



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 501/38
C 07 D 501/60



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

621 790

②① Gesuchsnummer: 7742/77

⑥② Teilgesuch von: 1240/72

②② Anmeldungsdatum: 28.01.1972

③⑩ Priorität(en): 29.01.1971 GB 3531/71
01.10.1971 GB 45885/71
14.01.1972 GB 3531/71

②④ Patent erteilt: 27.02.1981

④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 27.02.1981

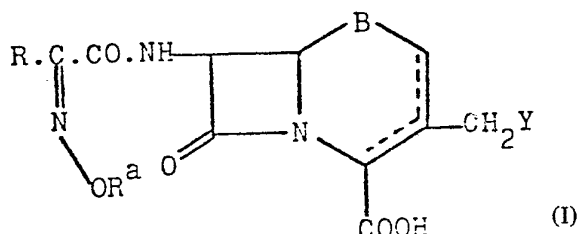
⑦③ Inhaber:
Glaxo Operations (UK) Limited,
Greenford/Middx (GB)

⑦② Erfinder:
Michael Gregson, London (GB)
Martin Christopher Cook, Chalfont St.
Peter/Bucks (GB)
Gordon Ian Gregory, Chalfont St. Peter/Bucks
(GB)

⑦④ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ **Verfahren zur Herstellung eines syn-Isomeres oder eines Gemisches von syn- und anti-Isomeren von antibiotisch wirksamen neuen 7beta-Acylamido-cephem-4-carbonsäuren.**

⑤⑦ Herstellung eines syn-Isomers oder eines Gemisches von syn- und anti-Isomeren, wobei der Anteil des syn-Isomers mindestens 75 % beträgt, von antibiotisch wirksamen neuen 7beta-Acylamido-cephem-4-carbonsäuren, von denen das syn-Isomer die Formel I aufweist



worin R ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe; R^a ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe; B >S oder >S=O; und Y einen quaternären Ammonio-Rest, welcher der Rest eines tertiären aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder cyclischen Amins oder eines heterocyclischen Amins mit mehr als einem Heteroatom, wobei mindestens ein Heteroatom aus dem Stickstoffatom besteht, ist, bedeuten und die gestrichelte Linie zwischen der 2-, 3- und 4-Stellung angibt, dass die

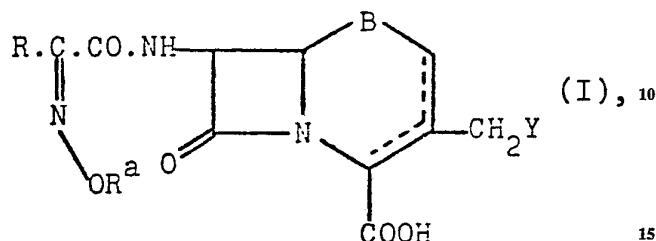
Verbindung eine Ceph-2-em oder Ceph-3-em-Verbindung sein kann, sowie von deren nicht-toxischen Salzen, durch Umsetzung entsprechender Verbindungen, bei denen die 3-Methylengruppe durch einen absplittbaren Rest substituiert ist, mit einem unter Y definierten Amin.

Erhaltene Δ²- können zu Δ³-Verbindungen isomerisiert, erhaltene l-Sulfoxide zu Thioverbindungen (B = S) reduziert werden.

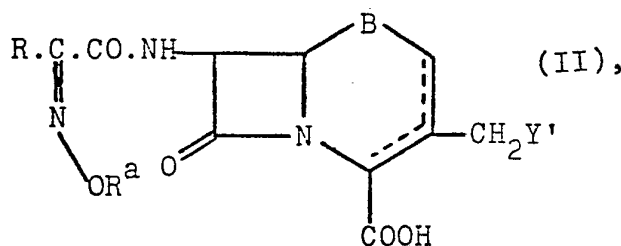
Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen, insbesondere die Δ³-Isomere, worin B >S bedeutet, stellen wertvolle Therapeutika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen dar.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung des syn-Isomeren oder eines Gemisches von syn- und anti-Isomeren, worin der Anteil des syn-Isomers mindestens 75% beträgt, von Verbindungen der Formel I



worin R ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe; R^a ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe; B >S oder >S→O; und Y einen quaternären Ammonio-Rest, welcher der Rest eines tertiären aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder cyclischen Amins oder eines heterocyclischen Amins mit mehr als einem Heteroatom, wobei mindestens ein Heteroatom aus dem Stickstoffatom besteht, ist, bedeuten und die gestrichelte Linie zwischen der 2-, 3- und 4-Stellung angibt, dass die Verbindung eine Ceph-2-em- oder Ceph-3-em-Verbindung sein kann, sowie von deren nicht toxischen Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man das syn-Isomer bzw. ein Gemisch von syn- und anti-Isomeren, worin der Anteil des syn-Isomers mindestens 75% beträgt, entsprechen der Verbindungen von denen das syn-Isomer die Formel II aufweist

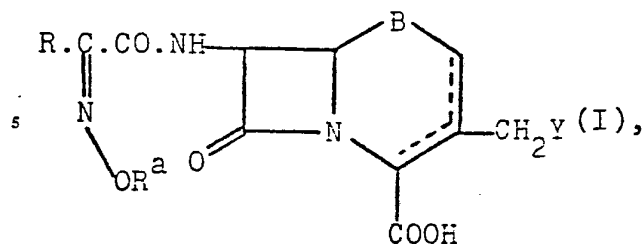


worin Y' einen abspaltbaren Rest bedeutet, gegebenenfalls unter intermediärem Schutz der 4-Carboxylgruppe, mit einem unter Y definierten Amin umgesetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein nicht-toxisches Salz überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Δ²-Isomer der Formel I zum entsprechenden Δ³-Isomer isomerisiert.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin B >S→O bedeutet, zur entsprechenden Verbindung, worin B >S bedeutet, reduziert.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines syn-Isomers oder eines Gemisches von syn- und anti-Isomeren, worin der Anteil des syn-Isomers mindestens 75% beträgt, von antibiotisch wirksamen neuen 7β-Acetylamido-cephem-4-carbonsäuren, von denen das syn-Isomere die Formel I aufweist,



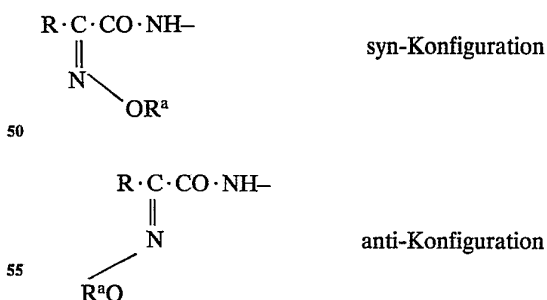
worin R ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe; R^a ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe; B >S oder >S→O; und Y einen quaternären Ammonio-Rest, welcher der Rest eines tertiären aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder cyclischen Amins oder eines heterocyclischen Amins mit mehr als einem Heteroatom, wobei mindestens ein Heteroatom aus dem Stickstoffatom besteht, ist, bedeuten und die gestrichelte Linie zwischen der 2-, 3- und 4-Stellung angibt, dass die Verbindung eine Ceph-2-em- oder Ceph-3-em-Verbindung sein kann, sowie von deren nicht-toxischen Salzen.

Bei den erfindungsgemäss erhältlichen 7β-Acetylamido-ceph-3-em-4-carbonsäuren handelt es sich um Antibiotika der Cephalosporinreihe. In der Cephalosporinreihe können diese Antibiotika verschiedene Substituenten in der 3-Stellung enthalten, einschliesslich unsubstituierte Methylgruppen und Methylgruppen, die mit einer Vielzahl von Substituenten, wie sie in der Literatur beschrieben sind, substituiert sind.

Die erfindungsgemäss erhältlichen neuen Verbindungen zeichnen sich dadurch aus, dass die 7-Acetylamidogruppe des Cephalosporinantibiotikums eine α-Hydroxyiminoacylamido- oder α-Acyloxyiminoacylamido-Gruppe ist, wobei die Verbindungen syn-Isomere oder Mischungen sind, bei denen die syn-isomere Form mindestens 75% darstellt.

Wie erwähnt, weisen die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen die syn-(cis-) isomere Form, was die Konfiguration der Gruppe OR^a mit Hinsicht auf die Carboxamidogruppe anbelangt, auf. Vorzugsweise enthalten die isomeren Mischungen mindestens 90% des syn-Isomeren und nicht mehr als 10% des anti-Isomeren.

Diese Konfigurationen werden gemäss dem Vorschlag von Ahmad und Spencer (Can. J. Chem. 1961, Vol. 39, 9, 1340) wie folgt dargestellt:



Der Ausdruck «nicht-toxisch», wie er hier angewandt wird, umfasst jene Salze, die physiologisch bei der verabreichten Dosierung verträglich sind.

Salze, die aus den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen hergestellt werden können, schliessen ein:

- (a) Salze mit anorganischen Basen, wie Alkalimetallsalze, z. B. Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, z. B. Kalziumsalze und Salze mit organischen Basen, z. B. Procain, Phenyläthylbenzylamin- und Dibenzyläthylendiamin-Salze und
- (b) Säureadditionssalze, z. B. mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phos-

phorsäure, p-Toluolsulfonsäure und Methansulfonsäure.

Die Salze können auch in Form von Resinaten vorliegen, die z.B. mit einem Polystyrolharz gebildet werden, das Aminogruppen, quaternäre Aminogruppen oder Sulfonsäuregruppen enthält oder die mit einem Harz gebildet werden, das Carboxylgruppen enthält, z.B. Polyacrylsäureharz. Das Harz kann gewünschtenfalls vernetzt sein, d.h. es kann ein Styrol/Divinylbenzol-Mischpolymerisat sein, das die geeigneten Gruppen enthält. Zusätzlich können die Derivate in Form eines Chelates mit einem Schwermetall, wie Eisen oder Kupfer, vorliegen.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen, einschliesslich der nicht-toxischen Derivate dieser Verbindungen, sind durch ihre hohe antibakterielle Wirkung gegen eine Vielzahl gram-positiver und gram-negativer Organismen gekennzeichnet, die mit einer besonders hohen Stabilität gegen β -Lactamasen verbunden ist, die durch verschiedene gram-negative Organismen gebildet werden.

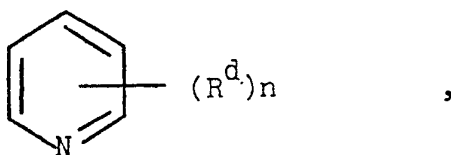
Die Stabilität gegenüber β -Lactamasen kann im Vergleich zu Cephaloridin bewertet werden, dem durch Definition ein Wert von 1 hinsichtlich des besonderen Organismus zugesprochen werden kann.

Die Cephalosporinverbindungen, auf die im folgenden Bezug genommen wird, werden im allgemeinen mit Hinsicht auf das Cephäm (J. Amer. Chem. Soc. 84 [1962] 3400) benannt. Der Ausdruck «Cephem» betrifft die Cephämgrundstruktur, die mit einer Doppelbindung versehen ist. Die Penicillinverbindungen, auf die im folgenden Bezug genommen wird, werden im allgemeinen in bezug auf das Penam (J. Amer. Chem. Soc. 75 [1953] 3293) benannt.

Die Verbindungen der Formel I werden mit Hilfe des im kennzeichnenden Teil des in Patentanspruch 1 definierten Verfahrens hergestellt.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Y einen der angegebenen Reste bedeutet, sind die Ausgangsprodukte tertiäre aliphatische, aromatische, araliphatische und cyclische Amine, einschliesslich Trialkylamine, z.B. Triäthylamin, Pyridinbasen, wie Pyridin und Alkylpyridine; sowie heterocyclische Amine mit mehr als einem Heteroatom, wobei mindestens ein Heteroatom Stickstoff ist, wie Pyrimidine, Purine, Pyridazine, Pyrazine, Pyrazole, Imidazole, Triazole und Thiazole.

Eine bevorzugte Gruppe dieser Verbindungen entspricht der Formel:



worin n Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 5, und R^d , wobei die Gruppen R^d , falls n eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet, gleich oder verschieden sind, eine aliphatische Gruppe, z.B. eine Niederalkylgruppe, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl oder Isopropyl; eine Arylgruppe, z.B. Phenyl; eine araliphatische Gruppe, z.B. eine Phenylniederalkylgruppe, wie Benzyl oder Phenyläthyl; eine Alkoxyethylgruppe, z.B. Methoxymethyl, Äthoxymethyl, n-Propoxymethyl oder Isopropoxymethyl; eine Acyloxyethylgruppe, z.B. eine Alkanoyloxyethylgruppe, wie Acetoxymethyl, Formyl; eine Carbamoylgruppe; eine Acyloxygruppe, z.B. eine Alkanoyloxygruppe, wie Acetoxy; eine veresterte Carboxylgruppe; eine Alkoxygruppe, z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy oder Isopropoxy; eine Aryloxygruppe, z.B. Phenoxy; eine Aralkoxygruppe, z.B. Benzylloxy; eine Alkylthiogruppe, z.B. Methylthio oder Äthylthio; eine Arylthiogruppe; eine Aralkylthiogruppe; eine Cyanogruppe;

eine Hydroxygruppe, eine N-Mononiederalkylcarbamoylgruppe, z. B. N-Methylcarbamoyl oder N-Äthylcarbamoyl; eine N,N-Diniederalkylcarbamoylgruppe, z.B. N,N-Dimethylcarbamoyl oder N,N-Diäthylcarbamoyl; eine N-(Hydroxyniederalkyl)-carbamoylgruppe, z.B. N-(Hydroxymethyl)-carbamoyl oder N-(Hydroxyäthyl)-carbamoyl; oder eine Carbamoylniederalkylgruppe, z. B. ein Carbamoylmethyl oder Carbamoyläthyl bedeuten.

Erhaltene Ceph-2-em-Verbindungen der Formel I können anschliessend in üblicher Weise zu den entsprechenden Ceph-3-em-Verbindungen isomerisiert werden. Erhaltene Sulfoxyde, d.h. Verbindungen der Formeln I, Ia und Ib, worin $B > S \rightarrow O$ bedeutet, können zu den entsprechenden, besonders bevorzugten, Verbindungen, worin $B > S$ bedeutet, reduziert werden.

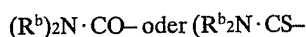
Dies kann beispielsweise durch Reduktion des entsprechenden Acyloxysulfonium- oder Alkylloxysulfonium-Salzes, das in situ z.B. mit Acetylchlorid im Fall eines Acetoxysulfoniumsalzes hergestellt werden kann, erfolgen, indem man die Reduktion z.B. durch Natriumdithionit oder durch Jodionen, wie in einer Lösung von Kaliumjodid in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, z.B. Essigsäure, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, durchgeführt wird. Die Reaktion kann bei einer Temperatur von -20 bis $+50^\circ\text{C}$ erfolgen.

Alternativ kann die Reduktion der 1-Sulfinylgruppe durch Phosphortrichlorid oder Phosphortribromid in Lösungsmitteln, wie Methylchlorid, Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, vorzugsweise bei einer Temperatur von -20 bis $+50^\circ\text{C}$, bewerkstelligt werden.

Die Herstellung der Salze der erhaltenen Verbindungen kann nach üblichen Methoden erfolgen. So werden beispielsweise die Basensalze vorteilhafterweise durch Umsetzung der erhaltenen Säuren mit Natrium- oder Kalium-2-hexenoat hergestellt.

In den Verfahrensprodukten kann die Gruppe R^a , falls sie eine Acylgruppe ist, aus einer grossen Vielzahl möglicher Gruppen ausgewählt werden. Somit kann die Gruppe R^a eine carboxylische Acylgruppe, $R^c \text{ CO}$ sein, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome aufweist. Insbesondere kann die Gruppe R^c eine aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Gruppe sein oder sie kann eine organische Gruppe sein, die über ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Iminogruppe mit der Carbonylgruppe verbunden ist. Eine derartige aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Gruppe kann durch Halogenatome, z.B. F, Cl, Br oder J, Aminogruppen, Nitrogruppen, Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxygruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein.

Beispiele für Gruppen R^a schliessen Alkanoyl-, Alkenoyl- und Alkinoyl-Gruppen mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen ein, z.B. die Acetylgruppe, die Propionylgruppe, die Butyrylgruppe, die Acrylylgruppe oder die Crotonylgruppe, substituierte Gruppen dieser Art, z.B. halogenierte Gruppen (F, Cl, Br oder J) oder Aminoderivate oder substituierte Aminoderivate derartiger Gruppen, z.B. die Chloracetylgruppe, die Dichloracetylgruppe oder die β -Aminopropionylgruppe, Alkoxy-carbonylgruppen mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, z.B. die Äthoxycarbonylgruppe oder die tert.-Butoxycarbonylgruppe, substituierte Alkoxy-carbonylgruppen, z.B. die 2,2,2-Trichlor-äthoxycarbonylgruppe, Alkylthiocarbonylgruppen mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen und substituierte Derivate dieser Gruppen, Aralkyloxycarbonylgruppen, z.B. die Benzhydryloxycarbonylgruppe oder die Benzylloxycarbonylgruppe, Arylgruppen mit 7 bis 13 Kohlenstoffatomen, z.B. die Benzoylgruppe und substituierte z.B. nitrierte Derivate derartiger Gruppen, z.B. die Nitrobenzoylgruppe und substituierte oder unsubstituierte Carbamoyl- oder Thiocarbamoylgruppen, d.h. Verbindungen, bei denen die Gruppe R^a der Formel



entspricht, wobei R^b gleichartig oder verschieden sein kann und ein Wasserstoffatom oder einen Substituenten, wie eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, z. B. eine Äthylgruppe oder eine Methylgruppe oder eine substituierte, z. B. halogenierte Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, z. B. eine Chloräthylgruppe oder die Gruppe R^u bedeutet, wobei R^u die im folgenden angegebene Bedeutung aufweist. ¹⁰

Die Gruppe R in den obigen Formeln kann aus der folgenden nicht unbedingt vollständigen Liste ausgewählt werden:

(I) Wasserstoff,

(II) R^u , worin R^u eine Aryl- (carbocyclisch oder heterocyclisch), Cycloalkyl-, substituierte Aryl-, substituierte Cycloalkyl-, Cycloalkadienyl-Gruppe oder eine nicht aromatische oder mesoionische Gruppe bedeutet. Beispiele für diese Gruppen schliessen ein: die Phenylgruppe, die Naphthylgruppe, substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppen, wie z. B. durch Halogenatome, z. B. Chlor- oder Bromatome, Hydroxygruppen, Niederalkylgruppen, z. B. Methylgruppen, Nitrogruppen, Aminogruppen, Niederalkylaminogruppen, z. B. Methylaminogruppen, Diniederalkylaminogruppen, z. B. Dimethylaminogruppen, Niederalkanoylgruppen, z. B. Acetylgruppen, Niederalkanoylamidogruppen, Niederalkoxygruppen, z. B. Methoxy- oder Äthoxygruppen, oder Niederalkylthiogruppen, z. B. Methylthiogruppen, substituiert sind; oder 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppen, die mindestens ein Heteroatom, wie S, N oder O enthalten, z. B. Thien-2-yl-, Thien-3-yl-, Furyl-, Pyridyl-, 3- oder 4-Isoxazolyl-, substituierte 3- oder 4-Isoxazolyl-Gruppen, z. B. die 3-Aryl-5-methylisoxazol-4-yl-Gruppe, wobei die Arylgruppe eine Phenylgruppe oder eine Halogenphenylgruppe ist; die Cyclohexylgruppe, die Cyclopentylgruppe, die Sydnongruppe oder eine Cyclohexadienylgruppe.

(III) $R^u(CH_2)_mQ_n(CH_2)_p$, worin m Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 4, n Null oder 1, p eine ganze Zahl von 1 bis 4 und Q S, O oder NR^1 bedeuten, wobei R^1 Wasserstoff oder eine organische Gruppe, z. B. eine Alkylgruppe, wie die Methylgruppe oder eine Arylgruppe, wie die Phenylgruppe, darstellt. Beispiele für diese Gruppen sind Methyl-, Äthyl- oder Butylgruppen, die durch die verschiedenen, oben unter (II) angegebenen Gruppen R^u substituiert sind. z. B. Benzylgruppen und die entsprechend substituierten Benzylgruppen.

(VI) C_nH_{2n-3} , worin n eine ganze Zahl von 2 bis 7 darstellt, Die Gruppe kann geradkettig oder verzweigt sein und gewünschtenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe NR^1 unterbrochen sein, worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe, z. B. eine Alkylgruppe, wie die Methylgruppe oder eine Arylgruppe, wie eine Phenylgruppe bedeutet; oder die Gruppe kann durch eine Cyanogruppe, eine Carboxygruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe, eine Hydroxygruppe oder eine Carboxycarbonylgruppe ($HOOC.CO.$) oder durch ein Halogenatom substituiert sein. Beispiele derartiger Gruppen schliessen Hexyl-, Heptyl-, Butylthiomethyl-, Cyanomethyl- oder Trihalogenmethylgruppen ein.

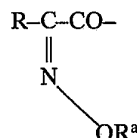
(V) C_nH_{2n-1} worin n eine ganze Zahl von 2 bis 7 bedeutet. Die Gruppe kann geradkettig oder verzweigt sein und gewünschtenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe NR^1 unterbrochen sein, worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe, z. B. eine Alkylgruppe, wie die Methylgruppe oder eine Arylgruppe, wie die Phenylgruppe, bedeutet. Ein Beispiel einer derartigen Gruppe ist die Vinylgruppe oder die Propenylgruppe.

(VI) C_nH_{2n-3} , worin n eine ganze Zahl von 2 bis 7 darstellt. Ein Beispiel einer derartigen Gruppe ist die Äthinygruppe.

(VII) Verschiedene über Kohlenstoffatome verbundene

organische Gruppen, einschliesslich Cyanogruppen, Amidogruppen und Niederalkoxy-carbonylgruppen.

Selbstverständlich kann das erfindungsgemässe Verfahren auch auf Cephalosporansäurederivate, die in 7-Stellung eine beliebige Acylgruppe, insbesondere eine Vorstufe der Gruppe



tragen, angewendet werden.

Die syn- und anti-Isomeren können durch geeignete Verfahren unterschiedlich werden, z. B. durch ihre Ultraviolettspektren, durch dünnschichtchromatographische oder papierchromatographische Verfahren oder durch ihre kernmagnetischen Resonanzspektren. Zum Beispiel erscheinen in Lösung in DMSO- d_6 die Amid-NH-Dublette der Verbindungen der Formel I bei den syn-Isomeren bei einem niedrigeren Feld als es bei den anti-Isomeren der Fall ist. Diese Faktoren können zur Überwachung der Reaktionen verwendet werden.

Die erfindungsgemäss erhältlichen antibakteriellen Verbindungen können in irgendeiner Weise in eine zu der Verabreichung in der Human- wie in der Veterinärmedizin geeignete Form formuliert werden, indem man in analoger Weise wie bei anderen Antibiotika arbeitet.

Die Zubereitungen können den Wirkstoff in Mengen von 0,1% aufwärts, vorzugsweise in Mengen von 10 bis 60% in Abhängigkeit von dem Verabreichungsweg enthalten. Wenn die Zusammensetzungen Einheitsdosierungen umfassen, enthält jede Einheit vorzugsweise 50 bis 500 mg des Wirkstoffes. Die Dosierung zur Behandlung Erwachsener liegt vorzugsweise in einem Bereich von 100 bis 3000 mg, z. B. 1500 mg täglich, in Abhängigkeit von dem Weg und der Häufigkeit der Verabreichung.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln, wie Antibiotika, z. B. anderen Cephalosporinen, Penicillinen oder Tetracyclinen, verabreicht werden.

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung weiter erläutern.

Beispiel 1

N-[7β-(2-Hydroxyimino-2-phenylacetamido)-ceph-3-em-3-yl-methyl]-(4-carbamoylpyridinium)-4-carboxylat (syn-Isomeres)

Eine Lösung von 500 mg 3-Acetoxy-methyl-7β-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres) und 500 mg Isonicotinamid in 10 ml Wasser wurde während 1,5 Stunden auf 70°C erhitzt. Die Lösung wurde dann mit Wasser verdünnt, filtriert um die Hauptmenge eines dunklen unlöslichen Materials zu entfernen und über eine Ionenaustauschersäule (Bio-rad AG-1-X8 in der Acetatform) geführt. Das Eluat wurde durch Elektrophorese bei einem pH-Wert von 1,9 untersucht, wobei festgestellt wurde, dass zwei Bestandteile vorhanden waren, die beide in Richtung auf die Kathode zuwanderten. Der sich schneller bewegende Bestandteil entsprach Isonicotinamid während der langsamere eine Beweglichkeit ähnlich der von Cephaloridin hatte und der auch mit Jodplatinatreagenz die erwartete purpurfarbene Färbung ergab. Das Eindampfen des Eluats unter vermindertem Druck bei 35°C ergab einen Rückstand, der mit Aceton verrieben und filtriert wurde. Der Feststoff wurde mit Aceton gewaschen und getrocknet und ergab 140 mg (25%) der Titelverbindung. Das Material war bei der Elektrophorese bei einem pH-Wert von 1,9 homogen und wanderte in Richtung auf die Kathode zu.

$[\alpha]_D -44^\circ$ (c 0,72, DMSO);

UV-Spektrum: $\lambda_{\max}$. (ÄtOH) 251 nm (ϵ 13 000).

IR-Spektrum: $\nu_{\max}$. (Nujol) 3330, 3150 (NH und OH), 1771 (β -Lactam), 1680 und 1560 (CONH) und 1606 cm^{-1} (CO_2^-).

NMR-Spektrum: τ (DMSO- d_6) u. a. 0,37, 1,50 (zwei Dubletts (Zweige eines Quartetts), J 7 Hz; p-disubstituierter Pyridinring), 1,15 und 1,76 (zwei breite Singulets; CONH_2), 2,3–2,7 (Multipllett; aromatische Protonen), 4,26 (Multipllett; C–7 H und C–3 CH_2), 4,8 (Multipllett; C–6 H und C–3 CH_2), 6,40 und 6,88 (zwei Dubletts (Zweige eines Quartetts), J 18 Hz; C–2 CH_2).

Beispiel 2

N-[7 β -(2-Hydroxyimino-2-phenylacetamido)-ceph-3-em-3-yl-methyl]-pyridinium-4-carboxylat (syn-Isomeres)

Eine Lösung von 5,0 g 3-Acetoxyethyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres) und 4 ml Pyridin in 100 ml Wasser wurde während 3 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre auf 70°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde dann gekühlt und über eine Ionenaustauschersäule (AG-1-X8-Harz Acetatform) geführt, wobei mit Wasser eluiert wurde. Es wurden Fraktionen von 100 ml gesammelt und diejenigen, die bei der Elektrophorese das angestrebte Produkt enthielten, wurden vereinigt und gefriergetrocknet und ergaben 0,75 g (14%) N-[7 β -(2-Hydroxyimino-2-phenylacetamido)-ceph-3-em-3-yl-methyl]-pyridinium-4-carboxylat

(syn-Isomeres), $[\alpha]_D -49,5^\circ$ (c 0,83, DMSO);

UV-Spektrum: $\lambda_{\max}$. (pH 6 Phosphatpuffer) 255 nm (ϵ 20 500).

IR-Spektrum: $\nu_{\max}$. (Nujol) 1770 (β -Lactam), 1660 und 1550 cm^{-1} (CONH).

5 NMR-Spektrum: τ (DMSO- d_6) u. a. 0,46, 1,36 und 1,80 (Pyridinringprotonen), 2,3–2,7 (Multipllett; aromatische Protonen)

Beispiel 3

N-[7 β -(2-Hydroxyimino-2-(fur-2-yl)-acetamido)-ceph-3-em-3-ylmethyl]-4'-carbamoylpyridinium-4-carboxylat (syn-Isomeres)

15 Eine Lösung von 2,5 g 3-Acetoxyethyl-7 β -(2-hydroxyimino-(fur-2-yl)-acetamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure und 2,5 g Isonikotinamid in Wasser wurde unter Stickstoff 3 1/2 Stunden lang auf 65 bis 70°C erhitzt. Die gekühlte Mischung wurde abwärts durch eine Kolonne mit AGLX8-Harz (Acetatform) geleitet und mit Wasser eluiert. Fraktionen wurden auf der Basis der Elektrophoretogramme vereinigt und zu einem weissen Pulver gefriergetrocknet, das gut mit Aceton gewaschen wurde und unter Bildung von 0,834 g (29%) der Titelverbindung getrocknet wurde; $[\alpha]_D -61^\circ$ (c 0,84, DMSO)

25 UV-Spektrum: $\lambda_{\max}$. (pH 6 Puffer) 267,5 nm (ϵ 19 500)

IR-Spektrum: $\nu_{\max}$. (Nujol) 3340 (NH), 1772 (β -Lactam), 1680 und 1560 (CONH), 1608 cm^{-1} (CO_2^-)

30 NMR-Spektrum: τ (d_6 -DMSO) die Werte umfassen 0,40, 1,26, 1,50 und 1,75 (Multipletts, aromatische Protonen), 1,26 und 1,75 (breite Singulets; CONH_2), 4,26 (Multipllett; C–7H), 4,28 und 4,77 (C–3 CH_2), 4,88 (d, J 5 Hz, C–6 H).