



(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 590/88

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : C07D 501/24

(22) Anmeldetag: 5. 4.1985

(42) Beginn der Patentdauer: 15.10.1992

(45) Ausgabetag: 25. 6.1993

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 1039/85

(30) Priorität:

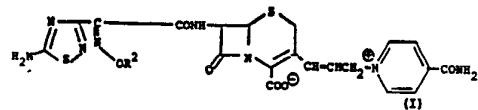
9. 4.1984 US 597941 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY  
10154 NEW YORK (US).

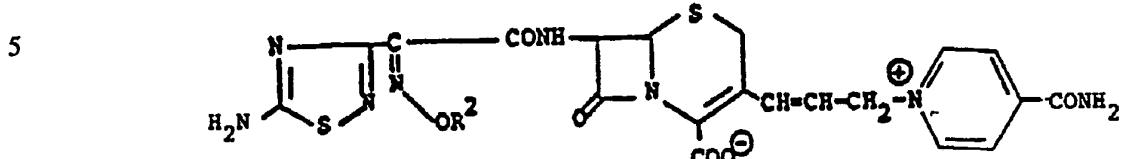
## (54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUER CEPHALOSPORINVERBINDUNGEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen 7-(2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(substituiertes)-iminoacetamido)-3-(quaternäres-ammonio)-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylaten der allgemeinen Formel I, worin R<sup>2</sup> die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzt.  
Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind wirksame antibakterielle Mittel.



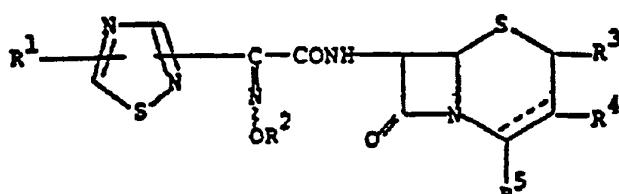
B  
107  
396 AT

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte, eine Kohlenstoffdoppel- oder -dreifachbindung enthaltende Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

15 A) Die US-PS 4 390 534 beschreibt Cephem- und Cephamverbindungen der allgemeinen Formel:



worin R<sup>1</sup> eine Aminogruppe oder geschützte Aminogruppe bedeutet;

30 R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Acyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl- oder einen O- oder S-enthaltenden 5-gliedrigen heterocyclischen Ring, der mit einer oder mehreren Oxogruppen substituiert ist, steht;

R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom oder Alkylgruppe bedeutet;

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Acyloxyalkyl, Acylthioalkyl, gegebenenfalls substituiertes Pyridinoalkyl, gegebenenfalls substituiertes Heterocyclylthioalkyl, Alkyl, Halogen, Hydroxy oder gegebenenfalls substituiertes Thiazolioalkyl steht; und

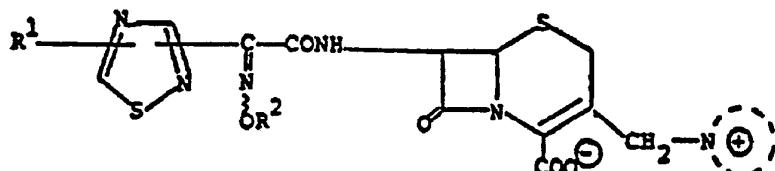
R<sup>5</sup> eine Carboxygruppe oder eine geschützte Carboxygruppe bedeutet; mit der Maßgabe, daß R<sup>5</sup> für COO<sup>-</sup> steht, wenn R<sup>4</sup> für gegebenenfalls substituiertes Pyridinoalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Thiazolioalkyl steht; und die gestrichelte Linie eine Einfach- oder eine Doppelbindung bedeutet.

Die EP-A-13 762 ist äquivalent dazu, ihr Offenbarungsgehalt ist ähnlich.

40 In den US-PS 4 381 299, 4 331 665 und 4 332 798, die zu Stammanmeldungen der US-PS 4 390 534 gehören, haben einen ähnlichen Offenbarungsinhalt.

B) Die EP-A-62 321 beschreibt Cephemverbindungen der allgemeinen Formel:

45



55 worin R<sup>1</sup> eine Aminogruppe oder eine geschützte Aminogruppe bedeutet;

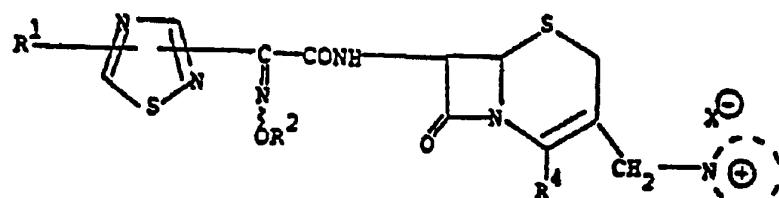
R<sup>2</sup> eine gegebenenfalls substituierte, niedrig-aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe oder eine Cycloalkenylgruppe bedeutet; und der Rest der Formel:



5

ein gegebenenfalls substituiertes heterocyclisches Kation bedeutet, das mehr als ein Stickstoffatom enthält; und deren pharmazeutisch verträgliches Salz. Darüber hinaus werden Zwischenprodukte der allgemeinen Formel:

10



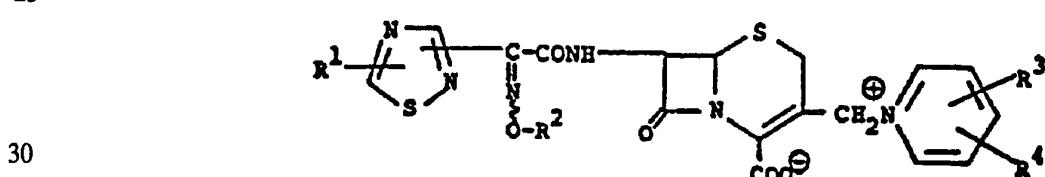
15

20

beschrieben, worin R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, R⁴ eine geschützte Carboxylschutzgruppe bedeutet und X⁻ für einen Säurerest steht.

C) Die EP-A-74 653 betrifft Cephemverbindungen der allgemeinen Formel:

25



30

worin

R¹ eine Aminogruppe oder eine geschützte Aminogruppe bedeutet;

R² für eine gegebenenfalls substituierte, niedrig-aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, Cycloniedrigalkyl- oder Cycloniedrigalkenylgruppe steht;

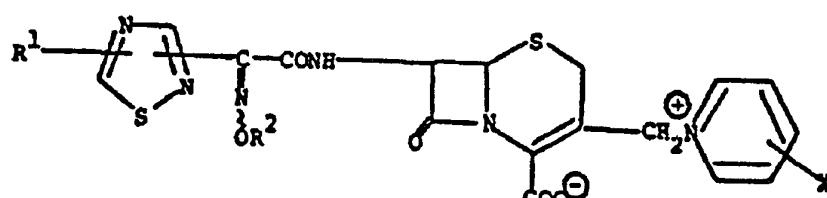
R³ für Niedrigalkylamino-, eine geschützte N-Niedrigalkylamino-, Diniedrigalkylamino-, Sulfoniedrigalkylamino-, Hydroxyniedrigalkylaminogruppe, eine geschützte N-Hydroxyniedrigalkylamino-, Acyloxyniedrigalkyl-, Niedrigalkoxyniedrigalkoxyniedrigalkyl-, Diniedrigalkylaminoniedrigalkyl-, Niedrigalkylthioniedrigalkyl-, Niedrigalkylthio-, Niedrigalkoxy-, Niedrigalkoxyniedrigalkoxy-, Hydroxyniedrigalkoxy-, Acylniedrigalkyl-, Hydroxyniedrigalkylthio-, Diniedrigalkylaminoniedrigalkylthio-, eine N-enthaltende, ungesättigte 5-gliedrige heterocyclische Gruppe, N-enthaltendes, ungesättigtes 5-gliedriges Heterocyclithio- oder N-enthaltendes, ungesättigtes 5- oder 6-gliedriges heterocyclisches Thioniedrigalkyl, das mit einem oder mehreren geeigneten Substituenten substituiert sein kann, steht; und

R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeutet; oder ein Salz davon.

D) Die US-PS 4 332 800 beschreibt unter anderem Verbindungen der allgemeinen Formel:

50

55

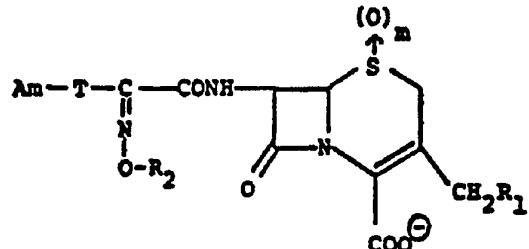


worin

R<sup>1</sup> eine Aminogruppe oder eine geschützte Aminogruppe bedeutet;  
R<sup>2</sup> eine Niedrigalkylgruppe und X ein Wasserstoffatom oder eine Carbamoylgruppe bedeuten.

E) Die EP-A-47 977 betrifft Cephemverbindungen der allgemeinen Formel:

5



worin

m für 0 oder 1 steht;

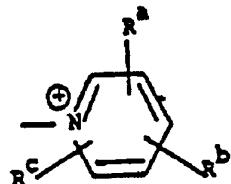
Am eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe bedeutet;

T eine Thiadiazoleinheit (die über zwei Kohlenstoffatome an die anderen Gruppen gebunden ist) bedeutet;

20 R<sup>2</sup> für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Carbamoyl steht; und

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls substituiertes Thiazolio, gegebenenfalls substituiertes Pyrazolio, Triniedrigalkylammonio oder Pyridonio der allgemeinen Formel:

25



steht, worin

35 R<sup>a</sup> für substituiertes Niedrigalkyl [wobei der Substituent Cycloalkyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, Cyano-, Carbamoyl-, Carboxyl- oder Sulfo ist], Niedrigalkenyl- oder carboxysubstituiertes Niedrigalkenyl, Niedrigalkylthio oder carboxysubstituiertes Niedrigalkylthio, Amino- oder monosubstituiertes Amino [wobei der Substituent Niedrigalkyl, Niedrigalkanoyl oder Aminobenzensulfonyl ist], Diniedrigalkylamino, substituiertes Carbamoyl [wobei der Substituent Niedrigalkyl, Hydroxyniedrigalkyl, Niedrigalkoxy, Hydroxy oder Cyano ist], Diniedrigalkylcarbamoyl, Thiocarbamoyl, Cycloalkyl, Phenyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy, Halogen, Niedrigalkoxycarbonyl, Niedrigalkanoyloxy, Niedrigalkanoyl, Carboxyl, Sulfo, Cyano, Nitro oder Hydroxysulfoniedrigalkyl steht;

R<sup>b</sup> für Wasserstoff oder Carbamoyl steht oder die gleiche Bedeutung wie R<sup>a</sup> besitzt; und

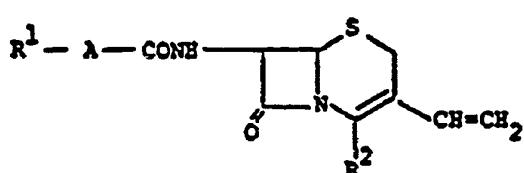
R<sup>c</sup> für Wasserstoff steht oder die gleichen Bedeutungen wie R<sup>a</sup> besitzt; und deren Salze.

45

Die EP-A-25 017 besitzt einen ähnlichen Offenbarungsgehalt, obwohl keine formale Beziehung besteht.

F) Die EP-A-30630 beschreibt 3- 3-Vinylcephemverbindungen der allgemeinen Formel:

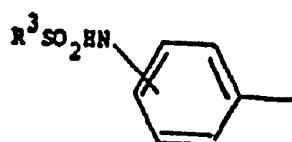
50



worin

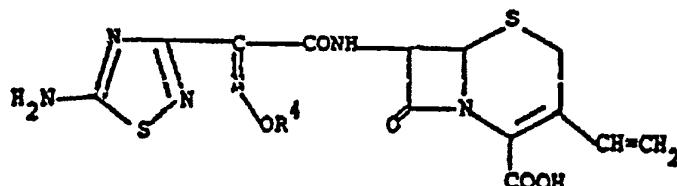
R<sup>1</sup> eine gegebenenfalls geschützte, amino-substituierte heterocyclische Gruppe, die auch ein Halogenatom aufweisen kann, oder eine Gruppe der Formel:

5



- 10 bedeutet, worin  
 R<sup>3</sup> eine Niedrigalkylgruppe bedeutet;  
 R<sup>2</sup> eine Carboxy- oder geschützte Carboxygruppe bedeutet; und  
 A eine Niedrigalkylengruppe bedeutet, die einen Substituenten aufweisen kann, der ausgewählt ist unter Amino, geschütztem Amino, Hydroxy, Oxo und einer Gruppe der Formel OR<sup>4</sup>, in der R<sup>4</sup> für Wasserstoff, Cycloniedrigalkenyl, Niedrigalkinyl, Niedrigalkenyl [das gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder geschützte Carboxygruppe substituiert ist], Niedrigalkyl [das gegebenenfalls durch eine oder mehrere Carboxy-, geschützte Carboxy-, Amino-, geschützte Amino-, Cyano-, Phosphono-, geschützte Phosphono- und eine heterocyclische Gruppe substituiert sein kann, welche ihrerseits wieder substituiert sein kann]; und deren Salze.
- 15 20 Die erwähnte Anmeldung beschreibt spezifisch die Verbindungen der Formel:

25

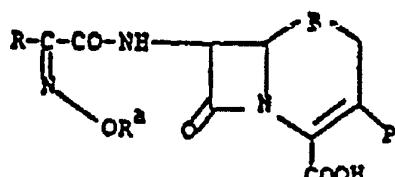


- 30 worin  
 OR<sup>4</sup> für Methoxy, Carboxymethoxy, tert.-Butoxycarbonylmethoxy oder 1-tert.-Butoxycarbonylethoxy steht.

G) Die GB-PS 1 399 086 enthält eine allgemeine Offenbarung, die eine große Zahl Cephalosporinverbindungen der Formel:

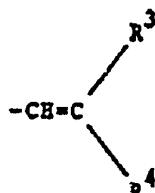
35

40



- umfaßt, worin  
 R ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe bedeutet,  
 Ra eine etherbildende, monovalente organische Gruppe bedeutet, die über ein Kohlenstoffatom an den Sauerstoff gebunden ist,  
 B für  $\text{>} \text{S}$  or  $\text{>} \text{S} \longrightarrow \text{O}$ , steht und  
 P eine organische Gruppe bedeutet. Gemäß einer Ausführungsform kann P unter anderem eine Vinylgruppe der Formel:

55



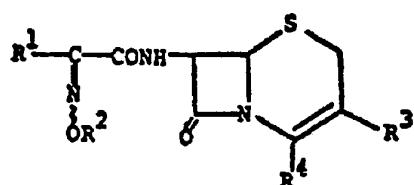
5

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, eine Nitril- oder Niedrigalkoxycarbonylgruppe oder einen substituierten oder unsubstituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Rest stehen. Die 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl-Gruppe ist jedoch nicht als Substituent R genannt. Es wird auch nicht erwähnt, daß P eine quaternäre, ammoniosubstituierte Propenylgruppe sein kann. Die US-PS 3 971 778 und die dazugehörigen Ausscheidungsanmeldungen 4 024 133, 4 064 346, 4 033 950, 4 079 178, 4 091 209, 4 092 477 und 4 093 803 enthalten einen ähnlichen Offenbarungsgehalt.

10

H) Die EP-A-88 385 beschreibt Verbindungen der allgemeinen Formel:

15



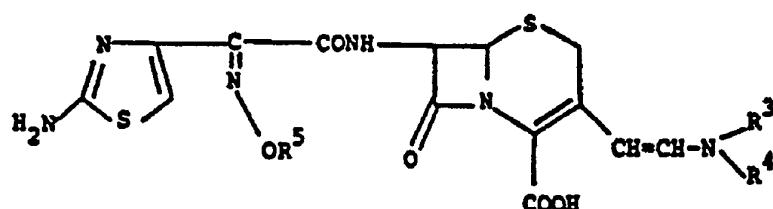
20

worin  
 $R^1$  eine (unsubstituierte) Thiadiazolylgruppe bedeutet;  
 $R^2$  für Carboxyniedrigalkyl oder geschütztes Carboxyniedrigalkyl steht;  
 $R^3$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niedrigalkenylgruppe bedeutet; und  
 $R^4$  eine Carboxy- oder geschützte Carboxygruppe bedeutet. Obwohl der 1-Propenylrest als Bedeutung für  $R^3$  aufgezählt ist, sind nur solche Verbindungen beispielhaft erwähnt, worin  $R^3$  für Wasserstoff, Chlor oder Vinyl steht.

25

I) Die US-PS 4 307 233 beschreibt unter anderem 3-Vinylcephalosporinderivate der allgemeinen Formel:

30



35

worin  
 $R^5$  unter anderem für Alkyl, Vinyl, Cyanomethyl oder eine Schutzgruppe, wie 2-Methoxyprop-2-yl steht und  
 $R^3$  und  $R^4$  Alkylgruppen (die gegebenenfalls durch Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sind) oder Phenylgruppen bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten, 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom, ausgewählt unter N, O und S enthalten kann und der gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituiert ist. Diese Verbindungen sind als Zwischenprodukte für die Herstellung von 3-Thiovinycephalosporinderivaten brauchbar. Es wird nicht beschrieben oder vorgeschlagen, eine 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl-Einheit anstelle des 2-Aminothiazol-4-yl-Substituenten oder eine durch eine quaternäre Ammoniogruppe substituierte Propenyleinheit als 3-Substituent zu verwenden. Die veröffentlichte britische Patentanmeldung 2 051 062 ist als Äquivalent dazu und hat einen ähnlichen Offenbarungsgehalt.

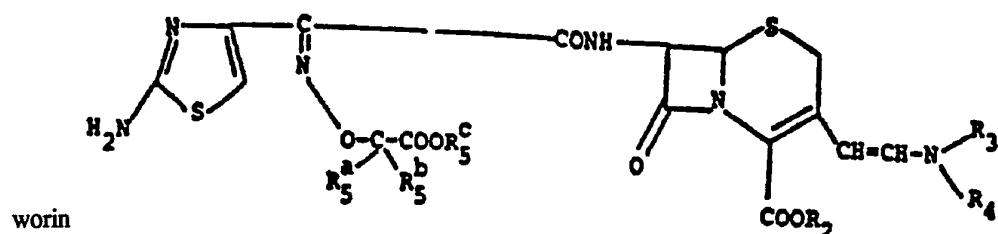
40

45

J) Die EP-A-53 537 beschreibt unter anderem 3-Vinylcephalosporinderivate der allgemeinen Formel:

50

55



$R^a_5$  und  $R^b_5$ , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff oder Alkyl bedeuten oder zusammen eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bilden;

$R^c_5$  eine Säureschutzgruppe bedeutet;

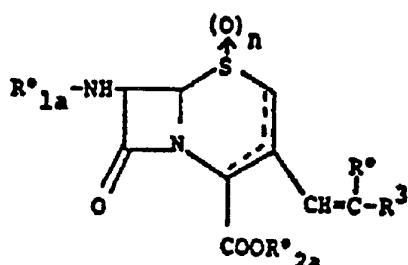
$R^{25}$  eine Säureschutzgruppe, beispielsweise einen Ester bedeutet;

5  $R^3$  und  $R^4$ , die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe (gegebenenfalls durch Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino, substituiert ist) oder eine Phenylgruppe bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein unter N, O und S ausgewähltes weiteres Heteroatom aufweisen kann und der gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituiert ist. Diese Verbindungen sind als Zwischenprodukte für die Herstellung von 3-Thiovinylcephalosporinderivaten brauchbar. Es wird jedoch nicht beschrieben oder vorgeschlagen, eine 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl-Einheit anstelle des 2-Aminothiazol-4-yl-Substituenten oder eine durch eine quaternäre Ammoniogruppe substituierte Propenylgruppe als 3-Substituenten zu verwenden.

10 15 Die US-PS 4 423 214 ist das Äquivalent hierzu und besitzt einen ähnlichen Offenbarungsgehalt.

K) Die EP-A-53074 beschreibt in allgemeiner Form eine große Zahl von 3-Vinylcephalosporinderivaten der allgemeinen Formel:

20

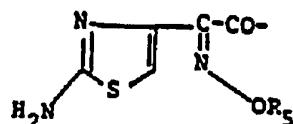


25

worin

30  $R^0_{1a}$  (in einer von mehreren Ausführungsformen) für einen Rest der Formel:

35

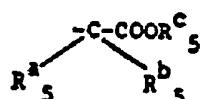


40

$R^5$  steht, in der

unter anderem für Wasserstoff, Alkyl, Vinyl, Cyanomethyl, eine Oximschutzgruppe, wie Trityl und dergleichen, oder einen Rest der Formel:

45



50

$R^a_5$  steht, in der

$R^a_5$  und  $R^b_5$ , die gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoff, Alkyl oder zusammen für einen Alkylenrest mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen stehen und

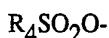
$R^c_5$  ein Wasserstoffatom oder eine Säureschutzgruppe bedeutet;

$R^{02a}$  ein Wasserstoffatom oder eine Säureschutzgruppe, wie Methoxymethyl bedeutet;

55

$R^{02a}$  (eine von mehreren Ausführungsformen) für eine Methylgruppe steht, die durch einen 5- oder 6-gliedrigen, aromatischen heterocyclischen Ring substituiert sein kann, der ein einzelnes Heteroatom enthält, wie 2- oder 3-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl oder 2- oder 3-Furyl; und

5      R<sup>3</sup> einen Rest der Formel:



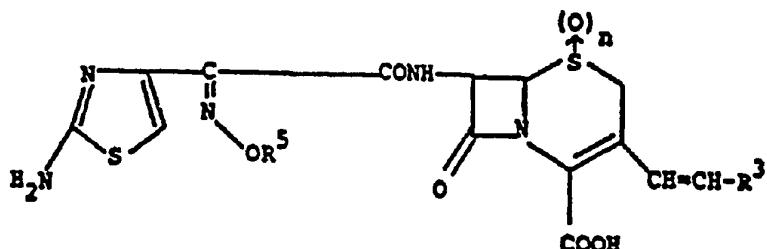
- 10     bedeutet, worin R<sub>4</sub> eine Alkyl-, Trihalomethyl oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet.  
 Diese Verbindungen sind Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen mit antibakterieller Aktivität, bei denen der 3-Substituent einen Rest der Formel:



20     bedeutet.

25     Obwohl gemäß dieser Patentanmeldung R<sup>0</sup> sowohl bei den Zwischenprodukten als auch bei den Endprodukten ein N-enthaltender, heterocyclischer Ring sein kann (wodurch sich eine heterocyclisch-substituierte Propenylgruppe ergibt), lehrt diese Anmeldung lediglich, daß der heterocyclische Ring über eines seiner Kohlenstoffatome gebunden ist. Somit wird eine durch eine quaternäre Ammoniogruppe substituierte Propenyleinheit nicht umfaßt. In dieser erwähnten Patentanmeldung ist R<sup>0</sup> sowohl bei den Zwischenprodukten als auch bei den Endprodukten beispielhaft lediglich als Methylgruppe beschrieben. Weiterhin muß sowohl bei den Zwischenprodukten als auch bei den Endprodukten die Propenylgruppe einen zweiten Substituenten aufweisen (-O<sub>3</sub>SR<sub>4</sub> oder -SR). Es wird auch weder offenbart noch vorgeschlagen, eine 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl-Einheit anstelle des 2-Aminothiazol-4-yl-Substituenten zu verwenden.

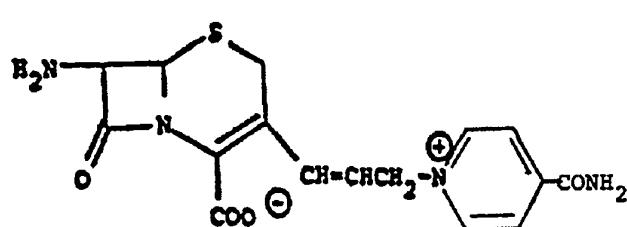
30     L) Die EP-A-53 538 beschreibt unter anderem 3-Vinylcephalosporin-Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel:



40     worin

n     für 0 oder 1 steht,  
 R<sup>5</sup>     ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Vinyl-, Cyanomethyl- oder eine Oximschutzgruppe bedeutet und  
 R<sup>3</sup>     ein Halogenatom bedeutet. Es wird nicht offenbart oder vorgeschlagen, eine 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl-Einheit anstelle des 2-Aminothiazol-4-yl-Substituenten oder einen 3-Halo-1-propen-1-yl-Substituenten in 3-Stellung zu verwenden.

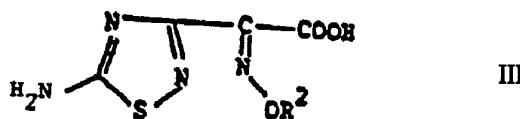
45     Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Cephalosporinderivate der eingangs angegebenen allgemeinen Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel:



XXII

55

mit einer Säure der allgemeinen Formel:



oder einem acylierenden Derivat davon umsetzt.

Wie aus der Strukturformel ersichtlich ist, besitzen die Verbindungen der Formel I bezüglich der Alkoxyiminogruppe 10 syn- oder Z-Konfiguration. Da die Verbindungen geometrische Isomere darstellen, können sie auch teilweise als anti-Isomere vorliegen. Die Erfindung umfaßt die Herstellung der Verbindungen der Formel I, welche wenigstens zu 90% aus den syn-Isomeren bestehen. Vorzugsweise sind die Verbindungen der Formel I syn-Isomere, welche im wesentlichen frei von den entsprechenden anti-Isomeren sind.

Neben den aufgrund der Alkoxyiminogruppe möglichen geometrischen Isomeren, bilden die Verbindungen der 15 Formel I (und die Zwischenverbindungen der Formeln VIII und IX) auch geometrische Isomere (cis und trans) aufgrund der in der Propenylgruppe vorliegenden Doppelbindung. Die Erfindung umfaßt die Herstellung sowohl der cis-(Z)- als auch der trans-(E)-Isomeren dieser Verbindungen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können in pharmazeutisch verwendbare Salze, Ester oder 20 Solvate übergeführt werden.

Die nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I umfassen 25 Salze mit Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Phosphor- und Schwefelsäure, oder mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Essig-, Trifluoressig-, Citronen-, Ameisen-, Malein-, Oxal-, Bernstein-, Benzoe-, Wein-, Fumar-, Mandel-, Ascorbin-, Äpfel-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfonsäure sowie weitere Säuren, die auf dem Penicillin- und Cephalosporingebiet bekanntermaßen zur Anwendung kommen. Die Herstellung dieser Säureadditionssalze erfolgt mittels üblicher Methoden.

Beispiele physiologisch hydrolysierbarer Ester der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Indanyl-, Phthalidyl-, Methoxymethyl-, Acetoxyethyl-, Pivaloyloxymethyl-, Glycyloxyethyl-, Phenylglycyloxyethyl-, 30 5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethyleneester sowie weitere physiologisch hydrolysierbare Ester, die auf dem Penicillin- und Cephalosporingebiet bekanntermaßen zur Anwendung kommen. Diese Ester werden mittels üblicher Methoden hergestellt.

Die Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet, besitzen eine hohe antibakterielle 35 Aktivität gegenüber verschiedenen gram-positiven und gram-negativen Bakterien. Sie sind zur Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Mensch und Tier brauchbar. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I können zur parenteralen Anwendung in üblicher Weise unter Verwendung bekannter pharmazeutischer Träger und Exzipientien formuliert werden. Sie können in Einheitsdosisform oder in Mehrfachdosierungsbehältern angeboten werden. Die Mittel können in Form von Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen in ölichen oder wässrigen Trägern vorliegen und können übliche Dispersions-, Suspendier- oder Stabilisierungsmittel enthalten. Die Mittel können auch in Form eines Trockenpulvers vorliegen, das bei Gebrauch zum Beispiel mit sterilem, Pyrogenfreiem Wasser rekonstituiert wird. Die Verbindungen der Formel I können auch als Suppositorien unter Verwendung 40 üblicher Suppositorienbasen, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, formuliert werden. Falls gewünscht, können die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen in Kombination mit anderen Antibiotika, wie Penicillinen oder Cephalosporinen, verabreicht werden.

Wenn die Mittel in Einheitsdosisformen dargeboten werden, enthalten sie vorzugsweise ungefähr 50 bis ungefähr 1500 mg Aktivmaterial der Formel I. Die Dosierung der Verbindungen der Formel I hängt von verschiedenen 45 Faktoren wie dem Gewicht und dem Alter des Patienten sowie der Art und der Schwere der Erkrankung ab und bleibt der Beurteilung des Arztes überlassen. Die Dosierung bei Erwachsenen liegt jedoch üblicherweise im Bereich von ungefähr 500 bis ungefähr 5000 mg pro Tag in Abhängigkeit von der Häufigkeit und der Art der Verabreichung. Bei intramuskulärer oder intravenöser Verabreichung an Erwachsene ist eine Gesamtdosis von ungefähr 750 bis ungefähr 3000 mg pro Tag in unterteilten Dosen normalerweise ausreichend. Im Falle von Pseudomonas-Infektionen 50 können jedoch bei einigen der Verbindungen auch höhere Tagesdosen erwünscht sein.

Der Substituent R<sup>2</sup> in den erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I steht besonders bevorzugt für Niedrigalkyl (insbesondere Methyl), Cycloalkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, Allyl und Propargyl. Die bevorzugten erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind:

- 55 a) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpiperidino)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,  
b) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyimino-acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpiperidino)-1-propen-1-yl]-3-

- 5 cephem-4-carboxylat,  
 c) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxy-iminoacetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,  
 d) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-allyloxyimino-acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,  
 e) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxy-iminoacetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat.

10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird folgende Numerierung für die verschiedenen Endprodukte verwendet:

[römische Zahl] - [arabische Zahl] [Buchstabe]

15 Die römische Zahl gibt an, daß es sich bei der Verbindung um ein Endprodukt [I] handelt.  
 Die arabische Zahl gibt die entsprechende Bedeutung des Substituenten R<sup>2</sup> an.

	<u>Arabische Zahl</u>		R <sup>2</sup>
20	1	=	Methyl
	2	=	Ethyl
	3	=	Allyl
	4	=	Propargyl
	5	=	Cyclopentyl

25 Der Buchstabe H am Ende der Bezeichnung der Verbindung bezieht sich auf die 4-Carbamoylpyridiniumgruppe.  
 Für die Primärbeurteilung der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen wurden die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) mittels der zweifach-Reihen-Agarverdünnungsmethode in Mueller-Hinton Agar gegenüber 32 Testorganismusstämmen in sechs Gruppen bestimmt. Die geometrischen Mittelwerte der in diesen Versuchen bestimmten MHK-Werte sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

30 Tabelle 1

35	Verbin-dung Nr.	Konfigura-tion an der Doppel-bindung	Geometrisches Mittel der MHK-Werte (mcg/ml)					
			(G+)-Ia (5)	(G+)-Ib (5)	(G-)-Ia (5)	(G-)-Ib (5)	(G-)-II (5)	(G-)-III (7)
40	I-1H	E	0,20	0,40	0,013	0,043	0,10	0,97
	I-2H	E	0,20	0,40	0,014	0,057	0,15	1,4
	I-3H	E	0,23	0,40	0,057	0,10	0,52	1,9
	I-4H	E	0,26	0,46	0,066	0,11	0,60	2,6
45	I-5H	E	0,13	0,40	0,20	0,46	2,1	4,2

50 (G+)-Ia: Penicillin-sensitiver S. aureus (5 Stämme)  
 (G+)-Ib: Penicillin-resistenter S. aureus (5 Stämme)  
 (G-)-Ia: Cephalothin-sensitiver E. coli (2 Stämme), Kl. pneumoniae (1 Stamm) und Pr. mirabilis (2 Stämme)  
 (G-)-Ib: Cephalothin-resistente E. coli (3 Stämme) und Kl. pneumoniae (2 Stämme)  
 (G-)-II: M. morganii (1 Stamm), Ent. cloacae (2 Stämme) und Ser. marcescens (2 Stämme)  
 (G-)-III: Ps. aeruginosa (7 Stämme)

55 Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Schutzdosis 50 (PD<sub>50</sub>) bei Mäusen für mehrere Verbindungen der Formel I gegenüber ausgewählten Mikroorganismen. In Tabelle 3 sind Blutspiegelwerte verschiedener Verbindungen der Formel I bei intramuskulärer Verabreichung der Testverbindungen an Mäusen in einer Dosierung von 20 mg/kg

zusammengestellt.

Tabelle 2

Verbindung Nr.	PD <sub>50</sub> (mg/kg)		
	S. aureus Smith	E. coli Juhl	P. aeruginosa A9843A
	I-1H	0,39	0,015
15			

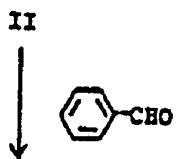
Tabelle 3

Verbindung Nr.	C <sub>max</sub> (mcg/ml)	T <sub>1/2</sub> (Min)	AUC (mcg h/ml)
25			
I-3H	19	47	25
I-4H	27	22	16
I-5H	22	32	18
30			
I-1H	23	16	14

Im folgenden Reaktionsschema ist das erfindungsgemäße Verfahren sowie die Herstellung von Ausgangsstoffen dargestellt.

35

40

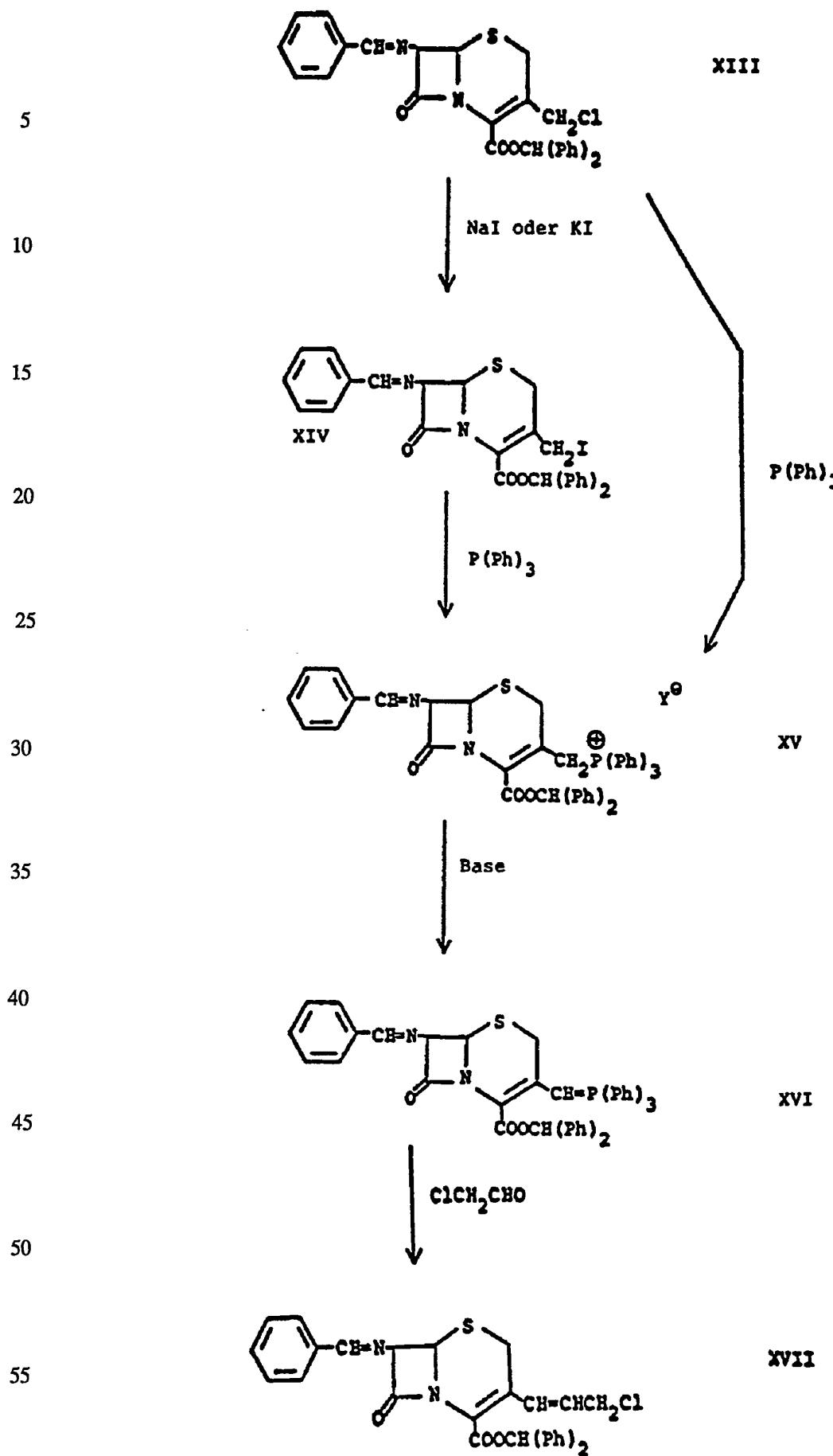


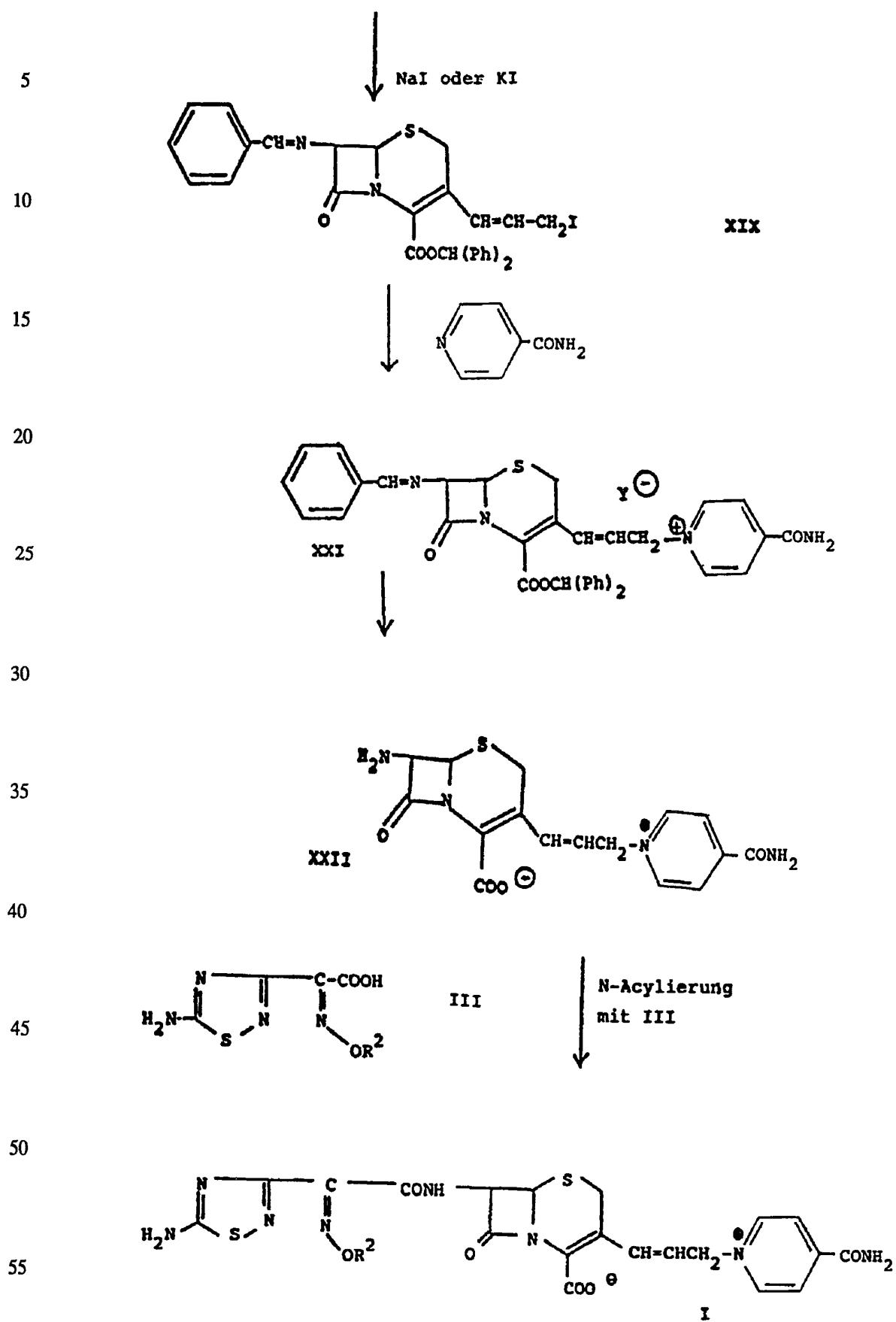
45

50

55

AT 396 107 B





In diesem Reaktionsschema ist die Benzhydrylgruppe als bevorzugte Carboxylschutzgruppe gezeigt. Es ist für den Fachmann jedoch offensichtlich, daß auch andere bekannte Carboxylschutzgruppen verwendet werden können. Die acylierende Säure III kann in Form eines Derivates eingesetzt werden, wie beispielsweise als Säurehalogenid, aktivierter Ester, gemisches Säureanhydrid und dergleichen. Diese Formen sind alle bekannt. Vorzugsweise verwendet man ein Säurechlorid. Die Aminogruppe der acylierenden Säure III kann auch mit einer der üblichen Aminoschutzgruppen, z. B. N-Trityl, N-Formyl oder dergleichen geschützt sein. Die Base zur Umwandlung des Phosphoniumjodids (XV) in das Phosphorylid (XVI) kann NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, IRA-410(OH)-Harz, IRA(CO<sub>3</sub>)-Harz oder dergleichen oder eine Mischung davon sein. Der zur Umwandlung der Verbindung XVI in die Verbindung XVII verwendete Chloracetaldehyd kann die im Handel erhältliche 40 bis 50%ige wässrige Lösung, eine destillierte Lösung (z. B. 70 %) oder der wasserfreie Aldehyd sein.

Es wurde gefunden, daß die Verwendung eines geeigneten Silylreagens, wie N,O-bis(Trimethylsilyl)acetamid, bei der Wittigreaktion (XVI zu XVII) zu einer Verbesserung der Ausbeute und der Reinheit von XVII führt. Die Reaktion wird vorzugsweise mit 2 bis 5 Äquivalenten des Silylreagens durchgeführt. Außerdem wurde gefunden, daß man bei der Jodierung der Verbindung XIII mit NaJ eine reinere Verbindung erhält, wenn man die Acetolösung mit CCl<sub>4</sub> verdünnt, sobald die Jodierung im wesentlichen beendet ist und wenn der zur Isomerisierung führende Teil der Reaktion in der Aceton-CCl<sub>4</sub>-Mischung durchgeführt wird. Wenn man die Jodierung des Chlorpropenylcephems (XVII) zum Jodpropenylcephem (XIX) mit Kaliumjodid in DMF durchführt, erfolgt die Isomerisierung der Doppelbindung von Z nach E so schnell wie die Jodierung. Die gesamte Reaktion ist innerhalb von 45 min bei Raumtemperatur beendet, wobei man reines XIX ohne Verdünnung mit CCl<sub>4</sub> während der Reaktion erhält.

Das Endprodukt (I) wird durch Umkehrphasensäulenchromatographie unter Verwendung einer Glassäule, die mit einer Water's Associates PrepPAK-500/C<sub>18</sub>-Packung (cartridge) gefüllt ist, gereinigt.

Die acylierenden Säuren der Formel III sind entweder bekannt oder können leicht gemäß publizierten Verfahren hergestellt werden. EP-A-7 470 (die Anmeldung wurde am 6. Februar 1980 veröffentlicht), erläutert beispielhaft die Herstellung der Verbindungen der Formel III, worin R<sup>2</sup> für Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl steht. Die bei der obigen Diskussion des Standes der Technik bereits erwähnte US-PS 4 390 534 veranschaulicht die Herstellung einer Vielzahl von Verbindungen der Formel III, worin R<sup>2</sup> beispielsweise für Cyclopentyl, 2-Cyclopenten-1-yl, Allyl, 2-Propinyl und dergleichen steht.

Die Verbindung 7-Amino-3-chlormethyl-2-cephem-4-carboxylat, die als Ausgangsmaterial verwendet wird, ist eine bekannte Verbindung.

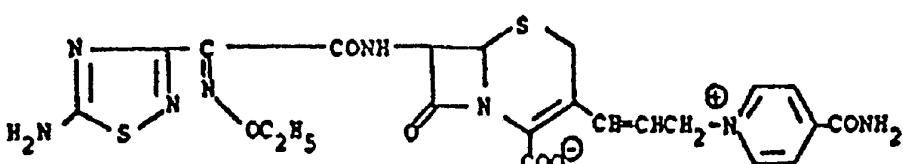
Die tertiären Amine der Formel XI, die für die Herstellung der neuen quaternären Ammoniumverbindungen verwendet werden, sind entweder bekannte Verbindungen oder können leicht hergestellt werden. Viele dieser Amine sind im Handel erhältlich.

Die Reaktionen werden in einem nicht-wässrigen, organischen Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphoramid, Methylenchlorid, Chloroform, Ethylether, Hexan, Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Acetonitril und dergleichen oder Mischungen derartiger Lösungsmittel, durchgeführt. Zweckmäßigerweise führt man die Reaktionen bei einer Temperatur von ungefähr -10 °C bis ungefähr +50 °C durch; normalerweise ist Raumtemperatur bevorzugt. Für die Quaternarisierung verwendet man wenigstens ein Mol Pyridinverbindung pro Mol der Verbindung XIX. Vorzugsweise verwendet man einen ungefähr 25 bis 100%igen Überschuß an Pyridinverbindung.

Die Carboxyl-Schutzgruppen, die zur Verwendung in obigen Reaktionen geeignet sind, sind dem Fachmann bekannt und umfassen Aralkylgruppen, wie Benzyl, p-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzyl und Diphenylmethyl (Benzhydryl); Alkylgruppen, wie t-Butyl; Haloalkylgruppen, wie 2,2,2-Trichlorethyl und weitere, in der Literatur beschriebene (z. B. in der GB-PS 1 399 086) Carboxyl-Schutzgruppen. Vorzugsweise verwendet man Carboxyl-Schutzgruppen, die sich durch Behandlung mit einer Säure leicht entfernen lassen. Besonders bevorzugte Carboxyl-Schutzgruppen sind die Benzhydryl- und t-Butylgruppe.

Die geeigneten Amino-Schutzgruppen sind ebenfalls bekannt und umfassen die Tritylgruppe und Acylgruppe, wie Chloracetyl, Formyl und Trichloethoxycarbonyl. Vorzugsweise verwendet man Aminoschutzgruppen, die sich leicht durch Behandlung mit einer Säure entfernen lassen, z. B. die Tritylgruppe.

### Beispiel 1



I-2H

\*E

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyimino-acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat (I-2H)

Zu einer Lösung von 200 mg 7-Amino-3-[3-(4-carbamoyl-pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid (E-Isomeres) in 5 ml 50%igem, wäßrigem Aceton gibt man portionsweise 190 mg 2-Ethoxy-imino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-acetylchlorid-hydrochlorid (hergestellt gemäß dem in der japanischen Patentpublikation (Kokai) 57-24389 (2/9/82) beschriebenen Verfahren). Die Mischung wird mit 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ungefähr 1 ml) auf pH 6,5 - 7,0 eingestellt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 10 °C gerührt, mit 1 N HCl auf pH 2 angesäuert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird abfiltriert und das Filtrat wird an einer HP-20-Säule chromatographiert, die nacheinander mit 500 ml Wasser und 25%igem wäßrigem Isopropanol eluiert wird. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und unter verminderterem Druck verdampft. Der ölige Rückstand wird mit Isopropanol (20 ml) behandelt, wobei man 263 mg (93 %) der Titelverbindung (I-2H) erhält. Schmelzpunkt: 170 °C (Zersetzung).

Zu einer Suspension von 225 mg (0,40 mMol) des obigen Zwitterions in 10 ml Methanol gibt man 1 ml 1N HCl in CH<sub>3</sub>OH. Die Mischung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird filtriert und unter verminderterem Druck eingeengt. Zum Rückstand werden 15 ml Isopropylalkohol gegeben, der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wobei man die Titelverbindung in Form des Hydrochlorids erhält. Ausbeute 146 mg (57 %). Schmelzpunkt: 160 °C (Zersetzung). Reinheit: 65 % (geschätzt).

IR: ν KBr cm<sup>-1</sup> 3300, 1780, 1680, 1620.  
max

UV: λ Phosphatpuffer (pH 7)  
max nm (ε) 227 (22300),  
288 (22800).

NMR: δ<sup>D2O</sup> 1,44 (3H, t, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3,74 (2H, br. s, 2-H); 4,45 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>);  
ppm 5,36 (1H, d, J=4,5 Hz, 6-H); 5,46 (2H, d, J=7 Hz, 3-CH=CH-CH<sub>2</sub>); 5,92 (1H, d, J=4,5 Hz, 7-H); 6,20  
(1H, m, 3-CH=CH); 7,04 (1H, d, J=16 Hz, 3-CH=CH); 8,43 (2H, d, J=7 Hz, Py-H<sub>A</sub>); 9,10 (2H, d,  
J=7 Hz, Py-H<sub>B</sub>).

Beispiel 2

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1H) (E-Isomeres)

Dieses Beispiel erläutert nochmals die letzte Stufe (7-N-Acylierung) gemäß dem Reaktionsschema zur Herstellung der Verbindung I-1H.

Zu einer eisgekühlten Suspension von 7-Amino-cephem-hydrochlorid XXII-H (E-Isomeres) (5,0 g, 12,6 mMol) in 50%igem wäßrigem Aceton (100 ml) gibt man Natriumbicarbonat in kleinen Portionen. Während der Reaktion wird der pH der Mischung mittels eines pH-Meters verfolgt. Zu der kalten neutralisierten Lösung (pH ungefähr 7) gibt man 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetyl-chlorid-hydrochlorid (4,02 g, 15,6 mMol) in kleinen Portionen während 1 h. Der pH der Mischung wird durch gelegentliche Zugabe von Natriumbicarbonat im Bereich von 6,8 - 7,5 gehalten. Die Reaktion wird auch mittels TLC verfolgt. Nachdem die Verbindung XXII-H vollständig verbraucht ist, wird die Mischung durch Zugabe von 2N Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 angesäuert. Die Mischung wird filtriert, und das Filtrat wird unter verminderterem Druck eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton (400 ml) verdünnt, wobei sich ein Niederschlag abscheidet, der abfiltriert wird. Man erhält 9,59 g der rohen Titelverbindung als leicht gelbes Pulver. Die Reinheit beträgt 40 %, geschätzt mittels HPLC. Eine Suspension des Rohprodukts (9,5 g) in 2 N Chlorwasserstoffsäure (150 ml) wird filtriert und das Filtrat wird dann einer Säule mit HP-20-Harz (500 ml) adsorbiert. Nach dem Waschen mit Wasser (1,5 l) wird die Säule mit 25%igem wäßrigem Isopropylalkohol eluiert. Das Eluat wird in 100 ml-Fraktionen aufgefangen. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt, mit 2 N Chlorwasserstoffsäure (10 ml) angesäuert und eingeengt. Man verreibt den ölichen Rückstand mit Isopropylalkohol (200 ml) und filtriert den Niederschlag ab. Nach dem Trocknen über Phosphorpentoxid erhält man 5,18 g der Titelverbindung I-1H (E-Isomeres) Hydrochlorid als gelbes, amorphes Pulver. Schmelzpunkt: < 190 °C (Zersetzung). Geschätzte Reinheit: 75 %.

Beispiel 3

Reinigung und Kristallisierung der Verbindung I-1H (E-Isomeres)

Die Verbindung I-1H in Form des Hydrochlorids ist ein schwach-gelbes, amorphes Pulver mit einer Reinheit von 85 %.

Verfahren 1

6 g des 85%igen Hydrochlorids löst man in 20 ml H<sub>2</sub>O und filtriert die Lösung durch eine Celitschicht. Das bernsteinfarbene Filtrat (pH 2) gibt man über eine Umkehrphasensäule (gefüllt mit PrepPAK-500/C<sub>18</sub>-Patrone, Waters; 120 ml), die mit Wasser eluiert wird. Das Eluat sammelt man in 120 ml-Faktionen, wobei man mittels HPLC\* den Fortgang verfolgt. Die Fraktionen 3 bis 5 werden vereinigt und auf etwa 10 ml eingeengt. Man fällt mit Aceton (100 ml), wobei man 3,3 g I-1H in Form des Zwitterions (schwach-gelbes, amorphes Pulver; geschätzte Reinheit 95 %) erhält.

Zu einer Suspension des 95%igen Pulvers (3,2 g) in CH<sub>3</sub>OH(32 ml) gibt man N HCl in CH<sub>3</sub>OH (18 ml) und röhrt die Mischung bei Raumtemperatur, bis eine klare Lösung erhalten wird. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat wird auf ungefähr 10 ml eingeengt. Zum Konzentrat gibt man Isopropanol (100 ml), wobei sich ein schwach-gelber Niederschlag abscheidet, der abfiltriert, mit Isopropanol (5 ml) gewaschen und getrocknet wird. Man erhält 2,6 g des HCl-Salzes (amorphes Pulver; geschätzte Reinheit 95 %).

Eine Lösung des 95%igen Hydrochlorids (1 g) in Wasser (4 ml) wird mit NaHCO<sub>3</sub> (200 mg) auf pH 6,5 eingestellt und 30 min gerührt. Die während des Rührens abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen (2 x 5 ml) und im Vakuum getrocknet, wobei man 710 mg I-1H (in Form des Zwitterions) in Form von schwach-gelben Prismen erhält. Schmelzpunkt: > 185 °C (Zersetzung). Gemäß der Mikroanalyse handelt es sich um das Trihydrat.

IR:  $\nu$  KBr cm<sup>-1</sup> 1780, 1695, 1660, 1630, 1610.

max

UV:  $\lambda$  Phosphatpuffer (pH 7)  
max nm ( $\epsilon$ ) 227 (22000),  
290 (23000).

NMR:  $\delta$  DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O ppm 3,45 (2H, br, s, 2-H); 3,9 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 4,99 (1H, d, J=4,5 Hz, 6-H); 5,16 (2H, d, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 5,61 (1H, d, J=4,5 Hz, 7-H); 5,8 (1H, d-t, J=16 und 7 Hz, 3-CH=CH); 6,93 (1H, d, J=16 Hz, 3-CH); 8,18 und 8,89 (jeweils 2H, d, J=7 Hz, Py-H).

Analyse für C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O:  
ber: C 42,14 H 4,38 N 18,72 S 10,71  
gef: C 42,41 H 4,35 N 18,86 S 11,00

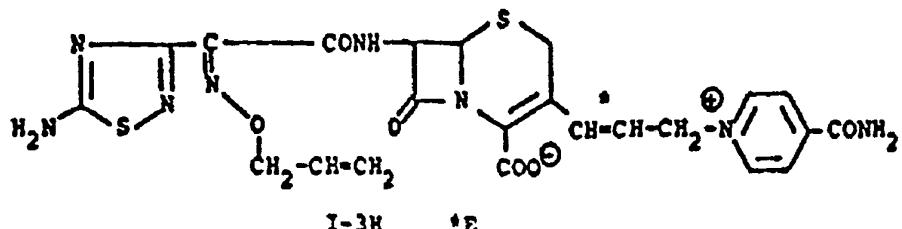
\* Säule, Lichrosorb RP-18, 4x300 mm: Mobile Phase, 0,01 M Phosphatpuffer (pH 7,2)/CH<sub>3</sub>OH = 85/15: Detection, UV (254 nm).

Verfahren 2

Wenn kristallines I-1H, erhalten gemäß Verfahren 1, vorliegt, ist es möglich, die kristalline Zwitterionen-Form von I-1H direkt aus dem rohen I-1H-Hydrochlorid durch Animpfen miteinigen Kristallen des reinen I-1H zu erhalten.

Eine Lösung des 85%igen Hydrochlorids (250 mg) in Wasser (1 ml) wird mit Kohle behandelt. Die Lösung wird mit NaHCO<sub>3</sub> (60 mg) auf pH 6,5 eingestellt und mit Kohle entfernt. Das Filtrat wird mit einigen der gemäß Verfahren 1 erhaltenen Kristalle angeimpft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen (2 x 2 ml) und bei verminderter Druck getrocknet, wobei man 170 mg (Rückgewinnung 80 %) I-1H in Form schwach-gelber Prismen (Zwitterionen-Form) erhält. Schmelzpunkt: > 185 °C (Zersetzung). Dieses Produkt ist identisch mit dem gemäß Verfahren 1 erhaltenen Produkt (gemäß IR, UV, NMR).

Die kristalline Zwitterionen-Form der Verbindung I-1H ist in Wasser schwach löslich (6 mg/ml in Kochsalzlösung bei 23 °C).

Beispiel 4

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yl-oxyimino)-acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propenyll-3-cephem-4-carboxylat (I-3H) (E-Isomeres)

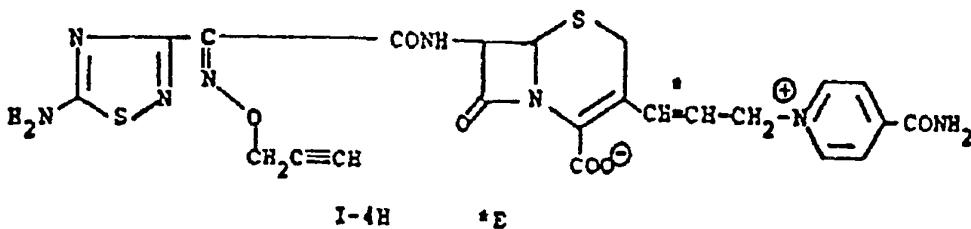
Zu einer Lösung von 35 mg (0,08 Mol) 7-Amino-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-(E)-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid in 2 ml 50%igem wäßrigem Aceton gibt man 52 mg 2-[5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl]-2-(propen-3-yl-oxyimino)-acetylchlorid-hydrochlorid (gemäß Herstellungsbeispiel 8) und stellt den pH der Mischung mit 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf 6,5 - 7,0 ein. Die Mischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 1N HCl auf pH 2 angesäuert und unter verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wird dann einer Säule mit HP-20-Harz chromatographiert, die mit 300 ml Wasser und 30%igem CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O eluiert wird. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und unter verminderter Druck verdampft. Der Rückstand (73 mg) wird mittels einer Umkehrphasensäule deren Träger einer PrepPAK-500/C<sub>18</sub>-Patrone (Waters, 30 ml) entnommen wurde, gereinigt. Die Säule wird nacheinander mit Wasser, 5%igem CH<sub>3</sub>OH, 10%igem CH<sub>3</sub>OH und 20%igem CH<sub>3</sub>OH gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert, wobei man 26 mg (62 %) der Titelverbindung I-3H erhält. Schmelzpunkt: 160 °C (Zersetzung).

15 IR:  $\nu$  KBr cm<sup>-1</sup> 3400, 1765, 1680, 1605, 1400.  
max

UV:  $\lambda$  (Phosphatpuffer, pH 7)<sub>max</sub> in nm ( $\epsilon$ ) 226 (24600),  
288 (22800).

20 BNR:  $\delta$  (D<sub>2</sub>O) in ppm 3,75 (2H, s, 2-H); 5,41 (1H, d, J=5 Hz, 6-H); 5,50 (4H, m, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup> und CH=CH<sub>2</sub>); 5,98 (1H, d, J=5 Hz, 7-H); 6,20 (1H, m, 3-CH=CH); 7,09 (1H, d, J= 17 Hz, 3-CH); 8,50 (2H, d, J=7 Hz, Py-H); 9,16 (2H, d, J=7 Hz, Py-H).

25 Beispiel 5



35 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyimino-acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propenyll-3-cephem-4-carboxylat (I-4H) (E-Isomeres)

Zu einer Lösung von 86 mg (0,19 mMol) 7-Amino-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-(E)-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid (XXII-H) in 2 ml 50%igem wäßrigem Aceton gibt man 63 mg 2-Propargyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-acetylchlorid-hydrochlorid (gemäß Herstellungsbeispiel 9). Die Suspension wird mittels 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bei pH 6,5 - 7,0 gehalten und anschließend 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 1N HCl auf pH 2 angesäuert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit 30 ml Wasser verdünnt, mit NaHC<sub>3</sub> neutralisiert und filtriert. Das Filtrat wird auf eine Säule gegeben, die mit einem einer PrepPAK-500/C<sub>18</sub>-Patrone (Waters) entnommenen Umkehrphasenträger (30 ml) gefüllt war. Die Säule wird nacheinander mit Wasser, 5%igen CH<sub>3</sub>OH, 10%igem CH<sub>3</sub>OH und 20%igem CH<sub>3</sub>OH eluiert. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert, wobei man 13 mg (12 %) der Titelverbindung I-4H erhält. Die geschätzte Reinheit ist 70 %. Schmelzpunkt: 160 °C.

50 IR:  $\nu$  KBr cm<sup>-1</sup> 3400, 2120, 1765, 1680, 1610.  
max

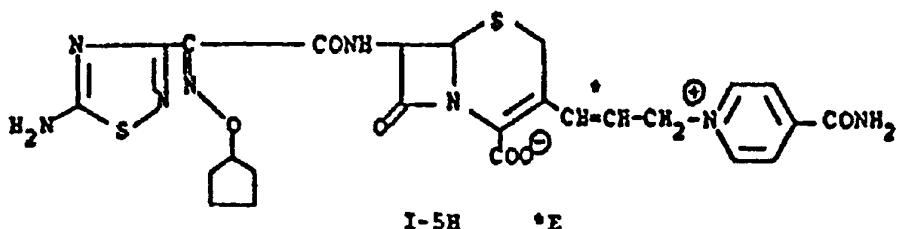
UV:  $\lambda$  (Phosphatpuffer, pH 7)<sub>max</sub> in nm ( $\epsilon$ ) 229 (24000),  
288 (21200).

55 NMR:  $\delta$  (D<sub>2</sub>O) in ppm 3,78 (2H, s, 2-H); 5,15 (2H, d, J=1 Hz, -CH<sub>2</sub>-C≡CH); 5,40 (1H, d, J=5 Hz, 6-H); 5,50 (2H, m, CH-N<sup>+</sup>); 5,98 (1H, d, J=5 Hz, 7-H); 6,20 (1H, m, 3-CH=CH); 7,05 (1H, d, J=17 Hz, 3-CH); 8,50 (2H, d, J=7 Hz, Py-H); 9,16 (2H, d, J=7 Hz, Py-H).

Beispiel 6

5

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxy-iminoacetamido-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-5H) (E-Isomeres)]

Zu einer Lösung von 139 mg (0,31 mMol) 7-Amino-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid in 3,5 ml 50%igem wäßrigem Aceton gibt man unter Eiskühlen und unter Rühren portionsweise 120 mg (0,44 mMol) 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxyiminoacetylchlorid-hydrochlorid (gemäß Herstellungsbeispiel 10). Die Mischung wird mit 2N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,9 ml) auf pH 6,5 - 7,0 eingestellt und 1 h bei 10°C gerührt. Die Reaktionsmischung säuert man dann mit 1 N HCl auf pH 2 an und verdampft sie unter verminderter Druck. Der Rückstand wird an einer Säule mit HP-20-Harz (20 ml) chromatographiert und nacheinander mit 300 ml Wasser und 30%igem  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$  eluiert. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum eingeengt. Den Rückstand behandelt man mit 60 ml Aceton, wobei man 111 mg (83 %) der Titelverbindung I-5H erhält. Schmelzpunkt: 160 °C (Zersetzung). Geschätzte Reinheit: 70 %.

IR:  $\nu$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  3400, 1770, 1680, 1605, 1530.  
max

UV:  $\lambda$  (Phosphatpuffer, pH 7) in nm ( $\epsilon$ ) 224 (23300),  
max 286 (24600).

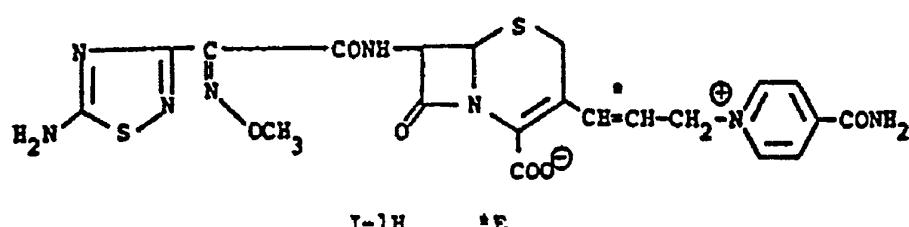
30

NMR:  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) in ppm 1,70 (8H, br.s, H - ); 4,68 (1H, br.s ); 5,05 (1H, d, J=5 Hz, 6-H); 5,30 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ); 5,67 (1H, d-d, J=5 Hz und 7 Hz, 7-H); 6,20 (1H, m, 3- $\text{CH}=\text{CH}$ ); 7,08 (1H, d, J=17 Hz, 3-CH); 8,34 (2H, d, J=7 Hz, Py-H); 9,11 (2H, d, J=7 Hz, Py-H); 9,38 (1H, d, J=7 Hz, 7-NH).

Beispiel 7

40

45

7-[1-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1H, E-Isomeres)]

Zu einer Mischung von 7-Amino-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-(E)-propenyl]-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (XXII-H, 397 mg, 1 mMol) und  $\text{NaHCO}_3$  (168 mg, 2 mMole) in wäßrigem DMF (Wasser, 3,5 ml und DMF 7,5 ml) gibt man Benzotriazol-1-yl-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetat (479 mg, 1,5 mMole) (aus Herstellungsbeispiel 11). Man röhrt die Mischung 3,5 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 3N HCl auf pH 3 - 4 eingestellt und mit 200 ml Aceton verdünnt. Es bildet sich ein Niederschlag, der abfiltriert wird. Das Rohprodukt löst man in einem geringen Volumen an wäßrigem THF. Die Lösung wird mit  $\text{NaHCO}_3$  auf pH 6,8 eingestellt, zur Entfärbung mit Kohle behandelt, auf ca. 1 ml eingeengt und mit einigen Kristallen an kristallinen I-1H angeimpft. Man röhrt über Nacht und filtriert den kristallinen Niederschlag ab, wobei

man die Titelverbindung I-1H (Zwitterion) erhält. Ausbeute 83 mg (16 %). Schmelzpunkt: >185 °C (Zersetzung). Die physikalisch-chemischen Daten dieser Verbindung sind identisch mit denjenigen der gemäß Beispiel 10 erhaltenen Verbindung.

- 5 IR:  $\nu_{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3300, 1780, 1725, 1680, 1620.  
max
- UV:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ ) 240 (20000),  
max 286 (12000).
- 10 NMR:  $\delta_{\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}}$  3,56 und 3,8 (m, 2-H); 3,94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 4,16 (d, J=7,5, CH<sub>2</sub>Cl); 5,26 (1H, d, J=4,5, 6-H); 5,87 (1H, d, J=4,5, 7-H); 6,28 (2/3H, d, J=11, 3-CH cis-H); 6,72 (1/3H, d, J=16, 3-CH trans-H); 6,81 (2/3H, s, CHPh<sub>2</sub>); 6,92 (1/3H, s, CHPh<sub>2</sub>); 7,4 (10H, m, Ph-H).

15 Die folgenden Herstellungsbeispiele erläutern die Herstellung von Ausgangs- und Zwischenprodukten.

Herstellungsbeispiel 1

Diphenylmethyl-7-benzylidenamino-3-[{(triphenylphosphor-anylidene)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat (XVI)}

20 Zu einer Lösung von Diphenylmethyl-7-benzylidenamino-3-[{(triphenylphosphonio)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat-jodid (XV) [hergestellt gemäß dem Verfahren der veröffentlichten japanischen Patentanmeldung (Kokai) 56-86187 (7/31/81)] (60 g, 70 mMol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (350 ml) gibt man N NaOH (140 ml) und Amberlite IRA-410 (OH-Form, 35 g) bei 5 °C. Die Mischung wird 1 h bei 5 °C gerührt und filtriert. Die organische Schicht wird abgetrennt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, auf ein Volumen von ca. 100 ml eingeengt und mit Ethylacetat (500 ml) zur Bildung eines Niederschlags versetzt. Der erhaltene gelbe Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wobei man 48 g (94 %) der Titelverbindung XVI erhält. Schmelzpunkt: 195 - 198 °C (Zersetzung).

- IR:  $\nu_{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  1770, 1620.  
max

30 Herstellungsbeispiel 2

Diphenylmethyl-7-benzylidenamino-3-(3-chloro-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (XVII)

Zu einer Lösung von XVI aus Herstellungsbeispiel 1 (2,9 g, 4 mMol) in einer Mischung aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) und H<sub>2</sub>O (10 ml) gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur wasserfreien Chloracetaldehyd (800 mg). Zu dieser Mischung gibt man während 1 h in drei Portionen weitere 800 mg Chloracetaldehyd, wobei man den pH der Mischung durch Zugabe von N NaOH zwischen 6 und 9 hält. Nach 15 min wird die wässrige Schicht abgetrennt und die organische Schicht über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Verdampfen des Lösungsmittels liefert ein rotes Öl, das in einer Mischung aus Ethylacetat und Isopropylether (1/2, 80 ml) gelöst wird. Die Lösung wird nacheinander mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) und H<sub>2</sub>O (10 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> erhält man durch Entfernen des Lösungsmittels 3,3 g eines gelben Öls. Eine Lösung des Öls in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) wird unter Verwendung von Silikagel (12 g, Wako-Gel C-200) enthaltend 1/1,5 M Phosphatpuffer (1,2 ml, pH 6,4) filtriert. Das Silikatgel wäscht man mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Das Filtrat und die Waschwässer werden vereinigt und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit n-Hexan verrieben, wobei man 1,7 g (80 %) der Titelverbindung (XVII) als gelbes Pulver erhält. Aus dem NMR-Spektrum ist ersichtlich, daß der Chlorpropenylrest Z-Konfiguration besitzt.

- Schmelzpunkt: >50 °C (Zersetzung).
- IR:  $\nu_{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$  3400, 1775, 1720, 1630.  
max

- 50 UV:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ ) 253 (11000), 258 (11000),  
max 265 (10000), 273 (8300),  
281 (7000), 290 (6300).

- NMR:  $\delta_{\text{DMSO-d}_6}$  3,63 (2H, br-S, 2-H); 4,0 (2H, m, CH<sub>2</sub>-Cl); 5,42 (2H, m, 6-H und 3-CH=CH); 5,72 (1H, d, J=4,5, 7-H); 6,27 (1H, d, J=11, 3-CH); 6,85 (1H, s, CHPh<sub>2</sub>); 7,33 (10H, m Ph-H).

Herstellung von wasserfreiem Chloracetaldehyd

Man gibt unter Rühren wasserfreies Calciumchlorid zu einer gekühlten Lösung von 50%igem wäßrigem Chloracetaldehyd (50 ml), um eine Auf trennung in zwei Schichten zu erzielen. Die Chloracetaldehydhadrat-Schicht (1) (obere Schicht) wird abgetrennt und mit  $\text{CHCl}_3$  (100 ml) verdünnt, mit  $\text{MgSO}_4$  (20 g) vermischt, 5 min unter Rückfluß erhitzt und filtriert. Das Lösungsmittel und Wasser werden azeotrop entfernt (Sdp. 56 - 64 °C<sup>(2)</sup>) und der Rückstand wird destilliert, wobei man wasserfreien Chloracetaldehyd<sup>(3)</sup> erhält. Sdp. 70 - 82 °C/760 mm.

IR:  $\nu^{\text{Film}} \text{ cm}^{-1}$       1720.  
max

(1) R. P. Kurkij, E.V. Brown, J. Amer. Chem. Soc., 74, 5778 (1952).

(2) S. Trippett, D. M. Walker, J. Chem. Soc., 1961, 1266.

(3) H. O. House, V. K. Jones, G. A. Frank, J: Org. Chem., 29, 3327 (1964).

Herstellungsbeispiel 3Benzhydryl-7-amino-3-[3-chloro-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat (Z-Isomeres) (XVIII)A. Benzhydryl-7-benzylidenamino-3-triphenylphosphonio-methyl-3-cephem-4-carboxylatchlorid (XV)

Zu einer Suspension von Benzhydryl-7-amino-3-chloro-methyl-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid (II Hydrochlorid) (200 g, 0,44 Mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (940 ml) gibt man 1 N NaOH (440 ml) bei Raumtemperatur. Die Mischung wird 10 min geschüttelt und die organische Schicht wird abgetrennt. Zu der organischen Schicht gibt man  $\text{MgSO}_4$  (75 g) und Benzaldehyd (51 g, 0,48 Mol) und lässt die Mischung 3 h stehen. Man filtriert die Reaktionsmischung und wäscht die unlöslichen Bestandteile mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml). Man vereinigt das Filtrat und die Waschwässer und gibt dazu Triphenylphosphin (126 g, 0,48 Mol). Man engt die Mischung auf ungefähr 400 ml ein und lässt 4 Tage stehen. Das erhaltene viskose Öl wird mit Ethylacetat (1 l) verdünnt und verrieben, wobei man nach dem Abfiltrieren und Trocknen im Vakuum die Titelverbindung XV als blaß-gelbes, kristallines Pulver erhält. Ausbeute 322 g (96 %).

Schmelzpunkt: 185 - 190 °C (Zersetzung).

IR:  $\nu^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$       1780, 1720, 1630.  
max

UV:  $\lambda^{\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ nm}} (\epsilon)$       260 (24100).  
max

B. Benzhydryl-7-benzylidenamino-3-[triphenylphosphoranylidene]-methyl-3-cephem-4-carboxylat (XVI)

Eine Mischung von XV(322 g, 0,42 Mol) und 5 N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (252 ml) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,6 l) wird 15 min bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die organische Schicht wird abgetrennt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und auf ungefähr 500 ml eingeengt. Das Konzentrat gibt man unter Rühren zu Aceton (1 l), wobei man ein schwach-gelbes, kristallines Pulver erhält, das abfiltriert wird. Man erhält 237 g (78 %) XVI.

Schmelzpunkt: 195 - 198 °C (Zersetzung).

IR:  $\nu^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$       1770, 1620.

UV:  $\lambda^{\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ nm}} (\epsilon)$       254 (23000), 389 (22000).  
max

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$       2,56 und 3,16 (2H, ABq); 5,00 (1H, d,  $J=4$  Hz); 5,23 (1H, d,  $J=4$  Hz); 5,47 (1H, d,  $J=22$  Hz);  
ppm      6,95 (1H, s); 7,2 - 7,8 (30H, m); 8,55 (1H, s).

C. Benzhydryl-7-amino-3-[chloro-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid (Z-Isomeres) (XVIII-Hydrochlorid)

Zu einer unter Rückfluß siedenden Lösung von XVI (214 g, 0,294 Mol) und N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (40 ml, 0,15 Mol) in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,9 l) tropft man unter Rühren während 15 min eine 50%ige Lösung von Chloracetaldehyd (93 g, 0,59 Mol) in  $\text{CHCl}_3$ . Nach 30-minütigem Stehenlassen engt man die Mischung zur Trockene ein. Zum ölichen Rückstand gibt man  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 l), Girard-Reagens T (99 g, 0,59 Mol) und 10%ige wäßrige HCl (300 ml). Man röhrt die Mischung 1 h bei Raumtemperatur. Die organische Schicht wird mit Wasser (200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, mit Kohle (5 g) behandelt und filtriert. Das

AT 396 107 B

Filtrat wird auf -10 °C gekühlt und mit 1 N HCl in CH<sub>3</sub>OH (300 ml) behandelt. Die Mischung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und auf ungefähr 300 ml eingeeengt. Das Konzentrat wird mit Ethylacetat (400 ml) verdünnt und mit einigen Kristallen des XVIII-Hydrochlorids angeimpft. Nach 2 h werden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert, mit Ethylacetat (200 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei man 74 g (53 %) der Titelverbindung XVIII in Form des Hydrochlorids erhält.  
Schmelzpunkt: >185 °C (Zersetzung). Blaß-gelbe Nadeln.

IR:  $\nu$  KBr cm<sup>-1</sup>      2830, 1780, 1720.  
max

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  EtOH nm ( $\epsilon$ ) 286 (8800).

**NMR:  $\delta^{\text{DMSO-d}_6}$**  3.73 (2H, br, 2-H); 3.97 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 5.22 (1H, d,  $J=4.5$  Hz, 6-H); 5.37 (1H, d,  $J=4.5$  Hz, 7-H); 5.77 (1H, m, 3- $\text{CH}=\text{CH}$ ); 6.45 (1H, d,  $J=11$  Hz, 3-CH); 6.88 (1H, s,  $\text{CHPh}_2$ ); 7.33 (10H, br, s, pH-H).

Analyse für C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> SCl.HCl:	C	H	N	S	Cl
Ber.:	57,87	4,65	5,87	6,72	14,85
Gef.:	57,62	4,53	5,70	6,64	14,89

IR:ν KBr cm<sup>-1</sup>      1795, 1680, 1620, 1575, 1540.  
max

UV:  $\lambda$  Phosphatpuffer (pH7) nm (E<sup>1 %</sup>) 204 (457).  
max 1 cm

**NMR:**  $\delta$  D<sub>2</sub>O+DCl ppm 3,82 (2H, s); 5,17 (1H, d, J=5 Hz); 5,33 (2H, d, J=7 Hz); 5,43 (1H, d, J=5 Hz); 6,37 (1H, d-t, J=16 und 7 Hz); 7,23 (1H, d, J=16 Hz); 8,34 (2H, d, J=7 Hz); 9,00 (2H, d, J=7 Hz).

## Herstellungsbeispiel 4

#### **Herstellungsschritt 4 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetyl-chlorid-hydrochlorid (III-1 als Säurechlorid-hydrochlorid)**

#### A. 2-Cyano-2-methoxyiminoacetamid

Zu einer Mischung von  $\alpha$ -Cyanoacetamid (252 g, 3 Mol) und Natriumanitrit (414 g, 6 Mol) in Wasser (600 ml) gibt man unter Rühren bei 5 - 10 °C während 1,5 h Essigsäure (371 ml, 10 Mol). Man röhrt die Mischung weitere 1,5 h und stellt den pH mit 6 N NaOH auf 8,5 ein. Zu der Mischung gibt man bei 15 - 20 °C Dimethylsulfat (568 ml, 6 Mol) und röhrt die Mischung 1,5 h bei 45 °C. Den pH der Reaktionsmischung stellt man mit 6 N NaOH auf 8,5 ein und lässt bei 5 °C über Nacht stehen, wobei sich ein Niederschlag abscheidet, der abfiltriert, mit kaltem Wasser und an der Luft getrocknet wird. Man erhält 292 g (77 %) der Titelverbindung als braune Nadeln.  
Schmelzpunkt: 170 - 172 °C.

IR:  $\nu$  KBr cm<sup>-1</sup> max 3400, 3180, 1720 (sh), 1715, 1690, 1616, 1570.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O nm}} (\epsilon)$  238,5 (8290),  
268 (sh. 3870)

50 NMR:  $\delta^{\text{DMSO-d}_6}$  4.20 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 7.85 (2H, br, NH<sub>2</sub>).  
ppm

Analyse für C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C H N  
 Ber.: 37,80 3,97 33,06  
 Gef.: 37,43 3,75 32,51

B. 2-Methoxyiminopropandinitril

Eine Mischung von 2-Cyano-2-methoxyiminoacetamid (88,9 g, 0,7 Mol), Natriumchlorid (70 g) und Phosphoroxychlorid (97 ml, 1,05 Mol) in trockenem 1,2-Dichlorethan (350 ml) erhitzt man unter Röhren 16 h unter Rückfluß. Unlösliche Bestandteile filtriert man durch ein Dicalit-Bett ab und wäscht mit Dichlorethan. Das Filtrat und die Waschwässer werden vereinigt und unter Röhren in Eiswasser (1,5 l) gegossen, um überschüssiges Phosphoroxychlorid zu zersetzen. Die organische Phase wird mit 10%igem  $\text{NaHCO}_3$  (500 ml), Wasser (500 ml x 3) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (500 ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Filtrat wird unter verminderter Druck destilliert, wobei man 61,5 g (81 %) der Titelverbindung erhält.

Sdp. 62 °C/24 mm Hg (Lit., Sdp. 47 - 48 °C/12 mm Hg).

IR  $\nu$  Flüssiger Film  $\text{cm}^{-1}$  3020, 2960, 2245, 2020, 1530, 1455, 1080.  
max

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  4,35 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).  
ppm

C. 2-Cyano-2-methoxyiminoacetamidiniumacetat

Zu einer Lösung vom Ammoniumchlorid (28,4 g, 0,53 Mol) in 28%igem wäßrigem Ammoniak (355 ml) und Ethanol (180 ml) tropft man unter Röhren bei -15 bis -10 °C während 30 min in eine Lösung von 2-Methoxyiminopropandinitril (58,0 g, 0,53 Mol) in Ethanol (120 ml). Man röhrt die Mischung über Nacht bei -10 °C und anschließend einen Tag bei Umgebungstemperatur (20 - 25 °C). Man verteilt die Reaktionsmischung zwischen Wasser (350 ml) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (350 ml), sättigt die wäßrige Phase mit Natriumchlorid und extrahiert erneut mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml). Die organischen Extrakte werden vereinigt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum verdampft. Eine Lösung des Rückstandes in Ethylacetat (1,6 l) wird mit Essigsäure auf pH 3 - 4 eingestellt, um die Titelverbindung in kristalliner Form auszufällen. Die Kristalle werden abfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen. Ausbeute 67,6 g (69 %).

Schmelzpunkt: 152 - 154 °C (Zersetzung).

[Lit. Schmelzpunkt: 150 - 155 °C (Zersetzung)].

IR:  $\nu^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3160, 2900, 2360, 2235, 2000, 1665, 1555, 1495, 1415.  
max

UV:  $\lambda^{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ ) 243 (8500), 265 (sh, 5380), 30,5 (sh, 1400).  
max

NMR:  $\delta^{\text{DMSO-d}_6}$  1,88 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ); 4,15 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 7,60 (4H, br.).  
ppm

Analyse für $\text{D}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$ :	C	H	N
Ber.:	38,71	5,41	30,09
Gef.:	38,71	5,59	29,51

D. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetonitril

Zu einer Suspension von 2-Cyano-2-methoxyiminoacetamidiniumacetat (125 g, 0,672 Mol) in  $\text{CH}_3\text{OH}$  (1,25 l) tropft man bei -10 °C Triethylamin (234 ml, 1,68 Mol) und anschließend  $\text{Br}_2$  (41,6 ml, 0,806 Mol) während 20 min bei -15 bis 10 °C. Man röhrt die Mischung 20 min. Zu der Mischung tropft man während 1 h bei -15 bis -10 °C eine Lösung von KSCN (78,3 g, 0,806 Mol) in  $\text{CH}_3\text{OH}$  (550 ml). Nach 1-stündigem Röhren bei 0 - 5 °C wird die Mischung in Eiswasser (12 l) zur Bildung eines kristallinen Niederschlages gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 120 g (89 %) der Titelverbindung erhält. Schmelzpunkt: 263 - 265 °C (Zersetzung). Der Schmelzpunkt der so hergestellten Verbindung ist ungefähr 60 °C höher als der in der Literatur\* [Schmelzpunkt: 210 - 215 °C (Zersetzung)] angegebene Schmelzpunkt. Die Elementaranalyse und die Spektraldaten stimmen jedoch mit der Struktur überein.

IR:  $\nu^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3435, 3260, 3120, 2960, 2245, 2020, 1630, 1545, 1455, 1415.  
max

UV:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ ) 248 (13300), 310 (3470).  
max

5 NMR:  $\delta^{\text{DMSO-d}_6}$  4,21 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 8,30 (2H, br. NH<sub>2</sub>).  
ppm

Analyse für C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> OS:	C	H	N	S
Ber.:	32,78	2,75	38,23	17,50
Gef.:	32,76	2,51	38,02	17,50

10

E. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-essigsäure (III-I)

Eine Mischung von 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetonitril (18,3 g, 0,1 Mol) in 4 N NaOH (250 ml) erhitzt man unter Rühren 3 h auf 50 - 55 °C. Die Reaktionsmischung wird mit H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> auf pH 1 eingestellt und mit Ethylacetat (100 ml) gewaschen, mit NaCl gesättigt und dreimal mit einer Mischung aus Ethylacetat und Tetrahydrofuran (3 : 1, 2 x 300 ml und 1 x 200 ml) extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter verminderterem Druck eingeengt. Der Rückstand wird mit Isopropylether verrieben, wobei man blaßgelbe Kristalle der Titelverbindung erhält. Ausbeute 16,8 g (83 %). Schmelzpunkt: 184 - 185 °C (Zersetzung). [Lit.\* Schmelzpunkt: 180 - 182 °C (Zersetzung)].

20

IR:  $\nu$  KBr cm<sup>-1</sup> 3460, 3260, 3140, 1725, 1620, 1605, 1545.  
max

UV:  $\lambda_{\text{H}_2\text{O}}$  nm ( $\epsilon$ ) 234 (13200), 288 (sh, 3620).  
max

25

E. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetylchlorid-hydrochlorid

Zu einer Suspension von 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoessigsäure (III-I) (40,4 g, 0,2 Mol) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) gibt man auf einmal bei -50 °C PCl<sub>5</sub> (41,6 g, 0,2 Mol). Man röhrt die Mischung 4 h bei -20 bis -5 °C und gießt sie in eine Mischung aus n-Heptan und Isopropylether (2 : 1, 2 l). Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch gewaschen und mit KOH unter verminderterem Druck getrocknet. Man erhält 46,0 g (90 %) des Säurechlorids.

IR:  $\nu$  Nujol cm<sup>-1</sup> 1775.  
max

35

\*Japan Kokai 57-158769, veröffentlicht am 30. Sept. 1982, Fujisawa (brit. Anm. 6. 3. 81).

Herstellungsbeispiel 5

Diphenylmethyl-7-benzylidenamino-3-[(E)-3-(4-carbamoyl-pyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (XXI-H Jodid) (E-Isomeres)

Zu einer gekühlten Lösung des 3-Chloropropenylcephems (XVII, Z-Isomeres, 42,8 g, 90 mMol) in trockenem DMF (80 ml) gibt man auf einmal KJ (20 g, 120 mMol). Man röhrt die Mischung bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird mittels des UV-Absorptionsverhältnisses [ $E^{1 \%}$  (255 nm)/ $E^{1 \%}$  (320 nm)]

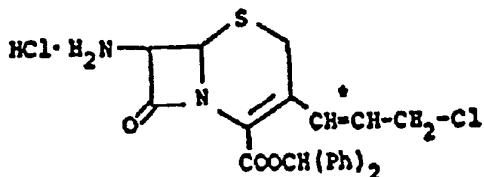
45

verfolgt. Wenn das Verhältnis kleiner als 1,10 wird (nach 45 min), wird die Mischung mit 800 ml Methylenchlorid verdünnt, zweimal mit Aktivkohle (4 g) behandelt und filtriert. Den Filterkuchen wäscht man mit 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Man vereinigt das Filtrat und die Waschwässer und gibt Isonikotinamid (14,64 g) zu und engt die Mischung unter verminderterem Druck ein. Man bewahrt das Konzentrat 1,5 h bei Raumtemperatur auf und wäscht mit einer Mischung aus Toluol und n-Heptan (1 : 1, 600 ml). Der braune halbfeste Rückstand wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) gelöst. Zu der Lösung tropft man unter heftigem Rühren Ethylacetat (3 l). Nach dem Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Vakuum erhält man 57,37 g (88 %) der quaternisierten Titelverbindung XXI-H als Jodid. Gelbes amorphes Pulver. Schmelzpunkt: 150 - 155 °C (Zersetzung).

55

Herstellungsbeispiel 6

5



10

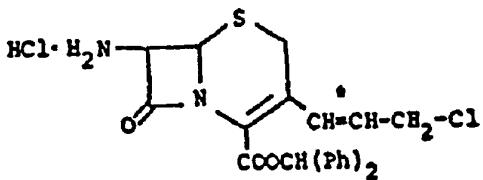
XVIII \*z

Diphenylmethyl-7-amino-3-(3-chloro-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid (Z-Isomeres)  
(XVIII. Hydrochlorid)

Eine 25%ige Lösung von Chloracetaldehyd (69 g, 0,22 mMol) in  $\text{CHCl}_3$  gibt man bei  $-10^\circ\text{C}$  in einer Portion zu einer Lösung von XVI (80 g, 0,11 Mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,1 l), die N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (16,2 ml, 0,06 Mol) enthält. Man lässt die Mischung über Nacht bei  $5^\circ\text{C}$  stehen. Die Mischung wird auf ca. 0,3 l eingeengt, mit einem Lösungsmittelgemisch aus Ethylacetat und Isopropylether (1/2, 0,6 l) verdünnt, mit Silikagel (Wako-Gel C-100, 60 g) behandelt und über ein Dicalit-Bett filtriert. Der Filterkuchen wird mit dem gleichen Lösungsmittelsystem (0,2 l) gewaschen. Die vereinigten Filtrate und Waschwässer werden auf ca. 0,2 l eingeengt, mit Garard-Reagens T (60 g, 0,26 Mol) und 4N HCl (220 ml) behandelt und mit einigen Kristallen von XVIII-Hydrochlorid eingemischt. Nach 3-stündigem Rühren filtriert man die ausgeschiedenen Kristalle ab, wäscht sie mit Wasser (0,5 l) und Ethylacetat (0,5 l) und trocknet im Vakuum, wobei man 37 g (70 %) der Titelverbindung XVIII-Hydrochlorid erhält. Schmelzpunkt:  $> 185^\circ\text{C}$  (Zersetzung). Blaßgelbe Nadeln. Dieses Produkt ist identisch mit dem gemäß Herstellungsbeispiel 3 erhaltenen Produkt.

Herstellungsbeispiel 7

30



35

XVIII \*z

Diphenylmethyl-7-amino-3-(3-chloro-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid (Z-Isomeres) (XVIII. Hydrochlorid)

Zu einer Lösung von Chloracetaldehyd (25%ige Lösung in  $\text{CHCl}_3$ , 628 ml, 2 mMol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) gibt man bei  $5^\circ\text{C}$  nacheinander N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (0,133 ml, 0,5 mMol) und CVI (728 mg, 1 mMol). Man lässt die Mischung über Nacht bei  $5^\circ\text{C}$  stehen. Die Mischung wird verdampft und mit einer Mischung aus Ethylacetat und Isopropylether (1/2, 10 ml) verdünnt. Man filtriert die unlöslichen Bestandteile ab und engt das Filtrat auf ca. 5 ml ein. Das Konzentrat wird mit 4 N HCl (2 ml) behandelt, mit XVIII-Hydrochlorid angeimpft und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Ethylacetat (10 ml) und Wasser (10 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei man 384 mg (80 %) der Titelverbindung XVIII-Hydrochlorid erhält. Schmelzpunkt:  $> 185^\circ\text{C}$  (Zersetzung). Blaß-gelbe Nadeln. Dieses Produkt ist identisch mit dem gemäß Herstellungsbeispiel 12 erhaltenen Produkt.

50

Herstellungsbeispiel 8A. Methyl-2-(5-t-butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yloxyimino)-acetat

Eine Mischung von 685 mg (3,37 mMol) N-(Propen-3-yloxy)-phthalimid (hergestellt gemäß dem Verfahren von E. Grochosaki & J. Jurczak, *Synthesis* 1976, 682) und 175 mg (3,35 mMol) Hydrazinhydrat in 5 ml  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  röhrt man 1 h bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgeschiedenen Niederschlag ab und vereinigt das Filtrat und die Waschwässer. Zu der Lösung gibt man 967 mg (3,37 mMol) Methyl-2-(5-t-butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-oxoacetat. Man lässt die Mischung 1 h bei Raumtemperatur stehen und engt an einem Rotationsverdampfer

ein. Den Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Silikagel. Die Säule wird mit n-Hexan/Ethylacetat (4 : 1) eluiert und die das Hauptprodukt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und unter verminderter Druck eingeengt. Ausbeute 514 mg (46 %). Schmelzpunkt: 83 - 86 °C.

5 IR:  $\nu$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  3100, 1745, 1710, 1610.  
max

UV:  $\lambda(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) \text{ nm } (\epsilon)$  223 (9700),  
max 242 (10000).

10 NMR:  $\delta(\text{CDCl}_3)$  1,55 (9H, s, BOC-H); 4,40 (2H, d,  $J=5$  Hz, O-CH<sub>2</sub>); 5,21 (2H, m, CH<sub>2</sub>=CH); 5,90 (1H, m, -CH=CH<sub>2</sub>); 9,50 (1H, br.s, NH).

B. 2-(5-t-Butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yl-oxyimino)-essigsäure  
15 Eine Lösung von 770 mg (2,3 mMol) Methyl-2-(5-t-butoxy-carbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yl-oxyimino)-acetat und 3,5 ml einer 2N NaOH-Lösung (7,0 mMol) in 15 ml CH<sub>3</sub>OH erhitzt man 30 min unter Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und mit 10 ml Ethylacetat-H<sub>2</sub>O (1 : 1) verdünnt. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt, mit 6N HCl auf pH 2 angesäuert und mit Ethylacetat (2 x 10 ml) extrahiert. Die Ethylacetatlösung wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt, wobei man 596 mg (81 %) der Titelverbindung erhält. Schmelzpunkt: 134 - 135 °C (Lit. <sup>1</sup>: Schmelzpunkt: 135 - 136 °C).

IR:  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  3150, 1745, 1710, 1550.  
max

25 C. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yl-oxyimino)-essigsäure (III-3)<sup>1</sup>

Eine Lösung von 570 mg (1,74 mMol) 2-(5-t-Butoxy-carbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yloxyimino)essigsäure in 6 ml Trifluoressigsäure lässt man 1 h bei Umgebungstemperatur stehen. Verdampfen der Mischung und anschließendes Verreiben mit 30 ml Isopropylether liefert 376 mg (95 %) der Titelverbindung. Schmelzpunkt: 109 °C (Zersetzung).

30 IR:  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  3180, 1710, 1545, 1460.  
max

UV:  $\lambda(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) \text{ nm } (\epsilon)$  245 (13500).  
max

35 NMR:  $\delta(\text{DMSO-d}_6)$  4,77 (2H, d,  $J=5$  Hz, O-CH<sub>2</sub>); 5,20 (2H, m, CH=CH); 6,0 (1H, m, CH=CH<sub>2</sub>).  
ppm

40 <sup>1</sup>) Japan Kokai 57-112396 (13. 7. 82, Fujisawa) Brit. Anm. 7935538 (12. 10. 79).

D. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yl-oxyimino)-acetylchlorid-hydrochlorid

Eine Lösung von 350 ml (1,54 mMol) III-3 und 410 mg (1,97 mMol) Phosphorpentachlorid in Dichlormethan (5 ml) röhrt man 1 h bei 25 °C. Man gießt die Reaktionsmischung in 60 ml n-Hexan und filtriert den Niederschlag ab. Ausbeute 323 mg.

45 IR:  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  1765.  
max

50 Herstellungsbeispiel 9

A. methyl-2-(5-t-butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyiminoacetat

Eine Suspension von 870 mg (4,32 mMol) N-Propargyloxy-phthalimid<sup>1</sup>) und 200 mg (4,0 mMol) Hydrazinhydrat in 5 ml Ehtanol röhrt man 1 h bei 25 °C und filtriert. Man vereinigt das Filtrat und die Waschwässer und gibt dazu 1,0 g (3,86 mMol) Methyl-2-(5-t-butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-oxoacetat<sup>2</sup>). Man lässt die Lösung 1 h stehen und engt unter verminderter Druck ein. Reinigung mittels Silikagel-Chromatographie und anschließendes Verdampfen liefert 319 mg (27 %) der Titelverbindung. Schmelzpunkt: 72 - 75 °C.

IR:  $\nu$  KBr cm<sup>-1</sup> 3200, 2380, 7145 1710, 1610.  
max

UV:  $\lambda$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) nm ( $\epsilon$ ) 235 (12200).  
max

NMR:  $\delta$ <sup>(DMSO-d<sub>6</sub>) 1,56 (9H, s, BOC-H); 3,55 (1H, t, J=2 Hz, C≡CH); 4,85 (2H, d, J=2 Hz, -CH<sub>2</sub>-C≡CH); 8,9 (1H, ppm br.s, NH).</sup>

- 10 1) Handelsprodukt, Aldrich.  
2) I. Csendes et al., J. Antibiotics 36, 1020 (1983).

B. 2-(5-t-Butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyiminoessigsäure

Eine Lösung von 490 mg (1,4 mMol) Methyl-2-(5-t-butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyiminoacetat und 2,2 ml einer 2N wäßrigen NaOH-Lösung (4,4 mMol) in 14 ml CH<sub>3</sub>OH erhitzt man 30 min unter Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird unter verminderter Druck eingeengt und mit 10 ml Ethylacetat-H<sub>2</sub>O (1 : 1) versetzt. Die abgetrennte wäßrige Schicht wird mit 6N HCl auf pH 2 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert (2 x 10 ml). Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und anschließendes Verdampfen der organischen Schicht liefert 149 mg (89 %) der Titelverbindung. Schmelzpunkt: 135 °C (Zersetzung).

20 IR:  $\nu$  (Nujol) cm<sup>-1</sup> 3350, 1720, 1670, 1550.  
max

UV:  $\lambda$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) nm ( $\epsilon$ ) 233 (11500).  
max

NMR:  $\delta$ <sup>(DMSO-d<sub>6</sub>) 1,55 (9H, s, BOC-H); 3,55 (1H, t, J=2 Hz, C≡CH); 4,89 (2H, d, J=2 Hz, CH<sub>2</sub>C≡CH); 9,0 (1H, ppm s, NH).</sup>

C. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxy-iminoessigsäure (III-4)<sup>3)</sup>

Eine Lösung von 410 mg (1,26 mMol) 2-(5-t-Butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyiminoessigsäure in 5 ml Trifluoressigsäure läßt man 1 h bei 25 °C stehen. Eindampfen und anschließendes Verreiben des Rückstandes mit 25 ml Isopropylether ergibt 204 mg (72 %) der Titelverbindung. Schmelzpunkt: 156 - 158 °C (Zersetzung).

35 IR:  $\nu$  (Nujol) cm<sup>-1</sup> 3300, 2480, 1730, 1610.  
max

UV:  $\lambda$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) nm ( $\epsilon$ ) 234 (12000).  
max

NMR:  $\delta$ <sup>(DMSO-d<sub>6</sub>) 3,52 (1H, t, J=2 Hz, C≡CH); 4,86 (2H, d, J=2 Hz, CH<sub>2</sub>C≡CH); 8,10 (2H, br. s, NH<sub>2</sub>).  
ppm</sup>

- 45 3) Japan Kokai 57-112396 (13. 7. 82, Fujisawa) Brit. Anm. 7935538 (12. 10. 79).

D. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxy-iminoacetylchlorid-hydrochlorid

Eine Mischung von 175 mg (0,07 mMol) III-4 und 182 mg (0,88 mMol) Phosphorpentachlorid in Dichlormethan (2 ml) röhrt man 1 h bei -5 °C. Die Reaktionsmischung wird in 30 ml n-Hexan gegossen und der Niederschlag wird abfiltriert. Ausbeute 65 mg (34 %).

IR:  $\nu$  (Nujol) cm<sup>-1</sup> 1770.  
max

Herstellungsbeispiel 10

A. Methyl-2-(5-t-butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxyiminoacetat

Eine Suspension von 860 mg (3,7 mMol) N-(Cyclopentyloxy)phthalimid<sup>1)</sup> und 185 mg (3,7 mMol) Hydrazinhydrat

in 5 ml C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH röhrt man 1 h bei Umgebungstemperatur und filtriert. Das Filtrat und die Waschwässer werden vereinigt und zu 1,06 g (3,7 mMol) Methyl-2-(5-t-butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-oxoacetat<sup>2)</sup> gegeben. Man läßt die Lösung 1 h bei Raumtemperatur stehen und engt dann im Vakuum ein. Der Rückstand wird mittels Silikagel-Säulenchromatographie gereinigt. Eluierung mit n-Hexan/Ethylacetat (4 : 1) und anschließendes Verdampfen liefert die Titelverbindung. Ausbeute 906 mg (81 %). Schmelzpunkt: 115 - 118 °C.

5 IR:  $\nu^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> max 3200, 1745, 1710, 1550.

10 UV:  $\lambda(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$  nm (ε) max 217 (1800), 252 (7600).

15 NMR:  $\delta^{\text{(CDCl}_3)}$  ppm 1,51 (9H, s, BOC-H); 1,60 (8H, br.s, H -  ); 3,88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 4,90 (1H, br.s, H -  ); 8,70 (1H, br.s, NH).

- 20 1) U. S. Patent 3 971 778 (27. 7. 76; Glaxo), Brit. Anm. 49255 (25. 10. 72).  
 2) I. Csendes et al., J. Antibiotics 36, 1020 (1983).

B. 2-(5-t-Butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxyiminoessigsäure

Eine Lösung von 500 mg (1,34 mMol) Methyl-2-(5-butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxy-iminoacetat und 2N NaOH-Lösung (2 ml, 4 mMol) in 15 ml CH<sub>3</sub>OH erhitzt man 30 min unter Rückfluß. Man verdampft die Reaktionsmischung und gibt 10 ml Ethylacetat-H<sub>2</sub>O (1 : 1) zu der Lösung. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt, mit 6N HCl auf pH 2 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert (2 x 10 ml). Die organische Schicht wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt, wobei man 377 mg (78 %) der Titelverbindung erhält. Schmelzpunkt: 185 °C (Zersetzung).

30 IR:  $\nu^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> max 3160, 1710, 1550.

UV:  $\lambda(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$  nm (ε) max 238 (13300).

35 NMR:  $\delta^{\text{(DMSO)}}$  ppm 1,51 (9H, s, BOC-H); 1,70 (8H, br.s, H -  ); 4,82 (1H, m, H -  ).

C. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxy-iminoessigsäure (III-5, Z-Isomeres)<sup>3)</sup>

Eine Lösung von 348 mg (0,97 mMol) 2-(5-Butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxyiminoessigsäure in 2 ml Trifluoressigsäure läßt man 1 h bei Raumtemperatur stehen. Die Reaktionsmischung engt man unter verminderter Druck ein. Der Rückstand wird mit 5 ml Isopropylether und 10 ml Hexan verrieben, wobei man 215 mg (86 %) der Titelverbindung erhält. Schmelzpunkt: 162 - 165 °C (Zersetzung) [(Lit. 3): Schmelzpunkt 160 - 165 °C (Zersetzung)].

45 IR:  $\nu^{\text{(Nujol)}}$  cm<sup>-1</sup> max 3290, 3200, 1710, 1615, 1600.

50 UV:  $\lambda(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$  nm (ε) max 238 (13300).

NMR:  $\delta^{\text{(DMSO-d}_6)}$  ppm 1,17 - 210 (8H, m); 4,60 - 4,98 (1H, m); 8,22 (2H, s).

- 55 3) Japan Kokai 57-158769 (30. 9. 82, Fujisawa) Brit. Anm. 8107134 (6. 3. 81).

D. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxy-iminoacetylchlorid-hydrochlorid

Eine Lösung von 190 mg (0,74 mMol) III-5 und 219 mg (1,0 mMol) Phosphorpentachlorid in Dichlormethan

(5 ml) führt man 1 h bei Raumtemperatur. Die Lösung gießt man in 50 ml n-Hexan. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert. Ausbeute 122 mg (60 %).

5 IR:  $\nu$ <sup>(Nujol)</sup> cm<sup>-1</sup> max 1760.

Herstellungsbeispiel 11

Benzotriazol-1-yl-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetat

10 Eine Mischung von 1-Hydroxybenzotriazol (2,7 g, 20 mMol) und Dicyclohexylcarbodiimid (4,12 g, 20 mMol) in 65 ml DMF röhrt man bei Raumtemperatur. Nach 15 min gibt man unter Rühren bei 0 °C III-1 (4,04 g, 20 mMol) zu und röhrt dann weitere 3 h. Die Reaktionsmischung wird zur Entfernung des unlöslichen Harnstoffs filtriert und der Filterkuchen wird mit einem geringen Volumen DMF gewaschen. Das Filtrat und die Waschwässer werden vereinigt und in 800 ml Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert, wobei man 5,24 g (82 %) der Titelverbindung als schwach-graues Pulver erhält. Schmelzpunkt: 189 - 192 °C (Zersetzung).

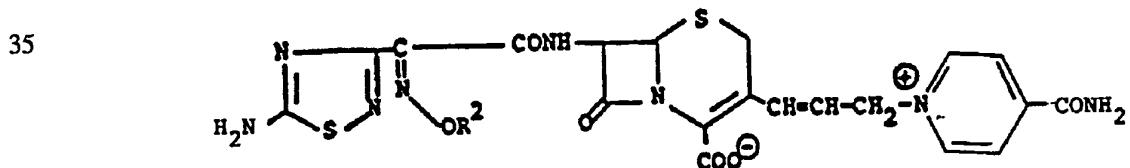
15 IR:  $\nu$ <sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup> max 1815, 1620, 1540, 1415, 1090, 1060, 1005, 945, 865, 740.

20 UV:  $\lambda$ (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) nm (E<sup>1 %</sup>)<sub>1 cm</sub> max 246 (580), 283 sh (228).

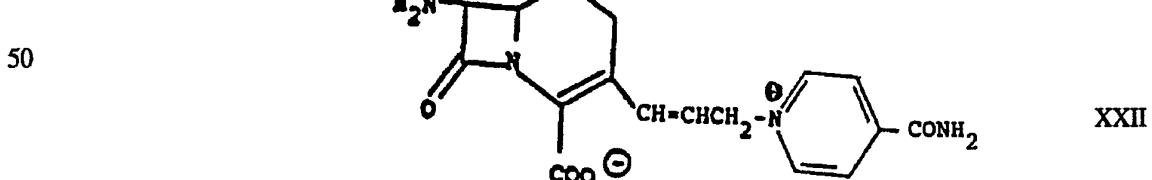
25

## PATENTANSPRÜCHE

30 1. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte, eine Kohlenstoffdoppel- oder -dreifachbindung enthaltende Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



55

mit einer Säure der allgemeinen Formel:

5



10

oder einem acylierenden Derivat davon umsetzt.

15

2. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel III 2-Ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-acetylchlorid-hydrochlorid, 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetylchlorid-hydrochlorid, 2-[5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl]-2-(propen-3-yl-oxyimino)-acetylchlorid-hydrochlorid, 2-Propargyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-acetylchlorid-hydrochlorid oder 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxyiminoacetylchlorid-hydrochlorid verwendet.

20

25

30

35

40

45

50

55