tabellen.

(a) Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen (Tabellen 1 bis 8):

Vorgehen: Agarverdünnungsmethode

Medium: TSA

Inoculumgrösse:  $10^7$ /ml

15

Tabelle 1

| Testverbindung | Grampositive Bakterien |           |              | Gramnegative Bakterien |         |               |               |               |               |
|----------------|------------------------|-----------|--------------|------------------------|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                | S. aureus              | S. aureus | E. coli      | E. coli                | E. coli | K. pneumoniae | K. pneumoniae | S. marcescens | S. marcescens |
|                | 209P                   | 1840      | NIHJ<br>JC-2 | 0-111                  | T-7     | DT            | CN 3835       | IFO<br>12648  | TN 24         |
| Cephalothin    | 0,20                   | 0,39      | 12,5         | 3,13                   | 100     | 1,56          | 12,5          | > 100         | > 100         |
| Cephaloridin   | 0,05                   | 0,39      | 3,13         | 1,56                   | > 100   | 1,56          | 12,5          | > 100         | > 100         |
| Cefazolin      | 0,39                   | 1,56      | 1,56         | 1,56                   | 50      | 1,56          | 6,25          | > 100         | > 100         |
| Beispiel II-1  | 1,56                   | 3,13      | 0,1          | 0,012                  | 0,39    | 0,05          | 0,1           | 3,13          | 6,25          |
| Beispiel II-7  | 1,56                   | 3,13      | 0,39         | 0,024                  | 1,56    | 0,05          | 0,39          | 6,25          | 6,25          |
| Beispiel II-12 | 1,56                   | 1,56      | 0,39         | 0,024                  | 3,13    | 0,1           | 0,39          | 6,25          | 12,5          |
| Beispiel II-16 | 1,56                   | 3,13      | 0,39         | 0,024                  | 3,13    | 0,1           | 0,78          | 6,25          | 25            |
| Beispiel II-20 | 1,56                   | 1,56      | 0,1          | 0,024                  | 3,13    | 0,05          | 0,39          | 6,25          | 12,5          |
| Beispiel II-24 | 0,78                   | 1,56      | 0,1          | 0,024                  | 1,56    | 0,05          | 0,39          | 6,25          | 12,5          |

Tabelle 2

|                |      |      |      |       |      |       |      |      |      |
|----------------|------|------|------|-------|------|-------|------|------|------|
| Beispiel II-3  | 3,13 | 3,13 | 0,1  | 0,024 | 0,39 | 0,024 | 0,1  | 3,13 | 6,25 |
| Beispiel II-8  | 3,13 | 3,13 | 0,2  | 0,024 | 1,56 | 0,05  | 0,2  | 6,25 | 6,25 |
| Beispiel II-13 | 1,56 | 3,13 | 0,2  | 0,05  | 1,56 | 0,05  | 0,2  | 6,25 | 25   |
| Beispiel II-17 | 1,56 | 3,13 | 0,39 | 0,05  | 3,13 | 0,1   | 0,39 | 6,25 | 25   |
| Beispiel II-21 | 1,56 | 3,13 | 0,39 | 0,05  | 3,13 | 0,1   | 0,39 | 6,25 | 25   |
| Beispiel II-4  | 1,56 | 1,56 | 0,2  | 0,024 | 1,56 | 0,05  | 0,39 | 1,56 | 0,78 |
| Beispiel II-9  | 1,56 | 3,13 | 0,39 | 0,05  | 3,13 | 0,1   | 0,78 | 3,13 | 3,13 |
| Beispiel II-14 | 1,56 | 3,13 | 0,39 | 0,024 | 3,13 | 0,1   | 0,39 | 3,13 | 3,13 |
| Beispiel II-18 | 1,56 | 3,13 | 0,2  | 0,024 | 3,13 | 0,1   | 1,56 | 3,13 | 3,13 |

Tabelle 3

|                |      |      |      |       |      |      |      |       |       |
|----------------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|-------|
| Beispiel II-22 | 0,78 | 3,13 | 0,39 | 0,024 | 6,25 | 0,1  | 0,78 | 6,25  | 5,13  |
| Beispiel II-5  | 3,13 | 3,13 | 0,39 | 0,1   | 3,13 | 0,1  | 0,78 | 3,13  | 0,78  |
| Beispiel II-10 | 0,78 | 1,56 | 0,78 | 0,2   | 3,13 | 0,2  | 0,78 | 3,13  | 1,56  |
| Beispiel IV-2  | 3,13 | 3,13 | 0,78 | 0,2   | 6,25 | 0,39 | 1,56 | 3,13  | 3,13  |
| Beispiel II-6  | 50   | 50   | 3,13 | 0,78  | 6,25 | 0,78 | 1,56 | 50    | 100   |
| Beispiel II-11 | 25   | 25   | 6,25 | 1,56  | 12,5 | 1,56 | 3,13 | 100   | 100   |
| Beispiel II-15 | 12,5 | 12,5 | 6,25 | 3,13  | 25   | 3,13 | 6,25 | > 100 | > 100 |
| Beispiel II-19 | 25   | 25   | 6,25 | 3,13  | 25   | 3,13 | 6,25 | 100   | > 100 |
| Beispiel II-23 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 6,25  | 25   | 3,13 | 6,25 | 100   | > 100 |

Tabelle 4

|                |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Beispiel IV-3  | 1,56 | 3,13 | 0,39 | 0,2  | 3,13 | 0,2  | 0,39 | 6,25 | 6,25 |
| Beispiel IV-4  | 3,13 | 3,13 | 0,2  | 0,2  | 3,13 | 0,2  | 0,39 | 3,13 | 3,13 |
| Beispiel IV-5  | 6,25 | 6,25 | 0,2  | 0,2  | 1,56 | 0,2  | 0,39 | 3,13 | 3,13 |
| Beispiel IV-6  | 1,56 | 3,13 | 0,2  | 0,2  | 3,13 | 0,2  | 0,39 | 3,13 | 3,15 |
| Beispiel IV-7  | 12,5 | 12,5 | 0,78 | 0,2  | 6,25 | 0,2  | 0,39 | 3,13 | 6,25 |
| Beispiel IV-8  | 0,78 | 1,56 | 1,56 | 0,39 | 6,25 | 0,39 | 3,13 | 6,25 | 6,25 |
| Beispiel IV-9  | 3,13 | 3,13 | 0,78 | 0,2  | 3,13 | 0,2  | 0,78 | 6,25 | 6,25 |
| Beispiel IV-10 | 1,56 | 3,13 | 0,39 | 0,2  | 6,25 | D0,2 | 0,78 | 6,25 | 6,25 |

Tabelle 5

| Testverbindung | Gramnegative Bakterien |                     |                      |                      |                    |                     |                    |                   |                     |  |
|----------------|------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-------------------|---------------------|--|
|                | P. vulgaris IFO 3988   | P. vulgaris GN 4413 | P. mirabilis GN 4359 | P. morganii IFO 3168 | P. rettgeri TN 338 | P. rettgeri GN 4733 | E. cloacae TN 1282 | C. freundii GN 99 | C. freundii GN 1706 |  |
| Cephalothin    | 1,56                   | >100                | 3,13                 | >100                 | 1,56               | >100                | >100               | 25                | >100                |  |
| Cephaloridin   | 6,25                   | >100                | 6,25                 | >100                 | 1,56               | >100                | >100               | 50                | >100                |  |
| Cefazolin      | 3,13                   | >100                | 6,25                 | 100                  | 0,2                | 100                 | >100               | 12,5              | >100                |  |
| Beispiel II- 1 | 0,05                   | 12,5                | 0,1                  | 0,39                 | 0,012              | 0,05                | 1,56               | 0,1               | 0,39                |  |
| Beispiel II- 7 | 0,2                    | 6,25                | 0,1                  | 1,56                 | 0,012              | 0,1                 | 12,5               | 0,39              | 0,78                |  |
| Beispiel II-12 | 0,39                   | 12,5                | 0,1                  | 0,78                 | 0,012              | 0,2                 | 6,25               | 0,39              | 0,78                |  |
| Beispiel II-16 | 0,39                   | 25                  | 0,1                  | 0,78                 | 0,012              | 0,2                 | 6,25               | 0,39              | 0,78                |  |
| Beispiel II-20 | 0,2                    | 12,5                | 0,1                  | 0,39                 | 0,012              | 0,05                | 6,25               | 0,39              | 0,39                |  |
| Beispiel II-24 | 0,1                    | 25                  | 0,1                  | 0,39                 | 0,012              | 0,05                | 3,13               | 0,39              | 0,78                |  |

Tabelle 6

|                |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
|----------------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|
| Beispiel II- 3 | 0,05 | 50   | 0,05 | 0,78 | 0,012 | 0,1  | 6,25 | 0,1  | 0,2  |
| Beispiel II- 8 | 0,1  | 100  | 0,1  | 3,13 | 0,012 | 0,05 | 12,5 | 0,1  | 0,39 |
| Beispiel II-13 | 0,39 | 50   | 0,1  | 3,13 | 0,012 | 0,1  | 6,25 | 0,1  | 0,78 |
| Beispiel II-17 | 0,39 | 100  | 0,1  | 1,56 | 0,012 | 0,1  | 6,25 | 0,39 | 0,78 |
| Beispiel II-21 | 0,39 | 50   | 0,2  | 1,56 | 0,012 | 0,39 | 25   | 0,39 | 0,78 |
| Beispiel II- 4 | 0,1  | 12,5 | 0,1  | 0,1  | 0,012 | 0,1  | 1,56 | 0,1  | 0,39 |
| Beispiel II- 9 | 0,2  | 25   | 0,39 | 1,56 | 0,012 | 0,2  | 6,25 | 0,2  | 0,78 |
| Beispiel II-14 | 0,1  | 12,5 | 0,39 | 0,2  | 0,012 | 0,2  | 3,13 | 0,2  | 0,39 |
| Beispiel II-18 | 0,1  | 25   | 0,39 | 0,78 | 0,012 | 0,2  | 3,13 | 0,39 | 0,78 |

Tabelle 7

|                |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
|----------------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|
| Beispiel II-22 | 0,1  | 12,5 | 0,39 | 0,78 | 0,012 | 0,1  | 12,5 | 0,2  | 0,78 |
| Beispiel II- 5 | 0,39 | 12,5 | 0,78 | 0,39 | 0,05  | 0,78 | 1,56 | 0,39 | 1,56 |
| Beispiel II-10 | 0,39 | 12,5 | 0,78 | 0,39 | 0,05  | 0,78 | 3,13 | 0,39 | 0,78 |
| Beispiel IV- 2 | 0,78 | 12,5 | 1,56 | 0,78 | 0,1   | 0,78 | 3,13 | 0,78 | 1,56 |
| Beispiel II- 6 | 1,56 | 12,5 | 0,78 | 12,5 | 0,024 | 0,2  | 50   | 6,25 | 12,5 |
| Beispiel II-11 | 3,13 | 50   | 1,56 | 25   | 0,05  | 0,39 | 25   | 6,25 | 12,5 |
| Beispiel II-15 | 12,5 | 50   | 3,13 | 50   | 0,1   | 0,39 | >100 | 12,5 | 12,5 |
| Beispiel II-19 | 12,5 | 50   | 3,13 | 50   | 0,1   | 0,39 | 100  | 12,5 | 12,5 |
| Beispiel II-23 | 12,5 | 50   | 3,13 | 100  | 0,1   | 0,39 | 100  | 12,5 | 25   |

Tabelle 8

|                |      |      |      |      |     |      |      |      |      |
|----------------|------|------|------|------|-----|------|------|------|------|
| Beispiel IV- 3 | 0,39 | 100  | 0,39 | 0,39 | 0,2 | 0,39 | 1,56 | 0,2  | 0,78 |
| Beispiel IV- 4 | 0,2  | 12,5 | 0,2  | 0,2  | 0,2 | 0,39 | 3,13 | 0,2  | 0,39 |
| Beispiel IV- 5 | 0,39 | 25   | 0,39 | 0,39 | 0,2 | 0,78 | 3,13 | 0,39 | 0,78 |
| Beispiel IV- 6 | 0,2  | 25   | 0,39 | 0,2  | 0,2 | 0,39 | 3,13 | 0,2  | 0,78 |
| Beispiel IV- 7 | 0,2  | 50   | 0,2  | 0,78 | 0,2 | 0,39 | 12,5 | 0,78 | 3,13 |
| Beispiel IV- 8 | 0,39 | 6,25 | 0,78 | 3,13 | 0,2 | 0,78 | 6,25 | 0,78 | 3,13 |
| Beispiel IV- 9 | 0,39 | 25   | 0,39 | 0,78 | 0,2 | 1,56 | 6,25 | 0,78 | 1,56 |
| Beispiel IV-10 | 0,39 | 25   | 0,39 | 0,39 | 0,2 | 0,78 | 3,13 | 0,39 | 0,78 |

*Präparat 1 (für orale Verabreichung bestimmt)*

Der Wirkstoff und Lactose wurden auf Grund der folgenden Formulierung zuvor gemischt und das Gemisch mit einer wässrigen Hydroxypropylcelluloselösung geknetet. Dann wurde das Gemisch getrocknet und bis zur gewünschten Partikelgrösse pulverisiert. Dieses Pulver wurde hierauf mit Magnesiumstearat, welches zuvor mit Stärke verdünnt worden war, vermischt und das ganze Material in Tablettenform übergeführt.

|                          |                 |
|--------------------------|-----------------|
| (Beispiel III-1)         | 65 mg           |
| Lactose                  | 27 mg           |
| Stärke                   | 5 mg            |
| Hydroxypropylcellulose L | 2,7 mg          |
| reines Wasser            | 0,03 mg         |
| Magnesiumstearat         | 0,3 mg          |
|                          | 100 mg/Tablette |

Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbonyloximinoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

<sup>65</sup> *Präparat 2 (bestimmt für die orale Verabreichung)*  
Gemäss der unten gegebenen Formulierung wurde 1 Teil der Stärke mit Magnesiumstearat vermischt. Der Wirkstoff

und der Rest an Stärke wurden hierauf zugegeben. Dann wurde das Gemisch in üblicher Weise in Kapseln abgefüllt.

|  |       |
|--|-------|
| Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer) |       |
| (Beispiel III-2)   | 68 mg |
| Stärke   | 30 mg |
| Magnesiumstearat   | 2 mg  |
| 100 mg/Kapsel  |       |

#### Präparat 3 (bestimmt für die orale Verabreichung)

Man benützte die untenstehende Formulierung, wobei der Wirkstoff, die Stärke und die Lactose zuvor miteinander vermischt und hierauf eine wässrige Hydroxypropylcellulose-Lösung beigemischt wurde. Das Gemisch wurde geknetet, getrocknet und pulverisiert. Das entstandene Pulver wurde durch ein Maschensieb von 0,104 bis 0,495 mm Maschenweite gesiebt, wodurch man ein feines, granuliertes Produkt erhielt.

|  |         |
|--|---------|
| Pivaloyloxymethyl-7-[2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-äthylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer) |         |
| (Beispiel III-3)   | 65 mg   |
| Lactose  | 22 mg   |
| reines Wasser  | 0,03 mg |
| Stärke   | 10 mg   |
| Hydroxypropylcellulose   | 3 mg    |
| 100 mg/Tablette  |         |

#### Präparat 1 (bestimmt für die parenterale Injektion)

In 100 ml sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung wurde 1 mg des Natriumsalzes der 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer) (Beispiel II-3) gelöst, wodurch man eine injizierbare Lösung erzielte.

#### Präparat 2 (bestimmt für die parenterale Injektion)

In 100 ml sterilisierte physiologische Kochsalzlösung wurde 1 mg des Natriumsalzes der 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer) (Beispiel II-4) gelöst, wodurch man eine injizierbare Lösung erhielt.

#### Präparat 3 (bestimmt für die parenterale Injektion)

In 100 ml sterilisierte physiologische Kochsalzlösung wurde 1 mg des Natriumsalzes der 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-butylcarbamoyloximinoacetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer) (Beispiel II-21) gelöst, wobei man eine injizierbare Lösung erhielt.

#### Verabreichungsbeispiel (subkutane Injektion)

Die preliminären therapeutischen Wirkungen gewisser erfindungsgemässer Cephalosporinderivate waren an infizierten Mäusen die folgenden: *Bestimmen der therapeutischen Wirkungen an infizierten Mäusen*  
Testtiere: Männliche Mäuse ICR/SLC.

Jede Verbindung wurde einer Gruppe von 5 Tieren verabreicht. Infektionsweise: Intraperitoneal mit *Escherichia coli* 0-111 infiziert.

Dauer der Beobachtung: 7 Tage.

Verabreichungsmethode:

1 mg einer jeden Testverbindung wurde in 100 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung gelöst und eine Verdünnungsreihe der gleichen Lösung hergestellt. Diese Lösungen wurden Mäusen subkutan unmittelbar nach erfolgter Infektion in einzelnen Dosierungsmengen von jeweils 0,2 mg injiziert.

| Testverbindung | Art der Verabreichung | ED <sub>50</sub> , mg/kg |
|----------------|-----------------------|--------------------------|
| Beispiel II-3  | s.c.                  | 0,016                    |
| Beispiel II-4  | s.c.                  | 0,025                    |
| Beispiel II-21 | s.c.                  | 0,10                     |
| Cephaloridin   | s.c.                  | 2,00                     |

#### Beispiel I-1

Herstellung der 7-(4-Chlor-2-methylcarbamoyloximino-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer)

In 5 ml Acetonitril werden 0,840 g (2 mMol) 7-(4-Chlor-2-hydroximino-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer) und hierauf unter Eiskühlung 2 ml Methylisocyanat zugegeben. Das Eisbad wird nach 10 Minuten entfernt und das Gemisch während 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Einengen bis zur Trockne erhält man die oben angegebene Verbindung in einer Ausbeute von 1,04 g.

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 1780

NMR (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 2,03(s, OAc), 2,74(d, J = 5Hz, NCH<sub>3</sub>), 3,43 & 3,68(ABq, J = 18Hz, 2-H), 4,70 & 5,03(ABq, J = 13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,04(s, ClCH<sub>2</sub>), 5,16(d, J = 5Hz, 6-H), 5,81(dd, J = 5 & 8Hz, 7-H), 7,77(q, J = 5Hz, CONH-CH<sub>3</sub>), 9,56(d, J = 8Hz, CONH).

Elementaranalyse für C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>SCl<sub>1</sub>O<sub>5</sub>H<sub>2</sub>O:

Berechnet: C = 39,55; H = 3,73; N = 11,53.

Gefunden: C = 39,81; H = 4,07; N = 11,29.

#### Beispiel I-2

Herstellung von 7-(4-Chlor-2-cyclohexylcarbamoyloximino-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer)

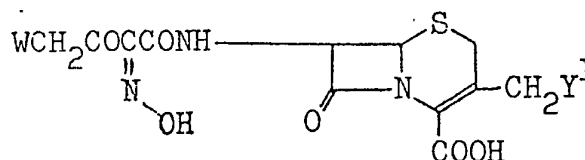
In 8 ml Acetonitril werden 0,840 g (2 mMol) 7-(4-Chlor-2-hydroximino-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer) und 2 ml Cyclohexylisocyanat während 22 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, worauf man das Reaktionsgemisch in der gleichen Weise wie im obigen Beispiel I-1 behandelt. Auf diese Weise erhält man 1,20 g der oben erwähnten Verbindung.

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 1780

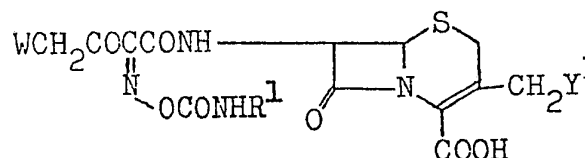
NMR (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1,0 bis 2,1(m, Cyclohexyl-CH<sub>2</sub>), 2,05(s, OAc), 3,41 & 3,65(ABq, J = 18Hz, 2-H), 4,72 & 5,03(ABq, J = 13Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,00(s, ClCH<sub>2</sub>), 5,14(d, J = 5Hz, 6-H), 5,78(dd, J = 5 & 8Hz, 7-H), 7,64(d, J = 8Hz, CONH-Cyclohexyl), 9,52(d, J = 8Hz, CONH).

#### Beispiel I-3 bis Beispiel I-24

In der gleichen Weise wie in den obigen Beispielen I-1 und I-2 werden Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel:



mit einer Isocyanatverbindung der allgemeinen Formel R<sup>1</sup>NCO umgesetzt und die entstandenen Reaktionsprodukte in ähnlicher Weise behandelt, wobei man zu den entsprechenden Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel:

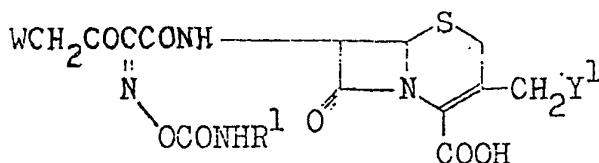


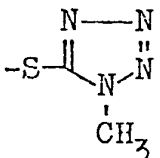
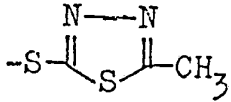
gelangt.

Die physikalischen Daten der so erhaltenen Verbindungen finden sich nachstehend.

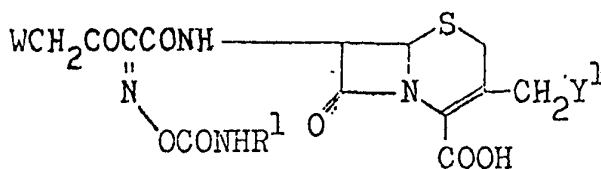
In der folgenden Tabelle bedeutet: «Ex. No.» die Nummer der Beispiele; «DMSO» ist die Abkürzung für «Dimethylsulfoxyd»; « $\delta$ » bezeichnet den « $\delta$ -Wert»; «Me» bedeutet «CH<sub>3</sub>»; «Et» bedeutet «CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>»; «Pr» bedeutet

«CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>»; «iso-Pr» bedeutet «CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>»; «Bu» bedeutet «CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>». (Die gleichen Definitionen gelten für die nachstehenden Hinweise).



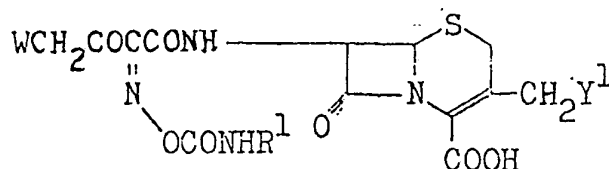
| Bei-<br>spiel | W  | R <sup>1</sup>                   | Y <sup>1</sup>  | Physikalische Werte   |
|---------------|----|----------------------------------|---|---|
| I-3           | Br | CH <sub>3</sub> -                | -OAc  | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1790<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, $\delta$ ): 2,03 (s, OAc), 2,74 (d, J = 5 Hz, NCH <sub>3</sub> ), 3,48 & 3,70 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,70 & 5,04 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 4,88 (s, Br CH <sub>2</sub> ), 5,18 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,84 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,77 (q, J = 5 Hz, CONHMe), 9,57 (d, J = 8 Hz, CONH)  |
| I-4           | Cl | -CH <sub>3</sub>                 | -H  | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1780<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, $\delta$ ): 2,04 (s, 3-CH <sub>3</sub> ), 2,74 (d, J = 5 Hz, NCH <sub>3</sub> ), 3,33 & 3,63 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 5,04 (s, ClCH <sub>2</sub> ), 5,11 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,74 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,76 (q, J = 5 Hz, CONHMe), 9,52 (d, J = 8 Hz, CONH)  |
| I-5           | Cl | -CH <sub>3</sub>                 | -OCONH <sub>2</sub>   | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1770<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, $\delta$ ): 2,74 (d, J = 5 Hz, NCH <sub>3</sub> ), 3,40 & 3,63 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,63 & 4,92 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,03 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,15 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,79 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 6,51 (b-s, OCONH <sub>2</sub> ), 7,74 (q, J = 5 Hz, CONHMe), 9,53 (d, J = 8 Hz, CONH)                               |
| I-6           | Cl | -CH <sub>3</sub>                 |  | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1780<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, $\delta$ ): 2,74 (d, J = 5 Hz, NCH <sub>3</sub> ), 3,61 & 3,83 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,96 (s, Tetrazol-CH <sub>3</sub> ), 4,23 & 4,40 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,04 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,16 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,81 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,76 (q, J = 5 Hz, CONHMe), 9,58 (d, J = 8 Hz, CONH)                           |
| I-7           | Cl | -CH <sub>3</sub>                 |  | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1770<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, $\delta$ ): 2,70 (s, Thiaziazol-CH <sub>3</sub> ), 2,74 (d, J = 5 Hz, NCH <sub>3</sub> ), 3,56 & 3,81 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,21 & 4,52 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,02 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,16 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,81 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,75 (q, J = 5 Hz, CONHMe), 9,57 (d, J = 8 Hz, CONH)                         |
| I-8           | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -OAc  | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1780<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, $\delta$ ): 1,12 (t, J = 7 Hz, Et-CH <sub>3</sub> ), 2,05 (s, OAc), 3,17 (dt, J = 6 & 7 Hz, Et-CH <sub>2</sub> ), 3,43 & 3,68 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,71 & 5,04 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,04 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,17 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,81 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,87 (t, J = 6 Hz, CONHEt), 9,55 (d, J = 8 Hz, CONH) |
| I-9           | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H  | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1760<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, $\delta$ ): 1,12 (t, J = 7 Hz, Et-CH <sub>3</sub> ), 2,04 (s, 3-CH <sub>3</sub> ), 3,17 (dq, J = 6 & 7 Hz, Et-CH <sub>2</sub> ), 3,33 & 3,63 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 5,04 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,12 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,74 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,87 (t, J = 6 Hz, CONHEt), 9,52 (d, J = 8 Hz, CONH)                                    |

(Fortsetzung)



| Bei-<br>spiel | W  | R <sup>1</sup>                                   | Y <sup>1</sup>     | Physikalische Werte   |
|---------------|----|--|--------------------|---|
| I-10          | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | -CONH <sub>2</sub> | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1770<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,11 (t, J = 7 Hz, Et-CH <sub>3</sub> ), 3,18 (dq, J = 6 & 7 Hz, Et-CH <sub>2</sub> ), 3,43 & 3,65 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,62 & 4,94 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,04 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,17 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,91 (dd, J = 5 & 8 Hz), 6,54 (b-s, OCONH <sub>2</sub> ), 7,89 (t, J = 6 Hz, CONHEt), 9,56 (d, J = 8 Hz, CONH).   |
| I-11          | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |                    | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1780<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,12 (t, J = 7 Hz, Et-CH <sub>3</sub> ), 3,16 (dq, J = 6 & 7 Hz, Et-CH <sub>2</sub> ), 3,60 & 3,82 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,96 (s, Tetrazol-CH <sub>3</sub> ), 4,22 & 4,40 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,04 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,15 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,80 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,88 (t, J = 6 Hz, CONHEt), 9,58 (d, J = 8 Hz, CONH).  |
| I-12          | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |                    | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1770<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,11 (t, J = 7 Hz, Et-CH <sub>3</sub> ), 2,70 (s, Thiazazol-CH <sub>3</sub> ), 3,17 (dq, J = 6 & 7 Hz, Et-CH <sub>2</sub> ), 3,66 & 3,82 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,23 & 4,54 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,03 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,17 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,82 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,88 (t, J = 6 Hz, CONHEt), 9,57 (d, J = 8 Hz, CONH).   |
| I-13          | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -OAc               | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1770<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 0,88 (t, J = 7 Hz, Pr-CH <sub>3</sub> ), 1,2-1,8 (m, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,05 (s, OAc), 3,10 (dq, J = 6 & 6 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 3,43 & 3,69 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,71 & 5,04 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,03 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,17 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,82 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,87 (t, J = 6 Hz, CONHPr), 9,56 (d, J = 8 Hz, CONH).                       |
| I-14          | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H                 | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1760<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 0,88 (t, J = 7 Hz, Pr-CH <sub>3</sub> ), 1,1-1,8 (m, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,04 (s, 3-CH <sub>3</sub> ), 3,10 (dt, J = 6 & 6 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 3,33 & 3,63 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 5,03 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,12 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,74 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,86 (t, J = 6 Hz, CONHPr), 9,52 (d, J = 8 Hz, CONH).  |
| I-15          | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CONH <sub>2</sub> | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1770<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 0,88 (t, J = 7 Hz, Pr-CH <sub>3</sub> ), 1,1-1,8 (m, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3,08 (dt, J = 6 & 6 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 3,42 & 3,65 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,63 & 4,93 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,03 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,17 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,81 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 6,54 (b-s, OCONH <sub>2</sub> ), 7,86 (t, J = 6 Hz, CONHPr), 9,56 (d, J = 8 Hz, CONH).     |
| I-16          | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |                    | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1780<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 0,88 (t, J = 7 Hz, Pr-CH <sub>3</sub> ), 1,1-1,8 (m, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3,08 (dt, J = 6 & 6 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 3,61 & 3,84 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,96 (s, Tetrazol-CH <sub>3</sub> ), 4,23 & 4,41 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,04 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,16 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,82 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,88 (t, J = 6 Hz, CONHPr), 9,58 (d, J = 8 Hz, CONH). |

(Fortsetzung)



| Bei-<br>spiel | W  | R <sup>1</sup>   | Y <sup>1</sup>     | Physikalische Werte   |
|---------------|----|--|--------------------|---|
| I-17          | Cl | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                               | -OAc               | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1770<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,18 (d, J = 6 Hz, iso-Pr-CH <sub>3</sub> ), 2,05 (s, OAc), 3,42 & 3,68 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,71 & 5,04 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,01 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,16 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,80 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,66 (d, J = 8 Hz, CONH-iso-Pr), 9,54 (d, J = 8 Hz, CONH).   |
| I-18          | Cl | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                               | -H                 | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1760<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,17 (d, J = 6 Hz, iso-Pr-CH <sub>3</sub> ), 2,04 (s, 3-CH <sub>3</sub> ), 3,33 & 3,63 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 5,00 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,12 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,74 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,66 (d, J = 8 Hz, CONH-iso-Pr), 9,50 (d, J = 8 Hz, CONH).  |
| I-19          | Cl | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                               | -CONH <sub>2</sub> | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1770<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,17 (d, J = 6 Hz, iso-Pr-CH <sub>3</sub> ), 3,42 & 3,63 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,64 & 4,94 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,02 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,18 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,80 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 6,54 (b-s, OCONH <sub>2</sub> ), 7,68 (d, J = 8 Hz, CONH-iso-Pr), 9,56 (d, J = 8 Hz, CONH).   |
| I-20          | Cl | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                               |                    | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1780<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,16 (d, J = 6 Hz, iso-Pr-CH <sub>3</sub> ), 3,68 & 3,81 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,96 (s, Tetrazol-CH <sub>3</sub> ), 4,23 & 4,40 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,01 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,14 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,80 (dd, J = 6 & 8 Hz, 7-H), 7,68 (d, J = 8 Hz, CONH-iso-Pr), 9,56 (d, J = 8 Hz, CONH).   |
| I-21          | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -OAc               | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1780<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 0,90 (t, J = 6 Hz, Bu-CH <sub>3</sub> ), 1,0-1,7 (m, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,05 (s, OAc), 3,14 (dt, J = 6 & 6 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ), 3,44 & 3,69 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,71 & 5,04 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,02 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,17 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,82 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,84 (t, J = 6 Hz, CONHBu), 9,54 (d, J = 8 Hz, CONH).                       |
| I-22          | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H                 | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1760<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 0,90 (t, J = 6 Hz, Bu-CH <sub>3</sub> ), 1,0-1,8 (m, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,05 s, 3-CH <sub>3</sub> , 3,13 (dt, J = 6 & 6 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ), 3,22 & 3,63 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 5,03 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,11 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,74 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,84 (t, J = 6 Hz, CONHBu), 9,52 (d, J = 8 Hz, CONH).  |
| I-23          | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CONH <sub>2</sub> | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1770<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 0,90 (t, J = 6 Hz, Bu-CH <sub>3</sub> ), 1,0-1,8 (m, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3,13 (dt, J = 6 & 6 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ), 3,43 & 3,65 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,63 & 4,92 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,03 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,17 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,81 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 6,54 (b-s, OCONH <sub>2</sub> ), 7,86 (t, J = 6 Hz, CONHBu), 9,56 (d, J = 8 Hz, CONH).     |
| I-24          | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |                    | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1780<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 0,90 (t, J = 6 Hz, Bu-CH <sub>3</sub> ), 1,0-1,8 (m, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3,12 (dt, J = 6 & 6 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ), 3,59 & 3,83 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,96 (s, Tetrazol-CH <sub>3</sub> ), 4,23 & 4,40 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,03 (s, CaCH <sub>2</sub> ), 5,16 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,82 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,86 (t, J = 6 Hz, CONHBu), 9,58 (d, J = 8 Hz, CONH). |

*Beispiel I-25*

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

In 8 ml Acetonitril werden 0,840 g (2 mMol) 7-(4-Chlor-2-hydroximino-3-oxobutylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer) suspendiert und diese Suspension hierauf mit 1,5 ml Phenylisocyanat versetzt. Das Gemisch wird während 22 Stunden bei Zimmertemperatur und hierauf während 24 Stunden bei 40 °C gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingengt, das Konzentrat mit 30 ml Äther behandelt und das entstandene pulverige Material durch Filtrieren gesammelt. Auf diese Weise erhält man die oben erwähnte Verbindung in einer Ausbeute von 0,904 g.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1780

NMR (100 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 2,05 (s, OAc), 3,48 & 3,70 (ABq,  $J = 18$  Hz, 2-H), 4,70 & 5,04 (ABq,  $J = 13$  Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,02 (s,  $\text{C}_\alpha\text{CH}_2$ ), 5,20 (d,  $J = 5$  Hz, 6-H), 5,90 (dd,  $J = 5$  & 8 Hz, 7-H), 6,8 bis 7,7 (m, Phenyl), 10,20 (b-s,  $\text{CO-NH-Phenyl}$ ), 9,62 (d,  $J = 8$  Hz, CONH).

*Beispiel II-1*

Herstellung des Natriumsalzes der 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer)

In 4 ml Dimethylacetamid werden 0,941 g (1,97 mMol) 7-(4-Chlor-2-methylcarbamoyloximino-3-oxobutylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer) und 0,16 g (2,1 mMol) Thioharnstoff während 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 10 ml Äther gerührt, die obenauffliessende Flüssigkeit durch Dekantieren entfernt, der Rückstand mit 10 ml Äther versetzt und der entstandene Niederschlag durch Filtrieren gewonnen. Der Niederschlag wird in 5 ml Wasser, welches 0,36 g Natriumhydrogencarbonat enthält, gelöst und einer Säulenchromatographie über Polystyrol (Amberlite XAD-2, Warenzeichen der Firma Rohm & Haas Co.) unterworfen, wobei die Eluierung mit wässrigem Äthanol erfolgt. Die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man die obige Verbindung in einer Ausbeute von 0,537 g.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1750

NMR (100 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 2,03 (s, OAc), 2,72 (d,  $J = 5$  Hz,  $\text{NCH}_3$ ), 3,24 & 3,53 (ABq,  $J = 18$  Hz, 2-H), 4,83 & 5,05 (ABq,  $J = 13$  Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,06 (d,  $J = 5$  Hz, 6-H), 5,64 (dd,  $J = 5$  & 8 Hz, 7-H), 7,08 (s, Thiazolin 5-H), 7,19 (q,  $J = 5$  Hz,  $\text{CONHMe}$ ), 3,74 (b-s,  $\text{NH} = \text{C-NH-}$ ), 9,74 (d,  $J = 8$  Hz, CONH).

NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 2,13 (s, OAc), 2,85 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 3,40 & 3,72 (ABq,  $J = 18$  Hz, 2-H), 4,74 & 4,95 (ABq,  $J = 13$  Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,24 (d,  $J = 5$  Hz, 6-H), 5,86 (d,  $J = 5$  Hz, 7-H), 7,25 (s, Thiazolin 5-H).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_2\text{Na} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ :

Berechnet: C = 37,29; H = 3,68; N = 15,39.

Gefunden: C = 37,42; H = 4,26; N = 15,00.

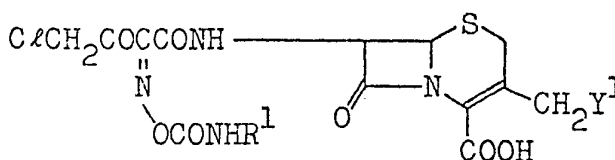
*Beispiel II-2*

Herstellung des Natriumsalzes des 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer)

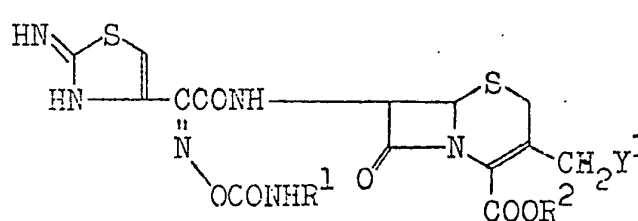
0,5 ml Dimethylacetamid werden mit 0,12 g 7-(4-Brom-2-methylcarbamoyloximino-3-oxobutylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer) und 0,02 g Thioharnstoff bei Zimmertemperatur während 5 Stunden gerührt, worauf man 5 ml Äther hinzugibt. Die obenauffliessende Flüssigkeit wird durch Dekantieren entfernt, der Rückstand mit 5 ml Äther versetzt und das entstandene pulverige Material durch Filtrieren gesammelt. Das pulverige Material wird in 0,5 ml einer 1-molaren wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst und die Lösung über einer Polystyrolharzsäule (Amberlite XAD-2, Warenzeichen der Firma Rohm & Haas Co.) chromatographiert und mit Wasser entwickelt. Die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man die oben erwähnte Verbindung in einer Ausbeute von 0,05 g. Gemäss IR (KBr) und NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) ist diese Verbindung mit der gemäss Beispiel II-1 erhaltenen Verbindung identisch.

*Beispiel II-3 bis Beispiel II-25*

In einer ähnlichen Weise wie in Beispiel II-1 werden Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel:



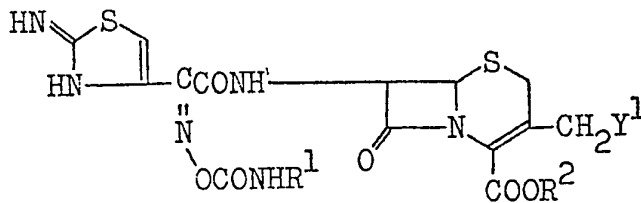
mit Thioharnstoff umgesetzt, wobei man zu den entsprechenden Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel gelangt:

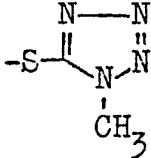
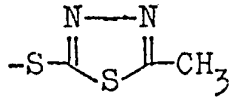


Die physikalischen Daten dieser Verbindungen finden sich nachstehend.

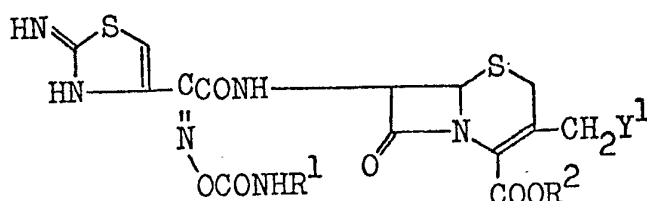
In der folgenden Tabelle bedeutet:

«Anal.» bezeichnet «Elementaranalyse»; «ber.» bezeichnet die «theoretischen Werte»; «gef.» bezeichnet die «gefundenen Werte». (Die gleichen Definitionen lassen sich nachstehend anwenden).

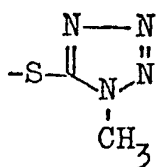


| Beispiel | R <sup>1</sup>                   | Y <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | Physikalische Werte  |
|----------|----------------------------------|---|----------------|--|
| II-3     | -CH <sub>3</sub>                 | -CONH <sub>2</sub>  | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1760<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 2,70 (d, J = 5 Hz, NCH <sub>3</sub> ), 3,23 & 3,49 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,76 & 4,91 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,04 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,63 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 6,48 (b-s, OCONH <sub>2</sub> ), 7,07 (s, Thiazolin 5-H),<br>7,16 (q, J = 5 Hz, CONHMe), 7,31 (b-s, NH-C-NH-), 9,70 (d, J = 8 Hz, CONH).   |
| II-4     | -CH <sub>3</sub>                 |    | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1760<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 2,71 (d, J = 5 Hz, NCH <sub>3</sub> ), 3,40 & 3,68 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,94 (s, Tetrazol-CH <sub>3</sub> ), 4,26 & 4,46 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,05 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,66 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,07 (s, thiazoline 6-H),<br>7,20 (q, J = 5 Hz, CONHMe), 7,31 (b-s, NH=C-NH-), 9,76 (d, J = 8 Hz, CONH). Anal. ber. für C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>10</sub> O <sub>6</sub> -S <sub>3</sub> Na·2,5H <sub>2</sub> O: C 32,85; H 3,57; N 22,53. Gef.: C 32,72; H 3,73; N 22,39.  |
| II-5     | -CH <sub>3</sub>                 |  | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1760<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 2,69 (s, Thiadiazol-CH <sub>3</sub> ), 2,71 (d, J = 5 Hz, NCH <sub>3</sub> ), 3,37 & 3,64 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,34 & 4,56 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,06 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,64 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,08 (s, Thiazolin 5-H), 7,19 (q, J = 5 Hz, CONHMe), 7,28 (b-s, NH=C-NH-), 9,75 (d, J = 8 Hz, CONH). Anal. ber. für C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> S <sub>4</sub> Na·2,5H <sub>2</sub> O: C 33,90; H 3,48; N 17,57. Gef.: C 33,99; H 3,57; N 17,53.  |
| II-6     | -CH <sub>3</sub>                 | -H  | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1750<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,97 (s, 3-CH <sub>3</sub> ), 2,71 (d, J = 5 Hz, NCH <sub>3</sub> ), 3,11 & 3,45 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 5,00 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,57 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,07 (s, Thiazolin 5-H), 7,24 (q, J = 5 Hz, CONHMe), 7,33 (b-s, NH=C-NH-), 9,74 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>Anal. ber. für C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Na·2H <sub>2</sub> O: C 36,14; H 3,84; N 16,86. Gef.: C 36,78; H 4,46; N 16,46.  |
| II-7     | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -OAc  | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1750<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,08 (t, J = 7 Hz, Et-CH <sub>3</sub> ), 2,03 (s, OAc), 3,14 (dq, J = 6 & 7 Hz, Et-CH <sub>2</sub> ), 3,22 & 3,52 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,81 & 5,04 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,05 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,64 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,06 (s, Thiazolin 5-H), 7,22 (t, J = 6 Hz, CONHEt), 7,30 (b-s, NH=C-NH-), 9,74 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>NMR (100 MHz, D <sub>2</sub> O, δ): 1,18 (t, J = 7 Hz, Et-CH <sub>3</sub> ), 2,14 (s, OAc), 3,28 (q, J = 7 Hz, Et-CH <sub>2</sub> ), 3,40 & 3,71 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,74 & 4,94 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,24 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,86 (d, J = 5 Hz, 7-H), 7,26 (s, Thiazolin 5-H).<br>Anal. ber. für C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>6</sub> G <sub>8</sub> S <sub>2</sub> Na·2,5H <sub>2</sub> O: C 37,89; H 4,06; N 14,73. Gef.: C 37,79; H 4,21; N 14,68. |

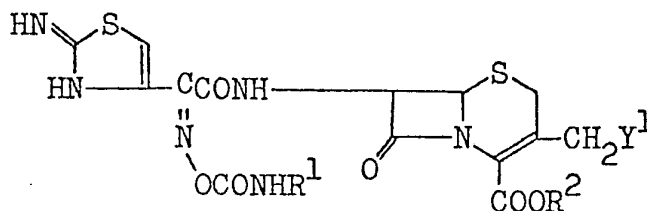
(Fortsetzung)



| Bei-<br>spiel | R <sup>1</sup>                                   | Y <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | Physikalische Werte   |
|---------------|--|---------------------|----------------|---|
| II-8          | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | -OCONH <sub>2</sub> | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1750<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,08 (t, J = 7 Hz, Et-CH <sub>3</sub> ), 3,13 (dt, J = 6 & 7 Hz, Et-CH <sub>2</sub> ), 3,22 & 3,48 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,73 & 4,91 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,03 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,63 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 6,48 (b-s, OCONH <sub>2</sub> ), 7,06 (s, Thiazolin 5-H), 7,29 (t, J = 6 Hz, CONH-<br> <br>H Et), 7,30 (b-s, NH = C-NH-), 9,74 (d, J = 8 Hz, CONH).   |
| II-9          | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |                     | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1760<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,08 (t, J = 7 Hz, Et-CH <sub>3</sub> ), 3,14 (dq, J = 6 & 7 Hz, Et-CH <sub>2</sub> ), 3,40 & 3,68 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,94 (s, Tetrazol-CH <sub>3</sub> ), 4,26 & 4,45 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,05 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,65 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,06 (s, Thiazolin 6-H), 7,28 (t, J = 6 Hz, CONHEt), 7,32 (b-s, NH = C-NH-), 9,77 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>Anal. ber. für C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>10</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> Na.2,5H <sub>2</sub> O: C 34,01; H 3,81; N 22,04. Gef.: C 34,13; H 3,96; N 21,89.   |
| II-10         | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |                     | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1760<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,09 (t, J = 7 Hz, Et-CH <sub>3</sub> ), 2,69 (s, Thiadiazol-CH <sub>3</sub> ), 3,14 (dq, J = 6 & 7 Hz, Et-CH <sub>2</sub> ), 3,38 & 3,63 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,36 & 4,56 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,06 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,65 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,06 (s, Thiazolin 5-H), 7,24 (t, J = 6 Hz, CONHEt), 7,30 (b-s, NH = C-NH-), 9,76 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>Anal. ber. für C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> S <sub>4</sub> Na.3H <sub>2</sub> O: C 34,54; H 3,81; N 16,96. Gef.: C 34,42; H 3,80; N 16,98.  |
| II-11         | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | -H                  | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1750<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,08 (t, J = 7 Hz, Et-CH <sub>3</sub> ), 1,97 (s, 3-CH <sub>3</sub> ), 3,14 (dq, J = 6 & 7 Hz, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,10 & 3,44 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 5,00 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,56 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,06 (s, Thiazolin 5-H), 7,30 (t, J = 6 Hz, CONHEt), 7,34 (b-s, NH = C-NH-), 9,74 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>Anal. ber. für C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Na.2H <sub>2</sub> O: C 37,50; H 4,13; N 16,40. Gef.: C 38,16; H 4,90; N 16,07.   |
| II-12         | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -OAc                | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1750<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 0,87 (t, J = 7 Hz, Pr-CH <sub>3</sub> ), 1,2 bis 1,8 (m, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 2,03 (s, OAc), 3,07 (dt, J = 6 & 6 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 3,21 & 3,52 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,82 & 5,04 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,05 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,64 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,06 (s, Thiazolin 5-H), 7,22 (t, J = 6 Hz, CONHPr), 7,32 (b-s, NH = C-NH-), 9,75 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>NMR (100 MHz, D <sub>2</sub> O, δ): 0,92 (t, J = 7 Hz, Pr-CH <sub>3</sub> ), 1,4 to 1,8 (m, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 2,13 (s, OAc), 3,21 (t, J = 7 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 3,40 & 3,62 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,74 & 4,94 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,25 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,86 (d, J = 5 Hz, 7-H), 7,27 (s, Thiazolin 5-H).<br>Anal. ber. für C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub> Na.2,5H <sub>2</sub> O: C 38,47; H 4,42; N 14,16. Gef.: C 38,55; H 4,37; N 14,16. |

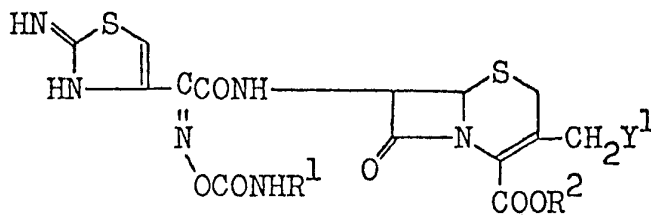


(Fortsetzung)



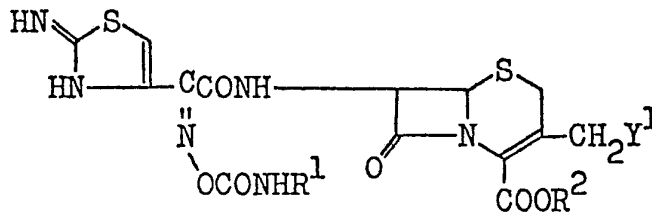
| Bei-<br>spiel. | R¹         | Y¹      | R² | Physikalische Werte   |
|----------------|------------|---------|----|---|
| II-13          | -CH₂CH₂CH₃ | -OCONH₂ | Na | IR (KBr, cm⁻¹): 1750<br>NMR (100 MHz, d₆-DMSO, δ): 0,87 (t, J = 7 Hz, Pr-CH₃), 1,2-1,7 (m, CH₃CH₂CH₂), 3,07 (dd, J = 6 & 6 Hz, NCH₂C₂H₅), 3,23 & 3,49 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,75 & 4,91 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH₂), 5,04 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,64 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 6,49 (b-s, OCONH₂), 7,06 (s, Thiazolin 5-H), 7,28 (t, J = 6 Hz, CONHPr), 7,30 (b-s, NH=C-NH-), 9,75 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>Anal. ber. für C₁₈H₂₀N₇O₈S₂Na.2H₂O: C 36,92; H 4,13; N 16,74. Gef.: C 37,22; H 4,41; N 16,30.  |
| II-14          | -CH₂CH₂CH₃ |         | Na | IR (KBr, cm⁻¹): 1760<br>NMR (100 MHz, d₆-DMSO, δ): 0,86 (t, J = 7 Hz, Pr-CH₂), 1,2 to 1,7 (m, CH₃CH₂CH₂), 3,06 (dt, J = 6 & 6 Hz, NCH₂C₂H₅), 3,40 & 3,67 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,93 (s, Tetrazol-CH₃), 4,26 & 4,44 (ABq, J = 18 Hz, 3-CH₂), 5,04 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,65 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,05 (s, Thiazolin 5-H), 7,26 (t, J = 6 Hz, CONHPr), 7,29 (b-s, NH=C-NH-), 9,77 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>Anal. ber. für C₁₉H₂₁N₁₀O₆S₃Na.3H₂O: C 34,65; H 4,13; N 21,26. Gef.: C 34,37; H 3,99; N 21,28.  |
| II-15          | -CH₂CH₂CH₃ | -H      | Na | IR (KBr, cm⁻¹): 1750<br>NMR (100 MHz, d₆-DMSO, δ): 0,86 (t, J = 7 Hz, Pr-CH₃), 1,2 to 1,7 (m, CH₃CH₂CH₂), 1,96 (s, 3-CH₃), 3,07 (dt, J = 6 & 6 Hz, NCH₂C₂H₅), 3,09 & 3,43 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,98 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,56 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,06 (s, Thiazolin 5-H), 7,30 (t, J = 6 Hz, CONHPr), 7,32 (b-s, NH=C-NH-), 9,72 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>Anal. ber. für C₁₇H₁₉N₆O₆S₂Na.2,5H₂O: C 38,13; H 4,52; N 15,69. Gef.: C 38,24; H 4,65; N 15,53.   |
| II-16          | NCH(CH₃)₂  | -OAc    | Na | IR (KBr, cm⁻¹): 1750<br>NMR (100 MHz, d₆-DMSO, δ): 1,15 (d, J = 6 Hz, iso-Pr-CH₃), 2,05 (s, OAc), 3,25 & 3,57 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,82 & 5,04 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH₂), 5,08 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,66 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,04 (s, Thiazolin 5-H), 7,08 (d, J = 8 Hz, CONH-iso-Pr), 7,36 (b-s, NH=C-NH-), 9,76 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>NMR (100 MHz, D₂O, δ): 1,24 (d, J = 6 Hz, iso-Pr-CH₃), 2,14 (s, OAc), 3,41 & 3,73 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,84 (Septet, J = 6 Hz, iso-Pr-CH), 4,76 & 4,98 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH₂), 5,26 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,88 (d, J = 3 Hz, 7-H), 7,28 (s, Thiazolin 5-H).<br>Anal. ber. für C₁₉H₂₁N₆O₈S₂Ha.3,5H₂O: C 37,31; H 4,61; N 13,74. Gef.: C 37,53; H 4,32; N 13,78. |

(Fortsetzung)



| Bei-<br>spiel | R <sup>1</sup>   | Y <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | Physikalische Werte   |
|---------------|--|---------------------|----------------|---|
| II-17         | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                               | -OCONH <sub>2</sub> | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1760<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,17 (d, J = 6 Hz, iso-Pr-CH <sub>3</sub> ), 3,24 & 3,49 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,72 & 4,92 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,06 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,65 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 6,50 (b-s, OCONH <sub>2</sub> ), 7,04 (s, Thiazolin 5-H), 7,11 (d, J = 8 Hz, CONH <sub>iso</sub> -Pr), 7,34 (b-s, NH = C-NH-), 9,77 (d, J = 8 Hz, CONH). Anal. ber. für C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>7</sub> O <sub>8</sub> Na <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O: C 36,36; H 4,24; N 16,49. Gef.: C 36,71; H 4,55; N 16,22.   |
| II-18         | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                               |                     | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1760<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,14 (d, J = 6 Hz, iso-Pr-CH <sub>3</sub> ), 3,40 & 3,67 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,93 (s, Tetrazol-CH <sub>3</sub> ), 4,26 & 4,44 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,05 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,66 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,04 (s, Thiazolin 5-H), 7,09 (d, J = 8 Hz, CONH <sub>iso</sub> -Pr), 7,30 (b-s, NH = C-NH-), 9,78 (d, J = 8 Hz, CONH). Anal. ber. für C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>10</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> Na <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O: C 35,13; H 4,03; N 21,56. Gef.: C 35,16; H 4,23; N 21,37.   |
| II-19         | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                               | -H                  | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1750<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,16 (d, J = 6 Hz, iso-Pr-CH <sub>3</sub> ), 1,97 (s, 3-CH <sub>3</sub> ), 3,11 & 3,45 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 5,00 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,57 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,04 (s, Thiazolin 5-H), 7,13 (d, J = 8 Hz, CONH <sub>iso</sub> -Pr), 7,36 (b-s, NH = C-NH-), 9,73 (d, J = 8 Hz, CONH). Anal. ber. für C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> Na <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O: C 37,50; H 4,63; N 15,43. Gef.: C 37,64; H 4,66; N 15,17.   |
| II-20         | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -OAc                | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1750<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 0,89 (t, J = 6 Hz, Bu-CH <sub>3</sub> ), 1,0-1,7 (m, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,03 (s, OAc), 3,11 (dt, J = 6 & 6 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ), 3,23 & 3,53 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,83 & 5,04 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,06 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,66 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,06 (s, Thiazolin 6-H), 7,24 (t, J = 6 Hz, CONHBu), 7,35 (b-s, NH = C-NH-), 9,78 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>NMR (100 MHz, D <sub>2</sub> O, δ): 0,92 (t, J = 6 Hz, Bu-CH <sub>3</sub> ), 1,1-1,8 (m, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,15 (s, OAc), 3,25 (t, J = 6 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ), 3,39 & 3,73 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,76 & 4,98 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,26 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,88 (d, J = 5 Hz, 7-H), 7,28 (s, Thiazolin 5-H).<br>Anal. ber. für C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> Na <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O: C 39,53; H 4,65; N 13,83. Gef.: C 39,38; H 4,52; N 13,94. |

(Fortsetzung)



| Bei-<br>spiel | W  | R <sup>1</sup>     | Y <sup>1</sup> | Physikalische Werte  |
|---------------|--|--------------------|----------------|--|
| II-21         | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CONH <sub>2</sub> | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1750<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 0,89 (t, J = 6 Hz, Bu-CH <sub>3</sub> ), 1,0-1,7 (m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3,11 (dt, J = 6 & 6 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ), 3,23 & 3,48 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,75 & 4,91 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,04 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,64 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 6,50 (b-s, OCONH <sub>2</sub> ), 7,06 (s, Thiazolin 5-H), 7,28 (t, J = 6 Hz, CONHBu), 7,32 (b-s, NH = C-NH-), 9,75 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>Anal. ber. für C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>7</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub> Na.3H <sub>2</sub> O: C 36,95; H 4,57; N 15,88. Gef.: C 37,04; H 4,46; N 15,92.        |
| II-22         | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |                    | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1760<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 0,87 (t, J = 6 Hz, Bu-CH <sub>3</sub> ), 1,0-1,7 (m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3,10 (dt, J = 6 & 6 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ), 3,40 & 3,68 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,93 (s, Tetrazol-CH <sub>3</sub> ), 4,26 & 4,44 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,05 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,66 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,06 (s, Thiazolin 5-H), 7,23 (t, J = 6 Hz, CONHBu), 7,30 (b-s, NH = C-NH-), 9,76 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>Anal. ber. für C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>10</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> Na.3,5H <sub>2</sub> O: C 35,24; H 4,44; N 20,55. Gef.: C 35,05; H 4,26; N 20,43. |
| II-23         | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H                 | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1750<br>NMR (100 MHz, D <sub>6</sub> -DMSO, δ): 0,89 (t, J = 6 Hz, Bu-CH <sub>3</sub> ), 1,0-1,8 (m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1,97 (s, 3-CH <sub>3</sub> ), 3,11 (dt, J = 6 & 6 Hz, NCH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ), 3,09 & 3,43 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,99 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,56 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,06 (s, Thiazolin 5-H), 7,29 (t, J = 6 Hz, CONHBu), 7,34 (b-s, NH = C-NH-), 9,72 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>Anal. ber. für C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> Na.1,5H <sub>2</sub> O: C 38,36; H 4,29; N 14,91. Gef.: C 38,47; H 4,76; N 15,09.   |
| II-24         |  | -OAc               | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1750<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,0-2,0 (m, Cyclohexyl-CH <sub>2</sub> -), 2,02 (s, OAc), 3,22 & 3,53 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,82 & 5,04 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,06 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,65 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,00 (d, J = 8 Hz, CONH-Cyclohexyl), 7,04 (s, Thiazolin 5-H), 7,36 (b-s, NH = C-NH-), 9,76 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>Anal. ber. für C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub> Na.3H <sub>2</sub> O: C 41,12; H 4,86; N 13,08. Gef.: C 41,38; H 4,81; N 12,83.  |
| II-25         |  | -OAc               | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1750<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 2,02 (s, OAc), 3,23 & 3,55 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,80 & 5,05 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,09 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,70 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,09 (s, Thiazolin 5-H), 6,8-7,7 (m-Phenyl), 9,65 (s, CONH-Phenyl), 9,84 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>Anal. ber. für C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub> Na.4H <sub>2</sub> O: C 40,37; H 4,16; N 12,84. Gef.: C 40,37; H 3,69; N 13,47.   |

## Beispiel II-26

Herstellung des 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorids (syn-Isomer)

In 25 ml Acetonitril suspendiert man 4,20 g 7-(4-Chlor-2-hydroximino-3-oxobutylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer), worauf man 4 ml Methylisocyanat hinzugibt. Das Gemisch wird während 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, worauf man unter vermindertem Druck einengt. Der Rückstand wird nun mit 10 ml Acetonitril versetzt und das Gemisch unter vermindertem Druck eingengt, wodurch man einen glasartigen, festen Rückstand erhält. Dieser Rückstand wird mit 0,761 g Thioharnstoff versetzt und das Gemisch bei Zimmertemperatur während 16 Stunden mit 20 ml Dimethylacetamid gerührt, worauf man 100 ml Äther hinzugibt. Das Gemisch wird gerührt, die obenauffliessende Flüssigkeit durch Dekantieren beseitigt und der Rückstand mit 100 ml Äther versetzt. Nach dem Rühren wird die obenauffliessende Flüssigkeit durch Dekantieren beseitigt und der Rückstand mit 20 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird einem Gemisch von 200 ml Äthylacetat und 200 ml Äther unter Rühren zugegeben. Das entstandene, pulverige Material wird durch Filtrieren gesammelt, zweimal mit jeweils 50 ml Äther gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise erhält man 4,4 g der oben erwähnten Verbindung.

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

NMR (100 MHz,  $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 2,06 (s, OAc), 2,76 (d,  $J = 5$  Hz,  $\text{NCH}_3$ ), 3,47 & 3,71 (ABq,  $J = 18$  Hz, 2-H), 4,73 & 5,04 (ABq,  $J = 13$  Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,22 (d,  $J = 5$  Hz, 6-H), 5,83 (dd,  $J = 5$  & 8 Hz, 7-H), 7,24 (s, Thiazolin 5-H), 7,92 (q,  $J = 5$  Hz,  $\text{CONHMe}$ ), 10,06 (d,  $J = 8$  Hz, CONH).

## Beispiel III-1

Herstellung von Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximin acetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomer)

In 1 ml Dimethylformamid löst man 0,127 g des Natriumsalzes der 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer), worauf man innerhalb von 1 Minute tropfenweise und Eiskühlung und Rührung 50  $\mu\text{l}$  Jodmethylpivalat hinzugibt. Das Gemisch wird während 10 Minuten unter Eiskühlung weiter gerührt, worauf man 40 ml Äthylacetat und 10 ml gesättigte Natriumchloridlösung hinzugibt. Die organische Schicht

wird hierauf mit 10 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung zweimal gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mit 50 ml Äther versetzt und das Gemisch gerührt. Das entstandene pulverartige Material wird durch Filtrieren gesammelt und getrocknet. Auf diese Weise erhält man die oben erwähnte Verbindung in einer Ausbeute von 0,089 g.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1780

NMR (100 MHz,  $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1,18 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2,70 (s, Thiadiazol- $\text{CH}_3$ ), 2,69 (d,  $J = 5$  Hz,  $\text{NCH}_3$ ), 3,60 & 3,84 (ABq,  $J = 18$  Hz, 2-H), 4,17 & 4,57 (ABq,  $J = 13$  Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,19 (d,  $J = 5$  Hz, 6-H), 5,80 & 5,94 (ABq,  $J = 6$  Hz,  $\text{COO-CH}_2\text{O}$ ), 5,83 (dd,  $J = 5$  & 8 Hz, 7-H), 7,08 (s, Thiazolin 5-H), 7,14 (a,  $J = 5$  Hz,  $\text{CONHMe}$ ), 9,79 (d,  $J = 8$  Hz, CONH)

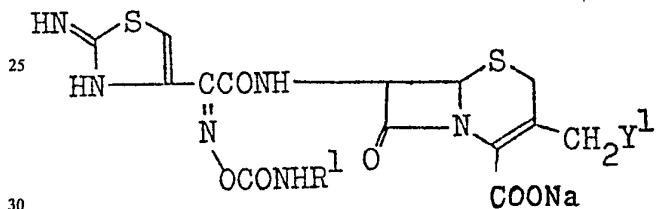
Elementaranalyse für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_4 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ :

Berechnet: C = 40,50; H = 4,39; N = 15,74.

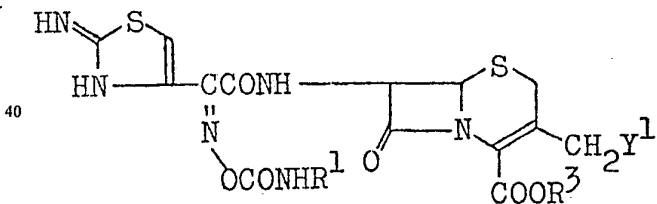
Gefunden: C = 40,78; H = 4,25; N = 15,50.

## Beispiel III-2 und Beispiel III-3

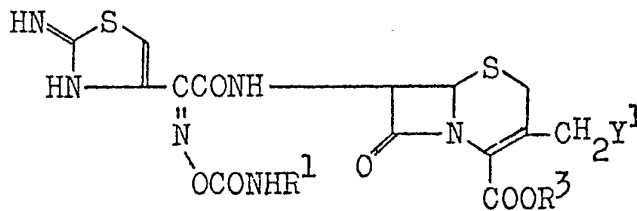
In der gleichen Weise wie im obigen Beispiel III-1 werden Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel:



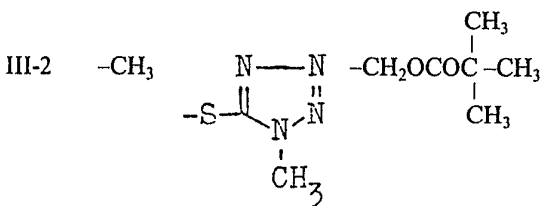
mit einem Veresterungsmittel umgesetzt und die so erhaltenen Produkte in ähnlicher Weise behandelt, wobei man zu den entsprechenden Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel gelangt.



Die physikalischen Daten dieser Produkte finden sich nachstehend.



| Beispiel | R <sup>1</sup> | Y <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> | Physikalische Werte |
|----------|----------------|----------------|----------------|---------------------|
|----------|----------------|----------------|----------------|---------------------|

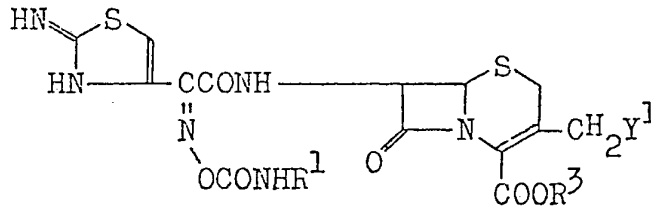


IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1780

NMR (100 MHz,  $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 1,18 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2,70 (d,  $J = 3$  Hz,  $\text{NCH}_3$ ), 3,62 & 3,85 (ABq,  $J = 18$  Hz, 2-H), 3,94 (s, Tetrazol- $\text{CH}_3$ ), 4,19 & 4,45 (ABq,  $J = 13$  Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,18 (d,  $J = 5$  Hz, 6-H), 5,79 & 5,93 (ABq,  $J = 6$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{O}$ ), 5,82 (dd,  $J = 5$  & 8 Hz, 7-H), 7,10 (s, Thiazolin 5-H), 7,16 (q,  $J = 5$  Hz,  $\text{CONHMe}$ ), 9,80 (d,  $J = 8$  Hz, CONH).

Anal. ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : C 39,20; H 4,58; N 19,87. Gef.: C 39,94; H 4,24; N 19,22

(Fortsetzung)



| Bei-<br>spiel | W                                | R <sup>1</sup> | Y <sup>1</sup> | Physikalische Werte   |
|---------------|----------------------------------|----------------|----------------|---|
| III-3         | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |                |                | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1780<br>NMR (100 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 1,08 (t, J = 7 Hz, Et-CH <sub>3</sub> ), 1,18 (s, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 3,14 (dq, J = 6 & 7 Hz, Et-CH <sub>2</sub> ), 3,63 & 3,85 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,94 (s, Tetrazol-CH <sub>3</sub> ), 4,20 & 4,46 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,18 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,79 & 5,93 (ABq, J = 6 Hz, COO-CH <sub>2</sub> O), 5,82 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,08 (s, Thiazolin 5-H), 7,18 (t, J = 6 Hz, CONHMe), 9,80 (d, J = 8 Hz, CONH).<br>Anal. ber. für C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>10</sub> O <sub>8</sub> S <sub>3</sub> ·1,5H <sub>2</sub> O: C 41,14; H 4,60; N 19,99. Gef.: C 40,97; H 4,51; N 19,73 |

*Beispiel IV-1*

Herstellung des Natriumsalzes der 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer)

0,535 g (1 mMol) 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomer), 0,150 g (1,5 mMol) 2-Methyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol und 2 ml einer 1-molaren Natriumhydrogencarbonatlösung werden in 20 ml Phosphatpuffer (pH 6,4) bei 50 bis 53 °C während 12 Stunden gerührt. Nach dem Kühlen bei Zimmertemperatur versetzt man mit 2 g Natriumhydrogencarbonat und chromatographiert das Reaktionsgemisch in einer Säule von Polystyrol (Amberlite XAD-2, Warenzeichen der Firma Rohm & Haas Co.), wobei man mittels wässrigem Äthanol eluiert. Die entsprechenden Fraktionen werden gesammelt, eingengt und lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man die oben erwähnte Verbindung in einer Ausbeute von 0,180 g. (Synthetisches Verfahren als Alternativverfahren zu Beispiel II-5).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1760 NMR (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 2,69 (s, Thiadiazol-CH<sub>3</sub>), 2,72 (d, J = 5 Hz, NCH<sub>3</sub>), 3,39 & 3,67 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,38 & 4,58 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,06 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,64 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,07 (s, Thiazol 5-H), 7,20 (q, J = 5 Hz, CONHMe), 7,30 (b-s, NH=C-NH-), 9,76 (d, J = 8 Hz, CONH).

Elementaranalyse für C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>·5H<sub>2</sub>O:  
 Berechnet: C = 33,90; H = 3,48; N = 17,57.  
 Gefunden: C = 34,00; H = 3,46; N = 17,74.

*Beispiel IV-2*

Herstellung des Natriumsalzes der 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methyl-carbamoyloximinoacetamido]-3-(4-carbamoylpyridiniummethyl)-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer)

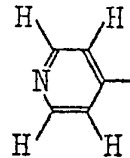
0,535 g (1 mMol) 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomer), 0,500 g (4,1 mMol) Isonicotinamid und 1,0 ml einer 1-molaren Natriumhydrogencarbonatlösung werden in 20 ml Phosphatpuffer (pH 6,4) während 4 Stunden bei 70 °C gerührt. Hierauf versetzt man mit 4 ml einer 1-molaren Natriumhydrogencarbonatlösung und chromatographiert das Gemisch in einer Säule, welche mit Polystyrolharz (Amberlite XAD-2, Waren-

zeichnen der Firma Rohm & Haas Co.) beschickt ist, wobei die Eluierung mit wässrigem Äthanol geschieht. Die entsprechenden Fraktionen werden gesammelt, eingengt und lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man die oben erwähnte Verbindung in einer Ausbeute von 0,128.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1750

NMR (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 2,68 (d, J = 5 Hz, NCH<sub>3</sub>), 3,13 & obscur. (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 5,11 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,24 & 5,78 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH<sub>2</sub>), 5,71 (dd, J = 5 & 8 Hz, 7-H), 7,05 (s, Thiazolin 5-H), 7,13 (q, J = 5 Hz, CONHMe), 7,24 (b-s, =C-NH-, 8,46 & 9,56 (d, d,

J = 5 Hz, ), 9,76 (d, J = 8 Hz, CONH).



Elementaranalyse für C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>·5H<sub>2</sub>O:

Berechnet: C = 38,77; H = 4,65; N = 17,22.  
 Gefunden: C = 38,54; H = 4,26; N = 17,32.

*Beispiel IV-3*

Herstellung des Natriumsalzes der 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methyl-carbamoyloximinoacetamido]-3-[1-(2-dimethylammonium)-äthyl-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomer)

0,535 g (1 mMol) 7-[2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methylcarbamoyloximinoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomer), 0,209 g (1,2 mMol) 1-(2-Dimethylamino)-äthyl-5-mercapto-1H-tetrazol und 2 ml 1-molare Natriumhydrogencarbonatlösung werden während 4 Stunden bei 70 °C in 20 ml Phosphatpuffer (pH 6,4) gerührt. Nach dem Kühlen bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch mittels Essigsäure auf einen pH-Wert von 3,5 eingestellt und filtriert, um die unlöslichen Bestandteile zu entfernen. Das Filtrat wird über einer Säule von Polystyrolharz (Amberlite XAD-2, Warenzeichen der Firma Rohm & Haas Co.) chromatographiert, wobei man mittels wässrigem Äthanol eluiert. Die entsprechenden Fraktionen werden gesammelt, eingengt und lyophilisiert. Auf diese Weise erhält man die oben erwähnte Verbindung in einer Ausbeute von 0,171 g.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1760

NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$ ,  $\delta$ ): 2,42 (s,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,88 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 3,08 (t,  $J=6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,51 & 3,84 (ABq,  $J=18$  Hz, 2-H), 4,20 & 4,41 (ABq,  $J=13$  Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 4,53 (t,  $J=6$  Hz, Tetrazol- $\text{CH}_2$ ), 5,25 (d,  $J=5$  Hz, 6-H), 5,83 (d,  $J=5$  Hz, 7-H), 7,26 (s, Thiazolin 5-H).

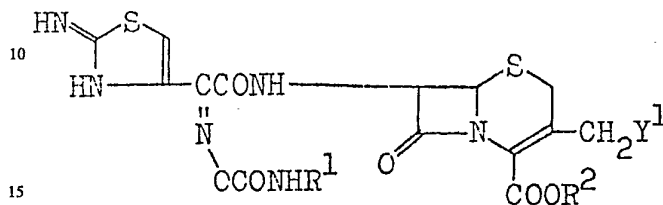
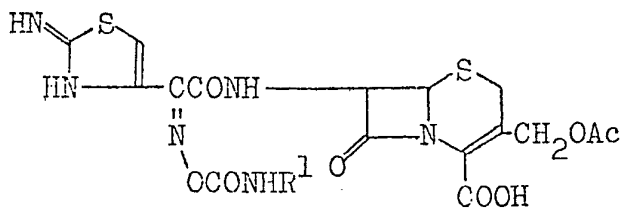
Elementaranalyse für  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_{11}\text{O}_6\text{S}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ :

Berechnet: C = 36,08; H = 4,69; N = 23,14.

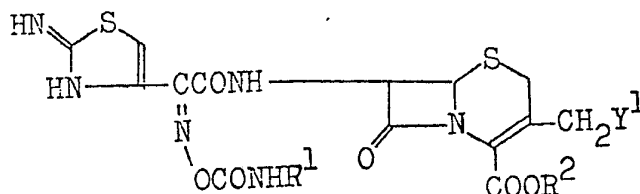
Gefunden: C = 36,22; H = 4,57; N = 21,24.

*Beispiel IV-4 bis Beispiel IV-11*

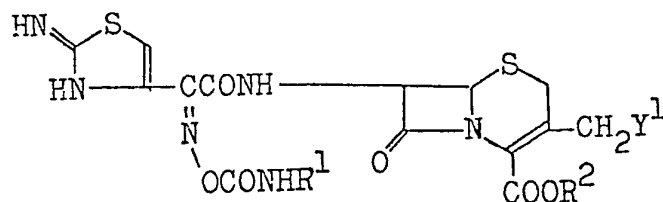
Man arbeitet analog den Beispielen IV-1 bis IV-3, indem man Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel:



Die physikalischen Daten dieser Verbindungen finden sich nachstehend.



| Beispiel | R <sup>1</sup>   | Y <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | Physikalische Werte   |
|----------|------------------|----------------|----------------|---|
| IV-4     | -CH <sub>3</sub> |                | Na             | IR (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ): 1750<br>NMR (100 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ , $\delta$ ): 2,86 (s, $\text{NCH}_3$ ), 3,47 & 3,81 (ABq, $J=18$ Hz, 2-H), 4,03 (t, $J=6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,12 & 4,40 (ABq, $J=13$ Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 4,54 (t, $J=6$ Hz, Tetrazol- $\text{CH}_2$ ), 5,22 (d, $J=5$ Hz, 6-H), 5,82 (d, $J=5$ Hz, 7-H), 7,26 (s, Thiazolin 5-H).<br>Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_{10}\text{O}_7\text{S}_3\text{Na} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ : C 31,86; H 4,01; N 20,64. Gef.: C 32,18; H 3,81; N 19,04 |
| IV-5     | -CH <sub>3</sub> |                | Na             | IR (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ): 1750<br>NMR (100 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ , $\delta$ ): 2,86 (s, $\text{NCH}_3$ ), 3,41 & 3,87 (ABq, $J=18$ Hz, 2-H), 3,73 (s, Triazol- $\text{CH}_3$ ), 3,76 & 4,32 (ABq, $J=13$ Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 4,81 (s, Triazol- $\text{CH}_2$ ), 5,19 (d, $J=5$ Hz, 6-H), 5,79 (d, $J=5$ Hz, 7-H), 7,27 (s, Thiazolin 6-H).<br>Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_3\text{Na} \cdot 4,5\text{H}_2\text{O}$ : C 33,23; H 4,27; N 18,36. Gef.: C 33,56; H 4,20; N 17,52.                                 |
| IV-6     | -CH <sub>3</sub> |                | Na             | IR (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ): 1760<br>NMR (100 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ , $\delta$ ): 2,86 (s, $\text{NCH}_3$ ), 3,45 & 3,80 (ABq, $J=18$ Hz, 2-H), 4,08 & 4,48 (ABq, $J=13$ Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,22 (d, $J=5$ Hz, 6H), 5,84 (d, $J=5$ Hz, 7-H), 7,26 (s, Thiazolin 5-H).<br>Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_4\text{Na} \cdot 4,5\text{H}_2\text{O}$ : C 31,84; H 3,80 N 17,59. Gef.: C 31,80; H 3,56; N 17,22  |
| IV-7     | -CH <sub>3</sub> |                | Na             | IR (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ): 1760<br>NMR (100 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ , $\delta$ ): 2,86 (s, $\text{NCH}_3$ ), 3,43 & 3,75 (ABq, $J=18$ Hz, 2-H), 3,67 (s, Thiazol 4- $\text{CH}_2$ ), 3,90 & 4,51 (ABq, $J=13$ Hz, 3- $\text{CH}_2$ ), 5,20 (d, $J=6$ Hz, 6-H), 5,82 (d, $J=5$ Hz, 7-H), 7,28 (s, Thiazol 5-H).<br>Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_4\text{Na}_2 \cdot 4,5\text{H}_2\text{O}$ : C 32,52; H 3,55; N 13,27. Gef.: C 32,40; H 3,70; N 13,04.  |



| Bei-<br>spiel | R <sup>1</sup>   | Y <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | Physikalische Werte  |
|---------------|------------------|----------------|----------------|--|
| IV-8          | -CH <sub>3</sub> |                | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1760<br>NMR (100 MHz, D <sub>2</sub> O, δ): 2,56 (s, Thiadiazol-CH <sub>3</sub> ), 2,85 (s, NCH <sub>3</sub> ), 3,43 & 3,77 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 4,17 & 4,53 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,23 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,84 (d, J = 5 Hz, 7-H), 7,23 (s, Thiazolin 5-H).<br>Anal. ber. für C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> S <sub>4</sub> Na·4H <sub>2</sub> O: C 32,53; H 3,79; N 16,86. Gef.: C 32,30; H 3,77; N 16,70.  |
| IV-9          | -CH <sub>3</sub> |                | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1750<br>NMR (100 MHz, D <sub>2</sub> O, δ): 2,85 (s, NCH <sub>3</sub> ), 3,39 & 3,81 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,65 & 4,23 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,18 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,77 (d, J = 5 Hz, 7-H), 7,26 (s, Thiazolin 5-H), 7,96 (s, Triazol-CH).<br>Anal. ber. für C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>9</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> Na·3,8H <sub>2</sub> O: C 32,41; H 3,78; N 20,00. Gef.: C 32,84; H 3,64; N 19,60.                 |
| IV-10         | -CH <sub>3</sub> |                | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1750<br>NMR (100 MHz, D <sub>2</sub> O, δ): 2,56 (s, Oxadiazol-CH <sub>3</sub> ), 2,86 (s, NCH <sub>3</sub> ), 3,44 & 3,85 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,96 & 4,49 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 5,21 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,82 (d, J = 5 Hz, 7-H), 7,27 (s, Thiazolin 5-H).<br>Anal. ber. für C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub> S <sub>3</sub> Na·3,5H <sub>2</sub> O: C 33,80; H 3,78; N 17,52. Gef.: C 33,85; H 3,79; N 17,15. |
| IV-11         | -CH <sub>3</sub> |                | Na             | IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1750<br>NMR (100 MHz, D <sub>2</sub> O, δ): 2,87 (s, NCH <sub>3</sub> ), 3,51 & 3,86 (ABq, J = 18 Hz, 2-H), 3,54 (t, J = 5 Hz, CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> ), 4,12 & 4,41 (ABq, J = 13 Hz, 3-CH <sub>2</sub> ), 4,82 (t, J = 6 Hz, Tetrazol-CH <sub>2</sub> ), 5,25 (d, J = 5 Hz, 6-H), 5,84 (d, J = 5 Hz, 7-H), 7,32 (s, Thiazolin 5-H).   |