



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 251 752 A5

4(51) C 07 D 501/24

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 287 525 8
(31) 597,941

(22) 03.04.85
(32) 09.04.84

(44) 25.11.87
(33) US

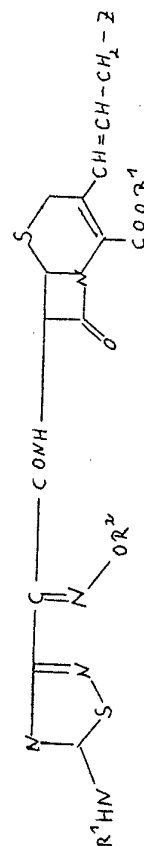
(71) siehe (73)

(72) Oka, Masahisa; Yamashita, Haruhiro; Naito, Takayuki; Okumura, Jun, JP

(73) Bristol-Myers Company, New York, N. Y. 10154, US

(54) Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinverbindungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten, die zu Cephalosporinverbindungen weiterverarbeitet werden können. Letztere Verbindungen finden Anwendung in der Medizin und dienen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen. Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Verbindungen sind wirksame antibakterielle Mittel und zeigen eine größere Wirksamkeit als entsprechende bekannte Verbindungen. Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung neuer Zwischenprodukte bereitzustellen, die zu Cephalosporinderivaten umgesetzt werden können. Die erfindungsgemäß hergestellten Zwischenprodukte besitzen die allgemeine Formel. Formel



1

Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinverbindungen

5 Anwendungsgebiet der Erfindung

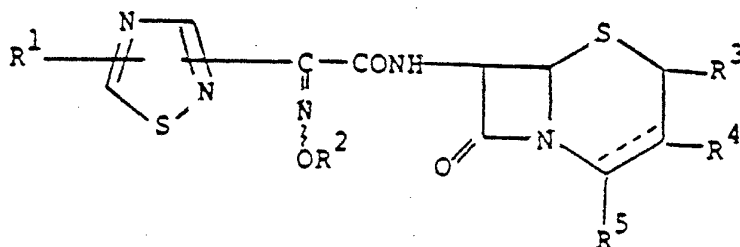
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten, die zu Cephalosporinverbindungen weiterverarbeitet werden können. Letztere Verbindungen finden Anwendung in der Medizin und dienen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen.

15 Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

15

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

20



21

worin

R¹ eine Aminogruppe oder geschützte Aminogruppe bedeutet;

30

R² für Wasserstoff, Acyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl,

35

1

5

gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Cyclo-
alkenyl- oder einen O- oder S-enthaltenden 5-glied-
rigen heterocyclischen Ring, der mit einer oder
mehreren Oxogruppen substituiert ist, steht;

R^3 ein Wasserstoffatom oder Alkylgruppe bedeutet;

10

R^4 für Wasserstoff, Acyloxyalkyl, Acylthioalkyl,
gegebenenfalls substituiertes Pyridinioalkyl,
gegebenenfalls substituiertes Heterocyclylthioalkyl,
Alkyl, Halogen, Hydroxy oder gegebenenfalls sub-
stituiertes Thiazolioalkyl steht; und

15

R^5 eine Carboxygruppe oder eine geschützte Carboxy-
gruppe bedeutet; mit der Maßgabe, daß R^5 für COO^-
steht, wenn R^4 für gegebenenfalls substituiertes
Pyridinioalkyl oder gegebenenfalls substituiertes
Thiazolioalkyl steht; und die gestrichelte Linie
eine Einfach- oder eine Doppelbindung bedeutet.

20

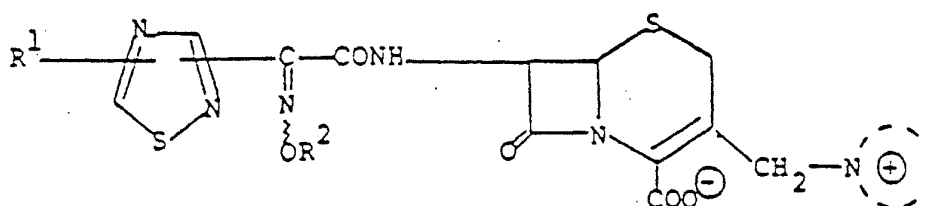
Die EP-A-13 762 ist äquivalent dazu, ihr Offenbarungs-
gehalt ist ähnlich.

25

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

30 B) Die Europäische Patentanmeldung 62 321 beschreibt
Cephemverbindungen der allgemeinen Formel:

35



1

worin

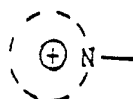
R^1 eine Aminogruppe oder eine geschützte Aminogruppe

5

bedeutet;

R^2 eine gegebenenfalls substituierte, niedrig-aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe oder eine Cycloalkenylgruppe bedeutet; und der Rest der Formel:

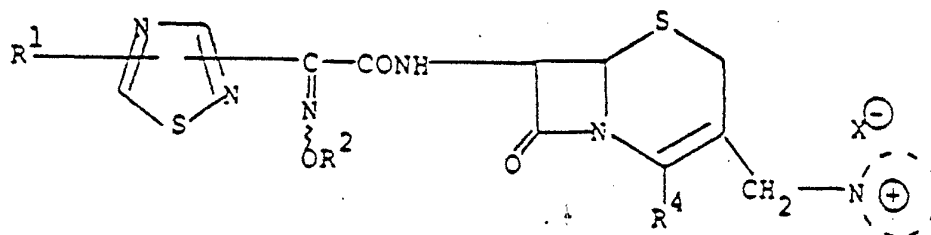
10



15

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

20



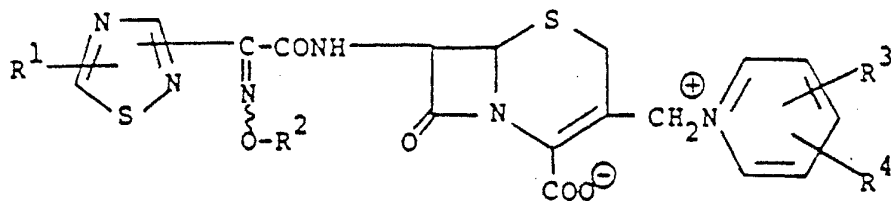
25

beschrieben, worin R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, R^4 eine geschützte Carboxylschutzgruppe bedeutet und X^- für einen Säurerest steht.

30

C) Die Europäische Patentanmeldung 74 653 betrifft Cephemverbindungen der allgemeinen Formel:

35



1

worin

R^1 eine Aminogruppe oder eine geschützte Aminogruppe
bedeutet;

5

R^2 für eine gegebenenfalls substituierte, niedrig-
aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, Cycloniedrig-
alkyl- oder Cycloniedrigalkenylgruppe steht;

10

R^3 für Niedrigalkylamino-, eine geschützte N-Niedrig-
alkylamino-, Diniedrigalkylamino-, Sulfoniedrig-
alkylamino-, Hydroxyniedrigalkylaminogruppe, eine
geschützte N-Hydroxyniedrigalkylamino-, Acyloxy-
niedrigalkyl-, Niedrigalkoxyniedrigalkoxyniedrig-
alkyl-, Diniedrigalkylaminoniedrigalkyl-, Niedrig-
alkylthioniedrigalkyl-, Niedrigalkylthio-, Nied-
rigalkoxy-, Niedrigalkoxyniedrigalkoxy-, Hydroxy-
niedrigalkoxy-, Acylniedrigalkyl-, Hydroxyniedrig-
alkylthio-, Diniedrigalkylaminoniedrigalkylthio-,
eine N-enthaltende, ungesättigte 5-gliedrige
heterocyclische Gruppe, N-enthaltendes, ungesättig-
tes 5-gliedriges Heterocyclicthio- oder N-enthal-
tendes, ungesättigtes 5- oder 6-gliedriges hetero-
cyclisches Thioniedrigalkyl, das mit einem oder
mehreren geeigneten Substituenten substituiert sein
kann, steht; und

15

20

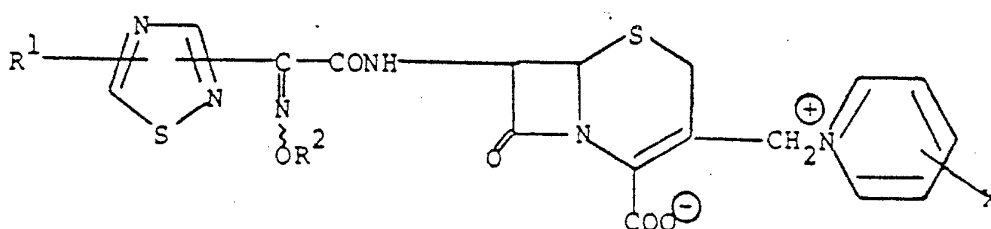
25

R^4 ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe
bedeutet; oder ein Salz davon.

30

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

35



1

worin

R^1 eine Aminogruppe oder eine geschützte Aminogruppe
bedeutet;

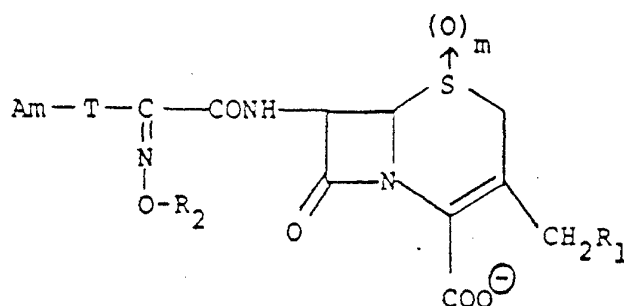
5

R^2 eine Niedrigalkylgruppe und X ein Wasserstoffatom
oder eine Carbamoylgruppe bedeuten.

10

E) Die Europäische Patentanmeldung 47 977 betrifft
Cephemverbindungen der allgemeinen Formel:

15



20

worin

m für 0 oder 1 steht;

Am eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe
bedeutet;

25

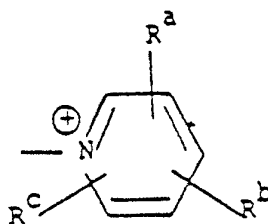
T eine Thiadiazolyleinheit (die über zwei Kohlen-
stoffatome an die anderen Gruppen gebunden ist)
bedeutet;

R^2 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituier-
tes Carbamoyl steht; und

30

R^1 für gegebenenfalls substituiertes Thiazolio,
gegebenenfalls substituiertes Pyrazolio, Trinied-
rigalkylammonio oder Pyridinio der allgemeinen
Formel:

35



1

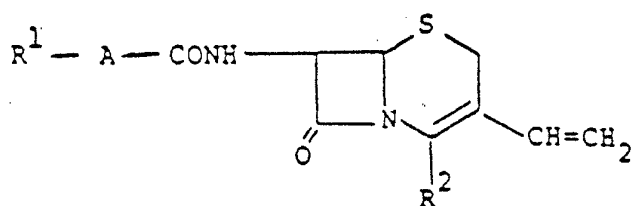
steht, worin

R^a für substituiertes Niedrigalkyl [wobei der Substituent
 5 Cycloalkyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-,
 Cyano-, Carbamoyl-, Carboxyl- oder Sulfo ist], Nied-
 rigalkenyl- oder carboxysubstituiertes Niedrigalkenyl,
 Niedrigalkylthio oder carboxysubstituiertes Niedrig-
 alkylthio, Amino- oder monosubstituiertes Amino
 10 [wobei der Substituent Niedrigalkyl, Niedrigalkanoyl
 oder Aminobenzensulfonyl ist], Diniedrigalkylamino,
 substituiertes Carbamoyl [wobei der Substituent
 Niedrigalkyl, Hydroxyniedrigalkyl, Niedrigalkoxy,
 Hydroxy oder Cyano ist], Diniedrigalkylcarbamoyl, Thio-
 15 carbamoyl, Cycloalkyl, Phenyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy,
 Halogen, Niedrigalkoxycarbonyl, Niedrigalkanoyloxy,
 Niedrigalkanoyl, Carboxyl, Sulfo, Cyano, Nitro oder
 Hydroxysulfoniedrigalkyl steht;

R^b für Wasserstoff oder Carbamoyl steht oder die gleiche
 20 Bedeutung wie R^a besitzt; und
 R^c für Wasserstoff steht oder die gleichen Bedeutungen
 wie R^a besitzt;
 und deren Salze.

25 Die Europäische Patentanmeldung 25 017 besitzt einen ähn-
 lichen Offenbarungsgehalt, obwohl keine formale Beziehung
 besteht.

F) Die Europäische Patentanmeldung 30 630 beschreibt
 30 3-Vinylcephemverbindungen der allgemeinen Formel:



35

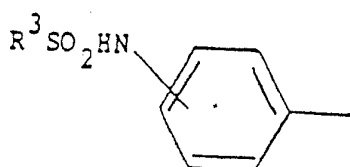
1

worin

5

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

10



bedeutet, worin

15

R^3 eine Niedrigalkylgruppe bedeutet;

R^2 eine Carboxy- oder geschützte Carboxygruppe bedeutet; und

20

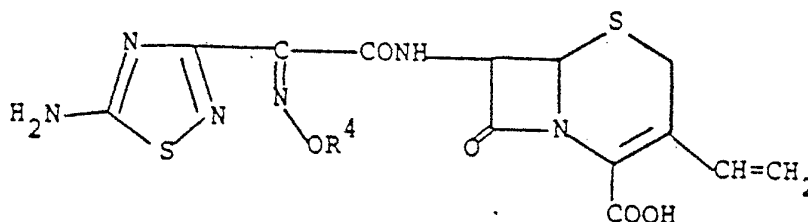
A eine Niedrigalkylengruppe bedeutet, die einen Substituenten aufweisen kann, der ausgewählt ist unter Amino, geschütztem Amino, Hydroxy, Oxo und einer Gruppe der Formel $ONOR^4$, in der R^4 für Wasserstoff, Cycloniedrigalkenyl, Niedrigalkinyl, Niedrigalkenyl [das gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder 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];

30

und deren Salze.

Die erwähnte Anmeldung beschreibt spezifisch die Verbindungen der Formel:

35



1

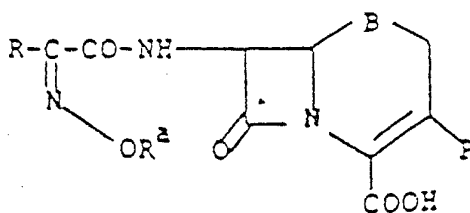
worin

OR⁴ für Methoxy, Carboxymethoxy, tert.-Butoxycarbonyl-
methoxy oder 1-tert.-Butoxycarbonylethoxy steht.

5

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

10



15

umfaßt, worin

R ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe bedeutet,

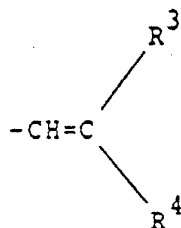
R^a eine etherbildende, monovalente organische Gruppe bedeutet, die über ein Kohlenstoffatom an den Sauerstoff gebunden ist,

20

B für $>S$ or $>S \rightarrow O$,
steht und

P eine organische Gruppe bedeutet. Gemäß einer Ausführungsform kann P unter anderem eine Vinylgruppe der Formel:

25



30

bedeuten, in der

R³ und R⁴ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, eine Nitril- oder Niedrigalkoxycarbonylgruppe oder einen substituierten oder unsubstituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen

35

1

5

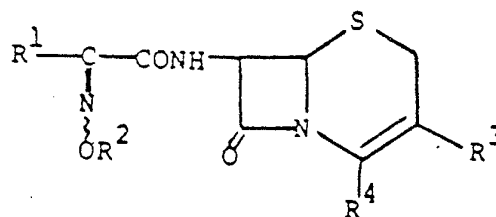
10

schen 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.

15

H) Die Europäische Patentanmeldung 88 385 beschreibt Verbindungen der allgemeinen Formel:

20



25

30

worin

R¹ eine (unsubstituierte) Thiadiazolygruppe bedeutet;

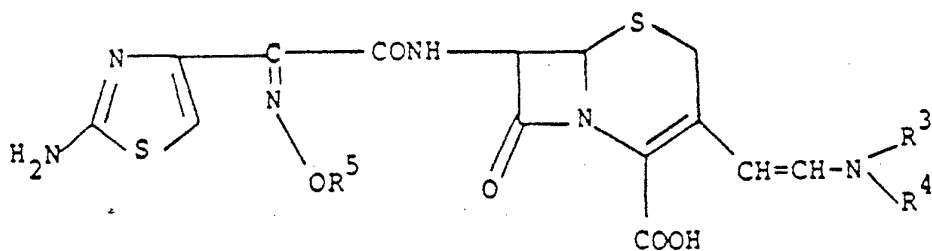
R² für Carboxyniedrigalkyl oder geschütztes Carboxyniedrigalkyl steht;

R³ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niedrigalkenylgruppe bedeutet; und

R⁴ eine Carboxy- oder geschützte Carboxygruppe bedeutet. Obwohl der 1-Propenylrest als Bedeutung für R³ aufgezählt ist, sind nur solche Verbindungen beispielhaft erwähnt, worin R³ für Wasserstoff, Chlor oder Vinyl steht.

35

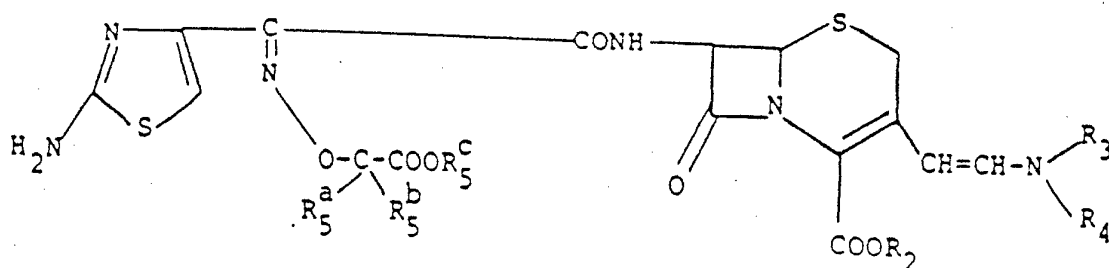
I) Die US-PS 4 307 233 beschreibt unter anderem 3-Vinylcephalosporinderivate der allgemeinen Formel:



worin

10 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 Dialkyl-
15 amino substituiert sind) oder Phenylgruppen be-
deuten, oder zusammen mit dem Stickstoffatom,
an das sie gebunden sind, einen gesättigten, 5-
oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden
können, der gegebenenfalls ein weiteres Hetero-
20 atom, ausgewählt unter N, O und S enthalten
kann und der gegebenenfalls durch eine Alkyl-
gruppe substituiert ist. Diese Verbindungen sind
als Zwischenprodukte für die Herstellung von
3-Thiovinylcephalosporinderivaten brauchbar.
25 Es wird nicht beschrieben oder vorgeschlagen,
eine 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl-Einheit an-
stelle des 2-Aminothiazol-4-yl-Substituenten oder
eine durch eine quaternäre Ammoniumgruppe substi-
tuierte Propenyleinheit als 3-Substituent zu
30 verwenden. Die veröffentlichte britische Patent-
anmeldung 2 051 062 ist als Äquivalent dazu und
hat einen ähnlichen Offenbarungsgehalt.

J) Die Europäische Patentanmeldung 53 537 beschreibt
35 unter anderem 3-Vinylcephalosporinderivate der
allgemeinen Formel:



worin

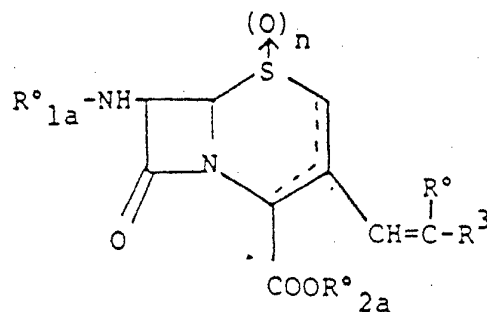
- 10 R_5^a und R_5^b , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff oder Alkyl bedeuten oder zusammen eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bilden,
- R_5^c eine Säureschutzgruppe bedeutet,
- R_2 eine Säureschutzgruppe, beispielsweise einen
- 15 Ester bedeutet,
- R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe (gegebenenfalls durch Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino, substituiert ist) oder eine Phenyl-
- 20 gruppe 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
- 25 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-
- 30 Substituenten oder eine durch eine quaternäre Ammoniumgruppe substituierte Propenylgruppe als 3-Substituenten zu verwenden.

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

1

K) Die Europäische Patentanmeldung 53 074 beschreibt
in allgemeiner Form eine große Zahl von 3-Vinylcepha-
5 losporinderivaten der allgemeinen Formel:

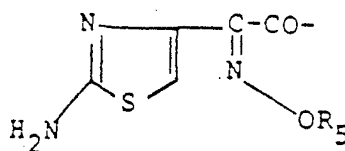
10



worin

R°_{1a} (in einer von mehreren Ausführungsformen) für
einen Rest der Formel:

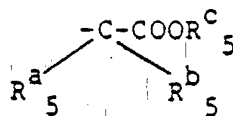
15



20

steht, in der
 R_5 unter anderem für Wasserstoff, Alkyl, Vinyl,
Cyanomethyl, eine Oximschutzgruppe, wie Trityl
und dergleichen, oder einen Rest der Formel:

25



30

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

35

R^c_5 ein Wasserstoffatom oder eine Säureschutzgruppe
bedeutet;

1

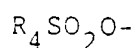
R°_{2a} ein Wasserstoffatom oder eine Säureschutzgruppe,
wie Methoxymethyl bedeutet;

5

R° (eine von mehreren Ausführungsformen) für eine
Methylgruppe steht, die durch einen 5- oder 6-glied-
rigen, aromatischen heterocyclischen Ring substitu-
iert sein kann, der ein einzelnes Heteroatom enthält,
wie 2- oder 3-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl oder 2- oder
3-Furyl; und

10

R_3 einen Rest der Formel:



15

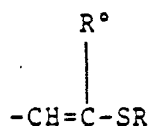
bedeutet, worin

R_4 eine Alkyl-, Trihalomethyl- oder eine gegebenen-
falls substituierte Phenylgruppe bedeutet.

20

Diese Verbindungen sind Zwischenprodukte für die Her-
stellung von Verbindungen mit antibakterieller Aktivi-
tät, bei denen der 3-Substituent einen Rest der
Formel:

25



bedeutet.

30

Obwohl gemäß dieser Patentanmeldung R° sowohl bei den
Zwischenprodukten als auch bei den Endprodukten ein
N-enthaltender, heterocyclischer Ring sein kann (wo-
durch sich eine heterocyclisch-substituierte Propenyl-
gruppe ergibt), lehrt diese Anmeldung lediglich, daß
der heterocyclische Ring über eines seiner Kohlen-
stoffatome gebunden ist. Somit wird eine durch eine
quaternäre Ammoniumgruppe substituierte Propenyleinheit

35

1

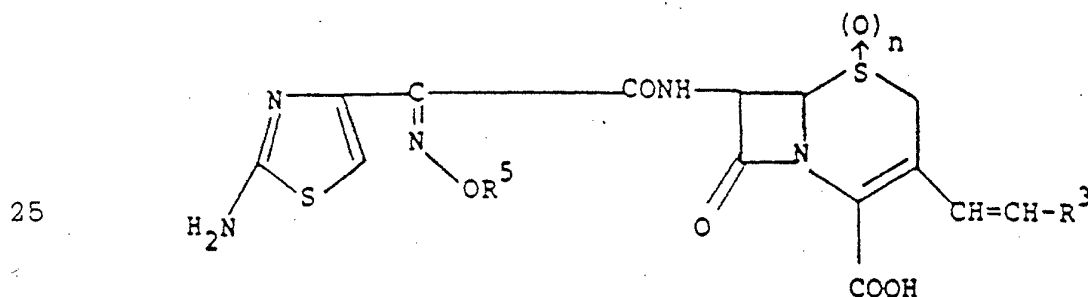
5 nicht umfaßt. In dieser erwähnten Patentanmeldung ist R^0 sowohl bei den Zwischenprodukten als auch bei den Endprodukten beispielhaft lediglich als Methylgruppe beschrieben. Weiterhin muß sowohl bei den Zwischen-

10 produkten als auch bei den Endprodukten die Propenylgruppe einen zweiten Substituenten aufweisen ($-O_3SR^4$ 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.

15

L) Die Europäische Patentanmeldung 53 538 beschreibt unter anderem 3-Vinylcephalosporin-Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel:

20



worin

30 n für 0 oder 1 steht,
 R^5 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Vinyl-, Cyano-
 methyl- oder eine Oximschutzgruppe bedeutet und
 R^3 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-
 35 Substituenten oder einen 3-Halo-1-propen-1-yl-
 Substituenten in 3-Stellung zu verwenden.

1

Ziel der Erfindung

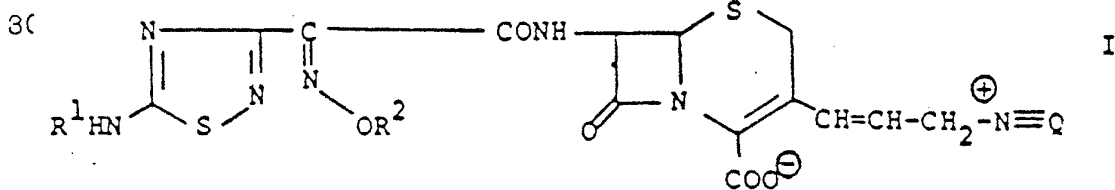
- 5 Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen sind Zwischen-
 produkte, die zu wertvollen Cephalosporinderivaten weiter
 umgesetzt werden können. Letztere Derivate sind wirksame
 antibakterielle Mittel und zeigen eine größere Wirksamkeit
 als entsprechende bekannte Verbindungen, einschließlich
 10 derjenigen, die in den oben erwähnten Patentanmeldungen
 und Patentschriften beschrieben sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

- 15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren
 zur Herstellung neuer Zwischenprodukte bereitzustellen, die
 zu Cephalosporinderivaten umgesetzt werden können.

Bei den Cephalosporinderivaten handelt es sich um 7-[2-(5-
 20 Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(substituiertes Iminoacet-
 amido]-3-[3-(quaternäre-Ammonio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-
 4-carboxylate.

Die mit Hilfe der erfindungsgemäß erhältlichen Zwischen-
 25 produkte hergestellten Cephalosporinderivate besitzen die
 allgemeine Formel (I)



35

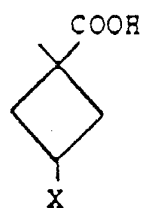
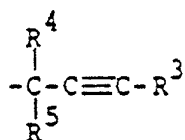
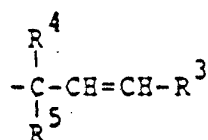
1

worin

5 R^1 ein Wasserstoffatom oder eine übliche Aminoschutzgruppe bedeutet,

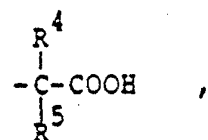
R^2 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder einen Rest der allgemeinen Formeln:

15



oder

20



bedeutet, worin

25

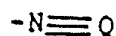
R^3 ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl- oder Carboxylgruppe bedeutet,

X für ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder Niedrigalkoxygruppe steht und

30

R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylidenring mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bilden, und

35



1

eine quaternäre Ammoniumgruppe bedeutet;
oder deren nicht-toxische, pharmazeutisch verträg-
5 liche Salze, Solvate, Hydrate oder physiologisch
hydrolysierbare Ester.

10

Die Erfindung umfaßt auch die Solvate (einschließ-
lich der Hydrate) der Verbindungen der allgemeinen
Formel I sowie deren tautomere Formen, zum Beispiel
die 2-Iminothiazolin-4-yl-Form der 2-Aminothiazol-
4-yl-Gruppe.

15

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung
der Verbindungen der allgemeinen Formel I und sie
befaßt sich auch mit den Zwischenprodukten für deren
Herstellung.

20

Wie aus der Strukturformel ersichtlich ist, besitzen
die Verbindungen der Formel I bezüglich der Alkoxy-
iminogruppe syn- oder Z-Konfiguration. Da die Ver-
bindungen geometrische Isomere darstellen, können
sie auch teilweise als anti-Isomeres vorliegen.

25

Die Erfindung umfaßt Verbindungen der Formel I,
welche wenigstens zu 90 % aus den syn-Isomeren be-
stehen. Vorzugsweise sind die Verbindungen der
Formel I syn-Isomere, welche im wesentlichen frei
von den entsprechenden anti-Isomeren sind.

30

Neben den aufgrund der Alkoxyiminogruppe möglichen
geometrischen Isomeren, bilden die Verbindungen
der Formel I (und die Zwischenverbindungen der
Formeln VIII und IX) auch geometrische Isomere

35

(cis und trans) aufgrund der in der Propenylgruppe
vorliegenden Doppelbindung. Die Erfindung umfaßt
spezifisch sowohl die cis (Z) als auch die trans (E)

1

Isomeren dieser Verbindungen.

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

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

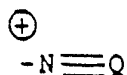
25

- Die Verbindungen der Formel I, worin R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet, besitzen eine hohe antibakterielle Aktivität gegenüber verschiedenen gram-positiven und gram-negativen Bakterien. Sie sind zur Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Mensch und Tier brauchbar. Die
30 erfindungsgemäßen 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
35 in Mehrfachdosierungsbehältern angeboten werden. Die Mittel können in Form von Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen

- 1 in öligen oder wäßrigen Trägern vorliegen und können übliche Dispersions-, Suspendier- oder Stabilisierungsmittel enthalten. Die Mittel können auch in Form eines
- 5 Trockenpulvers vorliegen, das bei Gebrauch zum Beispiel mit sterilem, pyrogen-freiem Wasser rekonstituiert wird. Die Verbindungen der Formel I können auch als Suppositorien unter Verwendung üblicher Suppositorienbasen, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, formuliert werden.
- 10 Falls gewünscht, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen Antibiotika, wie Penicillinen oder Cephalosporinen, verabreicht werden.

- Wenn die Mittel in Einheitsdosisformen dargeboten werden,
- 15 enthalten sie vorzugsweise ungefähr 50 bis ungefähr 1500 mg Aktivmaterial der Formel I. Die Dosierung der Verbindungen der Formel I hängt von verschiedenen Faktoren wie dem Gewicht und dem Alter des Patienten sowie der Art und der Schwere der Erkrankung ab und bleibt
- 20 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
- 25 Erwachsene ist eine Gesamtdosis von ungefähr 750 bis ungefähr 3000 mg pro Tag in unterteilten Dosen normalerweise ausreichend. Im Falle von Pseudomonas-Infektionen können jedoch bei einigen der Verbindungen auch höhere Tagesdosen erwünscht sein.

- 30 Die quaternäre Ammoniogruppe der Formel

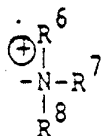


- 35 kann acyclisch, cyclisch oder eine Kombination aus beidem sein und kann ein oder mehrere weitere Heteroatome enthalten, die ausgewählt sind unter Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff

1

Ein Beispiel für eine acyclische quaternäre Ammoniumgruppe ist der Rest der Formel

5

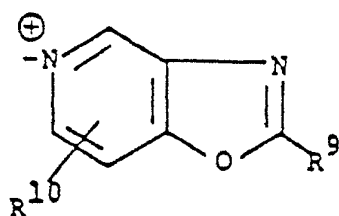
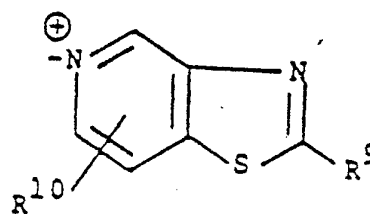
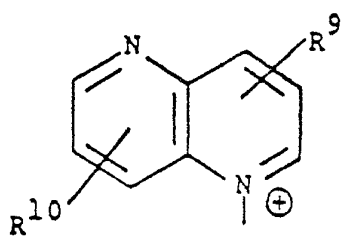
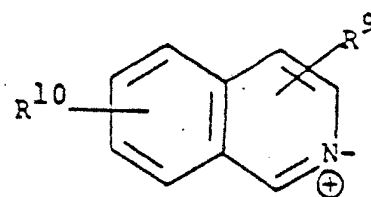
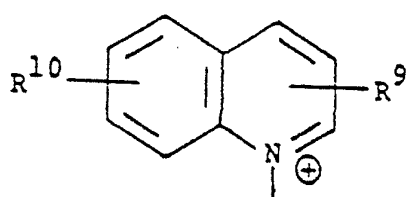
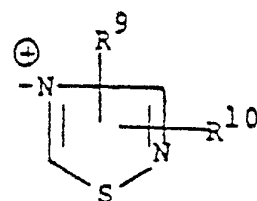
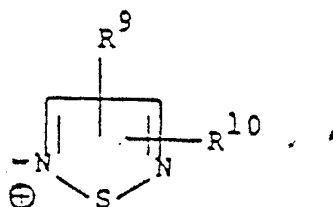
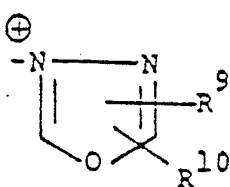
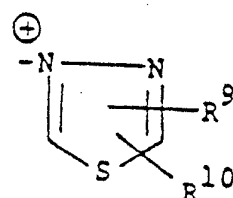
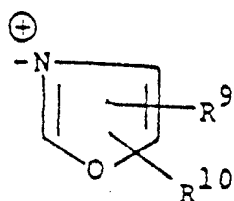
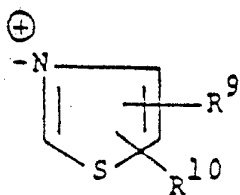
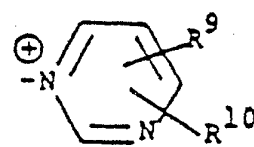
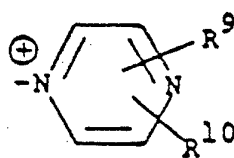
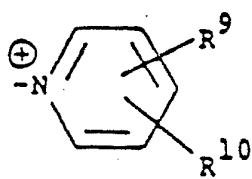


10 worin

R^6 , R^7 und R^8 , die gleich oder verschieden sein können, beispielsweise für eine Niedrigalkyl- oder eine substituierte Niedrigalkylgruppe, wobei die Substituenten zum Beispiel Halogen, Amino mit der Maßgabe, daß sich die Aminogruppe nicht an einem α -Kohlenstoffatom befindet, Hydroxy mit der Maßgabe, daß sich die Hydroxygruppe nicht an einem α -Kohlenstoffatom befindet, Niedrigalkoxy mit der Maßgabe, daß sich die Alkoxygruppe nicht an einem α -Kohlenstoffatom befindet, Niedrigalkylthio, Niedrigalkylamino, Diniedrigalkylamino, Carbamoyl, Niedrigalkenyl, Phenylniedrigalkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl (wobei die Substituenten beispielsweise Halogen, Hydroxy, Amino, Niedrigalkylamino, Diniedrigalkylamino, Acylamino, Niedrigalkyl, Niedrigalkylthio, Niedrigalkoxy oder dergleichen sein können, stehen.

Beispiele cyclischer quaternärer Ammoniumgruppen sind voll ungesättigte, monocyclische heterocyclische Ringsysteme und bicyclische heterocyclische Ringsysteme, in denen wenigstens ein N-enthaltender Ring voll ungesättigt ist. Geeignete cyclische quaternäre Ammonioring-Systeme umfassen beispielsweise diejenigen der Formeln:

35



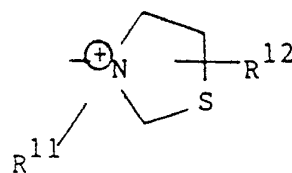
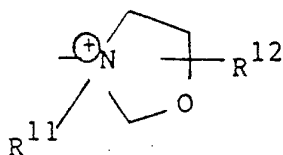
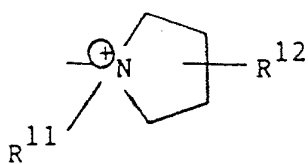
1

5 und dergleichen, wobei R^9 and R^{10} , die gleich oder verschieden sein können, beispielsweise für Wasserstoff, Halogen, Amino, Niedrigalkyl, Niedrigalkenyl, Niedrigalkylthio, Carboxy, Hydroxy, Niedrigalkoxy, Niedrigalkoxyniedrigalkyl, Haloniedrigalkyl, Hydroxyniedrigalkyl,
 10 Aminoniedrigalkyl, Niedrigalkylaminoniedrigalkyl, Diniedrigalkylaminoniedrigalkyl, Niedrigalkylamino, Diniedrigalkylamino, Carboxyniedrigalkyl, Carboxyniedrigalkylamino, Carboxyniedrigalkylthio, Carbamoyl, N-Niedrigalkylcarbamoyl, Formylamino, Acylamino, Acyloxy, Phenyl,
 15 Pyridyl, Amidino, Guanidino und dergleichen, stehen können. Wenn es aufgrund der Struktur des heterocyclischen Rings möglich ist, können R^9 und R^{10} zusammen für eine Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, z.B. eine Propylengruppe, stehen.

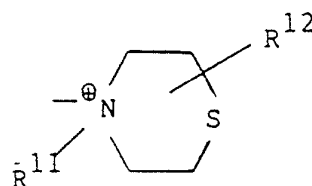
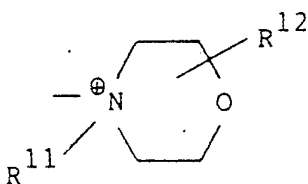
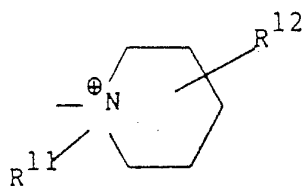
20

Beispiele kombinierter acyclischer/cyclischer quaternärer Ammoniumgruppen sind:

25

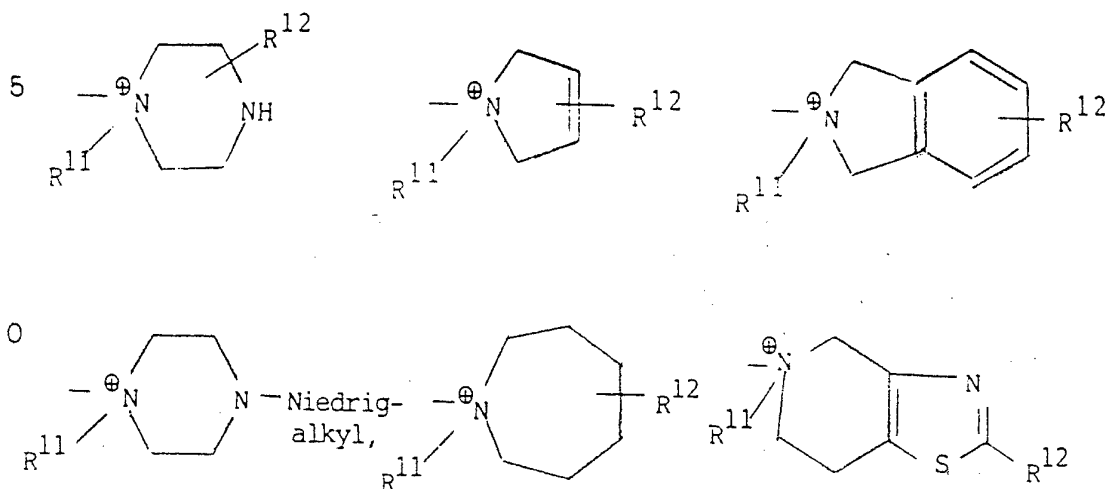


30



35

1

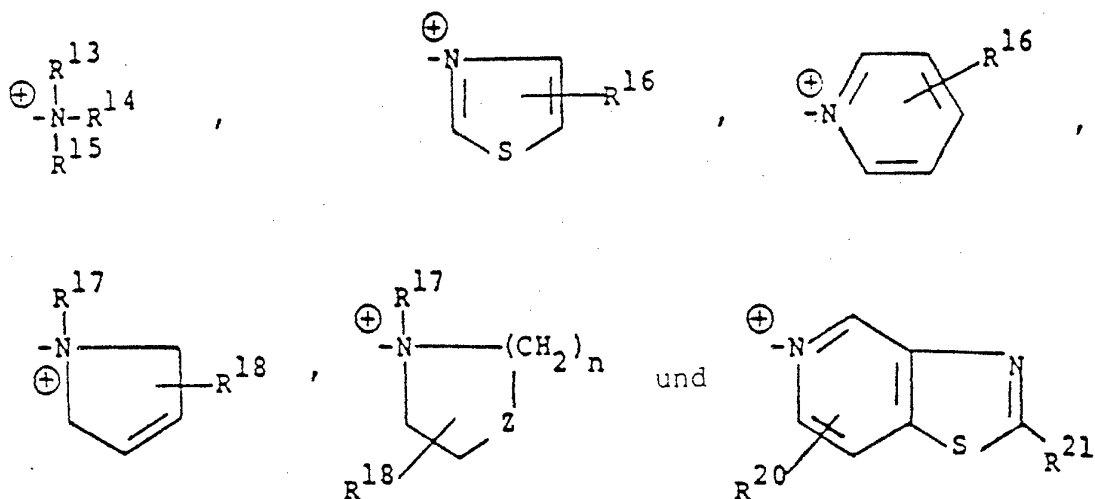


- und dergleichen; worin
 R^{11} beispielsweise für Niedrigalkyl, Niedrig-
 alkoxy-niedrigalkyl, Hydroxy-niedrigalkyl mit der
 Maßgabe, daß sich die Hydroxygruppe nicht an einem
 α -Kohlenstoffatom befindet, Carboxy-niedrigalkyl,
 Aminoniedrigalkyl mit der Maßgabe, daß sich die
 Aminogruppe nicht an einem α -Kohlenstoffatom befin-
 det, Niedrigalkenyl, Haloniedrigalkyl, Allyl und
 dergleichen,
 stehen kann und
 R^{12} beispielsweise für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen,
 Niedrigalkyl, Hydroxy-niedrigalkyl, Niedrigalkoxy-
 niedrigalkyl, Haloniedrigalkyl, Aminoniedrigalkyl,
 Niedrigalkoxy, Niedrigalkylthio, Niedrigalkenyl,
 Amino, Niedrigalkylamino, Diniedrigalkylamino,
 Acylamino, Acyloxy, Carbamoyl, Amidinoniedrigalkyl,
 Phenyl, Pyridyl, Amidino, Guanidino und dergleichen,
 stehen kann.

35

1

Bevorzugte quaternäre Ammoniogruppen sind die Reste
der Formeln:



wobei

R^{13} , R^{14} und R^{15} , die gleich oder verschieden sein
20 können, eine Niedrigalkyl-, Niedrigalkenyl-,
Aminoniedrigalkylgruppe mit der Maßgabe, daß die
Aminogruppe sich nicht am α -Kohlenstoffatom befindet,
oder eine Hydroxyniedrigalkylgruppe mit der Maßgabe,
daß sich die Hydroxygruppe nicht am α -Kohlenstoff-
25 atom befindet, bedeuten;

R^{16} ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl-, Niedrig-
alkoxy-, Niedrigalkylthio-, Amino-, Niedrigalkyl-
amino-, Diniedrigalkylamino-, Formylamino-, Niedrig-
30 alkanoylamino-, Carboxy-, Hydroxy-, Carboxyniedrig-
alkyl-, Carboxyniedrigalkylthio-, Hydroxyniedrig-
alkyl-, Halogenniedrigalkyl-, Aminoniedrigalkyl-,
Niedrigalkoxyniedrigalkyl-, Carbamoyl- oder N-Nied-
rigalkylcarbamoylgruppe
35 oder eine divalente Alkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlen-
stoffatomen bedeutet.

- 1
- 5 R^{17} für eine Niedrigalkyl-, Niedrigalkoxyniedrigalkyl-, Halogenniedrigalkyl-, Allyl-, Hydroxyniedrigalkylgruppe mit der Maßgabe, daß sich die Hydroxygruppe nicht am α -Kohlenstoffatom befindet, eine Aminoniedrigalkylgruppe mit der Maßgabe, daß sich die Aminogruppe nicht am α -Kohlenstoffatom befindet, oder für eine Phenylniedrigalkylgruppe steht;
- 10 R^{18} ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl-, Niedrigalkoxy-, Niedrigalkoxyniedrigalkyl-, Niedrigalkylthio-, Amino-, Niedrigalkylamino-, Diniedrigalkylamino-, Carboxy-, Hydroxy-, Carboxyniedrigalkyl-, Hydroxyniedrigalkyl-, Aminoniedrigalkyl-, Formylamino-, Niedrigalkanoylamino-, Carbamoyl- oder eine N-Niedrigalkylcarbamoylgruppe bedeutet;
- 15
- 20 n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 einschließlich, steht;
- 25 z für CH_2 oder, wenn n für 2 steht, auch für S, O oder $N-R^{19}$ steht, wobei R^{19} ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeutet; und
- 30 R^{20} und R^{21} , die gleich und verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl-, Niedrigalkoxy-, Niedrigalkylthio-, Amino-, Niedrigalkylamino-, Diniedrigalkylamino-, Carboxy-, Hydroxy-, Hydroxyniedrigalkyl-, Aminoniedrigalkyl-, Niedrigalkoxyniedrigalkyl-, Carboxyniedrigalkyl-, Carboxyniedrigalkylamino-, Niedrigalkanoylamino-, Carboxyniedrigalkanoylamino-, Carbamoyl- oder
- 35 eine N-Niedrigalkylcarbamoylgruppe bedeutet.

1

Besonders bevorzugte quaternäre Ammoniumgruppen sind
 N-Niedrigalkylpyrrolidinio (insbesondere N-Methylpyrroli-
 5 dinio), tri-Niedrigalkylammonio (insbesondere Trimethyl-
 ammonio), Pyridinio, Aminopyridinio, Formylaminopyridinio,
 Carbamoylpyridinio, Aminoniedrigalkylpyridinio, Carboxy-
 pyridinio, Hydroxyniedrigalkylpyridinio, N-Niedrigalkyl-
 carbamoylpyridinio, Niedrigalkylenpyridinio, 2-Methyl-
 10 thiazolio und 2-Amino-5-thiazolo-[4,5-c]pyridinio.

Der Substituent R^2 in den erfindungsgemäßen Verbindungen
 der Formel I steht besonders bevorzugt für Niedrigalkyl
 (insbesondere Methyl), Cycloalkyl mit 3 bis 5 Kohlen-
 15 stoffatomen, 1-Carboxycycloalk-1-yl mit 3 bis 5 Kohlen-
 stoffatomen, Allyl, Propargyl und Carboxyniedrigalkyl
 (insbesondere 2-Carboxyprop-2-yl). Die bevorzugtesten
 erfindungsgemäßen Verbindungen sind

- 20 a) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
 acetamido]-3-[3-(trimethylammonio)-1-propen-1-yl]-3-
 cephem-4-carboxylat,
- b) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
 acetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propen-1-yl]-
 25 3-cephem-4-carboxylat,
- c) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
 acetamido]-3-[3-pyridinio-1-propen-1-yl]-3-cephem-
 4-carboxylat,
- d) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
 30 acetamido]-3-[3-(3-aminopyridinio)-1-propen-1-yl]-3-
 cephem-4-carboxylat,
- e) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
 acetamido]-3-[3-(3-formylaminopyridinio)-1-propen-
 1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 35 f) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
 acetamido]-3-[3-(3-aminomethylpyridinio)-1-propen-1-
 yl]-3-cephem-4-carboxylat,

- 1
- g) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(3-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 5
- h) 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,
- 10
- i) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(2-methylthiazolio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- j) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(2-amino-5-thiazolo[4,5-c]pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 15
- k) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(4-hydroxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 20
- l) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(3-hydroxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- m) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(4-N-methylcarbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 25
- n) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(2,3-propylenpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 30
- o) 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,
- p) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxyiminoacetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat,
- 35
- q) 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,

- 1
r) 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,
5 s) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(4-carboxypyridinio)-1-propen-1-yl]-3-
cephem-4-carboxylat,
t) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyimino-
acetamido]-3-[3-(4-carboxypyridinio)-2-propen-1-yl]-3-
10 cephem-4-carboxylat,
u) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(3-carboxymethylpyridinio)-1-propen-
1-yl]-3-cephem-4-carboxylat, und
v) 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
15 acetamido]-3-[3-(4-carboxymethylthiopyridinio)-1-
propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird folgende
Numerierung für die verschiedenen Reaktanten, Zwischen-
20 produkte und Endprodukte verwendet:

$$[\text{römische Zahl}] - \left[\begin{array}{l} \text{arabische Zahl} \\ (\text{falls angebracht}) \end{array} \right] \left[\begin{array}{l} \text{Buchstabe} \\ (\text{falls angebracht}) \end{array} \right]$$

25 Die römische Zahl gibt an, ob es sich bei der Verbindung
um ein Endprodukt [I] oder ein Zwischenprodukt oder
um weitere Reaktanten [alle anderen römischen Zahlen]
handelt. Die arabischen Zahlen und die Buchstaben kommen
dann nicht zur Anwendung, wenn die Gesamtklasse (Genus)
30 der Verbindungen gemeint ist.

Die arabische Zahl gibt die entsprechende Bedeutung
des Substituenten R^2 an. Wenn die betreffende R^2 -Gruppe
eine Carboxylgruppe enthält, die durch eine übliche
35 Carboxylschutzgruppe geschützt ist, wird ein Strichindex
(') nach der arabischen Zahl verwendet, um diese Tatsache

1

anzuzeigen. Kein Strichindex wird verwendet, wenn die Carboxylgruppe ungeschützt vorliegt. Ein Strichindex wird auch beim Substituenten R^2 verwendet (d.h. $R^{2'}$), wenn in allgemeiner Form eine R^2 -Gruppe, die eine geschützte Carboxylgruppe aufweist, bezeichnet werden soll.

10 Der Buchstabe am Ende der Bezeichnung der Verbindung bezieht sich auf die entsprechende Bedeutung der quaternären Ammoniumgruppe



15



Zum besseren Verständnis sind einige der arabischen Zahlen und die Buchstaben, die einigen der bevorzugten R^2 -Gruppen und quaternären Ammoniumgruppen zugeordnet sind, nachstehend aufgeführt.

25 Arabische Zahl

			<u>R^2</u>
	1	=	Methyl
	2	=	Ethyl
	3	=	Allyl
	4	=	Propargyl
30	5	=	Cyclopentyl

35

1

Buchstabe		$\oplus$ $\text{---N}\equiv\text{Q}$	
	A	=	1-Methylpyrrolidinio
5	B	=	Pyridinio
	C	=	2-Amino-5-thiazolo[4,5-c]pyridinio
	D	=	Trimethylammonio
	E	=	3-Aminopyridinio
	F	=	3-Formylaminopyridinio
10	G	=	3-Carbamoylpyridinio
	H	=	4-Carbamoylpyridinio
	I	=	3-Aminomethylpyridinio
	J	=	2-Methylthiazolio
	K	=	3-Hydroxymethylpyridinio
15	L	=	4-Hydroxymethylpyridinio
	M	=	4-(N-Methylcarbamoyl)pyridinio
	N	=	4-Carboxypyridinio
	O	=	2,3-Propylenpyridinio
	P	=	3-Carboxymethylpyridinio
20	Q	=	4-Carboxymethylthiopyridinio

Für die Primärbewertung der erfindungsgemäßen 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

35

1

Tabelle 1

5	Verbin- dung Nr.	Konfigura- tion an der Doppelbin- dung	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)
10	I-1A	E/Z=1/1	0,26	0,70	0,05	0,15	0,23	2,4
	I-1A	E/Z=7/1	0,13	0,35	0,029	0,05	0,17	1,4
	I-1B	E	0,20	0,40	0,016	0,044	0,11	1,6
	I-1B	E/Z=1/4	0,35	0,80	0,05	0,11	0,35	3,5
	I-1C	E	0,10	0,20	0,0071	0,033	0,087	3,8
	I-1D	E/Z=1/1	0,61	1,4	0,10	0,26	0,46	2,4
	I-1D	E/Z=10/1	0,30	0,53	0,05	0,076	0,26	1,3
	I-1E	E	0,20	0,40	0,0094	0,029	0,10	1,4
	I-1F	E	0,15	0,40	0,0094	0,033	0,099	1,2
	I-1G	E	0,20	0,35	0,0094	0,033	0,10	1,4
20	I-1H	E	0,20	0,40	0,013	0,043	0,10	0,97
	I-1I	E	0,80	1,6	0,10	0,20	0,69	3,1
	I-1J	E	0,17	0,35	0,025	0,076	0,15	1,6
	I-1K	E	0,35	0,80	0,029	0,044	0,20	3,5
	I-1L	E	0,26	0,61	0,029	0,088	0,15	2,6
	I-1M	E	0,35	0,70	0,029	0,10	0,17	2,3
	I-1N	E/Z=7/1	1,2	1,6	0,013	0,066	0,30	5,7
	I-1O	E	0,17	0,35	0,029	0,033	0,11	14
	I-2H	E	0,20	0,40	0,014	0,057	0,15	1,4
	I-2N	E	1,2	2,1	0,016	0,11	0,35	4,7
30	I-2N	Z	1,4	3,1	0,044	0,15	0,69	10
	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
	I-5H	E	0,13	0,40	0,20	0,46	2,1	4,2
	I-1P	E	0,8	1,6	0,013	0,087	0,34	14
	I-1Q	E	0,7	0,92	0,0095	0,044	0,23	14

35

- 1
 (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.
 5 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)
 10 und Ser. marcescens (2 Stämme)
 (G-)-III : Ps. aeruginosa (7 Stämme)

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Schutzdosis₅₀ (PD₅₀)
 bei Mäusen für mehrere Verbindungen der Formel I gegen-
 15 über ausgewählten Mikroorganismen. In Tabelle 3 sind
 Blutspiegelwerte verschiedener Verbindungen der Formel I
 bei intramuskulärer Verabreichung der Testverbindungen
 an Mäuse in einer Dosierung von 20 mg/kg zusammengestellt.

20

Tabelle 2

		PD ₅₀ (mg/kg)		
	Verbindung	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa
	Nr.	Smith	Juhl	A9843A
25	I-1B	0,44	0,028	7,7
	I-1B	0,65	0,072	NT
	I-1C	0,22	0,013	NT
	I-1G	0,96	0,021	5,92
	I-1H	0,39	0,015	3,9
30	I-1J	0,35	0,029	NT
	I-1K	0,53	NT	NT
	I-1M	0,96	NT	NT
	I-1N	2,0	NT	NT
	I-1O	0,26	0,17	NT
35	I-2N	5,0	NT	NT

1

Tabelle 3

5	Verbindung	C _{max} (mcg/ml)	T _{1/2} (Min)	AUC (mcg h/ml)
	Nr.			
	I-1B	17	21	11
	I-1C	21	32	18
	I-1D	20	19	11
10	I-1H	23	16	14
	I-1J	19	16	9,7
	I-1K	24	14	14
	I-1M	20	23	14
	I-1N	24	19	18
15	I-1O	28	32	17
	I-2N	22	20	12
	I-3H	19	4,7	25
	I-4H	27	22	16
	I-5H	22	32	18

20

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I. Die bevorzugten Verfahren sind nachfolgend in den Reaktionsschemata 1a, 1b und 1c gezeigt, während ein alternatives Verfahren im Reaktionsschema 2 dargestellt ist. Die Abkürzung "Ph" bedeutet eine Phenylgruppe. Der -CH(Ph)₂-Rest ist demnach die Benzhydrylgruppe, welche eine bevorzugte Carboxyl-Schutzgruppe ist. Wenn R² eine Carboxylgruppe aufweist, ist es wünschenswert, die Carboxylgruppe mit einer üblichen Carboxylschutzgruppe, wie der t-Butylgruppe zu schützen.

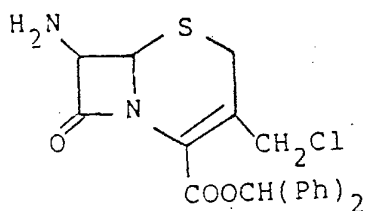
30 Y bedeutet ein Chlo-, Brom- oder Jodatome.

35

1

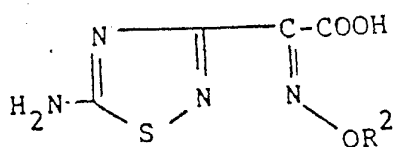
Reaktionsschema 1a

5



II

10

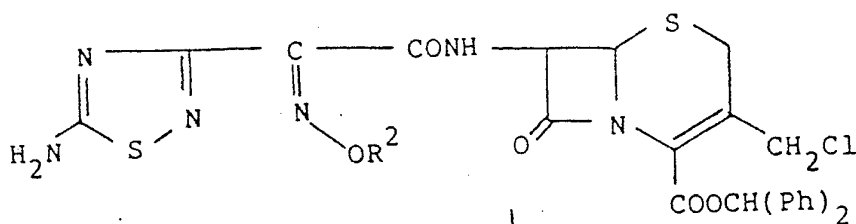


III

15



20



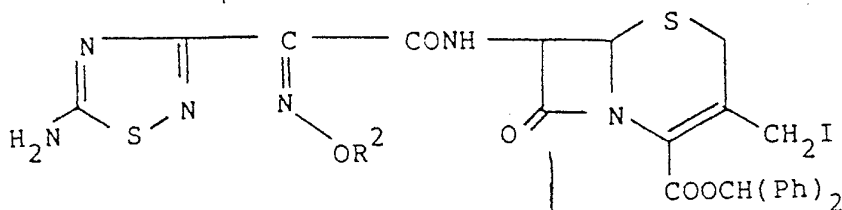
IV

25

NaI oder KI

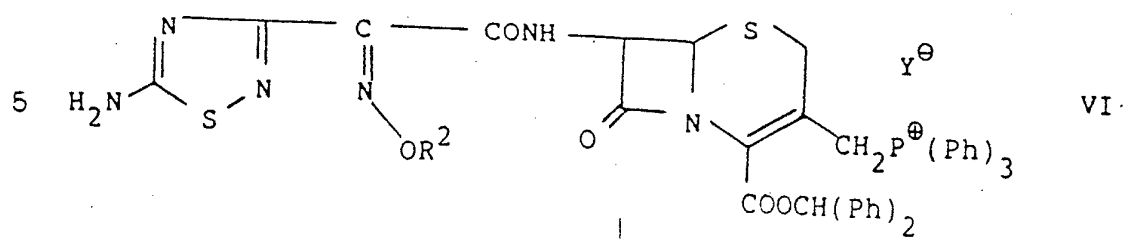


30

P(Ph)₃

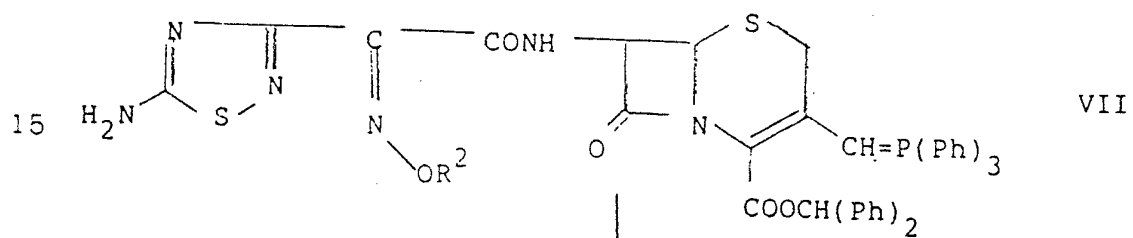
35

1

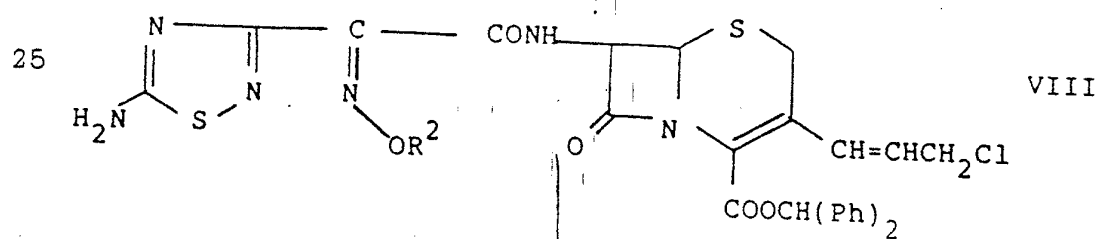


Base

10

 ClCH_2CHO

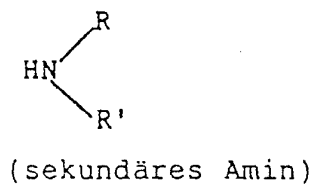
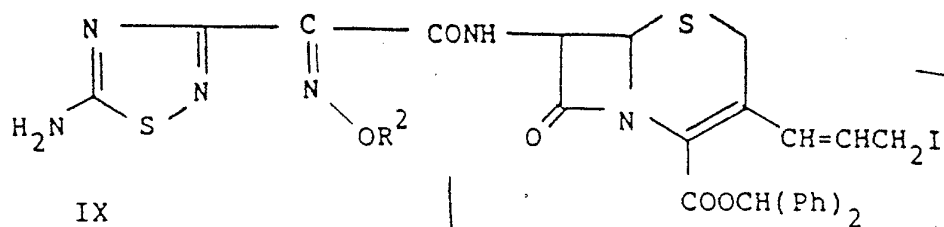
20



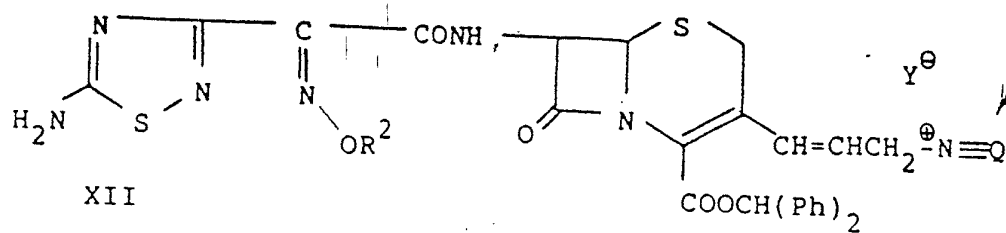
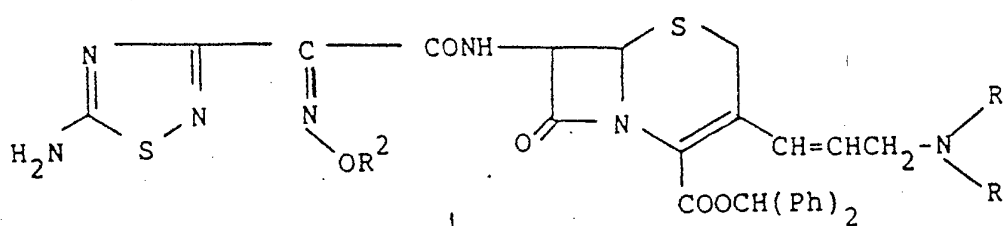
NaI oder KI

30

35



$\text{Q} \equiv \text{N}$
 XI
 terti-
 äres
 Amin)

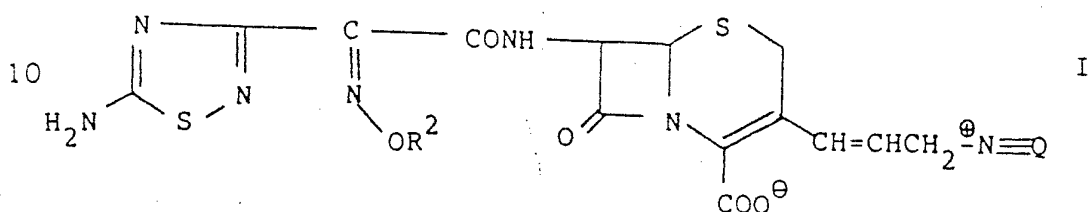


37

1

Deblockierung

5



15

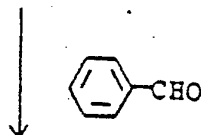
Das Reaktionsschema 1a zeigt zwei alternative Möglichkeiten um von der Verbindung IX zur Verbindung XII zu gelangen. Der direkte Weg unter Verwendung eines tertiären Amins (XI) ist bei der Herstellung aller Verbindungen der Formel I anwendbar. Der indirekte Weg über die Verbindung X verläuft unter Verwendung eines sekundären Amins, wobei die Quaternisierung in der anschließenden Stufe erfolgt. Das sekundäre Amin $RR'NH$ kann acyclisch (z.B. Dimethylamin) oder cyclisch (z.B. Pyrrolidin) sein. Der indirekte Weg ist für die Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I geeignet, in der die quaternäre Ammonio-
 20 gruppe acyclisch oder "gemischt" acyclisch/cyclisch ist. Der indirekte Weg ist nicht geeignet zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, in der das quaternäre Stickstoffatom sich in einem voll ungesättigten heterocyclischen Ring (z.B. Pyridinio, Thiazolio, 2-Amino-5-thiazolo-
 25 [4,5-c]pyridinio und dergleichen befindet.

30

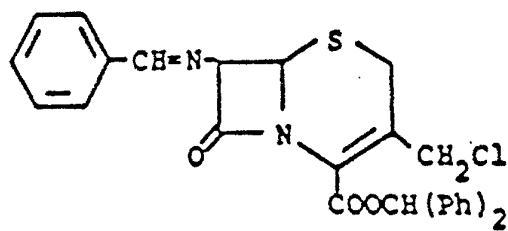
Reaktionsschema 1b

35

II



1

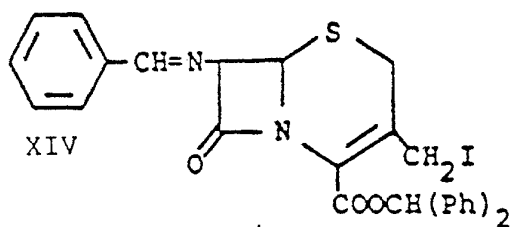


XIII

5

NaI oder KI

10

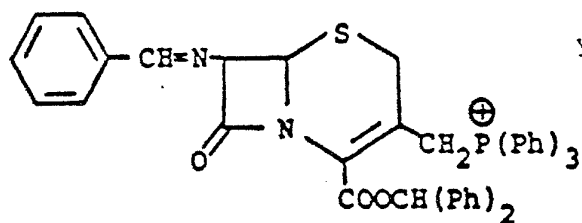


XIV

15

 $\text{P}(\text{Ph})_3$

20

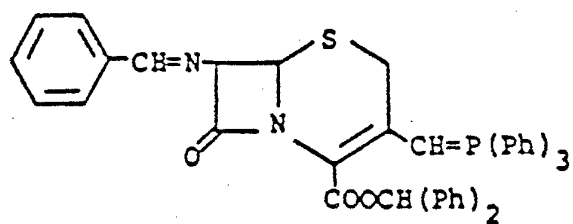
 $\text{Y}^\ominus$

XV

25

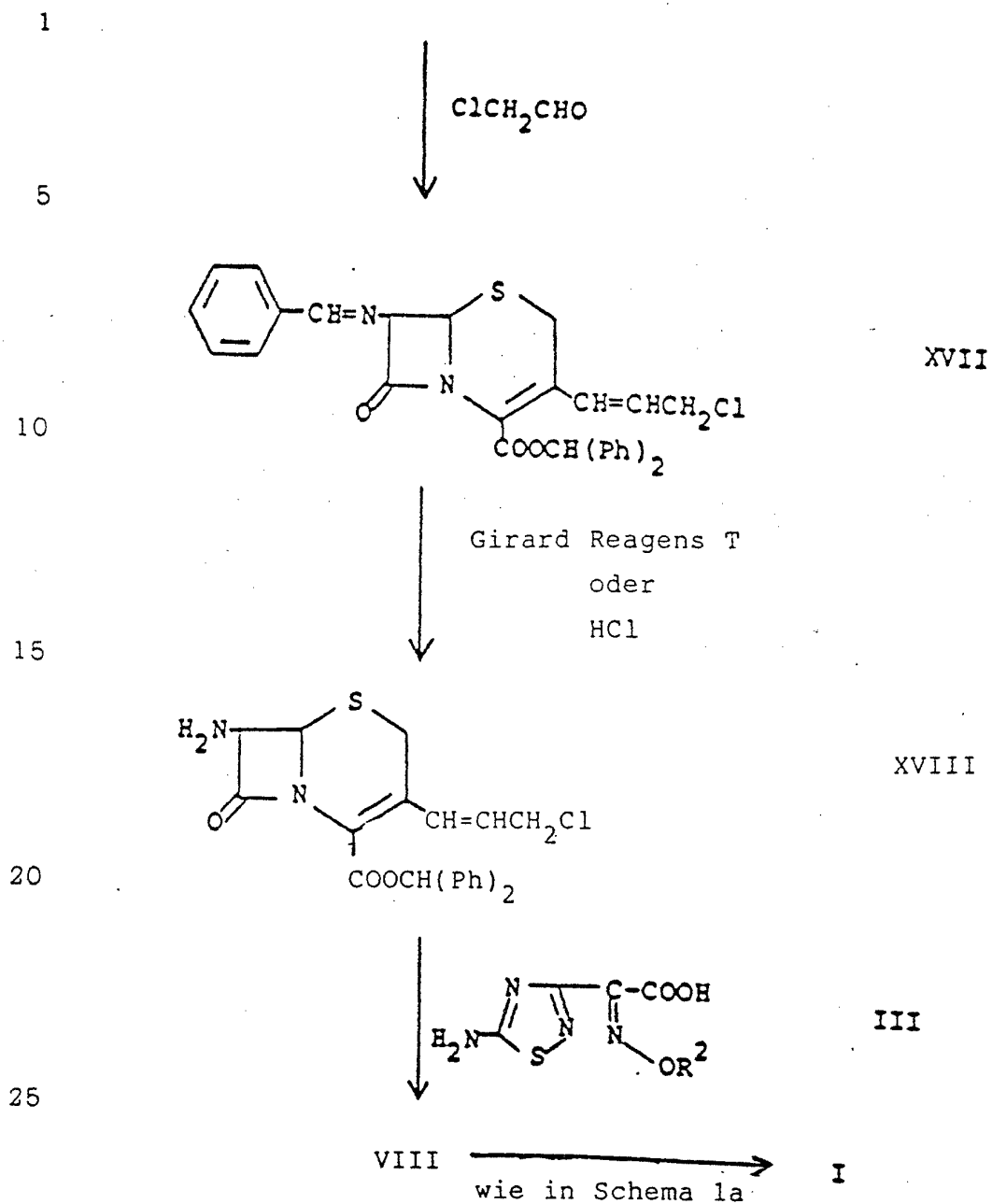
Base

30



XVI

35

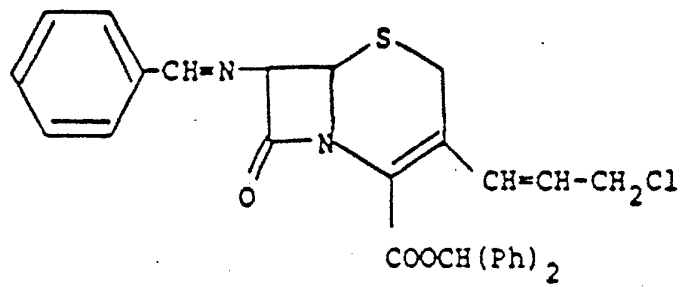


Das Reaktionsschema 1b ist eine Variation der im Schema
 1a gezeigten Reaktion insofern, als die 7-Aminogruppe
 des Ausgangsmaterials (II) über die meisten Reaktions-
 stufen hinweg als Schiff'sche Base geschützt ist und die
 gewünschte 7-Seitenkettensäure später angefügt wird.
 Im übrigen ist das allgemeine Verfahren ähnlich.

Reaktionsschema 1c

1

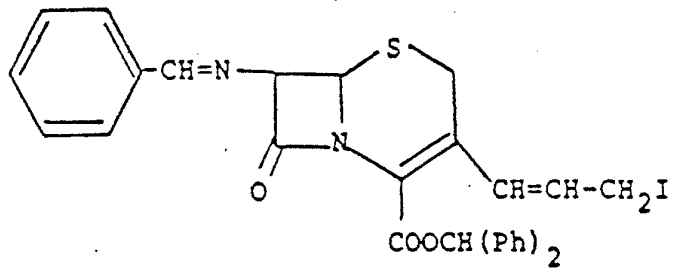
5



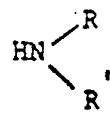
10

NaI oder KI

15

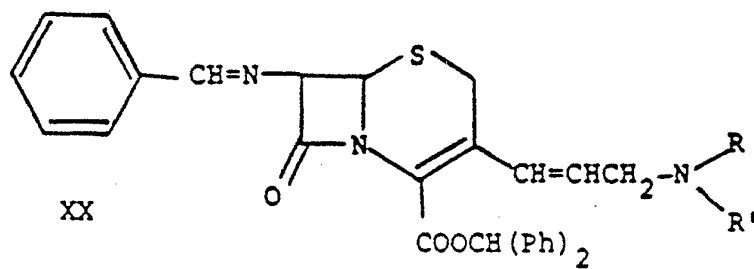


20



(sekundäres Amin)

25

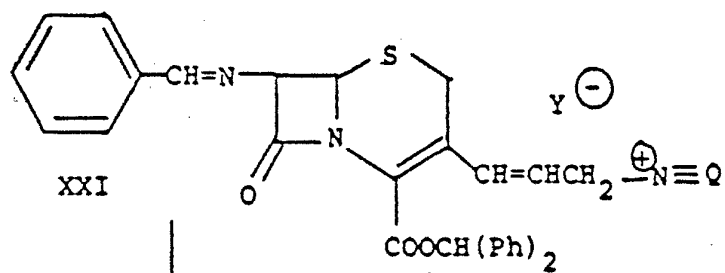


$\text{Q} \equiv \text{N}$
 XI
 (tertiä-
 res Amin)

30

 $\text{R}^* \text{ Y}$

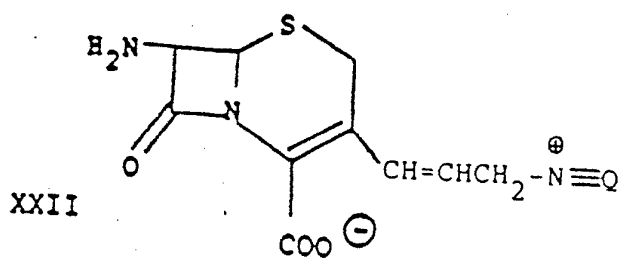
35



41

1

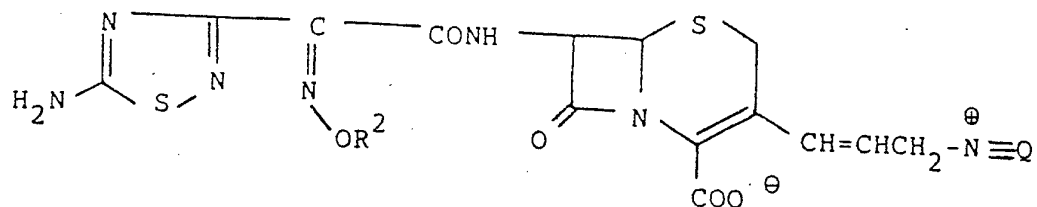
5



10

N-Acylierung
mit III

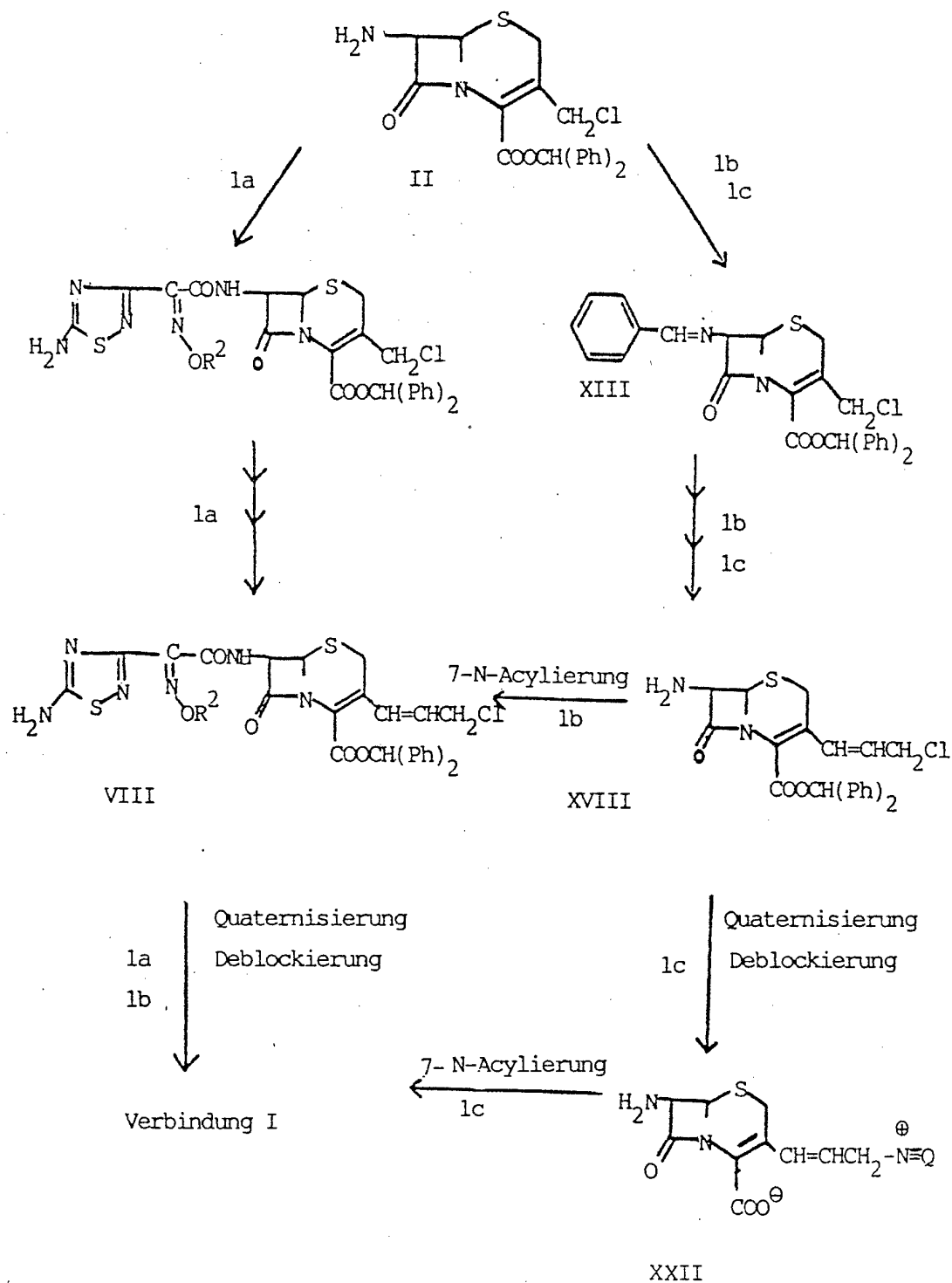
15



I

20

Das Reaktionsschema 1c ist eine weitere Variation des
 25 im Schema 1b beschriebenen Reaktionsverlaufs. In den
 Reaktionsschemata 1a und 1b erfolgt die Quaternisierung
 der 3-Seitenkette in der letzten Stufe, während im
 Reaktionsschema 1c die letzte Stufe die Acylierung der
 7-Aminogruppe ist. Das Verhältnis der Reaktionsschemata
 30 1a, 1b und 1c zueinander ist in der nachfolgenden Über-
 sicht gezeigt.



1

In den Reaktionsschemata 1a, 1b und 1c ist die Benzhydrylgruppe als bevorzugte Carboxylschutzgruppe gezeigt. Es
5 ist für den Fachmann jedoch offensichtlich, daß auch andere bekannte Carboxylschutzgruppen verwendet werden können. Die acylierende Säure III kann in Form eines Derivats eingesetzt werden, wie beispielsweise als Säurehalogenid, aktivierter Ester, gemischtes Säureanhydrid und derglei-
10 chen. 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 (VI
15 oder XV) in das Phosphorylid (VII oder XVI) kann NaOH, Na_2CO_3 , IRA-410 (OH^-)-Harz, $\text{IRA}(\text{CO}_3^-)$ -Harz oder dergleichen oder eine Mischung davon sein. Der zur Umwandlung des Phosphorylids VII in die 3-Chlorpropenyl-3-cephem-Verbindung VIII (oder der Verbindung XVI in die Verbindung XVII) ver-
20 wendete 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 aus der Verbindung VII her-
25 gestellte Verbindung VIII (Schema 1a) an der Propenyl-doppelbindung typischerweise ein Z:E-Verhältnis von ungefähr 2:1 besitzt. Dagegen besteht die aus der Verbindung XVII hergestellte Verbindung VIII (Schema 1b) typischerweise nahezu ausschließlich aus den Z-Isomeren. Der Unterschied
30 ist nicht unbedingt auf den Herstellungsweg zurückzuführen, sondern kann auf den in der Wittig-Reaktion (VII to VIII oder XVI zu XVII) angewandten Bedingungen beruhen. Es wurde außerdem gefunden, daß die Verwendung eines geeigneten Silylreagens, wie N,O-bis(Trimethylsilyl)acetamid,
35 bei der Wittigreaktion (VII to VIII in Schema 1a und XVI zu XVII im Schema 1b) zu einer Verbesserung der Ausbeute

1

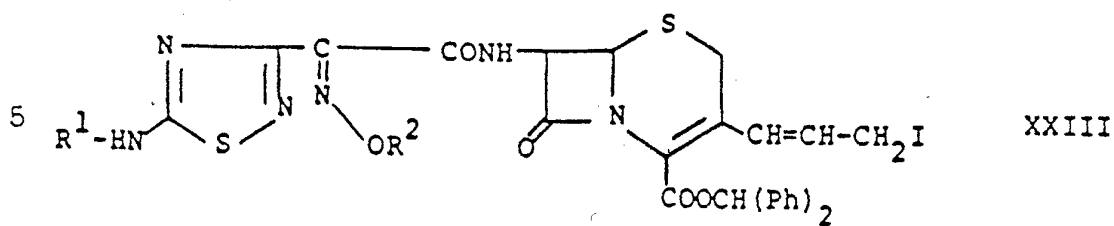
und der Reinheit von VIII und XVII führt. Die Reaktion wird vorzugsweise mit 2 bis 5 Äquivalenten des Silyl-
5 reagens durchgeführt. Wenn Chlorpropenylcephem (VIII) mit Natriumjodid in Aceton zu Jodpropenylcephem (IX) umgesetzt wird, wird während der Jodierung die Doppelbindung der Propenylgruppe von Z zu E isomerisiert. Bei einer kurzen Reaktionszeit wird die Konfiguration der Ausgangs-
10 verbindung VIII weitgehend erhalten, während eine lange Reaktionszeit hauptsächlich zum E-Isomeren der Verbindung IX führt. Eine zu lange Reaktionszeit bei hoher Temperatur liefert jedoch die Verbindung IX in geringerer Reinheit. Bei einer Reaktionszeit von 10 Minuten
15 bei 25°C und 2 Stunden bei 5°C erhält man reines IX in guter Ausbeute. Wenn man dem Reaktionsschema Ic folgt, wurde gefunden, daß man bei der Jodierung der Verbindung XIV mit NaJ eine reinere Verbindung erhält, wenn man die Acetonlösung mit CCl₄ verdünnt, sobald die Jodierung
20 im wesentlichen beendet ist und wenn der zur Isomerisierung führende Teil der Reaktion in der Aceton-CCl₄-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
25 die Jodierung. Die gesamte Reaktion ist innerhalb von 45 Minuten bei Raumtemperatur beendet, wobei man reines XIX ohne Verdünnung mit CCl₄ während der Reaktion erhält.

30 Die Verbindung XII wird normalerweise ohne Reinigung de-blockiert. Das Endprodukt (I) wird durch Umkehrphasensäulenchromatographie unter Verwendung einer Glassäule, die mit einer Waters' Associates PrepPAK-500/C₁₈-Packung (cartridge) gefüllt ist, gereinigt.

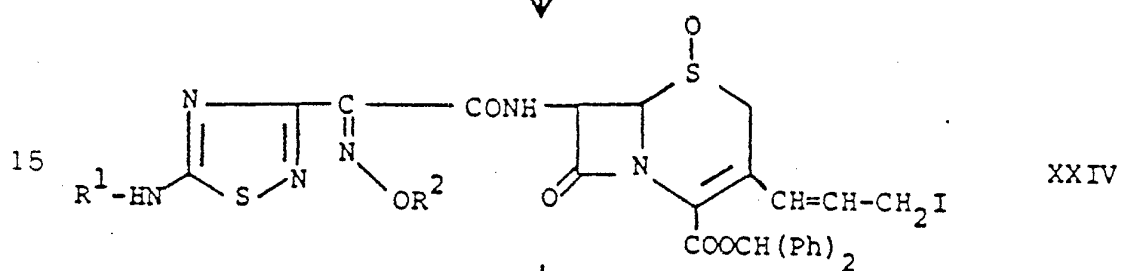
35

1

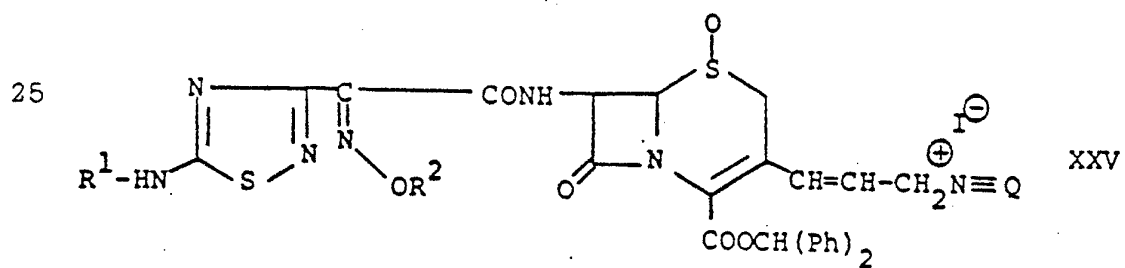
Reaktionsschema 2



10

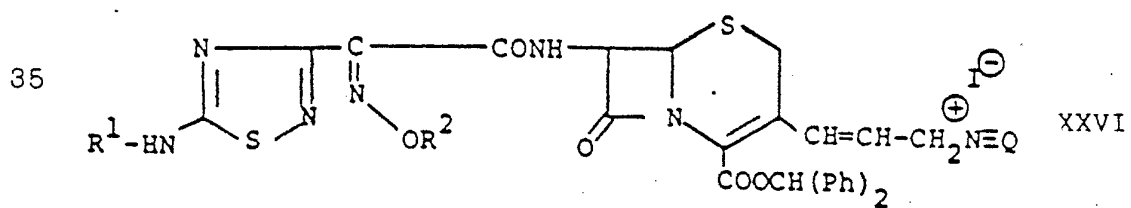


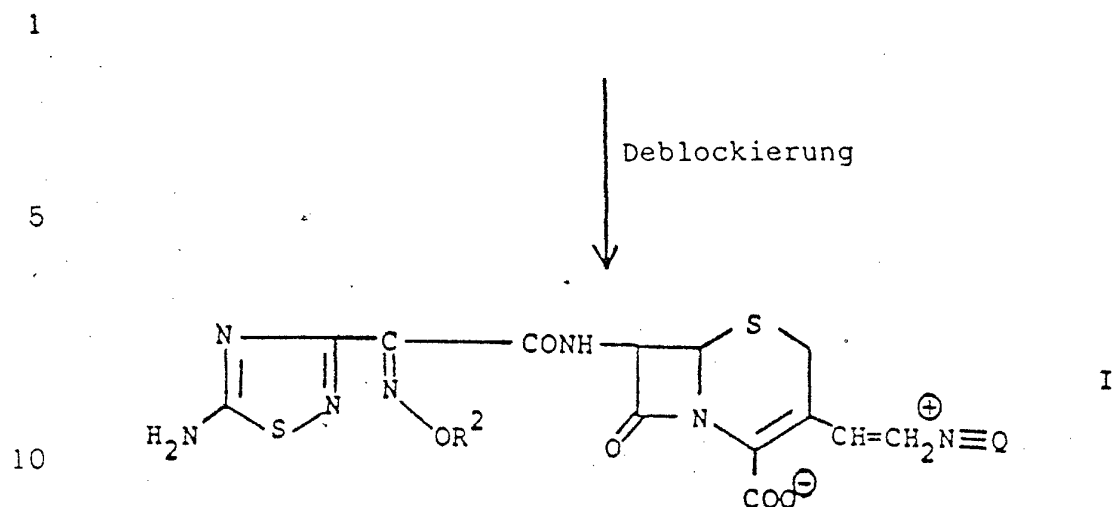
20



30

Reduktion





Das oben in Kurzform dargestellte Reaktionsschema 2 ist dem Reaktionsschema 1a ähnlich, wobei man jedoch die Verbindung XXIII (entsprechend der Verbindung IX, Reaktionsschema 1a) vor der Quaternisierung in das S-Oxid überführt. Die Verbindung XXV wird anschließend reduziert und der verbleibende Teil des Reaktionsschemas 2 entspricht dem Reaktionsschema 1a. Gemäß dem Reaktionsschema 2 ist es bevorzugt, die Aminogruppe der 7-Seitenkette mit einer bekannten Aminoschutzgruppe, wie der Tritylgruppe, zu schützen.

Die acylierenden Säuren der Formel III sind entweder bekannt, oder können leicht gemäß publizierten Verfahren hergestellt werden. Das Europäische Patent 7 470 (die Anmeldung wurde am 6. Februar 1980 veröffentlicht), erläutert beispielhaft die Herstellung der Verbindungen der Formel III, worin R² 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 R² beispielsweise für Cyclopentyl, 2-Cyclopenten-1-yl, Allyl, 2-Propinyl, 1-tert.-Butyloxycarbonyl-1-methylethyl, 1-tert.-Butyloxycarbonyl-1-cyclopentyl, 1-Ethoxycarbonyl-1-methylethyl,

1

tert.-Butyloxycarbonylmethyl, 1-tert.-Butyloxycarbonyl-2-methylpropyl, Trityl und dergleichen, steht.

5

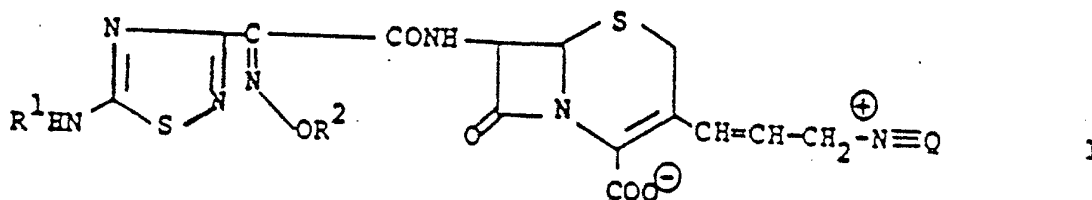
Die Verbindung II (7-Amino-3-chlormethyl-3-cephem-4-carboxylat), die in den Reaktionsschemata 1a, 1b und 1c als Ausgangsmaterial verwendet wird, ist eine bekannte Verbindung.

10

Die tertiären Amine der Formel XI (und die sekundären Amine $RR'NH$), die für die Herstellung der erfindungsgemäßen quaternären Ammonioverbindungen verwendet werden, sind entweder bekannte Verbindungen oder können leicht hergestellt werden. Viele dieser Amine sind im Handel erhältlich.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I:

20



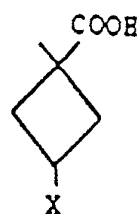
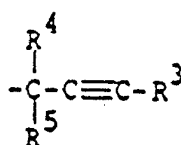
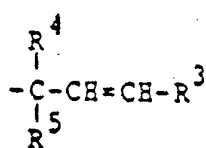
30

worin

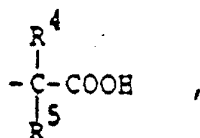
R^1 ein Wasserstoffatom oder eine übliche Aminoschutzgruppe bedeutet,

35

- 1
 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
- R^2 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder einen Rest der allgemeinen Formeln:

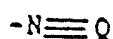


oder



bedeutet, worin

- R^3 ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl- oder Carboxylgruppe bedeutet,
 X für ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder Niedrigalkoxygruppe steht und
 R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylidenring mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bilden, und



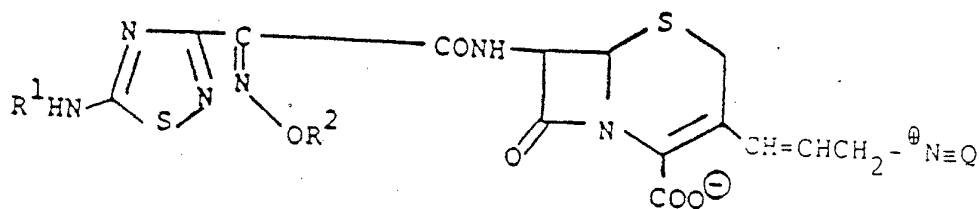
eine quaternäre Ammoniumgruppe bedeutet;

und der nicht-toxischen, pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch hydrolysierbaren Ester davon,

1

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung
der Verbindungen der Formel I:

5



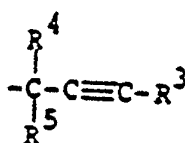
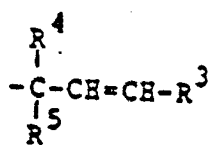
(I)

worin

15 R^1 ein Wasserstoffatom oder eine übliche Aminoschutz-
gruppe bedeutet,

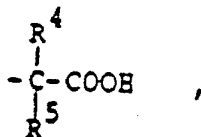
20 R^2 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder ver-
zweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffato-
men, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe mit
3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
oder einen Rest der allgemeinen Formeln:

25



oder

30



bedeutet, worin

35

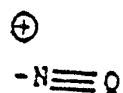
1

R^3 ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl- oder Carboxylgruppe bedeutet,

5 X für ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder Niedrigalkoxygruppe steht und

R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylidenring mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bilden, und

10



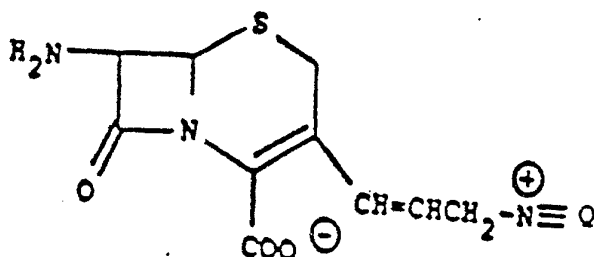
15

eine quaternäre Ammoniumgruppe bedeutet;
und der nicht-toxischen, pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch hydrolysierbaren Ester davon,

20

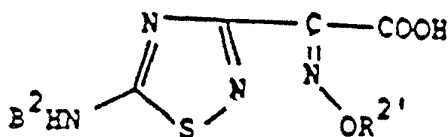
das dadurch gekennzeichnet ist, daß
man eine Verbindung der allgemeinen Formel:

25



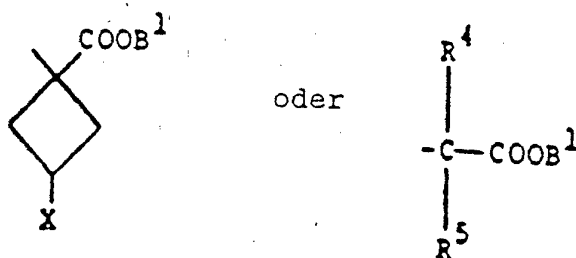
30

mit einer Säure der allgemeinen Formel:



35

oder einem acylierenden Derivat davon, worin $R^{2'}$ die gleichen Bedeutungen besitzt wie R^2 oder für einen Rest der Formeln:



15 steht, worin X, R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, B^1 eine übliche Carboxylschutzgruppe bedeutet und B^2 ein Wasserstoffatom oder eine übliche Amino-Schutzgruppe bedeutet, acyliert.

20 Die Reaktionen werden in einem nicht-wäßrigen, organischen Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphoramid, Methylenchlorid, Chloroform, Ethylether, Hexan, Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Acetonitril und dergleichen oder Mischungen
25 derartiger Lösungsmittel, durchgeführt. Zweckmäßigerweise führt man die Reaktionen bei einer Temperatur von ungefähr -10°C bis ungefähr $+50^\circ\text{C}$ durch; normalerweise ist Raumtemperatur bevorzugt. Für
30 die Quaternisierung verwendet man wenigstens ein Mol tertiäres Amin pro Mol der Verbindungen IX, XIX, XXIII oder XXIV. Vorzugsweise verwendet man einen ungefähr 25 bis 100%igen Überschuß an
35 tertiärem Amin.

1

- Die Carboxyl-Schutzgruppen, die zur Verwendung als B¹ 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) Carboxylschutzgruppen.
- 10 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.
- 15 Die Amino-Schutzgruppen, die zur Verwendung als B² geeignet sind, sind ebenfalls bekannt und umfassen die Tritylgruppe und Acylgruppen, wie Chloracetyl, Formyl und Trichlorethoxycarbonyl. Vorzugsweise verwendet man Aminoschutzgruppen, die sich leicht durch Behandlung mit einer
- 20 Säure entfernen lassen, z.B. die Tritylgruppe.

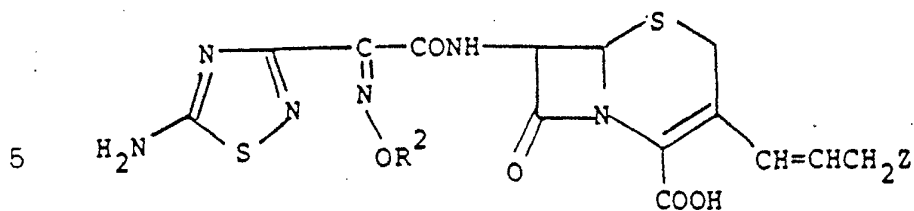
Wenn man das Cephalosporingerüst in Form des 1-Oxids (m = 1) einsetzt, wird das 1-Oxid anhand bekannter Verfahren, wie Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure, Peressigsäure, Natriumwolframat und dergleichen, hergestellt.

25 Das 1-Oxid kann anschließend mittels bekannter Verfahren, z.B. Reduktion des entsprechenden Alkoxysulfoniumsalzes mit Jodidionen in wäßrigem Medium, reduziert werden. Das Alkoxysulfoniumsalz selbst ist leicht durch Behandlung des

30 1-Oxids, mit beispielsweise Acetylchlorid, herzustellen.

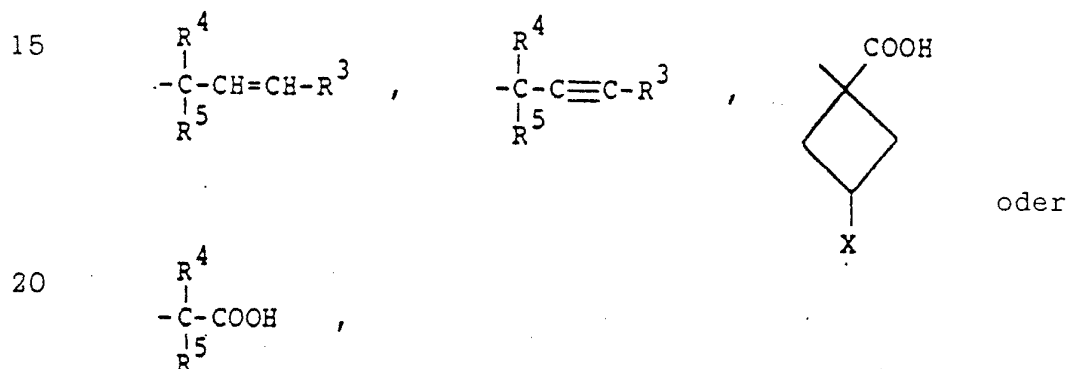
Die erfindungsgemäß erhältlichen Zwischenprodukte besitzen die folgende allgemeine Formel (XXVIII):

1



XXVIII

10 worin Z ein Chlor-, Brom- oder Jodatombedeutet, R^2 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel:



bedeutet, in denen

25

R^3 ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl- oder Carboxylgruppe bedeutet,

X für ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder Niedrigalkoxygruppe steht und

30

R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylidenring mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bilden, und

35 deren Salze und Ester.

1

5 Umfaßt werden auch Verbindungen der Formel (XXVIII),
in der die Amino- und/oder Carboxylgruppen durch
übliche Amino- oder Carboxylschutzgruppen geschützt
sind.

10

15

20

25

30

35

1

5

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeuten die Ausdrücke Acylamino und Acyloxy eine acylierte Amino- oder acylierte Hydroxygruppe, wobei die Acyleinheit für Niedrigalkanoyl, (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Isovaleryl, usw.), Aroyl (z.B. Benzoyl, usw.) Niedrigalkansulfonyl, (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, usw.) oder Arylsulfonyl (z.B. Benzensulfonyl, Tosyl, usw.) steht.

15 Die Ausdrücke "Niedrigalkyl", "Niedrigalkoxy", "Niedrigalkylthio" (oder dergleichen) bedeuten geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio- (oder dergleichen)-Gruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einschließlich. In gleicher Weise bedeuten die Ausdrücke
20 Niedrigalkenyl und Niedrigalkinyl Alkenyl- oder Alkinylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

25

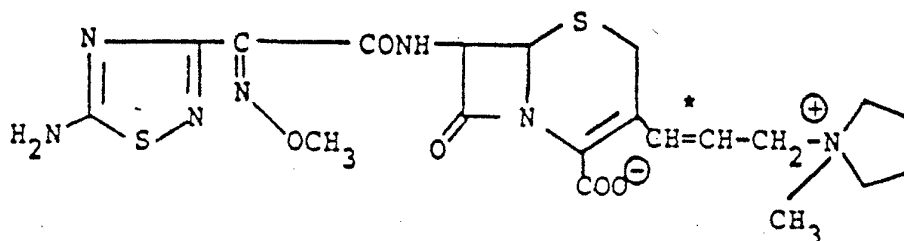
30

35

1

B e i s p i e l 1

5



10

I-1A

*Z/E=1/1

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propen-1-yl]-3-
cephem-4-carboxylat (I-1A)

15

Zu einer Lösung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-iodo-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (Z/E=2/1, 150 mg, 0,21 mMol) in Ethylacetat (2 ml) gibt man unter Rühren auf einmal eine Lösung von 1 Methylpyrrolidin (36 mg, 0,42 mMol) in Ethylacetat (1 ml). Die Mischung wird 15 Minuten gerührt und anschließend mit Isopropyl-
20 ether (10 ml) verdünnt, wobei sich ein Niederschlag bildet, der abfiltriert wird. Eine Mischung aus dem
25 Feststoff (130 mg), Ameisensäure (1 ml) und konzentrierter HCl (0,1 ml) rührt man bei Raumtemperatur. Nach einer Stunde wird die Reaktionsmischung unter verminder-
tem Druck eingeengt, mit Wasser (20 ml) verdünnt und
30 filtriert. Die wäßrige Lösung wird über eine Umkehr-
phasensäule gegeben (mit PrepPAK-500/C₁₈-cartridge, 100ml gefüllt) und mit Wasser und 10 % CH₃OH eluiert. Die ge-
wünschten Fraktionen werden gesammelt, im Vakuum auf ein
geringes Volumen eingeengt und gefriergetrocknet, wobei
man 13 mg (12 %) der Titelverbindung (I-1A) (Z/E=1/1)
35 erhält (Schmelzpunkt > 280°C (Zersetzung)).

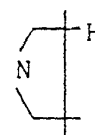
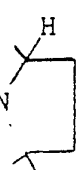
1

IR : ν_{max} KBr cm^{-1} 3400, 1760, 1660, 1610.

5

UV : λ_{max} Phosphatpuffer (pH 7) nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$) 236 (372), 288 (322).

10

NMR : $\delta_{\text{D}_2\text{O}}$ ppm 2,31 (4H, m, ) , 3,12 (3H, s, N-CH₃), 3,6 (5H, m, 2-H & ) , 3,79 (1H, s, 2-H), 4,1 (2H, d,

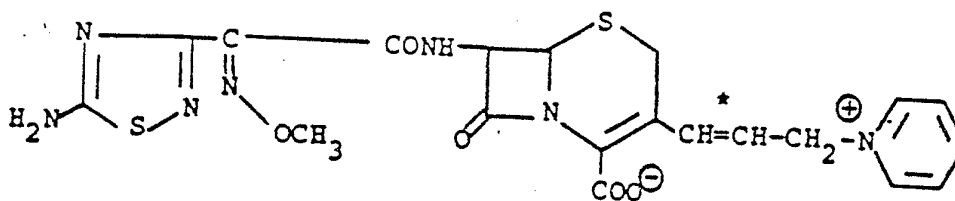
15

J=8, CH₂N), 4,2 (3H, s, OCH₃), 5,36 (1H, d, J=4,5, 6-H), 5,95 (3H, m, 7-H & 3-CH=CH), 6,66 (1/2H, d, J=10, 3-CH cis), 7,0 (1/2H, d, J=16, 3-CH trans).

20

Beispiel 2

25



30

I-1B

*E

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-pyridinio-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1B)

35

Eine Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-iodo-1-

1

- propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E, 716 mg, 1 mMol), Pyridin (158 mg, 2 mMol) in Dimethylsulfoxid (DMSO) (1 ml) wird eine Stunde bei Raumtemperatur gemischt. Zu der Mischung gibt man Ethylacetat (20 ml) wobei sich ein Niederschlag abscheidet (620 mg). Dieser wird zu Ameisensäure (6 ml) gegeben, die Natriumbisulfite (60 mg) enthält. Die Mischung wird 30 Minuten bei 40°C gerührt und anschließend zur Trockene eingeengt. Den Rückstand löst man in H₂O (40 ml) und filtriert eine geringe Menge unlöslicher Bestandteile ab. Die wäßrige Lösung gibt man auf eine Umkehrphasensäule (PrepPAK-500/C₁₈, 100 ml) eluiert mit H₂O (300 ml) und 5 % wäßrigem CH₃OH (800 ml) und überwacht das Eluat mittels UV (254 nm) und HPLC. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen (5%-wäßriges CH₃OH) werden vereinigt, auf ein geringes Volumen eingeengt und lyophilisiert, wobei man 40 mg (8 %) der Titelverbindung (I-1B) erhält.
- Schmelzpunkt >200°C (Zersetzung).

IR : KBr
 ν cm⁻¹ 3350, 1760, 1660, 1600.
 max

25 UV : Phosphatpuffer (pH 7) (E^{1%}) 240 (352), 258
 λ max nm 1 cm (366), 267 (279),
 290 (469).

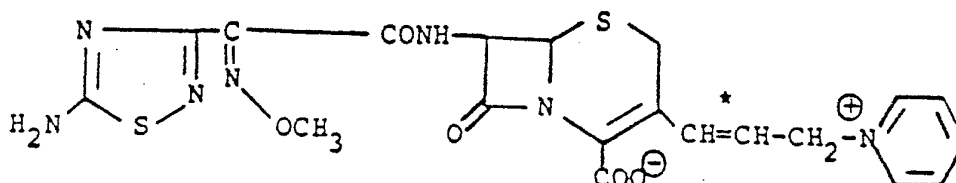
30 NMR : δ D₂O+DMSO-d₆ 3,74 (2H, br-s, 2-H), 4,20 (3H, s, OCH₃), 5,92 (1H, d, J=4,5, 7-H), 6,15 (1H, m, 3-CH=CH), 7,04 (1H, d, J=16, 3-CH trans), 8,2 (2H, m, Py-H_{3,5}), 8,62 (1H, m, Py-H₄), 8,97 (2H, m, Py-H_{2,6}).

35

1

B e i s p i e l 3

5



10

I-1B

*Z/E=4/1

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-pyridinio-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-
carboxylat (I-1B)

15

Die Chlorpropenyl-Verbindung Diphenylmethyl-7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-chloro-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (VIII-1) (2, 937 mg, 1,5 mMol) gibt man unter Rühren zu einer

20 Lösung von Pyridin (237 mg 3 mMol) in DMSO (3 ml), die NaJ (11 mg, 0,075 mMol) enthält. Man läßt die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht im Dunkeln stehen. Man verdünnt die Mischung mit Ethylacetat (30 ml) um einen Niederschlag abzuscheiden, der abfiltriert wird,

25 mit Ethylacetat (10 ml) gewaschen und getrocknet wird, wobei man 350 mg der blockierten Verbindung erhält. Den Niederschlag behandelt man 30 Minuten bei 40°C mit Ameisensäure (3,4 ml), die Natriumbisulfit (34 mg) enthält. Nach Entfernen der Ameisensäure reinigt man den Rückstand

30 durch Umkehrphasensäulenchromatographie (gefüllt mit PrepPAK-500/C₁₈ cartridge, 100 ml), wobei man mit 5%igem wäßrigem CH₃OH eluiert. Die gemäß HPLC-Analyse, das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt, unter vermindertem Druck verdampft und lyophilisiert,

35 wobei man 41 mg (5,5 %) der Titelverbindung (I-1B) (Z/E=4/1) erhält. Schmelzpunkt >200°C (Zersetzung).

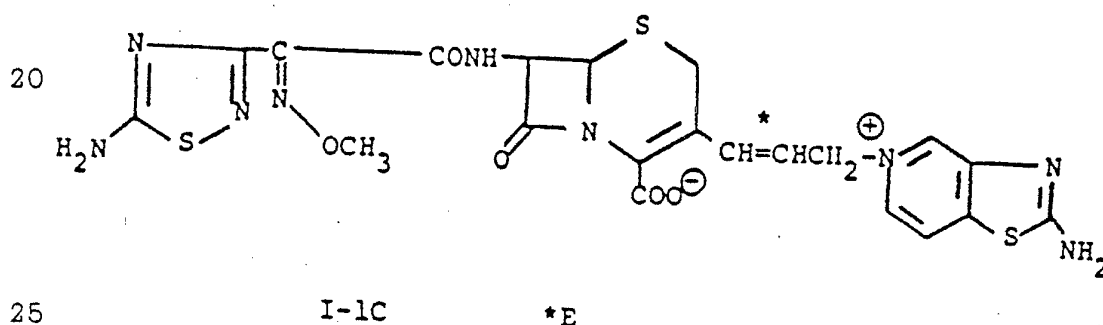
IR : ν_{max} KBr cm^{-1} 3300, 1760, 1660, 1600.

UV : λ_{max} Phosphatpuffer (pH 7) nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$) (237 (386), 250 (377), 258 (369), 265 (347), 280 (311)).

NMR : $\delta_{\text{D}_2\text{O}}$ ppm 3,45 & 3,76 (jeweils 1H, d, $J=16$, 2-H), 4,18 (3H, s, OCH_3), 5,34 (3H, m, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ & 6-H), 5,92 (1H, d, $J=4,5$, 7-H), 6,58 (4/5H, d, $J=11$, 3-CH cis), 7,03 (1/5H, d, $J=16$, 3-CH trans), 8,12 (2H, m, Py- $\text{H}_{3,5}$), 8,56 (1H, m, Py- H_4), 8,82 (2H, m, Py- $\text{H}_{2,6}$).

15

B e i s p i e l 4



7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(2-amino-5-thiazolo[4,5-c]pyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1C)

30

Eine Lösung von Diphenylmethyl 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-iodo-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E-Isomer, 714 mg, 1 mMol), 2-Aminothiazolo[4,5-c]pyridin [hergestellt gemäß dem Verfahren von T. Takahashi et al., Pharm. Bull (Japan),

35

1

2, 34 /1954)] und trockenem DMSO (1 ml) wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung
 5 gibt man Ethylacetat (20 ml), wobei man ein gelbes Pulver erhält (710 mg). Zu dem Pulver (710 mg) gibt man Ameisensäure (7 ml) und Natriumbisulfit (70 mg). Man rührt die Mischung 30 Minuten bei 40-45°C. Nach dem Verdampfen wird der Rückstand mit H₂O (40 ml) verrieben.
 10 Unlösliche Bestandteile werden abfiltriert und das Filtrat wird an einer Umkehrphasensäule (PrepPAK-500/C₁₈, 100 ml) mit H₂O und 10 % CH₃OH als Eluierungsmittel chromatographiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt, das Lösungsmittel wird unter
 15 vermindertem Druck entfernt. Lyophilisierung ergibt das gewünschte Produkt (I-1C) als farbloses amorphes Pulver in Form des E-Isomeren. Ausbeute 110 mg (19 %). Schmelzpunkt >200°C (Zersetzung).

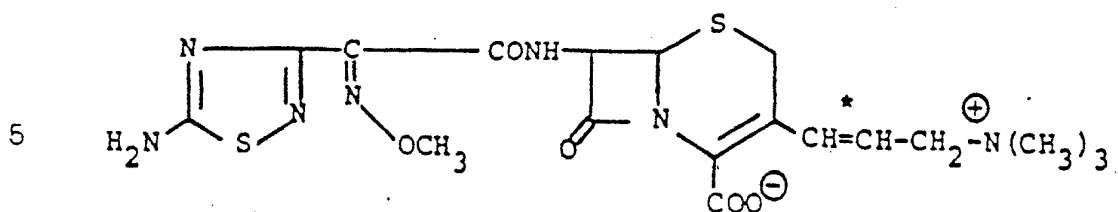
20 IR : ν_{max} KBr cm⁻¹ 3300, 1760, 1660, 1630, 1600.

UV : λ_{max} Phosphatpuffer (pH 7) nm (E^{1%}_{1 cm}) 245 (499),
 25 285 (286).

NMR : δ DMSO-d₆+D₂O ppm 3,86 (3H, s, OCH₃), 4,98 (1H, d, J=4,5, 6-H), 5,2 (2H, m, CH=CH-CH₂), 5,57 (1H, m, 3-CH=CH), 5,96 (1H, m, 7-H),
 30 7,16 (1H, d, J=16, 3-CH trans), 8,36 & 8,45 (jeweils 1H, d, J=7, Py-H), 8,92 (1H, s, Py-H).

35

1 B e i s p i e l 5



I-1D

*Z/E = 1/1

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacet-
amido]-3-(3-trimethylammonio-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-
carboxylat (I-1D)

- 15 Zu einer Lösung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-
 thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-
 propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (Z/E=2/1,
 490 mg, 0,68 mMol) in Ethylacetat (14 ml) gibt man
 auf einmal eine 0,1 M Trimethylaminlösung in Ether
 20 (13,6 ml). Die Mischung wird 10 min gerührt und zur
 Trockene verdampft, der Rückstand wird mit Ether
 (20 ml) verrieben. Der erhaltene Feststoff (490 mg)
 wird in Trifluoressigsäure (0,2 ml), die einen Tropfen
 Anisol enthält, gegeben. Nach 90-minütigem Rühren
 25 wird die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene
 eingeeengt und der ölige Rückstand wird mit Ether ver-
 rieben (20 ml). Der erhaltene Niederschlag wird ab-
 filtriert und in H₂O (20 ml) gelöst. Geringe Mengen an
 unlöslichen Bestandteilen werden entfernt und die
 30 wäßrige Lösung wird über eine C₁₈-Umkehrphasensäule
 (gefüllt mit PrepPAK-500/C₁₈-Patrone, Waters, 30 ml)
 gegeben und mit Wasser eluiert. Die die gewünschte
 Verbindung enthaltenden Fraktionen werden vereinigt,
 auf ein geringes Volumen eingeeengt und lyophilisiert,
 35 wobei man 30 mg (9,2%) der Titelverbindung (I-1D)

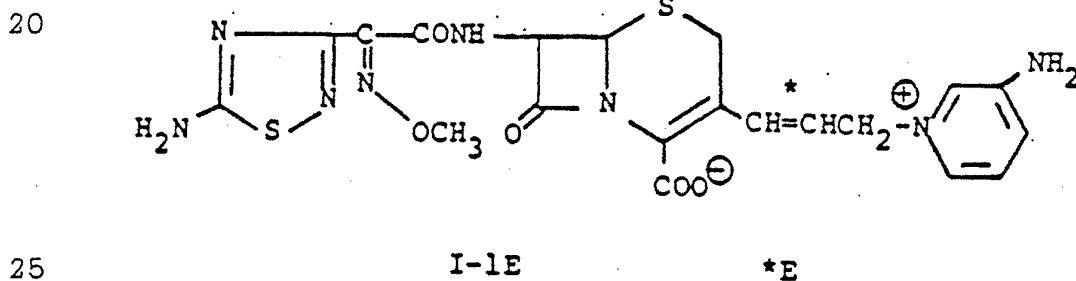
1 (Z/E = 1/1) als farbloses amorphes Pulver erhält.
 Schmelzpunkt: >150°C (Zersetzung).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ 3300, 1770, 1670, 1605.

5 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$ nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$) 236 (389),
 287 (343).

10 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ 3,45 und 3,7 (1H, d, J=16, 2-H); 3,81 (1H,
 s, 2-H); 4,1 (2H, d, J=8, $-\text{CH}_2\text{N}^{\oplus}$); 4,21 (3H,
 s, OCH_3); 5,39 (1H, d, J=4,5, 6-H); 5,95
 (2H, m, 3-CH=CH und 7-H); 6,61 (1/2H, d,
 J=11, 3-CH cis); 7,05 (1/2H, d, J=16, 3-CH
 15 trans).

Beispiel 6



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

30

Man gibt Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-
 3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-
 3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E, 716 mg, 1 mMol) unter
 Rühren zu einer Lösung von 3-Aminopyridin (188 mg,
 35 2 mMole) in DMSO (1 ml). Man rührt die Mischung 1 h und

- 1 verdünnt mit Ethylacetat (20 ml). Der erhaltene Nieder-
schlag wird abfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und
getrocknet, wobei man 520 mg eines gelben Pulvers er-
hält. Eine Mischung aus dem Pulver (500mg), Ameisensäure
5 (5 ml) und Natriumbisulfit (50 mg) wird bei 40°C
30 min gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeeengt,
in H₂O (40 ml) gelöst und unlösliche Bestandteile wer-
den entfernt. Die wäßrige Lösung wird an einer Umkehr-
phasensäule (gefüllt mit PrepPAK-500/C₁₈, 100 ml)
10 chromatographiert, wobei man mit 7,5%igem wäßrigem
CH₃OH eluiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden
Fraktionen werden verdampft und lyophilisiert, wobei
man die Titelverbindung (I-1E) (7 mg, 1,4%) erhält.
Schmelzpunkt: >185°C (Zersetzung).

15

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3400, μ 765, 1675, 1620, 1600.

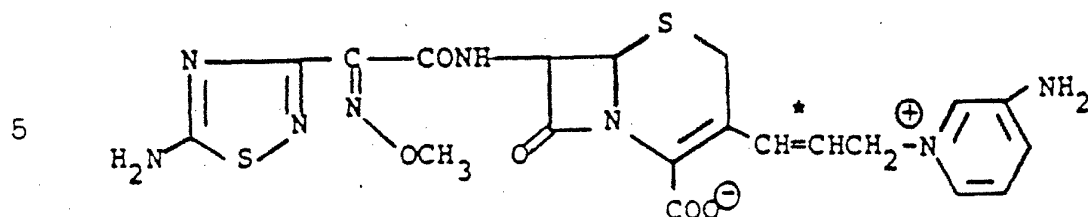
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$ nm ($E_1^{1\%} \text{ cm}^{-1}$) 246 (403),
290 (468).

20

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ 3,72 (2H, m, 2-H); 4,14 (3H, s, OCH₃); 5,35
(3H, m, 6-H und CH=CH-CH₂); 5,9 (1H, d,
J=4,5, 7-H); 6,1 (1H, m, 3-CH=CH); 7,05 (1H,
d, J=16, 3-CH, trans); 8,1 (1H, m, Py-H₅);
25 8,54 (1H, br-s, Py-H₆); 8,68 (1H, m, Py-H₄);
9,4 (1H, m, Py-H₂).

25

Behandlung von IX-1 (716 mg, 1 mMol) mit 3-t-Butoxy-
carbonylaminopyridin (324 mg, 2 mMole) in ähnlicher Weise
30 wie oben beschrieben ergibt 12 mg (2,3%) an I-1E.

1 Beispiel 7

I-1E

*Z/E = 1/1

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacet-
amido]-3-[3-(3-amino-1-pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-
cephem-4-carboxylat (I-1E)

- 15 Man rührt eine Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (Z/E = 2/1, 500 mg, 0,7 mMol) und 3-Aminopyridin (66 mg, 0,7 mMol) in Dimethylsulfoxid (1 ml) 20 min bei Raumtemperatur.
- 20 Man verdünnt die Mischung mit Ethylacetat (10 ml) und Ether (10 ml), filtriert den erhaltenen Niederschlag ab, wäscht ihn mit Ether (10 ml) und trocknet ihn. Das quaternisierte Salz läßt man in Ameisensäure (3 ml), die konzentrierte HCl (0,3 ml) enthält, und rührt 1,5 h bei
- 25 Raumtemperatur. Die Mischung wird bei vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 2% HCl (10 ml) gelöst und filtriert. Die wäßrige Phase wird an einer Umkehrphasensäule (PrepPAK-500/C₁₈, 100 ml) chromatographiert. Nach dem Waschen mit Wasser (500 ml)
- 30 wird die Säule mit 5%igem wäßrigem CH₃OH eluiert. Die die Titelverbindung enthaltenden Fraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingeeengt und gefriergetrocknet, wobei man 15 mg (4,2%) der Titelverbindung (I-1E) (Z/E = 1/1) als farblozes, amorphes Pulver erhält.
- 35 Schmelzpunkt: >160°C (Zersetzung).

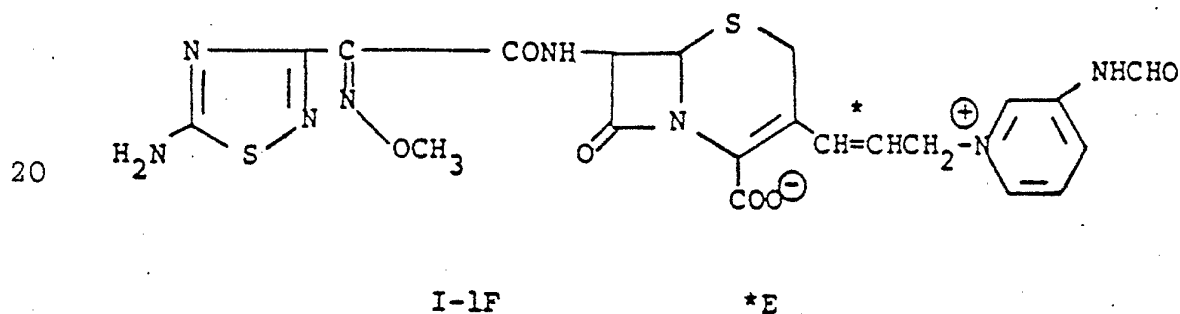
1 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3400, 1765, 1675, 1620, 1600.

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$ nm ($E_1^{1\%} \text{ cm}^{-1}$) 244 (434),
287 (333).

5

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}}$ 3,73 (2H, m); 4,14 (3H, s, OCH_3);
5,35 (3H, m, 6-H und CH-CH-CH_2);
6,0 (2H, m, 7-H und 3-CH-CH);
6,6 (1/2H, d, $J=11$, 3-CH cis);
10 7,05 (1/2H, d, $J=16$, 3-CH trans);
8,08 (1H, m, Py-H_5); 8,6 (2H, m,
 $\text{Py-H}_{4,6}$); 9,4 (1H, m, Py-H_2).

15 Beispiel 8



25 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(3-formylaminopyridinio)-1-propen-1-yl]-
3-cephem-4-carboxylat (I-1F)

30 Man rührt eine Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-
1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-
1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E, 716 mg,
1 mMol) und 3-Formylaminopyridin (hergestellt gemäß dem
Verfahren von N. Enomoto et al., Bull. Chem. Soc. Japan,
45, 2665 (1972)) (244 mg, 2 mMole) in DMSO (2 ml) 1 h
35 bei Raumtemperatur und gießt in Ethylacetat (200 ml).

- 1 Der Niederschlag wird abfiltriert, gründlich mit Ethyl-
acetat gewaschen und getrocknet. Eine Mischung des
quaternisierten Salzes (500 mg) mit Natriumbisulfit
(50 mg) in HCOOH (5 ml) wird 80 min bei 40 - 50°C ge-
5 rührt und anschließend im Vakuum zur Trockene einge-
engt. Der Rückstand wird in Wasser (40 ml) gelöst, mit
NaHCO₃ neutralisiert und anschließend wird unlösliches
Material abfiltriert. Das klare Filtrat wird an einer
Umkehrphasensäule (PrepPAK-500/C₁₈, 100 ml) mit Wasser
10 und 5% CH₃OH, 10% CH₃OH, 20% CH₃OH und 30% CH₃OH
chromatographiert. Die die gewünschte Verbindung ent-
haltenden Fraktionen werden vereinigt, im Vakuum kon-
zentriert und lyophilisiert, wobei man 16 mg (2,9%) der
Titelverbindung (I-1F) (E) als gelbbraunes Pulver erhält.
15 Schmelzpunkt: >170°C (Zersetzung).

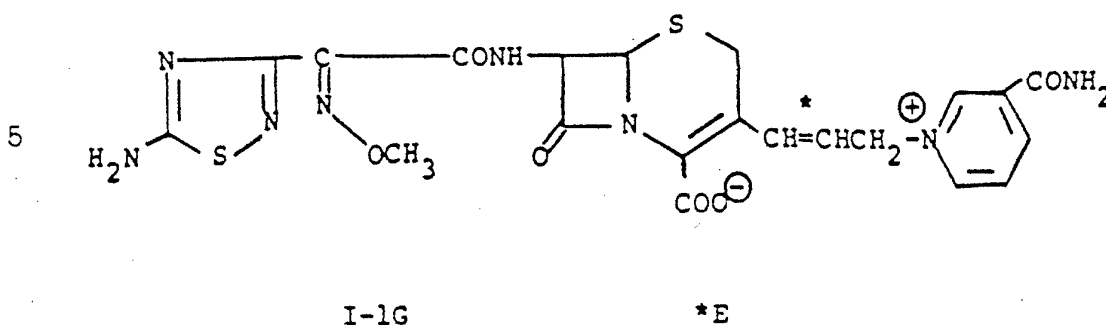
IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3340(br), 1760, 1670, 1620(br), 1590.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$ nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$) 218 (428),
20 248 (362),
290 (474).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3}$ 3,68 (2H, br, 2-H); 4,15 (3H, s,
OCH₃); 5,91 (1H, d, J=4,5, 7-H);
25 6,25 (1H, m, CH=CH-CH₂); 6,98 (1H,
d, J=16, 3-CH trans); 8,8 - 7,9 (4H,
m, Py-H); 9,38 (1H, br, NaCHO).

30

35

1 Beispiel 9

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacet-
amido]-3-[3-(3-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-
cephem-4-carboxylat (I-1G)

15 Zu einer Lösung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-
 thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-
 propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E, 716 mg,
 1 mMol) in DMSO (2 ml) gibt man Nikotinamid (244 mg,
 2 mMole) und rührt die Mischung 1,5 h bei Umgebungs-
 20 temperatur. Anschließend gießt man unter Rühren in
 Ethylacetat (200 ml). Der erhaltene Niederschlag wird
 abfiltriert. Das quaternisierte Salz (500 mg) wird in
 HCOOH (5 ml) in Gegenwart von Natriumbisulfit (50 mg)
 gelöst und die Mischung wird unter Rühren 40 min auf
 25 40 - 50°C erhitzt und anschließend zur Trockene ver-
 dampft. Der Rückstand wird in Wasser (40 ml) gelöst,
 unlösliche Bestandteile werden abfiltriert und mit
 einer geringen Menge Wasser gewaschen. Das Filtrat und
 das Waschwasser werden vereinigt und an einer Umkehr-
 30 phasensäule (PrepPAK-500/C₁₈, 100 ml) chromatographiert.
 Man eluiert nacheinander mit Wasser, 5%igem, 20%igem
 und 20%igem wäßrigem CH₃OH, vereinigt die das gewünschte
 Material enthaltenden Fraktionen, konzentriert im Vakuum
 und unterwirft einer Gefriertrocknung, wobei man 21 mg
 35 (3,8%) der Titelverbindung (I-1G) (E) als gelbes Pulver

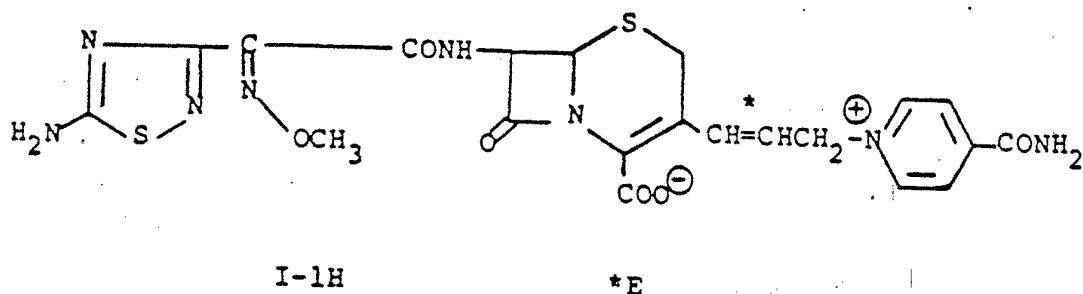
1 erhält. Schmelzpunkt: $>175^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3340(br), 1760, 1670, 1600.

5 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}} \text{ nm } (E_1^{1\%} \text{ cm})$ 235 (326),
274 (sh, 405),
290 (446).

10 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3}$ 3,68 (2H, br, 2-H); 4,15 (3H, s, OCH_3);
5,32 (1H, d, $J=4,5$, 6-H); 5,45 (1H, d,
 $J=7$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$); 5,88 (1H, d, $J=4,5$,
7-H); 6,15 (1H, d-t, $J=16$ und 7,
3- $\text{CH}=\text{CH}$); 7,00 (1H, d, $J=16$, 3-CH trans);
8,23 (1H, m, Py- H_5); 9,03 (2H, m,
15 Py- H_4 und 6); 9,34 (1H, s, Py- H_2).

Beispiel 10



30 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)

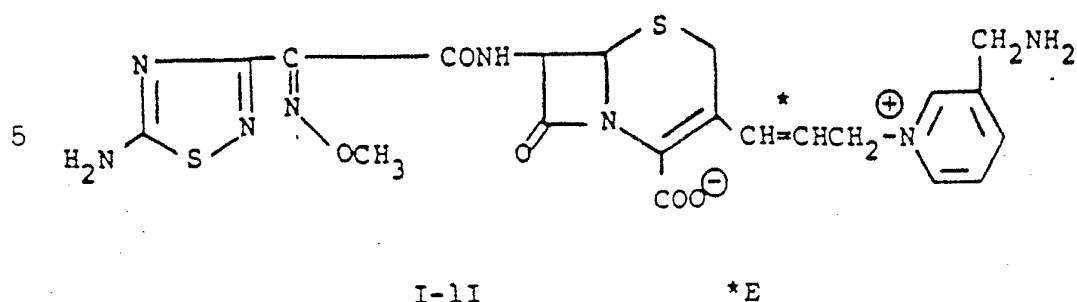
Zu einer Lösung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-
thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamidoy-3-(3-jod-1-
propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E, 716 mg,
35 1 mMol) in trockenem DMSO (2 ml) gibt man unter Rühren

1 Isonikotinamid (244 mg, 2 mMol). Die Mischung wird 1 h
 bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Ethyl-
 acetat (200 ml) gegossen. Der erhaltene Niederschlag
 wird abfiltriert, gründlich mit Ethylacetat gewaschen
 5 und getrocknet. Eine Mischung des quaternisierten Ma-
 terials (400 mg) mit Natriumbisulfit (40 mg) in HCOOH
 (4 ml) erhitzt man unter Rühren 1 h auf 40 - 50°C und
 verdampft unter vermindertem Druck anschließend zur
 Trockene. Der rohe Feststoff wird in Wasser (40 ml) ge-
 10 löst. Nach dem Abfiltrieren von unlöslichem Material
 wird das Filtrat an einer Umkehrphasensäule (gefüllt
 mit PrepPAK/C₁₈, 100 ml) chromatographiert, wobei man
 Wasser und 5%iges, 10%iges, 20%iges und 30%iges wäbriges
 CH₃OH als Eluierungsmittel verwendet. Die die gewünschte
 15 Verbindung enthaltenden Fraktionen werden vereinigt,
 verdampft und lyophilisiert, wobei man 21 mg (3,8%) der
 Titelverbindung (I-1H) als schwach-gelbes Pulver erhält.
 Schmelzpunkt: >180°C (Zersetzung).

20 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3340(br), 1760, 1670, 1600.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}} \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%})$ 222 (362),
 285 (452).

25 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3}$ 3,68 (2H, br, 2-H); 4,15 (3H, s,
 OCH₃); 5,33 (1H, d, J=4,5, 6-H);
 5,46 (2H, d, J=7, CH=CH-CH₂);
 5,90 (1H, d, J=4,5, 7-H); 6,17 (1H,
 30 d-t, J=16 und 7, 3-CH=CH); 7,02
 (1H, d, J=16, 3-CH trans); 8,43 und
 9,09 (jeweils 2H, d, J=7, Py-H).

1 Beispiel 11

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(3-aminomethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-
3-cephem-4-carboxylat (I-II)

- 15 Eine Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E, 716 mg, 1 mMol) und 3-(t-Butyloxycarbonylaminomethyl)-pyridin (516 mg, 2 mMole) in DMSO (2 ml) rührt man 30 min bei
- 20 Umgebungstemperatur. Die Mischung wird in Ethylacetat (200 ml) gegossen, der Niederschlag wird abfiltriert, gründlich mit Ethylacetat gewaschen und getrocknet. Eine Mischung aus quaternisiertem Salz (500 mg), Natriumbisulfid (50 mg) in HCOOH (5 ml) wird 80 min bei 40 - 50°C
- 25 gerührt und anschließend bei vermindertem Druck zur Trockene verdampft. Der feste Rückstand wird in Wasser (40 ml) gelöst und die Mischung wird mit NaHCO₃ neutralisiert. Unlösliches Material wird abfiltriert und das Filtrat wird auf einer Umkehrphasensäule (gefüllt mit PrepPAK-500/C₁₈, 100 ml) chromatographiert,
- 30 wobei man nacheinander mit Wasser, 5%igem, 10%igem, 20%igem und 30%igem wäbrigem Methanol eluiert. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen werden vereinigt, verdampft und lyophilisiert, wobei man 10 mg
- 35 (1,8% der Titelverbindung (I-II) (E) als braun-gelbes

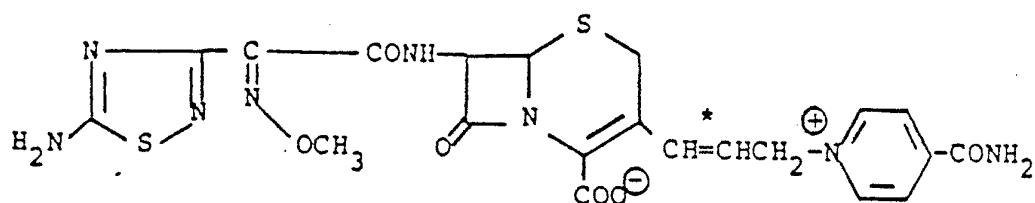
1 Pulver erhält.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3380(br), 1760, 1650(sh), 1620(sh).

5 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$ nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$) 235 (sh, 260),
286 (370).

10 NMR: $\delta_{\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3}^{\text{ppm}}$ 3,68 (2H, br, 2-H); 4,16 (3H, s, OCH_3);
6,98 (1H, d, $J=16$, 3-CH trans); 8,05
(1H, m, Py-H_5); 8,50 (1H, m, Py-H_4);
8,80 (2H, m, $\text{Py-H}_{2,6}$).

Beispiel 12



I-1H

*E

25 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-
3-cephem-3-carboxylat (I-1H)

Eine Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-
thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-
30 propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E-isomer,
4,1 g, 5,7 mMole) und Isonikotinamid (1,4 g, 11 mMole)
in trockenem DMSO (6 ml) wird 2 h bei Raumtemperatur ge-
rührt, wobei man die Reaktion mittels TLC (Silikagel-
platte, $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 3:1$) verfolgt. Die Reaktionsmi-
35 schung wird mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt, wobei

- 1 sich ein gelbes gummiartiges Material abscheidet, das
mit Ameisensäure (40 ml) und Natriumbisulfit (390 mg)
30 min bei 45°C behandelt wird. Die erhaltene Lösung
wird zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in H₂O
5 (100 ml) gelöst, unlösliche Bestandteile werden ab-
filtriert. Das Filtrat und das Waschwasser werden ver-
einigt und auf eine Umkehrphasensäule (PrepPAK-500/C₁₈,
120 ml) gegeben. Die Säule wird mit H₂O eluiert. Das
Eluat wird in 300 ml-Fractionen gesammelt und mittels
10 UV (254 nm) und HPLC (Lichrosorb RP-18, 4 x 300 mm,
0,01 M Ammoniumphosphatpuffer, pH 7,2, enthaltend 20%
CH₃OH) überprüft. Die Fraktionen 4 und 5 werden vereinigt
und auf ein geringes Volumen eingeeengt. Nach Lyophilisie-
rung erhält (250 mg (8,1%) der Titelverbindung I-lH,
15 Schmelzpunkt: >180°C (Zersetzung).

Die Auswertung der Spektren ergibt, daß das Produkt mit
dem gemäß Beispiel 10 erhaltenen Produkt identisch ist.

20 Herstellung des Hydrochlorids.

- Zu einer Suspension der Verbindung I-lH (98 mg, 0,18 mMol)
in CH₃OH (1 ml) gibt man 10% HCl (0,1 ml). Man rührt die
Mischung 5 min. Zu der erhaltenen gelben Lösung gibt man
Aceton (100 ml), wobei sich ein Niederschlag bildet, der
25 abfiltriert wird, mit Aceton (2 x 10 ml) gewaschen und
im Vakuum getrocknet wird. Man erhält das Hydrochlorid
von I-lH als farbloses Pulver. Ausbeute 88 mg (79%).
Schmelzpunkt: >190°C (Zersetzung).

30 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3300, 1770, 1680, 1620.

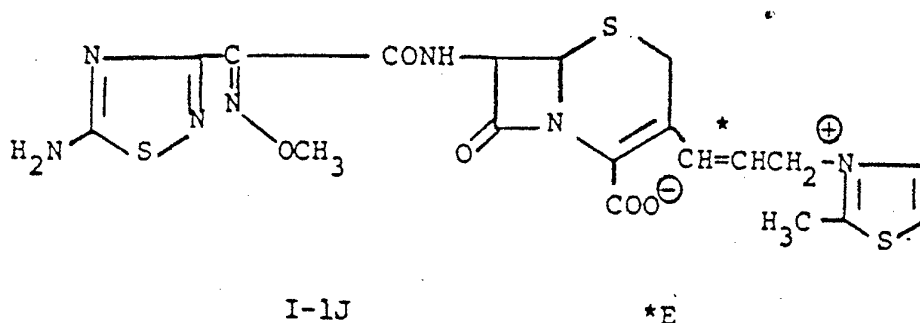
UV: Phosphatpuffer (pH 7) nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$) 227 (385),
max 286 (374).

- 1 NMR: δ^{D_2O} 2,32 (1H, s, Aceton-H); 3,79 (2H, br-s, 2-H);
 ppm 4,17 (3H, s, OCH_3); 5,34 (1H, d, $J=4,5$, 6-H);
 5,49 (2H, d, $J=7$, $CH=CH-CH_2$); 5,93 (1H, d,
 5 $J=4,5$, 7-H); 6,28 (1H, d-t, $J=16$ und 7,
 3- $CH=CH$); 7,15 (1H, d, $J=16$, 3- CH); 8,43 und
 9,1 (jeweils 2H, d, $J=7$, Py-H).

Beispiel 13

10

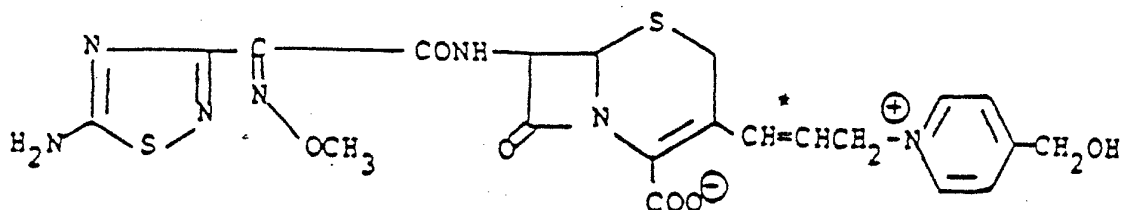
15



- 20 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(2-methylthiazolio)-1-propen-1-yl]-
3-cephem-4-carboxylat (I-1J)

Zu einer Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-
 thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-
 25 propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E, 714 mg,
 1 mMol) und 2-Methylthiazol (hergestellt gemäß dem Ver-
 fahren von R.P. Kurkjy, E.V. Brown, J. Am. Chem. Soc.,
 74, 5778 (1952)) (198 mg, 2 mMole) in trockenem CH_2Cl_2
 (10 ml) gibt man bei $-20^\circ C$ $AgBF_4$ (90%ig, 217 mg, 1 mMol).
 30 Die Mischung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und
 dann filtriert. Der Niederschlag wird mit 10% $CH_3OH-CHCl_3$
 (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden
 mit Kochsalzlösung (2 x 5 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ ge-
 trocknet und zur Trockene eingengt, wobei man einen gel-
 35 ben Rückstand erhält, der mit Isopropylether verrieben

- 1 wird. Abfiltrieren liefert 350 mg des quaternisierten
 Produkts. Eine Mischung aus diesem Feststoff, Natrium-
 bisulfit (35 mg) und Ameisensäure (3,5 ml) wird 30 min
 bei 40°C gerührt. Die Mischung wird zur Entfernung von
 5 Ameisensäure eingeeengt und der Rückstand wird mit H₂O
 (40 ml) verdünnt. Geringe Mengen unlöslicher Bestand-
 teile werden abfiltriert. Das Filtrat wird auf eine
 Umkehrphasensäule (PrepPAK-500/C₁₈, 100 ml) gegeben.
 Die Säule wird nacheinander mit H₂O (200 ml), 5%igem
 10 wäbrigem CH₃OH (400 ml) und 10%igem wäbrigem CH₃OH
 (300 ml) eluiert. Die das gewünschte Produkt enthalten-
 den Fraktionen werden auf der Grundlage einer HPLC-
 Analyse (Lichrosorb RP-18, 4 x 300 mm, 0,01 M Ammonium-
 phosphatpuffer, pH 7,2, enthaltend 20% CH₃OH) vereinigt.
 15 Die vereinigten Lösungen werden auf ein geringes Volumen
 eingeeengt und lyophilisiert, wobei man 40 mg (7,7%) der
 Titelverbindung (I-1J) (E) erhält.
 Schmelzpunkt: >195°C (Zersetzung).
- 20 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1760, 1660, 1600.
- UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}} \text{ nm } (E_{1\text{ cm}}^{1\%})$ 238 (442),
 292 (421).
- 25 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{DMSO-d}_6}$ 3,06 (3H, s, Thiazol-CH₃); 3,74
 (2H, br-s, 2-H); 4,19 (3H, s, OCH₃);
 5,92 (1H, d, J=4,5, 7-H); 6,1 (1H,
 m, 3-CH=CH); 6,8 (1H, d, J=16,
 3-CH trans); 8,04 und 8,23 (jeweils
 30 1H, d, J=4, Thiazol-H).

1 Beispiel 14

I-1L

*E

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(4-hydroxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-
3-cephem-4-carboxylat (I-1L)

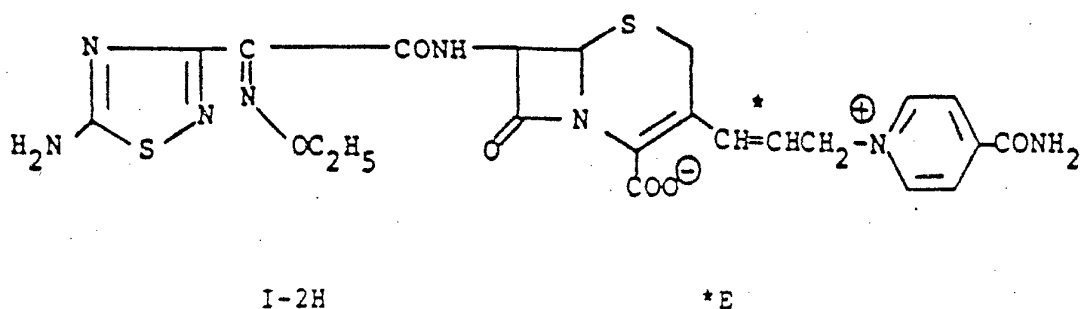
- 15 Eine Mischung von Diphenyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E-Isomeres) 1,07 g, 1,5 mMol), 4-Hydroxymethylpyridin (818 mg, 7,5 mMol) in CH_3CN (4,5 ml) und CH_3OH (3 ml) rührt man 1 h bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand mit Isopropylether verriegeln, abfiltriert und mit einer Mischung aus Isopropylether und Methanol (3:1, 10 ml) gewaschen, wobei man 1,28 g des quaternisierten Cephemesters als
- 20 gelbes Pulver erhält. Eine Lösung des quaternisierten Esters (1,25 g) und Natriumbisulfit (600 mg) in 85%iger HCOOH (10 ml) rührt man 1 h bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre. Nach Zugabe von 85%iger HCOOH (5 ml) wird die Mischung eine weitere Stunde unter den
- 25 gleichen Bedingungen gerührt. Man gibt Toluol zu und verdampft die Reaktionsmischung azeotrop unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben, wobei man 1,17 g des rohen Formats der Titelverbindung erhält. Eine Suspension dieser Verbindung (1,15 g) in
- 30 Wasser (100 ml) wird zur Entfernung von unlöslichen Be-
- 35

1 standteilen filtriert. Diese werden mit Wasser (10 ml x 2)
 gewaschen. Das Filtrat und die Waschwässer werden ver-
 einigt und einer Umkehrphasensäulenchromatographie unter-
 zogen. Die Säule, die mit einem Material gefüllt war,
 5 das aus einer PrepPAK-500/C₁₈-Säulenpatrone, Waters,
 60 ml, entnommen wurde, wird nacheinander mit Wasser,
 5%igem Methanol und 10%igem Methanol entwickelt. Man
 vereinigt die die gewünschte Verbindung enthaltenden
 Fraktionen, engt unter vermindertem Druck ein und er-
 10 zeugt durch Zugabe von Aceton einen Niederschlag. Man
 erhält auf diese Weise 100 mg der Titelverbindung (I-1L)
 als schwach-gelbes Pulver. Zu einer Suspension des Pulvers
 (90 mg) in Methanol (9 ml) gibt man 1 M HCl in CH₃OH
 (0,5 ml), rührt die Mischung bei Raumtemperatur und engt
 15 im Vakuum ein. Zu dem Konzentrat gibt man Isopropanol,
 wobei 77 mg des Hydrochlorids der Titelverbindung als
 schwach-gelbes Pulver ausfallen.
 Schmelzpunkt: >190°C (Zersetzung).

20 IR: $\nu_{\text{KBr max}}^{\text{cm}^{-1}}$ 1775, 1670, 1635, 1530.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$ nm (ϵ), 230 (22600),
 264 (sh, 16300)

25 NMR: $\delta_{\text{D}_2\text{O}}^{\text{ppm}}$ 3,83 (2H, br, 2-CH); 4,17 (3H, s, OCH₃);
 5,06 (2H, s, N ---  $\text{---CH}_2\text{OH}$); 5,36 (1H, d, J=4,5 Hz,
 6-H); 5,41 (2H, d, J=7 Hz, CH=CH-CH₂);
 5,94 (1H, d, J=4,5 Hz, 7-H); 6,36 (1H, d-t,
 J=16 und 7 Hz, CH=CHCH₂); 7,13 (1H, d, J=16 Hz,
 30 CH-CH-CH₂); 8,08 und 8,83 (jeweils 2H, d,
 J=7 Hz, Py-H).

1 Beispiel 15

10

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)

15 Zu einer Lösung von 200 mg 7-Amino-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid (E-Isomeres) in 5 ml 50%igem, wäßrigem Aceton gibt man portionsweise 190 mg 2-Ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-acetylchlorid-

20 hydrochlorid (hergestellt gemäß dem in der japanischen Patentpublikation (Kokai) 57-24389 (2/9/82) beschriebenen Verfahren). Die Mischung wird mit 2 N Na_2CO_3 (ungefähr 1 ml) auf pH 6,5 - 7,0 eingestellt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 10°C gerührt, mit

25 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 ent-

30 haltenden Fraktionen werden vereinigt und unter vermindertem 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).

35

- 1 Zu einer Suspension von 225 mg (0,40 mMol) des obigen
Zwitterions in 10 ml Methanol gibt man 1 ml 1 N HCl in
CH₃OH. Die Mischung wird 30 min bei Raumtemperatur ge-
rührt. Die Lösung wird filtriert und unter vermindertem
5 Druck eingeeengt. Zum Rückstand werden 15 ml Isopropyl-
alkohol gegeben, der erhaltene Niederschlag wird ab-
filtriert und im Vakuum getrocknet, wobei man die Ti-
telverbindung in Form des Hydrochlorids erhält. Aus-
beute 146 mg (57%). Schmelzpunkt: 160°C (Zersetzung).
10 Reinheit: 65% (geschätzt).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3300, 1780, 1680, 1620.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$ nm (ϵ) 227 (22300),
15 288 (22800).

NMR: $\delta_{\text{D}_2\text{O}}^{\text{ppm}}$ 1,44 (3H, t, J=7Hz, OCH₂-CH₃); 3,74 (2H,
br. s, 2-H); 4,45 (2H, q, J=7Hz, OCH₂-CH₃);
5,36 (1H, d, J=4,5Hz, 6-H); 5,46 (2H, d,
20 J=7Hz, 3-CH=CH-CH₂); 5,92 (1H, d, J=4,5Hz,
7-H); 6,20 (1H, m, 3-CH=CH); 7,04 (1H,
d, J=16Hz, 3-CH=CH); 8,43 (2H, d, J=7Hz,
Py-H_A); 9,10 (2H, d, J=7Hz, Py-H_B).

25

Beispiel 16

30 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 zeigt die Herstellung der Verbindung I-1H
gemäß den letzten Stufen des Reaktionsschemas 1a oder 1b,
35 wobei die Zwischenverbindung Benzhydryl-7-[2-(5-amino-

- 1 1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat-format (XXVII-1H) isoliert wird.
- 5 A. Benzhydryl-7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-carbamoyl-1-pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat-format (E-Isomeres) (XXVII-1H)
- 10 Eine Lösung von XII-1H ($Y^{\ominus} = I^{\ominus}$, E-isomer) (34 g, Reinheit 75%) in einer Mischung aus Aceton und Methanol (1/1, 200 ml) wird auf eine Amberlite IRA-410-Säule (Formatform; 340 ml) gegeben. Die Säule wird mit dem gleichen Lösungsmittelsystem eluiert. Die erste Fraktion
- 15 (1 L) wird auf ungefähr 100 ml eingengt und der braune Rückstand wird mit Isopropylether (400 ml) verrieben. Das erhaltene Pulver wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wobei man 29 g (Reinheit 75%, bestimmt mittels HPLC) der Titelverbindung XXVII-1H (E-Isomeres) als braunes
- 20 Pulver erhält; Schmelzpunkt: $>150^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung).
- IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1780, 1680, 1630, 1600.
- UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{ nm}$ ($E_1^{1\%}$) 282 (186).
- 25 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{Aceton-d}_6/\text{CH}_3\text{OH-d}_4 (1/1)}$ 4,0 (3H, s, OCH_3); 5,26 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$, 6-H); 5,43 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, CH_2N^+); 5,99 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$, 7-H); 6,5 (1H, m, 3-CH=CH); 6,92 (1H, s, CHPh_2); 7,1 (1H, d, $J=16\text{Hz}$, 3-CH); 7,35 (10H, m, Ph-H); 8,36 (1H, s, HCOO); 8,46 und 9,12 (je-
- 30 weils 2H, d, $J=8\text{Hz}$, Py-H).
- 35

- 1 B. 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(4-carbamoyl-1-pyridinio)-1-propen-1-
yl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1H) (E-Isomeres)
- 5 Eine Mischung von XXVII-1H (E-Isomeres) aus Stufe A (29 g, Reinheit 75%) und 85%iger Ameisensäure (290 ml) wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Verdampfen der Mischung ergibt ein braunes Öl, das mit Aceton (500 ml) verrieben wird. Das Pulver wird abfiltriert, mit Aceton (2 x 100 ml)
- 10 gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei man 24 g (Reinheit 50%, bestimmt mittels HPLC) der rohen Titelverbindung erhält. Der braune Feststoff wird zweimal mit 2 N HCl (1 l und 0,5 l) behandelt. Die wäßrigen Extrakte werden vereinigt und auf eine Säule gegeben, die
- 15 mit Diaion HP-20 (1,5 l) gefüllt ist. Die Säule wird mit Wasser (8 l) gewaschen und mit 30%igem CH₃OH (5 l) eluiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden auf ungefähr 30 ml eingeeengt. Das Kon-
- 20 zentrat wird mit Aceton (200 ml) behandelt, wobei man einen Niederschlag erhält, der abfiltriert und im Vakuum getrocknet wird. Man erhält 10,1 g (Reinheit 85%) der Titelverbindung (Zwitterionen-Form) als gelbes Pulver. Zu einer Suspension dieses Produkts in CH₃OH (100 ml) gibt man N HCl in CH₃OH (55 ml) bei Raumtemperatur und
- 25 rührt die Mischung 30 min. Zur Entfernung unlöslicher Bestandteile wird die erhaltene klare Lösung filtriert, auf ungefähr 50 ml eingeeengt und mit Isopropanol (200 ml) zur Bildung eines Niederschlags versetzt. Das erhaltene Pulver wird isoliert, mit Isopropanol (50 ml) gewaschen
- 30 und im Vakuum getrocknet, wobei man 10,5 g (Reinheit 85%) der Titelverbindung I-1H (E-Isomeres) (HCl-Salz) erhält. Schmelzpunkt: >180°C (Zersetzung). Schwach-gelbes Pulver.

1 B e i s p i e l 17

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

Dieses Beispiel erläutert die Herstellung der Verbin-
dung I-1H gemäß den letzten Stufen der Reaktions-
schemata 1a oder 1b, wobei die Zwischenverbindung
10 XXVII-1H (als Format) nicht isoliert wird.

Eine Lösung von IX-1 (E-Isomeres) (27,6 g, 38,5 mMol) und
Isonikotinamid (22,8 g, 187 mMol) in einer Mischung aus
CH₃CN (120 ml) und CH₃OH (100 ml) wird unter einer
15 Stickstoffatmosphäre 1 h bei Raumtemperatur gerührt.
Nach dem Verdampfen der organischen Lösungsmittel wird
der ölige Rückstand mit Isopropylether verrieben, wobei
man 50,5 g einer Mischung aus quaternisiertem Salz und
Isonikotinamid erhält. Eine Lösung dieser Mischung
20 (50,3 g) und Natriumbisulfit (16 g) in 85%iger HCOOH
(160 ml) wird 40 min bei Raumtemperatur und anschließend
unter N₂ 1 h bei 40°C gerührt. Die Mischung wird im
Vakuum verdampft. Der ölige Rückstand wird mit Toluol
(50 ml) vermischt, azeotrop verdampft und mit Aceton
25 (400 ml) verrieben, wobei man 27,8 g der rohen Titelver-
bindung erhält. Dieses Material wird zweimal mit 2 N HCl
(1 l und 0,5 l) behandelt. Die sauren Extrakte werden
vereinigt und auf eine Säule mit HP-20-Harz (1,5 l) ge-
geben. Die Säule wird mit Wasser (9 l) und 30%igem
30 Methanol (10 l) eluiert. Die die gewünschte Verbindung
enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und konzentriert,
wobei man ein gelbes Öl erhält, das mit Aceton (300 ml)
verriegelt wird. Man erhält 9,35 g der Titelverbindung als
Zwitterion.

- 1 Zu einer Suspension dieses Produktes (9,3 g) in CH₃OH
(180 ml) gibt man 1 N HCl in CH₃OH (55 ml), wobei man eine
klare Lösung erhält. Die Lösung wird auf ungefähr 100 ml
eingeengt und mit Isopropanol verdünnt, wobei 9,50 g
5 (Reinheit 75%) der Titelverbindung I-1H (E-Isomeres) als
Hydrochlorid ausfallen. Schwach-gelbes, amorphes Pulver.
Schmelzpunkt: >195°C (Zersetzung).

10 B e i s p i e l 18

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)

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

- 20 Zu einer eisgekühlten Suspension von 7-Amino-cephem-hydro-
chlorid 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
25 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
30 gehalten. Die Reaktion wird auch mittels TLC verfolgt.
Nachdem die Verbindung XXII-H vollständig verbraucht ist,
wird die Mischung durch Zugabe von 2 N Chlorwasserstoff-
säure auf pH 3 angesäuert. Die Mischung wird filtriert,
und das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeengt.
35 Der Rückstand wird mit Aceton (400 ml) verdünnt, wobei

- 1 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
- 5 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-Fractionen aufgefangen. Die gewünsch-
- 10 ten Fractionen werden vereinigt, mit 2 N Chlorwasserstoffsäure (10 ml) angesäuert und eingeeengt. Man verreibt den öligen 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
- 15 Pulver. Schmelzpunkt: $>190^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung). Geschätzte Reinheit: 75%.

20 Beispiel 19

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

- 25 Die Verbindung I-1H in Form des Hydrochlorids, erhalten gemäß Beispiel 16, ist ein schwach-gelbes, amorphes Pulver mit einer Reinheit von 85%.

Verfahren 1

- 30 6 g des 85%igen Hydrochlorids löst man in 20 ml H_2O und filtriert die Lösung durch eine Celitschicht. Das bernsteinfarbene Filtrat (pH 2) gibt man über eine Umkehrphasensäule (gefüllt mit PrepPAK-500/ C_{18} -Patrone, Waters; 120 ml), die mit Wasser eluiert wird. Das Eluat sammelt
- 35 man in 120 ml-Fractionen, wobei man mittels HPLC* den

- 1 Fortgang verfolgt. Die Fraktionen 3 bis 5 werden vereinigt und auf etwa 10 ml eingeeengt. Man fällt mit Aceton (100 ml), wobei man 3,3 g I-lH in Form des Zwitterions (schwach-gelbes, amorphes Pulver; geschätzte Reinheit 95%) erhält.

5

Zu einer Suspension des 95%igen Pulvers (3,2 g) in CH_3OH (32 ml) gibt man N HCl in CH_3OH (18 ml) und rührt die Mischung bei Raumtemperatur, bis eine klare Lösung erhalten wird. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat wird

- 10 auf ungefähr 10 ml eingeeengt. 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
15 Reinheit 95%).

- Eine Lösung des 95%igen Hydrochlorids (1 g) in Wasser (4 ml) wird mit NaHCO_3 (200 mg) auf pH 6,5 eingestellt und 30 min gerührt. Die während des Rührens abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen
20 (2 x 5 ml) und im Vakuum getrocknet, wobei man 710 mg I-lH (in Form des Zwitterions) in Form von schwach-gelben Prismen erhält. Schmelzpunkt: $>185^\circ\text{C}$ (Zersetzung). Gemäß der Mikroanalyse handelt es sich um das Trihydrat.

25

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 1780, 1695, 1660, 1630, 1610.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$ nm (ϵ) 227 (22000),
290 (23000).

30

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}}$ 3,45 (2H, br, s, 2-H); 3,9 (3H, s, OCH_3); 4,99 (1H, d, $J=4,5$ Hz, 6-H); 5,16 (2H, d, $J=7$ Hz, CH_2N^+); 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).

35

1 Analyse für $C_{21}H_{20}N_8O_6S_2 \cdot 3H_2O$:

	C	H	N	S
ber.:	42,14	4,38	18,72	10,71
gef.:	42,41	4,35	18,86	11,00

*Säule, Lichrosorb RP-18, 4x300 mm: Mobile Phase, 0,01 M Phosphatpuffer (pH 7,2)/CH₃OH = 85/15: Detection, UV (254 nm).

10

Verfahren 2

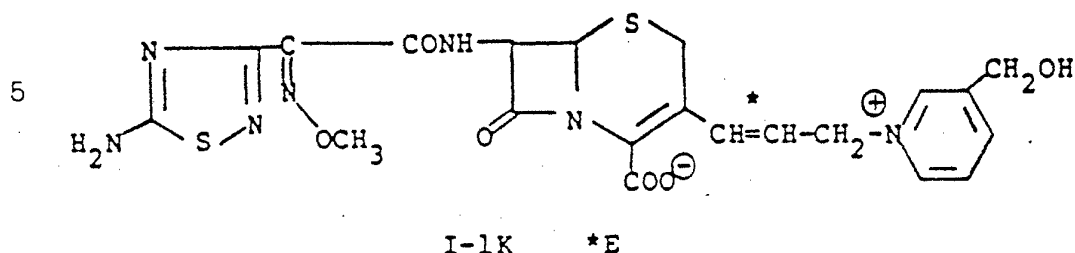
Wenn kristallines I-lH, erhalten gemäß Verfahren 1, vorliegt, ist es möglich, die kristalline Zwitterionen-Form von I-lH direkt aus dem rohen I-lH-Hydrochlorid durch Animpfen mit einigen Kristallen des reinen I-lH zu erhalten.

Eine Lösung des 85%igen Hydrochlorids (250 mg) in Wasser (1 ml) wird mit Kohle behandelt. Die Lösung wird mit NaHCO₃ (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 vermindertem Druck getrocknet, wobei man 170 mg (Rückgewinnung 80%) I-lH 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).

30

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

35

1 Beispiel 20

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(3-hydroxymethylpyridinio)-1-propenyl]-
3-cephem-4-carboxylat (I-1K) (E-Isomeres)

15 A. Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-
2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-hydroxymethyl-
pyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylatjodid
(E-Isomeres) (XII-1K)

20 Zu einer Lösung von IX-1 (E-Isomeres, 1,79 g, 2,5 mMol) in
 2,5 ml CH₃OH und 7,5 ml CH₃CN gibt man 3-Hydroxymethyl-
 pyridin (545 mg, 5 mMol) und rührt die Mischung 3 h bei
 Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung gießt man unter
 heftigem Rühren in Ethylacetat (100 ml). Der erhaltene
 25 Niederschlag wird abfiltriert, mit einem geringen Volu-
 men Ethylacetat gewaschen und getrocknet, wobei man
 2,06 g (100%) der Titelverbindung XII-1K als braun-gelbes
 Pulver erhält. Schmelzpunkt: 170 - 180°C (Zersetzung).

30 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1780, 1725, 1675, 1615, 1530, 1385,
 1225, 1040, 750, 700.

UV: λ_{max} (C₂H₅OH) in nm (E₁^{1%} cm) 290 (196).

35

- 1 NMR: δ (DMSO+D₂O) in ppm 3,7 (2H, br.s, 2-H); 3,91 (3H,
s, OCH₃); 4,70 (2H, s,
Py-CH₂-OH); 5,28 (2H, m,
CH₂-N⁺); 5,23 (1H, d, J=5Hz,
5 6-H); 5,90 (1H, d, J=5Hz, 7-H);
6,34 (1H, m, 3-CH=CH); 6,86
(1H, d, J=16Hz, 3-CH);, 6,89
(1H, s, CHPh₂); 7,35 (10H, m,
10 Ph-H); 7,9-8,9 (4H, m, Py-H).

B. 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(3-hydroxymethylpyridinio)-1-
propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1K) (E-Isomeres)

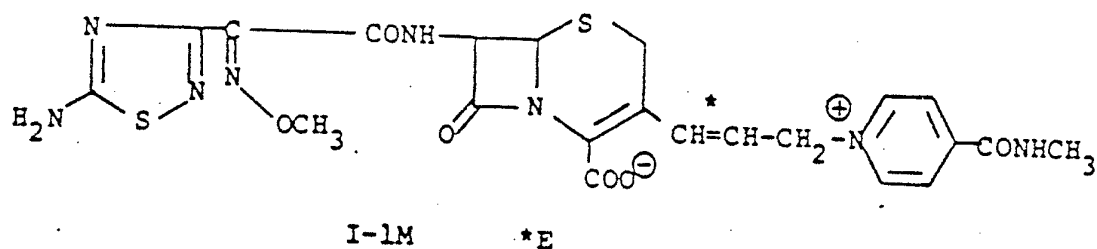
- 15 Eine Mischung von XII-1K (E-Isomeres, 2,0 g, 2,4 mMole)
und Natriumbisulfit (1 g) in 85%iger HCOOH (10 ml)
rührt man 2 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung
wird unter vermindertem Druck auf ca. 5 ml eingengt.
Der ölige Rückstand wird unter heftigem Rühren in Aceton
20 (100 ml) gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert,
mit einer geringen Menge Aceton gewaschen und getrocknet,
wobei man 1,1 g eines gelb-braunen Pulvers erhält. Dieses
wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (unter Ver-
wendung einer Füllung von PrepPAK-500/C₁₈-Patronen
25 (Waters)). Man erhält 283 mg (22%) I-1K als amorphes
Pulver. Kristallisierung des Pulvers aus 4N H₂SO₄ und
Aceton liefert 144 mg der Titelverbindung I-1K in Form
farbloser Nadeln. Schmelzpunkt: 185 - 188°C (Zersetzung).

- 30 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1775, 1680sh, 1660, 1630, 1225, 1045,
850.

- UV: λ_{max} (Phosphatpuffer, pH 7)
nm (E₁^{1%} cm) 236,5 (283),
275 sh (280),
35 292,5 (330).

- 1 NMR: δ (D_2O) in ppm 3,75 (2H, s, 2-H); 4,18 (3H, s, OCH_3); 4,97 (2H, s, $Py-CH_2OH$); 5,35 (1H, d, $J=4Hz$, 6-H); 5,43 (2H, d, $J=6,5Hz$, CH_2-N^+); 5,92 (1H, d, $J=Hz$, 7-H); 6,18 (1H, d-t, $J=16Hz$, $J=6,5Hz$, 3- $CH=CH-$); 6,97 (1H, d, $J=16Hz$, 3-CH); 8,13 (1H, d-d, $J=8Hz$, $J=6Hz$, $Py-H$); 8,60 (1H, d, $J=8Hz$, $Py-H$); 8,84 (1H, d, $J=6Hz$, $Py-H$); 8,90 (1H, s, $Py-H$).

Beispiel 21



- 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(4-N-methylcarbamoylpyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1M) (E-Isomeres)

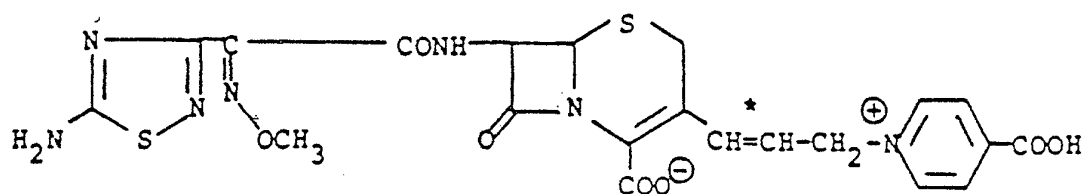
- Eine Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propenyl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E-Isomeres, 450 mg, 0,62 mMol) und 4-N-Methylcarbamoylpyridin (hergestellt gemäß dem Verfahren von M. Samejima, Yakugaku Zasshi, 80, 1706 (1960)) (215 mg, 1,58 mMole) in Acetonitril (2 ml) wird unter Stickstoffatmosphäre 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Man verdampft die Mischung bei vermindertem Druck und verreibt den Rückstand mit Ether, wobei man

- 1 530 mg des quaternären Salzes erhält. Eine Mischung aus diesem Feststoff und Natriumbisulfit (150 mg) in 85%iger Ameisensäure (2 ml) wird 4 h gerührt und anschließend 30 min auf 40°C erhitzt. Die Mischung wird bei vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben und das Rohprodukt wird abfiltriert. Das Rohprodukt wird an einer HP-20-Säule (1,5 x 18 cm) chromatographiert. Die Säule wird mit Wasser und 30%igem wäbrigem Methanol eluiert. Das methanolische Eluat wird unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand wird gefriergetrocknet, wobei man 140 mg eines amorphen Pulvers erhält, das mittels HPLC weitergereinigt wird (Säule: Lichrosorb RP-18; Lösungsmittel: 15%iges CH₃OH). Das HPLC-Eluat wird gefriergetrocknet, wobei man 60 mg (18%) der Titelverbindung I-1M erhält. Schmelzpunkt: 180 - 183°C (Zersetzung). Geschätzte Reinheit: 80%.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1760, 1660, 1600.

20 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$ nm (ϵ) 230 (22100),
286 (22100).

25 NMR: δ (D₂O) in ppm 3,08 (3H, s, CONHCH₃); 3,72
(2H, s, 2-H); 4,16 (3H, s, OCH₃);
5,35 (1H, d, J=4,5Hz, 6-H);
5,95 (1H, d, J=4,5Hz, 7-H);
7,00 (1H, d, J=16Hz, 3-CH);
8,35 (2H, d, J=6Hz, Pyridin-H);
30 9,05 (2H, d, J=16Hz, Pyridin-H).

1 Beispiel 22

I-1N *E/Z = 7/1

10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(4-carboxypyridinio)-1-propenyl]-3-
cephem-4-carboxylat (I-1N)

- 15 Zu einer Suspension von Isonikotinsäure (340 mg, 2,8 mMole)
in trockenem DMF (3,5 ml) gibt man unter Rühren und unter
Stickstoffatmosphäre N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid
(0,7 ml, 2,8 mMole). Zu der erhaltenen klaren Lösung
gibt man auf einmal Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-
20 thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-
propenyl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E-isomer, 720 mg,
1 mMol). Die rote Lösung wird 1,5 h bei Raumtemperatur
gerührt. Die Reaktionsmischung tropft man unter Rühren
zu einer gesättigten Natriumchloridlösung (50 ml), die
25 Natriumthiosulfat (150 mg) enthält. Der gelbe Nieder-
schlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und ge-
trocknet, wobei man 722 mg eines schwach-gelben Pulvers
erhält. Das Pulver (700 mg) und Natriumbisulfit (70 mg)
werden in 85%iger Ameisensäure (5 ml) gelöst. Die Lösung
30 läßt man 1,5 h bei Raumtemperatur stehen. Die Mischung
wird in Toluol (50 ml) suspendiert und konzentriert. Der
Rückstand wird mit Aceton (70 ml) verrieben und der Nie-
derschlag wird abfiltriert, wobei man 421 mg eines gelben
Pulvers erhält. Dieses rohe Pulver (400 mg) suspendiert
35 man in Wasser (2 ml) und zu dieser Suspension gibt man

- 1 Natriumbicarbonat. Die erhaltene dunkle Lösung wird an einer mit PrepPAK/C₁₈-Patrone (Water's System 500) gefüllten Säule (50 ml) adsorbiert. Die Säule eluiert man mit Wasser (200 ml). Das Eluat wird in 10 Fraktionen
- 5 (jeweils 20 ml) aufgefangen und die gewünschten Fraktionen (Fraktionen 4-7) werden vereinigt, mit 2N Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 angesäuert und eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton (30 ml) verrieben. Abfiltrieren des Niederschlags liefert 201 mg (37%) der Titelver-
- 10 bindung I-lN als gelbes Pulver. E/Z = 7/1; Reinheit 80%. Schmelzpunkt: >189°C (Zersetzung).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1770, 1665, 1600.

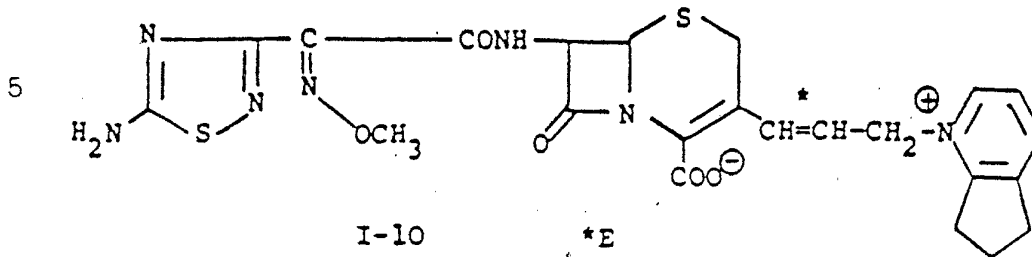
- 15 UV: λ_{max} (Phosphatpuffer, pH 7) in nm (ϵ) 227 (22500),
290 (22100).

20 NMR: δ (D₂O+NaHCO₃) in ppm 3,7 (2H, br.s); 4,15 (3H, s); 5,32 (1H, d, J=4Hz);
5,39 (2H, d, J=6Hz); 6,14 (1H, d-t, J=15,5 und 6Hz);
7,03 (1H, d, J=15,5Hz);
8,31 (2H, d, J=7Hz);
25 8,94 (2H, d, J=7Hz).

30

35

1 Beispiel 23



10

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(2,3-cyclopentenopyridinio)-1-propenyl]-
3-cephem-4-carboxylat (I-10) (E-Isomeres)

15 Eine Mischung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-
 thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-
 propenyl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (E-Isomeres, 450 mg,
 0,62 mMol) und 2,3-Cyclopentenopyridin (217 mg, 1,83 mMol)
 in Acetonitril (2 ml) rührt man unter Stickstoffatmosphäre
 20 4 h bei Raumtemperatur. Nach dem Verdampfen unter ver-
 mindertem Druck verreibt man die Mischung mit Ether,
 wobei man 560 mg des quaternären Salzes erhält. Eine Mi-
 schung dieses Feststoffes mit 85%iger Ameisensäure (2 ml)
 wird unter Stickstoff 3 h bei Raumtemperatur gerührt und
 25 anschließend 30 min auf 40°C erhitzt. Die Mischung ver-
 dampft man bei vermindertem Druck. Verreiben des Rück-
 standes liefert 391 mg Rohprodukt, das durch Chromato-
 graphie an einer HP-20-Säule (1,5 x 18 cm) gereinigt
 wird. Die Säule wird mit Wasser und 30%igem wäbrigem
 30 Methanol eluiert. Verdampfen des methanolischen Eluats
 bei vermindertem Druck und anschließendes Gefriertrocknen
 liefert 160 mg eines amorphen Pulvers, das weiter mittels
 HPLC gereinigt wird (Säule: Lichrosorb; Lösungsmittel:
 10%iges CH₃OH). Das HPLC-Eluat wird gefriergetrocknet,
 35 wobei man 50 mg (15%) der Titelverbindung I-10 erhält.

1 Schmelzpunkt: $>190^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung). Geschätzte Rein-
heit: 75%.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 1765, 1670, 1600.

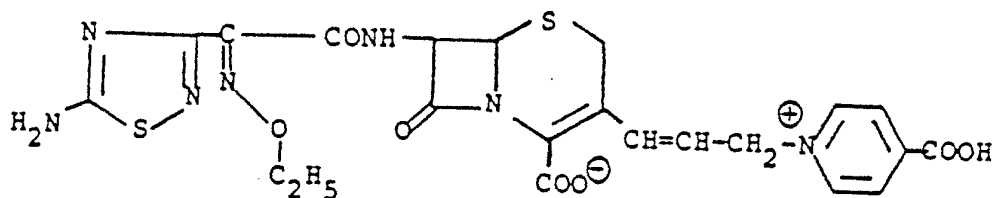
5

UV: λ_{max} (Phosphatpuffer, pH 7) in nm (ϵ) 235 (20000),
283 (25000).

10 NMR: δ ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$) in ppm 2,2 - 2,6 (2H, m, $-\text{CH}_2-$);
3,1 - 3,6 (4H, m, $-\text{CH}_2-$);
3,72 (2H, s, 2 $^{\text{H}}$); 4,17 (3H,
3H, OCH_3); 5,33 (1H, d,
J=4,5Hz, 6-H); 5,90 (1H, d,
J=4,5Hz, 7-H); 6,75 (1H, d,
15 J=16Hz, 3-CH); 7,65 - 8,2
(3H, m, Pyridin-H).

Beispiel 24

20



25

I-2N

30 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-ethoxyimino-
acetamido]-3-[3-(4-carboxypyridinio)-1-propenyl]-3-
cephem-4-carboxylat (I-2N, E-Isomeres)

und

35

- 1 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-ethoxyimino-
acetamido]-3-[3-(4-carboxypyridinio)-1-propenyl]-3-
cephem-4-carboxylat (I-2N, Z-Isomeres)
- 5 Zu einer gekühlten Mischung von BSA (1,0 ml, 4,12 mMole)
 und Isonikotinsäure (506 mg, 4,12 mMole) gibt man IX-2
 (hergestellt gemäß Herstellungsbeispiel 21) (1,0 g,
 1,37 mMol) und rührt die Mischung unter Stickstoff 2 h
 bei Raumtemperatur. Man gießt die Mischung in 10%iges
 10 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 ml), wobei 1,3 g des quaternären Salzes aus-
 fallen, das abfiltriert, mit Wasser gewaschen und ge-
 trocknet wird. Eine Mischung dieses Feststoffes und
 Natriumbisulfit (0,3 g) in Ameisensäure (98%, 5 ml)
 wird 1 h auf 40°C erhitzt und unter vermindertem Druck
 15 verdampft. Den Rückstand verreibt man mit Aceton. Ab-
 filtrieren liefert 900 mg des Rohprodukts (E-Propenyl-
 isomeres:Z-Propenylisomeres = 2:1). Die Auftrennung
 des Isomeren erfolgt mittels HPLC (Säule: Lichrosorb;
 Lösungsmittel: 15%ige CH_3OH). Die schneller laufenden
 20 Fraktionen werden gesammelt, unter vermindertem Druck
 verdampft und gefriergetrocknet, wobei man das
 E-Propenylisomere von I-2N erhält (44 mg; Ausbeute 6%).
 Auf ähnliche Weise liefern die langsamer laufenden
 Fraktionen das Z-Propenylisomere von I-2N (32 mg; Aus-
 25 beute 4%).

I-2N, E-isomer:

Schmelzpunkt: >200°C (Zersetzung).

30 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 1765, 1660, 1620, 1380.

UV: λ_{max} (Wasser) in nm (ϵ) 228 (22200, 291 (23600).

- 1 NMR: δ (D_2O) in ppm 1,45 (3H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_2CH_3); 3,72 (2H, s, 2-H); 4,45 (2H, q, CH_2CH_3); 5,40 (1H, d, $J=4\text{Hz}$, 6-H); 5,90 (1H, d, $J=4\text{Hz}$, 7-H); 7,05 (1H, d, $J=15\text{Hz}$, 3-CH); 8,30 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, Py-H); 8,95 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, Py-H).
- 5

I-2N, Z-isomer:

- 10 Schmelzpunkt: $>200^\circ\text{C}$ (Zersetzung).

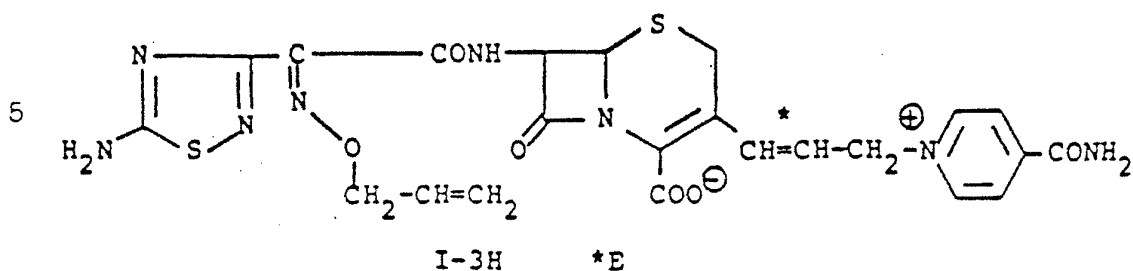
IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 1760, 1660(sh), 1620, 1370.

- 15 UV: λ_{max} (Phosphatpuffer, pH 7) in nm (ϵ) 225 (22400), 275 (sh, 16000).

- 20 NMR: δ (D_2O) in ppm 1,45 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2CH_3); 3,50 (1H, d, $J=17\text{Hz}$, 2-H); 3,75 (1H, d, $J=17\text{Hz}$, 2-H); 5,38 (1H, d, $J=4\text{Hz}$, 6-H); 5,95 (1H, d, $J=4\text{Hz}$, 7-H); 6,62 (1H, d, $J=11\text{Hz}$, 3-CH); 8,35 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, Py-H); 8,92 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, Py-H).
- 25

30

35

1 Beispiel 25

10

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

- 15 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 Herstell-
- 20 lungsbeispiel 25) und stellt den pH der Mischung mit 2N Na₂CO₃ auf 6,5 - 7,0 ein. Die Mischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 1N HCl auf pH 2 angesäuert und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird dann einer Säule mit HP-20-Harz chromatographiert,
- 25 die mit 300 ml Wasser und 30%igem CH₃OH-H₂O eluiert wird. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand (73 mg) wird mittels einer Umkehrphasensäule deren Träger einer PrepPAK-500/C₁₈-Patrone (Waters, 30 ml)
- 30 entnommen wurde, gereinigt. Die Säule wird nacheinander mit Wasser, 5%igem CH₃OH, 10%igem CH₃OH und 20%igem CH₃OH gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert, wobei man 26 mg (62%) der Titelverbindung I-3H erhält. Schmelzpunkt: 160°C (Zer-
- 35 setzung).

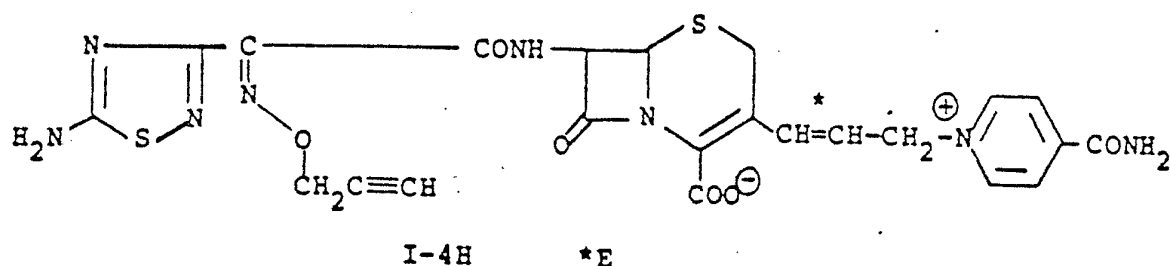
1 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 3400, 1765, 1680, 1605, 1400.

UV: λ_{max} (Phosphatpuffer, pH 7) in nm (ϵ) 226 (24600),
288 (22800).

5

BNR: δ (D_2O) in ppm 3,75 (2H, s, 2-H); 5,41 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, 6-H); 5,50 (4H, m, CH_2N^+ und $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,98 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, 7-H);
10 6,20 (1H, m, 3-CH=CH); 7,09 (1H, d, $J=17\text{Hz}$, 3-CH); 8,50 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, Py-H); 9,16 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, Py-H).

15 Beispiel 26



25 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxymino-
acetamido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propenyl]-3-
30 cephem-4-carboxylat (I-4H) (E-Isomeres)

Zu einer Lösung von 86 mg (0,19 mMol) 7-Amino-3-[3-(4-
30 carbamoylpyridinio)-1-(E)-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat-
hydrochlorid (XXII-H) in 2 ml 50%igem wäßrigem Aceton gibt
man 63 mg 2-Propargyloxymino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-
3-yl)-acetylchlorid-hydrochlorid (gemäß Herstellungsbei-
spiel 26). Die Suspension wird mittels 2N Na_2CO_3 bei
35 pH 6,5 - 7,0 gehalten und anschließend 1 h bei Raum-

1 temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 1N
HCl auf pH 2 angesäuert und im Vakuum eingengt. Der
Rückstand wird mit 30 ml Wasser verdünnt, mit NaHCO_3
neutralisiert und filtriert. Das Filtrat wird auf eine
5 Säule gegeben, die mit einem einer PrepPAK-500/ C_{18} -
Patrone (Waters) entnommenen Umkehrphasenträger (30 ml)
gefüllt war. Die Säule wird nacheinander mit Wasser,
5%igem CH_3OH , 10%igem CH_3OH und 20%igem CH_3OH eluiert.
Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt
10 und lyophilisiert, wobei man 13 mg (12%) der Titelver-
bindung I-4H erhält. Die geschätzte Reinheit ist 70%.
Schmelzpunkt: 160°C .

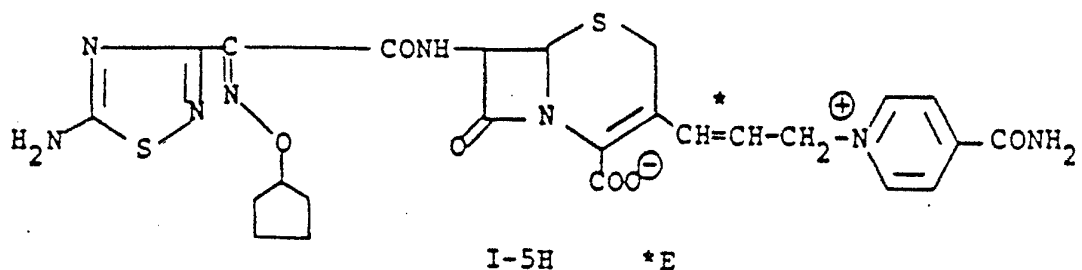
15 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 3400, 2120, 1765, 1680, 1610.

UV: λ_{max} (Phosphatpuffer, pH 7) in nm (ϵ) 229 (24000),
288 (21200).

20 NMR: δ (D_2O) in ppm 3,78 (2H, s, 2-H); 5,15 (2H, d,
 $J=1\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$); 5,40 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$, 6-H); 5,50 (2H, m, $\text{CH}-\text{N}^+$);
5,98 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, 7-H); 6,20
(1H, m, 3- $\text{CH}=\text{CH}$); 7,05 (1H, d,
 $J=17\text{Hz}$, 3- CH); 8,50 (2H, d, $J=7\text{Hz}$,
25 Py-H); 9,16 (2H, d, $J=7\text{H}$, Py-H).

30

35

1 Beispiel 27

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)

15 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 Her-

20 stellungsbeispiel 27). Die Mischung wird mit 2N Na₂CO₃ (0,9 ml) auf pH 6,5 - 7,0 eingestellt und 1 h bei 10°C gerührt. Die Reaktionsmischung säuert man dann mit 1N HCl auf pH 2 an und verdampft sie unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird an einer Säule mit HP-20-Harz

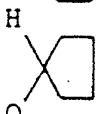
25 (20 ml) chromatographiert und nacheinander mit 300 ml Wasser und 30%igem CH₃OH-H₂O eluiert. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum eingeeengt. Den Rückstand behandelt man mit 60 ml Aceton, wobei man 111 mg (83%) der Titelverbindung I-5H erhält.

30 Schmelzpunkt: 160°C (Zersetzung). Geschätzte Reinheit: 70%.

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

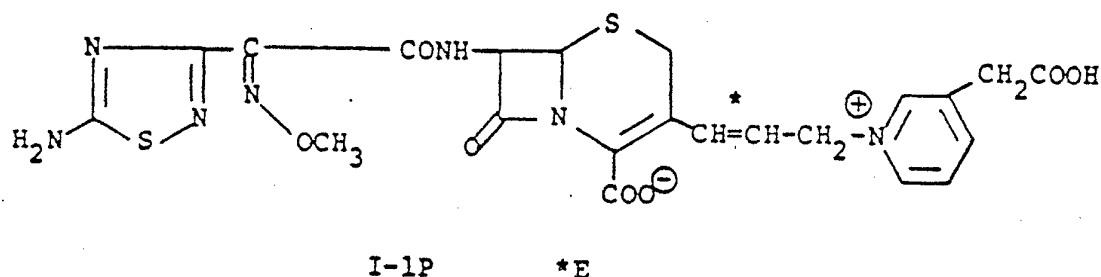
35 UV: λ_{max} (Phosphatpuffer, pH 7) in nm (ε) 224 (23300),
 286 (24600).

1 NMR: δ (DMSO- d_6) in ppm 1,70 (8H, br.s, H-);

4,68 (1H, br.s. );

5 5,05 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, 6-H);
 5,30 (2H, m, CH_2N^+); 5,67 (1H,
 d-d, $J=5\text{Hz}$ und 7Hz , 7-H);
 6,20 (1H, m, 3-CH=CH); 7,08 (1H,
 d, $J=17\text{Hz}$, 3-CH); 8,34 (2H, d,
 10 $J=7\text{Hz}$, Py-H); 9,11 (2H, d,
 $J=7\text{Hz}$, Py-H); 9,38 (1H, d, $J=7\text{Hz}$,
 7-NH).

15 Beispiel 28



25 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacet-
amido]-3-[3-(3-carboxymethylpyridinio)-1-propenyl]-3-
cephem-4-carboxylat (I-1P) (E-Isomeres)

30 A. Diphenylmethyl-7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-
2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-carboxymethyl-
pyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat
(XII-1P, Jodid, E-Isomeres)

Zu einer Suspension von 3-Carboxymethylpyridin-hydro-
 chlorid (0,9 g, 5 mMole) in 10 ml CH_2Cl_2 gibt man N,O-
 35 Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (4,97 ml, 18 mMole). Man

- 1 rührt die Mischung bei Raumtemperatur, bis man eine klare Lösung erhält. Zu dieser Lösung gibt man IX-1 (1,79 g, 2,5 mMole) und läßt die Mischung bei Raumtemperatur stehen. Nach 3 h gibt man 3 ml CH₃OH zu der gekühlten Mischung und verdampft die Lösung im Vakuum, wobei man ein Öl erhält, das mit Ethylacetat verrieben wird. Dies ergibt 2,28 g der Titelverbindung XII-1P als gelbbraunes Pulver. Schmelzpunkt: 161°C (Zersetzung).
- 10 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1780, 1720, 1675, 1630, 1530, 1385, 1225, 1045, 755, 700.
- UV: λ_{max} (C₂H₅OH) in nm ($E_1^{1\%}$ cm) 295 (188).
- 15 NMR: δ (DMSO-D₂O) in ppm 3,70 (2H, br.s, 2-H); 3,90 (5H, s, OCH₃ und Py-CH₂CO); 5,25 (3H, m, -CH₂N⁺ und 6-H); 5,92 (1H, d, J=4,5Hz, 7-H); 6,35 (1H, m, 3-CH=CH-); 6,90 (1H, d, J=16Hz, 3-CH); 6,92 (1H, s, CHPh₂); 7,35 (10H, m, Ph-H); 8,8 - 9,0 (4H, m, Py-H).
- 20
- 25 B. 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(3-carboxymethylpyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1P) (E-Isomeres)
- Eine Mischung von XII-1P (Jodid) (2,28 g) und Natriumbisulfid (1,1 g) in 85%iger HCOOH (10 ml) rührt man 2 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung engt man unter vermindertem Druck auf ca. 5 ml ein. Der ölige Rückstand wird mit Aceton (100 ml) verrieben, wobei man 1,22 g des Rohprodukts erhält, das mittels Säulenchromatographie (HP-20, 420 ml) gereinigt wird. Man erhält 533 mg der
- 30
- 35

1 Titilverbindung I-1P (38% aus IX-1) als schwach-gelbes,
amorphes Pulver. Schmelzpunkt: 165°C (Zersetzung).

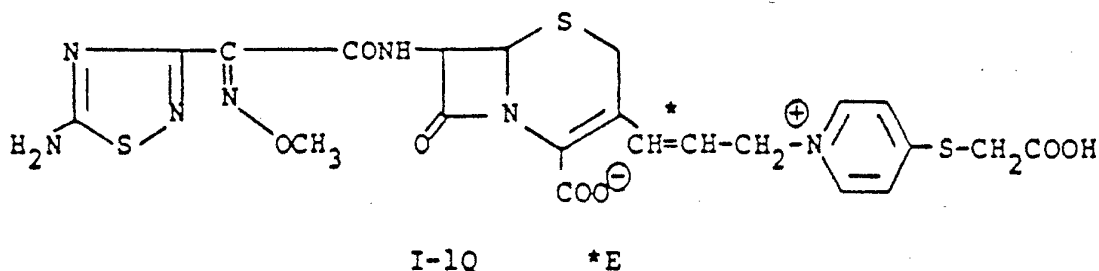
5 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBR}}$ cm^{-1} 1770, 1670, 1600, 1530, 1385, 1140,
1040.

10 UV: $\chi_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 6,2)}}$ nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$) 234 (374),
277sh (390),
290 (402).

15 NMR: δ ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$) in ppm 3,78 (2H, s, 2-H); 3,92
(2H, s, Py-CH₂CO); 4,22
(3H, s, OCH₃); 5,40 (1H,
d, J=4Hz, 6-H); 5,44 (2H,
15 d, J=6,5Hz, -CH₂-N⁺);
5,97 (1H, d, J=4Hz, 7-H);
6,20 (1H, d-t, J=16 und
6,5Hz, 3-CH=CH);
7,08 (1H, d, J=16Hz, 3-CH);
20 8,11 (1H, d-d, J=8 und 7Hz,
Py-H₅); 8,53 (1H, d, J=8Hz,
Py-H₄); 8,82 (1H, d,
J=7Hz, Py-H₆); 8,86 (1H,
25 s, Py-H₂).

30

35

1 Beispiel 29

10 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(4-carboxymethylthiopyridinio)-1-
propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1Q) (E-Isomeres)

15 A. Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-
2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-carboxymethylthio-
pyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat
(XII-1Q, Jodid, E-Isomeres)

Zu einer Suspension von 4-Carboxymethylthiopyridin
 20 (0,88 g, 5 mMol) in 10 ml CH_2Cl_2 gibt man N,O-Bis-(tri-
 methylsilyl)-acetamid (5 ml, 18 mMole) und rührt die
 Mischung bei Raumtemperatur, bis man eine klare Lösung
 erhält. Zu der Lösung gibt man IX-1 (E-Isomeres 1,79 g,
 2,5 mMole) und läßt die Mischung bei Raumtemperatur
 25 stehen. Nach 3 h gibt man 3 ml CH_3OH zu der kalten Mi-
 schung und verdampft die Lösung im Vakuum, wobei man
 einen öligen Rückstand erhält, der mit Ethylacetat ver-
 rieben wird. Dies liefert 2,43 g der Titelverbindung
 XII-1Q (Jodid) als gelbbraunes Pulver.
 30 Schmelzpunkt: 155°C (Zersetzung).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 1780, 1720, 1670, 1625, 1525, 1385,
 1225, 1115, 1040, 755, 700.

35 UV: $\lambda_{\text{max}} (\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$ in nm ($E_1^{1\% \text{ cm}}$) 312 (299).

1 NMR: δ (DMSO- d_6 +D $_2$ O) in ppm 3,70 (2H, br.s, 2-H); 3,93
 (3H, s, OCH $_3$); 5,07 (2H, m,
 CH $_2$ -N $^+$); 5,23 (1H, d, J=5Hz,
 6-H); 5,90 (1H, d, J=5Hz,
 5 7-H); 6,29 (1H, m, 3-CH=CH);
 6,87 (1H, d, J=16Hz, 3-CH);
 6,91 (1H, s, CHPh $_2$); 7,35
 (10H, m, Ph-H); 7,88 und
 8,58 (jeweils 2H, d, J=6Hz,
 10 Py-H).

B. 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
 acetamido]-3-[3-(4-carboxymethylthiopyridinio)-1-
 propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (I-1Q) (E-Isomeres)

15 Eine Mischung von XII-1Q (Jodid, 2,43 g) und Natriumbi-
 sulfid (1,1 g) in 85%iger HCOOH (10 ml) rührt man 2 h
 bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung engt man unter
 vermindertem Druck auf ca. 5 ml ein. Der ölige Rückstand
 20 wird mit Aceton (100 ml) verrieben, filtriert und ge-
 trocknet, wobei man ein Rohprodukt (1,39 g) erhält, das
 mittels Säulenchromatographie (HP-20, 20 ml) gereinigt
 wird. Man erhält 577 mg der Titelverbindung I-1Q (39%
 aus IX-1) als schwach-gelbes, amorphes Pulver.
 25 Schmelzpunkt: 188°C (Zersetzung).

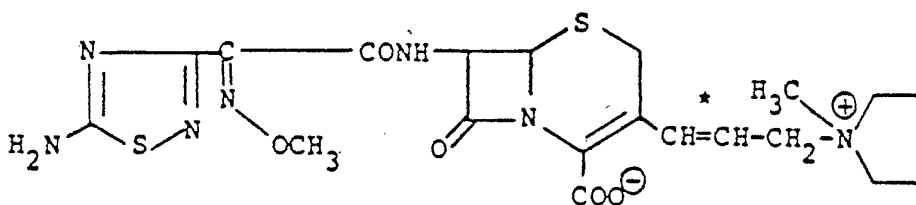
IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBR}}$ cm $^{-1}$ 1765, 1670, 1625, 1530, 1380, 1110,
 1035.

30 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 6,2)}}$ nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$) 234 (459),
 310 (678).

NMR: δ (D $_2$ O+NaHCO $_3$) in ppm 3,79 (2H, br.s., 2-H); 4,10
 (2H, s, S-CH $_2$); 4,23 (3H, s,
 35 OCH $_3$); 5,25 (2H, d, J=6,5Hz,

CH₂-N⁺); 5,39 (1H, d, J=4,0Hz, 6-H); 5,97 (1H, d, J=4Hz, 7-H); 6,18 (1H, d-t, J=15,5Hz und 6,5Hz, 3-CH=CH); 7,05 (1H, d, J=15,5Hz, 3-CH); 7,84 und 8,55 (jeweils 2H, d, J=7Hz, Py-H).

Beispiel 30



I-1A *E/Z = 7/1

7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylatsulfat (I-1A, Sulfat)

A. Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (XII-1A, Jodid)

In eine kalte Lösung von Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jodpropenyl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1) (gemäß Herstellungsbeispiel 14 (21,5 g, 30 mMole) in Ethylacetat (300 ml) tropft man eine Lösung von 1-Methylpyrrolidin (2,55 g, 30 mMole) in Ethylacetat (30 ml) während 1 h unter Rühren bei -5 - 0°C. Nach weiterem 10-minütigem Rühren wird der erhaltene Niederschlag abfiltriert und

1 mit Chloroform (200 ml) gewaschen; wobei man 23,0 g (95,8%) der Titelverbindung (IX-1A, Jodid) erhält.
Schmelzpunkt: $>175^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung).

5 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1780, 1730, 1685, 1615.

UV: $\lambda_{\text{max}} (\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$ in nm ($E_1^{1\%} \text{ cm}$) 218 (435),
295 (188).

10 B. Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (XII-1A, Chlorid)

Man löst die Verbindung XII-1A (Jodid) (23 g, 28,7 mMole)
15 in einer Mischung aus Aceton und Methanol (1:1, 230 ml) und gibt die Mischung auf eine Amberlite IRA-410-Säule (Chloridform, 230 ml), die mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch vorbehandelt war. Die Säule wird mit dem Lösungsmittel entwickelt und die gewünschte Verbindung ent-
20 haltenden Fraktionen werden vereinigt und zu einem öligen Rückstand eingeeengt, der mit Ethylacetat (300 ml) verrieben wird. Man erhält 17,9 g (87,7%) der Titelverbindung (XII-1A, Chlorid). Schmelzpunkt: 190°C (Zersetzung).

25 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3380, 1780, 1680, 1620.

UV: $\lambda_{\text{max}} (\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$ in nm ($E_1^{1\%} \text{ cm}$) 220 (369),
290 (232).

30

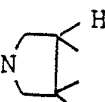
35

- 1 C. 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propenyl]-
3-cephem-4-carboxylatsulfat (I-1A, Sulfat)
- 5 Eine Mischung der Verbindung XII-1A (Chlorid; 17,8 g,
 25 mMole) in 85%iger Ameisensäure (178 ml) wird unter
 Stickstoffatmosphäre 2 h bei Raumtemperatur gerührt.
 Man verdampft die Mischung im Vakuum und verreibt den
 öligen Rückstand mit Aceton, wobei man 9,80 g der rohen
 10 Verbindung I-1A erhält. Einengen des Filtrats und der
 Acetonwaschwässer ergeben weitere 2,95 g an rohem I-1A.
 Die zwei Rohproduktchargen werden vereinigt und mit 2N
 HCl (1 l und 0,5 l) extrahiert. Die vereinigten Extrakte
 werden an Diaion HP-20-Harz (1,5 l-Säule) adsorbiert.
- 15 Die Säule wird mit Wasser und 30%igem wäßrigem Methanol
 eluiert. Die Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum
 verdampft, wobei man einen öligen Rückstand erhält, der
 nacheinander mit Isopropanol (200 ml) und Aceton (200 ml)
 verrieben wird. Man erhält 7,09 g eines schwach-gelben
 20 Pulvers. Dieses Material (6,80 g) löst man in Wasser
 (20 ml) und unterwirft es dann einer Säulenchromato-
 graphie, wobei die Säule mit PrepPAK-500/C₁₈-Patrone
 (90 ml) gefüllt war. Als Eluierungsmittel verwendet man
 Wasser und 10%iges wäßriges Methanol. Das Eluat wird in
 25 20 ml-Fractionen gesammelt, wobei man mittels HPLC
 (Säule, Nucleocil SSC-ODS-262, 8 x 100 mm; mobile Phase,
 0,01M Phosphatpuffer (pH 7,2)/CH₃OH = 90:10; Detektion,
 UV (254 nm)) verfolgt. Die Fraktionen 4 bis 10 werden ver-
 einigt, unter vermindertem Druck verdampft und lyophili-
 30 siert, wobei man 2,28 g eines gelben Pulvers (E/Z = 7/1,
 Reinheit 70%) erhält [Charge 1]. Die Fraktionen 11 bis 85
 werden in der gleichen Weise wie oben beschrieben aufge-
 arbeitet, wobei man 3,27 g eines gelben Pulvers (E/Z = 5/1,
 Reinheit 70%) erhält [Charge 2]. Ein Teil der Charge 1
 35 (1,0 g) wird durch erneute Chromatographie an einer

- 1 PrepPAK-500/C₁₈ Patrone (90 ml)-Packung gereinigt. Die Säule wird nacheinander mit Wasser und 5%igem wäßrigem Methanol eluiert. Das die gewünschte Verbindung enthaltende Eluat wird eingengt und lyophilisiert, wobei man
- 5 638 mg (E/Z = 7/1, Reinheit 80%) eines gelben Pulvers erhält. Ein weiterer Teil der Charge 1 (1,14 g) wird in der gleichen Weise aufgearbeitet, wobei man 880 mg (E/Z = 7/1, Reinheit 80%) eines gelben Pulvers erhält. Die beiden gereinigten Proben werden vereinigt und ein
- 10 Teil davon (1,45 g) wird in 1N Schwefelsäure (5 ml) gelöst. Die Lösung verdünnt man unter Rühren mit Aceton (315 ml). Abfiltrieren des cremefarbenen Niederschlages liefert 1,48 g der Titelverbindung (I-1A, Sulfat) (E/Z = 7/1, Reinheit 80%). Schmelzpunkt: >185°C (Zersetzung).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3380, 3000, 1765, 1675, 1630, 1535, 1390, 1115.

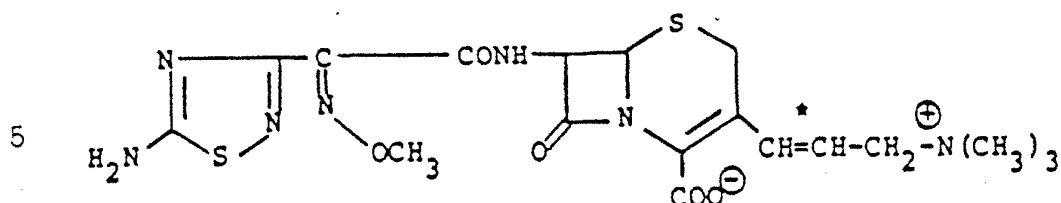
- 20 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$ nm (ϵ) 236 (19900), 291,5 (22500).

NMR: δ (D₂O+NaHCO₃) in ppm 2,36 (4H, br., );

- 25 3,15 (3H, s, CH₃⁺N );

3,62 (5H, br., 2-H und N );

- 30 3,83 (1H, br., 2-H); 4,13 (2H, d, J=8Hz, CH₂N⁺); 4,22 (3H, s, OCH₃); 5,39 (1H, d, J=4,5Hz, 6-H); 5,96 (1H, d, J=4,5Hz, 7-H); 6,00 (1H, m, 3-CH=CH); 6,67 (1/8H, d, J=10Hz, 3-CH, cis); 7,04 (7/8H, d, J=16Hz, 3-CH, trans).
- 35

1 Beispiel 31

I-1D

*E/Z = 10/1

10 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-trimethylammonio-1-propenyl]-3-cephem-
4-carboxylat (I-1D)

15 A. Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-
2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-trimethylammonio-1-
propenyl)-3-cephem-4-carboxylat (XII-1D, Jodid)

Zu einer Lösung von 13,0 g (19 mMole) Diphenylmethyl-
 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacet-
 20 amido]-3-(3-jodpropenyl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1,
 aus Herstellungsbeispiel 10) in 38 ml trockenem Ethyl-
 acetat gibt man 1,75 ml (19,1 mMole) 1,1N Trimethylamin
 in Ethylacetat bei -5°C und rührt die Mischung 1 h bei
 -5°C. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert, mit
 25 CHCl₃ gründlich gewaschen und getrocknet, wobei man
 12,5 g (88%) der Titelverbindung (XII-1D) in Form des
 Jodids erhält.

30 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3300, 1765, 1720, 1665.

UV: λ_{max} (C₂H₅OH) in nm (ε) 300 (18400).

35

1 B. Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-
2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-trimethylammonio-1-
propenyl)-3-cephem-4-carboxylat (XII-1D, Chlorid)

5 Das Jodid (XII-1D, 12,5 g) wird in 60 ml CH₃OH-Aceton (1:1)
 gelöst und über eine mit einem Ionenaustauscherharz
 [IRA-410 (Cl⁻), 125 ml] gefüllte Säule gegeben. Die Säule
 wird mit 300 ml CH₃OH-Aceton (1:1) eluiert. Das Eluat
 wird im Vakuum verdampft und mit 300 ml Isopropylether
 10 verrieben, wobei man 10,4 g (91%) des quaternären Salzes
 (XII-1D, Chlorid) erhält.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1765, 1710, 1665.

15 UV: λ_{max} (C₂H₅OH) in nm (ϵ) 298 (15100).

C. 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-trimethylammonio-1-propenyl]-3-
cephem-4-carboxylat (I-1D, Sulfat, E-Isomeres)

20

Eine Lösung von 10,4 g (16,0 mMole) XII-1D (Chlorid) in
 20,8 ml 85%iger Ameisensäure läßt man 3 h bei Raum-
 temperatur stehen und engt sie dann im Vakuum ein. Der
 Rückstand wird mit 210 ml Isopropanol behandelt, der
 25 Niederschlag wird abfiltriert. Der Feststoff (10,1 g)
 wird mit 210 ml Wasser verrieben und mit Natriumbicarbonat
 neutralisiert. Man filtriert die Suspension ab und
 chromatographiert das Filtrat an einer HP-20-Säule
 (300 ml), die nacheinander mit Wasser (1000 ml), 10%igem
 30 CH₃OH (200 ml) und 30%igem CH₃OH (150 ml) eluiert wird.
 Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden
 vereinigt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Den
 Rückstand reinigt man durch Umkehrphasenchromatographie.
 Die Säule ist mit dem Inhalt einer PrepAK-500/C₁₈-
 35 Patrone (Waters, 200 ml) gefüllt. Man eluiert nacheinan-

1 der mit Wasser (600 ml) und 30%igem CH_3OH (200 ml), und
konzentriert anschließend die das gewünschte Produkt
enthaltenden Fraktionen, wobei man 2,52 g (18%) der Ti-
telverbindung erhält. Eine Lösung des Zwitterions (1,5 g)
5 in 1N H_2SO_4 (5 ml) gibt man portionsweise zu 300 ml
Aceton, filtriert den erhaltenen Niederschlag ab und
trocknet ihn. Die Ausbeute an I-ID-Sulfat beträgt 1,42 g
(80%). Das Verhältnis E/Z ist ungefähr 10/1, bestimmt
mittels HPLC.

10

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 3380, 1765, 1665.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$ in nm (ϵ) 237 (19500),
293 (22400).

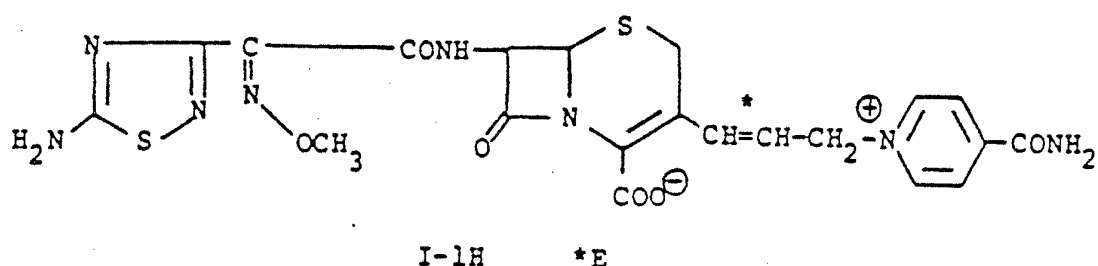
15

NMR: δ (D_2O) in ppm 3,25 (9H, s, N^+-CH_3); 3,94 (2H, s,
2-H); 4,14 (2H, d, $J=7\text{Hz}$, CH_2N^+);
4,23 (3H, s, $\text{O}-\text{CH}_3$); 5,42 (1H, d,
 $J=4,5\text{Hz}$, 6-H); 6,00 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$,
20 7-H); 6,23 (1H, d-t, $J=7$ und 16Hz ,
3-CH=CH); 7,23 (1H, d, $J=16\text{Hz}$,
3-CH).

25

30

35

1 Beispiel 32

10 7-[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacet-
amido]-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-
4-carboxylat (I-1H, E-Isomeres)

Zu einer Mischung von 7-Amino-3-[3-(4-carbamoylpyridinio)-
 15 1-(E)-propenyl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid
 (XXII-H, 397 mg, 1 mMol) und NaHCO_3 (168 mg, 2 mMole) in
 wäbrigem 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 Herstellungs-
 20 beispiel 28). Man rührt die Mischung 3,5 h bei Raum-
 temperatur. 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 wäbrigem
 25 THF. Die Lösung wird mit NaHCO_3 auf pH 6,8 eingestellt,
 zur Entfärbung mit Kohle behandelt, auf ca. 1 ml einge-
 engt und mit einigen Kristallen an kristallinen I-1H
 angeimpft. Man rührt über Nacht und filtriert den
 kristallinen Niederschlag ab, wobei man die Titeler-
 30 bindung I-1H (Zwitterion) erhält. Ausbeute 83 mg (16%).
 Schmelzpunkt: $>185^\circ\text{C}$ (Zersetzung). Die physikalisch-
 chemischen Daten dieser Verbindung sind identisch mit
 denjenigen der gemäß Beispiel 10 erhaltenen Verbindung.

1 Herstellungsbeispiel 15 Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chloromethyl-3-cephem-4-carboxylat (IV-1)

Zu einer Suspension von 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoessigsäure (III-1) (2,1 g, 10 mMol) in trockenem CH_2Cl_2 (50 ml) gibt man unter Rühren PCl_5 (2,09 g, 10 mMol) bei -30°C und rührt die Mischung 20 min bei -15 bis -20°C . Zu dieser Säurechloridlösung gibt man bei -30°C eine Lösung von Diphenylmethyl-7-amino-3-chloromethyl-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid (II) (4,5 g, 10 mMol) in CH_2Cl_2 (50 ml), die N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (10 g, 50 mMol) enthält. Nach 1-stündigem Rühren bei -10°C engt man die Mischung zur Entfernung des CH_2Cl_2 ein und verdünnt mit Ethylacetat (200 ml). Die Mischung wird nacheinander mit 10%igem wäßrigem NaHCO_3 (2 x 40 ml), H_2O (2 x 20 ml) und Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft und der erhaltene ölige Rückstand (10 g) wird in CHCl_3 (20 ml) gelöst und an Silikagel (Wako-Gel C-200, 100 g enthaltend 10 ml 1/1,5 M pH 7 Phosphatpuffer) unter Verwendung von 1 - 3% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$ chromatographiert. Die die Titelverbindung enthaltenden Fraktionen werden verdampft, wobei man 5,7 g (95%) IV-1 als gelbes, amorphes Pulver erhält. Schmelzpunkt: $>140^\circ\text{C}$ (Zersetzung).

30 IR: $\nu_{\text{KBr max}}^{\text{cm}^{-1}}$ 3300, 1780, 1720, 1680, 1620.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ) 245 (1800),
280 (9900).

- 1 NMR: $\delta_{\text{max}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 3,53 (2H, ABq, 2-H); 3,94 (3H, s, OCH₃); 4,42 (2H, s, 3-CH₂); 5,22 (1H, d, J=4,5, 6-H); 5,92 (1H, d-d, J=4,5 und 6, 7-H); 6,93 (1H, s, CHPh₂);
 5 7,36 (1OH, m, Ph-H); 8,1 (2H, br-s, NH₂); 9,58 (1H, d, J=6, 7-NH).

Herstellungsbeispiel 2

10

Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cephem-4-carboxylat (V-1)

- 15 Eine Mischung von IV-1 aus Herstellungsbeispiel 1 (5,7 g, 9,5 mMol) und NaJ (4,3 g, 29 mMol) in trockenem Aceton (50 ml) wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck ein und schüttelt das erhaltene Öl mit einer Mischung aus Ethylacetat
 20 (100 ml) und H₂O (10 ml) aus. Die organische Schicht wird abgetrennt und nacheinander mit 10%igem Gew./Vol. Natriumthiosulfat und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen wird das Ethylacetat im Vakuum entfernt, wobei man 6,1 g (93%) der Titelverbindung (V-1) als
 25 gelbes, amorphes Pulver erhält. Schmelzpunkt: >120°C (Zersetzung).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3300, 1780, 1725, 1680, 1620.

- 30 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ) 245 (17000),
 282 (12000).

- 35 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 3,72 (2H, ABq, 2-H); 3,94 (3H, s, OCH₃); 4,23 (2H, s, 3-CH₂); 5,21 (1H, d, J=4,5, 6-H); 5,89 (1H, d-d, J=4,5 und 6, 7-H); 6,94 (1H, s, CHPh₂); 7,35 (1OH, m, Ph-H); 8,12 (2H, br-s, NH₂); 9,65 (1H, d, J=6, 7-NH).

1 Herstellungsbeispiel 3

Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-triphenylphosphoniomethyl-3-cephem-4-carboxylat-jodid (VI-1)

Eine Mischung aus V-1 aus Herstellungsbeispiel 2 (690 mg, 1 mMol) und Triphenylphosphin (786 mg, 3 mMol) in Ethylacetat (20 ml) rührt man über nach bei Raumtemperatur.

10 Der ausgeschiedene Feststoff wird isoliert, mit Ethylacetat (2 x 10 ml) gewaschen und getrocknet, wobei man 950 mg (100%) des Phosphoniumjodids VI-1 erhält.

Schmelzpunkt: 186°C (Zersetzung).

15 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3300, 1780, 1710, 1680, 1610.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ) 268 (15000),
275 (13000),
300 (7300).

20

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 3,52 (2H, br-s, 2H); 3,94 (3H, s, OCH₃);
5,34 (1H, d, J=4,5, 6-H); 5,9 (1H, m,
7-H); 6,3 (1H, s); 7,3 (10H, m, Ph-H);
7,8 (15H, m, Ph-H).

25

Herstellungsbeispiel 4

Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(triphenylphosphoranylidene)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat (VII-1)

Eine Mischung aus VI-1 aus Herstellungsbeispiel 3 (952 mg, 1 mMol), Amberlite IRA-410 (OH⁻-Form, 500 mg) und N NaOH
35 (4 ml) in CH₂Cl₂ (10 ml) rührt man 1 h bei Raumtemperatur.

- 1 Man filtriert die Mischung, trocknet die abgetrennte organische Schicht über MgSO_4 und engt unter vermindertem Druck ein. Das erhaltene Öl wird mit Ethylacetat verrieben und der gebildete gelbe Niederschlag wird ab-
- 5 filtriert, wobei man 740 mg (90%) der Titelverbindung VII-1 erhält. Schmelzpunkt: $>180^\circ\text{C}$ (Zersetzung).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 3400, 1750, 1630.

- 10 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ) 268 (12000),
276 (10000),
284 (23000).

15 Herstellungsbeispiel 5

Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-chloro-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (VIII-1)

20

Zu einer Lösung von VII-1 aus Herstellungsbeispiel 4 (6,9 g, 8,4 mMol) gibt man MgSO_4 (3 g) und 40%igen Chloracetaldehyd (810 mg, 8,4 mMol). Die Mischung wird 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert.

- 25 Das Filtrat wird von einer Silikagelsäule (Wako-Gel C-200, 100 g enthaltend 10 ml 1/1,5 M PHosphatpuffer) unter Verwendung von CHCl_3 und CHCl_3 , das CH_3OH enthält, eluiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen (0,5 - 1% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$) werden im Vakuum verdampft,
- 30 wobei man 1,6 g (30%) der Titelverbindung VIII-1 als gelbes, amorphes Pulver erhält. Dieses Pulver ist eine Mischung der Z- und E-Isomeren bezüglich des Chlorpropenylrestes (Z/E = 2/1, mittels NMR).
Schmelzpunkt: $>130^\circ\text{C}$ (Zersetzung).

35

1 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 3300, 1780, 1725, 1680, 1620.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ) 240 (20000),
286 (12000).

5

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}}$ 3,56 und 3,8 (m, 2-H); 3,94 (3H, s, OCH_3); 4,16 (d, $J=7,5$, CH_2Cl); 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_2); 6,92 (1/3H, s, CHPh_2); 7,4 (1OH, m, Ph-H).

10

15

Herstellungsbeispiel 6

Diphenylmethyl-7-benzylidenamino-3-[(triphenylphosphoranyliden)-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_2Cl_2 (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_4 getrocknet, auf ein Volumen von ca. 100 ml eingengt 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).

35

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

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

5

Zu einer Lösung von XVI aus Herstellungsbeispiel 6 (2,9 g, 4 mMol) in einer Mischung aus CH_2Cl_2 (40 ml) und H_2O (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_4 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_3 (10 ml) und H_2O (10 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO_4 erhält man durch Entfernen des Lösungsmittels 3,3 g eines gelben Öls. Eine Lösung des Öls in CH_2Cl_2 (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 Silikagel wäscht man mit CH_2Cl_2 (50 ml). Das Filtrat und die Waschwässer werden vereinigt und zur Trockene eingengt. 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.

30 Schmelzpunkt: $>50^\circ\text{C}$ (Zersetzung).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 3400, 1775, 1720, 1630.

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

35

- 1 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 3,63 (2H, br-s, 2-H); 4,0 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-Cl}$); 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_2);
 5 7,33 (10H, m Ph-H).

Herstellung von wasserfreiem Chloracetaldehyd

Man gibt unter Rühren wasserfreies Calciumchlorid zu
 10 einer gekühlten Lösung von 50%igem wäbrigem Chloracetaldehyd (50 ml), um eine Auftrennung in zwei Schichten zu erzielen. Die Chloracetaldehydhidrat-Schicht⁽¹⁾ (obere Schicht) wird abgetrennt und mit CHCl_3 (100 ml) verdünnt, mit MgSO_4 (20 g) vermischt, 5 min unter
 15 Rückfluß erhitzt und filtriert. Das Lösungsmittel und Wasser werden azeotrop entfernt (Sdp. 56-64°C)⁽²⁾ und der Rückstand wird destilliert, wobei man wasserfreien Chloracetaldehyd⁽³⁾ erhält. Sdp. 70 - 82°C/760 mm.

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

(1) R.P. Kurkjy, E.V. Brown, J. Amer. Chem. Soc., 74,
 25 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.,
 30 29, 3327 (1964).

1 Herstellungsbeispiel 8

Diphenylmethyl-7-amino-3-(3-chloro-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (XVIII)

5

Eine Lösung von XVII aus Herstellungsbeispiel 7 (180 mg, 0,34 mMol) in Ethylacetat (10 ml) gibt man bei 5°C zu einer Lösung von Girard T-Reagens [(Carboxymethyl)-trimethylammoniumchlorid-hydrazid] (251 mg, 1,5 mMol) in CH₃OH (10 ml), die Essigsäure (0,25 ml) enthält. Nach 30-minütigem Rühren bei 5°C wird die Mischung zur Entfernung des CH₃OH eingeeengt und anschließend mit Ethylacetat (20 ml) versetzt. Die Ethylacetatlösung wird nacheinander mit H₂O (2 x 5 ml), gesättigtem wäbrigem NaHCO₃ (5 ml) und Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Verdampfen des Lösungsmittels liefert 145 mg (97%) der Titelverbindung XVIII (Z-Isomeres) als gelbes Pulver. Schmelzpunkt: >100°C (Zersetzung).

20 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3400, 1770, 1720.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ε) 252 (3700), 258 (3800), 260 (4000), 274 (4000), 285 (4000).

25

Herstellungsbeispiel 9

Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-chloro-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (VIII-1)

30

Eine Mischung von 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoessigsäure (III-1) (10,1 g, 50 mMol) und PCl₅ (10,4 g, 50 mMol) in trockenem CH₂Cl₂ (100 ml) rührt man 2 h bei -7 bis -15°C. Die klare Lösung gießt

35

- 1 in n-Hexan (500 ml), wobei sich ein Niederschlag bildet. Die organische Schicht wird abdekantiert und der verbleibende Feststoff mit n-Hexan (100 ml) verrieben. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wobei man 12,5 g (99%) des Säurechlorids erhält. Schmelzpunkt: 80°C (Zersetzung).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ 1770.

- 10 Das Säurechlorid (25 mg, 0,1 mMol) gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von XVIII (Z-Isomeres) aus Herstellungsbeispiel 8 (44 mg, 0,1 mMol) in trockenem CH₂Cl₂ (5 ml). Nach 30 min wird die Mischung unter vermindertem Druck eingeeengt und mit Ethylacetat (20 ml) und gesättigtem wäßrigem NaHCO₃ (5 ml) verdünnt. Die organische Schicht wird mit gesättigtem wäßrigem NaHCO₃ (5 ml), Kochsalzlösung (5 ml), 10%iger HCl (5 ml) und Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen. Man trocknet das Lösungsmittel bei MgSO₄ und engt anschließend zur Trockene ein, wobei man das Produkt in Form eines gelben Schaums erhält. Der Schaum wird durch Säulenchromatographie an Silikagel (Wako-Gel C-200, 1 g, enthaltend 0,1 ml 1/1,5 M PHosphatpuffer pH 6,4) und Eluierung mit CH₂Cl₂OH (100:1) gereinigt. Man erhält 31 mg (50%) der Titelverbindung VIII-1 (Z-Isomeres) als gelbes Pulver. Schmelzpunkt: >150°C (Zersetzung).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3400, 1775, 1720, 1675, 1630.

- 30 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ) 240 (17000), 280 (10 000).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 3,6 (2H, m, 2-H); 3,92 (3H, s, O-CH₃); 4,0 (2H, m, CH₂Cl); 5,27 (2H, m, 6-H und 3-CH=CH); 5,83 (1H, d-d, J=4,5 und 10, 7H); 6,25 (1H, d, J=11, 3-CH); 6,83 (1H, s, CHPh₂); 7,33 (1OH, m, Ph-H); 8,0 (2H, br-s, NH₂); 9,57 (1H, d, J=10, 7-NH).

35

1 Herstellungsbeispiel 10

Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cephem-
 5 4-carboxylat (IX-1)

Eine Lösung von VIII-1 aus Herstellungsbeispiel 5
 (Z/E = 2/1, 480 mg, 0,77 mMol) in trockenem Aceton (10 ml),
 das NaJ (346 mg, 2,3 mMol) enthält, wird 30 min bei Um-
 10 gebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung ver-
 dampft man unter vermindertem Druck. Das erhaltene Öl
 wird zwischen Ethylacetat (50 ml) und Wasser (10 ml) ver-
 teilt. Die obere Schicht wird nacheinander mit 10%iger
 Gew./Vol. wäßriger Natriumthiosulfatlösung (10 ml) und
 15 Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrock-
 net. Verdampfen des Lösungsmittels liefert 540 mg (98%)
 der Titelverbindung IX-1 (Z/E = 1/1) als rötlichen,
 amorphen Feststoff. Schmelzpunkt: >120°C (Zersetzung).

20 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3300, 1780, 1720, 1680, 1620.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ε) 240 (21000), 290 (12000).

25 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO}+\text{D}_2\text{O}}$ 3,67 (2H, m, 2-H); 5,29 (1H, d, J=4,5,
 6-H); 5,95 (1H, d, J=4,5, 7-H);
 6,27 (1/2H, d, J=11, 3-CH cis);
 6,72 (1/2H, d, J=16, 3-CH trans);
 6,87 und 6,96 (jeweils 1/2H, s,
 30 CHPh_2); 7,4 (10H, m, Ph-H).

1 Herstellungsbeispiel 115 Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-carboxylat (IX-1)

Eine Mischung von VIII-1 (Z-Isomeres) aus Herstellungsbeispiel 9 (5,6 g, 9 mMol) und NaJ (4 g, 27 mMol) in trockenem Aceton (100 ml) rührt man 1,5 h bei Raumtemperatur. Die Mischung wird verdampft und das erhaltene Öl wird mit Ethylacetat (90 ml) verdünnt. Die Ethylacetatschicht wird mit 10%iger Gew./Vol. wäßriger Natriumthiosulfatlösung (10 ml) und H₂O (10 ml) gewaschen. Entfernen des getrockneten (MgSO₄) Lösungsmittels liefert ein gelbes Öl, das durch Verreiben mit Isopropylether fest wird. Abfiltrieren des Feststoffs liefert 4,3 g (67%) der Titelverbindung IX-1 als E-Isomeres. Schmelzpunkt: >165°C (Zersetzung).

20 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3400, 1780, 1725, 1680, 1610.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ε) 240 (18000), 297 (11000).

25 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}}$ 3,90 (3H, s, OCH₃); 5,25 (1H, m, 6-H); 5,95 (1H, m, 7-H); 6,72 (d, J=16, 3-CH trans); 6,96 (1H, s, CH-Ph₂); 7,4 (10H, m, Ph-H).

30

35

1 Herstellungsbeispiel 12

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

5

Verbindung XVIII ist die gemäß den Reaktionsschemata
 1b und 1c verwendete Zwischenverbindung.

10 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 Hydro-
 chlorid) (200 g, 0,44 Mol) in CH_2Cl_2 (940 ml) gibt man
 15 1 N NaOH (440 ml) bei Raumtemperatur. Die Mischung wird
 10 min geschüttelt und die organische Schicht wird abge-
 trennt. Zu der organischen Schicht gibt man MgSO_4 (75 g)
 und Benzaldehyd (51 g, 0,48 Mol) und läßt die Mischung
 3 h stehen. Man filtriert die Reaktionsmischung und
 20 wäscht die unlöslichen Bestandteile mit CH_2Cl_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) ver-
 25 dünnt 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).

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

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

35

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

5 Eine Mischung von XV (322 g, 0,42 Mol) und 5 N Na_2CO_3
(252 ml) in CH_2Cl_2 (1,6 l) wird 15 min bei Raumtempera-
tur kräftig gerührt. Die organische Schicht wird abge-
trennt, über MgSO_4 getrocknet und auf ungefähr 500 ml
eingeengt. Das Konzentrat gibt man unter Rühren zu
Aceton (1 l), wobei man ein schwach-gelbes, kristalli-
10 nes Pulver erhält, das abfiltriert wird. Man erhält
237 g (78%) XVI. Schmelzpunkt: 195 - 198°C (Zersetzung).

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

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

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 2,56 und 3,16 (2H, ABq); 5,00 (1H, d,
J=4Hz), 5,23 (1H, d, J=4Hz); 5,47 (1H,
d, J=22Hz); 6,95 (1H, s); 7,2 - 7,8
20 (3OH, m); 8,55 (1H, s).

25 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 CH_2Cl_2 (2,9 l) tropft man unter
30 Rühren während 15 min eine 50%ige Lösung von Chlor-
acetaldehyd (93 g, 0,59 Mol) in CHCl_3 . Nach 30-minütigem
Stehenlassen engt man die Mischung zur Trockene ein.
Zum öligen Rückstand gibt man CH_2Cl_2 (1,5 l), Girard-
Reagens T (99 g, 0,59 Mol) und 10%ige wäßrige HCl
35 (300 ml). Man rührt die Mischung 1 h bei Raumtemperatur.

1 Die organische Schicht wird mit Wasser (200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, mit Kohle (5 g) behandelt und filtriert. Das Filtrat wird auf -10°C gekühlt und mit 1 N HCl in CH_3OH (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: $>185^\circ\text{C}$ (Zersetzung). Blaß-gelbe Nadeln.

15 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 2830, 1780, 1720.

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

20 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 3,73 (2H, br, 2-H); 3,97 (2H, m, CH_2Cl); 5,22 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$, 6-H); 5,37 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$, 7-H); 5,77 (1H, m, 3-CH=CH); 6,45 (1H, d, $J=11\text{Hz}$, 3-CH); 6,88 (1H, s, CHPh_2); 7,33 (10H, br, s, Ph-H).

25 Analyse für $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}\cdot\text{HCl}$:

	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

1 Herstellungsbeispiel 13

5 Benzhydryl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-chlor-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat (Z-Isomeres) (VIII-1)

Zu einer Lösung von XVIII (Z-Isomeres) (20 g, 42 mMol) in CH_2Cl_2 (420 ml), die N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (34 ml, 125 mMol) enthält, gibt man während 30 min bei -10 bis 0°C in drei Portionen 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetylchlorid-hydrochlorid (15,2 g, 59 mMol). Die Mischung wird 30 min bei $0 - 5^\circ\text{C}$ gerührt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der braune ölige Rückstand wird in Ethylacetat (420 ml) gelöst und die Lösung wird nacheinander mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 (3 x 15 ml), gesättigtem wässrigem NaCl (15 ml), 10%iger HCl (15 ml) und gesättigtem wässrigem NaCl (15 ml) gewaschen und auf ungefähr 50 ml eingeeengt. Zu dem Konzentrat gibt man n-Heptan (200 ml), wobei man 28,5 g (Reinheit 90%) der Titelverbindung VIII-1 (Z-Isomeres) als farbloses Pulver erhält. Schmelzpunkt: $>150^\circ\text{C}$ (Zersetzung).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 3400, 1780, 1720, 1680, 1620.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ) 240 (20000), 283 (12000).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{Aceton-d}_6}$ 3,6 (2H, m, 2-H); 3,95 (3H, s, OCH_3); 4,0 (2H, m, CH_2Cl); 5,32 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$, 6-H); 5,62 (1H, m, 3- $\text{CH}=\text{CH}$); 6,03 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$, 7-H); 6,32 (1H, d, $J=11\text{Hz}$, 3-CH); 6,87 (1H, s, CHPh_2); 7,33 (10H, br, s, Ph-H).

1 Herstellungsbeispiel 14

Benzhydryl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-jod-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat (E-Isomeres) (IX-1)

Eine Mischung von VIII-1 (Z-Isomeres) (28,5 g, Reinheit 90%) und Natriumjodid (19 g) in trockenem Aceton (420 ml) rührt man 10 min bei Raumtemperatur und läßt 2 h bei 5°C stehen. Die Mischung konzentriert man unter vermindertem Druck. Zu dem Rückstand gibt man Ethylacetat (420 ml) und 10%ige Gew./Vol. wäßrige Natriumthiosulfatlösung (30 ml) und schüttelt die Mischung. Die organische Schicht wird mit Wasser (30 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und auf ungefähr 50 ml verdampft. Das Konzentrat verdünnt man mit n-Heptan (200 ml), wobei man 30,6 g (Reinheit 95%) der Titelverbindung IX-1 (E-Isomeres) als gelbes Pulver erhält. Schmelzpunkt: >120°C (Zersetzung).

20 IR: $\nu_{\text{KBr max}}^{\text{cm}^{-1}}$ 3400, 1780, 1725, 1680, 1620.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ) 306 (15000).

25 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{Aceton-d}_6}$ 3,71 (2H, m, 2-H); 3,97 (3H, s, OCH₃);
 4,0 (2H, d, J=8Hz, CH₂I); 5,26 (1H, d, J=4,5Hz, 6-H); 6,03 (1H, d-d, J=4,5 und 8Hz, wird zum Duplett J=4,5Hz durch Zugabe von D₂O, 7-H);
 30 6,32 (1H, d-t, J=15 und 8Hz, 3-CH=CH);
 6,79 (1H, d, J=15Hz, 3-CH); 6,98 (1H, s, CHPh₂); 7,35 (10H, m, Ph-H); 7,63 (2H, br, s, verschwindet durch Zugabe von D₂O, NH₂); 8,52 (1H, d, J=8Hz, verschwindet durch Zugabe von D₂O, 7-NH).
 35

1 Herstellungsbeispiel 15

Benzhydryl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-carbamoyl-1-pyridinio)-
 5 1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat-jodid
(E-Isomeres) (XII-1H)

Zu einer Suspension von IX-1 (E-Isomeres) (30,5 g) und Isonikotinamid (26 g, 212 mmol) in CH_3CN (120 ml) gibt man CH_3OH (100 ml), bis die Mischung klar wird. Die Mischung wird 2 h unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck auf ungefähr 100 ml eingeengt. Den halbfesten Rückstand verreibt man mit Isopropylether (200 ml).

15 Das Lösungsmittel wird abdekantiert und das zurückbleibende gelbe Pulver wird mit einer Mischung aus Isopropylether und CH_3OH (3/1, 120 ml) gewaschen. Das Pulver wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wobei man 36 g (Reinheit 75%, geschätzt mittels HPLC) der Titelverbindung XII-1H (E-Isomeres) als schwach-gelbes Pulver erhält. Schmelzpunkt: $>150^\circ\text{C}$ (Zersetzung).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1780, 1720, 1680, 1620.

25 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} -\text{m} (\text{E}_{1\text{cm}}^{1\% \text{ H}})$ 282 (170).

30 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 3,72 (2H, m, 2-H); 3,90 (3H, s, OCH_3); 5,25 (3H, m, 6-H und CH_2N^+); 5,9 (1H, d-d, $J=4,5$ und 8Hz, wird zum Duplett $J=4,5\text{Hz}$ durch Zugabe von D_2O , 7-H); 6,35 (1H, m, 3-CH=CH); 6,89 (1H, s, CHPh_2); 6,9 (1H, d, $J=16\text{Hz}$, 3-CH); 7,35 (10H, m, Ph-H); 8,06 (2H, br, s, verschwindet durch Zugabe von D_2O , NH_2); 8,21 (2H, br, s, verschwindet durch Zugabe von D_2O , NH_2); 8,36 und 9,07 (jeweils 2H, d, $J=6\text{Hz}$, Py-H); 9,57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, verschwindet durch Zugabe von D_2O , 7-NH).

1 Herstellungsbeispiel 16Benzhydryl-7-benzylidenamino-3-[3-chloro-1-propen-1-yl]-
3-cephem-4-carboxylat (XVII) (Z-Isomeres)

5

Zu einer eisgekühlten Mischung der kristallinen 7-Amino-
cephem-Zwischenverbindung XVIII (Z-Isomeres) (13,4 g,
28 mMol) und Benzaldehyd (3,3 g, 31 mMol) in Ethyl-
acetat (150 ml) tropft man während 20 min 0,5 N Natrium-
10 hydroxid (56 ml, 28 mMol), wobei man die Temperatur
der Reaktionsmischung unterhalb von 10°C hält. Die Mi-
schung wird unter Kühlen weitere 15 min gerührt und die
organische Schicht wird abgetrennt, mit gesättigtem
wäßrigem Natriumbicarbonat (100 ml x 2) gewaschen und
15 über Magnesiumsulfat getrocknet. Zu der getrockneten
Lösung gibt man eine geringe Menge Kohle und filtriert
die Mischung. Das Filtrat wird zur Trockene eingeeengt.
Der ölige Rückstand wird in Tetrachlorkohlenstoff
(50 ml) gelöst und erneut eingeeengt. Dieses Verfahren
20 wird dreimal wiederholt, wobei man die Mischung mittels
Umkehrphasen-TLC verfolgt, um sicher zu sein, daß das
7-Aminocephalosporin-Ausgangsmaterial vollständig in
die Schiff'sche Base überführt wird. Entfernen des
Lösungsmittels im Vakuum liefert 16,45 g der Titelver-
25 bindung XVII (Z-Isomeres) als blaß-gelbes Pulver (ge-
schätzte Reinheit 85%; Schmelzpunkt: 74°C (Zersetzung)).
Dieses Pulver wird in der nächsten Stufe ohne weitere
Reinigung eingesetzt.

30 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1780, 1725, 1635.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ nm (E^{1%}_{1 cm}) 257 (400).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 6,18 (1H, d, J=11Hz).

35

1 Herstellungsbeispiel 17

Benzhydryl-7-Benzylidenamino-3-[3-(4-carbamoyl-1-pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat-jodid
5 (XXI-H) (E-Isomeres)

Zu einer gekühlten Mischung von 3-Chlorpropenylcephem XVII (Z-Isomeres) (16,4 g) in Aceton (5 ml) tropft man während 10 min unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von Natriumjodid (6,3 g, 42 mMol) in Aceton (30 ml). Die Mischung rührt man bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird auf der Grundlage des UV-Absorptionsverhältnisses $[E_{1\text{ cm}}^{1\%}(255\text{ nm})/E_{1\text{ cm}}^{1\%}(320\text{ nm})]$ verfolgt. Wenn das Verhältnis einen Wert unterhalb von 1,30 erreicht (nach 15 45 min), verdünnt man die Mischung mit Tetrachlorkohlenstoff (400 ml) und läßt bei Raumtemperatur stehen. Wenn das Verhältnis kleiner als 1,10 wird (nach 3 h), engt man die Mischung auf die Hälfte des Volumens ein. Das Filtrat behandelt man mit einer geringen Menge Kohle und Diatomeenerde und filtriert. Den Filterkuchen wäscht man mit einer 1:1-Mischung (100 ml) aus Methylenchlorid und Tetrachlorkohlenstoff. Man vereinigt das Filtrat und die Waschwässer und gibt dazu eine Lösung von Isonikotinamid (3,5 g, 28,7 mMol) in Dimethylformamid (20 ml). 25 Die Mischung wird unter vermindertem Druck konzentriert. Das Konzentrat läßt man 1,5 h bei Raumtemperatur stehen und wäscht es mit Isopropylether (100 ml x 3). Der braune halb feste Rückstand wird in Methylenchlorid (50 ml) gelöst. Zu der Lösung tropft man unter Rühren Ethylacetat 30 (1,5 l). Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und mit Ethylacetat (200 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen über Phosphorpentoxid im Vakuum erhält man 17 g der Titelverbindung XXI-H (E-Isomeres). Gelbes amorphes Pulver. Schmelzpunkt: 150 - 155°C (Zersetzung). Geschätzte Reinheit mittels NMR 80%. 35

1 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 1775, 1725, 1690, 1635.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ nm ($E_1^{1\%}$) 258 (335),
298 (255).

5

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 3,4 - 3,8 (2H, br.); 5,35 (2H, br.);
5,41 (1H, d, $J=4\text{Hz}$); 5,73 (1H, d,
 $J=4\text{Hz}$); 6,93 (1H, s); 6,97 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$); 7,3 - 7,5 (15H, br. s);
10 8,40 (2H, d, $J=6,5\text{Hz}$); 9,15 (2H, d,
 $J=6,5\text{Hz}$).

Herstellungsbeispiel 18

15 7-Amino-3-[3-(4-carbamoyl-1-pyridinio)-1-propen-1-yl]-
3-cephem-4-carboxylat (XXII-H) (E-Isomeres)

Zu einer Suspension des quaternisierten Cephems XXI-H
(17 g) in 85%iger Ameisensäure (25 ml) tropft man kon-
zentrierte Salzsäure (5 ml). Die Mischung wird 1,5 h
20 bei Raumtemperatur gerührt und mit einer geringen Menge
Kohle behandelt. Man filtriert und wäscht mit 85%iger
Ameisensäure (5 ml). Das Filtrat und die Waschwässer
werden vereinigt und unter Rühren in Aceton (1 l) ge-
25 gossen. Abfiltrieren des gebildeten Niederschlags
liefert 9,52 g des gelben Rohprodukts. Zu einer Suspen-
sion des Rohprodukts (9,5 g) in Wasser (50 ml) gibt man
eine geringe Menge Kohle und filtriert. Das Filtrat
tropft man unter Rühren zu Isopropylalkohol (700 ml).
30 Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit
einer geringen Menge Methanol (30 ml) gewaschen und
getrocknet, wobei man 7,58 g der Titelverbindung XXII-H
(E-Isomeres) als Hydrochlorid erhält. Schwach-gelbes
Pulver. Geschätzte Reinheit mittels UV 85%.
35 Schmelzpunkt: 173 - 188°C (Zersetzung).

1 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 1795, 1680, 1620, 1575, 1540.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Phosphatpuffer (pH 7)}}$ nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$) 294 (457).

5 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{DCl}}$ 3,82 (2H, s); 5,17 (1H, d, J=5Hz);
5,33 (2H, d, J=7Hz); 5,43 (1H, d,
J=5Hz); 6,37 (1H, d-t, J=16 und 7Hz);
7,23 (1H, d, J=16Hz); 8,34 (2H, d,
J=7Hz); 9,00 (2H, d, J=7Hz).

10

Herstellungsbeispiel 19

15 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetyl-
chlorid-hydrochlorid (III-1 als Säurechlorid-hydrochlorid)

A. 2-Cyano-2-methoxyiminoacetamid

20 Zu einer Mischung von α -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 rührt die Mischung weitere 1,5 h
und stellt den pH mit 6 N NaOH auf 8,5 ein. Zu der Mi-
schung gibt man bei 15 - 20°C Dimethylsulfat (568 ml,
25 6 Mol) und rührt 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
30 292 g (77%) der Titelverbindung als braune Nadeln.
Schmelzpunkt: 170 - 172°C.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 3400, 3180, 1720(sh), 1715, 1690,
1615, 1570.

35

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

5 NMR: $\delta_{\text{DMSO-d}_6}^{\text{ppm}}$ 4,20 (3H, s, OCH_3); 7,85 (2H, br, NH_2).

Analyse für $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$:

	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,
15 0,7 Mol), Natriumchlorid (70 g) und Phosphoroxychlorid
(97 ml, 1,05 Mol) in trockenem 1,2-Dichlorethan (350 ml)
erhitzt man unter Rühren 16 h unter Rückfluß. Unlösliche
Bestandteile filtriert man durch ein Dicalit-Bett ab
und wäscht mit Dichlorethan. Das Filtrat und die Wasch-
20 wasser werden vereinigt und unter Rühren in Eiswasser
(1,5 l) gegossen, um überschüssiges Phosphoroxychlorid
zu zersetzen. Die organische Phase wird mit 10%igem
 NaHCO_3 (500 ml), Wasser (500 ml x 3) und gesättigter
 NaCl -Lösung (500 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet.
25 Das Filtrat wird unter vermindertem Druck destilliert,
wobei man 61,5 g (81%) der Titelverbindung erhält.
Sdp. $62^\circ\text{C}/24 \text{ mm Hg}$ (Lit., Sdp. $47 - 48^\circ\text{C}/12 \text{ mm Hg}$).

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

NMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{ppm}}$ 4,35 (3H, s, OCH_3).

1 C. 2-Cyano-2-methoxyiminoacetamidiniumacetat

5 Zu einer Lösung von Ammoniumchlorid (28,4 g, 0,53 Mol) in 28%igem wäßrigem Ammoniak (355 ml) und Ethanol (180 ml) tropft man unter Rühren bei -15 bis -10°C während 30 min eine Lösung von 2-Methoxyiminopropan-
 10 dinitril (58,0 g, 0,53 Mol) in Ethanol (120 ml). Man rührt die Mischung über Nacht bei -10°C und anschließend einen Tag bei Umgebungstemperatur ($20 - 25^{\circ}\text{C}$). Man ver-
 15 teilt die Reaktionsmischung zwischen Wasser (350 ml) und CH_2Cl_2 (350 ml), sättigt die wäßrige Phase mit Natriumchlorid und extrahiert erneut mit CH_2Cl_2 (300 ml). Die organischen Extrakte werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum verdampft. Eine Lösung des
 20 Rückstandes in Ethylacetat (1,6 l) wird mit Essigsäure auf pH 3-4 eingestellt, um die Titelverbindung in kristalliner Form auszufällen. Die Kristalle werden ab-
 25 filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Ausbeute 67,6 g (69%). Schmelzpunkt: $152 - 154^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung).
 [Lit. Schmelzpunkt: $150 - 155^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung)].

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

25 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ) 243 (8500),
 265 (sh, 5380),
 305 (sh, 1400).

30 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 1,88 (3H, s, CH_3COOH); 4,15 (3H, s, OCH_3); 7,60 (4H, br.).

Analyse für $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$:

	C	H	N
35 Ber.:	38,71	5,41	30,09
Gef.:	38,71	5,59	29,51

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

5 Zu einer Suspension von 2-Cyano-2-methoxyiminoacet-
amidiniumacetat (125 g, 0,672 Mol) in CH₃OH (1,25 l)
tropft man bei -10°C Triethylamin (234 ml, 1,68 Mol)
und anschließend Br₂ (41,6 ml, 0,806 Mol) während 20 min
bei -15 bis -10°C. Man rührt die Mischung 20 min. Zu
10 der Mischung tropft man während 1 h bei -15 bis -10°C
eine Lösung von KSCN (78,3 g, 0,806 Mol) in CH₃OH
(550 ml). Nach 1-stündigem Rühren 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
15 getrocknet, wobei man 120 g (98%) der Titelverbindung
erhält. Schmelzpunkt: 263 - 265°C (Zersetzung). Der
Schmelzpunkt der so hergestellten Verbindung ist unge-
fähr 60°C höher als der in der Literatur* [Schmelzpunkt:
210 - 215°C (Zersetzung)] angegebene Schmelzpunkt. Die
20 Elementaranalyse und die Spektraldaten stimmen jedoch
mit der Struktur überein.

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

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

30 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 4,21 (3H, s, OCH₃); 8,30 (2H, br. NH₂).

Analyse für C₅H₅N₅OS:

	C	H	N	S
Ber.:	32,78	2,75	38,23	17,50
Gef.:	32,76	2,51	38,02	17,50

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

5 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 H₃PO₄ auf pH 1 eingestellt und mit Ethylacetat (100 ml) gewaschen, mit NaCl gesättigt und dreimal mit einer Mischung aus Ethyl-
 10 acetat und Tetrahydrofuran (3:1, 2 x 300 ml und 1 x 200 ml) extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mit Isopropylether verrieben, wobei man blaßgelbe Kristalle der Titelverbindung er-
 15 hält. Ausbeute 16,8 g (83%). Schmelzpunkt: 184 - 185°C (Zersetzung). [Lit.* Schmelzpunkt: 180 - 182°C (Zersetzung)].

20 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3460, 3260, 3140, 1725, 1620, 1605, 1545.

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

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

30 Zu einer Suspension von 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoessigsäure (III-1) (40,4 g, 0,2 Mol) in trockenem CH₂Cl₂ (400 ml) gibt man auf einmal bei -50°C PCl₅ (41,6 g, 0,2 Mol). Man rührt 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
 35 gewaschen und mit KOH unter vermindertem Druck getrocknet.

1 Man erhält 46,0 g (90%) des Säurechlorids.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} 1775.

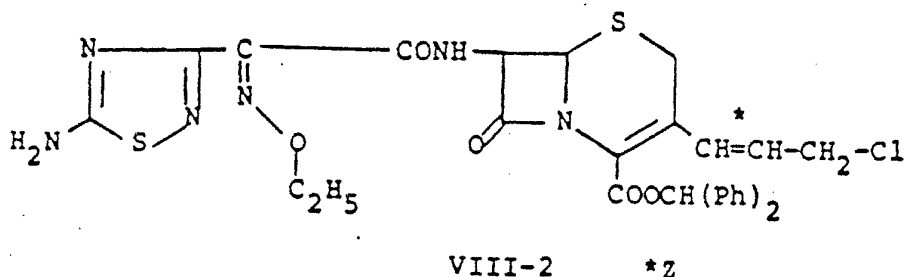
5

*Japan Kokai 57-158769, veröffentlicht am 30.Sept.1982,
Fujisawa (brit.Anm. 6.3.81).

10

Herstellungsbeispiel 20

15



20

Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-ethoxyiminoacetamido]-3-[3-chloro-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (VIII-2, Z-Isomeres)

25

Zu einer Mischung von N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (2,3 ml, 9 mMol) und kristallinem Diphenylmethyl-7-amino-3-[3-chloro-1-(Z)-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid (XVIII) (1,338 g, 2,8 mMol) (aus Herstellungsbeispiel 12) in Methylenchlorid (10 ml) gibt man unter Rühren bei -10°C portionsweise 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-ethoxyiminoacetylchlorid-hydrochlorid (800 mg, 2,95 mMol). Man läßt die Mischung 2 h bei 0°C stehen. Die Mischung wird mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck eingeeengt. Verreiben des Rückstandes

30

35

1 mit Isopropylether liefert die Titelverbindung VIII-2 als amorphes Pulver. Ausbeute 1,70 g (95%). Schmelzpunkt: $>150^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung).

5 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1780, 1720, 1690, 1380, 1220.

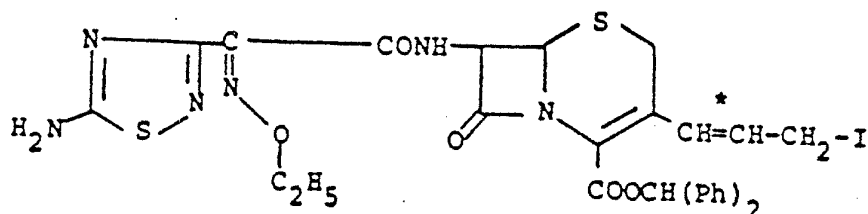
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{(C}_2\text{H}_5\text{OH)}} \text{ nm } (\epsilon)$ 285 (11000).

10 NMR: $\delta^{\text{(DMSO-d}_6\text{)}} \text{ ppm}$ 1,26 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2CH_3); 4,25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, CH_2CH_3); 5,90 (1H, d-d, $J=4$ und 8Hz , 7-H); 6,26 (1H, d, $J=11\text{Hz}$, 3-CH); 6,85 (1H, s, CHPh_2); 9,53 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, 7-NH).

15

Herstellungsbeispiel 21

20



25

IX-2 *A Mischung von E- und Z-Isomeren

Diphenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-ethoxyiminoacetamido]-3-[3-jod-1-propenyl]-3-cephem-4-carboxylat (IX-2)

30

Eine Mischung von VIII-2 (1,90 g, 3 mMol) (aus Herstellungsbeispiel 20) und Natriumjodid (1,4 g, 9 mMol) in Aceton (20 ml) rührt man 10 min bei Raumtemperatur und läßt dann 3 h bei 5°C stehen. Die Mischung wird unter vermindertem Druck verdampft, mit Ethylacetat (100 ml)

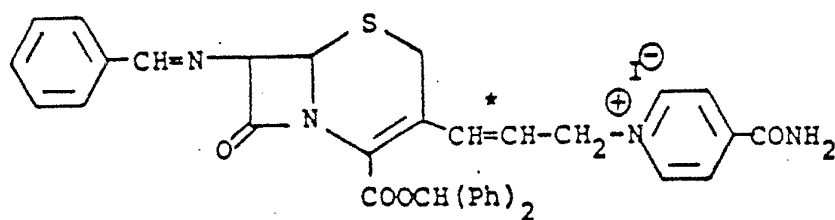
35

1 verdünnt, mit 10%igem Natriumthiosulfat und Wasser ge-
waschen und unter vermindertem Druck verdampft. Ver-
reiben des Rückstandes mit Isopropylether liefert
1,82 g (84%) der Titelverbindung IX-2 als schwach-
5 braunes, amorphes Pulver.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 3290, 1770, 1720, 1670, 1530,
1370, 1220.

10 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{(C}_2\text{H}_5\text{OH)}}$ nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$) 304 (199).

Herstellungsbeispiel 22



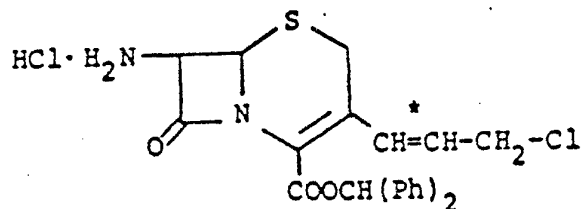
XXI-H Jodid *E

25 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) (aus Herstellungs-
30 beispiel 16) in trockenem DMF (80 ml) gibt man auf ein-
mal KJ (20 g, 120 mMol). Man rührt die Mischung bei
Raumtemperatur. Die Reaktion wird mittels des UV-Ab-
sorptionsverhältnisses [$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ (255 nm)/ $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ (320 nm)]
verfolgt. Wenn das Verhältnis kleiner als 1,10 wird
35 (nach 45 min), wird die Mischung mit 800 ml Methylen-

1 chlorid verdünnt, zweimal mit Aktivkohle (4 g) behandelt
und filtriert. Den Filterkuchen wäscht man mit 100 ml
CH₂Cl₂. Man vereinigt das Filtrat und die Waschwässer
und gibt Isonikotinamid (14,64 g) zu und engt die Mi-
5 schung unter vermindertem 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 CH₂Cl₂ (100 ml)
gelöst. Zu der Lösung tropft man unter heftigem Rühren
10 Ethylacetat (3 l). Nach dem Trocknen über P₂O₅ im
Vakuum erhält man 57,37 g (88%) der quaternisierten
Titelverbindung XXI-H als Jodid. Gelbes amorphes Pulver.
Schmelzpunkt: 150 - 155°C (Zersetzung). Dieses Produkt
ist identisch mit dem durch Jodierung mit NaJ erhalte-
15 nen Produkts (Herstellungsbeispiel 17).

Herstellungsbeispiel 23



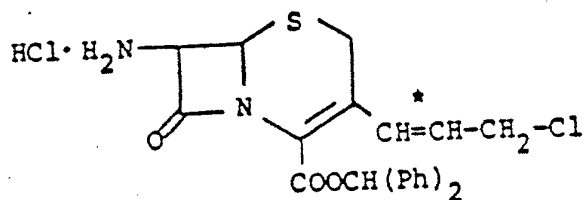
25

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

Eine 25%ige Lösung von Chloracetaldehyd (69 g, 0,22 mMol)
in CHCl₃ gibt man bei -10°C in einer Portion zu einer Lö-
sung von XVI (80 g, 0,11 Mol) in CH₂Cl₂ (1,1 l), die N,O-
35 Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (16,2 ml, 0,06 Mol) enthält.

- 1 Man läßt die Mischung über Nacht bei 5°C stehen. Die Mischung wird auf ca. 0,3 l eingeeengt, 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 eingeeengt, mit Garard-Reagens T (60 g, 0,26 Mol) und 4N HCl (220 ml) behandelt und mit einigen Kristallen von XVIII-Hydrochlorid angeimpft. 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°C (Zersetzung). Blaßgelbe Nadeln. Dieses Produkt ist identisch mit dem gemäß Herstellungsbeispiel 12 erhaltenen Produkt.

20 Herstellungsbeispiel 24



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

- 35 Zu einer Lösung von Chloracetaldehyd (25%ige Lösung in CHCl_3 , 628 mg, 2 mMol) in CH_2Cl_2 (10 ml) gibt man bei

- 1 5°C nacheinander N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid
 (0,135 ml, 0,5 mMol) und XVI (728 mg, 1 mMol). Man läßt
 die Mischung über Nacht bei 5°C stehen. Die Mischung
 wird verdampft und mit einer Mischung aus Ethylacetat
 5 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 4N HCl (2 ml)
 behandelt, mit XVIII-Hydrochlorid angeimpft und 1 h bei
 Raumtemperatur gerührt. Die Kristalle werden ab-
 10 filtriert, 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°C (Zersetzung). Blaß-gelbe Nadeln.
 Dieses Produkt ist identisch mit dem gemäß Herstellungs-
 15 beispiel 12 erhaltenen Produkts.

Herstellungsbeispiel 25

- 20 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yl-
oxyimino)-acetylchlorid-hydrochlorid (III-3 als Säure-
chlorid-hydrochlorid
- 25 A. 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
 30 175 mg (3,35 mMol) Hydrazinhydrat in 5 ml C₂H₅OH rührt
 man 1 h bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausge-
 schiedenen 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-
 35 thiadiazol-3-yl)-2-oxoacetat. Man läßt die Mischung 1 h

- 1 bei Raumtemperatur stehen und engt an einem Rotations-
 verdampfer ein. Den Rückstand reinigt man durch Chro-
 matographie an Silikagel. Die Säule wird mit n-Hexan/
 Ethylacetat (4:1) eluiert und die das Hauptprodukt ent-
 5 haltenden Fraktionen werden vereinigt und unter ver-
 mindertem Druck eingeeengt. Ausbeute 514 mg (46%).
 Schmelzpunkt: 83 - 86°C.

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

10

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

15

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{(CDCl}_3\text{)}}$ 1,55 (9H, s, BOC-H); 4,40 (2H, d,
 J=5Hz, O-CH₂); 5,21 (2H, m, CH₂=CH);
 5,90 (1H, m, -CH=CH₂); 9,50 (1H, br.s,
 NH).

20

B. 2-(5-t-Butoxycarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-
2-(propen-3-yloxyimino)-essigsäure

25

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 CH₃OH erhitzt man 30 min unter
 Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum einge-
 30 engt und mit 10 ml Ethylacetat-H₂O (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 MgSO₄ getrocknet und
 am Rotationsverdampfer eingeeengt, wobei man 596 mg (81%)
 der Titelverbindung erhält. Schmelzpunkt: 134 - 135°C
 (Lit.¹: Schmelzpunkt: 135 - 136°C).

35

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

1 C. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yl-oxyimino)-essigsäure (III-3)¹⁾

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

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

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{(C}_2\text{H}_5\text{OH)}}$ nm (ϵ) 245 (13500).

15 NMR: $\delta^{\text{(DMSO-d}_6\text{)}}$ ppm 4,77 (2H, d, J=5Hz, O-CH₂);
5,20 (2H, m, CH=CH); 6,0 (1H, m, CH=CH₂).

20

1) Japan Kokai 57-112396 (13.7.82, Fujisawa)
Brit.Anm. 7935538 (12.10.79).

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

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

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

35

1 Herstellungsbeispiel 26

2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyimino-
 5 acetylchlorid-hydrochlorid (III-4 als Säurechlorid-
hydrochlorid

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

10 Eine Suspension von 870 mg (4,32 mMol) N-Propargyloxy-
 phthalimid¹⁾ und 200 mg (4,0 mMol) Hydrazinhydrat in 5 ml
 Ethanol rührt man 1 h bei 25°C und filtriert. Man ver-
 einigt das Filtrat und die Waschwässer und gibt dazu
 1,0 g (3,86 mMol) Methyl-2-(5-t-butoxycarbonylamino-
 15 1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-oxoacetat²⁾. Man läßt die Lö-
 sung 1 h stehen und engt unter vermindertem Druck ein.
 Reinigung mittels Silikagel-Chromatographie und an-
 schließendes Verdampfen liefert 319 mg (27%) der Titel-
 verbindung. Schmelzpunkt: 72 - 75°C.

20

IR: $\nu_{\text{KBr}}^{\text{mx}}$ cm⁻¹ 3200, 2380, 1745, 1710, 1610.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{(C}_2\text{H}_5\text{OH)}}$ nm (ϵ) 235 (12200).

25

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{(DMSO-d}_6\text{)}}$ 1,56 (9H, s, BOC-H); 3,55 (1H, t,
 J=2Hz, C≡CH); 4,85 (2H, d, J=2Hz,
 -CH₂-C≡CH); 8,9 (1H, br.s, NH).

30

1) Handelsprodukt, Aldrich.

2) I. Csendes et al., J. Antibiotics 36, 1020 (1983).

35

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

5 Eine Lösung von 490 mg (1,4 mMol) Methyl-2-(5-t-butoxy-carbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxy-iminoacetat und 2,2 ml einer 2N wäßrigen NaOH-Lösung (4,4 mMol) in 14 ml CH₃OH erhitzt man 30 min unter Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird unter verminder-tem Druck eingeeengt und mit 10 ml Ethylacetat-H₂O (1:1
10 versetzt. Die abgetrennte wäßrige Schicht wird mit 6N HCl auf pH 2 angesäuert und mit Ethylacetat extra-
hiert (2 x 10 ml). Trocknen über MgSO₄ und anschließen-
des Verdampfen der organischen Schicht liefert 149 mg
15 (89%) der Titelverbindung. Schmelzpunkt: 135°C (Zer-
setzung).

IR: ν_{max} (Nujol) cm⁻¹ 3350, 1720, 1670, 1550.

UV: λ_{max} (C₂H₅OH) nm (ϵ) 233 (11500).

20 NMR: δ (DMSO-d₆) ppm 1,55 (9H, s, BOC-H); 3,55 (1H, t, J=2Hz, C≡CH); 4,89 (2H, d, J=2Hz, CH₂C≡CH); 9,0 (1H, s, NH).

25 C. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyiminoessigsäure (III-4)³⁾

30 Eine Lösung von 410 mg (1,26 mMol) 2-(5-t-Butoxycarbonyl-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyiminoessig-säure 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 (Zer-
setzung).

1 IR: ν_{max} (Nujol) cm^{-1} 3300, 2480, 1730, 1610.

UV: λ_{max} ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) nm (ϵ) 234 (12000).

5 NMR: δ_{ppm} ($\text{DMSO}-d_6$) 3,52 (1H, t, $J=2\text{Hz}$, $\text{C}\equiv\text{CH}$); 4,86
(2H, d, $J=2\text{Hz}$, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$); 8,10
(2H, br.s, NH_2).

10 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

15

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

IR: ν_{max} (Nujol) cm^{-1} 1770.

25

30

35

1 Herstellungsbeispiel 27

2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxyimino-
 5 acetylchlorid-hydrochlorid (III-5 als Säurechlorid-
hydrochlorid

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

10 Eine Suspension von 860 mg (3,7 mmol) N-(Cyclopentyloxy)-
 phthalimid¹⁾ und 185 mg (3,7 mmol) Hydrazinhydrat in 5 ml
 C_2H_5OH rührt 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-
 15 1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-oxoacetat²⁾ 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
 20 die Titelverbindung. Ausbeute 906 mg (81%).
 Schmelzpunkt: 115 - 118°C.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 3200, 1745, 1710, 1550.

25 UV: $\lambda_{\text{max}}^{(C_2H_5OH)}$ nm (ϵ) 217 (1800),
 252 (7600).

30 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{(CDCl_3)}$ 1,51 (9H, s, BOC-H); 1,60 (8H, br.s,
 H-); 3,88 (3H, s, OCH₃); 4,90 (1H,
 br.s, ); 8,70 (1H, br.s, NH).

35 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).

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

5 Eine Lösung von 500 mg (1,34 mMol) Methyl-2-(5-t-butoxy-carbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxy-iminoacetat und 2N NaOH-Lösung (2 ml, 4 mMol) in 15 ml CH₃OH erhitzt man 30 min unter Rückfluß. Man verdampft die Reaktionsmischung und gibt 10 ml Ethylacetat-H₂O (1:1) zu der Lösung. Die wäßrige Schicht wird abge-
 10 trennt, mit 6N HCl auf pH 2 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert (2 x 10 ml). Die organische Schicht wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man 377 mg (78%) der Titelverbindung erhält.
 15 Schmelzpunkt: 185°C (Zersetzung).

IR: $\nu_{\text{KBr max}}^{\text{cm}^{-1}}$ 3160, 1710, 1550.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{(C}_2\text{H}_5\text{OH) nm (}\epsilon\text{)}}$ 238 (13300).

20 NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{(DMSO)}}$ 1,51 (9H, s, BOC-H); 1,70 (8H, br.s,

H-); 4,82 (1H, m, ).

25 C. 2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxyiminoessigsäure (III-5, Z-Isomeres)³⁾

Eine Lösung von 348 mg (0,97 mMol) 2-(5-t-Butoxycarbonyl-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopentyloxyiminoessig-
 30 säure in 2 ml Trifluoressigsäure läßt man 1 h bei Raumtemperatur stehen. Die Reaktionsmischung engt man unter vermindertem Druck ein. Der Rückstand wird mit 5 ml Isopropylether und 10 ml Hexan verrieben, wobei man 215 mg (86%) der Titelverbindung erhält.
 35 Schmelzpunkt: 162 - 165°C (Zersetzung) (Lit.³⁾: Schmelz-

1 punkt 160 - 165°C (Zersetzung)].

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{(Nujol)}}$ cm^{-1} 3290, 3200, 1710, 1615, 1600.

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

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{(DMSO-d}_6\text{)}}$ 1,17 - 2,10 (8H, m); 4,60 - 4,98 (1H, m); 8,22 (2H, s).

10

3) Japan Kokai 57-158769 (30.9.82, Fujisawa)
Brit.Anm. 8107134 (6.3.81).

15 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)
20 rührt man 1 h bei Raumtemperatur. Die Lösung gießt man
in 50 ml n-Hexan. Der ausgeschiedene Niederschlag wird
abfiltriert. Ausbeute 122 mg (60%).

25 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{(Nujol)}}$ cm^{-1} 1760.

Herstellungsbeispiel 28

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

Eine Mischung von 1-Hydroxybenzotriazol (2,7 g, 20 mMol)
und Dicyclohexylcarbodiimid (4,12 g, 20 mMol) in 65 ml
DMF rührt man bei Raumtemperatur. Nach 15 min gibt man
35 unter Rühren bei 0°C III-1 (4,04 g, 20 mMol) zu und

1 rührt dann weitere 3 h. Die Reaktionsmischung wird zur
 Entfernung des unlöslichen Harnstoffs filtriert und der
 Filterkuchen wird mit einem geringen Volumen DMF gewa-
 schen. Das Filtrat und die Waschwässer werden vereinigt
 5 und in 800 ml Eiswasser gegossen. Der Niederschlag
 wird abfiltriert, wobei man 5,24 g (82%) der Titelver-
 bindung als schwach-graues Pulver erhält.
 Schmelzpunkt: 189 - 192°C (Zersetzung).

10 IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 1815, 1620, 1540, 1415, 1090, 1060,
 1005, 945, 865, 740.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{(C}_2\text{H}_5\text{OH)}}$ nm ($E_1^{1\%}$ cm) 246 (580),
 283sh (228).

15

20

25

30

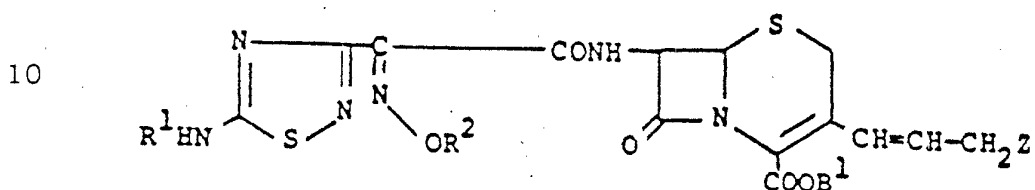
35

1

Erfindungsanspruch

5

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel:



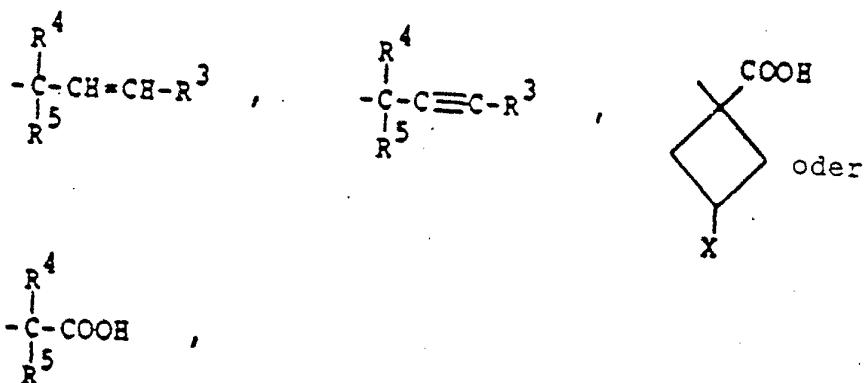
15

worin

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine übliche Aminoschutzgruppe bedeutet,

20 R² ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der allgemeinen Formeln:

25



1

bedeutet, worin

5

R^3 ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl- oder Carboxylgruppe bedeutet,

X für ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder Niedrigalkoxygruppe steht und

10

R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeuten oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylidenring mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bilden,

15

B^1 ein Wasserstoffatom oder eine übliche Carboxyl-Schutzgruppe bedeutet und

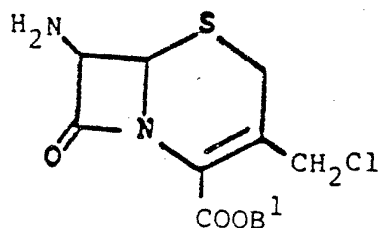
Z für ein Chlor-, Brom- oder Jodatom steht; oder der Salze, Hydrate, Solvate oder Ester davon,

20

gekennzeichnet dadurch, daß man

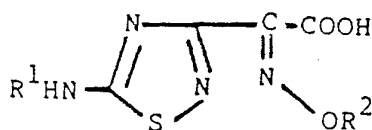
A) eine Verbindung der allgemeinen Formel:

25



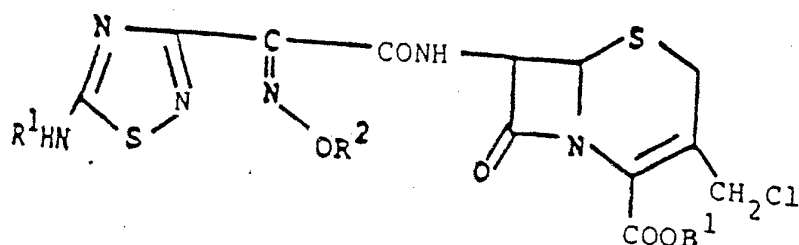
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel:

30



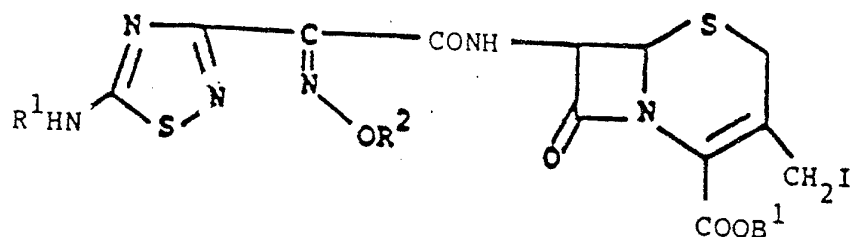
35

wobei in diesen Formeln R^1 , R^2 und B^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel:



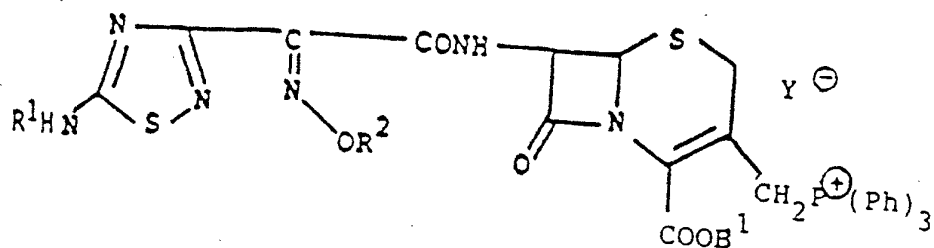
umsetzt,

B) anschließend die so erhaltenen Verbindungen mit Natriumjodid oder Kaliumjodid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel:



umsetzt,

C) die so erhaltenen Verbindungen mit Triphenylphosphin zu einer Verbindung der allgemeinen Formel:

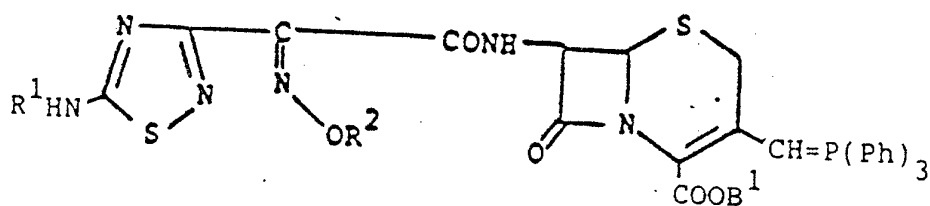


umsetzt,

oder

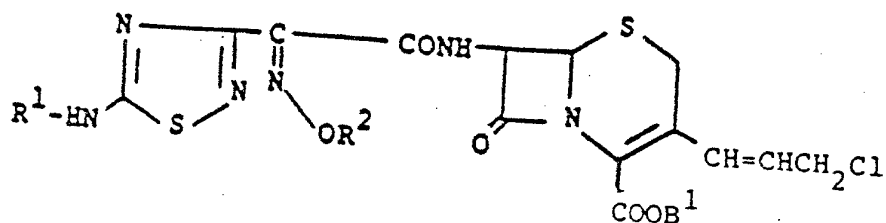
B1) eine gemäß Stufe A) erhaltene Verbindung mit Triphenylphosphin zu einer der gemäß Stufe C) erhaltenen Verbindung umgesetzt,

D) eine gemäß den Stufen C) oder B1) erhaltenen Verbindungen mit einer Base zu einer Verbindung der allgemeinen Formel:



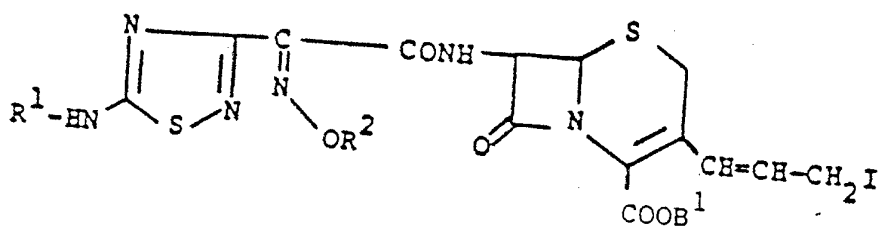
umsetzt,

E) eine der so erhaltenen Verbindungen mit ClCH_2CHO zu einer Verbindung der allgemeinen Formel:



umsetzt,

F) anschließend eine der so erhaltenen Verbindungen mit Natriumjodid oder Kaliumjodid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel:



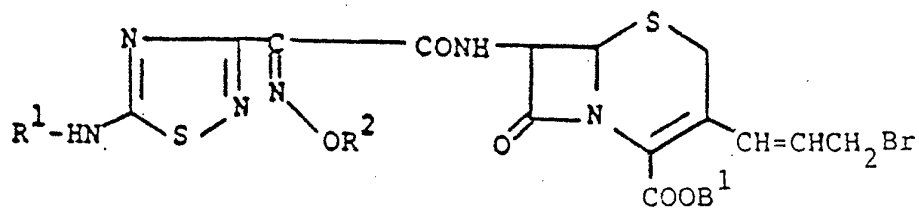
1

umsetzt,
oder

5

mit Natriumbromid oder Kaliumbromid zu einer
Verbindung der allgemeinen Formel:

10



15

umsetzt und

20

schließlich alle Blockierungsgruppen in üblicher
Weise entfernt und gewünschtenfalls die als freie
Säure vorliegenden Verbindungen in die entspre-
chenden Salze oder Ester überführt.

25

30

35