



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 501/20

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

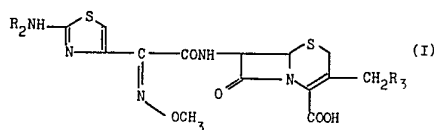
11

630 632

21 Gesuchsnummer: 4956/81 62 Teilgesuch von: 4654/77 22 Anmeldungsdatum: 14.04.1977 30 Priorität(en): 14.04.1976 JP 51-42885 08.09.1976 JP 51-108102 24 Patent erteilt: 30.06.1982 45 Patentschrift veröffentlicht: 30.06.1982	73 Inhaber: Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka (JP) 72 Erfinder: Michihiko Ochiai, Suita/Osaka (JP) Akira Morimoto, Ikeda/Osaka (JP) Yoshihiro Matsushita, Nishinomiya/Hyogo (JP) 74 Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel
--	--

54 Verfahren zur Herstellung neuer Cephalosporinderivate.

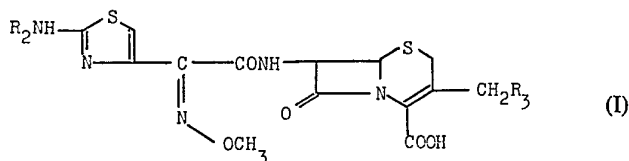
57 Neue Verbindungen der Formel:



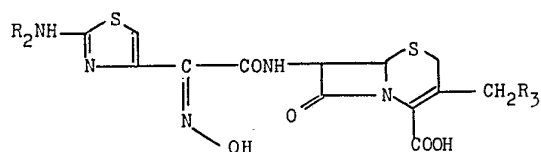
worin R³ Wasserstoff oder den Rest einer nucleophilen Verbindung und R₂NH eine gegebenenfalls geschützte Aminogruppe darstellen, werden durch Methylierung einer entsprechend substituierten, eine freie Hydroxyimino-Gruppe aufweisenden Ceph-3-em-4-carbonsäure hergestellt; hierauf kann die Schutzgruppe von der Gruppe R₂NH entfernt, oder die Carboxylgruppe in 4-Stellung verestert oder in ein Salz übergeführt werden. Die Verbindungen, insbesondere 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn) methoxyiminoacetamido]-cephalosporinderivate, sind Breitband-Antibiotika und sie erweisen sich auch gegen β -Lactamase bildende Bakterien als wirksam.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]cephalosporinderivaten der Formel



worin R_3 Wasserstoff oder den Rest einer nucleophilen Verbindung und R_2NH eine gegebenenfalls geschützte Aminogruppe bedeutet, und ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin R_3 und R_2NH die oben genannten Bedeutungen haben, einer Methylierungsreaktion unterwirft.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der obigen Formel herstellt, in welcher R_2 eine Monohalogenacetylgruppe ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung, in welcher R_2NH eine geschützte Aminogruppe darstellt, durch Abspaltung der Schutzgruppe in die entsprechende freie Aminoverbindung überführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der obigen Formel herstellt, in welcher der durch R_3 dargestellte Rest einer nucleophilen Verbindung Hydroxyl, Mercapto, ein von einer gegebenenfalls substituierten niederen aliphatischen Carbonsäure mit 2 bis 4 C-Atomen abgeleiteter Acyloxyrest, ein von einer gegebenenfalls substituierten aromatischen Carbonsäure abgeleiteter Acyloxyrest, Carbamoyloxy, Cyano, Azido, Amino, Carbamoylthio, Thiocarbamoyloxy, Carbamoyloxy, dessen Aminogruppe geschützt ist, Phenylglycyloxy, eine quaternäre Ammoniumgruppe oder eine heterocyclische Thiogruppe, deren heterocyclische Gruppe unsubstituiert oder substituiert ist, ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der obigen Formel herstellt, in welcher R_3 Carbamoyloxy, Acetoxy, (1-Methyl-1H-tetrazolyl-5-yl)thio oder (2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thio ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man folgende Verbindungen herstellt:
 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze,
 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze,
 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-cephalosporansäure und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze,
 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze,
 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-desacetoxycephalosporansäure und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze,

7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze,
 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(2-carboxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze,
 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze,
 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(1-carboxymethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze,
 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[1-(2-N,N-dimethylaminoäthyl)-1,2,3,4-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, und
 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(6-methyl-1-oxypyridazin-3-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze.

7. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der obigen Formel herstellt, in welcher R_3 Carbamoyloxy, ein von einer niederen aliphatischen Carbonsäure mit 2 bis 4 C-Atomen abgeleiteter Acyloxyrest oder eine heterocyclische Thiogruppe ist, deren heterocyclische Gruppe unsubstituiert oder substituiert ist.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die heterocyclische Gruppe eine 5- oder 6gliedrige Gruppe mit 1 bis 4 Heteroatomen aus der aus Sauerstoff-, Schwefel- und Stickstoffatomen bestehenden Gruppe ist, wobei das Stickstoffatom bzw. die Stickstoffatome in Oxydform vorliegen können.

9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die heterocyclische Gruppe durch einen oder zwei Reste aus der aus niederem Alkyl, niederem Alkoxy, Halogen, Trihalogen-niederalkyl, Hydroxyl, Mercapto, Amino, Carboxyl, Carbamoyl, Diniederalkyl-aminosubstituiertem niederem Alkyl, Carboxymethyl, Carbamoylmethyl, Carboxymethylthio, Sulfomethyl und Methoxycarbonylamino bestehenden Gruppe substituiert ist.

10. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die heterocyclische Gruppe durch einen oder zwei Reste aus der aus niederem Alkyl, niederem Alkoxy, Halogen, Trihalogen-niederalkyl, Hydroxyl, Mercapto, Amino, Carboxyl, Carbamoyl, Diniederalkyl-aminosubstituiertem niederem Alkyl und Carbomethoxy bestehenden Gruppe substituiert ist.

11. Verfahren nach Ansprüchen 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass als heterocyclische Gruppe Pyridyl, N-Oxopyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, N-Oxopyridazinyl, Pyrazolyl, Diazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl oder Tetrazolyl enthalten ist.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Thiadiazolylgruppe 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl oder 1,2,5-Thiadiazolyl ist, die Oxadiazolylgruppe 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl oder 1,2,5-Oxadiazolyl ist, die Triazolylgruppe 1,2,3-Triazolyl oder 1,2,4-Triazolyl ist und die Tetrazolylgruppe 1H-Tetrazolyl oder 2H-Tetrazolyl ist.

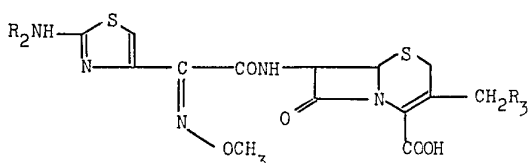
13. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die heterocyclische Gruppe 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1H-Tetrazolyl, Imidazolyl oder Thiazolyl ist.

14. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltene Carbonsäure durch Umsetzung mit einer pharmazeutisch unbedenklichen Base in ein entsprechendes Salz überführt.

15. Verfahren zur Herstellung von Estern der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]cephalosporinderivate der in Anspruch 1 wiedergegebenen Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine Carbonsäure besagter Formel I herstellt und diese Carbonsäure verestert.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass man Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]desacetoxycephalosporinat und Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat herstellt.

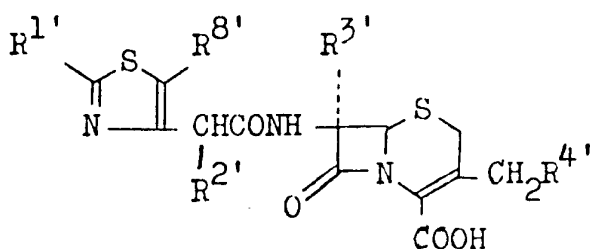
Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer Cephalosporinderivate mit einem neuen Acylrest in der 7-Stellung, welche der Formel:



worin R_3 Wasserstoff oder den Rest einer nukleophilen Verbindung und R_2NH eine gegebenenfalls geschützte Aminogruppe darstellen, entsprechen, insbesondere 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]cephalosporinderivate, sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Ester dieser Derivate.

Bisher waren die Untersuchungen über synthetische Cephalosporinderivate auf die Umwandlung der 7-Aminoccephalosporinsäure in verschiedene Acylderivate an der 7-Stellung oder in Derivate an der 3-Stellung gerichtet mit dem Ziel, Verbindungen mit breitem antibakteriellen Spektrum oder spezifischem antibakteriellem Spektrum zu synthetisieren. Die bekannten Cephalosporinderivate sind jedoch in ihrer antibakteriellen Wirkung gegen die verschiedensten Mikroorganismen unbefriedigend.

Von der Anmelderin wurden Cephalosporinderivate der Formel



worin $R^{1'}$ eine gegebenenfalls geschützte Amino- oder Hydroxylgruppe, $R^{2'}$ eine Aminogruppe oder Hydroxylgruppe oder eine in diese Gruppen umwandelbare Gruppe, $R^{3'}$ Wasserstoff oder ein Methoxyrest oder eine in einen Methoxyrest umwandelbare Gruppe, $R^{4'}$ Wasserstoff oder ein Rest einer nukleophilen Verbindung und $R^{5'}$ Wasserstoff oder ein Halogenatom ist, und pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Ester dieser Derivate entwickelt (DT-OS 25 56 736). Von der Anmelderin wurde ferner festgestellt, dass von diesen Verbindungen die Verbindungen der Formel I äusserst wirksam gegen ein breites Spektrum von gram-positiven und gram-negativen Bakterien einschliesslich *Serratia marcescens* und *Proteus morganii* sind und dass ferner die Verbindungen I gegen Bakterien, die β -Lactamase bilden, wirksam sind. Der Erfindung liegen diese Feststellungen zugrunde.

In den Verbindungen der Formel I ist R_3 Wasserstoff oder ein Rest einer nukleophilen Verbindung. Als Beispiele von Resten von nukleophilen Verbindungen, für die R_3 steht, seien genannt: Hydroxylgruppen, Mercaptogruppen, Acyloxyreste, die von niederen aliphatischen Carbonsäuren mit 2 bis 4 C-Atomen abgeleitet sind und gegebenenfalls mit Oxogruppen, Carboxylgruppen oder Äthoxycarbamoylgruppen substituiert sind (z.B. Acetyloxy, Propionyloxy, 3-Oxobutyryloxy, 3-Carboxypropionyloxy, 3-Äthoxycarbamoylpropionyloxy und 4-Carboxybutyryloxy); von aromatischen Carbonsäuren abgeleitete Acyloxyreste, die gegebenenfalls mit Hydroxylgruppen, Carboxylgruppen, Carboäthoxycarbamoylgruppen oder Carboäthoxysulfamoylgruppen substituiert sind (z.B. Mandelyloxy, 2-Carboxybenzoyloxy, 2-(Carboäthoxycarbamoyl)benzyloxy und 2-(Carboäthoxysulfamoyl)benzyloxy), Carbamoyloxy, Cyan, Azido, Amino, Carbamoylthio, Thiocarbamoyloxy, Carbamoyloxy, dessen Aminogruppe mit einer üblichen Schutzgruppe für die Aminofunktion geschützt ist (z.B. N-Mono-, Di- und Trihalogenoacetylcarbamoyloxygruppen wie N-Chloracetylcarbamoyloxy, N-Dichloracetylcarbamoyloxy, N-Trichloracetylcarbamoyloxy, N-Chlorsulfonylcarbamoyloxy und N-Trimethylsilylcarbamoyloxy) und Phenylglycyloxy. Diese Reste von nukleophilen Verbindungen können substituiert sein, wobei die

Zahl der Substituenten normalerweise 1 bis 2 beträgt. Die Substituenten an den vorstehend genannten Resten können somit beispielsweise Alkylreste (z.B. niedere Alkylreste mit 1 bis 3 C-Atomen, z.B. Methyl, Äthyl und Propyl) und Acylreste (z.B. von niederen aliphatischen Carbonsäuren mit 2 bis 4 C-Atomen abgeleitete Acylreste, z.B. Acetyl, Propionyl und Butyryl, und von aromatischen Carbonsäuren abgeleitete Acylreste, z.B. Benzoyl, p-Chlorbenzoyl, p-Methylbenzoyl und Mandeloyl) sein. Der Rest der nukleophilen Verbindungen, für den R_3 steht, kann auch eine quaternäre Ammoniumgruppe sein. Ferner kann der Rest R_3 ein über S (Schwefelatom) gebundener Heterocyclus, d.h. eine heterocyclische Thiogruppe der Formel -S-Heterocyclus sein. Der vorstehend genannte heterocyclische Ring ist ein 5- oder 6gliedriger Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen aus der aus Sauerstoff-, Schwefel- und Stickstoffatomen bestehenden Gruppe. Das Stickstoffatom oder die Stickstoffatome können in Oxydform vorliegen. Hieraus folgt, dass die genannte heterocyclische Gruppe (d.h. die von der dem Heterocyclus entsprechenden Verbindung abgeleitete Gruppe) gewöhnlich eine der folgenden Gruppen oder eine andere Gruppe sein kann: Pyridyl, N-Oxidopyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, N-Oxidopyridazinyl, Pyrazolyl, Diazolyl, z.B. Pyrazolyl und Imidazolyl, Thiazolyl, z.B. 1,2-Thiazolyl und 1,3-Thiazolyl, Thiadiazolyl, z.B. 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl und 1,2,5-Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, z.B. 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl und 1,2,5-Oxadiazolyl, Triazolyl, z.B. 1,2,3-Triazolyl und 1,2,4-Triazolyl und Tetrazolyl, z.B. 1H-Tetrazolyl und 2H-Tetrazolyl. Diese Heterogruppe kann jeweils Substituenten enthalten, z.B. niedere Alkylreste mit 1 bis 3 C-Atomen (z.B. Methyl, Äthyl und Isopropyl), Allyl, niedere Alkoxyreste mit 1 bis 3 C-Atomen (z.B. Methoxy, Äthoxy und Propoxy), Halogenatome (z.B. Chlor und Brom), mit Halogenatomen dreifach substituierte Alkylreste (z.B. Trifluormethyl und Trichloräthyl), Hydroxylgruppen, Mercaptogruppen, Aminogruppen, Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen, Di-niederalkyl(1-3 C-Atome)aminoniederalkyl(1-3 C-Atome)-Verbindungen, z.B. Dimethylaminoäthyl und Dimethylaminomethyl, Carboxymethyl, Carbamoylmethyl, Carboxymethylthio, Sulfomethyl und Methoxycarbonylamino.

Die Zahl dieser Substituenten, die an der heterocyclischen Gruppe vorhanden sein können, liegt normalerweise im Bereich von 1 bis 2. Die quaternäre Ammoniumgruppe,

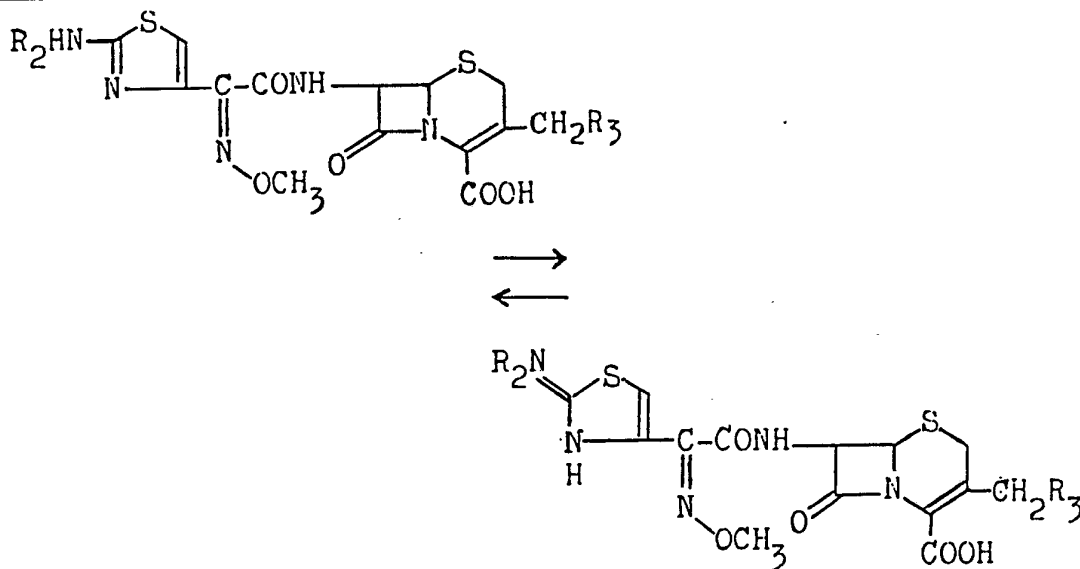
für die R_2 steht, kann beispielsweise eine Pyridiniumgruppe sein, die gegebenenfalls mit einem Methylrest, Halogenatom, einer Carbamoylgruppe, N-Hydroxymethylcarbamoylgruppe, Carbomethoxycarbamoylgruppe, Cyancarbamoylgruppe, Carboxymethylgruppe, Hydroxymethylgruppe oder Trifluormethylgruppe substituiert ist, z.B. Pyridinium, 3-Methylpyridinium, 4-Methylpyridinium, 3-Chlorpyridinium, 3-Brompyridinium, 3-Jodpyridinium, 4-Carbamoylpyridinium, 4-(N-Hydroxymethylcarbamoyl)pyridinium, 4-(N-Carbomethoxycarbamoyl)pyridinium, 4-(N-Cyanocarbamoyl)pyridinium, 4-(Carboxymethyl)-pyridinium, 4-(Hydroxymethyl)pyridinium, 4-(Trifluormethyl)pyridinium, Chinolinium, Picolinium und Lutidinium.

In den Verbindungen der Formel I ist der Rest R_3 vorzugsweise ein Wasserstoffatom, eine Carbamoyloxygruppe, ein von einer niederen aliphatischen Carbonsäure mit 2 bis 4 C-Atomen abgeleiteter Acyloxyrest, z.B. Acetyloxy, oder die heterocyclische Thiogruppe, deren heterocyclische Gruppe unsubstituiert oder substituiert ist. Bevorzugt als Substituenten des Heterocyclus der heterocyclischen Thiogruppe werden 1 oder 2 der folgenden Reste: Niedere Alkylreste mit 1-4 C-Atomen, Di(niederalkyl (C_1 - C_4))aminosubstituiertes niederes Alkyl (C_1 - C_4), Carboxymethyl, Amino, Methoxycarbonylamino, Carbamoylmethyl, Carboxymethylthio und Sulfomethyl. Bevorzugt als Rest R^3 werden Carbamoyloxy, 1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio, 1,2-Dimethyl-1,3,4-triazol-5-ylthio usw.

Wenn R_3 eine Carbamoyloxygruppe mit geschützter Aminogruppe, z.B. N-Chloracetylcarbamoyloxy, N-Dichloracetylcarbamoyloxy oder N-Trichloracetylcarbamoyloxy ist, kann diese Schutzgruppe für die Aminogruppe nach einem ähnlichen, nachstehend beschriebenen Verfahren entfernt

werden, wie es für die Entfernung der Schutzgruppe von der geschützten Aminogruppe der Formel R_2NH - angewendet wird. Im allgemeinen wird die Verbindung I mit freier und ungeschützter Amino- und Carbamoyloxygruppe (worin R_1 ein Carbamoyloxymethylrest ist) als aktive Verbindung verwendet. Die Gruppe R_2NH ist eine Aminogruppe, die wahlweise geschützt sein kann. R_2 ist daher ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für die Aminofunktion, wobei beliebige bekannte Schutzgruppen, die im allgemeinen für den Schutz von Aminogruppen verwendet werden, d.h. übliche Schutzgruppen für die Aminofunktion in Frage kommen. Geeignet als Schutzgruppen sind beispielsweise aromatische Acylreste, z.B. Phthaloyl, Benzoyl, mit Halogenatomen, Nitrogruppen oder niederen Alkylresten mit 1-4 C-Atomen substituierte Benzoylgruppen, (z.B. Chlorbenzoyl, p-Nitrobenzoyl, p-t-Butylbenzoyl und Toluoyl) und Naphthoyl, Phenylacetyl, Phenoxycetyl, Benzolsulfonyl, mit einem niederen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen substituierte Benzolsulfonylgruppen (z.B. p-t-Butylbenzolsulfonyl und Toluolsulfonyl), von aliphatischen oder halogenierten aliphatischen Carbonsäuren abgeleitete Acylreste, z.B. Acetyl, Valeryl, Caprylyl, n-Decanoyl, Acryloyl, Pivaloyl und Halogenacetyl (z.B. Monochloracetyl, Monobromacetyl, Dichloracetyl und Trichloracetyl), Campfersulfonyl, Methansulfonyl, veresterte Carbonylgruppen, z.B. Äthoxycarbonyl, t-Butyloxycarbonyl, Isobornyloxycarbonyl, Phenylloxycarbonyl, Trichloräthoxycarbonyl und Benzyloxycarbonyl, Carbamoylgruppen, z.B. Methylcarbamoyl, Phenylcarbamoyl und Naphthylcarbamoyl und die entsprechenden Thiocarbamoylgruppen.

Die Cephalosporinderivate der Formel I können die tautomere Form annehmen, d.h. als 2-Aminothiazol-Verbindungen und 2-Iminothiazolin-Verbindungen vorliegen, die nachstehend dargestellt sind, jedoch werden sie hier als Thiazol-Verbindungen beschrieben.

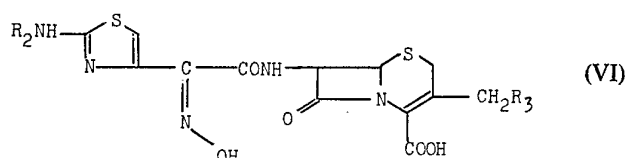


Die Carboxylgruppe in 4-Stellung der Verbindung der Formel I kann frei sein, jedoch auch mit einem ungiftigen Kation ein Salz bilden, z.B. ein Alkalisalz, beispielsweise ein Natrium- oder Kaliumsalz, eine basische Aminosäure, z.B. Arginin, Ornithin, Lysin oder Histidin, oder ein Polyhydroxyalkylamin, z.B. N-Methylglucamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin oder Trishydroxymethylaminomethan. Die Verbindungen I können Salze mit anorganischen Säuren wie Salzsäure und Schwefelsäure oder mit organischen Säuren, z.B. Toluolsulfonsäure und Benzolsulfonsäure, bilden. Die 4-Carboxylgruppe kann auch in einer biologisch aktiven Esterform vorliegen, die beispielsweise den Vorteil einer Erhöhung der Konzentration im Blut und langanhaltender

Wirksamkeit hat. Als Beispiele solcher Esterreste seien genannt: Niedere Alkoxymethylreste, z.B. Methoxymethyl, Äthoxymethyl, Isopropoxymethyl, α -Methoxyäthyl und α -Äthoxyäthyl, α -Niederalkoxy- α -substituierte Methylgruppen wie z.B. α -Niederalkoxy(C_1 - C_4)äthyl, z.B. Methoxymethyl, Äthoxyäthyl, Propoxyäthyl und Isopropoxyäthyl, niedere Alkylthiomethylreste mit 1-3 C-Atomen, z.B. Methylthiomethyl, Äthylthiomethyl und Isopropylthiomethyl, Acyloxymethylreste, z.B. Pivaloyloxymethyl und α -Acetoxymethyl, Äthoxycarbonyloxy-1-methylmethyl und α -Acyloxy- α -substituierte Methylreste (z.B. α -Acetoxy- α -methylmethyl). Die Herstellung dieser Salze und Ester der Verbindungen I fällt ebenfalls in den Rahmen der Erfindung.

Ebenso wie die bekannten Cephalosporine oder Penicilline können die Verbindungen I in Form von Arzneimitteln, wie Injektionslösungen, Kapseln, Tabletten und Granulat, verabreicht werden. Die Verbindungen I sind somit neue Verbindungen, die ausgezeichnete Wirkung gegen ein breites Spektrum von Bakterien einschliesslich gram-negativer Bakterien, wie *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus rettgeri*, *Enterobacter cloacae* und *Citrobacter freundii* zeigen und gegen β -Lactamase beständig sind. Die Verbindungen I können beispielsweise als Desinfektionsmittel zur Entfernung der vorstehend genannten Mikroorganismen von chirurgischen Instrumenten oder als Mittel zur Bekämpfung von Infektionen verwendet werden. Bei Verwendung als Mittel zur Behandlung von Infektionen, z.B. zur Behandlung von Bauchfellinfektionen, Infektionen der Atemwege, der Harnwege und anderer Infektionskrankheiten, die durch die vorstehend genannten Mikroorganismen verursacht werden, können sie Warmblütern einschliesslich des Menschen, Mäusen und Ratten in einer Tagesdosis von 0,5 bis 80 mg, vorzugsweise 1 bis 20 mg/kg Körpergewicht in 3 bis 4 täglichen Teildosen unbedenklich verabreicht werden. Die Verbindungen I können oral oder parenteral in verschiedenen Arzneiformen wie Injektionslösungen, Kapseln, Pulvern, Granulat und Tabletten, die nach bekannten Verfahren hergestellt werden können, verabreicht werden. Bei Verwendung der Verbindungen I für Injektionen kann als Träger beispielsweise destilliertes Wasser oder physiologische Kochsalzlösung verwendet werden. Bei Verwendung in Kapseln, Pulver, Granulat oder Tabletten wird die Verbindung I beispielsweise in Mischung mit pharmakologisch unbedenklichen, an sich bekannten Hilfsstoffen (z.B. Stärke, Lactose, Saccharose, Calciumcarbonat und Calciumphosphat), Bindemitteln (z.B. Stärke, Gummiarabicum, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und kristalline Cellulose), Gleitmitteln (z.B. Magnesiumstearat und Talkum) und Sprengmitteln (z.B. Carboxymethylcalcium und Talkum) verwendet.

Erfindungsgemäss werden die Cephalosporinderivate der Formel I hergestellt, indem 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]cephalosporinderivate der Formel



worin R_3 und R_2NH die obengenannten Bedeutungen haben, der O-Methylierung unterworfen werden.

Die O-Methylierung wird durchgeführt, indem die Verbindungen VI mit einem Methylierungsmittel umgesetzt werden. Diese O-Methylierungsreaktion wird normalerweise in einem Lösungsmittel unter Kühlung mit Eis oder in der Nähe von Raumtemperatur (0 bis 40°C, vorzugsweise 5 bis 30°C) durchgeführt. In vielen Fällen geht sie in 5 Minuten bis zu 5

Stunden, vorzugsweise 5 Minuten bis 2 Stunden, zur Vollendung. Geeignet sind beliebige Lösungsmittel, die die Reaktion nicht stören, beispielsweise Äther, z.B. Tetrahydrofuran und Dioxan, niedere Alkohole, z.B. Methanol und Äthanol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Chloroform und Methylenchlorid, Ester, z.B. Äthylacetat und Butylacetat, Amide, z.B. N,N-Dimethylformamid und N,N-Dimethylacetamid, Wasser und Gemische dieser Lösungsmittel. Die in der organischen Chemie allgemein verwendeten Methylierungsmittel, z.B. Methylhalogenide (z.B. Methyljodid und Methylbromid), Dimethylsulfat und Diazomethan, sind geeignet.

Die Reaktion verläuft glatt in Gegenwart einer geeigneten Base, ausgenommen im Falle von Diazomethan. Normalerweise werden anorganische Basen, beispielsweise die Alkalisalze von Kohlensäure (z.B. Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat) und Alkalihydroxyde (z.B. Natriumhydroxyd und Kaliumhydroxyd) verwendet. Wenn die Stabilität der Verbindung VI zu berücksichtigen ist, werden jedoch vorzugsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat od. dgl. verwendet. Diese Reaktion kann auch in einem Puffer bei einem pH-Wert von etwa 7,5 bis 8,5 durchgeführt werden.

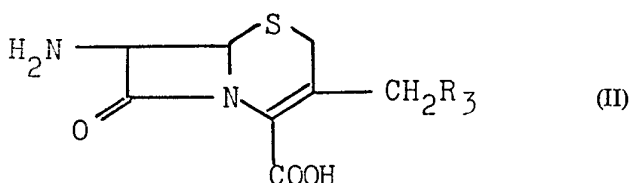
Nach der Reaktion kann die Schutzgruppe der Aminofunktion gewünschtenfalls entfernt werden. Die Entfernung der Schutzgruppe kann im allgemeinen nach an sich bekannten Verfahren erfolgen (z.B. nach dem in der japanischen Offenlegungsschrift 52083/1975 und in Pure and Applied Chemistry, 7 (1963), 335 beschriebenen Verfahren) oder einem diesem Verfahren analogen Verfahren. Es ist zu bemerken, dass in Fällen, in denen R_2 in der Formel I ein Monohalogenacetylrest (z.B. Monochloracetyl) und R_3 in der Carbamoyloxygruppe, deren Aminogruppe geschützt worden ist, beispielsweise eine N-Monohalogenacetylcarbamoyloxygruppe (z.B. N-Monochloracetylcarbamoyloxy) ist, diese beiden Monohalogenacetylgruppen (z.B. Monochloracetyl) gleichzeitig entfernt werden können. Hierbei ist die Schutzgruppe R_2 für die Aminogruppe vorzugsweise eine Monohalogenacetylgruppe. Die Reaktion zur Entfernung der Monohalogenacetylgruppe von der Aminogruppe wird durchgeführt, indem die Verbindung der Formel I, deren Aminogruppe oder Aminogruppen mit einer Monohalogenacetylgruppe geschützt worden sind, mit Thioharnstoff und einer basischen Substanz umgesetzt wird. Normalerweise wird diese Reaktion in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur in der Nähe von Raumtemperatur durchgeführt. In vielen Fällen ist die Reaktion in einer Zeit von 1 bis 10 und mehr Stunden beendet. Beliebige Lösungsmittel, die die Reaktion nicht stören, können verwendet werden. Geeignet sind beispielsweise Äther, z.B. Äthyläther, Tetrahydrofuran und Dioxan, niedere Alkohole, z.B. Methanol und Äthanol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Chloroform und Methylenchlorid, Ester, z.B. Äthylacetat und Butylacetat, Ketone, z.B. Aceton und Methyläthylketon, Wasser und verschiedene Gemische dieser Lösungsmittel.

Diese Reaktion zur Entfernung der N-Halogenacetylgruppe von der N-Monohalogenacetylcarbamoyloxymethylgruppe in 3-Stellung der Verbindung I verläuft nicht in wesentlichem Umfange, wenn man Thioharnstoff allein auf die Verbindung I einwirken lässt. Wenn jedoch die Verbindung I mit Thioharnstoff und einer basischen Substanz umgesetzt wird, findet die gewünschte Reaktion zur Entfernung der Monohalogenacetylgruppe selektiv und glatt unter Bildung der 3-Carbamoyloxymethylverbindung I statt. Als basische Substanzen eignen sich für die Zwecke der Erfindung beispielsweise Alkali- oder Erdalkalisalze von niederen aliphatischen Carbonsäuren oder anorganische oder organische Basen mit einem pKa-Wert von nicht weniger als 9,5, vorzugsweise im Bereich von 9,8 bis 12,0. Als Beispiele geeigneter Salze von niederen aliphatischen Carbonsäuren sind

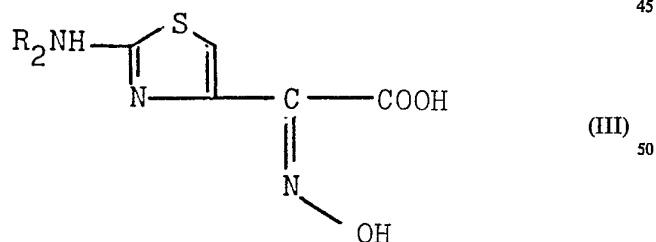
die Salze von niederen aliphatischen Carbonsäuren mit 1 bis 6 C-Atomen, z.B. Natriumacetat, Kaliumacetat, Calciumacetat, Bariumacetat, Natriumformiat, Natriumpropionat und Kaliumhexanoat, zu nennen. Als Beispiele geeigneter anorganischer Basen sind die Alkalisalze von Kohlensäure, z.B. Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat, zu nennen. Als organische Basen eignen sich beispielsweise mit niederen Alkylresten einfach, zweifach oder dreifach substituierte Amine mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkylrest, z.B. Trimethylamin, Triäthylamin, Äthylamin, Methylamin, Diäthylamin, Dimethylamin, Tributylamin, Dibutylamin und Butylamin, und 5- bis 6gliedrige cyclische Amine, die in N-Stellung mit niederen Alkylresten mit 1 bis 2 C-Atomen substituiert sind, z.B. N-Methylpyrrolidin, N-Äthylpyrrolidin, N-Methylpiperazin und N-Äthylpiperazin. Wie vorstehend erwähnt, wird Thioharnstoff bei dieser Reaktion verwendet, jedoch kann die Reaktion auch erfolgreich mit N- oder N,N-substituierten Thioharnstoffen, z.B. Methylthioharnstoff, N,N-Diäthylthioharnstoff oder N,N-Hexamethylthioharnstoff durchgeführt werden.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Cephalosporinverbindungen I können nach an sich bekannten Verfahren, z.B. durch Säulenchromatographie, Extraktion, Ausfällung und Umkristallisation, gereinigt werden. Falls erforderlich, kann jede dieser Verbindungen nach an sich bekannten Verfahren in die gewünschten Salze, Ester usw. umgewandelt werden.

Das Ausgangsprodukt der Formel VI kann beispielsweise nach einem Verfahren, das dem in der DT-OS 25 56 736 beschriebenen Verfahren analog ist, oder durch Acylierung der 7-Aminogruppe einer 7-Aminocephalosporinverbindung der Formel



worin R_3 die obengenannte Bedeutung hat, mit einer 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoessigsäure der Formel



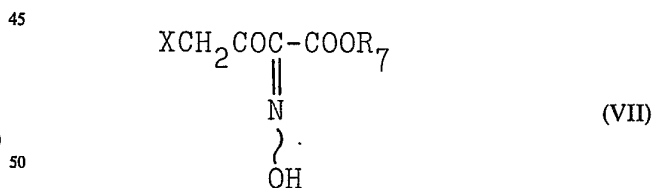
worin R_2NH die oben genannte Bedeutung hat, gegebenenfalls mit anschliessender Entfernung der Schutzgruppe der Aminogruppe, hergestellt werden.

Bei diesem Verfahren wird die Verbindung III entweder in freier Form oder in Form eines reaktionsfähigen Derivats als Acylierungsmittel für die Acylierung der Aminogruppe in 7-Stellung der Verbindung II verwendet. So wird die freie Säure III, ein Alkali- oder Erdalkalisalz der freien Säure III (z.B. das Natrium-, Kalium- oder Calciumsalz), ein organisches Aminsalz der freien Säure III (z.B. das Trimethylaminsalz oder Pyridinsalz) oder ein reaktionsfähiges Derivat der Verbindung (z.B. ein Säurehalogenid (z.B. das Säurechlorid oder Säurebromid), ein Säureanhydrid, ein gemischtes Säureanhydrid, ein aktives Amid oder ein aktiver Ester) der vor-

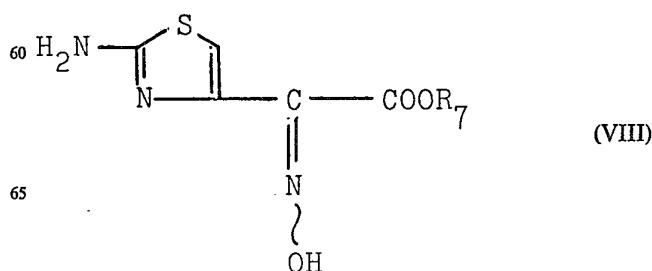
stehend genannten Acylierungsreaktion unterworfen. Als Beispiele geeigneter aktiver Ester sind der p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Pentachlorphenylester, N-Hydroxysuccinimidester und der N-Hydroxyphthalimidester zu nennen. Als Beispiele gemischter Säureanhydride sind gemischte Säureanhydride mit einem Kohlensäuremonoester (z.B. Kohlensäuremonomethylester oder Kohlensäuremonoisobutylester) und gemischte Säureanhydride mit einer niederen Alkansäure, die mit einem Halogenatom substituiert sein kann (z.B. Pivalinsäure oder Trichloressigsäure) zu nennen. Bei Verwendung der Carbonsäure III als freie Säure oder in Form eines Salzes wird ein geeignetes Kondensationsmittel verwendet. Als Kondensationsmittel eignen sich beispielsweise N,N'-disubstituierte Carbodiimide, z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, Azolide, z.B. N,N'-Carbonylimidazol und N,N'-Thionylidimidazol, Dehydratisierungsmittel, z.B. N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin, Phosphoroxchlorid und Alkoxyacetylen, 2-Halogenpyridiniumsalze (z.B. 2-Chlorpyridiniummethyljodid und 2-Fluorpyridiniummethyljodid). Es wird angenommen, dass bei Verwendung eines solchen Kondensationsmittels die Reaktion über das reaktionsfähige Derivat der Carbonsäure III verläuft. Die Reaktion wird im allgemeinen in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Als Beispiele geeigneter Lösungsmittel seien genannt: Halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Chloroform und Methylendichlorid, Äther, z.B. Tetrahydrofuran und Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Aceton, Wasser und Gemische dieser Lösungsmittel. Der Anteil des Acylierungsmittels liegt normalerweise im Bereich von etwa 1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 2 molaren Äquivalenten, bezogen auf die Verbindung II. Diese Reaktion wird im allgemeinen bei einer Temperatur im Bereich von -50 bis $+40^\circ\text{C}$ durchgeführt. Die Reaktionsdauer kann zwischen etwa 1 und 10 Stunden variieren, im allgemeinen beträgt sie 1 bis 3 Stunden. Nach der Acylierung kann die Schutzgruppe der Aminofunktion gewünschtenfalls entfernt werden. Die Entfernung der Schutzgruppe kann im allgemeinen nach an sich bekannten Verfahren, wie oben bereits beschrieben wurde, erfolgen.

Die 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoessigsäure III kann beispielsweise nach verschiedenen Verfahren, die nachstehend ausführlich beschrieben werden, hergestellt werden.

(I) Zunächst wird ein 4-Halogen-3-oxo-2-hydroxyimino-buttersäureester der Formel



worin X ein Halogenatom, z.B. Chlor oder Brom, und R_7 ein niederer Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen, z.B. Methyl, Äthyl oder Propyl, ist, mit Thioharnstoff umgesetzt, wobei ein 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoessigsäureester der Formel



worin R₇ die obengenannte Bedeutung hat, erhalten wird. Die Verbindung VIII fällt normalerweise als Gemisch von syn- und anti-Isomeren an. Die Reaktion wird normalerweise durchgeführt, indem eine Verbindung der Formel VII mit Thioharnstoff in einem organischen Lösungsmittel, z.B. Äthanol, Methanol oder Tetrahydrofuran, bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur (0 bis 100°C, vorzugsweise 10 bis 50°C) umgesetzt wird. Die Reaktionsdauer beträgt im allgemeinen 1 bis 30 Stunden, vorzugsweise 1 bis 5 Stunden.

Zwecks Isolierung des gewünschten syn-Isomeren aus dem erhaltenen Gemisch der syn- und anti-Formen der Verbindung VIII kann eines der folgenden Verfahren erfolgreich angewendet werden:

a) Fraktionierte Kristallisation, bei der die unterschiedlichen Kristallisierbarkeiten oder Löslichkeiten der Isomeren der Verbindung VIII als solche, eines Salzes der Verbindung VIII mit Halogenwasserstoff (HBr- oder HCl-Salz) oder eines Derivates der Verbindung VIII mit einer in an sich bekannter Weise eingeführten Schutzgruppe (z.B. Monochloracetyl oder Dichloracetyl) an ihrer 2-Aminogruppe.

b) Isolierung durch Chromatographie und

c) ein Verfahren, bei dem die Verbindung VIII oder die eine Schutzgruppe an ihrer 2-Aminogruppe enthaltende Ver-

bindung VIII an ihrer Ester-Stellung in an sich bekannter Weise zu einem Carbonsäurederivat der Formel III hydrolysiert und das syn-Isomere allein durch Ausnutzung des Unterschiedes in der Hydrolysegeschwindigkeit zwischen den 5 syn- und anti-Isomeren selektiv isoliert wird.

Beim letztgenannten Verfahren kann aufgrund der Tatsache, dass die Geschwindigkeit der Hydrolyse des anti-Isomeren höher ist als beim syn-Isomeren, das anti-Isomere selektiv hydrolysiert und entfernt werden. Die Reaktion zur Hydrolyse der Esterbindung der Verbindung VIII mit oder ohne Substituent an ihrer 2-Aminogruppe wird normalerweise in Gegenwart von 1 bis zu mehreren molaren Äquivalenten eines Alkalihydroxyds, z.B. Kaliumhydroxyd oder Natriumhydroxyd, bei einer Temperatur von 0°C bis Raumtemperatur in Wasser oder in einem Gemisch von Wasser mit einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, z.B. Methanol, Äthanol, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid, durchgeführt.

Die physikalischen Konstanten der in dieser Weise hergestellten syn-Isomeren der Verbindungen III sind nachstehend in Tabelle 1 im Vergleich zu den physikalischen Konstanten des entsprechenden anti-Isomeren genannt.

TABELLE 1

	Struktur	NMR-Spektrum (ppm)	Schmelzpunkt, °C
syn-Isomeres		In d ₆ -DMSO 6,80s(5-H) 11,6s(OH)	185,5
anti-Isomeres		In d ₆ -DMSO 7,50s(5-H) 12,5s(OH)	145,3

Bemerkungen: s = Singulett

Die Hydroxyiminogruppe im syn-Isomeren steht in cis-Stellung zur Carboxylfunktion und im anti-Isomeren in trans-Stellung zur Carboxylfunktion.

(II) Das Verfahren zur selektiven Herstellung der Verbindung III (syn-Isomeres) wird nachstehend beschrieben. Während die vorstehend genannte Umsetzung der Verbindung VII mit Thioharnstoff ein Gemisch von syn- und anti-Isomeren der Verbindung VII ergibt, überwiegt in vielen Fällen das anti-Isomere der Verbindung VIII. Die Untersuchung der Bedingungen dieser Cyclisierungsreaktion durch die Anmelderin brachte Licht in die Bedingungen, die einer selektiven Bildung des gewünschten syn-Isomeren förderlich sind. So werden bei der Durchführung der Umsetzung der Verbindung VII mit Thioharnstoff zur Herstellung der Verbindung VIII unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen die syn- und anti-Isomeren normalerweise im Verhältnis von 2:98 bis 50:50 gebildet.

Es wurde jedoch gefunden, dass bei Durchführung dieser Cyclisierungsreaktion in Wasser oder einem Gemisch von Wasser mit einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, N,N-

Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder N-Methylpiperidon und in Gegenwart einer basischen Substanz das syn-Isomere der Verbindung VIII selektiv gebildet wird (normalerweise in einem Verhältnis von etwa 85:15 bis 100:0). Als basische Substanzen für die Zwecke dieser Reaktion eignen sich beispielsweise Alkali- oder Erdalkalisalze von niederen aliphatischen Carbonsäuren und anorganische oder organische Basen mit pKa-Werten von nicht weniger als 9,5, vorzugsweise im Bereich von 9,8 bis 12,0. Als Beispiele dieser Salze von niederen aliphatischen Carbonsäuren sind die Salze von niederen aliphatischen Carbonsäuren mit 1 bis 6 C-Atomen, z.B. Natriumacetat, Kaliumacetat, Calciumacetat, Bariumacetat, Natriumformiat, Natriumpropionat und Kaliumhexanoat zu nennen, während als anorganische Basen, die vorstehend genannt wurden, Alkalisalze von Kohlensäure, z.B. Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat, in Frage kommen. Als Beispiele geeigneter organischer Basen seien genannt: Trialkylsubstituierte Amine mit einem niederen C₁-C₄-Alkylrest, z.B. Trimethylamin, Triäthylamin und Tributylamin, und 5- bis 6gliedrige cyclische Amine, die in N-Stellung mit einem niederen Alkylrest mit 1 bis 2 C-Atomen substituiert sind, z.B. N-Methylpyrrolidin, N-Äthylpyrrolidin, N-Methylpiperazin und N-Äthylpiperazin. Bei Verwendung von N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidon als Lösungsmittel ist es nicht immer notwendig, die vorstehend genannte basische Substanz zuzusetzen. Die Temperatur wird im allgemeinen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise zwischen etwa 0 und 30°C, gehalten; die Reaktionsdauer beträgt im allgemeinen 1 bis 30 Stunden, vorzugsweise 1 bis 5 Stunden.

Die Verbindung der Formel VII kann beispielsweise nach den Verfahren, die in Journal of Medicinal Chemistry, 16 (1973), 978, Helvetica Chimica Acta, 49 (1966) 26, Journal of the American Chemical Society, 60 (1938) 1328 und in der DT-OS 25 56 736 beschrieben werden, oder nach ähnlichen Verfahren hergestellt werden. Die für die Zwecke der Erfindung verwendete Verbindung der Formel II kann beispielsweise nach einem der in den folgenden Veröffentlichungen beschriebenen Verfahren hergestellt werden: US-PSen 3 875 151 und 3 697 515, DT-OS 24 61 478, DT-OS 26 07 064 (niederländische Patentanmeldung 76.01902), DT-OS 26 19 243, japanische Offenlegungsschrift 52083/1975 und DT-OSen 24 60 331 und 24 60 332. Die Herstellung kann auch nach Verfahren, die den vorstehend genannten Verfahren analog sind, erfolgen.

Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen weiter erläutert. In diesen Beispielen steht die Abkürzung «DMSO» für Dimethylsulfoxyd. Die Harze der Handelsbezeichnung «Amberlite» sind Produkte der Firma Rohm & Haas Company, USA. Alle Temperaturen sind unkorrigiert. Die Prozentsätze beziehen sich auf das Gewicht, falls nicht anderes angegeben. Die NMR-Spektren wurden mit einem Spektrometer «Varian Modell HA 100» (100 MHz) oder T60 (60 MHz) mit Tetramethylsilan als inneren oder äusseren Bezug aufgenommen. Alle δ-Werte sind in ppm angegeben. Ferner bedeuten s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett und J ist eine Kupplungskonstante.

Bezugsbeispiel 1

Zu 600 cm Äthanol werden 121 g Äthyl-4-chlor-3-oxo-2-hydroxyiminoacetat zusammen mit 47,6 g Thioharnstoff gegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Äthanol wird dann unter vermindertem Druck abgedampft, worauf 350 ccm Wasser zugesetzt werden. Die Wasserschicht wird mit Äther gewaschen, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert (bis pH 7,5) und mit Äthylacetat-Tetrahydrofuran (1:1) extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das

Lösungsmittel wird dann abdestilliert, wobei 45 g eines kristallinen Produkts erhalten werden.

Eine Probe von 1 g dieses Produkts wird entnommen und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Äthylacetat-n-Hexan). Die erste Fraktion ergibt 650 mg des anti-Isomeren von Äthyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetat. Aus der zweiten Fraktion werden 150 mg des syn-Isomeren erhalten.

anti-Isomeres: weisse Kristalle, Schmelzpunkt 145,3°C

10 syn-Isomeres: blassgelblich weisse Kristalle, Schmelzpunkt 185,5°C

Elementaranalyse für: C₇H₉N₃O₃S

berechnet: C 39,06 H 4,21 N 19,52

gefunden: (anti-) C 38,81 H 4,20 N 19,62

15 (syn-) C 39,28 H 4,10 N 19,63

NMR-Spektrum (60 MHz, in d₆-DMSO):

anti-Isomeres: 7,10 ppm (2H, br s, NH₂), 7,50 ppm (1H, s, Thiazol 5-H), 12,5 ppm (1H, s, OH)

20 syn-Isomeres: 6,80 ppm (1H, s, Thiazol 5-H), 7,12 ppm (2H, br s, NH₂), 11,6 ppm (1H, s, OH).

Bezugsbeispiel 2

In 600 ccm 50%igem wässrigem Tetrahydrofuran werden 67,8 g Äthyl-4-chlor-3-oxo-2-hydroxyiminoacetat gelöst. Zur Lösung werden 155 g Natriumacetat trihydrat und 53,2 g Thioharnstoff gegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 7,0 eingestellt. Nach Zugabe von Natriumchlorid wird es zweimal mit 300 ccm Tetrahydrofuran extrahiert. Die Extrakte werden zusammengegeben, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Tetrahydrofuran wird dann abdestilliert, wobei 27,5 g Äthyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetat in Form von Kristallen erhalten werden. Das NMR-Spektrum und die übrigen Daten ergeben, dass dieses Produkt ein 82:18-Gemisch der syn- und anti-Isomeren ist.

Eine ähnliche Reaktion wird ohne Verwendung von Natriumacetat durchgeführt. Nach den Kennzahlen ist das erhaltene Produkt ein 25:75-Gemisch von syn- und anti-Isomeren.

Bezugsbeispiel 3

Die in Bezugsbeispiel 2 beschriebene Reaktion wird wiederholt mit dem Unterschied, dass 50%iges wässriges Äthanol anstelle von 50%igem wässrigem Tetrahydrofuran verwendet wird. Auch in diesem Fall wird bei Verwendung von Natriumacetat ein 83:17-Gemisch der syn- und anti-Isomeren von Äthyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetat erhalten. Wenn dagegen kein Natriumacetat verwendet wird, ergibt die vorstehend beschriebene Reaktion ein 50:50-Gemisch der syn- und anti-Isomeren. Die Anteile der syn- und anti-Isomeren werden durch das NMR-Spektrum und nach anderen Methoden bestimmt.

Bezugsbeispiel 4

Die in Bezugsbeispiel 3 beschriebene Reaktion wird wiederholt mit dem Unterschied, dass N,N-Dimethylacetamid anstelle von 50%igem wässrigem Tetrahydrofuran-Natriumacetat verwendet wird. Hierbei wird ein 85:15-Gemisch der syn- und anti-Isomeren von Äthyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetat erhalten.

Beispiel 1

In einem Gemisch von 20 ml Wasser und 10 ml Methanol werden 280 mg Natriumcarbonat gelöst, worauf 477 mg 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-cephalosporansäure zugesetzt werden. Dieser Lösung werden 300 mg Dimethylsulfat tropfenweise unter Kühlen mit

Eis und Rühren zugesetzt. Nach 25 Minuten werden 300 mg Kaliumcarbonat und 300 mg Dimethylsulfat zugesetzt. Nach weiteren 25 Minuten wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingengt und der Säulenchromatographie am Ionenaustauscherharz Amberlite XAD-2 unterworfen, wobei mit Wasser eluiert wird. Hierbei wird Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]cephalosporanat erhalten.

Elementaranalyse für: $C_{16}H_{16}N_5O_7S_2Na \cdot 2,5H_2O$

berechnet: C 36,78 H 4,05 N 13,40

gefunden: C 36,93 H 3,80 N 12,68

NMR-Spektrum (60 MHz, in D_2O): 2,07 ppm (3H, singlet, $COCH_3$), 3,53 ppm (2H, quartet, 2- CH_2), 3,98 ppm (3H, singlet, $=NOCH_3$), 4,75 ppm (2H, quartet, 3- CH_2), 5,21 ppm (1H, doublet, 6-H), 5,81 (1H, doublet, 7-H), 7,01 ppm (1H, singlet, Thiazol 5-H).

Beispiel 2

Durch O-Methylierung der entsprechenden Cephalosporinverbindungen auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

a) Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)methoxyiminoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat

NMR-Spektrum (60 MHz, in D_2O): 2,57 ppm (3H, singlet, Thiazol 2- CH_3), 3,52 ppm (2H, quartet, 2- CH_2), 3,95 ppm (3H, singlet, $=NOCH_3$), 5,18 ppm (1H, singlet, 6-H), 5,73 ppm (1H, singlet, 6-H), 5,73 ppm (1H, singlet, 7-H), 6,95 ppm (1H, singlet, Thiazol 5-H);

b) Dinatrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(2-carboxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat

NMR-Spektrum (60 MHz, in D_2O): 3,56 ppm (2H, quartet, 2- CH_2), 3,96 ppm (3H, singlet, $=NOCH_3$), 4,18 ppm (2H, singlet, CH_2COONa), 5,20 ppm (1H, doublet, 6-H), 5,74 ppm (1H, doublet, 7-H), 6,97 ppm (1H, singlet, Thiazol 5-H);

c) Natrium-7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat

NMR-Spektrum (60 MHz, in D_2O): 3,57 ppm (2H, quartet, 2- CH_2), 3,94 ppm (3H, singlet, $=NOCH_3$), 5,21 ppm (1H, doublet, 6-H), 5,72 ppm (1H, doublet, 7-H), 6,94 ppm (1H, singlet, Thiazol 5-H), 7,95 ppm (1H, singlet, Triazol 4-H);

d) Dinatrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(1-carboxymethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat

NMR-Spektrum (60 MHz, in D_2O): 3,55 ppm (2H, quartet, 2- CH_2), 3,96 ppm (3H, singlet, $=NOCH_3$), 4,72 ppm

(2H, singlet, $-N-CH_2COONa$), 5,18 ppm (1H, doublet, 6-H), 5,72 ppm (1H, doublet, 7-H), 6,95 ppm (1H, singlet, Thiazol 5-H);

e) 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[1-(2-N,N-dimethylaminoäthyl)-1,2,3,4-tetrazol-5-yl]thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure-betain

NMR-Spektrum (60 MHz, in D_2O): 3,01 ppm (6H, singlet, CH_3)

$-N<$), 3,50 ppm (2H, quartet, 2- CH_2), 3,98 ppm

(3H, singlet, $=NOCH_3$), 5,18 ppm (1H, doublet, 6-H), 5,74 ppm (1H, doublet, 7-H), 6,96 ppm (1H, singlet, Thiazol 5-H);

f) Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(6-methyl-1-oxypyridazin-3-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat

NMR-Spektrum (60 MHz, in D_2O): 2,60 ppm (3H, singlet, Pyridazin 6- CH_3), 3,52 (2H, quartet, 2- CH_2), 3,98 ppm (3H, singlet, $=NOCH_3$), 5,21 ppm (1H, doublet, 6-H), 5,76 ppm (1H, doublet, 7-H), 6,95 ppm (1H, singlet, Thiazol 5-H).

Die Mindesthemmkonzentration ($\mu g/ml$) einiger der in der beschriebenen Weise hergestellten Verbindungen ist nachstehend genannt.

	Mikroorganismus	Verbindung	
		(a)	(e)
	E. coli NIHJ	0,20	0,20
15	E. coli O-111	0,10	0,024
	E. coli T-7	1,56	1,56
	K. pneumoniae DT	0,05	0,10
20	K. pneumoniae GN 3835	0,39	0,20
	Serr. marcescens IFO 12648	0,78	1,56
	Serratia TN 0024	0,78	0,78
25	P. vulgaris IFO 3988	0,10	0,20
	P. vulgaris GN 4413	1,56	1,56
	P. mirabilis GN 4359	0,20	0,39
30	P. morgani IFO 3168	0,10	0,20
	P. rettgeri 8 (TNO 336)	$\leq$ 0,012	0,024
	P. rettgeri GN 4733	0,39	0,78
35	Ent. cloacae IFO 12937	3,13	6,25
	Cit. freundii GN 99	0,20	0,20
	Cit. freundii GN 1706	0,78	0,78

g) Natrium-7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat, weisses Pulver.

Elementaranalyse für: $C_{15}H_{15}N_6O_7S_2Na \cdot 3H_2O$

berechnet: C 33,84 H 3,98 N 15,78

gefunden: C 33,94 H 3,82 N 15,42

NMR-Spektrum (60 MHz, in D_2O): 3,47 ppm (2H, quartet, 2- CH_2), 3,92 ppm (3H, singlet, $=NOCH_3$), 4,68 ppm (2H, quartet, $-CH_2OCONH_2$), 5,27 ppm (1H, doublet, 6-H), 5,72 ppm (1H, doublet, 7-H), 6,95 ppm (1H, singlet, Thiazol 5-H);

h) Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)methoxyiminoacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-4-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat, weisses Pulver.

55 Elementaranalyse für: $C_{16}H_{16}N_6O_7S_3Na \cdot 2H_2O$

berechnet: C 33,74 H 3,54 N 22,13

gefunden: C 34,18 H 3,57 N 21,79

NMR-Spektrum (60 MHz, in D_2O): 3,59 ppm (2H, quartet, 2- CH_2), 3,93 ppm (3H, singlet, $=NOCH_3$), 3,98 ppm (3H, singlet, N- CH_3), 4,08 ppm (2H, quartet, 3- CH_2), 5,12 ppm (1H, doublet, 6-H), 5,72 ppm (1H, doublet, 7-H), 6,93 ppm (1H, singlet, Thiazol 5-H);

i) Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)methoxyiminoacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat, weisses Pulver.

65 Elementaranalyse für: $C_{17}H_{16}N_7O_6S_3Na \cdot 2H_2O$

berechnet: C 35,85 H 3,54 N 17,21

gefunden: C 35,73 H 3,72 N 17,01

NMR-Spektrum (60 MHz, in D₂O): 8,42 ppm (3H, singlet, Oxadiazol 2-CH₃), 3,55 ppm (2H, quartet, 2-CH₂), 4,02 ppm (3H, singlet, =NOCH₃), 5,13 ppm (1H, doublet, 6-H), 5,73 ppm (1H, doublet, 7-H), 6,97 ppm (1H, singlet, Thiazol 5-H);

j) Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)methoxyiminoacetamido]desacetoxycephalosporanat, weisses Pulver.

Elementaranalyse für: C₁₄H₁₄N₅O₅S₂Na · 1,5H₂O

berechnet: C 37,67 H 3,84 N 15,68

gefunden: C 37,37 H 3,98 N 15,38

NMR-Spektrum (60 MHz, in D₂O) δ: 1,94 ppm (3H, singlet, 3-CH₃), 3,46 ppm (2H, quartet, 2-CH₂), 4,00 ppm (3H, singlet, =NOCH₃), 5,17 ppm (1H, doublet, 6-H), 5,76 ppm (1H, doublet, 7-H), 6,99 ppm (1H, singlet, Thiazole 5-H).

Die Mindesthemmkonzentrationen (µg/ml) einiger der vorstehend beschriebenen Verbindungen sind nachstehend genannt.

Mikroorganismus	2 (g)	Verbindung von Beispiel		
		1	2 (h)	2 (j)
E. coli NIHJ	0,10	0,20	0,10	0,78
E. coli O-111	0,024	0,05	0,024	0,39
E. coli T-7	0,39	0,78	0,78	6,25
K. pneumonia DT	< 0,012	0,024	0,024	0,20
K. pneumonia GN 3835	0,05	0,05	0,20	0,20
Ps. aeruginosa Pd 1	50	25	12,5	> 100
Ps. aeruginosa PM 3	3,13	1,56	0,78	25
Ps. aeruginosa P2	25	50	50	> 100
Ps. aeruginosa GN 3407	> 100	50	50	> 100
Serr. marcescens IFO 12648	1,56	3,13	0,78	12,5
Serratia TN 0024	0,20	0,78	0,20	1,56
P. vulgaris IFO 3988	≤ 0,02	0,024	0,024	0,20
P. vulgaris GN 4413	1,56	0,78	0,39	1,56
P. mirabilis GN 4359	≤ 0,02	0,05	0,10	0,10
P. morganii IFO 3168	0,39	0,20	0,05	12,5
P. rettgeri 8 (TNO 336)	≤ 0,012	≤ 0,012	≤ 0,012	≤ 0,012
P. rettgeri 8 GN 4733	0,05	0,20	0,20	0,10
Ent. cloacae TN 1282	6,25	6,25	1,56	50
Cit. freundii GN 99	0,20	0,20	0,10	3,13
Cit. freundii GN 1706	0,39	0,39	0,20	6,25
Acinetobacter anitratus TN-1140	6,25	25	25	12,5

Beispiel 3

In 25 ml Dimethylformamid wird Natrium-7-[2-(2-Amino-60 thiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]desacetoxycephalosporanat gelöst. Während mit Eis gekühlt wird, werden 3,75 g Jodmethylpivalat mit 3 ml Dimethylformamid zugesetzt. Nach 17 Minuten werden 100 ml Äthylacetat dem Reaktionsgemisch zugesetzt, worauf die ungelösten Bestandteile abfiltriert werden. Das Filtrat wird mit Wasser, einer 5%igen wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihen-

folge gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Äthylacetat wird dann abdestilliert und das erhaltene Öl (2,4 g) durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Hierbei wird 1 g Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]desacetoxycephalosporanat in Form eines weissen Pulvers erhalten.

65 Elementaranalyse für: C₂₀H₂₅N₅O₇S₂

berechnet: C 46,95 H 4,92 N 13,69

gefunden: C 46,92 H 4,88 N 13,13

NMR-Spektrum (60 MHz, in CDCl_3): 1,24 ppm [9H, singlet, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2,16 ppm, 3,44 ppm (2H, doublet, 2-CH_2), 4,10 ppm (3H, singlet, OCH_3), 5,16 ppm (1H, doublet, 6-H), 5,94 ppm (2H, singlet, $-\text{OCH}_2\text{O}$), 6,86 ppm (1H, singlet, Thiazol, 5-H).

Beispiel 4

0,7 g 7-[2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]desacetoxycephalosporansäure werden in einer eisgekühlten Lösung von 149 mg Triäthylamin in 7 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 715 mg Jodmethylpivalat wird das Gemisch 15 Minuten gerührt. Diesem Reaktionsgemisch werden 40 ml Äthylacetat zugesetzt, worauf das Gemisch mit Wasser, 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet wird. Das Äthylacetat wird abdestilliert, wobei 0,8 g rohes Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]desacetoxycephalosporan in Form eines braunen Öls erhalten werden.

Dieses Produkt wird in 3 ml Dimethylacetamid gelöst, worauf 206 mg Thioharnstoff zugesetzt werden. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von 40 ml Äthylacetat wird das Gemisch zweimal mit je 30 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Äthylacetat wird abdestilliert und das hierbei erhaltene braune Öl (0,4 g) durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Hierbei werden 0,2 g Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]desacetoxycephalosporan in Form eines weissen Pulvers erhalten.

Im NMR-Spektrum und in den übrigen Eigenschaften ist dieses Produkt mit dem gemäss Beispiel 3 hergestellten Produkt identisch.

Beispiel 5

In 10 ml Dimethylformamid wird 1 g Natrium-7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat gelöst. Während mit Eis gekühlt und gerührt wird, werden 0,85 g Jodmethylpivalat zugesetzt. Das Gemisch wird 15 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 40 ml Äthylacetat wird das Reaktionsgemisch mit Wasser, 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Äthylacetat wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in einer geringen Menge Äthylacetat gelöst und filtriert. Das Filtrat wird mit Äther versetzt, worauf gekühlt wird. Die hierbei gebildete Fällung wird abfiltriert. Hierbei werden 0,4 g Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat in Form eines weissen Pulvers erhalten.

Elementaranalyse für: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_3$

berechnet: C 42,27 H 4,34

gefunden: C 42,29 H 4,40

NMR-Spektrum (60 MHz, in CDCl_3): 1,22 ppm [9H, singlet, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3,80 ppm (2H, breites singlet, 2-CH_2), 3,94, 4,06 ppm (3H×2, singlet×2, N-CH_3 & OCH_3), 5,94 ppm (2H, singlet, $-\text{OCH}_2\text{O}$), 5,12 ppm (1H, doublet, 6-H), 6,06 ppm (1H, doublet×2, 7-H), 4,44 ppm (2H, doublet, 3-CH_2), 6,81 ppm (1H, singlet, Thiazol 5-H).

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Schutzwirkung (ED_{50}^* , mg/kg) der gemäss den vorstehenden Beispielen hergestellten Verbindungen auf infizierte Mäuse.

Verbindung gemäss Beispiel	Verab- reichung	ED_{50}^*	(mg/kg)
5 2 (g)	subkutan	0,015	(CER : 1,25)
2 (h)	»	0,022	(CER : 1,25)
1	»	0,018	(CER : 1,25)
10 2 (j)	»	0,111	(CER : 1,25)
5	oral	0,11	(CEX : 2,51)
2 (e)	oral	0,27	(CEX : 2,51)

15 * Versuchstiere: männliche Mäuse (ICR/SLC)
5 Mäuse pro Gruppe pro einzelne Dosis.

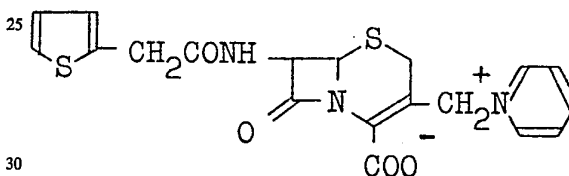
Infektion: intraperitoneal mit E. coli 0-111

Beobachtungszeit: 7 Tage

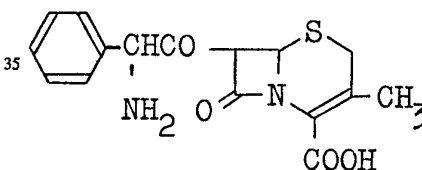
20 (): Kontrolle

SC = Subcutan

CER = Cephaloridin

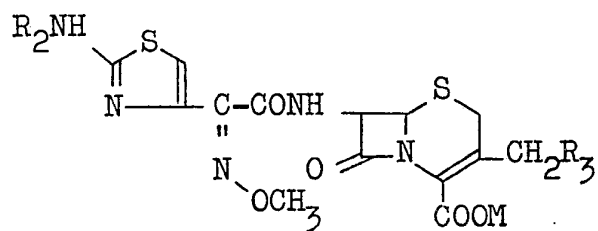


30 CEX = cephalixin

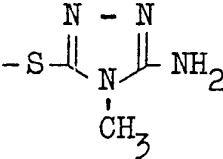
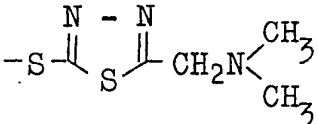
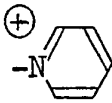
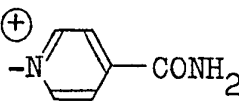
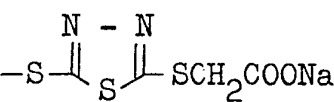
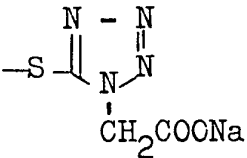
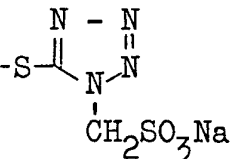
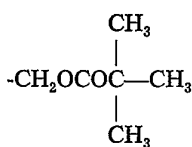
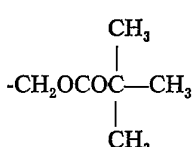
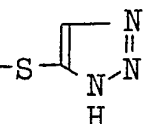
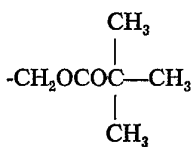


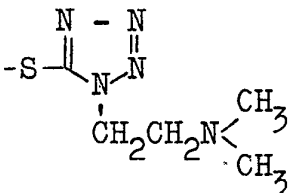
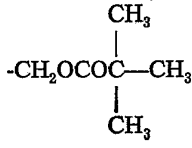
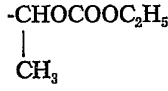
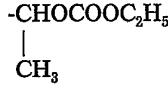
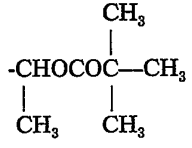
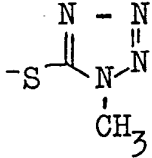
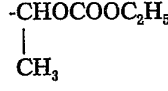
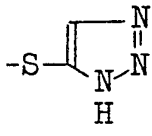
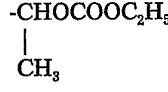
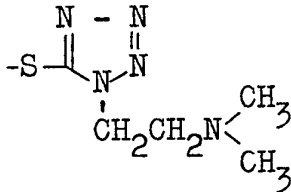
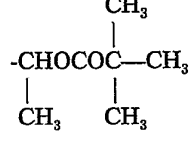
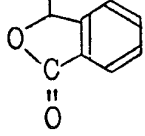
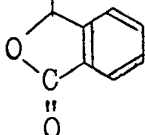
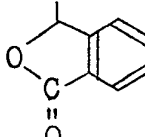
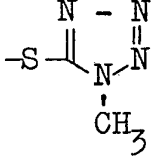
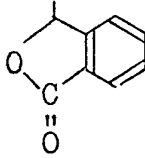
40 Die Strukturen und Kennzahlen (IR-Spektrum) der nach den vorstehend beschriebenen Verfahren gemäss der Erfindung hergestellten Verbindungen (Nr. 1 bis 33) sind in der folgenden Tabelle genannt. In dieser Tabelle bedeutet das IR-Spektrum (cm^{-1} , KBr) die der β -Lactamkomponente zuzu-

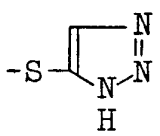
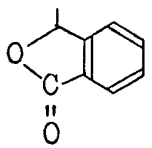
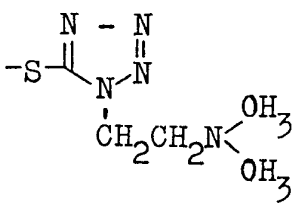
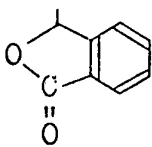
45 schreibende charakteristische Absorptionsbande.



Verbindung Nr.	R ₂	R ₃	M	IR (cm ⁻¹ , KBr)
1	H		Na	1760
2	H		Na	1763
3	H		Na	1758
4	H		Na	1760
5	H		Na	1763
6	H		Na	1765
7	H		Na	1760
8	H		Na	1765
9	H		Na	1768

Verbindung Nr.	R ₂	R ₃	M	IR (cm ⁻¹ , KBr)
10	H		Na	1768
11	H	-OH	Na	1760
12	H		Na	1765
13	H		⊖	1765
14	H		⊖	1765
15	H		Na	1768
16	H		Na	1765
17	H		Na	1765
18	H	-OCOCH ₃		1760
19	H	-OCONH ₂		1763
20	H			1765

Verbindung Nr.	R ₂	R ₃	M	IR (cm ⁻¹ , KBr)
21	H			1768
22	H	H		1760
23	H	-OCOCH ₃		1763
24	H	-OCONH ₂		1763
25	H			1765
26	H			1768
27	H			1765
28	H	H		1760
29	H	-OCOCH ₃		1763
30	H	-OCONH ₂		1763
31	H			1765

Verbindung Nr.	R ₂	R ₃	M	IR (cm ⁻¹ , KBr)
32	H			1763
33	H			1768