



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11

643 558

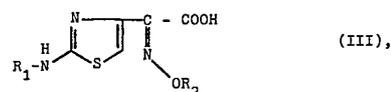
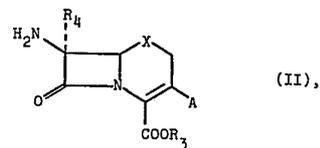
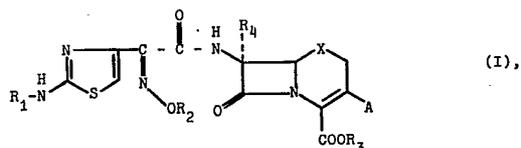
<p>21 Gesuchsnummer: 3941/78</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 12.04.1978</p> <p>30 Priorität(en): 15.04.1977 DE 2716677</p> <p>24 Patent erteilt: 15.06.1984</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 15.06.1984</p>	<p>73 Inhaber: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80 (DE)</p> <p>72 Erfinder: Dr. Walter Dürckheimer, Hattersheim a.M. (DE) Dr. Eberhard Ehlers, Hofheim/Taunus (DE) Hubert Seliger, Frankfurt a.M. (DE) Dr. Elmar Schrinner, Wiesbaden (DE)</p> <p>74 Vertreter: Patentanwälte, Schaad, Balass, Sandmeier, Alder, Zürich</p>
---	---

54 Cephemderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

57 Cephemderivate der Formel I sind Chemotherapeutika, die eine antimikrobielle Wirkung gegen gram-positive und gram-negative Bakterien besitzen. Sie sind gegen Penicillinase bildende Staphylokokken wirksam und weisen zum Teil auch eine fungistatische Wirksamkeit auf.

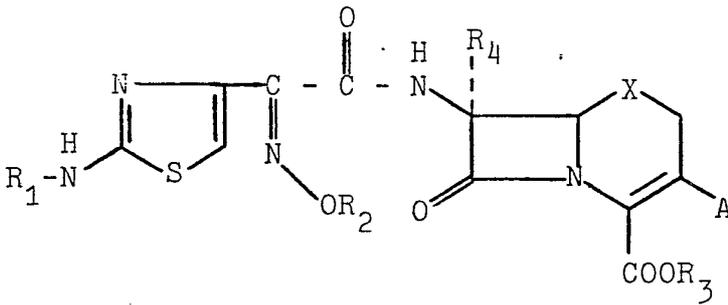
Die Verbindungen der Formel I können hergestellt werden, indem man Lactame der Formel II mit reaktionsfähigen Derivaten einer Carbonsäure der Formel III umsetzt.

Die Substituenten in den Formeln I, II und III haben die in den Patentansprüchen 1 und 2 angegebenen Bedeutungen.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der Formel I



(I),

in der

R_1 Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Acyl-, Arylsulfonyl- oder Alkylsulfonylgruppe oder eine in der Peptidchemie einsetzbare Aminoschutzgruppe;

R_2 Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Acyl-, Aryl-, Aralkyl-, Arylsulfonyl-, Alkylsulfonyl- oder heterocyclische Gruppe;

R_3 Wasserstoff, eine Estergruppe oder ein Kation;

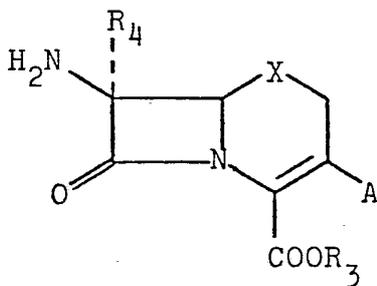
R_4 Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe, Halogen oder gesättigtes oder ungesättigtes Alkylthio mit 1 bis 4 C-Atomen;

X eine SO-Gruppe in R- oder S-Konfiguration oder eine SO_2 -Gruppe; und

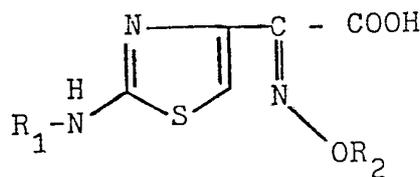
A Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder Alkenylgruppe, Halogen oder eine Gruppe $-CH_2Y$, in der Y für Wasserstoff, Halogen oder den Rest einer nukleophilen Verbindung steht, bedeuten, und in der die R_2O -Gruppe in syn-Position steht.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R_1 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen ohne Wasserstoff besitzt, dadurch gekennzeichnet, dass man Lactame der Formel II



worin A , X , R_3 und R_4 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, R_3 jedoch nicht für Wasserstoff stehen kann, mit reaktionsfähigen Derivaten einer Carbonsäure der Formel III



(III),

in der die Reste R_1 und R_2 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, jedoch R_1 nicht Wasserstoff sein kann, umgesetzt und gegebenenfalls ein erhaltenes Salz in die freie Carbonsäure überführt.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R_3 eine Estergruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren nach Anspruch 2 hergestellte Verbindung der Formel I, worin

R_3 ein Kation bedeutet, direkt oder über die freie Carbonsäure der Formel I, worin

R_3 Wasserstoff bedeutet, verestert.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R_3 ein Kation oder Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren nach Anspruch 2 hergestellte Verbindung der Formel I, worin

R_3 eine Estergruppe bedeutet, verseift und die erhaltene freie Säure gegebenenfalls in ein entsprechendes Salz überführt.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R_2 Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer nach dem Verfahren nach Anspruch 2 hergestellten Verbindung der Formel I, worin

R_2 eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Acyl-, Aryl-, Arylsulfonyl-, Alkylsulfonyl- oder heterocyclische Gruppe bedeutet, die Gruppe R_2 abspaltet.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R_1 Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer nach dem Verfahren nach Anspruch 2 hergestellten Verbindung der Formel I, worin

R_1 eine in der Peptidchemie einsetzbare Aminoschutzgruppe bedeutet, die Schutzgruppe abspaltet.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

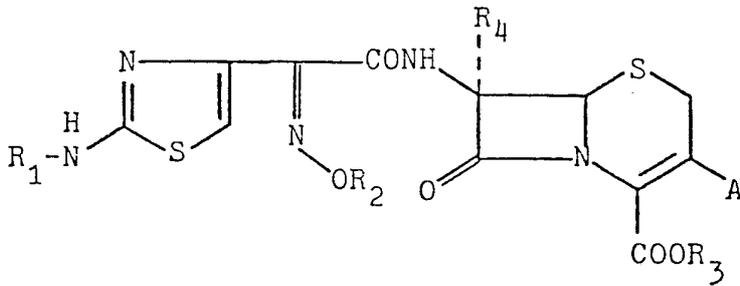
R_4 eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren nach Anspruch 2 hergestellte Verbindung der Formel I, worin

R_4 Halogen oder gesättigtes oder ungesättigtes Alkylthio mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, zur entsprechenden Verbindung der Formel I umsetzt, worin

R_4 eine niedere Alkoxygruppe bedeutet.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

X die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel IV



(IV),

in der die Reste R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und A die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, am Schwefel des Cephemringes oxidiert, und gegebenenfalls ein erhaltenes Salz in die entsprechende freie Carbonsäure oder eine erhaltene freie Carbonsäure in ein entsprechendes Salz überführt.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R_3 eine Estergruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren nach Anspruch 8 hergestellte Verbindung der Formel I, worin

R_3 Wasserstoff oder ein Kation bedeutet, verestert.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R_3 Wasserstoff oder ein Kation bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren nach Anspruch 8 hergestellte Verbindung der Formel I, worin

R_3 eine Estergruppe bedeutet, verseift und die erhaltene freie Säure gegebenenfalls in ein entsprechendes Salz überführt.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R_2 Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer nach dem Verfahren nach Anspruch 8 hergestellten Verbindung der Formel I, worin

R_2 eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Acyl-, Aryl-, Arylsulfonyl-, Alkylsulfonyl- oder heterocyclische Gruppe bedeutet, die Gruppe R_2 abspaltet.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R_1 Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer nach dem Verfahren nach Anspruch 8 hergestellten Verbindung der Formel I, worin

R_1 eine in der Peptidchemie einsetzbare Aminoschutzgruppe bedeutet, die Schutzgruppe abspaltet.

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R_4 eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren nach Anspruch 8 hergestellte Verbindung der Formel I, worin

R_4 Halogen oder gesättigtes oder ungesättigtes Alkylthio mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, zur entsprechenden Verbindung der Formel I umsetzt, worin

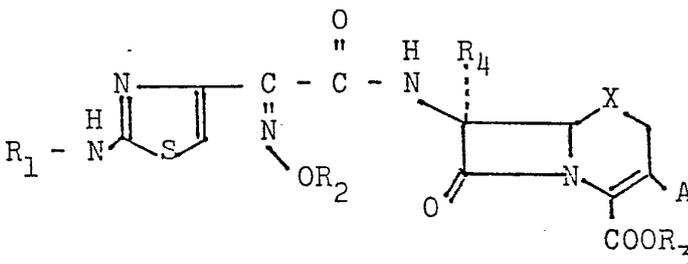
R_4 eine niedere Alkoxygruppe bedeutet.

14. Gegen bakterielle Infektionen wirksame pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Cephemderivaten der Formel I nach Anspruch 1.

35

Gegenstand der Erfindung sind Cephemderivate der allgemeinen Formel I

40



(I),

in der

R_1 Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Acyl-, Arylsulfonyl- oder Alkylsulfonylgruppe oder eine in der Peptidchemie einsetzbare Aminoschutzgruppe,

R_2 Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Acyl-, Aryl-, Arylsulfonyl-, Alkylsulfonyl- oder heterocyclische Gruppe,

R_3 Wasserstoff, eine Estergruppe oder ein Kation,

R_4 Wasserstoff, eine niedere Alkoxygruppe, Halogen oder gesättigtes oder ungesättigtes Alkylthio mit 1 bis 4 C-Atomen;

X eine SO-Gruppe in R- oder S-Konfiguration oder eine SO_2 -Gruppe und

A Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Alkyloxy- oder Alkenyloxygruppe, Halogen oder eine Gruppe $-CH_2Y$, in der Y für Wasserstoff, Halogen oder den Rest einer nukleo-

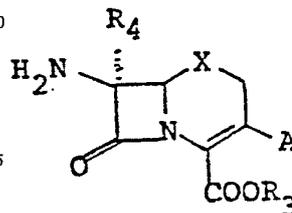
philen Verbindung steht, bedeuten, und in der die R_2O -Gruppe in syn-Position steht.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Cephemderivaten der allgemeinen Formel I,

das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

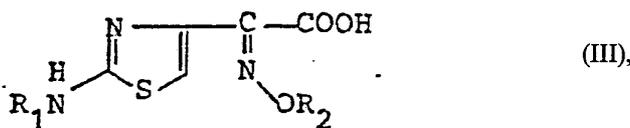
a) Lactame der allgemeinen Formel II

60



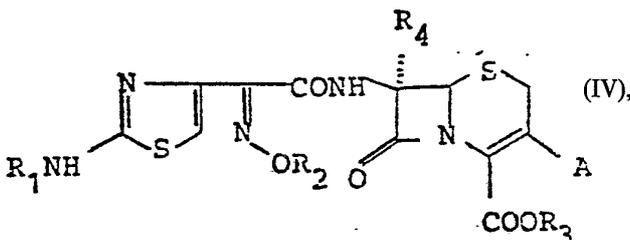
(II),

worin A, X, R₃ und R₄ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, R₃ jedoch nicht für Wasserstoff stehen kann, mit reaktionsfähigen Derivaten einer Carbonsäure der allgemeinen Formel III



in der die Reste R₁ und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, jedoch R₁ nicht Wasserstoff sein kann, umgesetzt oder

b) Cephemverbindungen der allgemeinen Formel IV



in der die Reste R₁, R₂, R₃, R₄ und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, am Schwefel des Cephemrings oxidiert und in den nach a) oder b) hergestellten Verbindungen gewünschtenfalls

α ein erhaltenes Salz in die freie Carbonsäure überführt und diese gegebenenfalls weiter verestert oder ein erhaltenes Salz direkt in einen Ester überführt;

β) einen erhaltenen Ester verseift und gegebenenfalls in ein Salz überführt;

γ) einen Rest R₁ in der Bedeutung einer in der Peptidchemie einsetzbaren Schutzgruppe abspaltet;

δ) einen Rest R₄ in der Bedeutung von Halogen oder gesättigtem oder ungesättigtem Alkylthio mit 1 bis 4 C-Atomen in einen Rest R₄ in der Bedeutung einer niederen Alkoxygruppe überführt.

Die Erfindung betrifft weiterhin die in den Ansprüchen 5 und 11 angegebenen Verfahren.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der die Substituenten beispielsweise die folgende Bedeutung besitzen können:

R₁ kann z.B. stehen für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise tert. Butyl, tert. Amyl, Benzyl, p-Methoxybenzyl, Benzhydryl, Trityl und Phenyläthyl, wobei Benzyl, Benzhydryl und Trityl auch in der Peptidchemie einsetzbare Aminoschutzgruppen darstellen, aliphatisches Acyl mit 1-6, vorzugsweise 1-4 C-Atomen, wie zum Beispiel Formyl, Acetyl oder Butyryl, wobei eine solche Acylgruppe auch noch ein- oder mehrfach substituiert sein kann, beispielsweise

durch Halogen, wie z.B. Fluor, Chlor, Brom, was zum Beispiel auch zu den in der Peptidchemie als Aminoschutzgruppen einsetzbaren Chloracetyl- oder Trichloracetyl-Resten führen kann,

durch Aryl, insbesondere Phenyl, das auch noch weitere Substituenten tragen kann, wie beispielsweise einen nachstehend unter R₅ definierten Heterocyclus; Alkyl mit 1-4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl; Alkenyl mit 1-4 C-Atomen, vorzugsweise Allyl; Alkyloxy mit 1-4 C-Atomen, vorzugsweise Methoxy; Alkylthio mit 1-4 C-Atomen, vorzugsweise Methylthio; Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom; Sulfamoyl, Carbamoyl, Carboxy, Trifluormethyl; Alkyloxycarbonyl mit 1-4 Alkyl-C-Atomen, wie zum Beispiel Methoxycarbonyl; Cyano, Nitro; Amino; Alkylamino mit 1-4 C-Atomen, wie

z.B. Methylamino oder Äthylamino; Dialkylamino mit 1-4 C-Atomen, wie z.B. Dimethyl- oder Diäthylamino, oder Amidino

durch einen - nachstehend unter Y definierten - nucleophilen Rest, vorzugsweise -SR₅

durch Aryloxy, insbesondere Phenoxy,

durch Arylmercapto, insbesondere Phenylmercapto,

durch Arylamino, insbesondere Phenylamino, wobei diese Aryloxy-, Arylmercapto- und Arylaminoester beispielsweise auch die vorstehend für Aryl (als Substituent des aliphatischen Acyls R₁) angegebenen Substituenten tragen können,

durch einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen 5- oder 6-Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, insbesondere Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, wie er nachstehend unter -SR₅ detailliert beschrieben ist,

durch Hydroxy,

durch Alkyloxy mit 1-4 C-Atomen, insbesondere Methoxy, Äthoxy,

durch Alkylthio mit 1-4 C-Atomen, insbesondere Methylthio, Äthylthio,

durch Alkylamino mit 1-4 C-Atomen, insbesondere Methylamino, Äthylamino,

durch Dialkylamino mit 1-4 C-Atomen, insbesondere Dimethyl- oder Diäthylamino, das zu einem gegebenenfalls

durch Heteroatome, wie z.B. Sauerstoff oder Stickstoff unterbrochenen, 5- bis 7-gliedrigen Ring geschlossen sein kann, wie z.B. Morpholin, Piperazin, N-Alkyl-piperazin mit Alkyl mit

1-4 C-Atomen, vorzugsweise N-Methylpiperazin, aromatisches Acyl, vorzugsweise Benzoyl, wobei die aromatische

Gruppe auch substituiert sein kann, wie es vorstehend für den Arylsubstituenten des aliphatischen Acylrestes R₁ angegeben ist, heteroaromatisches Acyl, wobei der heteroaromatische 5-

oder 6-Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, der noch weiter, wie vorstehend für Aryl beschrieben, substituiert sein kann, einen

solchen darstellt, wie er nachstehend unter -SR₅ detailliert beschrieben ist, gegebenenfalls substituiertes Alkylsulfonyl mit

1-4 C-Atomen, insbesondere Methylsulfonyl oder Äthylsulfonyl, Arylsulfonyl, vorzugsweise Phenylsulfonyl, das in der

vorstehend für Aryl angegebenen Weise, insbesondere durch Nitro, Amino oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen, wie z.B. Methyl, substituiert sein kann, eine in der Peptidchemie einsetzbare

Aminoschutzgruppe (vgl. z.B. Houben-Weyl, Bd. XV/1, S. 46 (1974)), insbesondere vorzugsweise durch Halogen oder Cyano

substituiertes Alkyloxycarbonyl mit 1-4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Methoxycarbonyl, tert. Butyloxycarbonyl,

Trichloräthoxycarbonyl, Cyano-tert.-butyloxycarbonyl oder Arylalkyloxycarbonyl mit 1-4 Alkyl-C-Atomen, insbesondere

Phenylalkyloxycarbonyl, wobei der Arylrest noch weiter substituiert sein kann, beispielsweise durch Nitro oder niederes

Alkyloxy, vorzugsweise Benzoyloxycarbonyl, p-Nitro oder p-Methoxy-benzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2-Biphenyl(4)-isopropoxycarbonyl oder Trialkylsilyl, in dem Alkyl aus 1-4 C-Atomen bestehen kann, wie

z.B. Trimethylsilyl, tert. Butyl-dimethylsilyl.

R₂ kann beispielsweise die Bedeutung haben von Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 C-Atomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, vorzugsweise Methyl, oder Cycloalkyl mit 3-8, vorzugsweise 3-6 C-Atomen, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl,

Cyclopentyl, Cyclohexyl, wobei Alkyl und Cycloalkyl noch weiter ein- oder mehrfach substituiert sein kann, beispielsweise

durch Alkyl mit 1-4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, durch Cycloalkyl mit 3-8, insbesondere 3-6 C-Atomen, wie z.B. Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

durch Alkyloxycarbonyl mit 1-4 Alkyl-C-Atomen, vorzugsweise Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl,

durch Alkyl mit 1-4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, durch Cycloalkyl mit 3-8, insbesondere 3-6 C-Atomen, wie z.B. Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

durch Alkyloxycarbonyl mit 1-4 Alkyl-C-Atomen, vorzugsweise Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl,

durch Carboxy, Cyano; Carbamoyl, das ein- oder zweifach substituiert sein kann durch gegebenenfalls – beispielsweise Hydroxy – substituiertes Alkyl mit 1–4 C-Atomen, wobei 2 Substituenten auch zu einem 5- oder 6-gliedrigen, gegebenenfalls

durch O oder N unterbrochenen Ring geschlossen sein können, wie z.B. Morpholino, Piperazino, N-Methylpiperazino, Pyrrolidino

durch Alkylcarbonyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, insbesondere Acetyl, durch Sulfo, Sulfamoyl,

durch Alkyloxysulfonyl mit 1–4 C-Atomen, insbesondere Methoxy- oder Äthoxysulfonyl,

durch eine Phosphonogruppe,

durch Hydroxy,

durch Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom,

durch Alkyloxy mit 1–4 C-Atomen, insbesondere Methoxy oder Äthoxy,

durch Alkylthio mit 1–4 C-Atomen, insbesondere Methylthio oder Äthylthio,

durch Acyloxy, insbesondere aliphatisches Acyloxy mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Acetoxy oder Benzoyloxy,

durch Carboxyalkyloxy mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, insbesondere Carboxymethoxy,

durch Aryl, vorzugsweise Phenyl, das auch Substituenten tragen kann, wie sie für den das aliphatische Acyl (R_1) substituierenden Arylrest angegeben sind, Alkenyl mit 2–6, vorzugsweise 3–5 C-Atomen, wie z.B. Allyl oder Crotonyl, das noch weiter substituiert sein kann, beispielsweise

durch Alkyl mit 1–4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl,

durch Halogen, insbesondere Chlor, Brom,

durch Carboxyl oder Carbamoyl, das, wie oben unter Alkyl (R_2) angegeben, substituiert sein kann,

durch Alkyloxycarbonyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, insbesondere Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Alkynyl mit 3–5 C-Atomen, vorzugsweise Propargyl, das noch weiter substituiert sein kann, beispielsweise

durch Aryl, vorzugsweise Phenyl, aliphatischem, gesättigtem oder ungesättigtem Acyl mit 1–7, vorzugsweise 1–4 C-Atomen wie z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Hexanoyl, Acryloyl, Crotonoyl, Propiolyol, das noch weiter substituiert sein kann, beispielsweise

durch Halogen, wie z.B. Chlor, Brom, Fluor, was beispielsweise zu einem Chloracetyl-, Dichloracetyl- oder Bromacetylrest führt,

durch Amino,

durch Alkylamino mit 1–4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl- oder Äthylamino,

durch Dialkylamino mit 1–4 C-Atomen, insbesondere Dimethyl- oder Diäthylamino, das auch zu einem gegebenenfalls durch Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel unterbrochenen Ring geschlossen sein kann, wie z.B. Morpholin oder Piperazin, Perhydrothiazin, aromatischem Acyl, wie z.B. Benzoyl oder Naphthoyl, das auch substituiert sein kann, beispielsweise

durch Alkyl mit 1–4 C-Atomen, insbesondere Methyl,

durch Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom,

durch Alkyloxy mit 1–4 C-Atomen, insbesondere

Methoxy,

durch Dialkylamino mit 1–4 C-Atomen, insbesondere Dimethyl- oder Diäthylamino, das auch zu einem gegebenenfalls durch Heteroatome, wie z.B. Sauerstoff oder Stickstoff unterbrochenen, vorstehend bereits beschriebenen Ring geschlossen sein kann,

durch Trifluormethyl, heterocyclischem Acyl, das sich von heterocyclischen 5- oder 6-Ringen mit 1 bis 4 Heteroatomen, wie z.B. Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff, ableitet, wie z.B. Thenoyl, Furoyl, Nicotinoyl, Isonicotinoyl oder Picolinoyl, das auch noch substituiert sein kann, beispielsweise

durch Substituenten, wie sie vorstehend für aromatisches Acyl (R_2) angegeben sind, gegebenenfalls substituiertem Arylsulfonyl, insbesondere Phenylsulfonyl, p-Tolylsulfonyl und p-Amino-phenylsulfonyl, gegebenenfalls substituiertem Alkylsulfonyl mit 1–7, vorzugsweise 1–4 C-Atomen, insbesondere Methyl- oder Äthylsulfonyl, Aryl, vorzugsweise Phenyl, oder beispielsweise 1- oder 2-Naphthyl, das auch noch substituiert sein kann, beispielsweise durch Substituenten, wie sie vorstehend für aromatisches Acyl (R_2) angegeben sind, einer

¹⁰ heterocyclischen Gruppe, die sich von einem heterocyclischen 5- oder 6-Ring mit 1–4 Heteroatomen, wie z.B. Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff ableitet, wie z.B. Thienyl, Furyl, Pyridyl oder Picolinyl und auch noch substituiert sein kann, beispielsweise durch Substituenten wie sie vorstehend für aromatisches Acyl (R_2) angegeben sind.

¹⁵ R_3 steht für Wasserstoff, eine Estergruppe oder ein Kation.

Hat R_3 die Bedeutung einer Estergruppe –COOR, so kommen für R beispielsweise in Betracht

²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1–12, vorzugsweise 1–6 C-Atomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, i-Propyl, tert. Butyl, Hexyl, sowie beispielsweise Octyl, Dodecyl,

geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2–12, vorzugsweise 3–5 C-Atomen, wie z.B. Allyl, Crotyl, Pentenyl, sowie

²⁵ Dodecenylyl,

gerades oder verzweigtes Alkynyl mit 3–12, vorzugsweise 3–5 C-Atomen, wie z.B. Propinyl, Butinyl, Pentinyl, sowie Dodecinylyl, wobei diese Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyl-Gruppen noch ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können, beispielsweise

³⁰ durch Halogen, insbesondere Chlor, Brom, wodurch sich beispielsweise ein Trichlormethylrest ergibt,

durch Hydroxy,

durch Alkyloxy mit 1–4 C-Atomen, insbesondere Methoxy oder Äthoxy, ein- oder mehrfach, vorzugsweise zweifach durch Carbo- oder heterocyclisches Aryl, wie insbesondere Phenyl, oder sich von heteroaromatischen 5- oder 6-Ringen mit 1–4 Heteroatomen, wie z.B. Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff ableitende Reste, wie beispielsweise Thienyl, Furyl, Pyridyl, die auch noch weitere Substituenten tragen können, beispielsweise solche, wie sie vorstehend für den Arylsubstituenten der aliphatischen Acylgruppe (R_1) ausführlich wiedergegeben wurden,

durch Carbo- oder heterocyclisches Aryloxy, wie insbesondere Phenoxy, oder sich von heteroaromatischen 5- oder 6-Ringen mit 1 bis 4 Heteroatomen, wie z.B. Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff ableitende Reste, wie z.B. Pyridinoxy, die auch noch Substituenten tragen können, wie sie beispielsweise

⁵⁰ vorstehend für den Arylsubstituenten des Alkyl-Restes R_3 angegeben wurden,

durch Carboxy, Cyano,

durch Carbamoyl, das auch substituiert sein kann, beispielsweise

⁵⁵ durch eine oder zwei Alkylgruppen mit 1–4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl; niederes Aalkyl, vorzugsweise Benzyl,

durch Alkyloxycarbonyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie

z.B. Methoxycarbonyl,

durch Alkylcarbonyloxy mit 1–6, vorzugsweise 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie Acetyloxy, Pivaloyloxy oder auch Hexamoyloxy,

durch Cycloalkylcarbonyloxy mit 3–7 Cycloalkyl-C-Atomen, wie z.B. Cyclohexylcarbonyloxy,

⁶⁵ durch Aroyloxy, wie z.B. Benzoyloxy,

durch carbo- oder heterocyclisches Arylalkylcarbonyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Phenylacetyl oder Thienylacetyl,

durch carbo- oder heterocyclisches Aryloxyalkylcarbonyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Phenoxyacetyl oder Thienloxyacetyl,

durch Alkylcarbonyl mit 1–6, vorzugsweise 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Acetyl, Propionyl, Butyryl, das auch ein- oder mehrfach substituiert sein kann, beispielsweise

durch Oximino; Alkoximino, wie unter R_2 näher definiert, insbesondere Methoximino; Alkoxy-carbonyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, insbesondere Methoxy- oder Äthoxy-carbonyl;

durch carbo- oder heterocyclisches Arylcarbonyl, wie z.B. Benzoyl oder Thenoyl, das auch noch Substituenten tragen kann, wie z.B. Alkyl mit 1–4 C-Atomen, wie vorzugsweise Methyl, Äthyl; Alkyloxy mit 1–4 C-Atomen, vorzugsweise Methoxy, Äthoxy; Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom; Sulfamoyl; Trifluormethyl; Alkylamino mit 1–4 C-Atomen, wie Methyl- oder Äthylamino; Dialkylamino mit 1–4 C-Atomen, wie Dimethyl- oder Diäthylamino, das auch zu einem 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls durch Heteroatome, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel unterbrochenen Ring geschlossen sein kann, wie z.B. Morpholin oder Piperazin,

durch gegebenenfalls substituiertes Aryl, vorzugsweise Phenyl, Trialkylsilyl mit 1–4 C-Atomen in der Alkylgruppe, wie z.B. Trimethylsilyl, Indanyl oder Phthalidyl.

Hat R_3 die Bedeutung eines Kations, so steht es im allgemeinen für ein anorganisches Metallion oder ein organisches Ammoniumion. Als Beispiele seien genannt insbesondere pharmakologisch verträgliche Alkali- oder Erdalkalitionen, vorzugsweise das Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Magnesiumion, das Ammoniumion, sowie Derivate von den organischen Ammoniumionen insbesondere ein gegebenenfalls substituiertes, alkyliertes Ammoniumion, wie z.B. das Triäthylammonium- oder Diäthanolammoniumion, sowie das Morpholinammonium-, Benzylammonium-, Procainammonium-, L-Argininammonium- und L-Lysinammoniumion.

R_4 steht für Wasserstoff, niederes Alkoxy mit 1–4 C-Atomen, vorzugsweise Methoxy, Halogen, vorzugsweise Brom, oder gesättigtes oder ungesättigtes Alkylthio mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Methylthio, Äthylthio, i-Propylthio oder Allylthio.

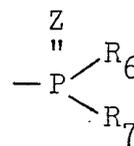
A kann beispielsweise die Bedeutung besitzen von Wasserstoff, Alkyloxy mit 1–4 C-Atomen, wie Methoxy, Äthoxy oder Butoxy,

insbesondere Methoxy, wobei die Alkylkette mit Ausnahme des 2-C-Atoms noch substituiert sein kann, beispielsweise

durch Hydroxy,

durch Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom, Alkyloxy-carbonyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, insbesondere Methoxy- oder Äthoxy-carbonyl, Alkenyloxy mit 3–6 C-Atomen, wie z.B. Allyloxy, das in gleicher Weise substituiert sein kann, wie die vorstehende Alkoxygruppe (A), Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom, $-CH_2Y$, worin Y neben Wasserstoff oder Halogen, wie beispielsweise Fluor, Chlor, Brom, auch für den Rest einer nukleophilen Verbindung stehen kann.

Als derartige Reste einer nukleophilen Verbindung, vorzugsweise einer S-, N- oder O-nukleophilen Verbindung, seien beispielsweise genannt Acyloxy, Hydroxy, Alkyloxy, Amino, Alkyl- oder Dialkylamino, Mercapto, gegebenenfalls substituiertes Pyridinium, Chinolinium oder Isochinolinium, gegebenenfalls substituiertes Carbamoyloxy oder Carbamoylthio, Azido, oder eine Gruppe $-SR_5$, wobei R_5 einen gegebenenfalls substituierten Acyl-, Alkyl- oder Arylrest oder einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6-gliedrigen, gegebenenfalls an einen aromatischen 5- oder 6-Ring ankondensierten Heterocyclus oder den Rest



bedeutet, in dem Z für Schwefel oder Sauerstoff und R_6 und R_7 die gleich oder verschieden sein können, für Alkyl, Alkenyl, Alkyloxy, Alkenyloxy, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder einen carbocyclischen Ring mit 3–8 C-Atomen stehen.

Im folgenden seien einige der als nukleophile Rest Y erfindungsgemäss in Betracht kommenden Gruppen näher erläutert.

Steht Y für Acyloxy, so kommen beispielsweise aliphatische Acylreste mit 1–4 C-Atomen in Betracht, wie z.B. Acetoxy oder Propionyloxy. Besonders bevorzugt ist Acetoxy.

Steht Y für Alkyloxy, so kommen hierfür geradkettige oder verzweigte Alkyloxyreste mit beispielsweise 1–8 C-Atomen, vorzugsweise mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl oder i-Butyl in Betracht.

Steht Y für einen Pyridin-, Chinolin- oder Isochinolinkörper, so ist er über Stickstoff gebunden und kann substituiert sein, beispielsweise durch niederes Alkyl, wie z.B. Methyl oder Äthyl, niederes Alkyloxy, wie z.B. Methoxy oder Äthoxy oder Carbamoyl. Vorzugsweise ist er jedoch unsubstituiert.

Steht Y für eine Carbamoyloxy- oder Carbamoylthio-gruppe, so kann diese Gruppe am Stickstoff ein- oder mehrfach substituiert sein, beispielsweise durch niederes Alkyl mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Methyl oder Äthyl, wobei die beiden Substituenten auch cyclisch miteinander verbunden sein können, beispielsweise zu einem 5- oder 6-Ring, der auch durch ein Heteroatom, wie z.B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein. Bevorzugt ist die unsubstituierte Carbamoylgruppe.

Y kann ferner stehen für Azido, sowie mono- oder disubstituiertes Amino. Als Substituenten kommen insbesondere Alkyl mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Methyl oder Äthyl, in Betracht, wobei im Falle einer Dialkylaminogruppe die Substituenten auch zu einem gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenen 5- oder 6-Ring, wie z.B. Morpholin oder Piperazin geschlossen sein können. Die Aminogruppe kann beispielsweise auch substituiert sein durch Alkyloxy mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Methoxy oder Äthoxy, oder durch Aryl, vorzugsweise Phenyl, das ebenfalls noch Substituenten tragen kann, wie beispielsweise Alkyl mit 1–4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Sulfamoyl, Trifluormethyl oder Halogen, wie beispielsweise Chlor oder Brom.

Hat Y die Bedeutung von Amino, so muss zur Vermeidung einer Ringbildung R_3 für eine Estergruppe stehen. Dies kann auch dann zweckmässig sein, wenn Y eine Hydroxy-, Mercapto- oder monosubstituierte Aminogruppe bedeutet.

Steht Y für eine Gruppe $-SR_5$ und stellt R_5 einen Acylrest dar, so kommen gegebenenfalls substituierte aliphatische, aromatische oder heterocyclische Acylreste in Betracht, beispielsweise aliphatisches Acyl mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Acetyl oder Propionyl, aromatisches Acyl, wie z.B. Benzoyl oder Toluoyl und heterocyclisches, sich von 5- oder 6-Ringen mit 1–4 Heteroatomen, wie z.B. Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ableitendes Acyl, wie beispielsweise Nicotinoyl, Isonicotinyl, Picolinoyl, Furoyl, Thenoyl, Thiazoloyl, Oxazoloyl, Triazoloyl oder Thiadiazoloyl. Bevorzugt sind die Acetyl- und Propionylreste. R_5 kann auch gegebenenfalls substituiertes Aryl, vorzugsweise Phenyl bedeuten, wobei die Substituenten denen entsprechen, die in dem den aliphatischen Acylrest (R_1) substituierenden Aryl stehen können.

Bedeutet R_5 einen Alkylrest, so kommt hierfür geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit beispielsweise 1–8 C-Atomen, vorzugsweise 1–4 C-Atomen in Betracht, wie z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl oder i-Butyl, insbesondere Methyl und Äthyl, das gegebenenfalls noch beispielsweise durch Amino, Hydroxy, Carboxy oder Carbalkoxy mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, insbesondere Methoxycarbonyl, oder gegebenenfalls durch Alkyl oder Alkoxy mit 1–4 C-Atomen, insbesondere Methyl oder Methoxy, Nitro oder Halogen, insbesondere Chlor oder Brom, substituiertes Phenyl substituiert sein kann.

Steht R_5 für einen Heterocyclus, so kommen gegebenenfalls substituierte 5- oder 6-gliedrige Ringe in Betracht, die 1–4 Heteroatome, wie z.B. Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff, insbesondere Stickstoff, gegebenenfalls zusammen mit Schwefel oder Sauerstoff als Ringatome besitzen.

Der Rest R_5 in seiner Bedeutung als Heterocyclus kann noch mit einem ankondensierten aromatischen 5- oder 6-gliedrigen Ringsystem beispielsweise einem Pyridin- oder Triazolring, vorzugsweise mit einem Benzolring verbunden sein, wobei jedoch der nicht mit einem Ringsystem kondensierte Heterocyclus bevorzugt ist. Das den Rest R_5 bildende heterocyclische Ringsystem kann auch ganz oder teilweise, vorzugsweise jedoch nicht hydriert sein.

Für den Rest R_5 seien beispielsweise folgende grundlegende Ringsysteme genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Tetrazolyl, Thiaziazolyl, Oxatriazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Thiazinyl, Oxazinyl, Triazinyl, Thiadiazinyl, Oxadiazinyl, Dithiazinyl, Dioxazinyl, Oxathiazinyl, Tetrazinyl, Thiatriazinyl, Oxatriazinyl, Dithiadiazinyl, Imidazolyl, Dihydropyrimidyl, Tetrahydropyrimidyl, Purinyl sowie benzokondensierte Derivate z.B. Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benzimidazolyl und Indolyl.

Bevorzugt sind 5-gliedrige Ringsysteme mit einem Schwefel- oder Sauerstoffatom und 1–3 Stickstoffatomen, wie Thiazolyl, insbesondere Thiazol-2-yl und Thiazol-2-yl-N-oxid, Thiadiazolyl, insbesondere 1,3,4-Thiadiazol-5-yl und 1,2,4-Thiadiazol-5-yl, Oxazolyl, vorzugsweise Oxazol-2-yl, Oxadiazolyl, wie 1,3,4-Oxadiazol-5-yl. Bevorzugt sind weiterhin 5-gliedrige Ringsysteme mit 2 bis 4 Stickstoffatomen, wie Imidazolyl, vorzugsweise Imidazol-2-yl, Triazolyl, vorzugsweise 1,3,4-Triazol-5-yl, 1,2,3- und 1,2,4-Triazol-5-yl und Tetrazolyl, vorzugsweise 1H-Tetrazol-5-yl und 2H-Tetrazolyl. Bevorzugt sind auch benzokondensierte Derivate, insbesondere Benzoxazol-2-yl, Benzthiazol-2-yl und Benzimidazol-2-yl.

Weiterhin kommen vorzugsweise in Betracht 6-gliedrige Ringsysteme mit 1 bis 3, vorzugsweise 1 bis 2 Stickstoffatomen, wie z.B. Pyridyl, wie Pyrid-2-yl, Pyrid-3-yl, Pyrid-4-yl, Pyrimidyl, vorzugsweise Pyrimid-2-yl und Pyrimid-4-yl, Triazinyl, vorzugsweise 1,3,4-Triazin-2-yl und 1,3,5-Triazin-4-yl, Pyridazinyl, insbesondere Pyridazin-3-yl und Pyrazinyl. Bevorzugt sind die Pyridyl-, Pyrimid-2-yl-, Pyrimid-4-yl- und Pyridazinylreste, insbesondere die Pyridin-N-oxide und Pyridazin-N-oxide.

Der Rest R_5 kann in der Bedeutung von Heterocyclus ein- oder mehrfach substituiert sein, wobei beispielsweise folgende Substituenten in Betracht kommen:

Geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit beispielsweise 1 bis 15 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert. Butyl, n-Hexyl, Undecyl und Pentadecyl, vorzugsweise solche mit 1–4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, sowie niedrigmolekulare Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, die substituiert sind, beispielsweise durch Aryl, wie z.B. Phenyl oder Thienyl, durch Aryloxy, beispielsweise Phenoxy, durch nied-

rigmolekulares Alkyloxy, wie z.B. Methoxy und Äthoxy, durch niedrigmolekulares Alkyloxycarbonyl, wie z.B. Methoxy- oder Äthoxycarbonyl, durch Halogen, wie z.B. Chlor oder Brom, durch Hydroxy, durch aliphatisches Acylamido, vorzugsweise mit 1 bis 4 C-Atomen, wie z.B. Acetamido, durch aromatisches Acylamido, wie z.B. Benzamido, durch Amino, durch Alkylamino mit 1 bis 4 C-Atomen, wie z.B. Methyl- oder Äthylamino, durch Dialkylamino mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Dimethyl- oder Diäthylamino, wobei die Alkylreste der Dialkylaminogruppe auch zu einem 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls durch Heteroatome, wie z.B. Sauerstoff oder Stickstoff unterbrochenen Ring geschlossen sein können, wie z.B. Morpholino oder Piperazino, durch Trifluormethyl, durch Cyano, durch Carbamoyl, durch Carboxy, durch Carboxyalkyloxy mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Carboxymethoxy, durch Cyanoalkyloxy mit 1 bis 4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Cyanomethoxy, durch Carbamoylalkyloxy mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Carbamoylmethoxy, durch Alkyloxycarbonyloxy mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Methoxycarbonyloxy, durch Sulfo, durch Alkylsulfo, vorzugsweise mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Methylsulfonyl, durch Sulfamoyl, durch Phosphonyl, durch Alkylcarbamoyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Methylcarbamoyl, durch Dialkylcarbamoyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Dimethylcarbamoyl, durch Alkyl- oder Dialkylsulfamoyl mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Methyl- oder Dimethylsulfamoyl, durch Carboxyalkylcarboxamido, vorzugsweise mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Bernsteinsäurehalbamid, durch Cyanoalkylcarboxamido, vorzugsweise mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Malonsäuremononitrilamid, durch Alkyloxycarbonylalkylcarboxamido, vorzugsweise mit 1–4 C-Atomen in jeder Alkylgruppe, wobei der Carboxamido-Stickstoff gegebenenfalls noch weiter substituiert sein kann, wie z.B. Bernsteinsäuremethylesterhalbamid, N-Methyl-bernsteinsäuremethylesterhalbamid.

R_5 in der Bedeutung von Heterocyclus kann weiterhin substituiert sein durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen, wie z.B. Cyclopentyl und Cyclohexyl, durch Alkyloxy mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Methoxy und Äthoxy, Alkenyl mit 2–4 C-Atomen, wie z.B. Allyl, Alkenyloxy mit 3–5 C-Atomen, wie z.B. Allyloxy, Alkyl- und Alkenylthio mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Methylthio und Allylthio, Alkoxycarbonyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Methoxycarbonyl, Alkylcarbonyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Acetyl, Arylcarbonyl, wie z.B. Benzoyl, Carboxyalkyloxycarbonyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Carboxymethyloxycarbonyl, Cyanoalkyloxycarbonyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Cyanomethyloxycarbonyl, Carbamoylalkyloxycarbonyl mit 1 bis 4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Carbamoylmethyloxycarbonyl, Alkyloxycarbonylamino mit 1–4 Alkoxy-C-Atomen, wie z.B. Äthoxycarbonylamino, Carboxyalkylthio mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Carboxymethylthio, Amino, Arylamino, wie z.B. Phenylamino, Heteroarylamino, wie z.B. Pyrid-2-yl-amino, Pyrid-4-yl-amino, Mono- und Dialkylamino mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Methylamino, Dimethylamino, Äthylamino, Diäthylamino, wobei die beiden Alkylsubstituenten auch zu einem 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls durch Heteroatome, wie z.B. Sauerstoff oder Stickstoff unterbrochenen Ring geschlossen sein können, wie z.B. Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino und Piperazino, Carboxyalkylamino mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Carboxymethylamino, Cyanoalkylamino mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Cyanomethylamino, Alkyloxycarbonylalkylamino mit 1–4 Alkoxy- bzw. Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Methoxycarbonylmethylamino, Sulfoalkylamino mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Sulfomethylamino, Sulfamoylalkylamino mit 1 bis 4 C-Atomen, wie z.B. Sulfamoylmethylamino, Alkylsulfamoylalkylamino mit jeweils 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Methylsulfamoylmeth-

ylamino, Dialkylsulfamoylalkylamino mit jeweils 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Dimethylsulfamoylmethylamino, Alkyl-oxysulfonylalkylamino mit 1–4 Alkyloxy- bzw. Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Methoxysulfonylmethylamino, Oxido, Hydroxy, Hydroxyalkyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Hydroxymethyl u. Hydroxyäthyl Carboxyalkylcarboxyloxy mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Carboxymethylcarboxyloxy, Cyanoalkylcarboxyloxy mit 1 bis 4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Cyanomethylcarboxyloxy, Alkyl-oxycarbonylalkylcarboxyloxy mit jeweils 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Methoxycarbonylmethylcarboxyloxy, Carboxyalkyloxy mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Carboxymethoxy, Cyanoalkyloxy mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Cyanomethoxy, Alkyl-oxycarbonylalkyloxy mit 1–4 Alkyloxy-C-Atomen, wie z.B. Methoxycarbonylmethoxy, Carbamoylalkyloxy mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Carbamoylmethoxy, Carbamoylalkylcarboxyloxy mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Carbamoylmethylcarboxyloxy, Sulfoalkyloxy mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Sulfomethoxy, Sulfamoylalkyloxy mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Sulfamoylmethoxy, Nitro, Cyano, Halogen, vorzugsweise Chlor, Trifluormethyl, Mercapto, Carboxy, Carbamoyl, Carboxyalkylaminocarbonyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Carboxymethylaminocarbonyl, Carbamoylalkylaminocarbonyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Carbamoylmethylaminocarbonyl, Alkyl-oxycarbonylalkylaminocarbonyl mit 1–4 Alkyloxy- bzw. Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Methoxycarbonylmethylaminocarbonyl, Arylreste, wie z.B. Phenyl, substituiertes Phenyl, wie beispielsweise Alkyloxyphenyl mit 1–4 Alkoxy-C-Atomen, wie z.B. Methoxyphenyl und Äthoxyphenyl, Halogenphenyl, wie z.B. Chlorphenyl, Hydroxyphenyl, Aminophenyl, Alkylamino- oder Dialkylaminophenyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Methylamino- oder Dimethylaminophenyl, Alkylphenyl, insbesondere Alkylphenyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. tert. Butylphenyl, Tolyphenyl oder Cetylphenyl, Hydroxyalkylphenyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Hydroxyäthylphenyl, Halogenalkylphenyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Trifluormethylphenyl oder Chlormethylphenyl, Alkyl-oxyal-kylphenyl mit 1–4 Alkyloxy- bzw. Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Methoxymethylphenyl, Alkenylphenyl mit 2 bis 6, vorzugsweise 3–5 Alkenyl-C-Atomen, wie z.B. Allylphenyl, Alkenyloxyphenyl mit 2–6, vorzugsweise 3–5 Alkenyloxy-C-Atomen, wie z.B. Allyloxyphenyl, Cyanophenyl, Carbamoylphenyl, Carboxyphenyl, Alkyl-oxycarbonylphenyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Methoxycarbonylphenyl, Alkylcarboxyloxyphenyl mit 1–4 Alkyl-C-Atomen, wie z.B. Acetoxyphe-nyl, Sulfophenyl, Alkyl-oxysulfophenyl mit 1–4 Alkoxy-C-Atomen, wie z.B. Methoxysulfophenyl, Sulfamoylphenyl, Nitrophenyl, Biphenyl oder gegebenenfalls entsprechend substituierte Naphthyl- oder heterocyclische Reste, die sich ableiten von heterocyclischen 5- oder 6-Ringen mit 1 bis 4 Heteroatomen, insbesondere Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, wie beispielsweise Pyridyl, Furyl, Chinolyl, Isochinolyl, Thienyl, Thiazolyl, N-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Tetrazolyl und Triazolyl.

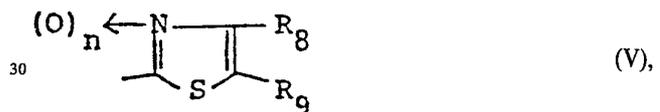
Als Substituenten für R_5 in der Bedeutung von Heterocyclus kommen weiterhin in Betracht:

Cyanoalkylaminocarbonyl mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Cyanomethylaminocarbonyl, Carboxyalkylcarboxamido mit 1–4 C-Atomen, wie beispielsweise Bernsteinsäurehalbamid, Alkyl-oxyal-kylcarboxamido mit 1–4 C-Atomen, wie beispielsweise Bernsteinsäuremethylesterhalbamid, Cyanoalkylcarboxamido mit 1–4 C-Atomen, wie beispielsweise Malonsäurenitrilmonoamid, Alkylcarbamoyl mit 1–4 C-Atomen, wie beispielsweise Methylaminocarbonyl, Dialkylcarbamoyl mit 1–4 C-Atomen, wie beispielsweise Dimethylaminocarbonyl, wobei die beiden Alkylreste noch zu einem carbocyclischen Ring

mit 5–7 C-Atomen, der durch Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff unterbrochen sein kann, geschlossen sein können, wie beispielsweise Morpholinocarbonyl, Alkyl-oxycarbonylalkyloxyalkyl mit 1–4 C-Atomen, wie beispielsweise Methyl-oxycarbonylmethoxyalkyl, Alkylcarbamoylalkyloxyalkyl mit 1–4 C-Atomen, wie beispielsweise Methylcarbamoylmethyl-oxymethyl, Alkyl-oxyal-kylaminocarbonylalkyl, wie beispielsweise Methyl-oxymethylaminocarbonylmethyl, eine Amino- oder durch niederes Alkyl einfach substituierte Amino- gruppe, die durch niedere aliphatische oder aromatische Carbonsäuren acyliert sein kann, wie beispielsweise Acetamido oder Benzamido, sowie einen durch Trifluormethyl oder Alkylcarboxy mit 1–4 C-Atomen substituierten Aryl- oder heteroaromatischen Rest. Die in diesem Absatz angegebene Anzahl von 1–4 C-Atomen bezieht sich jeweils auf eine in den Resten enthaltene Alkylgruppe.

Von den erfindungsgemäss für R_5 bevorzugten 5-Ringen mit 2–4 Heteroatomen, wie Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, wobei vorzugsweise mindestens ein Heteroatom Stickstoff ist, und 6-Ringen mit 1–3 Hetero-, insbesondere Stickstoffatomen, seien die folgenden Reste der allgemeinen Formeln V–VII als Beispiele für besonders bevorzugte Reste genannt. In den Definitionen der Substituenten bedeutet «niederes» jeweils die Zahl von 1–4 Kohlenstoffatomen, im Falle eines ungesättigten Restes von 2–4 C-Atomen.

a) Thiazolylrest der allgemeinen Formel V



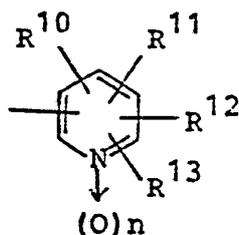
in der R_8 und R_9 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, gerades oder verzweigtes niederes Alkyl, das gegebenenfalls durch Halogen, niederes Alkyloxy, Hydroxy, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, Trifluormethyl oder Phenyl substituiert sein kann, gerades oder verzweigtes niederes Alkenyl, einen carbocyclischen Ring mit 3–8 Kohlenstoffatomen, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes aliphatisches Acylamido, niederes Carboxyalkyl, niederes Alkyl-oxycarbonylalkyl, niederes Carbamoylalkyl, Carboxy, Carbamoyl, Cyano, Cyanoalkyl, niederes Alkyl-oxycarbonyl, niederes Carboxyalkylaminocarbonyl, niederes Alkyl-oxycarbonylalkylaminocarbonyl, Cyanoalkylaminocarbonyl, niederes Carboxyalkylcarboxamido, niederes Alkyl-oxycarbonylalkylcarboxamido, niederes Cyanoalkylcarboxamido, niederes Carboxyalkylthio, einen gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest oder einen gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkylthio, Cyano oder Trifluormethyl substituierten Phenylrest stehen, wobei R_8 und R_9 zusammen einen gegebenenfalls substituierten carbocyclischen Ring mit 5–7 Kohlenstoffatomen bilden können und n für 0 oder 1 steht.

Als Beispiele seien insbesondere erwähnt:

1.3-Thiazol-2-yl
 4-Methyl-1.3-thiazol-2-yl
 4-tert. Butyl-1.3-thiazol-2-yl
 4-n-Propyl-1.3-thiazol-2-yl
 4-Äthyl-1.3-thiazol-2-yl
 5-Amino-1.3-thiazol-2-yl
 5-Acetamido-1.3-thiazol-2-yl
 5-Methylamino-1.3-thiazol-2-yl
 Benzothiazol-2-yl
 5-Chlor-benzothiazol-2-yl
 4-Methyl-3-oxy-1.3-thiazol-2-yl

3-Oxy-4-phenyl-1.3-thiazol-2-yl
 4-(4-Chlorphenyl)-3-oxy-1.3-thiazol-2-yl
 3-Oxy-1.3-thiazol-2-yl
 4-(4-Bromphenyl)-3-oxy-1.3-thiazol-2-yl
 3-Oxy-4-(p-tolyl)-1.3-thiazol-2-yl
 4-(p-Methoxyphenyl)-3-oxy-1.3-thiazol-2-yl
 4-Methyl-3-oxy-5-phenyl-1.3-thiazol-2-yl
 5-Methyl-3-oxy-4-phenyl-1.3-thiazol-2-yl
 5-Methyl-1.3-thiazol-2-yl
 4-Trifluormethyl-1.3-thiazol-2-yl
 4-Phenyl-1.3-thiazol-2-yl
 4,5-Dimethyl-1.3-thiazol-2-yl
 4-(3-Pyridyl)-1.3-thiazol-2-yl
 4-Carboxymethyl-1.3-thiazol-2-yl
 3-Carboxy-4-methyl-1.3-thiazol-2-yl
 4-Carboxy-1.3-thiazol-2-yl
 4-Äthylloxycarbonyl-5-amino-1.3-thiazol-2-yl
 5-Amino-4-carboxy-1.3-thiazol-2-yl
 5-Carboxymethylaminocarbonyl-1.3-thiazol-2-yl
 5-Carboxymethylcarboxamido-1.3-thiazol-2-yl
 5-Carboxymethyl-4-phenyl-1.3-thiazol-2-yl
 4-(5-Nitro-thien-2-yl)-1.3-thiazol-2-yl
 4-(4-Carboxythien-2-yl)-1.3-thiazol-2-yl
 4-(1-Methyl-pyrrol-2-yl)-1.3-thiazol-2-yl
 4-(5-Carbamoyl-fur-2-yl)-1.3-thiazol-2-yl
 5-Carboxy-4-methyl-1.3-thiazol-2-yl

b) Pyridylrest der allgemeinen Formel VI



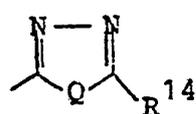
in der

R¹⁰ bis R¹³ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, niederes, gerades oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl, Trifluormethyl, niederes Alkylcarbonyl, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, Carbonyl, Carbamoyl, Cyano, niederes Alkylaminocarbonyl, niederes Dialkylaminocarbonyl, niederes Alkyloxycarbonyl, Hydroxy, niederes Alkyloxy, niederes Hydroxyalkyl, niederes Alkylthio oder Nitro bedeuten und n für 0 oder 1 steht.

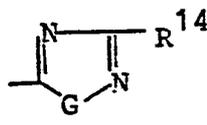
Als Beispiele seien insbesondere erwähnt:

1-Oxy-pyrid-2-yl
 3-Methyl-1-oxy-pyrid-2-yl
 4-Methyl-1-oxy-pyrid-2-yl
 1-Oxy-pyrid-4-yl
 5-Methyl-1-oxy-pyrid-2-yl
 6-Methyl-1-oxy-pyrid-2-yl
 3-Äthoxy-1-oxy-pyrid-2-yl
 5-Brom-1-oxy-pyrid-2-yl
 Pyrid-2-yl
 Pyrid-3-yl
 Pyridin-4-yl
 3-Hydroxy-pyrid-2-yl
 3-Nitro-pyrid-2-yl
 5-Nitro-pyrid-2-yl
 2-Amino-6-methyl-pyrid-3-yl
 4-Chlor-1-oxy-pyridin-2-yl
 2-Carboxy-pyrid-4-yl
 3-Carboxy-pyrid-5-yl
 4-Carboxy-pyrid-5-yl

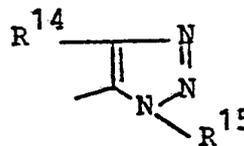
c) Oxadiazolyl-, Thiadiazolyl- und Triazolylreste der allgemeinen Formeln VII, VII a und VII b



(VII)



(VIIa)



(VIIb)

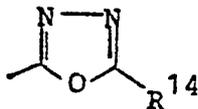
in denen Q für Sauerstoff, Schwefel oder N-R¹⁵ und G für Sauerstoff oder Schwefel steht, und worin R¹⁴ Wasserstoff, niederes, gerades oder verzweigtes Alkyl, niederes gerades oder verzweigtes Alkenyl, einen carbocyclischen Ring mit 5-7 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, niederes Hydroxyalkyl, niederes Alkyloxy, niederes Alkylthio, niederes Alkyloxyalkyl, eine Aminogruppe, die gegebenenfalls durch ein oder zwei niedere Alkylreste, die zusammen auch einen carbocyclischen Ring mit 5-7 Kohlenstoffatomen bilden können, substituiert sein kann, niederes aliphatisches oder aromatisches Acylamido, eine niedere Aminoalkylgruppe, die gegebenenfalls durch ein oder zwei niedere, verzweigte oder gerade Alkylreste, die zusammen auch einen carbocyclischen Ring mit 5-7 Kohlenstoffatomen bilden können, substituiert oder durch eine niedere aliphatische oder aromatische Carbonsäure acyliert sein kann, Trifluormethyl, niederes Alkyloxycarbonylalkylamido, niederes Carboxyalkylamido, niederes Cyanoalkylamido, niederes Alkyloxycarboxyalkyloxyalkyl, niederes Carboxyalkyl, niederes Alkyloxycarbonylalkyl, niederes Cyanoalkyl,

Carboxy, Carbamoyl, Cyano, niederes Carbamoylalkyl, niederes Alkyloxycarbonyl, niederes Alkylcarbonyl, niederes Dialkylcarbonyl, niederes Sulfoalkyl, niederes Sulfamoylalkyl, niederes Alkylsulfamoylalkyl, niederes Dialkylsulfamoylalkyl, niederes Alkylcarbonylalkyl, niederes Alkylcarbonylalkyloxyalkyl, niederes Carboxyalkyloxyalkyl, niederes Carbamoylalkyloxyalkyl, niederes Alkylcarbonylalkyloxyalkyl, niederes Alkyloxyalkylaminocarbonylalkyl, niederes Carboxyalkylthio und einen gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome, Hydroxy, niederes Alkyloxy, niederes, gerades oder verzweigtes Alkyl, niederes, gerades oder verzweigtes Alkenyl, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Carboxy, niederes Alkyloxycarbonyl, Sulfo, Carbamoyl, Sulfamoyl, niederes Alkylcarboxy, niederes Alkylcarbonyl, niederes Alkylamino, Nitro, niederes Dialkylamino substituierten Aryl- oder heterocyclischen Rest, vorzugsweise einen Phenyl-, Naphthyl-, Thienyl-, Furyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Isoxazolyl-, Chinolyl-, Isochinolyl- oder Pyridyl-Rest

oder eine Arylamino- oder Heteroarylamino-Gruppe oder nieder es Arylalkyl bedeutet und in der

R¹⁵ Wasserstoff, niederes, gerades oder verzweigtes Alkyl, niederes, gerades oder verzweigtes Alkenyl, niederes Carboxyalkyl, niederes Alkyloxycarbonylalkyl, niederes Cyanoalkyl, niederes Sulfoalkyl, niederes Sulfamoylalkyl, niederes Alkylsulfamoylalkyl, niederes Dialkylsulfamoylalkyl, niederes Alkylcarbonylalkyl, niederes Dialkylcarbonylalkyl, niederes Alkyloxycarbonylalkoxyalkyl, niederes Carboxyalkoxyalkyl, niederes Carbonylalkoxyalkyl, niederes Alkylcarbonylalkoxyalkyl, Hydroxy, niederes Hydroxyalkyl, eine Aminogruppe, die gegebenenfalls mit einer niederen aliphatischen Carbonsäure acyliert oder einem oder zwei niederen Alkylresten alkyliert sein kann, niederes Arylalkyl, niederes Alkyloxyalkyl, ein carbocyclischer Ring mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, ein Pyrrolyl-Rest, der gegebenenfalls durch ein oder zwei niedere Alkylgruppen substituiert sein kann, ein gegebenenfalls durch Carboxy, Cyano, Trifluormethyl, Carbamoyl, Amino, niederes Alkylamino, niederes Dialkylamino, niederes Alkyl, Sulfo, Sulfamoyl, niederes Alkyloxycarbonyl, Hydroxy, niederes Hydroxyalkyl, niederes Alkylcarbonyl, oder niederes Alkyloxy substituierter Aryl- oder heterocyclischer Rest, vorzugsweise Phenyl- oder Pyridin-Rest sein kann.

Als Beispiele seien insbesondere erwähnt für



1.3.4-Oxadiazol-5-yl
 2-Methyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-Phenyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(4-Fluorphenyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(2-Bromphenyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(2-Methoxyphenyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(Cyclohexyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(2-Pyridyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(3-Pyridyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(4-Pyridyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(2-Furyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(3-Furyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(2-Thienyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-Propyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-Butyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(2-Hydroxyphenyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-Äthyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(4-Nitrophenyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(3-Thienyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(4-Chlorphenyl)-thienyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(2-Thiazolyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(3-Nitrophenyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(2-Tolyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(3-Tolyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(4-Hydroxyphenyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-Benzyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(1-Naphthyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(2-Pyrrolyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(4-Imidazolyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(5-Pyrazolyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(Äthoxycarbonylmethoxymethyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(Carboxymethoxymethyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-Carbonyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(N-Methylcarbonyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(N-Äthylcarbonyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl

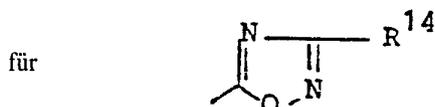
2-(N,N-Dimethylcarbonyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl
 2-(N,N-Dimethylaminomethyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl

5 für

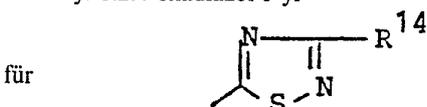


1.3.4-Thiadiazol-5-yl
 10 2-Butyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Propyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Phenyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Amino-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Äthyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 15 2-Acetamido-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Methylamino-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(N-Methylacetamido)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Isobutylamino-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Piperidino-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 20 2-Pyrrolidino-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Aminomethyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Acetamidomethyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Benzamido-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(β-Piperidinoäthyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 25 2-(2-Pyridylamino)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(3-Pyridylamino)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(1.3-Thiazol-2-yl-amino)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(1.3.4-Triazolyl-2-amino)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(Tetrazolyl-5-amino)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 30 2-Dimethylaminomethyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Methylaminomethyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Äthyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Trifluoromethyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Methylthio-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 35 2-(2-Pyridyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(3-Pyridyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(4-Pyridyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(2-Thienyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(2-Furyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 40 2-(3-Furyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Methyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Isopropyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(4-Methoxyphenyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(4-Chlorphenyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 45 2-(1-Naphthyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(2-Chinolyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(1-Isochinolyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(β-Methoxycarbonylpropionylamido)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(β-Carboxypropionylamido)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 50 2-Carboxymethoxymethyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Äthylloxycarbonylmethyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Carboxymethyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(α-Carboxyacetamido)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(α-Cyanoacetamido)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 55 2-(Methoxycarbonylacetamido)-1H-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(N,N-Dimethylcarbonylmethyl)-1H-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(N,N-Diäthylcarbonylmethyl)-1H-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(N,N-Dipropylcarbonylmethyl)-1H-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(N,N-Dibutylcarbonylmethyl)-1H-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 60 2-(2-Acetamidoäthyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(2-Aminoäthyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Hydroxymethyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(2-Hydroxyäthyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(Isobutyryloxymethyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 65 2-(Äthoxycarbonylmethoxymethyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(Carbonylmethoxymethyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(N-Methylcarbonyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Isobutyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl

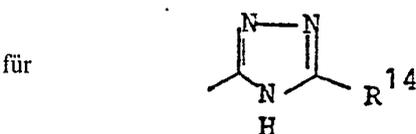
2-Methoxypropylaminocarbonylmethyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Carboxyäthyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Sulfoäthyl-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Carboxy-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-Phenylamino-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-o-Carboxybenzoylamino-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(1-Carboxyäthylthio)-1.3.4-thiadiazol-5-yl
 2-(1-Carboxy-1-methyläthyl)-1.3.4-thiadiazol-5-yl



1.2.4-Oxadiazol-5-yl
 3-Methyl-1.2.4-oxadiazol-5-yl
 3-Phenyl-1.2.4-oxadiazol-5-yl

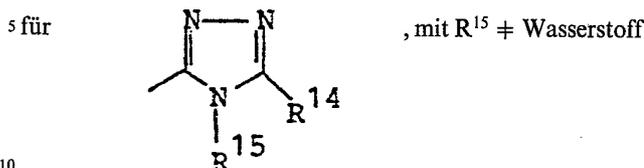


1.2.4-Thiadiazol-5-yl
 3-Phenyl-1.2.4-thiadiazol-5-yl
 3-Methylmercapto-1.2.4-thiadiazol-5-yl
 3-Methyl-1.2.4-thiadiazol-5-yl
 3-Äthyl-1.2.4-thiadiazol-5-yl



2-Methyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Äthyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Amino-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 1H-1.3.4-Triazol-5-yl
 2-Trifluormethyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(β-Piperidinoäthyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(β-Diäthylaminoäthyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Hydroxy-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(4-Pyridyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-tert. Butyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(3-Pyridyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(2-Pyridyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Acetamido-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Propionylamido-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Benzamido-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(2-Thienyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(2-Furyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(3-Furyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Methoxymethyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(4-Sulfamoylphenyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Phenyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(4-Methoxyphenyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(4-Chlorphenyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(2-Methylpyrid-4-yl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Phenoxymethyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Äthoxymethyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(2-Äthoxyäthyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Aminoäthyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Acetamidomethyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Äthylxycarbonylmethyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(β-Carbomethoxypropionylamido)-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Carboxymethyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Carboxymethoxymethyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Äthylxycarbonylmethoxymethyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Äthoxycarbonyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Carbamoyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl

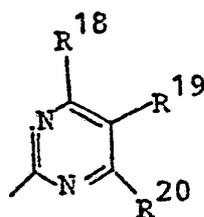
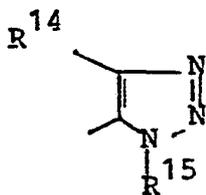
2-Carbamoylmethoxymethyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(N-Äthylcarbamoylmethoxymethyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl



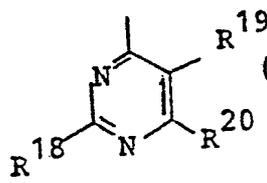
10
 2-Amino-1-methyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Methyl-1.3.4-triazol-5-yl
 15 1-Methyl-2-trifluormethyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1.2-Dimethyl-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Hydroxy-1-methyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Methyl-2-(3-pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Methyl-2-(4-pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 20 2-(2-Furyl)-1-methyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Methyl-2-(2-thienyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Methyl-2-(2-pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(3-Furyl)-1-methyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Methyl-2-phenyl-1.3.4-triazol-5-yl
 25 1-Äthyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Äthyl-2-(3-pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Äthyl-2-(4-pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Äthyl-2-(2-pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(3-Furyl)-1-methyl-1.3.4-triazol-5-yl
 30 1-Äthyl-2-trifluormethyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Äthyl-2-(2-furyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Äthyl-2-(2-thienyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1.2-Diäthyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Propyl-2-(3-pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 35 2-(2-Furyl)-1-propyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Propyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Isopropyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Allyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Butyl-1-(2-furyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 40 1-Cyclohexyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Benzyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Hydroxy-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Methoxymethyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Phenyl-1.3.4-triazol-5-yl
 45 2-Methyl-1-phenyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-(4-Chlorphenyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Hydroxy-1-phenyl-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Amino-1-phenyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Phenyl-2-propyl-1.3.4-triazol-5-yl
 50 2-(1-Piperidinomethyl)-1-phenyl-1.3.4-triazol-5-yl
 2-(β-Diäthylaminoäthyl)-1-phenyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-(4-Äthoxyphenyl)-2-(β-piperidinoäthyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-(4-Chlorphenyl)-2-dimethylaminomethyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Phenyl-2-(4-pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 55 1-(3-Pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Hydroxy-1-(2-pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-(4-Pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-(2-Pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-(4-Äthoxyphenyl)-2-hydroxy-1.3.4-triazol-5-yl
 60 1-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Amino-2-trifluoromethyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Amino-2-(2-hydroxyphenyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Amino-2-phenyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Amino-2-(4-fluorphenyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 65 1-Amino-2-(2-bromphenyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Amino-2-(2-methoxyphenyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Amino-2-(4-pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Amino-2-(2-thienyl)-1.3.4-triazol-5-yl

1-Amino-2-cyclohexyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Amino-2-methyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Äthyl-1-amino-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Phenyl-1-phenylamino-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Äthyl-1-äthylamino-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Amino-2-methylthio-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Amino-2-mercapto-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Amino-2-benzyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Acetamido-2-äthyl-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Äthyl-1-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Äthyl-1-(pyrrol-1-yl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Methyl-2-(4-sulfamoylphenyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Allyl-2-(4-sulfamoylphenyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Phenyl-2-(4-sulfamoylphenyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Amino-1.3.4-triazol-5-yl
 1-(4-Äthoxyphenyl)-2-(4-pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-(4-Äthoxyphenyl)-2-(3-pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-pyridyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-(4-Äthoxyphenyl)-2-phenyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-(4-Äthoxyphenyl)-2-(4-aminophenyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1.2-Diphenyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1.2-Di-p.-tolyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Allyl-2-phenyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Amino-2-carboxymethyl-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Carboxymethyl-1-methyl-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Carboxymethoxymethyl-1-methyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Carboxymethyl-2-trifluormethyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Carbamoylmethyl-2-trifluormethyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Sulfoäthyl-2-trifluormethyl-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Äthoxycarbonylmethoxymethyl-1-methyl-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Carbamoyl-1-methyl-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Carbamoylmethoxymethyl-1-methyl-1.3.4-triazol-5-yl
 2-Äthoxycarbonyl-1-(4-methoxybenzyl)-1.3.4-triazol-5-yl
 1-Amino-2-carboxymethylthio-1.3.4-triazol-5-yl

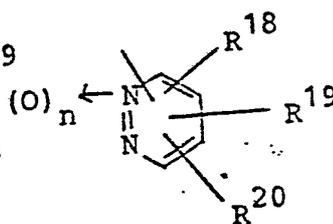
für



(IX)



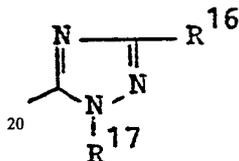
(IXa)



(IXb),

in denen R¹⁸ bis R²⁰, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, niederes, gerades oder verzweigtes Alkyl, niederes, gerades oder verzweigtes Alkenyl, Mercapto, niederes Alkylthio, Hydroxy, niederes Hydroxyalkyl, niederes Alkyloxy, niederes Alkylcarbonyl, niederes Alkyloxyalkyl, eine Amino-Gruppe, die gegebenenfalls mit ein oder zwei niederen Alkylresten substituiert sein kann, niederes Carboxyalkyl, Carboxy, Cyano, niederes Alkyloxycarbonyl, eine Carbamoyl-Gruppe, die gegebenenfalls durch eine oder zwei niedere Alkylgruppen substituiert sein kann, die wiederum einen carbocyclischen Ring mit 5–7 C-Atomen, der gegebenenfalls durch Stickstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann, bilden können, niederes Alkyloxycarbonylalkylamido, niederes

1H-1.2.3-triazol-5-yl
 1-Methyl-1.2.3-triazol-5-yl
 1.4-Dimethyl-1.2.3-triazol-5-yl
 1H-4-Methyl-1.2.3-triazol-5-yl
 1.4-Diäthyl-1.2.3-triazol-5-yl
 4-Carboxy-1H-1.2.3-triazol-5-yl
 4-(2-Carboxyäthyl)-1H-1.2.3-triazol-5-yl
 4-(3-Carboxypropyl)-1H-1.2.3-triazol-5-yl
 4-(1-Carboxy-1-methyläthyl)-1H-1.2.3-triazol-5-yl
 10 4-(2-Carboxy-2-methylpropyl)-1H-1.2.3-triazol-5-yl
 4-N-Methylcarbamoyl-1H-1.2.3-triazol-5-yl
 4-N-Äthylcarbamoyl-1H-1.2.3-triazol-5-yl
 4-N-Propylcarbamoyl-1H-1.2.3-triazol-5-yl
 4-N-Butylcarbamoyl-1H-1.2.3-triazol-5-yl
 15 d) Triazolylrest der allgemeinen Formel VIII



(VIII),

in der R¹⁶ und R¹⁷, die gleich oder verschieden sein können, niederes, gerades oder verzweigtes Alkyl, niederes, gerades oder verzweigtes Alkenyl, niederes Alkyloxyalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, niederes Alkyloxy, niederes Alkylcarbonyl oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest bedeutet und ferner R¹⁶ für Wasserstoff stehen kann.

Als Beispiele seien insbesondere erwähnt:

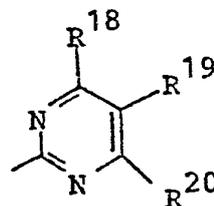
30 1-Methyl-1.2.4-triazol-5-yl
 1-Butyl-1.2.4-triazol-5-yl
 1-Phenyl-1.2.4-triazol-5-yl
 1-Methoxymethyl-1.2.4-triazol-5-yl
 1.3-Dimethyl-1.2.4-triazol-5-yl
 35 1-Allyl-1.2.4-triazol-5-yl
 3-Hydroxy-1-methyl-1.2.4-triazol-5-yl
 3-Hydroxy-1-isopropyl-1.2.4-triazol-5-yl
 3-Hydroxy-1-phenyl-1.2.4-triazol-5-yl
 3-Äthyl-1-methyl-1.2.4-triazol-5-yl
 40 3-Methyl-1-phenyl-1.2.4-triazol-5-yl

e) ein Pyrimidinyl- und Pyridazinyl-Rest der allgemeinen Formeln IX, IXa und IXb

res Carboxyalkylamido, niederes Cyanoalkyl, einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest oder niederes Carboxyalkylthio bedeuten und die heterocyclischen Ringe auch teilweise hydriert sein können und n für 0 oder 1 steht.

60 Als Beispiele seien insbesondere erwähnt:

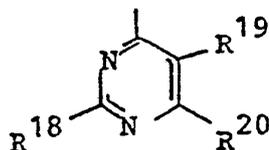
für



65

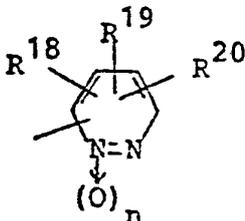
4.6-Diamino-pyrimidin-2-yl
 4-Amino-6-hydroxy-pyrimidin-2-yl
 5.6-Diamino-4-hydroxy-pyrimidin-2-yl
 4.5-Diamino-pyrimidin-2-yl
 4-Hydroxy-6-methyl-pyrimidin-2-yl
 4.6-Dihydroxy-pyrimidin-2-yl
 4-Hydroxy-pyrimidin-2-yl
 4-Hydroxy-6-propyl-pyrimidin-2-yl
 Pyrimidin-2-yl
 4-Methyl-pyrimidin-2-yl
 4.6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl
 4-Mercapto-pyrimidin-2-yl
 4-Methylthio-pyrimidin-2-yl
 1.4.5.6-Tetrahydropyrimidin-2-yl
 4-Hydroxy-6-methyl-pyrimidin-2-yl-5-essigsäure
 4-Hydroxy-pyrimidin-2-yl-5-carbonsäure
 4-Amino-pyrimidin-2-yl-5-carbonsäure
 4-Amino-pyrimidin-2-yl-5-carbonsäure-methylester
 4-Amino-pyrimidin-2-yl-5-carbonsäure-äthylester
 4-Hydroxy-pyrimidin-2-yl-5-essigsäure
 4-Hydroxy-5-piperidino-carbonyl-pyrimidin-2-yl
 4-Chlor-pyrimidin-2-yl-5-carbonsäure
 4-(β -Carboxypropionylamido)-6-hydroxy-pyrimidin-2-yl
 5-Cyanäthyl-4-hydroxy-6-methylpyrimidin-2-yl

für



2-Hydroxy-pyrimidin-4-yl
 Pyrimidin-4-yl
 5-Äthoxycarbonyl-6-methyl-2-phenyl-pyrimidin-4-yl
 6-Äthoxy-5-äthoxycarbonyl-2-phenyl-pyrimidin-4-yl
 5-Äthoxycarbonyl-6-amino-2-phenyl-pyrimidin-4-yl
 5-Cyano-2-hydroxy-6-methyl-pyrimidin-4-yl
 5-Acetyl-2.6-Dimethyl-pyrimidin-4-yl
 5-Äthoxycarbonyl-2.6-dimethyl-pyrimidin-4-yl
 2-Hydroxy-6-methyl-pyrimidin-4-yl
 6-Mercapto-2-methyl-pyrimidin-4-yl
 6-Mercaptopyrimidin-4-yl
 2-Amino-6-mercapto-pyrimidin-4-yl
 6-Mercapto-2-methylthio-pyrimidin-4-yl
 6-Carboxymethylthio-pyrimidin-4-yl
 6-Carboxymethylthio-2-methyl-pyrimidin-4-yl
 2-Amino-4-carboxymethylthio-pyrimidin-4-yl

für

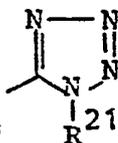


6-Methoxy-2-oxy-pyridazin-3-yl
 6-Butoxy-2-oxy-pyridazin-3-yl
 6-Äthoxy-2-oxy-pyridazin-3-yl
 6-Chlor-2-oxy-pyridazin-3-yl
 2-Oxy-pyridazin-3-yl
 6-Methyl-1-oxy-pyridazin-3-yl
 6-Methyl-2-oxy-pyridazin-3-yl
 Pyridazin-3-yl
 6-Hydroxy-pyridazin-3-yl
 6-Chlor-1-oxy-pyridazin-3-yl
 5-Äthoxycarbonyl-6-hydroxy-pyridazin-3-yl

5-Carboxy-6-hydroxy-pyridazin-3-yl
 4-Äthoxycarbonyl-6-hydroxy-pyridazin-3-yl
 4-Methyl-6-hydroxy-pyridazin-3-yl
 4-Äthyl-6-hydroxy-pyridazin-3-yl
 5-Äthoxycarbonyl-6-hydroxy-4-methyl-pyridazin-3-yl
 5-Äthoxycarbonyl-4-äthyl-6-hydroxy-pyridazin-3-yl
 4-Äthoxycarbonyl-5-äthyl-6-hydroxy-pyridazin-3-yl
 6-Mercaptopyridazin-3-yl

f) Tetrazolylrest der allgemeinen Formel X

10



(X),

15

in der R²¹ für Wasserstoff, niederes, gerades oder verzweigtes Alkyl, niederes, verzweigtes oder gerades Alkenyl, niederes Alkyloxyalkyl, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, einen carbocyclischen Ring mit 5-7 C-Atomen, niederes Arylalkyl, niederes Carboxyalkyl, niederes Cyanoalkyl, niederes Alkyloxycarbonylalkyl, niederes Sulfoalkyl, niederes Sulfamoylalkyl, niederes Alkylsulfoalkyl, niederes Alkylsulfamoylalkyl, niederes Dialkylsulfamoylalkyl, niederes Carbamoylalkyl, niederes Alkylcarbamoylalkyl, niederes Dialkylcarbamoylalkyl, niederes Aminoalkyl, niederes Hydroxyalkyl, oder niederes Alkylamidoalkyl steht.

Als Beispiele seien insbesondere erwähnt:

Tetrazol-5-yl
 1-Äthyl-tetrazol-5-yl
 1-Allyl-tetrazol-5-yl
 1-Phenyl-tetrazol-5-yl
 1-Butyl-tetrazol-5-yl
 1-Benzyl-tetrazol-5-yl
 1-(4-Fluorphenyl)-tetrazol-5-yl
 1-Isopropyl-tetrazol-5-yl
 1-(2-Pyridyl)-tetrazol-5-yl
 1-Cyclohexyl-tetrazol-5-yl
 1-(2.4-Dichlorphenyl)-tetrazol-5-yl
 1-(2-Tolyl)-tetrazol-5-yl
 1-(4-Nitrophenyl)-tetrazol-5-yl
 1-(4-Dimethylaminophenyl)-5-yl
 1-Methoxymethyl-tetrazol-5-yl
 1-Methyl-tetrazol-5-yl
 1-Propyl-tetrazol-5-yl
 1-Cyclopentyl-tetrazol-5-yl
 1-(4-Chlorphenyl)-tetrazol-5-yl
 1-Carboxymethyl-tetrazol-5-yl
 1-Carboxyäthyl-tetrazol-5-yl
 1-Cyanomethyl-tetrazol-5-yl
 1-Sulfomethyl-tetrazol-5-yl
 1-Sulfoäthyl-tetrazol-5-yl
 1-Sulfopropyl-tetrazol-5-yl
 1-Sulfamoyl-tetrazol-5-yl
 1-Sulfamoyläthyl-tetrazol-5-yl
 1-(2-N,N-Dimethyl-sulfamoyläthyl)-tetrazol-5-yl
 1-(3-Sulfamoylpropyl)-tetrazol-5-yl
 1-(2-Sulfo-1-methyläthyl)-tetrazol-5-yl
 1-(4-Sulfobutyl)-tetrazol-5-yl
 1-(2-Carbamoyläthyl)-tetrazol-5-yl
 1-(N-Methylcarbamoylmethyl)-tetrazol-5-yl
 1-(N,N-Dimethylcarbamoylmethyl)-tetrazol-5-yl
 1-(2-Carbamoylpropyl)-tetrazol-5-yl
 1-(3-Carboxypropyl)-tetrazol-5-yl
 1-(2-Carboxy-1-methyläthyl)-tetrazol-5-yl
 1-(4-Dimethylaminophenyl)-tetrazol-5-yl
 1-Acetamidoäthyl-tetrazol-5-yl
 1-(2-Hydroxyäthyl)-tetrazol-5-yl

1-Äthoxycarbonylmethyl-tetrazol-5-yl
 1-(2-Aminoäthyl)-tetrazol-5-yl
 1-(3-Methoxypropyl)-tetrazol-5-yl

Soweit bei der Definition der Reste R⁸ bis R²¹ nicht näher erläuterte Substituenten oder Hinweise auf bestimmte Ring-systeme auftreten, so entsprechen sie den vorangehenden Ausführungen über die allgemeinen Substitutionsmöglichkeiten des Restes R⁵ in der Bedeutung «Heterocyclus». Gleichzeitig werden sie durch die jeweils angeschlossene tabellarische Zusammenstellung spezieller Reste weiter erläutert.

Als Beispiele für heterocyclische R₅-Reste seien weiterhin genannt:

1,2,3-Thiadiazol-5-yl
 1,2,4-Thiadiazol-3-yl
 1,2,5-Thiadiazol-3-yl
 1,2,3-Oxadiazol-5-yl
 4,5-Dimethyl-oxazol-2-yl
 4-Phenyl-oxazol-2-yl
 Benzoxazol-2-yl
 Oxazolin-2-yl
 Imidazol-2-yl
 Imidazolin-2-yl
 Benzimidazolin-2-yl
 1-Methyl-imidazolin-2-yl
 2-Furyl
 2-Thiophenyl
 2-Pyrrolyl
 2-Thiazolinyll
 3-Isloxazolyl
 3-Pyrazolyl
 Thiatriazol-5-yl
 Purinyl
 Pyrazinyl
 2-Methylmercapto-6-phenyl-1,3,5-triazin-4-yl
 5-Methyl-6-hydroxy-1,3,4-triazin-2-yl
 5-Phenyl-4H-1,3,4-thiadiazin-2-yl
 5-Hydroxy-4H-1,3,4-thiadiazin-2-yl
 3-Hydroxy-[4,5-b]-pyridazin-6-yl
 Tetrazol-[4,5-b]-pyridazin-6-yl

Steht R⁵ für den Rest $\begin{array}{c} Z \\ || \\ -P \\ / \quad \backslash \\ R^6 \quad R^7 \end{array}$, so können die Reste

R⁶ und R⁷, die gleich oder verschieden sein können, die folgenden Bedeutungen besitzen:

Gerades oder verzweigtes Alkyl mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, vorzugsweise Methyl, gerades oder verzweigtes Alkenyl mit 2–4 C-Atomen, wie z.B. Allyl, gerades oder verzweigtes Alkoxy mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Methoxy, Äthoxy, Propyloxy, Isobutyloxy, gerades oder verzweigtes Alkenyloxy mit 1–4 C-Atomen, wie z.B. Allyloxy, Aryl, insbesondere Phenyl, das auch substituiert sein kann, beispielsweise durch Alkyl oder Alkoxy mit 1–4 C-Atomen, insbesondere Methyl oder Methoxy, oder durch Halogen, insbesondere Chlor, carbocyclischer Ring mit 3–8 C-Atomen, wie z.B. Cyclohexyl.

Als Beispiele seien insbesondere erwähnt:

α) für Y in der Bedeutung von $\begin{array}{c} S \\ || \\ -S-P \\ / \quad \backslash \\ R^6 \quad R^7 \end{array}$ der Rest der

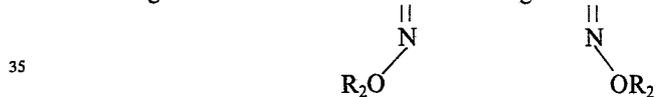
Dimethyl-dithiophosphinsäure
 Butyl-methyl-dithiophosphinsäure
 Äthyl-methyl-dithiophosphinsäure
 Isobutyl-methyl-dithiophosphinsäure
 Methyl-phenyl-dithiophosphinsäure

Diphenyl-dithiophosphinsäure
 O-Methyl-methyl-dithiophosphonsäure
 O-Äthyl-methyl-dithiophosphonsäure
 O-Äthyl-äthyl-dithiophosphonsäure
 5 O-Äthyl-propyl-dithiophosphonsäure
 O-Methyl-(4-methoxyphenyl)-dithiophosphonsäure
 O-Methyl-isobutyl-dithiophosphonsäure
 O-Methyl-cyclohexyl-dithiophosphonsäure
 O,O-Dimethyl-dithiophosphorsäure
 10 O,O.-Diäthyl-dithiophosphorsäure
 O,O.-Di-propyl-dithiophosphorsäure
 und

15 β) für Y in der Bedeutung von $\begin{array}{c} O \\ || \\ -S-P \\ / \quad \backslash \\ R^6 \quad R^7 \end{array}$ der Rest der

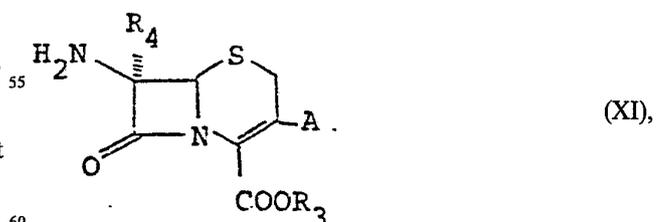
O-Methyl-methylthiophosphonsäure
 O-Äthyl-methyl-thiophosphonsäure
 20 Isobutyl-methyl-thiophosphinsäure
 O-Äthyl-äthyl-thiophosphonsäure
 O-Äthyl-propyl-thiophosphonsäure
 Zur Kennzeichnung der Konfiguration der SO-Gruppe im Cephemring wird die Nomenklatur nach R.S. Cahn, Ch. 25 Ingold und V. Prelog, Angew. Chemie 78 (1966), S. 413, verwendet. Eine SO-Gruppe in R-Konfiguration besitzt ein α-ständiges, eine in S-Konfiguration ein β-ständiges Sauerstoffatom. α und β sind ältere, besonders bei Naturstoffen übliche Bezeichnungen für asymmetrische Atome.

30 Um die Verbindungen der Formel I mit der R₂O-Gruppe in syn-Position zu erhalten, die im vorliegenden Text zur Unterscheidung von der anti-Position $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ N \end{array}$ durchweg als $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ N \end{array}$



wiedergegeben wird, ist es zweckmässig, darauf zu achten, dass bereits das Ausgangsmaterial der allgemeinen Formel III als syn-Verbindung vorliegt. Werden dann die für Umsetzungen mit syn-Verbindungen üblichen milden Reaktionsbedingungen beibehalten, so erhält man in der Regel die syn-Endprodukte. Dennoch kann es gelegentlich vorkommen, dass auch eine geringe Menge der entsprechenden anti-Verbindung als Verunreinigung im Endprodukt auftritt, die – falls gewünscht – nach laborbekannten Methoden, wie z.B. Umkristallisation, abgetrennt werden kann.

Erfindungsgemäss einsetzbare Lactame der allgemeinen Formel II sind in der niederländischen Patentanmeldung 50 73 099 12 beschrieben. Als Ausgangsmaterialien kommen Lactame der Formel XI



60 worin A, R₃ und R₄ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, in Betracht. Die Lactame der Formel XI sind literaturbekannt oder können nach Literaturangaben hergestellt werden, z.B. entsprechend den Angaben in E.F. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and Biology, Academic Press, New York and London, 1972 oder DOS 23 59 402.

Die Lactame der Formel XI können vorzugsweise als freie Säuren oder als Ester, jedoch auch als Salze oxydiert werden.

Vorteilhaft ist es, die 7-Aminogruppe durch leicht abspaltbare Aminoschutzgruppen, wie sie beispielsweise in der Peptidchemie üblich sind, zu schützen. Als sauer abspaltbare Gruppen können beispielsweise eingesetzt werden: tert. Butyl, Benzhydryl, tert. Butyl-oxycarbonyl, Trityl, Benzoyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, Trialkylsilyl, wie z.B. Trimethylsilyl. Bewährt hat sich auch der Schutz der Aminogruppe in Form einer sauer spaltbaren Schiff'schen Base durch Umsetzung mit reaktiven Carbonylverbindungen, wie z.B. Benzaldehyd, Salizylaldehyd, p-Nitrobenzaldehyd, Furfurol, 5-Nitrofurfurol, Acetylaceton, Acetessigester. Eine Spaltung der Schiff'schen Basen gelingt auch durch Umsetzung mit Hydrazin und seinen Derivaten, vorzugsweise Girard Reagenz, Phenylhydrazin oder 2,4-Dinitrophenylhydrazin.

Zur Oxydation des Schwefels im Cephemring eignen sich beispielsweise die literaturbekannten Methoden, die zur Bildung von SO- und SO₂-Bindungen durch Oxydation von Sulfiden führen, wie sie beispielsweise in *Methodicum Chemicum*, Bd. 7 (1976), Hauptgruppenelemente und deren Verbindungen, S. 693–698, von F. Korte beschrieben sind, die in der obengenannten niederländischen Anmeldung oder in E.F. Flynn, *Cephalosporins and Penicillins*, Chemistry and Biology, Academic Press, New York and London, 1972, erwähnten Oxydationsmittel, vorzugsweise die lichtsensibilisierte Oxydation mit Sauerstoff, Peroxyde, Hydroperoxyde, Persäuren, Singulett-Sauerstoff, Wasserstoffsperoxyd und deren Gemische mit anorganischen oder organischen, oxydationsbeständigen Säuren, wie z.B. Phosphorsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure. Die Persäuren können auch in situ durch Vermischen der Säuren mit Wasserstoffsperoxyd erzeugt werden. 3-Chlorperbenzoesäure wird vorteilhafterweise direkt eingesetzt.

Als Lösungsmittel für die Oxydation eignen sich alle unter den Reaktionsbedingungen stabilen Lösungsmittel wie z.B. Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methylenechlorid, Essigsäure, Ameisensäure, Trifluoressigsäure, Glykoldimethyläther, Benzol, Chlorbenzol, Tetramethylharnstoff, Dimethylformamid, Dimethylacetamid.

Die Reaktionsbedingungen und die Menge des Oxydationsmittels richten sich nach dem gewünschten Endprodukt und den am Cephemgerüst vorhandenen Substituenten. Zur Herstellung der R- und S-Sulfoxide genügen 2 Oxydationsäquivalente (entsprechend einem aktiven Sauerstoffatom) oder ein geringer Überschuss. Die Oxydation zum Sulfon erfordert mindestens 4 Oxydationsäquivalente, wobei zur Beschleunigung der Reaktion auch ein Überschuss an Oxydationsmittel möglich ist.

Die Reaktionstemperaturen können in der Regel zwischen –20° und +80 °C liegen, jedoch führt man die Oxydation vor allem bei der Herstellung der Sulfoxide bevorzugt bei möglichst niedriger Temperatur, vorzugsweise –20° bis +20 °C durch.

Zur Herstellung der Lactame der Formel II mit R-Konfiguration eignen sich besonders Derivate der Formel XI, die an der 7-Aminogruppe in Form einer Schiff'schen Base geschützt sind. Acyl-Aminoschutzgruppen an der 7-Aminogruppe liefern überwiegend 1-Sulfoxide mit S-Konfiguration.

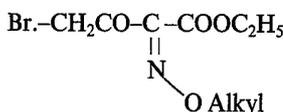
Die Trennung und Charakterisierung von R- und S-Sulfoxiden gelingt aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit und ihrer unterschiedlichen Laufgeschwindigkeit bei chromatographischen Trennungen. Eine weitere Unterscheidung der R- und S-Sulfoxide gelingt mit Hilfe der NMR-Spektroskopie (vergl. die oben angegebene Literatur von E.H. Flynn).

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppen kann unter den für die jeweilige Schutzgruppe in der Literatur angegebenen Bedingungen erfolgen. Ist R₃ eine säurelabile Gruppe, wie z.B. tert. Butyl und soll diese für Folgereaktionen erhalten

werden, so eignen sich als Aminoschutzgruppen besonders solche, die mit Hydrazinderivaten, Thioharnstoffen oder Basen abspaltbar sind.

Die erfindungsgemäss zur Acylierung der Lactame der allgemeinen Formel II verwendeten Carbonsäuren der allgemeinen Formel III lassen sich nach verschiedenen Verfahren herstellen.

So erhält man beispielsweise Verbindungen der Formel III mit R₁ in der Bedeutung von Wasserstoff und R₂ in der Bedeutung von Acyl durch Umsetzung von Thioharnstoff mit



15

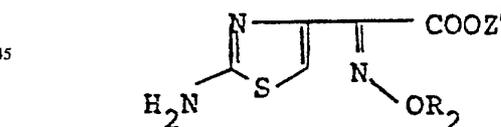
und anschliessende Verseifung der Estergruppe, wobei die Umsetzung zweckmässigerweise mit einer stöchiometrischen Menge Thioharnstoff bei Raumtemperatur in einem wasserhaltigen Lösungsmittel, wie z.B. Aceton, erfolgen und die Reaktion nicht länger als während einigen, beispielsweise während maximal etwa 2–3 Stunden, durchgeführt werden soll.

Man kann auch die α-Carbonylgruppe eines an der Aminogruppe durch R₁ substituierten 2-Aminothiazol-4-glyoxylalkyl- oder -aralkylesters mit einer Hydroxylaminverbindung der allgemeinen Formel H₂N–OR₂ umsetzen und anschliessend den erhaltenen Ester in an sich bekannter Weise verseifen.

Die Herstellung der für diese Umsetzung verwendeten Aminothiazol-glyoxylester wird in der deutschen Patentanmeldung P 27 10 902.0 beschrieben. Die für die Umsetzung benötigten Hydroxylaminderivate sind zumeist bekannt oder können nach den Angaben in der Literatur leicht hergestellt werden.

Die Umsetzung der beiden Komponenten kann unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen für die Reaktion von Glyoxylsäurederivaten mit Hydroxylamin und seinen O-Derivaten erfolgen.

Verbindungen der Formel III in der R₁ für eine Acylgruppe steht, lassen sich z.B. leicht und in hohen Ausbeuten durch Acylierung der vorstehend beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel



45

in der Z' für niederes Alkyl oder Aralkyl steht, mit reaktionsfähigen Carbonsäurederivaten erhalten.

Als günstig hat sich die Verwendung von Säurehalogeniden, insbesondere Säurechloriden und Säurebromiden erwiesen. Besonders vorteilhaft ist jedoch der Einsatz von symmetrischen oder unsymmetrischen Anhydriden. Die Acylierung erfolgt im allgemeinen in Gegenwart von Basen, wie beispielsweise Triäthylamin, vorzugsweise bei Raumtemperatur oder insbesondere bei noch weiter erniedrigten Temperaturen in organischen Lösungsmitteln, die die Reaktion nicht behindern, insbesondere in halogenierten Kohlenwasserstoffen wie beispielsweise Methylenechlorid, Chloroform oder Tetrachloräthylen. Die erhaltenen Ester werden anschliessend in die freien Carbonsäuren überführt.

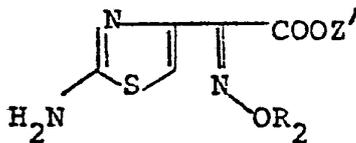
Stellt in der Formel III R₁ in der Bedeutung von Acyl einen aliphatischen Acylrest dar, der noch durch einen nucleophilen, unter Y definierten Rest, wie z.B. ein Stickstoff- oder Sauerstoffnucleophil, insbesondere jedoch durch die S-nucleophile Gruppe R₅-S- substituiert ist, wobei R₅ die oben an-

65

gegebene Bedeutung hat, so wird die vorstehend beschriebene Acylierung zweckmässigerweise mit aktivierten α -Halogenalkylsäurederivaten, wie beispielsweise Chloracetylchlorid, α -Brompropionylchlorid oder Bromacetylchlorid, die in α -Stellung auch noch Aryl, vorzugsweise Phenyl tragen können, vorgenommen und anschliessend das Halogen mit einem Mercaptan der Formel HS-R_5 umgesetzt und so gegen $-\text{SR}_5$ ausgetauscht.

Die Austauschreaktion erfolgt in organischen oder anorganischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in Wasser, in Gegenwart von organischen oder anorganischen Basen, wie beispielsweise Triäthylamin oder Natriumbicarbonat, beispielsweise bei Temperaturen zwischen etwa 10 und 80 °C, insbesondere aber bei Raumtemperatur.

Steht in der Formel III der Rest R_1 für eine Arylsulfonyl- bzw. Alkylsulfonylgruppe, so erhält man diese Verbindungen der Formel III z.B. durch Umsetzung aktivierter Alkylsulfonsäure- oder Arylsulfonsäurederivate mit Verbindungen der Formel



und anschliessende Verseifung.

Als aktivierte Sulfonsäurederivate kommen insbesondere die literaturbekanntesten Sulfonsäurehalogenide, wie beispielsweise Sulfonsäurechloride, sowie die symmetrischen Anhydride in Betracht.

Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart von Basen in organischen Lösungsmitteln, die die Reaktion nicht behindern. Als Basen eignen sich vor allem organische Basen, wie beispielsweise N,N-Dimethylanilin oder Triäthylamin. Als organische Lösungsmittel, die die Reaktion nicht behindern, kommen beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Methylenchlorid oder Chloroform, oder tertiäre Amide, wie z.B. Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, in Betracht. Die Reaktion wird zweckmässigerweise bei Raumtemperatur durchgeführt.

Steht in der allgemeinen Formel III der Rest R_1 für eine in der Peptidchemie einsetzbare Gruppe, so kann ihre Einführung in die Aminogruppe auf die aus der Peptidchemie für Aminoschutzgruppen (Vgl. das weiter unten erwähnte Buch Schröder, Lübke, The Peptides, Vol 1 (1965), S. 3). bekannte Weise erfolgen. Stellt eine solche Gruppe beispielsweise Triphenylmethyl dar, so kann ihre Einführung z.B. mit Triphenylchloromethan erfolgen, wobei die Reaktion zweckmässigerweise in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise halogenierten Kohlenwasserstoffen in Gegenwart von Basen durchgeführt wird.

Als halogenierte Kohlenwasserstoffe haben sich hier Chloroform und Methylenchlorid besonders bewährt. Als Basen können besonders die tertiären Amine wie z.B. Triäthylamin oder N-Methylmorpholin genannt werden.

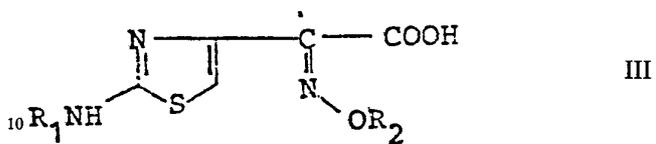
Nicht nur bei der Herstellung der Carbonsäure der Formel III, die eine Gruppe $-\text{C}-$ in syn-Position enthält,



sondern auch bei allen anderen Umsetzungen ist es zweckmässig, möglichst milde und schonende Reaktionsbedingungen, wie sie dem Fachmann für Reaktionen mit syn-Verbindungen und β -Lactamen aus der Literatur bekannt sind, wie z.B. keine erhöhten Temperaturen, möglichst kurze Reaktionszeiten, keine wesentlichen Überschüsse einer sauren Reaktionskomponente usw. anzuwenden, um ein eventuell mög-

liches Umklappen der Oxim-Gruppe in die anti-Form und eine Spaltung des β -Lactamrings zu vermeiden.

Die erfindungsgemäss für die Acylierungsreaktion a) eingesetzten, zur Amidbildung befähigten reaktionsfähigen Derivate der Carbonsäuren der allgemeinen Formel III



lassen sich nach literaturbekannten Verfahren aus den Carbonsäuren erhalten. Als Beispiele für reaktionsfähige Derivate seien erwähnt die aktivierten Ester, wie z.B. p-Nitrophenylester, Trichlorphenylester, Azide oder Anhydride. Ein bevorzugtes Verfahren zur Aktivierung der Carboxylgruppe besteht darin, sie in ein symmetrisches Anhydrid zu überführen. Die Verfahren zur Herstellung der symmetrischen Anhydride sind literaturbekannt und entsprechen den in der Peptidchemie allgemein verwendeten Methoden. Beispielsweise erhält man aus den Carbonsäuren der allgemeinen Formel III mit Kondensationsmitteln, wie beispielsweise N,N-disubstituierten Carbodiimiden, wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, die inneren Anhydride, die anschliessend in organischen Lösungsmitteln mit den Aminocephemcarbonsäuren der Formel II zur Umsetzung gebracht werden.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Acylierung von Verbindungen der Formel II mit den Carbonsäuren der Formel III kann unter variierbaren experimentellen Bedingungen, beispielsweise unter Verwendung unterschiedlicher Lösungsmittel durchgeführt werden. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise organische Lösungsmittel, wie z.B. halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Methylenchlorid oder Chloroform, aber auch Wasser oder Mischungen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln, die mit Wasser intensiv vermischt werden. Zur guten Reaktionsführung ist es zweckmässig, die Aminolactamderivate der Formel II in Lösung zu bringen.

Verwendet man Lactame der allgemeinen Formel II, in der R_3 für eine der oben definierten Estergruppen steht, so erfolgt die Umsetzung bevorzugt in organischen Lösungsmitteln, in denen die Ester zumeist gut löslich sind. Als Beispiele für solche Lösungsmittel seien die halogenierten Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Methylenchlorid oder Chloroform, genannt, aber auch tertiäre Amide, wie z.B. Dimethylformamid oder Dimethylacetamid.

Die oben unter R_3 aufgeführten Estergruppen umfassen einmal solche, wie sie beispielsweise aus der Peptidchemie als leicht abspaltbare Carboxylschutzgruppen bekannt sind (vergleiche z.B. E. Schröder und K. Lübke, The Peptides, Vol. 1, Academic press, New York and London, 1965, Seite 52). Vorzugsweise umfassen sie jedoch Estergruppen, deren Verwendung bei der Applikation der Endprodukte therapeutisch vorteilhaft sein kann. Auch hier kann die Grenze etwas fließend sein, da beispielsweise ein Benzhydrylester therapeutisch verwertbar ist und gleichzeitig auch als Schutzgruppe dienen kann.

Bei Verwendung von Lactamen der allgemeinen Formel II, in der R_3 für Wasserstoff steht, müssen die Verbindungen unter Zusatz von Basen in Lösung gebracht werden.

Als für die Auflösung geeignete Basen kommen anorganische oder organische Basen in Betracht. So haben für die Herstellung von Lösungen in organischen Lösungsmitteln insbesondere die tertiären Amine, wie Triäthylamin, N,N-Dimethylanilin oder N-Methylmorpholin bewährt, für die Herstellung wässriger Lösungen besonders die Alkalibarbonate, wie Natriumbicarbonat oder Kaliumbicarbonat, sowie die

tertiären Amine. Die Basen werden im allgemeinen in mindestens stöchiometrischer Menge, bezogen auf die gewünschte Umsetzung, zugesetzt. Ein Überschuss an Base von beispielsweise etwa 0,1 bis 2, insbesondere etwa 0,2 bis 0,8 Mol kann von Vorteil sein.

Bei gegen Basen empfindlichen Verbindungen der Formel II lässt sich durch kontinuierliche Zugabe der Base je nach Reaktionsverlauf der pH von etwa 4 bis 8, vorzugsweise 6 bis 7 konstant halten.

Die Auflösung der Aminolactamderivate der Formel II kann in einem weiten Temperaturbereich erfolgen. Sie sollte jedoch zweckmässigerweise eine Temperatur von etwa 40 °C nicht übersteigen. Bei gegen Basen empfindlichen Derivaten empfiehlt es sich jedoch, einen Temperaturbereich von etwa 0 bis 15 °C zu wählen.

Zu den in Lösung oder gegebenenfalls in Suspension vorliegenden Lactamen der Formel II werden die aktivierten Derivate der Carbonsäuren der allgemeinen Formel III zugegeben. Die Umsetzung kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Bei der Verwendung von Wasser oder Mischungen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln als Reaktionsmilieu empfiehlt es sich, einen Temperaturbereich von etwa -5° bis +10 °C einzuhalten. Bei der Verwendung von organischen Lösungsmitteln kann die Acylierung auch bei Temperaturen bis zu etwa 65 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

Zur besseren Reaktionsführung werden die aktivierten Carbonsäurederivate der Formel III im allgemeinen in einem die Reaktion nicht behindernden Lösungsmittel aufgenommen und in verdünnter Form eingetragen. Wird die Acylierung in wässrigem Milieu durchgeführt, so können beispielsweise wasserfreie Ketone, wie Aceton oder Methyläthylketon, oder - unter intensivem Rühren - Äther, wie z.B. Diäthyläther oder Diisopropyläther, als Lösungsmittel für die aktivierten Carbonsäurederivate angewendet werden.

Wird die Acylierung in nicht-wässrigem Milieu durchgeführt, so empfiehlt es sich, das gleiche Lösungsmittel für die Verdünnung der Säurederivate anzuwenden, wie es für die Acylierung angewendet wird.

Die aktivierten Säurederivate der Formel III werden zur Erzielung hoher Ausbeuten bevorzugt in mindestens stöchiometrischer Menge eingesetzt. Ein Überschuss von etwa 5-25% kann sich als zweckmässig erweisen.

Verbindungen der Formel I lassen sich auch dadurch gewinnen, dass man die oben beschriebenen Stufen der Oxydation von Lactamen der Formel XI zum Sulfoxid bzw. Sulfon der Formel II und Acylierung mit Carbonsäuren der Formel III vertauscht. So kann man zunächst die Lactame der Formel XI, worin A, R₃ und R₄ die oben angegebene Bedeutung besitzen, R₃ jedoch nicht für Wasserstoff stehen kann, mit Carbonsäuren der Formel III, in der die Reste R₁ und R₂ die oben genannte Bedeutung besitzen, zu den Cephemverbindungen der Formel IV acylieren. Die Durchführung der Acylierung kann in der für die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III beschriebenen Weise erfolgen. Die anschliessende Oxydation zum Sulfoxid bzw. Sulfon der allgemeinen Formel I kann unter den für die Oxydation der Lactame der allgemeinen Formel XI zu Verbindungen der Formel II angegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Ein Schutz der 7- Aminogruppe ist dabei überflüssig, da durch den vorangehenden Schritt der Acylierung mit den Säuren der Formel III die 7-Aminogruppe nicht mehr angegriffen wird. Die Oxydation von Verbindungen der allgemeinen Formel IV liefert vorwiegend Sulfoxide mit S-Konfiguration, die gegebenenfalls noch R-Sulfoxide enthalten können, die man dann in der oben beschriebenen Weise trennt.

Verbindungen der Formel IV mit A in der Bedeutung von -CH₂Y, wobei Y für den Rest einer S- oder N-nucleophilen

Verbindung mit den oben angegebenen Bedeutungen steht, lassen sich in an sich bekannter Weise herstellen beispielsweise durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IV, in denen R₃ für Wasserstoff oder ein Kation steht und der Rest A z.B. -CH₂-OCOCH₃ oder -CH₂- Halogen bedeutet, mit einer einen S- oder N-nucleophilen Rest enthaltenden Verbindung, insbesondere mit S-nucleophilen Verbindungen der Formel HSR₅, Stickstoffwasserstoffsäure, sowie gegebenenfalls substituierte Pyridin-, Chinolin- oder Isochinolinverbindungen.

Die Reaktion kann ausgeführt werden durch Umsetzung von einem Mol einer Verbindung der Formel IV, in der die Reste R₁, R₂, R₄ die oben angegebene Bedeutung haben und R₃ für Wasserstoff oder ein Kation und A beispielsweise für Acetoxymethyl steht, mit mindestens einem Mol einer den nucleophilen Rest Y enthaltenden Verbindung, insbesondere der vorstehend als vorzugsweise genannten Verbindungen in einem die Reaktion nicht behindernden Lösungsmittel.

Ein Überschuss der nucleophilen, insbesondere der Thiol- oder Pyridin-, Chinolin- oder Isochinolin-Komponente wirkt sich vorteilhaft auf die Ausbeute aus. Sollten hierbei geringe Mengen der entsprechenden anti-Verbindung auftreten, so können sie auf übliche Weise, beispielsweise durch Umkristallisation entfernt werden.

Beispiele für die Reaktion nicht behindernde Lösungsmittel sind Wasser, Aceton, Chloroform, Nitrobenzol, Methylenchlorid, Äthylenchlorid, Dimethylformamid, Methanol, Äthanol, Äther, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid oder irgendwelche andere Lösungsmittel, die die Reaktion nicht nachteilig beeinflussen. Günstig sind stark polare Lösungsmittel, vorzugsweise Wasser. Von den Lösungsmitteln können die hydrophilen Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton, Methanol, Äthanol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, auch im Gemisch mit Wasser verwendet werden.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem pH-Bereich von 5 bis 8, vorzugsweise bei neutralem pH-Wert ausgeführt.

Wenn die Verbindung IV (mit R₃ = Wasserstoff und A z.B. Acetoxymethyl oder Chlormethyl) oder die nucleophile Verbindung, insbesondere HS-R₅, in freier Form verwendet werden, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer Base ausgeführt, z.B. einer anorganischen Base wie einem Alkalimetallhydroxid, Alkalimetallcarbonat, Alkalimetallhydrogencarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumbikarbonat, einer organischen Base, wie einem Trialkylamin oder einer tertiären Ammoniumbase. Die Verbindungen der Formel IV und das HS-R₅ können auch direkt in Form ihrer Salze, vorzugsweise der Natrium- oder Kaliumsalze eingesetzt werden.

Die Reaktionstemperatur kann in einem weiten Bereich variiert werden. In der Regel wird die Reaktion bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen bis zur Rückflusstemperatur der verwendeten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische durchgeführt, zweckmässigerweise jedoch nicht über etwa 80 °C.

Verbindungen der Formel IV, in denen R₃ für Wasserstoff oder ein Kation steht, können in einen Ester (R₃ = Estergruppe) überführt werden, indem man eine solche Säure bzw. Salz der Formel IV in an sich bekannter Weise mit einer Verbindung der Formel R₃-B, wobei B eine Abgangsgruppe, wie z.B. Halogen, beispielsweise Chlor, Brom oder Jod, eine Methylsulfonyloxy- oder eine Tosyloxygruppe darstellt, im allgemeinen in einem pH-Bereich von 5-8, vorzugsweise bei neutralem pH-Wert, umsetzt.

Die Isolierung der Verbindungen der Formel I aus dem Reaktionsmedium kann nach an sich bekannten Methoden, die sich nach der Löslichkeit der erhaltenen Verbindungen richten, erfolgen und führt im allgemeinen zu amorphen oder kristallinen Endprodukten.

So lassen sich beispielsweise die Reaktionsprodukte ge-

benenfalls nach Einengen oder Abdampfen der Lösung in Wasser oder organischen Lösungsmitteln aufnehmen und nach entsprechenden Reinigungsoperationen wie z.B. Filtrieren, Anreiben oder Zentrifugieren durch Zugabe von Mineralsäuren, zweckmässigerweise in etwa stöchiometrischer Menge, zu der geklärten Reaktionsmischung in Form der freien Carbonsäuren ($R_3 = \text{Wasserstoff}$) ausfällen. Als Mineralsäuren eignen sich besonders verdünnte Säuren, wie verdünnte Salzsäure oder Schwefelsäure. Auch stark niedrigmolekulare organische Säuren, wie z.B. Ameisensäure oder Trifluoressigsäure, oder auch Arylsulfonsäure, wie beispielsweise Toluol- oder Naphthalinsulfonsäuren können Anwendung finden. Gelegentlich kann auch ein Lyophilisieren der Lösung angezeigt sein.

Wurden symmetrische Anhydride der Carbonsäuren der Formel III als Ausgangskomponente verwendet, so muss der bei der Acylierung freigesetzte Carbonsäureanteil nach üblichen experimentellen Methoden, die beispielsweise von seiner Löslichkeit, Kristallinität oder Extrahierbarkeit abhängen, abgetrennt werden.

Falls gewünscht, können Schutzgruppen, die für einen vorübergehenden Schutz der Aminogruppe des Aminothiazolrestes eingefügt worden waren, nach literaturbekannten Verfahren, wie sie für die Peptidchemie beschrieben werden, entfernt werden. Steht beispielsweise R_1 für eine Triphenylmethylgruppe, so kann die Abspaltung in saurem Milieu erfolgen. Bewährt haben sich Mischungen aus Ameisensäure und Wasser, insbesondere Mischungen aus Wasser und Ameisensäure im Verhältnis von 1:1 bis 4:1.

Die Isolierung der Verbindungen der Formel I mit freier Amino- und Carboxylgruppe kann nach bekannten experimentellen Methoden erfolgen, beispielsweise im Falle der Abspaltung einer Triphenylmethylgruppe als Triphenylcarbinol durch Absaugen des Triphenylcarbinols und anschliessendes Einengen der Lösung.

Bei der erfindungsgemässen Umsetzung anfallende Ester, deren Estergruppe eine Schutzfunktion für die Carboxylgruppe hatte, wie beispielsweise p-Methoxybenzyl-, p-Nitrobenzyl- oder tert.-Butylester, können – falls gewünscht – auch in literaturbekannter Weise in die freien Carbonsäuren der Formel I übergeführt werden. Wie bereits erwähnt, ist es jedoch auch möglich, Estergruppen, die auch als Carboxylschutzgruppen dienen, wie beispielsweise Benzhydrylester, zur therapeutischen Anwendung beizubehalten.

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einer freien α -Oximgruppe ($R_2 = \text{Wasserstoff}$) können durch die erfindungsgemässen Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Austauschen von γ in der Bedeutung von Acetoxy und $X = S$ in Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_2 für Wasserstoff steht, und anschliessende Oxydation zum Sulfoxid ($X = SO$) oder durch Abspaltung einer Gruppe R_2 , die den Charakter einer Schutzgruppe trägt, aus Verbindungen der Formel I in an sich bekannter Weise durch saure Hydrolyse oder Hydrogenolyse, wie z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, Dibenzyl, Carbobenzyloxy, Formyl, Trichloräthoxy-carbonyl, 2-Tetrahydropyryl, insbesondere Triphenylmethyl.

Für die saure Hydrolyse können beispielsweise genannt werden Ameisensäure, Trifluoressigsäure oder Essigsäure. Diese Säuren können wasserfrei oder in wässriger Lösung angewandt werden.

Bevorzugt sind saure Hydrolyse-Reagenzien wie wasserfreie Trifluoressigsäure, wässrige Ameisen- oder Essigsäure, wenn Gruppen wie z.B. tert.-Butoxy-carbonyl oder Triphenylmethyl abgespalten werden sollen.

Gruppen wie z.B. Dibenzyl oder Carbobenzyloxy können vorzugsweise durch katalytische Hydrierungsmittel abgespalten werden.

Steht R_2 beispielsweise für Chloracetyl, so kann die Ab-

spaltung auch mit Thioharnstoff, vorzugsweise in neutralem oder saurem Medium erfolgen (vergl. JACS 90 (1968), S. 4508).

Bei der Abspaltung von R_2 kann gleichzeitig auch ein Rest R_1 in der Bedeutung einer in der Peptidchemie einsetzbaren Amino-Schutzgruppe durch saure Hydrolyse, Hydrogenolyse oder beispielsweise Thioharnstoff mit entfernt werden. Dasselbe gilt auch für den Rest R_3 , soweit er hydrolytisch oder hydrogenolytisch entfernbar ist. Lassen sich gleichzeitig vorhandene Reste R_1 , R_2 und R_3 mit einer Schutzgruppenfunktion nur auf unterschiedliche Weise entfernen, so müssen die verschiedenen Methoden, beispielsweise Hydrolyse und Hydrogenolyse oder auch verschiedene Hydrolysemittel nacheinander eingesetzt werden.

Die erhaltenen Säuren der Formel I können in ihre physiologisch unbedenklichen Salze überführt werden, insbesondere in die Alkalisalze wie z.B. die Natriumsalze oder in die Salze mit organischen Basen, vorzugsweise tertiären Aminen, wie beispielsweise das Procainsalz.

Die Überführung in Salze kann in an sich bekannter Weise durch Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel I mit der gewünschten Base, beispielsweise mit Natriumbicarbonat oder den Natriumsalzen organischer Carbonsäuren, wie z.B. Natriumacetat, Natriumpropionat, Natriumhexanoat, Natrium-2-äthyl-hexanoat oder Kaliumacetat erfolgen.

Es ist auch möglich, Salze direkt aus der Reaktionslösung zu isolieren, beispielsweise durch Ausfällen mit geeigneten organischen Lösungsmitteln oder durch Lyophilisieren.

Verbindungen der Formel I, in denen R_3 für eine Estergruppe, insbesondere einen physiologisch verträglichen Ester steht, können direkt durch Einsatz des entsprechend veresterten Ausgangsmaterials der Formel II erhalten, oder durch nachträgliche Veresterung von Verbindungen der Formel I, in der die Carboxylgruppe in freier Form oder als Salz vorliegt, nach literaturbekannten Verfahren gewonnen werden. Für die Herstellung physiologisch verträglicher Ester und eine Variation der Estergruppe kann eine nachträgliche Veresterung wegen der einfacheren Durchführbarkeit von Vorteil sein.

Beispielsweise erhält man Ester durch nachträgliche Umsetzung, wenn man die Salze, vorzugsweise die Triäthylammoniumsalze oder die Alkalisalze, vorzugsweise die Natriumsalze mit reaktiven Halogenalkylverbindungen, wie beispielsweise Chloralkyl-, Bromalkyl- oder Jodalkylverbindungen oder Trialkylammoniumalkylverbindungen, insbesondere den entsprechenden Chlormethyl-, Brommethyl-, Jodäthyl- oder Triäthylammoniummethylverbindungen umsetzt. Als reaktive Halogenalkylverbindungen kommen beispielsweise die Halogenmethyloxycarbonylverbindungen wie Chlormethylacetat, Chlormethylpropionat oder Pivalinsäurechlormethylester oder die ω -Halogenmethylketone, wie beispielsweise ω -Bromacetophenon, Chloraceton, im Arylkern, wie beispielsweise Phenylkern substituiertes ω -Bromacetophenon, wie beispielsweise 5-Sulfamyl-4-chlor- ω -bromacetophenon in Betracht, aber auch Halogenalkylcarbonsäurederivate, insbesondere die Halogenmethylcarbonsäurederivate, wie Chloressigsäure, Bromessigsäure, Bromessigsäureester, wie beispielsweise die niedrig molekularen Alkyl- und gegebenenfalls die Benzylester, wie der p-Methoxybenzylester. Als reaktive Halogenmethylderivate haben sich insbesondere die Halogenmethylketone bewährt, in denen die 2-Alkylgruppe durch Alkoxy-carbonyl, Oximino, Oxido oder Alkoiminoreste ein- oder mehrfach substituiert ist, wie beispielsweise das 1-Chlor-(3-methoximino-3-carbäthoxy)-aceton oder das 1-Brom-3-methoximino-3-carbäthoxyaceton, aber auch das Brom-3-oxido-3-carbäthoxyaceton.

Als weitere reaktive Halogenalkylderivate seien die Alkyljodide, wie beispielsweise Methyljodid, Äthyljodid oder Iso-

propyljodid, sowie die entsprechenden Bromide genannt.

Zur Herstellung von gegebenenfalls substituierten Estern sei weiterhin die Umsetzung von Diazoalkanen, wie beispielsweise Diazomethan, Diazoäthan aber auch Diarylmethyldiazomethan, wie beispielsweise Diphenyldiazomethan erwähnt.

Eine weitere Veresterungsmethode besteht darin, die Alkalisalze, vorzugsweise in Alkohol wie z.B. Methanol, mit Alkylsulfochloriden, wie beispielsweise Methylsulfochlorid umzusetzen.

Die Umsetzung der Salze der Cephemverbindungen der Formel I mit Alkylhalogeniden erfolgt zweckmässigerweise in einem die Reaktion nicht behindernden Lösungsmittel, wie beispielsweise Dimethylformamid oder Dimethylacetamid oder auch Dimethylsulfoxid. Die Reaktion kann in einem weiten Temperaturbereich durchgeführt werden, beispielsweise bei 0 bis 80 °C, vorzugsweise jedoch bei 30–50 °C, je nach Aktivität des Halogenalkans.

Das Halogenalkan wird zur Erzielung guter Ausbeuten bevorzugt in mindestens äquimolarer Menge eingesetzt. Als günstig hat sich manchmal ein Überschuss von bis zu 5 Äquivalenten herausgestellt.

Die erfindungsgemäss möglichen Verfahrensschritte a) bis d) können in Abhängigkeit von dem angestrebten Endprodukt miteinander kombiniert werden, wobei die Reihenfolge häufig vertauschbar ist.

Liegt R₄ in Form einer der oben beschriebenen, in niederen Alkoxy, vorzugsweise Methoxy überführbaren Gruppen vor, so kann diese Umwandlung in literaturbekannter Weise erfolgen (vergleiche z.B. deutsche Offenlegungsschrift 24 40 790).

Die erfindungsgemässen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle Chemotherapeutika, die eine sehr starke antimikrobielle Wirkung gegen gram-positive und gram-negative Bakterien besitzen, gegen penicillinasebildende Staphylokokken unerwartet gut wirksam sind und zum Teil auch eine fungistatische Wirksamkeit aufweisen. Als besonders überraschend muss die hohe Wirksamkeit der Sulfoxide mit S-Konfiguration angesehen werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeichnen sich beispielsweise durch eine beachtliche antimikrobielle Aktivität gegen eine Reihe von Bakterien aus, gegen die bekannte Cephalosporine kaum wirksam sind.

Da Verbindungen der Formel I ferner günstige toxikologische und pharmakokinetische Eigenschaften zeigen, stellen

sie wertvolle antimikrobielle Wirkstoffe zur Behandlung von Infektionskrankheiten dar.

Die Erfindung betrifft somit auch Arzneipräparate zur Behandlung von mikrobiellen Infektionen, die durch einen Gehalt an einer oder mehreren der erfindungsgemässen Verbindungen gekennzeichnet sind.

Die erfindungsgemässen Produkte können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, beispielsweise aus der Reihe der Penicilline, Aminoglykoside, Cephalosporine, Aminoglykoside oder Verbindungen, die die Systematik bakterieller Infektionen beeinflussen, wie z.B. Antipyretika, Analgetika oder Antiphlogistika zur Anwendung kommen.

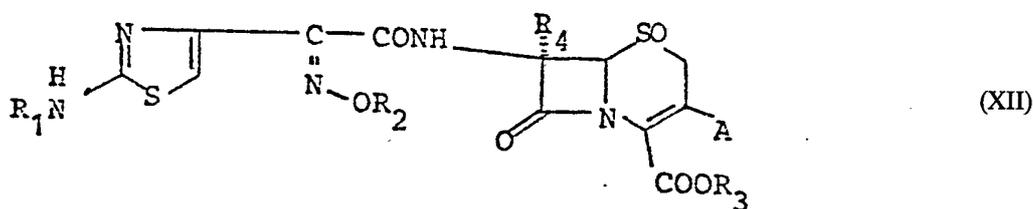
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können oral, intramuskulär oder intravenös verabfolgt werden.

Arzneipräparate, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I als Wirkstoff enthalten, können hergestellt werden, in dem man die Verbindung(en) der allgemeinen Formel I mit einem oder mehreren pharmakologisch vertäglichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln wie z.B.

Füllstoffen, Emulgatoren, Gleitstoffen, Geschmackskorrigentien, Farbstoffen, Puffersubstanzen vermischt und in eine geeignete galenische Zubereitungsform bringt, wie beispielsweise Tabletten, Dragees, Kapseln, oder eine zur parenteralen Applikation geeignete Lösung oder Suspension. Als Träger- oder Verdünnungsmittel seien beispielsweise erwähnt Tragant, Milchzucker, Talkum, Agar-Agar, Polyglykole, Äthanol und Wasser. Für die parenterale Applikation kommen vorzugsweise Suspensionen oder Lösungen in Wasser in Betracht. Es ist auch möglich, die Wirkstoffe als solche ohne Träger- oder Verdünnungsmittel in geeigneter Form, beispielsweise in Kapseln zu applizieren.

Geeignete Dosen der Verbindungen der allgemeinen Formel I liegen im allgemeinen bei etwa 0,4 bis 20 g/Tag, vorzugsweise bei 0,5 bis 4 g/Tag für einen Erwachsenen von etwa 60 kg Körpergewicht. Es können Einzel- oder im allgemeinen Mehrfachdosen verabfolgt werden, wobei die Einzeldosis den Wirkstoff beispielsweise in einer Menge von etwa 50 bis 1000 mg, vorzugsweise 100 bis 500 mg enthalten kann.

Erfindungsgemäss lassen sich ausser den in den Ausführungsbeispielen beschriebenen Verbindungen beispielsweise auch die folgenden, in der Tabelle wiedergegebenen Verbindungen herstellen, wobei sich die für die jeweilige Verbindung angegebenen Substituenten R₁, R₂, R₃, R₄ und A auf die Grundstruktur der allgemeinen Formel XII



beziehen, in der die Gruppe –OR₂ in syn-Position und SO in R- oder S-Konfiguration steht.

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	H	H	H	CH_3
H	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	H	H	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$
H	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOC}_2\text{H}_5$
H	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOC}_4\text{H}_9$
H	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$
H	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$
H	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$
H	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{SOC}_2\text{H}_5$
H	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{SCOCH}(\text{CH}_3)_2$
H	H	H	$-\text{OCH}_3$	$\text{CH}_2-\text{SCOCH}_3$

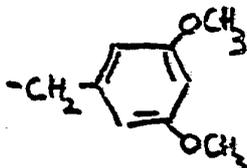
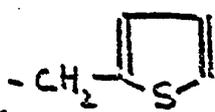
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	H	H	H	-Cl
H	H	H	H	-OCH ₃
H	H	H	H	-CH ₂ Cl
H	H	H	H	-CH ₂ F
H	H	H	H	-OC ₄ H ₉
H	-CH ₃	H	-OCH ₃	-CH ₃
H	-CH ₃	H	OCH ₃	-CH ₂ OH
H	-CH ₃	H	OCH ₃	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	H	H	-CH ₂ OCOC ₂ H ₅
H	-CH ₃	H	H	-CH ₂ OCOC ₄ H ₉
H	-CH ₃	H	H	-CH ₂ CONH ₂
H	-CH ₃	H	H	-CH ₂ CONHC ₂ H ₅

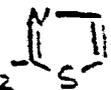
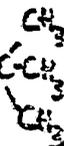
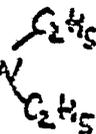
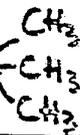
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	-CH ₃	H	H	-CH ₂ SCOCH ₃
H	-CH ₃	H	H	-CH ₂ SCOC ₂ H ₅
H	-CH ₃	H	H	-CH ₂ S-CO- 
H	-CH ₃	H	H	-CH ₂ SCO-CH ₂ C ₆ H ₅
H	-CH ₃	H	H	-CH ₂ S-CO- 
H	-CH ₃	H	H	-CH ₂ S-CO- 
H	-CH ₃	H	H	-CH ₂ S-CO- 
H	-CH ₃	H	H	-Cl
H	-CH ₃	H	H	-OCH ₃
H	-CH ₃	H	H	-CH ₂ Cl
H	-CH ₃	H	H	-O-C ₄ H ₉
H	-CH ₃	H	OCH ₃	-OCH ₃

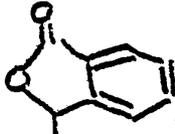
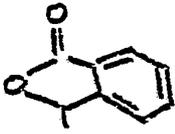
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-C ₄ H ₉	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-C $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-C ₈ H ₁₇	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-C ₁₂ H ₂₅	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ C≡CH	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ CCl ₃	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₅	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ - 	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ - 	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ - 	H	-CH ₂ OCOCH ₃

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	-CH ₃	-CH(C ₆ H ₅) ₂	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ - 	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ CO ₂ H	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ -CO ₂ C ₂ H ₅	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ -CO ₂ - 	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ CO ₂ - 	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ CONH ₂	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ CONHCH ₃	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ CONHC ₄ H ₉	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ CON- 	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ -OCOCH ₃	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ OCO- 	H	-CH ₂ OCOCH ₃

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	-CH ₃	-CH ₂ CO C ₆ H ₅	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ -OCO C ₆ H ₅	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ CO- 	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ CO- 	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃		H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃		H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃		H	-CH ₂ SCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ SCOCH ₃
H	-CH ₃	-Si(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	H	-Cl
H	-CH ₃	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	H	-OCH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	H	H ₂ O·CONH ₂

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	- C ₂ H ₅	H	- OCH ₃	- CH ₂ OCOCH ₃
H	- C ₂ H ₅	H	H	- CH ₂ OCO C(CH ₃) ₃
H	- C ₂ H ₅	H	H	- CH ₂ OH
H	- C ₂ H ₅	H	H	- CH ₂ OC(=O)NH ₂
H	- C ₂ H ₅	H	H	- CH ₂ OC(=O)NH-CH(CH ₃) ₂
H	- C ₂ H ₅	H	H	- CH ₂ -SCOCH ₃
H	- C ₂ H ₅	H	H	- CH ₂ -SCOC ₆ H ₅
H	- C ₂ H ₅	H	H	- Cl
H	- C ₂ H ₅	H	H	- OCH ₃
H	- C ₂ H ₅	H	H	- CH ₂ SCO-C ₆ H ₅
H	- C ₂ H ₅	H	H	- CH ₂ -S-COCH ₂ -C ₆ H ₅
H	- C ₂ H ₅	H	H	- CH ₃

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	$-C_2H_5$	$-C(CH_3)_3$	H	$-CH_2OCOCH_3$
H	$-C_2H_5$	$-CH(C_6H_5)_2$	H	$-CH_2OCOCH_3$
H	$-C_2H_5$	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	H	$-CH_2OCOCH_3$
H	$-C_2H_5$		H	$-CH_2OCOCH_3$
H	$-C_2H_5$	$-CH_2-C_6H_4-NO_2$	H	$-CH_2OCOCH_3$
H	$-C_2H_5$	$-CH_2-CO_2H$	H	$-CH_2OCOCH_3$
H	$-C_2H_5$	$-CH_2CCl_3$	H	$-CH_3$
H	$-n-C_3H_7$	- H	$-OCH_3$	$-OCH_3$
H	$-n-C_3H_7$	- H	H	$-OCH_3$
H	$-n-C_3H_7$	H	H	$-Cl$
H	$-n-C_3H_7$	H	H	$-CH_2-S COCH_3$
H	$-n-C_3H_7$	H	H	$-CH_2-O-CO-NH_2$

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	-n-C ₃ H ₇	H	H	-CH ₂ SCOCH ₂ - 
H	-n-C ₃ H ₇	-C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-n-C ₃ H ₇		H	-CH ₂ SCOC ₄ H ₉
H	-n-C ₃ H ₇	-CH ₂ OOCOC(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-i-C ₃ H ₇	H	-OCH ₃	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-i-C ₃ H ₇	H	H	-CH ₂ OH
H	-i-C ₃ H ₇	H	H	-Cl
H	-i-C ₃ H ₇	H	H	-OCH ₃
H	-i-C ₃ H ₇	H	H	-CH ₂ OCONH ₂
H	-i-C ₃ H ₇	H	H	-CH ₂ SCOCH ₃
H	-i-C ₃ H ₇	-C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-i-C ₃ H ₇	-CH ₂ OOCOC(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ OCOCH ₃

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H	-n-C ₄ H ₉	H	-OCH ₃	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	-CH ₂ SCOCH ₃
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	-CH ₂ OC(=O)NH ₂
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	-CH ₂ OH
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	-Cl
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	-OCH ₃
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	-CH ₂ Cl
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	-O-CH ₂ -CH ₂ OCH ₃
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	-O-CH ₂ -CH=CH ₂
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	-O-(CH ₂) ₂ -O-n-C ₄ H ₉
H	-i-C ₄ H ₉	H	H	-CH ₂ OCOCH ₃
H	-i-C ₄ H ₉	H	H	-CH ₂ SCOCH ₃

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	$-\text{OCH}_2$	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{SCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$-\text{CO}$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$-\text{OCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{Cl}$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

(Fortsetzung)

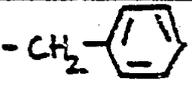
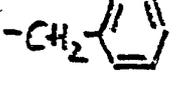
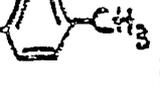
R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	H	$-\text{OCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	H	$-\text{Cl}$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2-\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_3$
H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{Cl}$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{OCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	$-\text{OCH}_3$	$-\text{Cl}$
H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

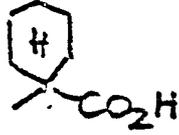
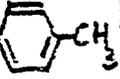
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CONH}-\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}_2}}-\text{CH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CONHC}_4\text{H}_9$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CON}$ 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CON}$ 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{OCOCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

(Fortsetzung)

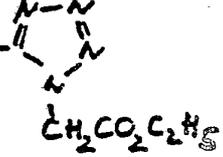
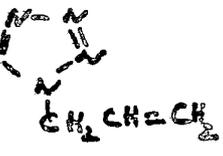
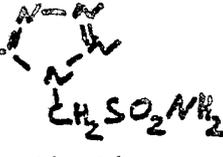
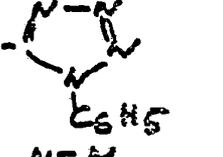
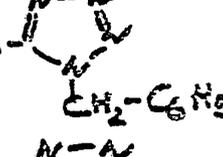
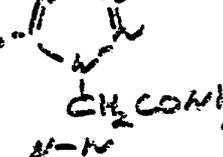
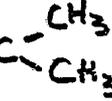
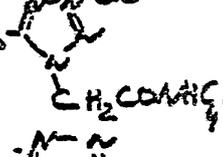
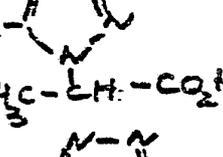
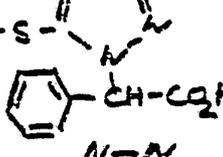
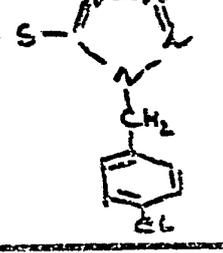
R_1	R_2	R_3	R_4	A
H		H	H	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$
H		H	H	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$
H		H	H	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$
H		H	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$
H		H	H	$-\text{CH}_2\text{S CO-}$ 
H	 $-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$
H	 $-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$
H	 $-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$
H	 $-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$
H	 CO_2H	H	H	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$
H	 CO_2H	H	H	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$
H	 CO_2H	H	H	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$

(Fortsetzung)

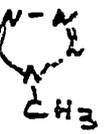
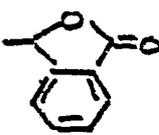
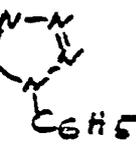
R_1	R_2	R_3	R_4	A
H		H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2$ 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2$ 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2$ 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{C}(=\text{O})\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{COCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{COCH}_2\text{Cl}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{Cl}$
H	$-\text{COCHCl}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$
H	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{COCH}_2\text{N}$ 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{SO}_2-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{SO}_2$ 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H		H	OCH_3	-Cl
H		H	H	$-CH_2O COCH_3$
H		H	H	$-CH_2O COCH_3$
H		H	H	$-CH_2O COCH_3$
H	$CH_2=CH=CH-CO_2H$	H	H	$-CH_2O COCH_3$
H	H	H	H	
H	$-C_2H_5$	H	H	
H	$-CH_3$	H	H	
H	$-CH_3$	H	H	
H	$-CH_3$	H	OCH_3	
H	$-CH_2CO_2H$	H	H	
H	$-CH_2$	H	H	

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	$-nC_4H_9$	H	H	$-CH_2-S-$ 
H	$-CH_2-CH=CH_2$	H	H	$-CH_2-S-$ 
H	$-CH_3$	H	H	$-CH_2-S-$ 
H	$-CH_3$	H	H	$-CH_2-S-$ 
H	$-CH_2-$ 	H	H	$-CH_2-S-$ 
H	$-C_2H_5$	H	H	$-CH_2-S-$ 
H	H	H	H	$-CH_2-S-$ 
H	$-HC-$ 	H	H	$-CH_2-S-$ 
H	$-CH_3$	H	H	$-CH_2-S-$ 
H	$-CH_3$	H	H	$-CH_2-S-$ 
H	$-CH_3$	H	H	$-CH_2-S-$ 

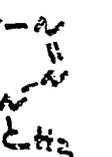
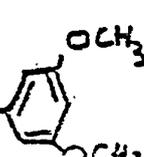
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H	-CH ₃	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃		H	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃		H	-CH ₂ S- 
HCO-	H	H	H	-CH ₂ OCOCH ₃
-COCH ₃	H	H	H	-CH ₂ OCOCH ₃
-COCH ₂ Cl	-CH ₃	H	H	-CH ₂ OCBCH ₃
-COCH ₂ Br	-CH ₃	H	H	-CH ₂ OCOCH ₃
-nC ₄ H ₉ CO-	-CH ₃	H	OCH ₃	-CH ₂ OCOCH ₃
-COCCl ₃	-CH ₃	H	H	-CH ₂ OCOCH ₃
-CO-CH ₂ - 	-CH ₃	H	H	-CH ₂ OCOCH ₃
-CO-CH ₂ - 	-CH ₃	H	H	-CH ₂ OCOCH ₃
-COO-CH ₂ - 	-CH ₃	H	H	-CH ₂ SCOCH ₃

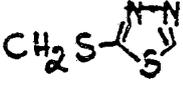
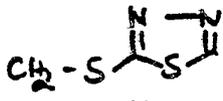
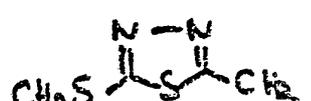
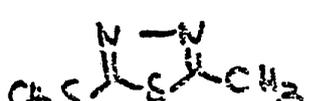
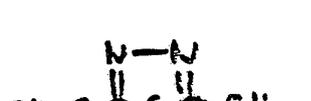
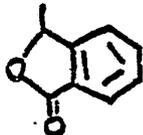
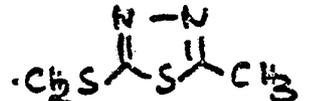
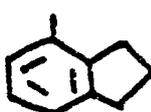
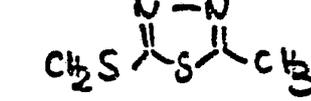
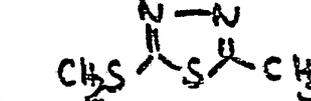
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CO}-\text{C}_5\text{H}_4\text{S}$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CO}-\text{C}_5\text{H}_4\text{O}$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{Cl}$
$-\text{CO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CO}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_{13}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{COCH}_3$

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
$-\text{CO}-\text{CH}_2\text{Cl}$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ 
$-\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$	$-\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CHO}$	$-\text{CH}-\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$
$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ 
$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CH}_2-$ 	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

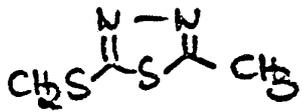
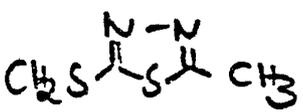
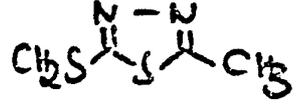
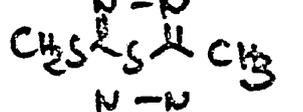
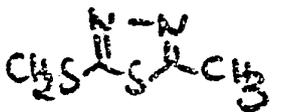
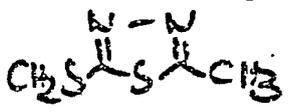
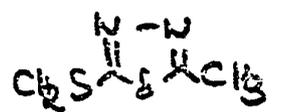
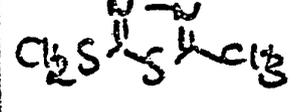
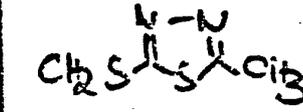
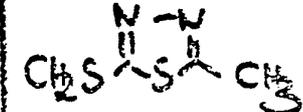
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
#	#	#	#	
$\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{R}$	#	#	#	
#	#	$\text{CH}_2\text{OC}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	#	
#	CH_3	#	#	
#	#	#	#	
#	#	#	OCH_3	
#	CH_3	#	#	
$\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{R}$	CH_3	#	#	
#	CH_3	$\text{CH}_2\text{OC}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	#	
#	CH_3		#	
#	CH_3		#	
#	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_2-CCl_3	#	

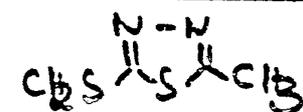
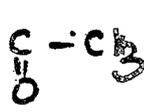
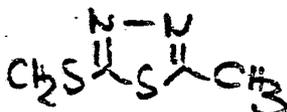
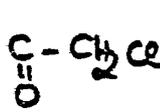
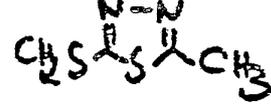
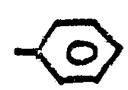
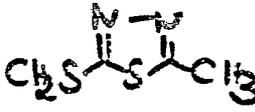
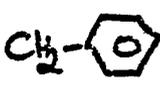
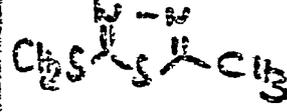
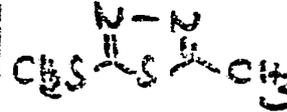
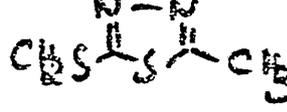
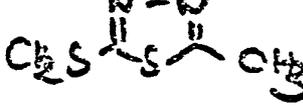
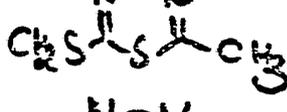
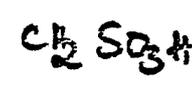
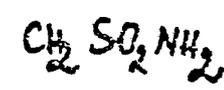
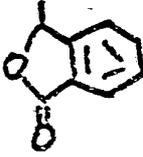
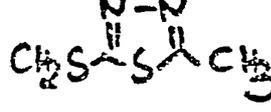
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	$\text{CH} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	H	
	CH_3	H	H	
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$	CH_3	H	H	
H	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	
H	CH_2CONH_2	H	H	
H	$\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$	H	H	
H		H	H	
H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$		H	
H	$\begin{matrix} \text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	H	H	
H	CH_3	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	
H	$\begin{matrix} \text{O} \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \end{matrix}$	H	H	
H	$\begin{matrix} \text{O} \\ \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{Cl} \end{matrix}$	H	H	

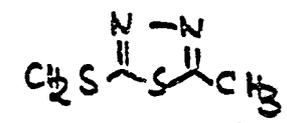
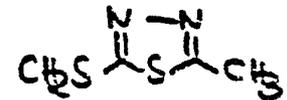
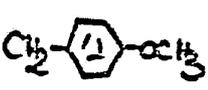
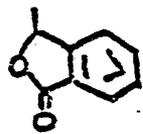
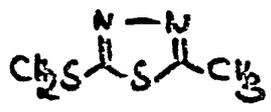
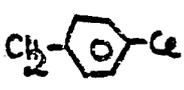
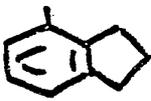
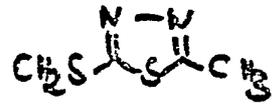
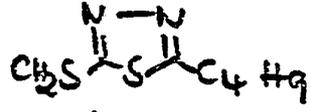
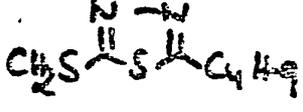
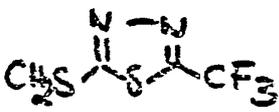
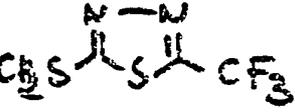
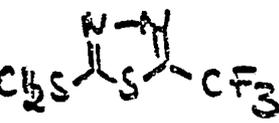
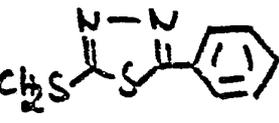
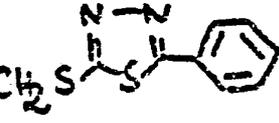
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
#	CH_3	#	OCH_3	
#	C_2H_5	#	#	
#	$\text{C}_3\text{H}_7\text{M}$	#	#	
#	$\text{CH}_2=\text{CH}=\text{CH}_2$	#	#	
#	$\text{CH}_2=\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	#	#	
#	$\text{C}_4\text{H}_9\text{M}$	#	#	
#	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} - \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	#	#	
#	$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	#	#	
#	$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{COOH} \\ \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$	#	#	
#	$\text{CH}_2\text{COOCH}_3$	#	#	
#	$\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	#	#	
#	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{C} - \text{N}^{\#} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{O} \end{array}$	#	#	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H		#	#	
#		#	#	
#		#	#	
#		#	#	
#		#	#	
#		#	#	
#		#	#	
#		#	#	
#		#	#	
#		#	#	
#		#	#	
#			#	

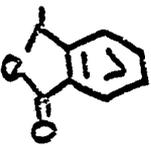
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$	CH_2 - 	#	OCH_3	
	CH_2 - 	#	#	
$\text{BrC}(=\text{O})\text{CH}_2$	CH_2 - 		#	
#	CH_2 - 		#	
#	CH_3	#	#	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$	$\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	#	CH_3	#	
#		#	#	
#	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	#	#	
#	#	#	#	
#	CH_3	#	#	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	H	#	#	
#	#	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3		#	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$	CH_3	$\text{CH}_2\text{OCC}(\text{CH}_3)_3$	#	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$	CH_2 -		OCH_3	
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$	CH_3	#	#	
#		#	#	

(Fortsetzung)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A
#	#	#	#	$\text{CH}_2\text{-S} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{C}_2\text{H}_5$
#	#	#	#	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{Cl}_3 \end{array}$
#	CH ₃	#	#	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{C}_2\text{H}_5$
#	CH ₃	$\text{CH}_3\text{O} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	#	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{C}_2\text{H}_5$
#	CH ₃		#	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{C}_2\text{H}_5$
#	CH ₃		#	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{C}_2\text{H}_5$
$\text{O} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{CH}_2$	CH ₃	C(CH ₃) ₃	#	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{C}_2\text{H}_5$
#	CH ₃	#	#	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{C}_3\text{H}_7^M$
#	#	#	#	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{C}_3\text{H}_7^M$
#	CH ₃	#	#	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$
#	CH ₂ -CH=CH ₂	#	#	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$
#	$\text{CH} - \text{COOH}$ C_3H_7	#	#	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{Cl}_3 \end{array}$

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
#	#	#	#	
#	CH ₃	#	OCH ₃	
#		#	#	
#		#	#	
#		CH ₃	#	
	CH ₃	#	#	
	CH ₃	#	#	
#	#	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	#	#	OCH ₃	
#	CH ₃		#	
#	CH ₃		#	

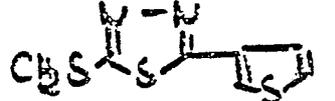
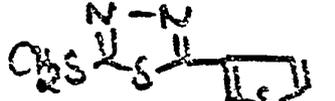
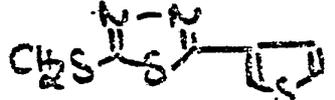
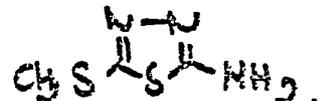
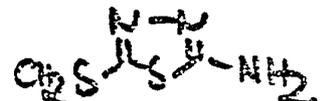
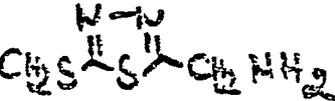
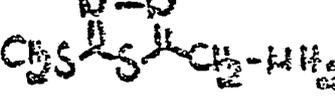
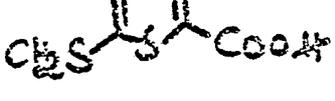
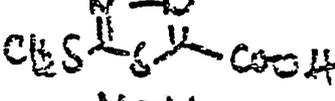
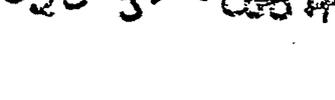
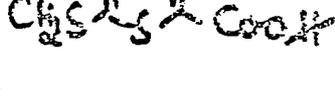
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	#	#	#	
#	#	#	#	
#	CH_3	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	#	
#	#	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	$\text{CH}_2\text{OOC}(\text{CH}_3)_3$	#	
#	CH_3		#	
#	CH_3		#	
#	CH_2COOH	#	#	
#	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	#	#	

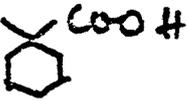
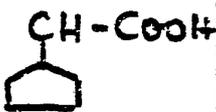
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
#	$\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$	#	#	
#	$\text{C}(=\text{O})\text{-CH}_3$	#	#	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})$	CH_3	#	#	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})$	CH_3	#	#	
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$	CH_3	#	#	
$\text{H}_3\text{C-C}(=\text{O})$	CH_3	#	#	
$(\text{CH}_3)_3\text{OC}(=\text{O})$	CH_3	#	#	
#		#	#	
#		#	#	
#	CH_3	#	OCH_3	
#		#	#	
#	#	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$	#	

(Fortsetzung)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A
#	#	#	#	
#	CH ₃	#	#	
C(=O)CH ₃	CH ₃	#	#	
#	#	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	#	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	#	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₂ COOH	#	#	
#	CH ₂ C(=NH) ₂	#	#	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
#		#	#	$\text{CH}_2\text{S}=\text{N}-\text{N}=\text{S}=\text{COOH}$
#		#	#	$\text{CH}_2\text{S}=\text{N}-\text{N}=\text{S}=\text{COOH}$
#		#	#	$\text{CH}_2\text{S}=\text{N}-\text{N}=\text{S}=\text{COOH}$
#	#	#	#	$\text{CH}_2\text{S}=\text{N}-\text{N}=\text{S}=\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
#	CH_3	#	#	$\text{CH}_2\text{S}=\text{N}-\text{N}=\text{S}=\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
#	#	#	#	$\text{CH}_2\text{S}=\text{N}-\text{N}=\text{S}=\text{CONH}_2$
#	CH_3	#	#	$\text{CH}_2\text{S}=\text{N}-\text{N}=\text{S}=\text{CONH}_2$
#	CH_3	#	#	$\text{CH}_2\text{S}=\text{N}-\text{N}=\text{S}=\text{CH}_2\text{COOH}$
#	#	#	#	$\text{CH}_2\text{S}=\text{N}-\text{N}=\text{S}=\text{CH}_2\text{COOH}$
$\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})$	CH_3	#	#	$\text{CH}_2\text{S}=\text{N}-\text{N}=\text{S}=\text{CH}_2\text{COOH}$
$\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})$	CH_3	#	#	$\text{CH}_2\text{S}=\text{N}-\text{N}=\text{S}=\text{CH}_2\text{COOH}$
$(\Delta)_3\text{C}$	CH_3	#	#	$\text{CH}_2\text{S}=\text{N}-\text{N}=\text{S}=\text{CH}_2\text{COOH}$

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	$\text{CH}_2\text{O} \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} (\text{CH}_3)_3$	#	
#	CH_3		#	
#	#	#	#	
#		#	#	
#		#	#	
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	#	#	#	
#	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	#	#	

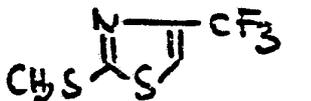
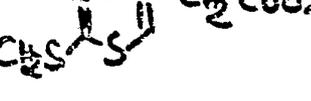
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
#	CH_3	#	#	
#	#	#	#	
#	$O=C-CH_3$	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	#	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	

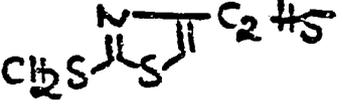
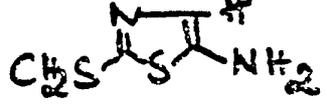
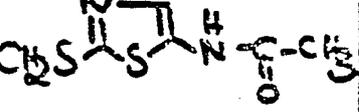
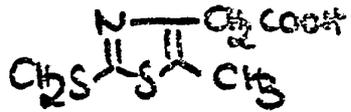
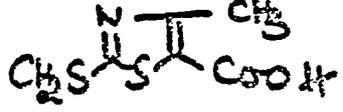
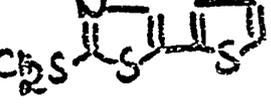
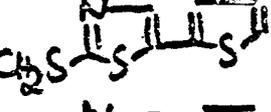
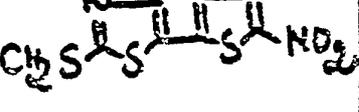
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
#	CH_3	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_2COOH	#	#	
#		#	#	
#	$\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$	#	OCH_3	
#	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$		#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	OCH_3	
$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$		#	#	
$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$	CH_3	#	#	
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$	CH_2COOH		#	
#	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	#	#	

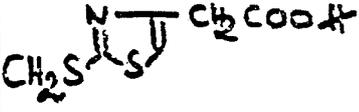
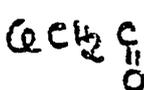
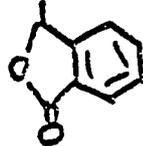
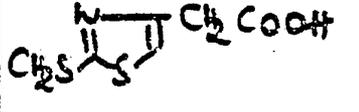
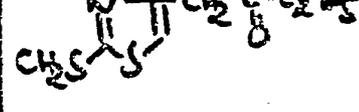
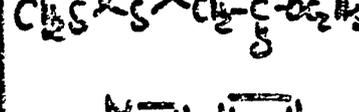
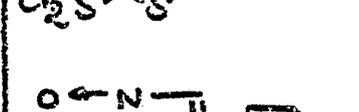
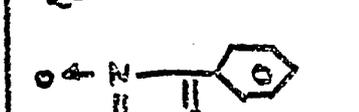
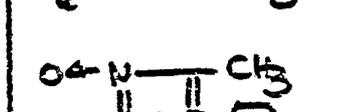
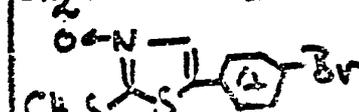
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	#	
#	#	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	$\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	#	#	
$\text{C}(\text{CH}_2\text{C}(=\text{O}))$	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_3$	CH_3	#	
#	CH_3	#	#	
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$	$\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{COOH}$	#	#	
#	#	#	#	
#	CH_3	#	#	

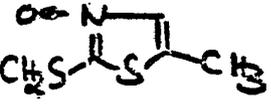
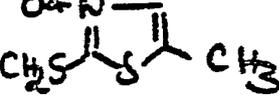
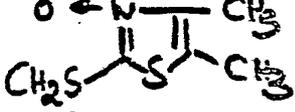
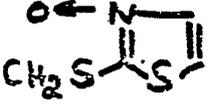
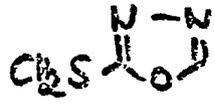
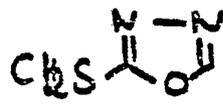
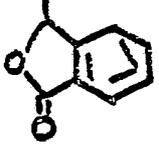
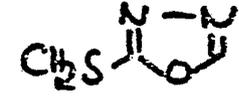
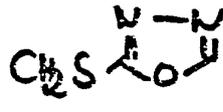
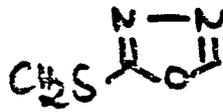
(Fortsetzung)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A
#	CH ₃	#	H	
#	CH ₃	#	H	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	#	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	

(Fortsetzung)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A
	CH ₃	CH ₂ OOC(CH ₃) ₂	#	
			#	
#	CH ₃	CH ₂ OOC(CH ₃) ₂	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	#	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	

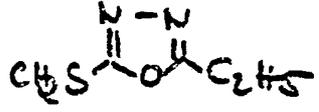
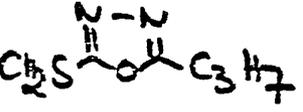
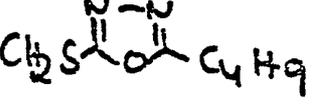
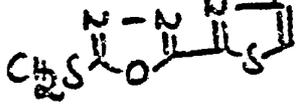
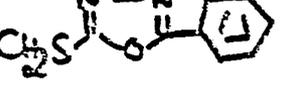
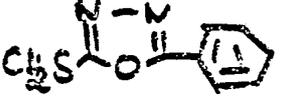
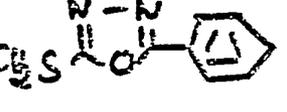
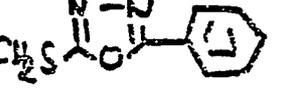
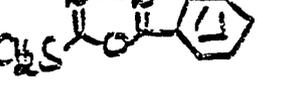
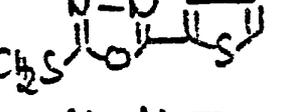
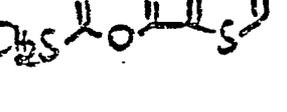
(Fortsetzung)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A
#	CH ₃	#	#	
#	#	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	#	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	C(CH ₃) ₃	#	
O=C(CH ₂) ₂ C=O	CH ₃		#	
EtCH ₂ C=O	CH ₂ CH ₃	C(CH ₃) ₃	#	
#	CH ₂ CONH ₂	#	#	
#	C(=O)CH ₃	#	#	

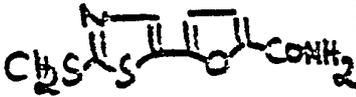
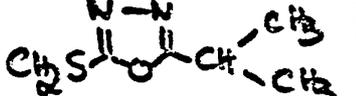
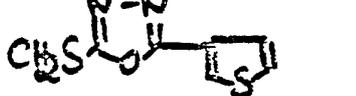
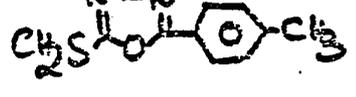
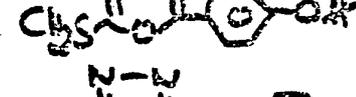
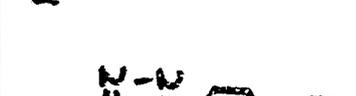
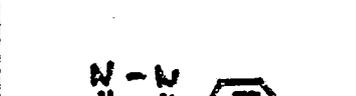
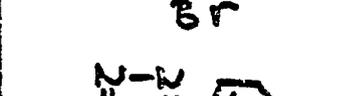
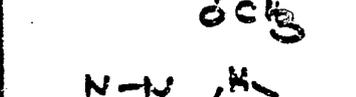
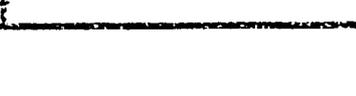
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
#	#	#	#	
#	C_2H_5	#	#	
#	C_2H_5	$\text{CH}_2\text{OCOC(CH}_3)_3$	#	
#	C_2H_5		#	
#	C_2H_5	C_2H_5	#	
#	C_2H_5		#	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})$	C_2H_5	$\text{CH}_2\text{-CCl}_3$	#	
$\text{BrC}_6\text{H}_4\text{C}(=\text{O})$		#	#	
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-NH-CH}_3$	#	#	
#	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C(=O)-COOH}$	#	#	
#	$\text{CH}_2\text{C(=O)-NH-C}_6\text{H}_5$	$\text{C(CH}_3)_3$	#	
	C_2H_5		OCH_3	

(Fortsetzung)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
C ₆ H ₅ C(=O)	CH ₃	#	#	
C ₆ H ₅ CH ₂ C(=O)	C(=O)CH ₂ CH ₃	#	#	
#		#	#	
#		C(CH ₃) ₃	#	
	CH(CH ₃)-COOH	#	#	
#	#	#	#	
#	CH ₃	#	#	

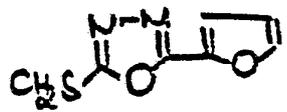
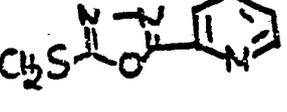
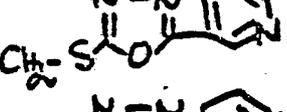
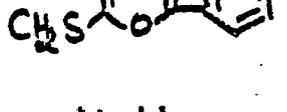
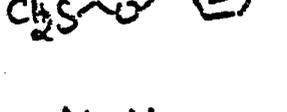
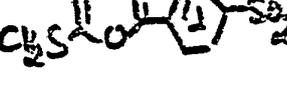
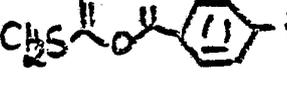
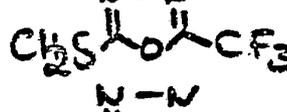
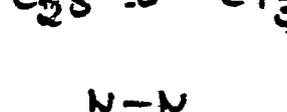
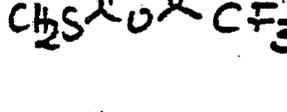
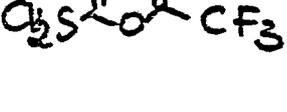
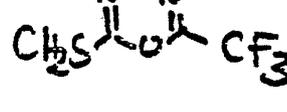
(Fortsetzung)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	
#	CH ₃	#	#	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_2COOH	#	OCH_3	
#	#	#	#	
#	CH_3	#	#	
$COCH_2C(=O)$	CH_3		#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	#	#	#	
#	#	#	#	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	#	
$COCH_2C(=O)$	$C(=O)-CH_3$	#	#	
#	$CH_2CO_2C_2H_5$	#	#	
#	$CH-CO_2C_3H_7$ C_2H_5	#	#	
#	C_4H_9	#	#	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
#	#	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	#	OCH_3	
#		#	#	
#		#	#	
#	CH_3	$\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	#	
#	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	#	
#	CH_2COOH	#	#	
#	#	#	#	
#	CH_3	#	#	
#	CH_3	$\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	#	
#	CH_3		#	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
#	#	#	#	<chem>C#S=C#N</chem>
#	<chem>CH3</chem>	#	#	<chem>C#S=C#N</chem>
#	<chem>CH3</chem>	<chem>COC1=CC=CC=C1</chem>	#	<chem>C#S=C#N</chem>
#	<chem>CH3</chem>	<chem>CC(=O)OC(C)(C)C</chem>	#	<chem>C#S=C#N</chem>
#	<chem>CH3</chem>	#	#	<chem>C#S=C#N</chem>
#	<chem>CH-COOH</chem>	#	#	<chem>C#S=C#N</chem>
#	<chem>CH3</chem>	#	#	<chem>C#S=C#N</chem>
#	<chem>CH3</chem>	<chem>COC1=CC=CC=C1</chem>	#	<chem>C#S=C#N</chem>
#	<chem>CH3</chem>	<chem>CC(=O)OC(C)(C)C</chem>	#	<chem>C#S=C#N</chem>
#	<chem>CH3</chem>	<chem>C1=CC=CC=C1</chem>	#	<chem>C#S=C#N</chem>
#	#	#	#	<chem>C#S=C#N</chem>
#	<chem>CH3</chem>	#	#	<chem>C#S=C#N</chem>

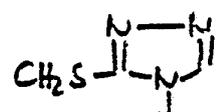
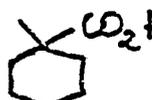
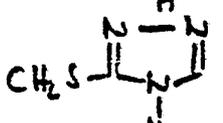
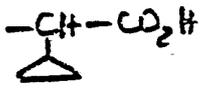
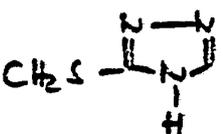
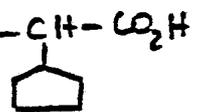
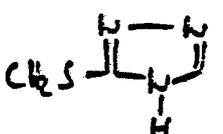
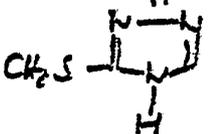
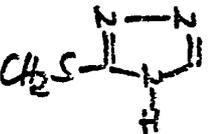
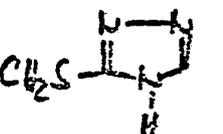
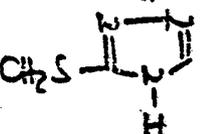
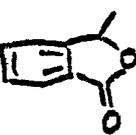
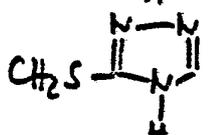
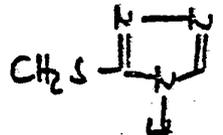
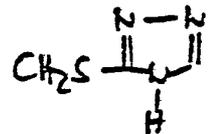
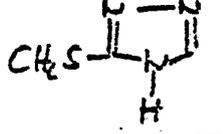
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H	CH_3	H	H	
$Cl-CH_2-CO$	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	$CH_2-O-CO-(CH_2)_3$	H	
H	CH_3	H	H	
H	H	H	H	
$Br-CH_2-CO$	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	C_2H_5	H	H	
H	CH_3		H	
H	CH_3	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
$\text{Br-CH}_2\text{CO}$	CH_3	H	H	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CO}$	CH_3	H	H	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{CO}$	CH_3	H	H	
H	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	
H	$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	
H	$\text{CH}_2 - \text{CO}_2\text{CH}_3$	H	H	
H	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	H	
H	$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	H	
H	CH_2CONH_2	H	H	
H	$\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$	H	H	
H	$\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	H	H	
H	$\text{CH}_2\text{CON} \square$	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H	CH_3	$-C(CH_3)_3$	H	
H	CH_3	$CH_2OOC(CH_3)_3$	H	
H	$-CH_2CH=CH_2$	$CH_2OOC(CH_3)_3$	H	
H	CH_3		H	
H	CH_3		H	
$(C_6H_5)_3C$	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	OC_2H_5	
H	H	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
(C ₆ H ₅) ₃ C	CH ₃	H	H	
H	C ₃ H ₇ -	H	H	
H	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	
H	CH ₃	CH ₂ OOC(CH ₃) ₃	H	
H	H	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
C ₆ H ₅ OCH ₂ CO	CH ₃	H	H	
H	n-C ₄ H ₉ -	H	H	
H	CH ₃	H	OCH ₃	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H	CH_3	H	H	
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$	CH_3	H	H	
H	CH_3		H	
H	H	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	
H	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H		H	H	
H	CH ₂ CONHCH ₃	H	H	
H	CH ₃	CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₂ CH=CH ₂	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
BrCH ₂ CO	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H		H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
$C_6H_5OCH_2CO$	CH_3	H	H	
H	$-C(CH_3)_3$	H	H	
H	$CH_2CONHCH_3$	H	H	
H	CH_3		H	
H	H	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	H	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_2CO_2H	H	H	

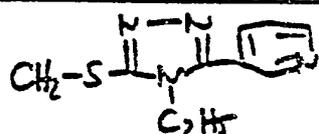
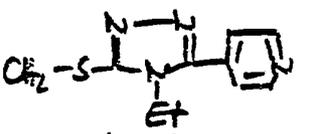
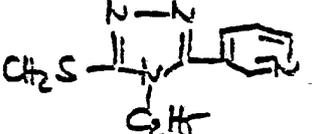
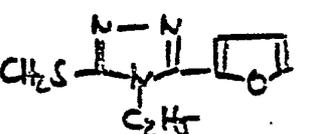
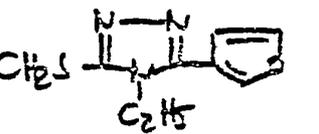
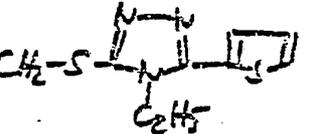
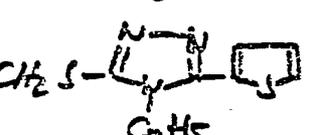
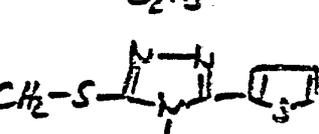
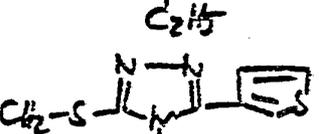
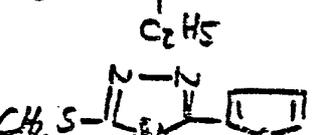
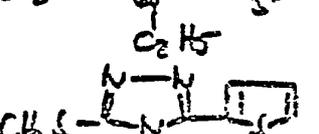
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	n-C ₄ H ₉	H	H	
(C ₆ H ₅) ₃ C	CH ₃	H	H	
H	H	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	C ₂ H ₅	H	H	
H	n-C ₃ H ₇	H	H	
rCH ₂ CO	CH ₂ CO ₂ H	H	H	
H	CH ₂ CO ₂ H	H	H	
H		H	H	
H	CH ₂ CONHCH ₃	H	H	
H	CH ₃		H	

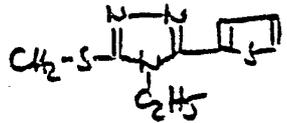
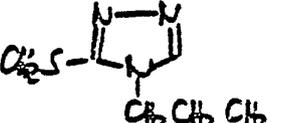
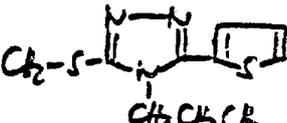
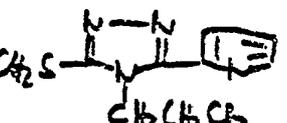
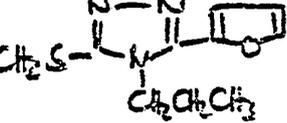
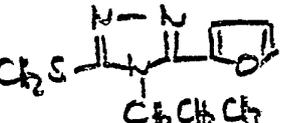
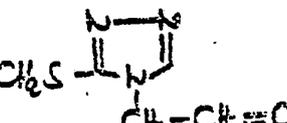
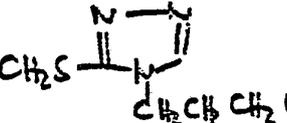
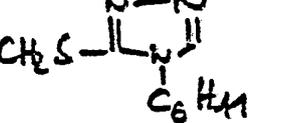
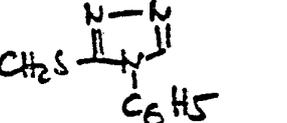
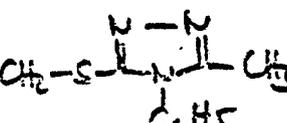
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	CH_3	H	H	
H	$\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	H	H	
H	CH_3	$\text{CH}_2\text{OCO C}(\text{CH}_3)_3$	H	
H	CH_3	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	H	H	
H	H	H	H	
H	H	H	H	
H	CH_3	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	$CH_2OC(=O)CH_3$	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	C_2H_5	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_2CO_2H	H	H	
H	$CH_2-CH=CH_2$	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	$C(CH_3)_3$	H	
H	H	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H	CH_3		H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	$CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	

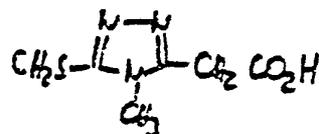
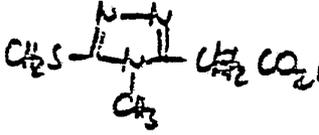
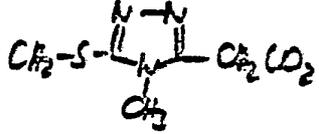
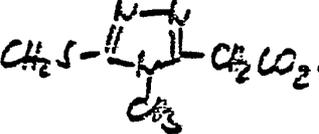
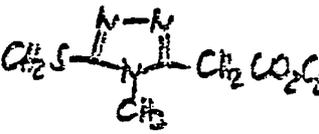
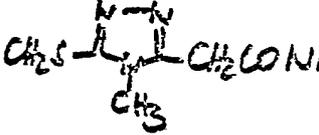
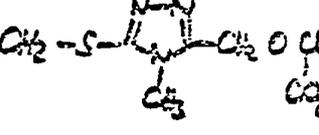
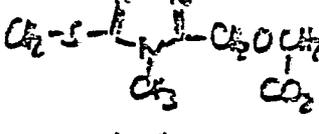
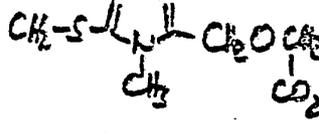
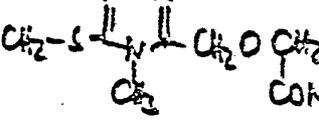
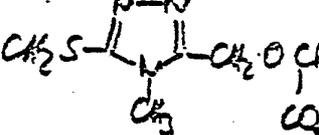
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₂ CH=CH ₂	H	H	
H	CH ₂ CONHCH ₃	H	H	
H	CH(CH ₃)-CO ₂ H	H	H	
H	H	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	n-C ₄ H ₉	H	H	
H		H	H	
H	CH ₃		H	
H	H	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	C ₂ H ₅	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H	CH_3	H	H	
H	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	H	H	
H	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	
H	CH_2CONH_2	H	H	
H	H	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3		H	
H	CH_3	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	CH_3	H	H	
$B-CH_2CO$	CH_3	H	H	
H	C_2H_5	H	H	
H	H	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_2CONH_2	H	H	
H	$CH-CO_2H$ $ $ CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	

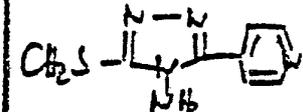
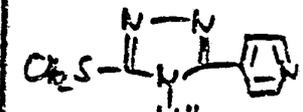
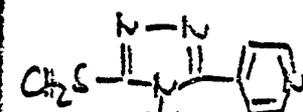
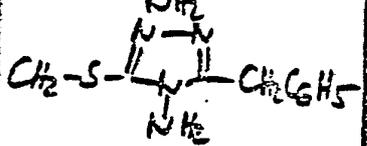
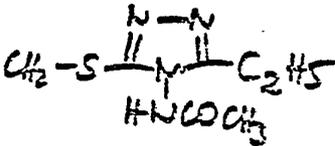
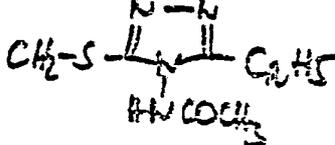
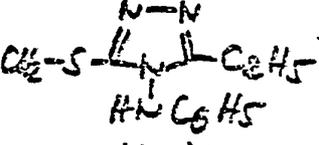
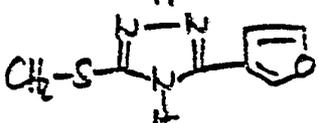
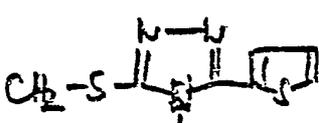
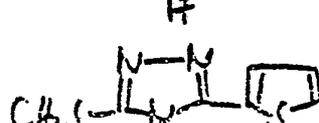
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H	CH ₃	H	H	
H	H	H	H	
H	C ₂ H ₅	H	H	
H	CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₂ CO ₂ H	H	H	
H	CH ₃		H	
H	CH ₂ CONH ₂	H	H	
H	CH ₂ CONH ₂	CH ₃ CO-C(CH ₃) ₃	H	
C(C ₆ H ₅) ₃	CH ₃	H	H	
H	H	H	H	

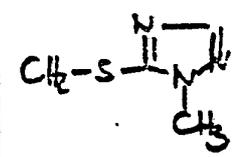
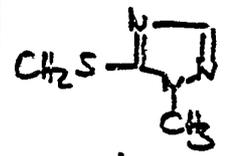
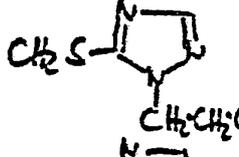
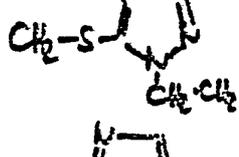
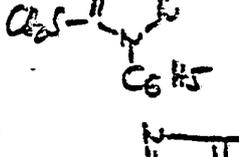
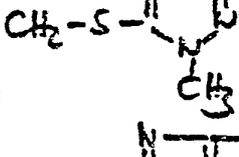
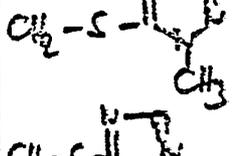
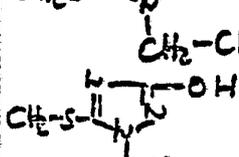
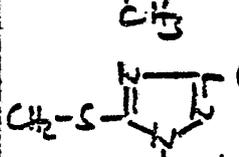
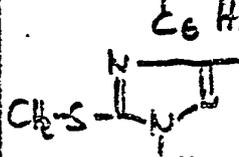
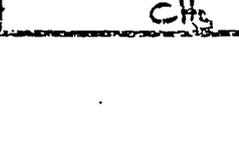
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	CH ₃	H	H	
H	C ₂ H ₅	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$	H	
H	CH ₃	H	H	
Bt C ₂ CO	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
C ₆ H ₅ OCH ₂ CO	CH ₃	H	H	
H	H	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	

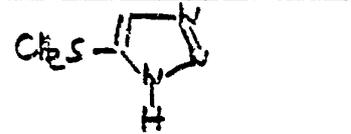
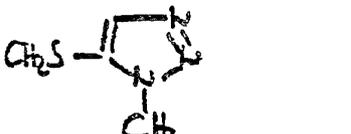
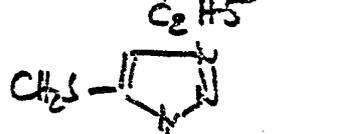
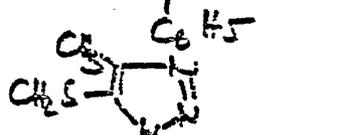
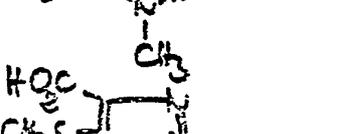
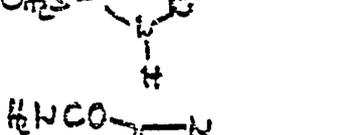
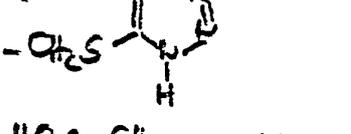
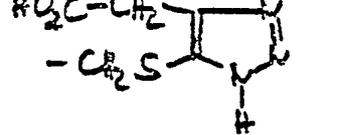
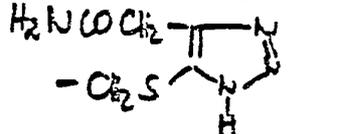
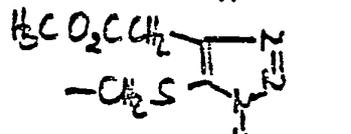
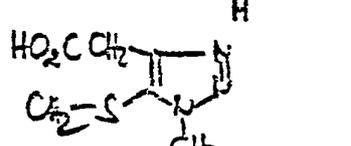
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H	CH_3	H	H	
H	CH_2CONH_2	H	H	
H	CH_2CONH_2		H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	C_2H_5	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	$COCH_3$	H	H	
H	$COCH_2Cl$	H	H	
H	$COCH_3$	H	H	
H	$COCH_3$	H	H	
H	$COCH_2Cl$	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H	CH ₃	H	H	
H	-CH(CH ₃) ₂	H	H	
H	C ₂ H ₅	H	H	
B + CH ₂ CO	C ₂ H ₅	H	H	
H	CH ₂ CO ₂ H	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	CH ₃ CO-C(CH ₃) ₃	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	

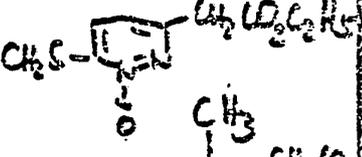
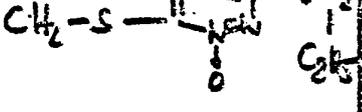
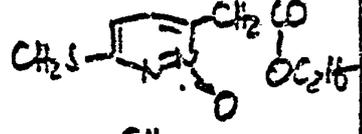
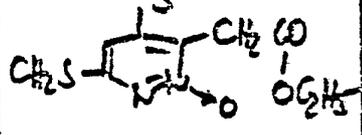
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₂ CO ₂ H	H	H	
H		H	H	
H	H	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H		H	H	
H	H	H	H	
H	CH ₃	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	
B+CH ₂ CO	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	C ₂ H ₅		H	
H	C ₆ H ₅	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	CH_3	H	H	
$B+CH_2CO$	CH_3	H	H	
$(C_6H_5)_3C$	CH_3	H	H	
H	H	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_3	$CH_3CO-C(=O)-CH_3$	H	
H	H	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	CH_2CO_2H	H	H	
H	CH_3	H	H	
H	$CH_2CONHCH_3$	H	H	

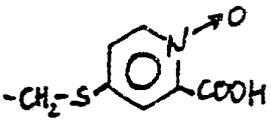
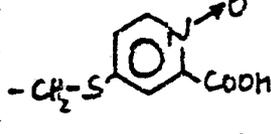
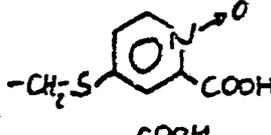
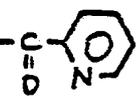
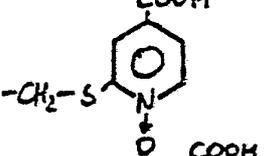
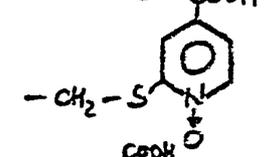
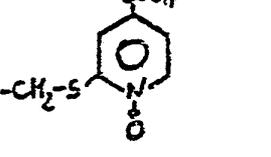
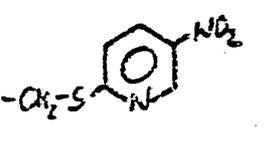
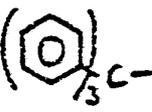
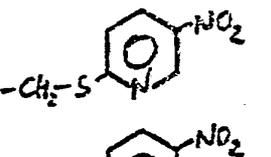
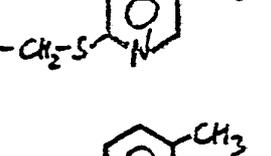
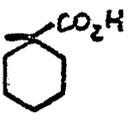
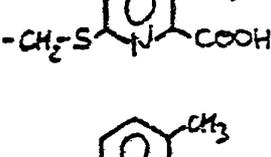
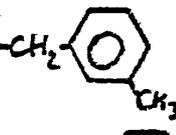
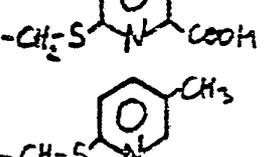
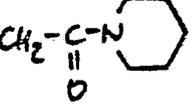
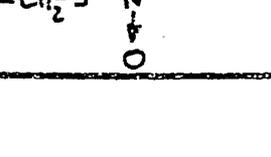
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	
H	CH ₃	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_3$	H	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	OCH_3	
H	H	H	H	
H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H	
H		H	H	
H		H	OCH_3	
H	$-\text{CH}_3$		H	
		H	H	
$\text{H}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$	$-\text{CH}-\text{COOH}$	H	H	
H		H	H	
	CH_3	H	H	

(Fortsetzung)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A
H	-CH-COOH 	H	H	
Cl-CH ₂ -C(=O)-	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	
H	-C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₃	H	
H	-C(=O)- 	H	H	
C ₄ H ₉ -C(=O)-	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Cl	H	-OCH ₃	
H	-CH ₂ -CH=CH-COOH	H	H	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CO ₂ C ₂ H ₅	H	
 -C-	-CH ₂ -CONH ₂	H	H	
H	-CH-COOH 	H	H	
H		H	H	
H	-CH ₂ - 	-CH ₂ -O-C(=O)-C(CH ₃) ₂ -CH ₃	H	
H	-CH ₂ -C(=O)-N 	H	H	

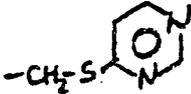
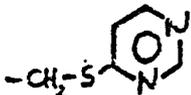
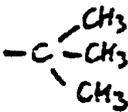
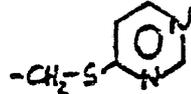
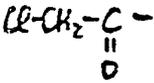
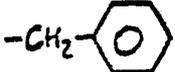
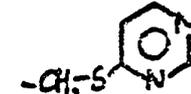
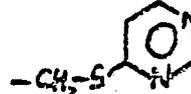
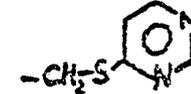
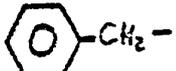
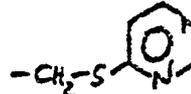
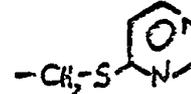
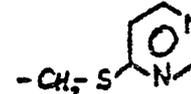
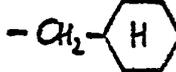
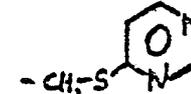
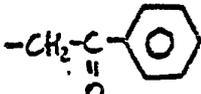
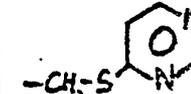
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	H	
$\text{Br}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{Cl}$	H	OCH_3	
H	H		H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	H	H	
$\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	
H	H	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$	H	H	
H	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{COOH}$ CH ₃	H	H	
H	$-\text{CH}_3$	$-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CO}_2\text{CH}_3$ OCH ₃	H	
H	H	H	OCH ₃	
	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	H	H	$\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-\text{CH}_2$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	$\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-\text{CH}_2$
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$	H	H	CH_2-COOH
H		H	H	CH_2-COOH
	$-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ C ₂ H ₅	H	H	
H		$-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_3$	H	

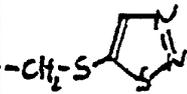
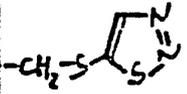
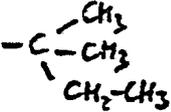
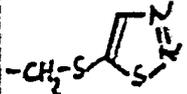
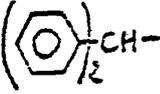
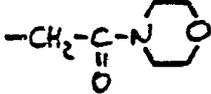
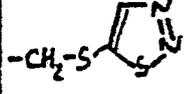
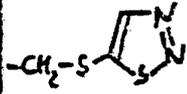
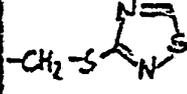
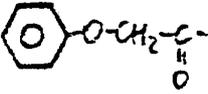
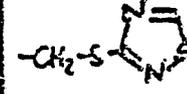
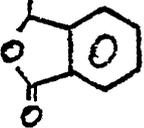
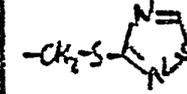
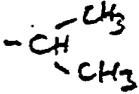
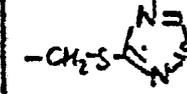
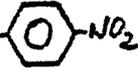
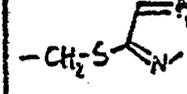
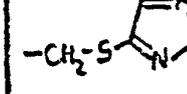
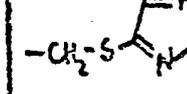
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	H	H	H	
H	CH ₃	H	OCH ₃	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		H	
	-CH ₂ -CH ₃	H	H	
H		H	H	
H	-CH ₂ -SO ₃ H	H	H	
H	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	OCH ₃	
	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	
H	H	H	H	
H	-CH ₃	H	H	
H		H	H	
H	-CH ₂ -CH ₃		H	

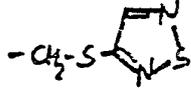
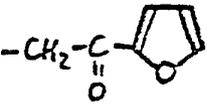
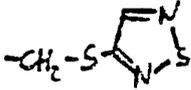
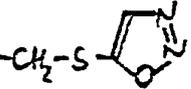
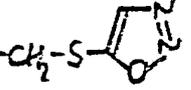
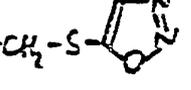
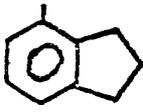
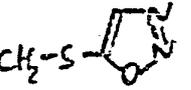
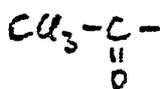
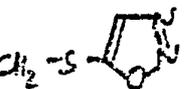
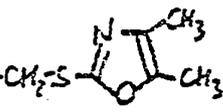
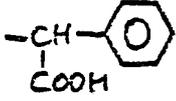
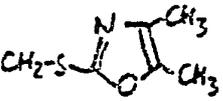
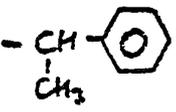
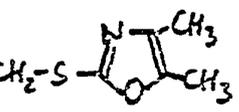
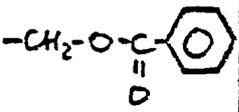
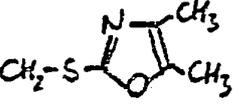
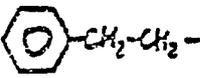
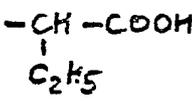
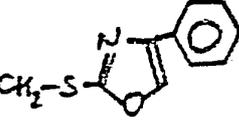
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H		H	H	
H	-CH ₃	H	H	
H	-CH ₂ CH ₃	H	H	
H	H	H	H	
$\text{R}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	-CH ₃	H	H	
H	-CH ₃	H	H	
H	-CH ₂ CH ₃		H	
	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	
H	-CH-COOH 	H	H	
H	-CH ₂ -CH ₃	H	OCH ₃	
H	-CH ₂ -	H	H	
H	-CH ₂ -CH=CH ₂		H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	H	H	H	
H	$-C_2H_5$	H	$-OCH_3$	
H	$-CH_2-C\equiv CH$		H	
		H	H	
H	$-CH-COOH$ $ $ C_3H_7	H	H	
H	$-CH_3$	H	H	
	$-CH_2-SO_2NH_2$	H	H	
H	$-CH_2-CH_2-S-CH_3$		H	
H		$-Si(CH_3)_3$	H	
H	$-CH_3$	$-CH_2-$ 	H	
$Cl-CH_2-C-$ $ $ O	$-CH_2-COOH$	H	H	
H	$-CH-COOH$ 	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H		H	OCH ₃	
H	-CH ₂ -CH=CH-CH ₃		H	
H	H	H	H	
H	-CH ₂ -CH ₂ -SO ₃ C ₂ H ₅	H	H	
H	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	OCH ₃	
	-CH ₃		H	
	-CH ₂ -CO ₂ CH ₃	H	H	
H	H	H	H	
H		H	OCH ₃	
H		H	H	
H	-CH ₃		H	
		H	H	

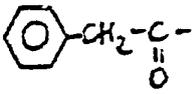
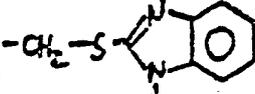
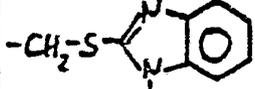
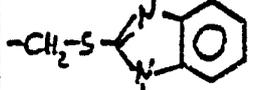
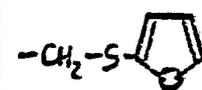
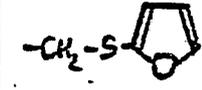
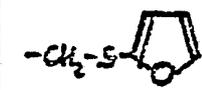
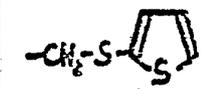
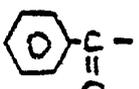
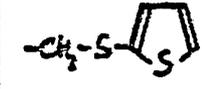
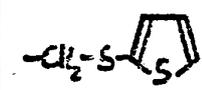
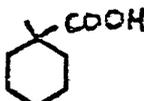
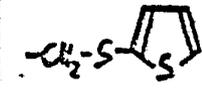
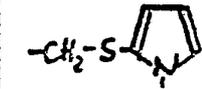
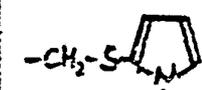
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
$\text{Br}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	H	
H	H	H	H	
	$-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$	$-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$	
$\text{HC}=\overset{\text{O}}{\parallel}$	$-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	$-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	H	
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\text{CH}_3$	H	H	
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	H	H	
H	H	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	OCH_3	

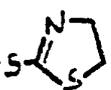
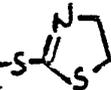
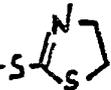
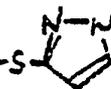
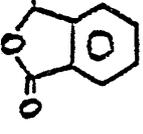
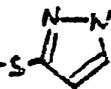
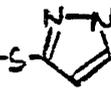
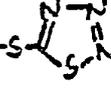
(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	Δ
H		$-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	H	H	
		H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	H	H	
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	
	$-\text{CH}_3$		$-\text{OCH}_3$	
H	H	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	
H	$-\text{CH}(\text{COOH})-\text{C}_3\text{H}_5$	H	H	
H	H	H	H	
H	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	OCH_3	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
	$-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOH}$	H	H	
H	$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_2\text{O}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{CH}_3$	H	
H	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	
H	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{CHCl}_2$	$-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$-\text{OCH}_3$	
$\text{C}_4\text{H}_9\text{C}(\text{O})-$	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	H	
H	H	H	H	
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{COOH}$	H	
$\text{BrCH}_2\text{C}(\text{O})-$	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$	H	H	
H		H	H	
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-$	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	
H	$-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3$	H	H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
H	$-C_2H_5$	H	H	$-CH_2-S$ 
H	$-CH_2-C(=O)-N$ 	$-CH(CH_3)_2$	H	$-CH_2-S$ 
$(H_3C)_3C-O-C(=O)-$	$-C(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$	H	H	$-CH_2-S$ 
H	$-CH-COOH$ 	H	$-OCH_3$	$-CH_2-S$ 
H	H	H	H	$-CH_2-S$ 
H	$-CH_2-CH=CH_2$	$-CH-CO_2CH_3$ $ $ OCH_3	H	$-CH_2-S$ 
H_3C  $-SO_2^-$	$-CH_2$  $-NO_2$	H	H	$-CH_2-S$ 
H	$-CH_2-CH=CH-CH_3$	H	H	$-CH_2-S$ 
H	$-C(CH_3)_3$		H	$-CH_2-S$ 
$Cl-CH_2-C(=O)-$	$-CH_3$	$-CH_2-O-C(=O)-CH_3$	H	$-CH_2-S$ 
H	$-CH_2-CH_2-CH_3$	H	H	$-CH_2-S$ 
H	$-CH_2-CO_2C(CH_3)_3$	$-C(CH_3)_3$	H	$-CH_2-S$ 

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
	-CH ₃	H	H	
H	H	H	H	
H		H	H	
H			H	
	H	H		
H	H	H	H	
H	-CH ₂ -CO ₂ CH ₃	H	OCH ₃	
H	-CH ₂ -CH=CH ₂		H	
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CO ₂ C ₂ H ₅	H	
		H	H	
H	-CH ₃		H	
H			H	

(Fortsetzung)

R_1	R_2	R_3	R_4	A
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$	H	H	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	H	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	H	H	
	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	
H		$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	
H	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	
	$-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	
H	$-\text{CH}(\text{COOH})$ 	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	H	

Die vorstehende Tabelle bezieht sich auch auf Verbindungen der allgemeinen Formel XII in der anstelle der -SO-Gruppe eine -SO₂-Gruppe steht.

Erfindungsgemäss sind insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel I von Interesse, in denen R₁ für Wasserstoff, R₂ für Wasserstoff, für Alkyl mit 1-4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Alkenyl mit 3-4 C-Atomen, wie z.B. Allyl, für Alkyl mit 1-4 C-Atomen, das substituiert ist durch Carboxy oder Alkoxy-carbonyl mit 1-4 C-Atomen im Alkoxy-Rest, insbesondere Carboxymethyl, Methoxycarbonylmethyl und Äthoxycarbonylmethyl, R₃ für Wasserstoff, ein Kation, vorzugsweise ein Alkalimetall, insbesondere Natrium, oder eine Estergruppe, vorzugsweise Acyloxymethyl, Carboxyalkyl oder Phthalid, R₄ für Wasserstoff, X für SO und A für Acetoxymethyl oder die Gruppe -SR₅ steht, wobei R₅ die vorstehend angegebenen, bevorzugten Bedeutungen haben kann.

Die folgenden Ausführungsbeispiele für erfindungsgemäss herstellbare syn-Verbindungen dienen zur weiteren Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

7-[2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-methoximino-acetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid

7 g (0,01 Mol) 7-[2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-methoximinoacetamino]-cephalosporansäure werden in 25 ccm Tetrahydrofuran gelöst. Bei 10 °C wird unter Rühren eine Lösung von 2,1 g (0,012 Mol) 3-Chlorperoxybenzoesäure in 6 ccm Tetrahydrofuran eingetroffen, eine Stunde nachgerührt und die Lösung in 750 ccm Äther eingegossen. Es fallen 5,1 g der Titelverbindung aus, die mit Äther gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet wird.

Zers. P.: ab 160 °C

R_f-Wert: 0,51 (DC-Kieselgel Merck, Essigsäureäthylester/i-Propanol/Wasser 4:3:2)

NMR (ppm, 60 MHz, (CH₃)₂SO):

2,05 (3 H, s, CH₃-CO),
3,88 (3 H, s, -OCH₃),
6,85 (1 H, s, arom. H),
7,4 (15 H, Trityl-H)

Neutrale Salze der Alkali- und Erdalkalireihe sowie Salze mit organischen Basen erhält man durch Zusammengeben äquivalenter Mengen einer dieser Basen und der Titelverbindung in Wasser und Gefriertrocknung der filtrierten Lösung.

Ein kristallisiertes Natriumsalz wurde wie folgt erhalten:

1,2 g gefriergetrocknetes Natriumsalz löst man in 50 ccm Methanol, filtriert mit Kohle und versetzt mit Äther bis zur beginnenden Trübung. Beim Anreiben kristallisiert 0,8 g Natriumsalz von 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximino-acetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid als Dihydrat aus:

C₁₆H₁₆N₅NaO₈S₂ · 2 H₂O (529,4)

Ber.	C 36,3	H 3,8	N 13,2	S 12,1
Gef.	36,2	3,8	13,4	12,0

Beispiel 2

7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximino-acetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid

a) 5 g (0,007 Mol) 7-[2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-methoximino-acetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid (Beispiel 1) werden bei 50 °C unter Rühren in 30 ccm 50%ige wässrige Ameisensäure eingetragen, 20 Minuten nachgerührt, auf Raumtemperatur gekühlt, Triphenylcarbinol abgesaugt und mit ca. 100 ccm Wasser ausgewaschen. Aus dem Filtrat kristallisiert beim Küheln 1,3 g der Titelverbindung aus.

b) 12,8 g (0,028 Mol) 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximino-acetamino]-cephalosporansäure werden in 85 ccm Ameisensäure gelöst und 28 ccm Methanol zugesetzt. Es wird unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 5,0 g

(0,029 Mol) 3-Chlorperoxybenzoesäure in 28 ccm Tetrahydrofuran eingetroffen, 50 Minuten nachgerührt, das Reaktionsgemisch in 1 l Äther gegossen und der Niederschlag abgesaugt. Zur weiteren Reinigung löst man in 45 ccm Ameisensäure, versetzt mit einem Gemisch von 1 l Methanol und 330 ccm Wasser, saugt nach halbstündigem Kühlen mit Eis das kristalline Produkt ab, wäscht mit Methanol und trocknet.

Es werden 10,5 g der Titelverbindung erhalten.

c) 5,2 g (0,01 Mol) 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximinoacetamino]-cephalosporansäure-Formiat (Monohydrat) werden in einem Gemisch von 50 ccm Tetrahydrofuran und 10 ccm Wasser gelöst. Bei 10 °C wird unter Rühren eine Lösung von 2,5 g 82%ige 3-Chlorperoxybenzoesäure (entspricht 0,012 Mol) in 6 ccm Tetrahydrofuran eingetroffen. Schon während des Eintropfens kristallisiert ein Teil des Reaktionsproduktes aus. Nach einstündigem Rühren saugt man den Niederschlag ab, wäscht mit Tetrahydrofuran und trocknet im Vakuum. Man erhält 3,2 g 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximino-acetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid. Die Verbindung verfärbt sich langsam ab 170° und zersetzt sich oberhalb 300° vollständig. Es kann gegebenenfalls aus einem Gemisch Ameisensäure/Methanol/H₂O umkristallisiert werden.

C₁₆H₁₇N₅O₈S₂ · H₂O (489,5)

Ber.	C 39,2	H 3,9	N 14,3	S 13,1
Gef.	39,4	3,9	14,2	13,3

NMR (ppm, 60 MHz, (CH₃)₂SO)

2,05 (3 H, s, CH₃CO),
3,77 (2 H, q, 2-CH₂),
3,88 (3 H, s, O-CH₃)
4,90 (2 H, q, 3-C-CH₂-O),
4,97 (1H, d, 6-H),
5,92 (1 H, q, 7-H),
6,85 (1 H, s, arom. H),
7,17 (2 H, s, -NH₂),
8,85 (1 H, d, CONH-)

R_f-Wert: 0,34 (DC-Kieselgel Merck/Essigsäureäthylester/i-Propanol/Wasser 4:3:2),

R_f-Ausgangsverbindung: 0,46

Beispiel 3

7-[2-Äthoximino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid

Stufe 1: Man löst 7,1 g (0,01 Mol) 7-[2-Äthoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamino]-cephalosporansäure in 16 ccm Tetrahydrofuran und tropft bei 20 °C unter Rühren eine Lösung von 1,7 g (0,01 Mol) 3-Chlorperoxybenzoesäure in 5 ccm Tetrahydrofuran ein. Nach einstündigem Rühren wird das Reaktionsgemisch in 300 ccm Äther eingegossen.

Es fallen 7,2 g 7-[2-Äthoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid aus, die mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet werden. Diese Verbindung kann ohne weitere Reinigung für die Stufe 2 verwendet werden.

Stufe 2: 7,2 g 7-[2-Äthoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid löst man in 32 ccm 80%iger wässriger Ameisensäure, rührt zwei Stunden bei Raumtemperatur, setzt 25 ccm Wasser zu, saugt vom Triphenylcarbinol ab und engt das Filtrat i. V. ein. Der amorphe Rückstand wird beim Verreiben mit Äthanol und Stehen im Kühlschrank kristallin. Nach dem Absaugen und Trocknen im Vakuum erhält man 2,7 g 7-[2-Äthoximino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid, das sich oberhalb von 250 °C langsam zersetzt.

C₁₇H₁₉N₅O₈S₂ · 1 H₂O (503,5)

Ber.	C 40,6	H 4,2	N 13,9	S 12,7
Gef.	40,7	4,1	13,7	13,2

NMR (ppm, 60 MHz, (CD₃)₂SO):

1,27 (3 H, t, C-CH₃),
2,07 (3 H, s, COCH₃),
3,77 (2 H, q, 2-CH₂),
4,13 (2 H, q, O-CH₂-),
4,90 (2 H, q, 3-C-CH₂-O)
4,97 (1 H, d, 6-H),
5,92 (1 H, q, 7-H),
6,80 (1 H, s, arom. H),
7,17 (2 H, s, -NH₂),
8,67 (1 H, d, CONH-)

Beispiel 4

7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-propoximino-acetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid

Stufe 1: 68 g (0,43 Mol) 2-Hydroximino-acetessigsäure-äthylester löst man in 350 ccm Aceton, fügt 70,7 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 58,9 g (0,43 Mol) Propylmesylat zu und kocht 9 Stunden am Rückfluss. Die Salze werden abgesaugt, mit Aceton ausgewaschen, die Lösung eingengt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die Methylenchloridlösung hinterlässt nach dem Trocknen und Einengen 70 g 2-Propoximino-acetessigsäureäthylester als Öl.

Stufe 2: Ein Zehntel der Lösung von 17,8 ccm (0,35 Mol) Brom in 70 ccm Methylenchlorid wird bei 25 °C unter Rühren und UV-Bestrahlung zu 70 g (0,35 Mol) 2-Propoximino-acetessigsäureäthylester in 350 ccm Methylenchlorid gegeben. Nach dem Verschwinden der Bromfarbe tropft man den Rest der Bromlösung langsam ein. Es wird 30 Minuten nachgerührt, auf Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt, neutral gewaschen und eingengt.

Man erhält 85 g 4-Brom-2-propoximino-acetessigsäure-äthylester als Öl.

Stufe 3: Zu 23 g (0,3 Mol) Thioharnstoff in 155 ccm Wasser und 75 ccm Äthanol tropft man bei 25° unter Rühren 85 g 4-Brom-2-propoximino-acetessigsäureäthylester. Nach einer Stunde wird das inzwischen ausgefallene Hydrobromid durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak bis pH 6 zerlegt. Nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Diisopropyläther und Trocknen erhält man 45 g 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-propoximinoessigsäureäthylester.

NMR (ppm, 60 MHz, (CD₃)₂SO):

0,77 - 1,8 (8 H, m, 2 x CH₃, -CH₂-),
3,9 - 4,5 (4 H, 2 x -O-CH₂),
6,97 (1 H, s, arom. H),
7,27 (2 H, s, NH₂)

Stufe 4: Zu 45 g (0,18 Mol) 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-propoximino-essigsäureäthylester in 120 ccm Dimethylformamid und 175 ccm Methylenchlorid gibt man 30 ccm Triäthylamin und trägt portionsweise 59 g (0,21 Mol) Tritylchlorid (97%ig) ein. Nach vierstündigem Rühren setzt man 175 ccm Methylenchlorid zu und wäscht die organische Phase mit Wasser chlorionfrei. Die getrocknete Lösung liefert nach dem Einengen 90 g 2-Propoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäureäthylester, der ohne Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt wird.

Stufe 5: 90 g (0,18 Mol) 2-Propoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäureäthylester werden in 420 ccm Dioxan gelöst, unter Rühren bei 85° 105 ccm (0,21 Mol) 2n-Natronlauge zuge tropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Das Natriumsalz der 2-Propoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure kristallisiert beim Abkühlen aus. Man saugt ab, wäscht mit einem Gemisch Dioxan/Äther 1:1, anschließend Aceton und trocknet bei 80 °C. Die Säure setzt man frei, indem man das Natriumsalz in Chloroform suspendiert, die äquivalente Menge 1n-Salzsäure zusetzt,

schüttelt und die Chlorformlösung mit Wasser wäscht. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man 46 g 2-Propoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure, die noch etwas Chloroform enthält, aber für die Kupplung mit 7-Aminocephalosporansäure direkt eingesetzt wird.

Stufe 6: 45 g (0,088 Mol) 2-Propoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure (90%ig) in 120 ccm Chloroform tropft man unter Rühren zu einer auf +5° gekühlten Lösung von 10,7 g Dicyclohexylcarbodiimid in 70 ccm Chloroform. Nach zweistündigem Rühren wird der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abgetrennt. Zu dem auf -10 °C gekühlten Filtrat tropft man unter Rühren eine Lösung von 11,9 g 7-Aminocephalosporansäure und 150 ccm Triäthylamin in 180 ccm Methylenchlorid. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur säuert man vorsichtig mit 110 ccm in Salzsäure an, saugt unumgesetzte 7-Aminocephalosporansäure ab, wäscht das Filtrat mit Wasser neutral, trocknet und engt ein. Der Rückstand (ca. 60 g) wird in 110 ccm Dioxan gelöst, mit wenig Kohle filtriert, 110 ccm Äther und 13,5 ccm Diäthylamin zugesetzt. Beim Kühlen in Eis fallen 19 g Diäthylaminsalz der 2-Propoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure kristallin aus. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleibt 42 g Rückstand, der mit Äther verrieben 27 g rohes Diäthylaminsalz des Kupplungsproduktes liefert. Die Lösung dieses Salzes in 300 ccm Chloroform schüttelt man mit der äquivalenten Menge 1n-Salzsäure, wäscht mit Wasser neutral, trocknet, filtriert mit Kohle und engt ein. Der Rückstand mit Äther verrieben und getrocknet liefert 20 g 7-[2-Propoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamino]-cephalosporansäure.

Stufe 7: 4,4 g (0,006 Mol) 7-[2-Propoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamino]-cephalosporansäure löst man in 25 ccm 80%iger wässriger Ameisensäure und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Bei Zusatz von 25 ccm Wasser fällt Triphenylcarbinol. Das Filtrat wird eingengt, der Rückstand mit Äther verrieben und getrocknet. Man erhält 2,3 g 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-propoximino-acetamino]-cephalosporansäure, die sich ab 120° langsam zersetzt.

Stufe 8: 14,5 g (0,02 Mol) der Stufe 6 werden in 35 ccm Tetrahydrofuran gelöst und bei 20 °C mit einer Lösung von 4,85 g (0,022 Mol) 3-Chlorperoxybenzoesäure (78,3%ig) in 10 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Nach einstündigem Rühren giesst man das Gemisch in 1 l Äther, saugt den Niederschlag ab und trocknet. Man erhält 11,6 g 7-[2-Propoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid, dessen Tritylgruppe mit 80%iger Ameisensäure analog Beispiel 4, Stufe 7, abgespalten wird. Man erhält 6,3 g 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-propoximinoacetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid:

$C_{18}H_{21}N_5O_8S_2 \cdot 1/2 H_2O$ (508,5)
Ber. C 42,5 H 4,4 N 13,8 S 12,6
Gef. 42,5 4,4 13,5 12,4

NMR (ppm, 60 MHz, (CD₃)₂SO)

0,93 (3 H, t, -CH₂-CH₃),
1,66 (2 H, m, -CH₂-CH₂-CH₃),
2,07 (3 H, s, CH₃CO),
3,9 (2 H, q, 2-CH₂),
4,07 (2 H, t, O-CH₂-CH₂),
4,93 (2 H, q, 3-C-CH₂-O),
5,0 (1 H, d, 6-H),
5,93 (1 H, q, 7-H),
6,80 (1 H, s, arom. H),
7,2 (2 H, s, -NH₂),
8,67 (1 H, d, CONH-)

Beispiel 5

7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-n-butoximino-acetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid

Stufe 1: 79,5 g (0,5 Mol) 2-Hydroximino-acetessigsäure-äthylester und 68,3 g (0,45 Mol) n-Butylmesylat liefern analog Beispiel 4, Stufe 1, 76 g 2-n-Butoximino-acetessigsäure-äthylester als farbloses Öl.

NMR (ppm, 60 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$):

0,9–1,8 (10 H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),
2,4 (3 H, s, CH_3-CO),
4,1–4,6 (4 H, t + q, 2 x $-\text{O}-\text{CH}_2-$)

Stufe 2: 76 g (0,35 Mol) 2-n-Butoximino-acetessigsäure-äthylester und 18 ccm (0,35 Mol) Brom reagieren analog Beispiel 4, Stufe 2, zu 93 g 4-Brom-2-n-butoximinoacetessigsäure-äthylester

Stufe 3: 93 g (0,32 Mol) 4-Brom-2-n-butoximino-acetessigsäure-äthylester und 24 g (0,32 Mol) Thioharnstoff kondensieren analog Beispiel 4, Stufe 3, zu 35,2 g 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-n-butoximino-essigsäure-äthylester vom Schmp. 129,5–131°

Stufe 4: 35,2 g (0,13 Mol) 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-n-butoximino-essigsäure-äthylester werden mit 44,6 g (0,155 Mol) Tritylchlorid (97%ig) analog Beispiel 4, Stufe 4, trityliert und ohne weitere Reinigung wie in Beispiel 4, Stufe 5, beschrieben zu 37 g 2-n-Butoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure gespalten.

Stufe 6: 37 g 2-n-Butoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure werden analog Beispiel 4, Stufe 6, mit 7-Aminocephalosporansäure gekuppelt. Das rohe Diäthylaminsalz des Kupplungsproduktes wurde in 500 ccm Wasser gelöst, mit Kohle filtriert, mit 1n-Salzsäure angesäuert, mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet, eingengt und der Rückstand mit Äther durchgearbeitet. Man erhält 10,5 g 7-[2-n-Butoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamino]-cephalosporansäure

Stufe 7: 3,7 g (0,005 Mol) 7-[2-n-Butoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamino]-cephalosporansäure (Stufe 6) wurden analog Beispiel 4, Stufe 7, zu 1 g kristalliner 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-n-butoximino-acetamino]-cephalosporansäure Zers. P. > 250°, detrityliert.

Stufe 8: Die Oxydation und anschließende Detritylierung von 6,8 g (0,0092 Mol) 7-[2-n-Butoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamino]-cephalosporansäure zu 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-n-butoximinoacetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid erfolgte analog Beispiel 4, Stufe 8.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (522,5)

Ber. C 43,7 H 4,6 N 13,4 S 12,3
Gef. 43,6 4,5 13,3 12,4

NMR (ppm, 60 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$)

0,7–1,8 (7 H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),
2,07 (3 H, s, CH_3CO),
3,9 (2 H, q, 2- CH_2),
4,1 (2 H, t, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$),
4,90 (2 H, q, 3- $\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$),
5,0 (1 H, d, 6-H),
5,93 (1 H, q, 7-H),
6,80 (1H, s, arom. H),
7,2 (2 H, s, $-\text{NH}_2$),
8,67 (1 H, d, $\text{CONH}-$)

Beispiel 6

7-(2-Hydroxybenzylidenamino)-cephalosporansäure-tert.-butylester

3,3 g (0,01 Mol) 7-Aminocephalosporansäure-tert.-butylester löst man bei Raumtemperatur in 10,4 ccm (0,1 Mol) Salicylaldehyd, lässt eine Stunde stehen, setzt 100 ccm Petroläther zu, saugt das Kondensationsprodukt ab und wäscht mit Petroläther aus. Nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Cyclohexan erhält man 3,6 g der Titelverbindung vom Schmp. 156–157°. Der überschüssige Salicylaldehyd lässt sich durch Destillation der Mutterlauge zurückgewinnen.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (432,5)

Ber. C 58,3 H 5,6 N 6,5 S 7,4
Gef. 58,1 5,6 6,3 7,6

Beispiel 7

7-(2-Hydroxybenzylidenamino)-cephalosporansäure-tert.-butylester-1-R-oxid

21,6 g (0,05 Mol) 7-(2-Hydroxybenzylidenamino)-cephalosporansäure-tert.-butylester, gelöst in 100 ccm Tetrahydrofuran, werden bei 10° unter Rühren mit einer Lösung von 12,6 g (0,06 Mol) 3-Chlorperoxybenzoesäure (82%ig) in 10 ccm Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt. Nach einstündigem Rühren bei gleicher Temperatur setzt man 500 ccm Wasser hinzu, stellt mit Bikarbonatlösung auf pH 8 und rührt weiter, bis sich der zunächst ölige Niederschlag verfestigt hat. Man saugt ab, wäscht mit Bikarbonat, Wasser und Äther nacheinander aus und trocknet.

Man erhält 17,8 g der Titelverbindung vom Zers. P. 153–155°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (448,5)

Ber. C 56,2 H 5,4 N 6,3 S 7,2
Gef. 56,3 5,4 6,2 7,2

R_f -Wert: 0,4 (DC-Kieselgel Merck 60, Essigsäure-äthylester)

Als Oxydationsmittel eignet sich in gleicher Weise Peroxyessigsäure, Peroxybenzoesäure, Monoperoxyphthalsäure, die auch in situ erzeugt werden können, sowie Wasserstoffsulfoxid.

Beispiel 8

7-Aminocephalosporansäure-1-R-oxid

12 g (0,035 Mol) 7-Aminocephalosporansäure-tert.-butylester-1-R-oxid (Beispiel 9), gelöst in 120 ccm Trifluoressigsäure, werden bei Raumtemperatur eineinhalb Stunden gerührt. Das nach Abziehen der Trifluoressigsäure zurückbleibende rohbraune Öl löst man in 200 ccm Wasser, behandelt die Lösung zweimal mit Aktivkohle und versetzt das gelbliche Filtrat mit festem Natriumhydrogencarbonat bis der pH-Wert 2,2 beträgt. Die auskristallisierte Titelverbindung wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Man erhält 6,7 g vom Zers. P. 250°

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (288,3)

Ber. C 41,1 H 4,2 N 9,7 O 33,3 S 11,1
Gef. 40,9 4,2 9,5 33,1 11,4

NMR (ppm, 60 MHz, $\text{P}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$)

2,13 (3H, s, $\text{CH}_3-\text{CO}-$),
4,0 (2H, q, 3- $\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$),
4,86 (1H, d, 6-H),
5,03 (1H, d, 7-H).

Beispiel 9

7-Aminocephalosporansäure-tert.-butylester-1-R-oxid

35,9 g (0,08 Mol) 7-(2-Hydroxybenzylidenamino)-cephalosporansäure-tert.-butylester-1-R-oxid suspendiert man in 480 ccm Methanol trägt 17,6 g (0,1 Mol) Girard-T-Reagenz ein und erwärmt kurz auf 35–40 °C bis eine klare Lösung entsteht. Nach ca. halbstündigem Rühren bei Raumtemperatur engt man ein, suspendiert und rührt den Rückstand in 500 ccm Wasser. Die Titelverbindung wird abgesaugt und nacheinander mit Wasser, Isopropanol und Äther gewaschen.

Man erhält 23 g vom Zers. P. 170°

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (344,4)

Ber. C 48,8 H 5,9 N 8,1 S 9,3
Gef. 48,6 6,0 8,0 9,3

Beispiel 10

7- [2-Methoximino-2- (2-tritylaminothiazol-4-yl) -acetamino] -cephalosporansäure-tert.-butylester-1-R-oxid

44,3 g (0,1 Mol) 2- Methoximino-2- (2-tritylaminothiazol-4-yl) -essigsäure in 150 ccm Methylenchlorid tropft man bei 5° unter Rühren zu einer Lösung von 12,3 g (0,058 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid (97%ig) in 87 ccm Methylenchlorid, rührt weitere 40 Minuten und lässt im Laufe von 30 Minuten die Temperatur auf 20° ansteigen. Ausgefallener Dicyclohexylharnstoff wird abgesaugt und zum Filtrat bei -10° unter Rühren eine Lösung von 17,2 g (0,05 Mol) 7-Aminocephalosporansäure-tert.-butylester-1-R-oxid in 150 ccm Methylenchlorid eingetropf. Bei Raumtemperatur wird 90 Minuten nachgerührt, eingengt, der Rückstand in 500 ccm Essigsäureäthylester gegebenenfalls unter Zusatz von etwas Tetrahydrofuran gelöst und 8 ccm (0,075 Mol) Diäthylamin hinzugefügt. Nach einstündiger Eiskühlung saugt man 27 g Diäthylaminsalz der Ausgangssäure ab und wäscht mit Essigsäureäthylester aus. Das Filtrat wird nach Klärung mit wenig Kohle mit 200 ccm 0,5n Salzsäure geschüttelt, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt bis sich ein dicker Kristallbrei bildet. Dieser wird mit Äther angerührt, abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 25,2 g der Titelverbindung vom Zers. P. 175°.

$C_{39}H_{39}N_5O_8S_2$ (769,9)

Ber.	C 60,8	H 5,1	N 9,1	S 8,3
Gef.	60,5	5,0	9,0	8,4

R_F-Wert: 0,48/DC, Kieselgel Merck 60, Essigsäureäthylester

NMR (ppm, 60 MHz, (CD₃)₂SO)

1,5 (9H, s, -C(CH₂)₃),
 2,07 (3H, s, CH₃CO),
 3,83 (3H, s, =N-OCH₃),
 3,93 (2H, q, 2-CH₂),
 4,73 (2H, q, 3-C-CH₂-O),
 4,97 (1H, d, 6-H),
 5,73 (1H, q, 7-H),
 6,87 (1H, s, arom. H),
 7,33 (15H, verbreitertes s, Trityl),
 8,8 (1H, s, NH),
 9,7 (1H, d, CONH-)

Beispiel 11

7- [2- (2-Aminothiazol-4-yl) -2-methoximino-acetamino] -cephalosporansäure-1-R-oxid

3,1 g (0,004 Mol) 7- [2-Methoximino-2- (2-tritylaminothiazol-4-yl) -acetamino] -cephalosporansäure-tert.butylester-1-R-oxid gibt man portionsweise unter Rühren bei 0° in 30 ccm Trifluoressigsäure, rührt 2 Stunden, setzt 60 ccm Wasser zu und filtriert von Triphenylcarbinol ab. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt, der Rückstand mit Äther verrieben. Die rohe Titelverbindung lässt sich säulenchromatographisch reinigen [SiO₂-Merck (0,06-0,2 mm Korngröße), Lösungsmittel: Essigsäureäthylester/Isopropanol/Wasser 4:3:2] und durch Lösen in der äquivalenten Menge Bikarbonat oder Natronlauge und Gefrierdrying in das Natriumsalz überführen. Zers. P. > 300°

R_F-Wert (freie Säure): 0,41 (DC, Kieselgel Merck 60, Essigsäureäthylester/Isopropanol/Wasser 4:3:2)

NMR (ppm, 60 MHz, (CD₃)₂SO)

2,0 (3H, s, CH₃CO),
 3,37 (2H, q, 2-CH₂),
 3,87 (3H, s, O-CH₃),
 4,80 (H, d, 6-H),
 4,83 (2H, q, 3-C-CH₂-O),
 5,63 (H, q, 7-H),
 6,93 (H, s, arom. H),

7,17 (2H, s, NH₂),
 9,73 (H, d, CONH-)

Beispiel 12

5 7- [2- (2-Aminothiazol-4-yl) -2-methoximino-acetamino] -3- (1-methyltetrazol-5-yl-thiomethyl) -3-cephem-4-carbonsäure-1-S-oxid

Stufe 1: 7,2 g (0,015 Mol) Natriumsalz der 7- [2- (2-Aminothiazol-4-yl) -2-methoximino-acetamino] -cephalosporansäure und 8,1 g (0,045 Mol) Natriumsalz des 5-Mercapto-1-methyl-tetrazol-Dihydrats werden in 175 ccm Wasser gelöst, der pH-Wert der Lösung mit Natriumbikarbonatlösung auf 7 gestellt und 18 Stdn. unter Stickstoff auf 50° erhitzt. Das Reaktionsgemisch stellt man mit 1n-HCl auf pH 5, saugt mit Kohle ab und säuert das Filtrat auf pH 2 an. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Pentoxid getrocknet.

Man erhält 3,4 g 7- [2- (2-Aminothiazol-4-yl) -2-methoximino-acetamino] -3- (1-methyltetrazol-5-yl-thiomethyl) -3-cephem-4-carbonsäure. Eine weitere Herstellungsmethode dieser Verbindung besteht darin, dass man 7- [2- (2-Tritylaminothiazol-4-yl) -2-methoximino-acetamino] -cephalosporansäure mit 5-Mercapto-1-methyl-tetrazol bei pH 7 ± 1 unter analogen Bedingungen umsetzt und anschliessend die Tritylschutzgruppe des Reaktionsproduktes in 80%iger Ameisensäure analog Beispiel 3, Stufe 2, oder mit Trifluoressigsäure (0,5 bis 1 Stunde bei 0-10°) abgespalten.

Stufe 2: 1,9 g (0,037 Mol) 7- [2- (2-Aminothiazol-4-yl) -2-methoximino-acetamino] -3- (1-methyltetrazol-5-yl-thiomethyl) -3-cephem-4-carbonsäure löst man in einem Gemisch von 40 ccm Tetrahydrofuran und 25 ccm Ameisensäure und tropft bei Raumtemperatur unter Rühren 0,7 g (0,004 Mol) 3-Chlorperoxybenzoesäure in 3 ccm Tetrahydrofuran zu. Nach halbstündigem Rühren filtriert man von wenig ausgefallenem Nebenprodukt ab und fällt das Reaktionsprodukt mit Äther aus.

Man erhält 1,4 g der Titelverbindung vom Zers. P. 250°. Sie wird auch erhalten, indem man 7-Amino-3- (1-methyltetrazol-5-yl-thiomethyl) -3-cephem-4-carbonsäure-1-S-oxid und 2-Methoximino-2- (2-tritylaminothiazol-4-yl) -essigsäure analog Beispiel 4, Stufe 6 kuppelt und anschliessend die Tritylschutzgruppe mit 80%iger Ameisensäure oder Trifluoressigsäure in vorher beschriebener Weise abspaltet.

NMR (ppm, 60 MHz, (CD₃)₂SO)

3,87 und 3,93 (6H, zwei s, -OCH₃ und N-CH₃),
 4,35 (2H, q, 3-CH₂-S-),
 4,93 (1H, d, 6-H),
 5,83 (1H, q, 7-H),
 6,80 (1H, s, arom. H),
 7,15 (1H, s, NH₂),
 8,80 (1H, d, CONH-)

Beispiel 13

7- [2- (2-Aminothiazol-4-yl) -2-methoximino-acetamino] -cephalosporansäure-1,1-dioxid

Weg 1: Zu 4,6 g (0,01 Mol) 7- [2- (2-Aminothiazol-4-yl) -2-methoximino-acetamino] -cephalosporansäure in 30 ccm Ameisensäure und 10 ccm Methanol tropft man unter Rühren bei 20° die Lösung von 3,5 g (0,02 Mol) 3-Chlorperoxybenzoesäure in 10 ccm Tetrahydrofuran. Nach 20 Stunden giesst man das Gemisch in 750 ccm Äther, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Äther und trocknet. Zur weiteren Reinigung wird die Menge mit 100 ccm Wasser ca. 20 Minuten gerührt, wobei sich das Dioxid löst. Die ungelösten Verunreinigungen werden abfiltriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Man erhält 2,2 g der Titelverbindung.

Weg 2: Zu 1,4 g (0,002 Mol) 7- [2-Methoximino-2- (2-tritylaminothiazol-4-yl) -acetamino] -cephalosporansäure in

5 ccm Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur die Lösung von 0,76 g (0,0044 Mol) 3-Chlorperoxybenzoesäure in 3 ccm Tetrahydrofuran und giesst nach 1,5 Stunden stehen in 200 ccm Äther. Es wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet. Dieses Produkt (0,9 g) löst man in 10 ccm 80%iger wässriger Ameisensäure, rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, setzt 5 ccm Wasser zu und filtriert das ausgeschiedene Triphenylcarbinol ab. Das Filtrat wird mit 50 ccm Wasser verdünnt, mit Kohle geklärt, die Ameisensäure durch Einengen im Vakuum entfernt, erneut 50 ccm Wasser zugefügt, filtriert und gefriergetrocknet.

Man erhält 0,5 g der Titelverbindung.

Weg 3: 4,4 g (0,01 Mol) 2-Methoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-essigsäure und 1,8 g (0,005 Mol) 7-Aminocephalosporansäure-tert.-butylester-1,1-dioxid werden analog Beispiel 10 zu 7-[2-Methoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamino-cephalosporansäure-tert.-butylester-1,1-dioxid] kondensiert und die Trityl- und tert.-Butylschutzgruppe mit Trifluoressigsäure in bereits beschriebener Weise abgespalten.

R_F-Wert: 0,46 (DC, Kieselgel Merck 60, Essigsäureäthylester, Isopropanol, Wasser 4:3:2)

NMR (ppm, 60 MHz, (CD₃)₂SO)

2,03 (3H, s, COCH₃),
3,83 (3H, s, -OCH₃),
3,5–5,3 (4H, m, 2-CH₂, 3-CH₂-O-),
5,43 (1H, d, 6-H),
6,03 (1H, q, 7-H),
6,77 (1H, s, arom. H),
7,13 (2H, verbreitertes s, NH₂),
9,6 (H, d, CONH-)

Beispiel 14

7-Aminocephalosporansäure-tert.-butylester-1,1-dioxid

Stufe 1: Zu 4,32 g (0,01 Mol) 7-(2-Hydroxy-benzylidenamino)-cephalosporansäure-tert.-butylester (Beispiel 6) in 20 ccm Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemperatur unter Rühren die Lösung von 4,2 g (0,024 Mol) 3-Chlorperoxybenzoesäure in 15 ccm Tetrahydrofuran, rührt 3,5 Stunden weiter und kühlt mit Eis. Die ausgeschiedenen Kristalle (0,35 g) werden abgesaugt. Sie bestehen aus einem Gemisch aus Sulfoxid und Sulfon des Ausgangsesters. Bei Zusatz von 200 ccm Äther zum Filtrat kristallisiert beim weiteren Kühlen 0,86 g 7-(2-Hydroxy-benzylidenamino)-cephalosporansäure-tert.-butylester-1,1-dioxid aus.

C₂₁H₂₄N₂O₈S (464,5)

Ber. C 54,3 H 5,2 N 6,0 S 6,9
Gef. 54,4 5,3 5,9 7,1

R_F-Wert: 0,63 (DC, Kieselgel Merck 60, Essigsäureäthylester)

Stufe 2: Die Abspaltung der Hydroxybenzyliden-Schutzgruppe wird analog Beispiel 9 durchgeführt.

Beispiel 15

7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximinoacetamino]-cephalosporansäure-(äthoxy-äthoxycarbonyl-methyl)-ester-1-S-oxid

Zu einer Lösung von 2 g (0,0043 Mol) 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximinoacetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid (Beispiel 2) und 0,6 ccm (0,0044 Mol) Triäthylamin in 20 ccm Dimethylformamid tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur 0,71 g (0,0043 Mol) 2-Äthoxy-2-chloressigsäureäthylester (K_p 82–83 °C), rührt 30 Minuten nach und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst, die Lösung mit Wasser und Natriumbikarbonat gewaschen und nach Trocknung mit Natrium-

sulfat auf 20 ccm eingengt. Man giesst in 250 ccm Äther ein, saugt die Fällung ab, und erhält nach dem Trocknen über Phosphorpentoxid 1,8 g der Titelverbindung, die sich oberhalb 130 °C zersetzt.

⁵ C₂₂H₂₇N₅O₁₁S₂ x 1/2 H₂O (610,6)

Ber. C 43,3 H 4,6 N 11,5 S 10,5

Gef. 43,2 4,6 11,4 10,5

R_F-Wert: 0,75 (DC-Kieselgel Merck, Essigsäureäthylester/i-Propanol/Wasser 4:3:2)

¹⁰

Beispiel 16

7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximinoacetamino]-cephalosporansäure-(methoxy-methoxycarbonyl-methyl)-ester-1-S-oxid

¹⁵ Analog Beispiel 15 wurde durch Umsetzung von 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximinoacetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid (Beispiel 2) mit 2-Chlor-2-methoxyessigsäuremethylester (K_p 75–77 °C) die Titelverbindung, Zers. P > 150 °C, erhalten.

²⁰ C₂₀H₂₃N₅O₁₁S₂ x 1/2 H₂O (582,5)

Ber. C 41,2 H 4,2 N 12,0 S 11,0

Gef. 41,0 4,2 11,8 11,2

R_F-Wert: 0,7 (Kieselgel Merck, Essigsäureäthylester/i-Propanol/Wasser 4:3:2)

²⁵

Beispiel 17

7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximinoacetamino]-cephalosporansäure-(propoxy-propoxycarbonyl-methyl)-ester-1-S-oxid

³⁰ Analog Beispiel 15 wurde durch Umsetzung von 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximinoacetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid (Beispiel 2) mit 2-Chlor-2-propoxyessigsäurepropylester (K_p 115–117 °C) die Titelverbindung erhalten, die sich langsam ab 140 °C zersetzt.

³⁵ C₂₄H₃₁N₅O₁₁S₂ (629,6)

Ber. C 45,8 H 5,0 N 11,1 S 10,2

Gef. 45,5 5,0 11,0 10,3

Beispiel 18

⁴⁰ 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximinoacetamino]-cephalosporansäure-(n-butoxy-n-butoxycarbonyl-methyl)-ester-1-S-oxid

Analog Beispiel 15 wurde durch Umsetzung von 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximinoacetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid (Beispiel 2) mit 2-n-Butoxy-2-n-butoxyessigsäure-n-butylester (K_p 145–147 °C) die Titelverbindung, die sich ab 145 °C zersetzt, erhalten.

C₂₆H₃₅N₅O₁₁S₂ (657,7)

Ber. C 47,5 H 5,4 N 10,7 S 9,8

⁵⁰ Gef. 47,2 5,4 10,5 9,8

Beispiel 19

7-[2-Äthoximino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamino]-cephalosporansäure-(methoxy-methoxycarbonyl-methyl)-ester-1-S-oxid

⁵⁵ Analog Beispiel 15 wurde durch Umsetzung von 7-[2-Äthoximino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamino]-cephalosporansäure-1-S-oxid (Beispiel 3) mit 2-Chlor-2-methoxyessigsäuremethylester (K_p 75–77 °C) die Titelverbindung, die sich ab 130 °C zersetzt, erhalten.

C₂₁H₂₅N₅O₁₁S₂ (587,8)

Ber. C 42,9 H 4,3 N 11,9 S 10,9

Gef. 42,5 4,3 11,7 10,6

⁶⁵

Beispiel 20

7-(tert.-Butoxycarbonylamino)-cephalosporansäure-tert.-butylester 1,1-dioxid

Stufe 1: Zu 6,6 g (0,02 Mol) 7- Aminocephalosporansäure-tert.-butylester, gelöst in 25 ccm Pyridin, werden 4,5 g (0,021 Mol) N-(tert.-Butoxycarbonyloxy)-succinimid gegeben. Man rührt 7 Stunden bei Raumtemperatur, zieht im Vakuum das Pyridin ab, verreibt den Rückstand mit Wasser unter Zusatz von 2n-HCl und saugt ab. Es werden 8,4 g Rohprodukt erhalten, die nach Umkristallisation aus Methanol/H₂O unter Zusatz von Aktivkohle 6,5 g 7- (tert.-Butoxycarbonylamino)-cephalosporansäure-tert.-butylester vom Schmp. 145–146° ergeben.

Stufe 2: 6,5 g (0,0152 Mol) 7- (tert.-Butoxycarbonylamino)-cephalosporansäure-tert.-butylester gelöst in 30 ccm Tetrahydrofuran werden bei 20° unter Kühlung mit einer Lösung von 6,7 (0,0304 Mol) 3-Chlorperoxybenzoesäure (78,3%ig) in 10 ccm Tetrahydrofuran versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Das durch Zugabe von 300 ml Wasser ausgefällte Öl wird beim Behandeln mit Natriumhydrogencarbonat fest und liefert nach Umkristallisation aus Aceton/Wasser 6 g der Titelverbindung vom Zers. P. 178–179°.

$C_{19}H_{28}N_2O_9S$ (460,5)
Ber. C 49,6 H 6,1 N 6,1 O 31,3 S 7,0
Gef. 49,3 5,8 6,2 31,3 7,1

NMR (ppm, 60 MHz, (CD₃)₂SO)
1,44 und 1,5 (18H, 2S, (CH₃)₃CO-),
2,03 (3H, S, CH₃-CO-),
4,23 (2H, d, 2-CH₂),
4,78 (2H, q, 3-C-CH₂-O-),
5,32 (1H, d, 6H),
5,76 (1H, q, 7H),
7,11 (1H, d, -CONH-).

Beispiel 21

7-Aminocephalosporansäure-1,1-dioxid

2,3 g (0,005 Mol) 7- (tert.-Butoxycarbonylamino)-cephalosporansäure-tert.-butylester-1,1-dioxid (Beispiel 20) löst man in 23 ccm Trifluoressigsäure und lässt bei Raumtemperatur 1,5 Stunden stehen. Die Trifluoressigsäure wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 150 ml Wasser versetzt, das anfallende Kristallat abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 1,3 g der Titelverbindung vom Zers. P. 179–180°.

$C_{10}H_{12}N_2O_7S$ (304,3)
Ber. C 39,5 H 4,0 N 9,2 S 10,5
Gef. 39,7 4,4 8,9 10,7

NMR (ppm, 60 MHz, P₂O + NaHCO₃)
2,12 (3H, s, CH₃-CO-),
4,8 (2H, q, 3-C-CH₂-O-),
5,0 (1H, d, 6-H),
5,16 (1H, d, 7-H).

Beispiel 22

7-Aminocephalosporansäure-tert.-butylester-1,1-dioxid

23 g (0,05 Mol) 7- (tert.-Butoxycarbonylamino)-cephalosporansäure-tert.-butylester-1,1-dioxid (Beispiel 20) löst man bei 25° in 115 ccm Trifluoressigsäure und giesst das Reaktionsgemisch nach 5 Minuten in 500 ccm Wasser ein. Die filtrierte Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 8 gestellt. Man erhält nach Absaugen und Trocknen der Kristalle 10,6 g der Titelverbindung vom Zers. P. 173°.

Durch Ansäuern der Mutterlauge (pH 2) erhält man 2,4 g 7-Aminocephalosporansäure-1,1-dioxid (Beispiel 21).

$C_{14}H_{20}N_2O_7S$ (360,4)
Ber. C 46,7 H 5,6 N 7,8 O 31,1 S 8,9
Gef. 46,4 5,4 7,5 30,8 9,2

NMR (ppm, 60 MHz, (CD₃)₂SO)
1,48 (9H, s, (CH₃)₃CO-),
2,02 (3H, s, CH₃-CO-),

2,83 (2H, s, -NH₂),
4,15 (2H, q, 2-CH₂),
4,77 (2H, q, 3-C-CH₂-O-),
4,98 (1H, d, 6-H),
5,18 (1H, d, 7-H).

Beispiel 23

7-Aminocephalosporansäure-1-S-oxid

5,5 g (0,02 Mol) 7-Aminocephalosporansäure, gelöst in 10 50 ccm Ameisensäure, werden bei 20° tropfenweise mit einer Lösung von 4,6 g (0,021 Mol) 3-Chlorperoxybenzoesäure (72,3%ig) versetzt. Man rührt 20 Minuten nach, gibt 40 ml Methanol hinzu, giesst in 500 ml Äther ein, saugt ab und trocknet im Vakuum. Es werden 4,9 g der Titelverbindung vom Zers. P. 250° erhalten.

$C_{10}H_{12}N_2O_6S$ (288,3)
Ber. C 41,7 H 4,2 N 9,7 O 33,3 S 11,1
Gef. 41,6 4,4 9,8 33,2 10,9

Beispiel 24

7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximino-acetamido]-3-(pyridin-2'-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure-S-1,1-dioxid

Analog Beispiel 12 wurde durch Umsetzung von 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoximino-acetamido]-cephalosporansäure mit 2-Mercapto-pyridin-1-oxid und anschließender Oxydation mit 3-Chlorperoxybenzoesäure die Titelverbindung vom Zers. P. 210° erhalten.

$C_{19}H_{18}N_6O_7S_2 \cdot 2H_2O$ (574,6)
Ber. C 39,7 H 3,9 N 14,6
Gef. 39,9 3,7 14,4

Beispiel 25

7-[2-Äthoximino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansäure-1,1-dioxid

Zu der Suspension von 73 g (0,3 Mol) 2-Äthoximino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-essigsäureäthylester (hergestellt analog Beispiel 4, Stufen 1 bis 3) in 300 ccm Äthanol tropft man 160 ml (0,32 Mol) 2n-Natronlauge, rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur, tropft anschließend 300 ccm Äther ein, saugt das auskristallisierte Natriumsalz ab und wäscht mit Tetrahydrofuran und Äther. Das Natriumsalz wird in 220 ml Methanol suspendiert und mit der äquivalenten Menge konzentrierter Salzsäure versetzt. Man saugt ab, wäscht mit Äther, trocknet im Vakuum und erhält 52,6 g 2-Äthoximino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-essigsäure. 2-Äthoximino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-essigsäure wird als Aktivester (z.B. Hydroxysuccinimido oder Pentachlorphenol) mit der äquivalenten Menge 7-Aminocephalosporansäure-tert.-butylester-1,1-dioxid (Beispiel 22) im Pyridin bei Raumtemperatur zu 7-[2-Äthoximino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansäure-tert.-butylester-1,1-dioxid vom Zers. P. 180° umgesetzt.

NMR (ppm, 60 MHz, (CD₃)₂SO)
1,22 (3H, t, -O-CH₂-CH₃),
1,52 (9H, s, -O-C(CH₃)₃),
2,07 (3H, s, CH₃-CO-),
4,08 (2H, q, -O-CH₂-CH₃),
4,26 (2H, s, 2-CH₂),
4,78 (2H, q, 3-C-CH₂-O-),
5,43 (1H, d, 6-H),
6,06 (1H, q, 7-H),
6,75 (1H, s, arom. H),
7,18 (2H, s, -NH₂),
9,48 (1H, d, -CONH-).

2,4 g (0,0043 Mol) 7-[2-Äthoximino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansäure-tert.-butylester-1,1-dioxid werden in 12 ccm Trifluoressigsäure gelöst und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen der

Trifluoressigsäure im Vakuum, Verreiben des Ölrückstandes mit Äther, Absaugen des Kristallisates und Trocknung im Vakuum werden 2,4 g der Titelverbindung als Trifluoressigsäureacetat vom Zers. P. 138° erhalten.

$C_{19}H_{20}F_3N_5O_{11}S_2$ (615,5)
Ber. C 37,1 H 3,3 N 11,4 S 10,4
Gef. 36,8 3,4 11,7 10,4

NMR (ppm, 60 MHz, $(CD_3)_2SO$)

1,22 (3H, t, $-O-CH_2-CH_3$),
2,03 (3H, s, CH_3-CO-),
4,11 (2H, q, $-O-CH_2-CH_3$),
4,25 (2H, s, $2-CH_2$),
4,83 (2H, q, $3-C-CH_2-O-$),
5,43 (1H, d, 6-H),
6,01 (1H, q, 7-H),
6,78 (1H, s, arom. H),
9,50 (1H, d, $-CONH-$)

R_f -Wert: 0,43 (DC- Kieselgel durch/Essigsäureäthylester/Isopropanol/Wasser 4:3:2).

Beispiel 26

7- [2- (2-Aminothiazol-4-yl) -2-n-butoximino-acetamido] -cephalosporansäure-1,1-dioxid

Analog Beispiel 25 wurde die Titelverbindung vom Zers. P. 120° erhalten.

Die Titelverbindung enthält 13,8% Trifluoressigsäure; entsprechend wurde die Elementarzusammensetzung berechnet.

Ber. C 40,1 H 3,9 N 11,4 S 10,4
Gef. 39,9 3,9 11,2 10,4

NMR (ppm, 60 MHz, $(CD_3)_2SO$)

0,63 - 1,9 (7H, m, $-CH_2-CH_2-CH_3$)
2,03 (3H, s, CH_3-CO-),
4,08 (2H, t, $-O-CH_2-CH_2-$),
4,25 (2H, d, $2-CH_2$),
4,85 (2H, q, $3-C-CH_2-O-$),
5,43 (1H, d, 6-H),
6,03 (1H, q, 7-H),
6,80 (1H, s, arom. H),
9,55 (1H, d, $-CONH-$)

Beispiel 27

7- [2-Allyloximino-2- (2-aminothiazol-4-yl) -acetamido] -cephalosporansäure-1,1-dioxid

Analog Beispiel 25 wurde die Titelverbindung vom Zers. P. 130° erhalten. Sie enthält 7,9% Trifluoressigsäure; entsprechend wurde die Elementarzusammensetzung berechnet.

Ber. C 40,4 H 3,5 N 12,6 S 11,5
Gef. 39,4 3,6 12,4 11,3

NMR (ppm, 60 MHz, $(CD_3)_2SO$)

2,03 (3H, s, CH_3-CO-),
4,25 (2H, d, $2-CH_2$),
4,4 - 6,4 (5H, m, $-OCH_2-CH=CH_2$),
4,85 (2H, q, $3-C-CH_2-O-$),
5,43 (1H, d, 6-H),
6,01 (1H, q, 7-H),
6,78 (1H, s, arom. H),
9,62 (1H, d, $-CONH-$)

Beispiel 28

7- [2- (2-Aminothiazol-4-yl) -2- (2-bromallyloximino) -acetamido] -cephalosporansäure-1,1-dioxid

Analog Beispiel 25 wurde die Titelverbindung vom Zers. P. 115° aus 2- (2-Bromallyloximino) -2- (2-aminothiazol-4-yl) -essigsäure und 7- Aminocephalosporan-tert.-butylester-1,1-dioxid. Sie enthält 6,2% Trifluoressigsäure; entsprechend wurde die Elementarzusammensetzung berechnet.

Ber. C 35,5 H 2,9 N 11,1 Br 12,7 S 10,2
Gef. 35,7 3,2 10,8 12,0 10,2

NMR (ppm, 60 MHz, $(CD_3)_2SO$)

2,03 (3H, s, CH_3-CO-),
5,4,25 (2H, d, $2-CH_2$),
4,67 (2H, s, $-O-CH_2-C-$),
4,85 (2H, q, $3-C-CH_2-O-$),
5,45 (1H, s, 6-H),
5,85 (2H, q, $-C=CH_2$),
10 6,01 (1H, q, 7-H),
6,81 (1H, s, arom. H),
9,75 (1H, d, $-NHCO-$)

Beispiel 29

15 7- [2-Äthoximino-2- (2-aminothiazol-4-yl) -acetamido] -cephalosporansäure-1-R-dioxid

2,9 g (0,01 Mol) 7-Aminocephalosporansäure-1-R-oxid (Beispiel 8) werden in 40 ccm Methylenchlorid suspendiert, mit 2,4 ccm (0,01 Mol) Bis-trimethylsilyl-acetamid versetzt und 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu der klaren Lösung gibt man 0,01 Mol Aktivester der 2-Äthoximino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-essigsäure und rührt ca. 20 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird filtriert und der Rückstand mit Wasser und Äthanol verrieben. Man erhält 1,6 g der Titelverbindung vom Zer. P. 250°.

$C_{17}H_{19}N_5O_8S_2$ (485,5)

Ber. C 42,1 H 3,9 N 14,4 O 26,4 S 13,2
Gef. 42,2 3,8 14,6 26,5 13,4

30 NMR (ppm, 60 MHz, $(CH_3)_2SO$)

1,22 (3H, t, $-O-CH_2-CH_3$),
2,05 (3H, s, CH_3-CO-),
3,93 (2H, q, $2-CH_2$),
4,11 (2H, q, $-O-CH_2-CH_3$),
35 4,80 (2H, q, $3-C-CH_2-O-$),
4,90 (1H, d, 6-H),
5,76 (1H, q, 7-H),
6,80 (1H, s, arom. H),
7,18 (2H, s, $-NH_2$),
40 9,68 (1H, d, $-CONH-$)

Beispiel 30

7β- [2- (2-Aminothiazol-4-yl) -2-syn-methoximino-acetamide] -3- [2- (β-carboxy-propionylamido) -1.3.4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl] -ceph-3-em-4-carbonsäure-S-oxid-Monoformiat

792 mg (1,26 mMol) 7β [2- (2-Aminothiazol-4-yl) -2-syn-methoximino-acetamido] -3- [2- (β-carboxy-propionylamido) -1.3.4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl] -ceph-3-em-4-carbonsäure werden bei Raumtemperatur in 10 ml Ameisensäure (98-100%ig) gelöst. Man lässt eine Lösung von 278 mg (1,26 mMol) 78,3%iger m-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt die Lösung für weitere 30 min. bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird unter 55 Rühren in 150 ml Diäthyläther eingetragen, der Niederschlag abgesaugt und mit Äther gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum erhält man 680 mg der Titelverbindung.

R_f : 0,15 (Kieselgel Firma Merck; Äthylacetat : Methanol : Eisessig = 20:10:1)

60 IR (KBr): 1774 cm^{-1} (β-Lactambande)

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

δ = 3,28 ppm (Singulett, 3H, =N-OCH₃)
δ = 4,92 ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
δ = 5,82 ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
65 δ = 6,78 ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
δ = 7,13 ppm (Singulett, 2H, -NH₂)
δ = 8,83 ppm (Dublett, 1H, -NH-CO-)
δ = 8,13 ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 31

7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acet-amido]-3-[2-(4-pyridyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-Oxid-Monoformiat

1,15 g (20 mMol) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoacetamido]-3-[2-(4-pyridyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure werden bei Raumtemperatur in 15 ml Ameisensäure (98–100%ig) gelöst. Man lässt eine Lösung von 442 mg (20 mMol) 78,3%iger m-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt die Reaktionslösung 30 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird unter Rühren in 250 ml Äther eingetragen, der Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 1,1 g der Titelverbindung.

IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (β -Lactambande)

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

- δ = 3,83 ppm (Singulett, 3H, =N-OCH₃)
- δ = 4,95 ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
- δ = 5,84 ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
- δ = 6,80 ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
- δ = 7,14 ppm (Singulett, 2H, -NH₂)
- δ = 7,89 ppm (Multipllett, 2H, Pyridyl-H-3,5)
- δ = 8,80 ppm (Multipllett, 3H, Pyridyl-H-2,6 und -NH-CO-)
- δ = 8,12 ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 32

7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acet-amido]-3-[2-(2-pyridyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Monoformiat

550 mg (10 mMol) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoacetamido]-3-[2-(2-pyridyl)-1.3.4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure werden in 10 ml Ameisensäure (98–100%ig) bei Raumtemperatur gelöst. Man gibt eine Lösung von 221 mg (10 mMol) 78,3%iger m-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Tetrahydrofuran tropfenweise hinzu und rührt die Reaktionslösung 30 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird in 200 ml Äther unter Rühren eingetragen, der Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen und in Vakuum getrocknet. Man erhält 480 mg der Titelverbindung.

R_f: 0,16 (Kieselgel, Firma Merck; Äthylacetat : Methanol : Eisessig = 20:10:1)

IR (KBr): 1776 cm⁻¹ (β -Lactambande)

NMR (d₆-DMSO); 60 MHz):

- δ = 3,83 ppm (Singulett, 3H, =N-OCH₃)
- δ = 4,93 ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
- δ = 5,81 ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
- δ = 6,77 ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
- δ = 7,10 ppm (Singulett, 2H, -NH₂)
- δ = 7,56 ppm (Multipllett, 1H, Pyridyl-H-5)
- δ = 8,00 ppm (Multipllett, 2H, Pyridyl-H-3,4)
- δ = 8,70 ppm (Multipllett, 1H, Pyridyl-H-6)
- δ = 8,82 ppm (Dublett, 1H, -NH-CO-)
- δ = 8,06 ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 33

7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acet-amido]-3-(1-äthyl-2-trifluormethyl-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-Monoformiat

593 mg (10 mMol) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoacetamido]-3-(1-äthyl-2-trifluormethyl-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure werden bei Raumtemperatur in 10 ml Ameisensäure (98–100%ig) gelöst. Man lässt die Lösung von 232 mg (10 mMol) 74%iger m-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt die Lösung für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird unter Rühren in 150 ml

Äther eingetragen, der Niederschlag abgesaugt und mit Äther gewaschen. Man erhält 520 mg der Titelverbindung.

R_f: 0,47 (Kieselgel Firma Merck; Aceton : Eisessig = 10:1) 0,43 (Kieselgel Firma Merck; Äthylacetat : Methanol : Eisessig = 20:10:1)

IR (KBr): 1774 cm⁻¹ (β -Lactambande)

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

- δ = 1,28 ppm (Triplett, 3H, N-C-CH₃)
- δ = 3,81 ppm (Singulett, 3H, =N-OCH₃)
- δ = 4,18 ppm (Quartett, 2H, -N-CH₂-C)
- δ = 4,91 ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
- δ = 5,83 ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
- δ = 6,79 ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
- δ = 7,16 ppm (Singulett, 2H, -NH₂)
- δ = 8,76 ppm (Dublett, 1H, -NH-CO-)
- δ = 8,10 ppm (Singulett, 1H, H-AM Ameisensäure)

Beispiel 34

7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acet-amido]-3-(4.6-diamino-pyrimid-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Monoformiat

1,07 g (2 mMol) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoacetamido]-3-(4.6-diamino-pyrimid-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure werden bei Raumtemperatur in 15 ml Ameisensäure (98–100%ig) gelöst. Man lässt eine Lösung von 390 mg 87%iger m-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird unter Rühren in 150 ml Diäthyläther eingetragen, der Niederschlag abgenutscht und mit viel Äther gewaschen. Nach sofortigem Trocknen im Vakuum erhält man 910 mg der Titelverbindung.

R_f: nicht exakt zu bestimmen – Substanz wandert kaum in protischen Lösungsmitteln

IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (β -Lactambande)

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

- δ = 3,83 ppm (Singulett, 1H, =N-OCH₃)
- δ = 4,89 ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
- δ = 5,13 ppm (Singulett, 1H, Pyrimidyl-H)
- δ = 5,56 ppm (Quartett, 1H, 7-CH)
- δ = 6,11 ppm (Singulett, 2H, Pyrimidyl-NH₂)
- δ = 6,79 ppm (Singulett, 3H, Thiazol-H und Pyrimidyl-NH₂)
- δ = 7,13 ppm (Singulett, 2H, Thiazol-NH₂)
- δ = 8,65 ppm (Dublett, 1H, -NH-CO)
- δ = 8,11 ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 35

7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1-methyl-2-trifluormethyl-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Monoformiat

700 mg (1,21 mMol) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoacetamido]-3-(1-methyl-2-trifluormethyl-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure werden in 10 ml Ameisensäure (98–100%ig) bei Raumtemperatur gelöst. Man lässt unter Rühren 232 mg 87%iger m-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Tetrahydrofuran hinzutropfen und rührt eine weitere halbe Stunde bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird unter Rühren in 150 ml eingetragen, der Niederschlag abfiltriert und mit Äther gewaschen. Man erhält nach sofortigem Trocknen 540 mg der Titelverbindung.

IR (KBr): 1781 cm⁻¹ (β -Lactambande)

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

- δ = 3,66 ppm (Singulett, 3H, -N-CH₃)
- δ = 3,86 ppm (Singulett, 3H, =N-OCH₃)
- δ = 4,94 ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
- δ = 5,83 ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
- δ = 6,79 ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
- δ = 7,13 ppm (Singulett, 2H, -NH₂)

$\delta = 8,78$ ppm (Dublett, 1H, -NH-CO-)
 $\delta = 8,11$ ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 36

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1-äthyl-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Monoformiat

1,5 g (3 mMol) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoacetamido]-3-(1-äthyl-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure werden in 25 ml 98%iger Ameisensäure bei Raumtemperatur gelöst. Man gibt tropfenweise 623 mg (3 mMol + 5% Überschuss) 87%iger m-Chlorperbenzoesäure in 10 ml Tetrahydrofuran hinzu und rührt die Reaktionslösung 1,2 Stunden bei Raumtemperatur. Der Reaktionsansatz wird unter Rühren in 300 ml Äther eingetragen, der Niederschlag abgesaugt und mit Äther gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum erhält man 1,5 g der Titelverbindung.

IR (KBr): 1770 cm^{-1} (β -Lactambande)

NMR (D_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 4,25$ ppm (Triplet, 3H, -N-O-CH₃)
 $\delta = 3,74$ ppm (Singulett, = N-OCH₃)
 $\delta = 4,00$ ppm (Multiplett, 2-CH₂- + N-CH₂-C)
 $\delta = 4,94$ ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
 $\delta = 5,75$ ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
 $\delta = 6,72$ ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
 $\delta = 7,14$ ppm (Singulett, breit, -NH₂)
 $\delta = 8,55$ ppm (Singulett, 1H, Triazol-H)
 $\delta = 8,85$ ppm (Dublett, 1H, -CO-NH-)
 $\delta = 8,18$ ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 37

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-[2-(3-thienyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Monoformiat

549 mg (0,95 mMol) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-[2-(3-thienyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure werden bei Raumtemperatur in 10 ml 98%iger Ameisensäure gelöst. Man lässt unter Rühren 190 mg (0,95 mMol + 5% Überschuss) 87%iger m-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt die Reaktionslösung für weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur. Der Reaktionsansatz wird unter Rühren in 250 ml Äther eingetragen, der Niederschlag abgesaugt und der Rückstand mit Äther gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum bei 37 °C erhält man 450 mg der Titelverbindung.

R_f : 0,07 (Aceton : Chloroform : Eisessig = 50:50:7) – 0,18 (Methanol : Essigester : Eisessig = 10:20:1) – 0,57 (Aceton : Eisessig = 10:1)

IR (KBr): 1778 cm^{-1} (β -Lactambande)

NMR (D_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,84$ ppm (Singulett, 3H, = N-OCH₃)
 $\delta = 4,91$ ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
 $\delta = 5,79$ ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
 $\delta = 6,77$ ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
 $\delta = 7,13$ ppm (Singulett, breit 2H, -NH₂)
 $\delta = 7,60$ ppm (Multiplett, 2H, Thienyl-H-4,5)
 $\delta = 8,05$ ppm (Singulett, 1H, Thienyl-H-2)
 $\delta = 8,87$ ppm (Dublett, 1H, -CO-NH-)
 $\delta = 8,05$ ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 38

7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-[2-(3-furyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Monoformiat

266 mg (0,47 mMol) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-[2-(3-furyl)-1H-1.3.4-triazol-5-

yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure werden bei Raumtemperatur in 10 ml 98%iger Ameisensäure gelöst. Man gibt tropfenweise 112 mg (0,47 mMol + 5% Überschuss) 87%iger m-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Tetrahydrofuran hinzu und rührt für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird unter Rühren in 100 ml Äther eingetragen, der Niederschlag abgenutscht und mit Äther gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum bei 37 °C erhält man 140 mg der Titelverbindung.

R_f : 0,25 (Acetylacetat : Methanol : Eisessig = 20:10:1)

IR (KBr): 1775 cm^{-1} (β -Lactambande)

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,33$ ppm (AB-Spektrum, 2-CH₂)
 $\delta = 3,84$ ppm (Singulett, = N-OCH₃)
 $\delta = 4,18$ ppm (AB-Spektrum, 3-CH₂-S-)
 $\delta = 4,85$ ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
 $\delta = 5,75$ ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
 $\delta = 6,77$ ppm (Multiplett, 2H, Thiazol-H + Furyl-H-4)
 $\delta = 7,12$ ppm (Multiplett, 3H, Furyl-H-5 + -NH₂)
 $\delta = 7,70$ ppm (Singulett, 1H, Furyl-H-2)
 $\delta = 8,78$ ppm (Dublett, 1H, -CO-NH-)
 $\delta = 8,09$ ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 39

25 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-[2-(2-thienyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Monoformiat

1,16 g (2 mMol) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoacetamido]-3-[2-(2-thienyl)-1H-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure werden bei Raumtemperatur in 15 ml 98%iger Ameisensäure gelöst. Man lässt unter Rühren eine Lösung von 405 mg (2 mMol + 5% Überschuss) 87%iger meta-Chlorperbenzoesäure in 15 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt für weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird unter Rühren in 200 ml Äther eingetragen, der Niederschlag abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Vakuum bei 37 °C über KOH getrocknet. Man erhält 1,1 g der Titelverbindung.

R_f : 0,10 (Aceton : Chloroform : Eisessig = 50:50:1) –

0,19 (Äthylacetat : Methanol : Eisessig = 20:10:1) –

0,36 (Aceton : Eisessig = 10:1)

IR (KBr): 1776 cm^{-1} (β -Lactambande)

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,83$ ppm (Singulett, = N-OCH₃)
 $\delta = 4,07$ ppm (AB-Spektrum, 3-CH₂-S-)
 $\delta = 4,90$ ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
 $\delta = 5,78$ ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
 $\delta = 6,77$ ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
 $\delta = 7,13$ ppm (Multiplett, 3H, -NH₂ + Thienyl-H-4)
 $\delta = 7,63$ ppm (Multiplett, 2H, Thienyl-H-3,5)
 $\delta = 8,76$ ppm (Dublett, 1H, -CO-NH-)
 $\delta = 8,00$ ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 40

7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1H-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Monoformiat

1,0 g (2 mMol) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoacetamido]-3-(1H-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure werden bei Raumtemperatur in 15 ml 98%iger Ameisensäure gelöst. Man lässt unter Rühren 416 mg m-Chlorperbenzoesäure (87%ig) in 5 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt bei Raumtemperatur für weitere 75 Minuten. Der Ansatz wird anschließend unter Rühren in 200 ml Äther eingetragen, der Niederschlag abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Vakuum bei 37 °C über KOH getrocknet. Man erhält 0,98 g der Titelverbindung.

R_f: 0,11 (Äthylacetat : Methanol : Eisessig = 20:10:1)
 IR (KBr): 1774 cm⁻¹ (β-Lactambande)
 NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):
 δ = 3,86 ppm (Singulett, =N-OCH₃)
 δ = 4,88 ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
 δ = 5,80 ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
 δ = 6,76 ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
 δ = 7,13 ppm (Singulett, breit, 2H, -NH₂)
 δ = 8,36 ppm (Singulett, 1H, Triazol-H)
 δ = 8,72 ppm (Dublett, 1H, -CO-NH-)
 δ = 8,09 ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 41

7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1-methyl-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Monoformiat

1,02 g (2 mMol) 7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoacetamido]-3-(1-methyl-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure werden bei Raumtemperatur in 15 ml 98%iger Ameisensäure gelöst. Man lässt eine Lösung von 416 mg (2 mMol) + 5% Überschuss 87%iger m-Chlorperbenzoesäure in 10 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird unter Rühren in 300 ml Äther eingetragen, der Niederschlag abfiltriert, gut mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 920 mg der Titelverbindung.

R_f: 0,04 (Aceton : Eisessig = 10:1)

IR (KBr): 1777 cm⁻¹ (β-Lactambande)

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,53 ppm (Singulett, -N-CH₃)
 δ = 3,86 ppm (Singulett, -N-OCH₃)
 δ = 4,89 ppm (Dublett, 1H, C-H-6)
 δ = 5,79 ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
 δ = 6,78 ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
 δ = 7,14 ppm (Singulett, breit, 2H, -NH₂)
 δ = 8,50 ppm (Singulett, 1H, Triazol-H)
 δ = 8,76 ppm (Dublett, 1H, -NH-CO-)
 δ = 8,07 ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 42

7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1.2-dimethyl-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Monoformiat

523 mg (1 mMol) 7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoacetamido]-3-(1.2-dimethyl-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure werden bei Raumtemperatur in 10 ml 98%iger Ameisensäure gelöst. Man lässt unter Rühren eine Lösung von 213 mg (1 mMol + 5% Überschuss) 87%iger m-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird in 150 ml Äther eingetragen, der Niederschlag abfiltriert, mehrmals mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 470 mg der Titelverbindung.

R_f: 0,06 (Aceton : Eisessig = 10:1)

IR(KBr): 1775 cm⁻¹ (β-Lactambande)

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 2,33 ppm (Singulett, -CH₃)
 δ = 3,44 ppm (Singulett, -N-CH₃)
 δ = 3,86 ppm (Singulett, =N-OCH₃)
 δ = 4,92 ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
 δ = 5,82 ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
 δ = 6,79 ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
 δ = 7,20 ppm (breite Absorption, 2H, -NH₂)
 δ = 8,79 ppm (Dublett, 1H, -NH-CO-)
 δ = 8,09 ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 43

7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(purin-6-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Monoformiat

550 mg (1 mMol) 7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoacetamido]-3-(purin-6-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure werden bei Raumtemperatur in 10 ml 98%iger Ameisensäure gelöst. Man lässt eine Lösung von 230 mg (1 mMol + 5% Überschuss) 87%iger m-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt für weitere 70 Minuten bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird unter Rühren in 200 ml Äther eingetragen, der Niederschlag abfiltriert, mit Äther mehrmals gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 530 mg der Titelverbindung.

IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (-Lactambande)

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,85 ppm (Singulett, =N-OCH₃)
 δ = 4,11 ppm (AB-Spektrum, 3-CH₂-S-)
 δ = 4,90 ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
 δ = 5,78 ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
 δ = 6,77 ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
 δ = 7,15 ppm (Singulett, breit, 2H, -NH₂)
 δ = 8,43 ppm (Singulett, Purinyl-8-H)
 δ = 8,66 ppm (Singulett, 1H, Purinyl-2-H)
 δ = 8,77 ppm (Dublett, 1H, -NH-CO-)
 δ = 8,14 ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 44

7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(2-phenyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Monoformiat

1,15 g (2 mMol) 7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoacetamido]-3-(2-phenyl-1H-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure werden bei Raumtemperatur in 20 ml 98%iger Ameisensäure gelöst. Man lässt eine Lösung von 480 mg (2 mMol + 5% Überschuss) 87%iger m-Chlorperbenzoesäure in 8 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt für weitere 70 Minuten bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird unter Rühren in 300 ml Äther eingetragen, der Niederschlag abfiltriert, mehrmals mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,05 g der Titelverbindung.

IR (KBr): 1776 cm⁻¹ (β-Lactambande)

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,85 ppm (Singulett, -N-OCH₃)
 δ = 4,87 ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
 δ = 5,77 ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
 δ = 6,74 ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
 δ = 7,10 ppm (Singulett, breit, 2H, -NH₂)
 δ = 7,42 ppm (Multiplett, 2H, Phenyl-H-3,4,5)
 δ = 7,91 ppm (Multiplett, 2H, Phenyl-H-2,6)
 δ = 8,71 ppm (Dublett, 1H, -CO-NH-)
 δ = 8,07 ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 45

7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(pyrimid-4-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Hemiformiat

788 mg (1,55 mMol) 7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(pyrimid-4-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure werden bei Raumtemperatur in 15 ml 98%iger Ameisensäure gelöst. Man lässt eine Lösung von 327 mg (1,55 mMol + 5% Überschuss) 87%iger meta-Chlorperbenzoesäure in 8 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird in 250 ml Äther eingetragen, der Niederschlag abfiltriert, mehrmals mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 720 mg der Titelverbindung.

IR (KBr): 1781 cm^{-1} (β -Lactambande)

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- $\delta = 3,84$ ppm (Singulett, = N-OCH₃)
- $\delta = 4,76$ ppm (AB-Spektrum, 3-CH₂-S-)
- $\delta = 4,87$ ppm (Dublett, 6-CH-)
- $\delta = 5,78$ ppm (Quartett, 1H, -7-CH-)
- $\delta = 6,75$ ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
- $\delta = 7,12$ ppm (Singulett, breit, 2H, -NH₂)
- $\delta = 7,41$ ppm (Quartett, 1H, Pyrimidyl-H-5)
- $\delta = 8,38$ ppm (Dublett, 1H, Pyrimidyl-H-6)
- $\delta = 8,85$ ppm (Dublett, 1H, Pyrimidyl-H-2)
- $\delta = 8,73$ ppm (Dublett, 1H, -CO-NH-)
- $\delta = 8,07$ ppm (Singulett, 1/2H, 1/2 Mol Ameisensäure)

Beispiel 46

7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1-phenyl-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Mehihydrat

748 mg (1,3 mMol) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoacetamido]-3-(1-phenyl-1.3.4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure werden in 15 ml 98%iger Ameisensäure gelöst. Man lässt 273 mg (1,3 mMol + 5% Überschuss) 87%iger m-Chlorperbenzoesäure in 8 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt den Ansatz für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird unter Rühren in 250 ml Äther eingetragen, der Niederschlag abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 600 mg der Titelverbindung.

IR (KBr): 1776 cm^{-1} (β -Lactambande)

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- $\delta = 3,85$ ppm (Singulett, = N-OCH₃)
- $\delta = 4,83$ ppm (Dublett, 1H, 6-CH-)
- $\delta = 5,80$ ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
- $\delta = 6,77$ ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
- $\delta = 7,13$ ppm (Singulett, breit, 2H, -NH₂)
- $\delta = 7,46$ ppm (Multiplett, 5H, Phenyl-H)
- $\delta = 8,73$ ppm (Dublett, 1H, -CO-NH-)
- $\delta = 8,84$ ppm (Singulett, 1H, Triazol-H)
- $\delta = 8,06$ ppm (Singulett, 1/2 H, 1/2 Mol Ameisensäure)

Beispiel 47

7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1-phenyl-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Monoformiat

589 mg (1,03 mMol) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1-phenyl-tetrazol-5-yl-thio-

methyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure werden in 10 ml 98%iger Ameisensäure gelöst. Man lässt bei Raumtemperatur 214,5 mg (1,03 mMol + 5% Überschuss) 87%iger m-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt für weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird unter Rühren in 250 ml Äther eingetragen, der Niederschlag abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man isoliert 410 mg der Titelverbindung.

¹⁰ IR (KBr): 1776 cm^{-1} (β -Lactambande)

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- $\delta = 3,86$ ppm (Singulett, = N-OCH₃)
- $\delta = 4,49$ ppm (AB-Spektrum, 3-CH₂-S-)
- $\delta = 4,92$ ppm (Dublett, 6-CH-)
- ¹⁵ $\delta = 5,82$ ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
- $\delta = 6,78$ ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
- $\delta = 7,15$ ppm (breite Absorption, 2H, -NH₂)
- $\delta = 7,66$ ppm (Multiplett, 5H, Phenyl-H)
- $\delta = 8,79$ ppm (Dublett, 1H, -CO-NH-)
- ²⁰ $\delta = 8,10$ ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)

Beispiel 48

7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(5-carboxymethyl-4-methyl-thiazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-S-oxid-Monoformiat

²⁵ 500 mg (0,855 mMol) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(5-carboxymethyl-4-methyl-thiazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure werden in 10 ml 98%iger Ameisensäure gelöst. Man lässt 178 mg ³⁰ (0,855 mMol + 5% Überschuss) m-Chlorperbenzoesäure in 7 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt für weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird dann unter Rühren in 200 ml Äther eingetragen, der Niederschlag abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Man isoliert ³⁵ 340 mg der Titelverbindung.

IR (KBr): 1776 cm^{-1} (β -Lactambande)

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- $\delta = 2,21$ ppm (Singulett, -CH₃)
- $\delta = 3,59$ ppm (Singulett, CH₂-COOH)
- ⁴⁰ $\delta = 3,76$ ppm (Singulett, = N-OCH₃)
- $\delta = 4,89$ ppm (Dublett, 6-CH-)
- $\delta = 5,81$ ppm (Quartett, 1H, 7-CH-)
- $\delta = 6,78$ ppm (Singulett, 1H, Thiazol-H)
- $\delta = 7,14$ ppm (breite Absorption, 2H, -NH₂)
- ⁴⁵ $\delta = 8,78$ ppm (Dublett, 1H, -CO-NH-)
- $\delta = 8,09$ ppm (Singulett, 1H, Ameisensäure)