



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 285/04
C 07 D 275/02

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



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

639 964

⑮① Gesuchsnummer: 7638/82

⑦③ Inhaber:
Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,
Higashi-ku/Osaka (JP)

⑮② Teilgesuch von: 12294/77

⑮② Anmeldungsdatum: 01.01.1978
Massgebende Daten für den Vorrang:
08.10.76; 07.10.77 (Art. 144 Abs. 2 PatG)

⑦② Erfinder:
Takao Takaya, Sakai (JP)
Hisashi Takasugi, Suminoe-ku/Osaka (JP)
Toshiyuki Chiba, Shiki-gun/Nara (JP)
Zenzaburo Tozuka, Toyonaka (JP)

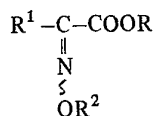
⑮④ Patent erteilt: 15.12.1983

⑮⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.12.1983

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

⑮④ Hydroxyimino- und Niederalkoxyimino-thiadiazolyl- und -isothiazolyl-essigsäuren, Derivate davon, und ihre Herstellung.

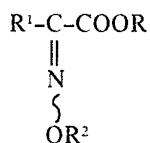
⑮⑦ Die Verbindungen entsprechen der Formel:



in welcher R¹ den Thiadiazol- oder Isothiazolring, R² Wasserstoff, niederes Alkyl oder eine Hydroxyschutzgruppe und R Wasserstoff oder eine Carboxyschutzgruppe bedeuten. Hergestellt werden sie durch Abspaltung der Carboxyschutzgruppe aus entsprechenden Verbindungen, in welchen R² Wasserstoff oder niederes Alkyl und R eine Schutzgruppe bedeuten, und gegebenenfalls anschliessende Acylierung der Hydroxyiminoverbindungen mit Dichloracetylchlorid. Die Verbindungen und ihre Salze sind wertvolle Ausgangsprodukte für die Synthese von Antibiotica der Cephalosporinreihe.

PATENTANSPRÜCHE

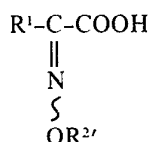
1. Verbindungen, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel:



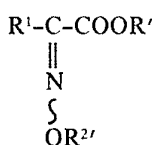
worin bedeutet:

R¹ Thiadiazolyl oder Isothiazolyl, von denen jedes einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann,
R² Wasserstoff, niederes Alkyl oder eine Hydroxyschutzgruppe und
R Wasserstoff oder eine Schutzgruppe der Carboxygruppe, sowie die Salze davon.

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, der allgemeinen Formel:

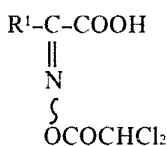


worin R¹ wie im Anspruch 1 definiert ist und R^{2'} Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, oder Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel:

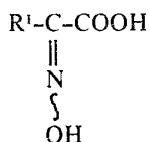


worin R' eine Schutzgruppe der Carboxygruppe bedeutet, die Carboxyschutzgruppe eliminiert.

3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, der allgemeinen Formel:



worin R¹ wie im Anspruch 1 definiert ist, oder Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 2 eine Verbindung der allgemeinen Formel:



worin R¹ die oben angegebene Bedeutung hat, herstellt und

diese Verbindung mit Dichloracetylchlorid acyliert.

(III) 5

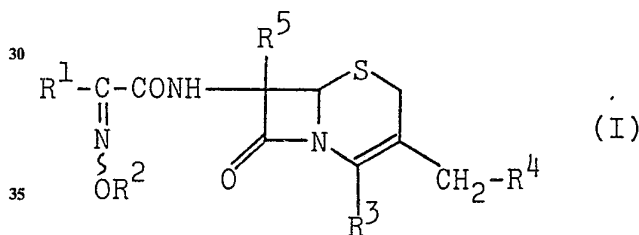
Die Erfindung betrifft neue substituierte Thiadiazolyl- und Isothiazolyl-essigsäuren der allgemeinen Formel:

10



in welcher R¹ ein gegebenenfalls substituiertes Thiadiazolyl- oder Isothiazolylradikal, R² das Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder eine Hydroxyschutzgruppe und R Wasserstoff oder eine Schutzgruppe der Carboxygruppe darstellen, und ihre Salze.

Die Verbindungen der oben wiedergegebenen Formel und ihre Salze stellen wertvolle Ausgangsprodukte dar, mit welchen insbesondere neue 3,7-disubstituierte 3-Cephem-4-carbonsäuren der allgemeinen Formel:

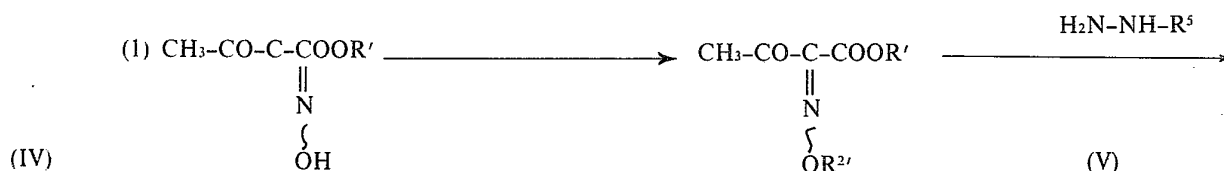


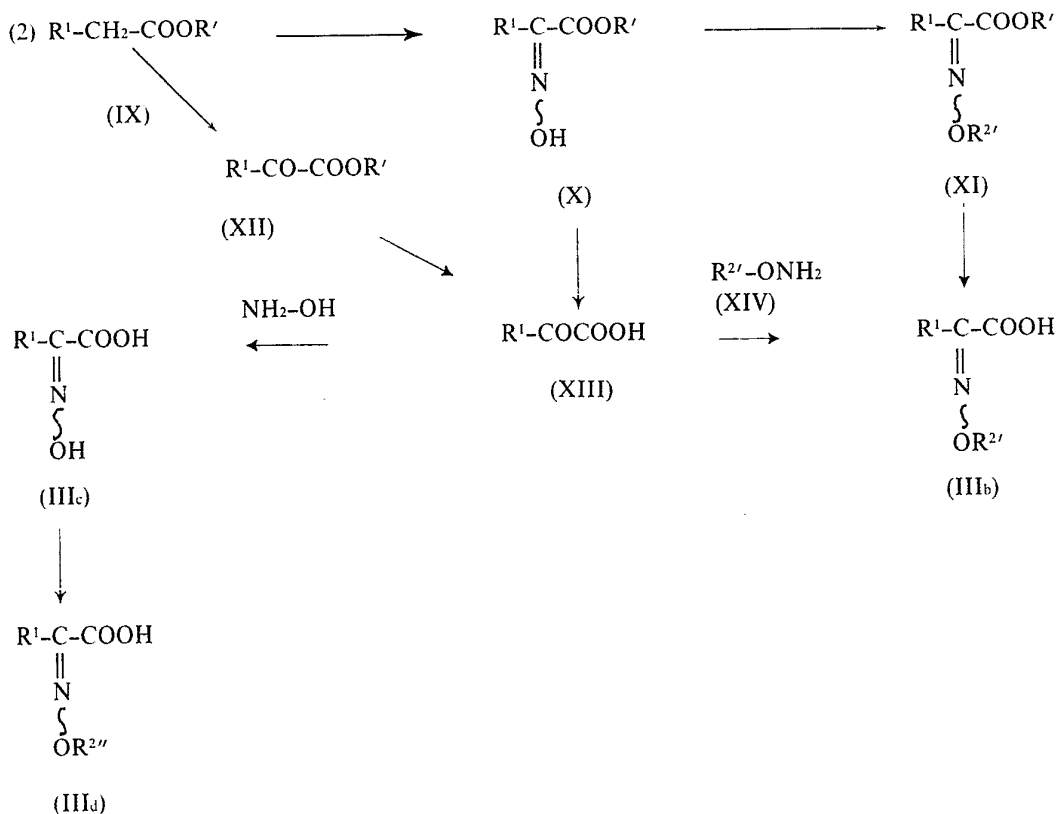
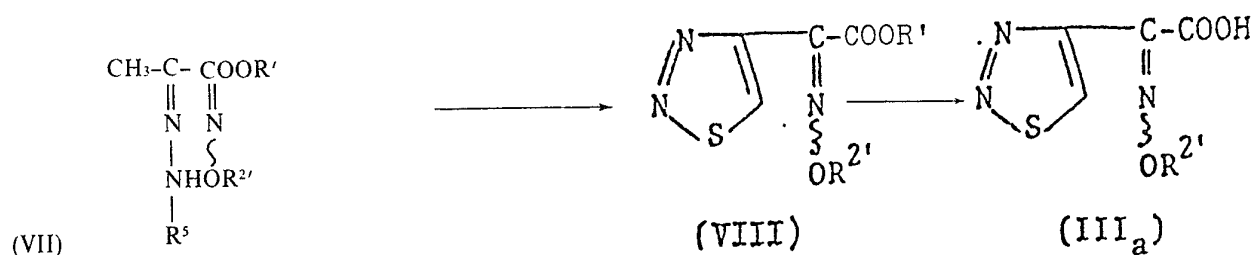
worin bedeuten:

R¹ Thiadiazolyl oder Isothiazolyl, von denen jedes einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann,
R² Wasserstoff oder niederes Alkyl,
R³ Carboxy oder geschütztes Carboxy,
R⁴ Wasserstoff, Acyloxy oder eine heterocyclische Thio-
gruppe, die einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, und
R⁵ Wasserstoff oder niederes Alkoxy
und ihre Salze, vor allem ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, hergestellt werden können.

Die Verbindungen der Formel I weisen eine hohe antimikrobielle Aktivität auf und sie hemmen das Wachstum einer Reihe von Mikroorganismen, wie z.B. von pathogenen grampositiven und gramnegativen Bakterien. Es sei noch darauf hingewiesen, dass unter den Verbindungen der Formel I insbesondere das syn-Isomere durch eine noch höhere antimikrobielle Aktivität charakterisiert ist.

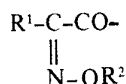
Die Verbindungen der Formel III sind neu; sie können nach Verfahren hergestellt werden, die durch das folgende Reaktionsschema dargestellt werden:



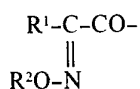


worin R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat, $\text{R}^{2'}$ niederer Alkyl, $\text{R}^{2''}$ eine Hydroxyschutzgruppe, R^5 eine Aminschutzgruppe und R' eine Schutzgruppe der Carboxygruppe bedeuten.

Im vorliegenden Fall gilt in bezug auf die Verbindungen der Formel (III), (IIIa) bis (IIId) sowie in bezug auf die anderen Verbindungen (IV), (V), (VII), (VIII), (X) und (XI), dass alle diese Verbindungen auch das syn-Isomere, das anti-Isomere und eine Mischung davon umfassen. In bezug auf die erfindungsgemässen Verbindungen (III) ist unter dem syn-Isomeren derselben ein geometrisches Isomeres mit der Gruppe der Formel:



und unter dem anti-Isomeren das andere geometrische Isomere mit einer Gruppe der Formel



45 worin R^1 und R^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, zu verstehen. Auch in den Ausgangsverbindungen und in den anderen Verbindungen werden die syn- und anti-Isomeren derselben durch die gleiche geometrische Konfiguration wie die erfindungsgemässe Verbindung dargestellt.

50 Zu Salzen der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel (III) gehören konventionelle nicht-toxische Salze, z.B. Metallsalze, wie ein Alkalimetallsalz (beispielsweise ein Natrium-, Kaliumsalz und dgl.) und ein Erdalkalimetallsalz (beispielsweise ein Calcium-, Magnesiumsalz und dgl.), ein Ammoniumsalz, die Salze mit Aminen (z.B. ein Trimethylamin-, Triäthylamin-, Pyridin-, Picolin-, Dicyclohexylamin-, $\text{N,N}'$ -Dibenzyläthylendiamin-, Diäthanolaminsalz und dgl.), die Salze mit organischen Säuren (z.B. ein Maleat, Lactat, Tartrat, Methansulfonat, Benzolsulfonat, Toluolsulfonat und dgl.), die Salze mit anorganischen Säuren (z.B. ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat und dgl.) oder ein Salz mit einer Aminosäure (wie z.B. Arginin, Asparaginsäure, Lysin, Glutaminsäure und dgl.) und dgl.

65 In der vorstehenden und nachfolgenden Beschreibung und in den Patentansprüchen sind die angegebenen geeigneten Beispiele und Erläuterungen für die verschiedenen Definitionen im Rahmen der Erfindung wie folgt definiert:

Der Ausdruck «nieder» bzw. «niedrig» steht für einen Rest, der, wenn nichts anderes angegeben ist, 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist.

Geeignete Beispiele für «Thiadiazolyl» sind 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl und 1,3,4-Thiadiazolyl.

Das Thiadiazolyl und Isothiazolyl für R¹ kann einen oder mehrere insbesondere ein oder zwei, geeignete Substituenten, wie z.B. niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, Amino, geschütztes Amino oder dgl., aufweisen.

Zu geeigneten geschützten Aminogruppen gehören eine Acylaminogruppe und eine Aminogruppe, die durch eine andere konventionelle Schutzgruppe als die Acylgruppe, wie z.B. Benzyl, Diphenylmethyl, Trityl oder dgl., geschützt ist. Zu geeigneten niederen Alkylgruppen gehören Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dgl. und vorzugsweise solche mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere solche mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Zu geeigneten Halogenatomen gehören Chlor, Brom, Fluor und Jod. Zu geeigneten geschützten Carboxygruppen gehören verestertes Carboxy, wobei es sich bei dem Ester handeln kann beispielsweise um einen niederen Alkylester (wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, t-Butyl-, Pentyl-, t-Pentyl-, Hexyl-, 1-Cyclopropyl-äthylester und dgl.); einen niederen Alkenylester (wie Vinyl-, Allylester und dgl.); einen niederen Alkylester (wie Äthyl-, Propylester und dgl.); einen Mono(oder Di- oder Tri)halogen(niedrig)alkylester (wie 2-Jodäthylester, 2,2,2-Trichloräthylester und dgl.); einen niederen Alkanoyloxy-(niedrig)alkylester (wie Acetoxymethyl-, Propionyloxymethyl-, Butyryloxymethyl-, Valeryloxymethyl-, Pivaloyloxymethyl-, 2-Acetoxyläthyl-, 2-Propionyloxyläthylester und dgl.) einen niederen Alkansulfonyl(niedrig)alkylester (wie 2-Mesyläthylester und dgl.); einen Ar(niedrig)alkylester, vorzugsweise einen Mono(oder Di- oder Tri)phenyl(niedrig)alkylester, der einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann (wie einen Benzyl-, 4-Methoxybenzyl-, 4-Nitrobenzyl-, Phenäthyl-, Trityl-, Diphenylmethyl-, Diphenyläthyl-, Bis(methoxyphenyl)methyl-, 3,4-Dimethoxybenzyl-, 4-Hydroxy-3,5-ditert.-butylbenzylester und dgl.); einen Arylester, der einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann (wie einen Phenyl-, Toly-, tert.-Butylphenyl-, Xyl-, Mesityl-, Cumenylester und dgl.) und dgl.

Bevorzugte Beispiele für geschützte Carboxygruppen können im einzelnen sein: niederes Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen (wie Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, Pentyloxycarbonyl, t-Pentyloxycarbonyl, Hexyloxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl und dgl.) und vorzugsweise ein solches mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen; oder Diphenyl(niedrig)-alkoxy-carbonyl mit 14 bis 19 Kohlenstoffatomen (wie Diphenylmethoxycarbonyl, Diphenyläthoxycarbonyl und dgl.) und vorzugsweise ein solches mit 14 bis 16 Kohlenstoffatomen.

Zu geeigneten Acylresten im Ausdruck «Acylamino», wie er oben erwähnt wird, gehören Carbamoyl, worin die Aminofunktion geschützt sein kann, eine aliphatische Acylgruppe und eine Acylgruppe, die einen aromatischen oder heterocyclischen Ring enthält. Geeignete Beispiele für eine solche Acylgruppe sind niederes Alkanoyl (wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl), ferner Oxalyl, Succinyl, Pivaloyl und dgl., und vorzugsweise ein solches mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen; niederes Alkoxy-carbonyl (wie Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, Pentyloxycarbonyl, t-Pentyloxycarbonyl, Hexyloxycarbonyl und dgl., und vor-

zugsweise ein solches mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen; niederes Alkansulfonyl (wie Mesyl, Äthansulfonyl, Propansulfonyl, Isopropansulfonyl, Butansulfonyl und dgl.); Arensulfonyl (wie Benzolsulfonyl, Tosyl und dgl.); Aroyl (wie Benzoyl, Toluoyl, Naphthoyl, Phthaloyl, Indancarbonyl und dgl.); Ar(niedrig)alkanoyl (wie Phenylacetyl und dgl.) und dgl. Der oben angegebene Acylrest kann einen oder zwei geeignete Substituenten, wie z.B. Halogen (wie Chlor, Brom, Jod oder Fluor), Hydroxy, Cyano, Nitro, niederes Alkoxy, (wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy und dgl.), niederes Alkyl (wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl und dgl.), niederes Alkenyl (wie Vinyl, Allyl und dgl.), Aryl (wie Phenyl, Toly und dgl.) oder dgl., aufweisen.

Geeignete Beispiele für das Acyl mit einem oder mehreren dieser Substituenten sind vorzugsweise Halogen(niedrig)-alkanoyl (wie Chloracetyl, Dichloracetyl, Trichloracetyl, Trifluoracetyl und dgl.), insbesondere ein solches mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen und dgl.

Eine geeignete Schutzgruppe für Amino in dem oben angegebenen Acylrest (z.B. Carbamoyl) ist vorzugsweise z.B. Acyl, wie Halogen(niedrig)alkanoyl (beispielsweise Chloracetyl, Dichloracetyl, Trichloracetyl, Trifluoracetyl und dgl.) oder dgl.

Zu geeignetem «niederm Alkoxy» für die Gruppe OR² können gehören Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, t-Butoxy, Penyloxy, Hexyloxy und dgl., vorzugsweise ein solches mit 1 bis 4, insbesondere ein solches mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen.

Bevorzugte Ausführungsformen der Verbindung der Formel (III) sind folgende:

Eine bevorzugte Ausführungsform von R¹ ist Thiadiazolyl (insbesondere 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl und dgl.), das niederes Alkyl (vorzugsweise Methyl, Äthyl und dgl.) aufweisen kann, oder Isothiazolyl; eine bevorzugte Ausführungsform für R² ist Wasserstoff oder niederes Alkyl (vorzugsweise Methyl, Äthyl und dgl.).

Erfindungsgemäss werden die Verbindungen der Formel (III) dadurch hergestellt, dass man aus einer Verbindung der allgemeinen Formel:



worin R¹ und R² jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und R' eine Schutzgruppe der Carboxygruppe bedeutet, die Carboxyschutzgruppe eliminiert.

Nachfolgend werden einige Verfahren zur Herstellung der Ausgangsverbindung erläutert.

Verfahren (A): (IV) → (V) und (X) → (XI)

Die Verbindungen (V) und (XI) können jeweils durch Alkylierung der Verbindungen (IV)' und (X) hergestellt werden.

Das Alkylierungsmittel, das in diesen Alkylierungsreaktionen verwendet werden kann, kann umfassen: Di(niedrig)alkylsulfat (wie Dimethylsulfat, Diäthylsulfat und dgl.), Diazo(niedrig)-alkan (wie Diazomethan, Diazoäthan und dgl.), Niedrigalkylhalogenid (wie Methyljodid, Äthyljodid und dgl.), Niedrigalkylsulfonat (wie Methyl-p-toluolsulfonat und dgl.) und dgl.

Die Reaktion, in der Di(niedrig)alkylsulfat, Niedrigalkylhalogenid oder Niedrigalkylsulfonat verwendet wird, wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Aceton, Äthanol, Äther Äthylacetat, Dimethylformamid oder in irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion

nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt und sie wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie z.B. einer der oben genannten anorganischen oder organischen Basen, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlen bis zum Erwärmen auf etwa den Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt. Bei Verwendung von Diazoalkan wird die Reaktion in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Äther, Tetrahydrofuran oder dgl.), durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlen oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

Verfahren (B): (V) + (VI) → (VII)

Die Verbindung (VII) kann durch Umsetzung der Verbindung (V) mit der Verbindung (VI) hergestellt werden.

Die erfindungsgemäße Reaktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie z.B. einem Alkohol (wie Methanol, Äthanol und dgl.), Chloroform, Wasser oder in irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel bei Umgebungstemperatur oder unter Erwärmen durchgeführt.

Verfahren (C): (VII) → (VIII)

Die Verbindung (VIII) kann hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung (VII) mit einem Sulfurierungsmittel.

Zu geeigneten Sulfurierungsmitteln gehören konventionelle Sulfurierungsmittel, die eine aktive Methylengruppe sulfurieren können, wie z.B. Schwefel, Ammoniumsulfid, Schwefeldihalogenid (wie Schwefeldichlorid, Schwefeldibromid und dgl.), Thionylhalogenid (wie Thionylchlorid, Thionylbromid und dgl.) oder dgl. Die Umsetzung kann mit oder ohne Lösungsmittel durchgeführt werden und als Lösungsmittel kann beispielsweise Benzol, Methylenchlorid oder irgendein anderes Lösungsmittel verwendet werden, das die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel bei Umgebungstemperatur, unter Erwärmen oder unter Erhitzen durchgeführt.

Verfahren (D): (VIII) → (III_a), (XI) → (III_b) und (XII) → (XIII)

Die Verbindungen (III_a), (III_b) und (XIII) können hergestellt werden, indem man aus den Verbindungen (VIII), (XI) und (XII) jeweils ihre Carboxyschutzgruppen entfernt. Bei dieser Eliminierungsreaktion können alle konventionellen Verfahren, wie z.B. die Hydrolyse, die Reduktion und dgl., angewendet werden. Wenn es sich bei der geschützten Carboxygruppe um einen Ester handelt, kann die Schutzgruppe vorzugsweise durch Hydrolyse eliminiert werden. Die Hydrolyse wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base oder einer Säure durchgeführt. Zu geeigneten Basen gehören anorganische Basen und organische Basen, wie sie z.B. aus einem Alkalimetall (wie Natrium, Kalium und dgl.) oder einem Erdalkalimetall (wie Magnesium, Calcium und dgl.) gebildet werden, ein Hydroxid oder ein Carbonat oder ein Bicarbonat davon, ein Trialkylamin (wie Trimethylamin, Triäthylamin und dgl.), Picolin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undecen-7 oder dgl. Zu geeigneten Säuren gehören eine organische Säure (wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Trifluoressigsäure und dgl.) und eine anorganische Säure (wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und dgl.).

Die Reaktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Wasser, einem Alkohol (wie Methanol, Äthanol und dgl.), einer Mischung davon oder in irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Als Lösungsmittel kann auch eine flüssige Base oder eine flüssige Säure verwendet werden. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlen bis Erwärmen durchgeführt.

Die Reduktion kann vorzugsweise angewendet werden zur Eliminierung von Schutzgruppen, wie z.B. 2-Jodäthyl, 2,2,2-Trichloräthyl oder dgl. Bei dem Reduktionsverfahren, das für die Eliminierungsreaktion anwendbar ist, kann es sich beispielsweise handeln um die Reduktion unter Verwendung einer Kombination aus einem Metall (wie Zink, Zinkamalgam und dgl.) oder eines Salzes einer Chromverbindung (wie Chrom(II)chlorid, Chrom(II)acetat und dgl.) und einer organischen oder anorganischen Säure (wie Essigsäure, Propionsäure, Chlorwasserstoffsäure und dgl.) oder um die konventionelle katalytische Reduktion in Gegenwart eines konventionellen Metallkatalysators.

Verfahren (E): (IX) → (X)

Die Verbindung (X) kann hergestellt werden durch Nitrosierung der Verbindung (IX).

Bei dem in der Reaktion zu verwendenden Nitrosierungsmittel handelt es sich um konventionelle Nitrosierungsmittel, die mit einer aktiven Methylenverbindung reagieren können unter Bildung einer C-Nitrosoverbindung und dazu gehören z.B. Salpetrige Säure oder ein Salz davon, wie z.B. ein Alkalimetallnitrit (wie Natriumnitrit und dgl.) oder ein Ester davon, wie z.B. ein Niedrigalkylnitrit (wie tert.-Butylnitrit, Isopentylnitrit und dgl.) und dgl.

Wenn als Nitrosierungsmittel ein Salz von Salpetriger Säure verwendet wird, wird die Umsetzung in der Regel in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Essigsäure oder dgl., durchgeführt. Wenn dagegen ein Ester von Salpetriger Säure als Nitrosierungsmittel verwendet wird, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer ziemlich starken Base, wie z.B. eines Alkalimetallalkylats (wie Natriummethylat, Natriumäthylat, Kalium-tert.-butylat und dgl.) und dgl., durchgeführt.

Diese Reaktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Essigsäure, in einem Alkohol (wie Äthanol, Methanol und dgl.), in Äther, Tetrahydrofuran oder irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlen oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

Verfahren (F): (IX) → (XII)

Die Verbindung (XII) kann hergestellt werden durch Oxidieren der Verbindung (IX) mit einem Oxidationsmittel.

Geeignete Oxidationsmittel sind die konventionellen Oxidationsmittel, die eine aktive Methylengruppe zu einer Carbonylgruppe oxidieren können und dazu gehören z.B. Selenoxid, Mangan(II)acetat und Kaliumpermanganat oder dgl. Die Umsetzung wird in der Regel in einem Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, z.B. in Wasser, Dioxan, Pyridin, Tetrahydrofuran und dgl., durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird vorzugsweise unter Erwärmen bis Erhitzen durchgeführt.

Verfahren (G): (X) → (XIII)

Die Verbindung (XIII) kann durch Hydrolyse der Verbindung (X) hergestellt werden.

Die Hydrolyse wird in konventioneller Weise durchgeführt, z.B. in Gegenwart eines Alkalimetallbisulfits (wie Natriumbisulfid und dgl.), Titantrichlorid, einer Halogenwasserstoffsäure (wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure und dgl.), Ameisensäure, Salpetriger Säure oder dgl., und vorzugsweise kann eine Chlorwasserstoffsäure in Gegenwart eines Aldehyds, wie Formaldehyd und dgl., angewendet werden.

Die Umsetzung wird in der Regel in einem wässrigen Lösungsmittel, wie Wasser, in einem wässrigen Alkohol (wie Methanol, Äthanol und dgl.), in wässriger Essigsäure oder in irgendeinem anderen wässrigen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird bei Umgebungstemperatur, unter Erwärmen oder Erhitzen durchgeführt.

Verfahren (H): (XIII) + (XIV) → (III_b)

Die Verbindung (III_b) kann hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung (XIII) mit der Verbindung (XIV) oder einem Salz davon.

Zu geeigneten Salzen der Verbindung (XIV) gehören anorganische Säuresalze (wie ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat und dgl.), organische Säuresalze (wie ein Acetat, Maleat, p-Toluolsulfonat und dgl.) und dgl. Die Umsetzung wird in der Regel in einem Lösungsmittel, z.B. in Wasser, in einem Alkohol (wie Methanol, Äthanol und dgl.), in einer Mischung davon oder in irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base, z.B. einer anorganischen Base, wie sie z.B. aus einem Alkalimetall (z.B. Natrium, Kalium und dgl.), einem Erdalkalimetall (z.B. Magnesium, Calcium und dgl.) gebildet werden, oder einem Hydroxid, Carbonat oder Bicarbonat dieser Metalle oder dgl., und in Gegenwart einer organischen Base, wie einem Alkalimetallalkylat (z.B. Natriummethylat, Natriumäthylat und dgl.), einem Trialkylamin (wie Trimethylamin, Triäthylamin und dgl.), N,N-Dialkylamin (wie N,N-Dimethylanilin und dgl.), N,N-Dialkylbenzylamin (wie N,N-Dimethylbenzylamin und dgl.), Pyridin oder dgl., durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlen bis Erwärmen durchgeführt.

In diesem Verfahren kann man gelegentlich eine Mischung von syn- und anti-Isomeren der Verbindung (III_b) erhalten je nach den angewendeten Reaktionsbedingungen und dgl. Die syn- und anti-Isomeren können jeweils abgetrennt und aus einer solchen Mischung isoliert werden unter Anwendung konventioneller Abtrennungs- und Isolierungsverfahren, z.B. durch Veresterung der Mischung, durch Auftrennung der Ester in die syn- und anti-Isomeren, beispielsweise durch chromatographische Fraktionierung und anschließende Gewinnung jeder der entsprechenden Carbonsäuren aus jedem der abgetrennten syn- und anti-Isomerenester durch Hydrolyse der jeweiligen Esterfunktionen.

Verfahren (I): (XIII) → (III_c)

Die Verbindung (III_c) kann hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung (XIII) mit Hydroxylamin oder einem Salz davon.

Bezüglich geeigneter Hydroxylaminsalze sei auf die oben für die Verbindung (XIV) angegebenen Beispiele verwiesen. Die Umsetzung wird vorzugsweise im wesentlichen in ähnlicher Weise durchgeführt wie es in dem Verfahren (H): (XIII) + (XIV) → (III_b) angegeben worden ist. Die Reaktion kann vorzugsweise in Gegenwart eines Erdalkalimetall-

hydroxids (wie Magnesiumhydroxid, Calciumhydroxid und dgl.) durchgeführt werden.

Verfahren (J): (III_c) → (III_d)

Die Verbindung (III_d) kann hergestellt werden durch Einführung einer Schutzgruppe für Hydroxy in die Verbindung (III_c). Zu geeigneten Einführungsmitteln gehören ein Acylierungsmittel, das umfasst eine aliphatische, aromatische oder heterocyclische Carbonsäure und die entsprechende Sulfonsäure, Ameisensäureester, Isocyansäureester und Carbaminsäure und die entsprechende Thiosäure davon und die reaktionsfähigen Derivate der oben angegebenen Säuren. Zu geeigneten reaktionsfähigen Derivaten der oben angegebenen Säuren gehören die gleichen, wie sie bei der Erläuterung des «reaktionsfähigen Derivats an der Carboxygruppe der Verbindung (III)» angegeben worden sind.

Beispiele für die Schutzgruppe (z.B. die Acylgruppe), die in die Hydroxyiminogruppe in der Verbindung (III_c) eingeführt werden kann, sind die gleichen (z.B. Acylgruppen), wie sie oben bei der Erläuterung des Schutzgruppenrestes (z.B. des Acylrestes) für den Ausdruck «Acylamino» angegeben worden sind.

Die Reaktion wird im wesentlichen in gleicher Weise durchgeführt wie bei der Reaktion der Verbindung (II) oder ihrem reaktionsfähigen Derivat an der Aminogruppe oder einem Salz davon mit der Verbindung (III) oder ihrem reaktionsfähigen Derivat an der Carboxygruppe erläutert.

Bei den oben genannten Reaktionen und/oder bei der Nachbehandlung der erfindungsgemässen Reaktionen kann das oben genannte syn- oder anti-Isomere gelegentlich in das andere geometrische Isomere umgewandelt werden und diese Fälle fallen ebenfalls in den Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Beispiel 1

a) Herstellung der Ausgangsverbindung

1. 160 g pulverisiertes Kaliumcarbonat wurden zu einer Lösung von 152 g Äthyl-2-hydroxyiminoacetoacetat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) in 500 ml Aceton zugegeben. Unter Rühren wurden über einen Zeitraum von 1 Stunde bei 45 bis 50°C 130 g Dimethylsulfat zugetropft und die Mischung wurde 2 Stunden lang gerührt. Ein unlösliches Material wurde abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Das abfiltrierte unlösliche Material wurde in 500 ml Wasser gelöst und diese Lösung wurde zu dem Rückstand zugegeben. Die Mischung wurde zweimal mit 300 ml Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde zweimal mit 200 ml Wasser und mit 200 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wurde unter vermindertem Druck destilliert, wobei man 145,3 g eines farblosen Öls von Äthyl-2-methoxyiminoacetoacetat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) erhielt, Kp. 55 bis 64°C/0,5 mm Hg.

IR-Spektrum (Film)

1745, 1695, 1600 cm⁻¹

N.M.R.-Spektrum (CDCl₃, δ)

ppm 4.33 (4H, q, J = 8 Hz)

4.08 (3H, s)

3.95 (3H, s)

2.40 (3H, s)

1.63 (3H, s)

1.33 (6H, t, J = 8 Hz)

2. Eine Lösung von 34,6 Äthyl-2-methoxyiminoaceto-

acetat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) und 26,4 g t-Butoxy-carbonylhydrazin in 200 ml Äthanol wurde 7,5 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt und über Nacht stehen gelassen, wobei Kristalle ausfielen. Die Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, mit Äthanol gewaschen und getrocknet, wobei man 41,7 g Äthyl-2-methoxyimino-3-t-butoxycarbonylhydrazonobutyrat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) erhielt, F. 144 bis 145°C.

I.R.-Spektrum (Nujol)
3200, 1750, 1705, 1600, 1520 cm⁻¹
N.M.R.-Spektrum (CDCl₃, δ)
ppm 8.52 (1H, breit s)
4.35 (2H, q, J = 7 Hz)
4.10 (3H, s)
2.00 (3H, s)
1.50 (9H, s)
1.33 (3H, t, J = 7 Hz)

3. Eine Mischung von 28,7 g Äthyl-2-methoxyimino-3-t-butoxycarbonylhydrazonobutyrat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) und 30 ml Thionylchlorid wurde unter Rühren auf einem Wasserbad 3 Minuten lang auf 50°C erwärmt und dann 5 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt, wobei eine schwarze Lösung erhalten wurde. Zu der Reaktionsmischung wurden 200 ml Äthylacetat zugegeben und die Mischung wurde in 300 ml Eiswasser gegossen. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, nacheinander mit Wasser, mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde die Äthylacetatlösung mit Aktivkohle behandelt und eingeeengt, wobei man ein schwarzes Öl erhielt. Das Öl wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung eines Benzol/Äthylacetat (19/1)-Gemisches als Eluierungsmittel gereinigt, wobei man 4 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)acetat (anti-Isomeres) erhielt.

I.R.-Spektrum (Film)
1730, 1590 cm⁻¹
N.M.R.-Spektrum (CDCl₃, δ)
ppm 9.38 (1H, s)
4.47 (2H, q, J = 7 Hz)
4.20 (3H, s)
1.40 (3H, t, J = 7 Hz)

4. 15,9 ml Schwefeldichlorid wurden unter Rühren bei Umgebungstemperatur zu einer Lösung von 14,36 g Äthyl-2-methoxyimino-3-t-butoxycarbonylhydrazonobutyrat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) in 150 ml Methylenchlorid zugegeben und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden 300 ml Eiswasser zugegeben und die Methylenchloridschicht wurde mit Wasser, mit einer gesättigten wässrigen Natriumcarbonatlösung und mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wobei man ein Öl erhielt. Das Öl wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung eines Benzol/n-Hexan (19/1)-Gemisches als Eluierungsmittel gereinigt, wobei man zuerst 1,8 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)acetat (syn-Isomeres) erhielt, F. 77 bis 79°C.

I.R.-Spektrum (Nujol)
1720, 1595 cm⁻¹
N.M.R.-Spektrum (CDCl₃, δ)
ppm 8.92 (1H, s)
4.46 (2H, q, J = 7 Hz)

4.06 (3H, s)
1.38 (3H, t, J = 7 Hz)

Aus den nachfolgenden Fraktionen wurden 0,7 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)acetat (anti-Isomeres) in Form eines Öls erhalten.

I.R.-Spektrum (Film)
1730, 1590 cm⁻¹
N.M.R.-Spektrum (CDCl₃, δ)
ppm 9.38 (1H, s)
4.47 (2H, q, J = 7 Hz)
4.20 (3H, s)
1.40 (3H, t, J = 7 Hz)

15 b) Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung
Eine Lösung von 0,47 g Natriumhydrid in 10 ml Wasser wurden zu einer Lösung von 2,1 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)acetat (anti-Isomeres) in 20 ml Methanol zugegeben und die dabei erhaltene Mischung wurde 6 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Aus der Reaktionsmischung wurde das Methanol entfernt und zu dem Rückstand wurde Wasser zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde mit Äther gewaschen, mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt und zweimal mit 50 ml Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wobei man 1,3 g eines Öls von 2-Methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl) essigsäure (anti-Isomeres) erhielt.

IR-Spektrum (Film): 2700–2200, 1715, 1600 cm⁻¹

Beispiel 2

a) Herstellung der Ausgangsverbindung
1. Eine Lösung von 226,6 g Äthyl-2-methoxyiminoacetat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) und 78,5 g Acetohydrazid in 50 ml Äthanol wurde 1,5 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Niederschläge wurden durch Abfiltrieren gesammelt, mit Äthanol und Äther gewaschen und getrocknet, wobei man 155,7 g Äthyl-2-methoxyimino-3-acetylhydrazonobutyrat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) erhielt, F. 190 bis 191,5°C.

45 I.R.-Spektrum (Nujol)
3150, 1725, 1660, 1600, 1585 cm⁻¹
N.M.R.-Spektrum (CDCl₃, δ)
ppm 9.82 (1H, s)
50 4.32 (2H, q, J = 7 Hz)
3.97 (3H, s)
2.20 (3H, s)
2.10 (3H, s)
1.35 (3H, t, J = 7 Hz)

2. Eine Mischung von 22,9 g Äthyl-2-methoxyimino-3-acetylhydrazonobutyrat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) und 51 g Thionylchlorid wurde unter Rühren auf einem Wasserbad 10 Minuten lang auf 65°C erwärmt. Zu der Reaktionsmischung wurden 200 ml Äthylacetat zugegeben und die dabei erhaltene Mischung wurde in 300 ml Eiswasser gegossen. Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, nacheinander mit Wasser, mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Behandlung mit Aktivkohle wurde das Lösungsmittel abdestilliert, wobei man ein schwarzes Öl erhielt. Das Öl wurde durch Säulenchromato-

graphie an Silicagel unter Verwendung von Benzol als Eluierungsmittel gereinigt, wobei man zuerst 2 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)acetat (syn-Isomeres) erhielt, F. 77 bis 79°C.

I.R.-Spektrum (Nujol)

1720, 1595 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (CDCl_3 , δ)

ppm 8.92 (1H, s)

4.46 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)

4.06 (3H, s)

1.38 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

Aus den nachfolgenden Fraktionen erhielt man 6,4 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)acetat (anti-Isomeres) in Form eines Öls.

I.R.-Spektrum (Film)

1730, 1590 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (CDCl_3 , δ)

ppm 9.38 (1H, s)

4.47 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)

4.20 (3H, s)

1.40 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

b) Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung

6,7 ml einer 1 n wässrigen Natriumhydroxidlösung wurden zu einer Lösung von 1,2 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)acetat (syn-Isomeres) in 10 ml Methanol zugegeben und die Mischung wurde 1,5 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Methanol wurde aus der Reaktionsmischung abdestilliert und zu dem Rückstand wurde Wasser zugegeben. Die Mischung wurde mit Äther gewaschen, mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wobei man 0,7 g Prismen von 2-Methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres) erhielt, F. 110 bis 113°C.

I.R.-Spektrum (Nujol)

2750–2150, 1730, 1595 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9.47 (1H, s)

4.01 (3H, s)

Beispiel 3

a) Herstellung der Ausgangsverbindung

1. Es wurde eine Natriumäthylatlösung hergestellt aus 230 mg Natrium und 5 ml absolutem Äthanol und diese wurde bei 0 bis 5°C zu einer Lösung von 1,86 g Äthyl-2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetat und 3 ml Isopentylnitrit in 25 ml absolutem Äthanol zugetropft. Die erhaltene Mischung wurde 3 Stunden lang bei der gleichen Temperatur und 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure angesäuert, wobei Kristalle ausfielen. Nachdem das Äthanol unter vermindertem Druck bei 30°C abdestilliert worden war, wurden 30 ml Wasser zu dem Rückstand zugegeben, danach wurde die Mischung dreimal mit 30 ml Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei man 1,50 g Kristalle von Äthyl-2-hydroxyimino-2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-acetat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) erhielt. Die Kristalle wurden aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei man reine Kristalle erhielt, F. 181 bis 184°C (Zers.).

I.R.-Spektrum (Nujol)

3120, 2800–2100, 1742 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

ppm 4.37 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)

5 2.80 (3H, s)

1.30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

2. 2,85 g Kaliumcarbonat und 2,2 g Dimethylsulfat

wurden zu einer Suspension von 3,7 g Äthyl-2-hydroxyimino-2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetat (einem Gemisch der syn- und anti-Isomeren) in 60 ml Äthylacetat zugegeben und die dabei erhaltene Mischung wurde 6 Stunden lang bei 40 bis 45°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wobei man 2,5 g eines Öls erhielt. Das Öl wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung eines Benzol/Äthylacetat (9/1)-Gemisches als Eluierungsmittel gereinigt, wobei man zuerst 0,3 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetat (syn-Isomeres) erhielt, F. 104 bis 106°C.

I.R.-Spektrum (Nujol)

1735, 1590 cm^{-1}

25 N.M.R.-Spektrum (CDCl_3 , δ)

ppm 4.42 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)

4.03 (3H, s)

2.77 (3H, s)

1.37 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

30 Aus den nachfolgenden Fraktionen erhielt man 1,3 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetat (anti-Isomeres), F. 79 bis 81°C.

35 I.R.-Spektrum (Nujol)

1735, 1700, 1600 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (CDCl_3 , δ)

ppm 4.42 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)

4.17 (3H, s)

40 2.82 (3H, s)

1.37 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

b) Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung

0,4 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetat (syn-Isomeres) und 2,1 ml einer 1 n wässrigen Natriumhydroxidlösung wurden auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 (b) behandelt, wobei man 0,25 g 2-Methoxyimino-2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)essigsäure (syn-Isomeres) erhielt, F. 168 bis 171°C (Zers.).

50 I.R.-Spektrum (Nujol)

2750–2150, 1725, 1600 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

ppm 4.00 (3H, s)

55 2.74 (3H, s)

Beispiel 4

1,2 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-acetat (anti-Isomeres) und 10,5 ml einer 1 n wässrigen Natriumhydroxidlösung wurden auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 (b) behandelt, wobei man 1,06 g 2-Methoxyimino-2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)essigsäure (anti-Isomeres) erhielt, F. 173 bis 174°C (Zers.).

I.R.-Spektrum (Nujol)

65 2700–2150, 1660, 1540 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

ppm 4.12 (3H, s)

2.79 (3H, s)

Beispiel 5**a) Herstellung der Ausgangsverbindung**

1. 9,5 g Äthyl-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)acetat und 10 ml Isopentylnitrit wurden auf ähnliche Weise wie in Beispiel 3(a) (1) miteinander umgesetzt, wobei man 10,5 g Äthyl-2-hydroxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)acetat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) erhielt, F. 60 bis 66°C.

I.R.-Spektrum (Nujol)

3150, 1710 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9.27 (1H, s)

4.33 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)

1.30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

2. 10,4 g Äthyl-2-hydroxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)acetat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) und 6,5 g Dimethylsulfat wurden auf ähnliche Weise wie in Beispiel 3(a) (2) miteinander umgesetzt und das dabei erhaltene Öl wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Benzol als Eluierungsmittel gereinigt, wobei man zuerst 0,5 g eines Öls von Äthyl-2-methoxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)acetat (syn-Isomeres) erhielt.

I.R.-Spektrum (Film)

1735, 1592 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (CDCl_3 , δ)

ppm 8.96 (1H, s)

4.50 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)

4.13 (3H, s)

1.42 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

Aus den nachfolgenden Fraktionen erhielt man 6,4 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)acetat (anti-Isomeres) in Form eines Öls.

I.R.-Spektrum (Film)

1730, 1584 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (CDCl_3 , δ)

ppm 9.05 (1H, s)

4.43 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)

4.20 (3H, s)

1.40 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

b) Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung

3,0 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)acetat (anti-Isomeres) wurden mit 16,8 ml einer 1 n wässrigen Natriumhydroxidlösung auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1(b) behandelt, wobei man 2,46 g 2-Methoxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)essigsäure (anti-Isomeres) erhielt, F. 110 bis 111°C.

I.R.-Spektrum (Nujol)

2700–2100, 1700, 1560 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9.27 (1H, s)

4.07 (3H, s)

Beispiel 6**Herstellung der Ausgangsverbindung**

Eine Lösung von 1,01 g Natrium in 10 ml absolutem Methanol wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten unter Rühren und unter Eiskühlung zu einer Lösung von 6,30 g Methyl-2-(isothiazol-4-yl)acetat und 10,6 g Isopentylnitrit in 63 ml absolutem Methanol zugetropft. Die Mischung wurde 30 Minuten lang bei der gleichen Temperatur und 3 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand wurde in ein

Gemisch aus 50 ml Äthylacetat und 50 ml Wasser gegossen. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und die Äthylacetatschicht wurde zweimal mit 20 ml und 10 ml einer wässrigen 1 n Natriumhydroxidlösung extrahiert. Die Extrakte und die oben abgetrennte wässrige Schicht wurden miteinander vereinigt, mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt und zweimal mit 70 ml und 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei man 4,55 g Methyl-2-hydroxyimino-2-(isothiazol-4-yl)acetat (anti-Isomeres), F. 110 bis 112°C, erhielt.

IR-Spektrum (Nujol): 3230, 1730 cm^{-1} .

Referenzbeispiel 1

1. Eine Mischung von 3,41 g Methyl-2-hydroxyimino-2-(isothiazol-4-yl)acetat (anti-Isomeres), 24 ml einer 36%igen wässrigen Formaldehydlösung, 12 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure und 24 ml Wasser wurde 7 Stunden lang bei 90 bis 100°C gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde über Nacht in einem Kühlschrank stehen gelassen, wobei Kristalle ausfielen. Die Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, mit einer geringen Menge Eiswasser gewaschen und dann getrocknet, wobei man 2,09 g 2-(Isothiazol-4-yl)glyoxylsäure erhielt. Die Mutterlauge wurde mit Äthylacetat extrahiert, wobei man 0,34 g der gleichen Verbindung erhielt, F. 145 bis 148°C.

IR-Spektrum (Nujol): 1720, 1675 cm^{-1} .

2. Eine Suspension von 240 mg 2-(Isothiazol-4-yl)glyoxylsäure, 290 mg Magnesiumhydroxid und 140 mg Hydroxylaminhydrochlorid in einer Mischung von 2 ml Äthanol und 10 ml Wasser wurde 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt und über Nacht bei Umgebungstemperatur stehen gelassen. Das Äthanol wurde abdestilliert und zu dem Rückstand wurde Äthylacetat zugegeben. Die Mischung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt und die Äthylacetatschicht wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei man 0,20 g 2-Hydroxyimino-2-(isothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres) erhielt, F. 159 bis 161°C (Zers.).

IR-Spektrum (Nujol): 3250, 3200, 1690 cm^{-1} .

Beispiel 7

3,58 g Dichloracetylchlorid wurden unter Rühren und unter Eiskühlung zu einer Suspension von 1,50 g 2-Hydroxyimino-2-(isothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres) in 40 ml trockenem Methylenchlorid zugegeben und die Mischung wurde 2 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf ein Volumen von 10 ml eingeeengt. Zu dem Rückstand wurden 50 ml Petroläther zugegeben und die Mischung wurde in einem Trockeneis-Aceton-Bad gekühlt. Die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt und mit Petroläther gewaschen, wobei man 1,20 g 2-Dichloracetoxymino-2-(isothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres) erhielt.

Referenzbeispiel 2

1. Eine Mischung von 25,0 g Methyl-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)acetat und 52,6 g Selendioxid in einem Gemisch aus 15,8 ml Wasser und 158 ml Dioxan wurde 45 Minuten lang bei 120°C gerührt und die Niederschläge wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man rohes Methyl-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)glyoxylat erhielt. Zu dieser Verbindung wurden 500 ml Methanol und 99 ml einer 2n wässrigen Natriumhydroxidlösung zugegeben.

Die Mischung wurde 2,5 Stunden lang gerührt. Das Methanol wurde abdestilliert und es wurden Äthylacetat und konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugegeben, um das Ganze anzusäuern. Die erhaltene Mischung wurde mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand (14,5 g) wurde zu einer Lösung von 920 Äthanol und 92 ml einer 1 n wässrigen Kaliumhydroxidlösung zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt und die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt und mit Äthanol gewaschen, wobei man Kalium-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)glyoxylat erhielt. Diese Verbindung wurde zu einer Mischung von 10 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure, 30 ml Wasser und 100 ml Äthylacetat zugegeben und mit dem Äthylacetat extrahiert. Die wässrige Schicht wurde nach dem Aussalzen weiter mit Äthylacetat extrahiert. Beide Extrakte wurden miteinander vereinigt und ein unlösliches Material wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei man 12 g 2-(1,2,5-Thiadiazol-3-yl)glyoxylsäure erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)

1700 cm^{-1}

NMR-Spektrum ($\text{D}_2\text{O} + \text{KOH}$, δ)

ppm 8,7 (1H, s)

2. 7,4 g 2-(1,2,5-Thiadiazol-3-yl)glyoxylsäure und 3,1 g Hydroxylaminhydrochlorid wurden in Gegenwart von 4,7 g Magnesiumhydroxid nach einem ähnlichen Verfahren wie in Referenzbeispiel 1 (2) miteinander umgesetzt, wobei man 7,5 g 2-Hydroxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)essigsäure (syn-Isomeres) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)

1700 cm^{-1}

NMR-Spektrum (d_6 -Aceton, δ)

ppm 9,08 (1H, s)

Beispiel 8

4,8 g 2-Hydroxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)essigsäure (syn-Isomeres) und 9,2 g Dichloräthylchlorid wurden auf ähnliche Weise wie in Beispiel 7 miteinander umgesetzt, wobei man 3,7 g Kristalle von 2-Dichloracetoxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)essigsäure (syn-Isomeres) erhielt. IR-Spektrum (Nujol): 1780, 1755 cm^{-1} .

Beispiel 9

a) Herstellung der Ausgangsverbindung

1. Eine Mischung von 6,0 g Äthyl-2-hydroxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)acetat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren), 40 ml einer 36%igen wässrigen Formaldehydlösung, 20 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure und 40 ml Wasser wurden auf ähnliche Weise wie in Referenzbeispiel 1 (2) behandelt, wobei man 1,6 g Kristalle von 2-(1,2,5-Thiadiazol-3-yl)glyoxylsäure erhielt, F. 130 bis 133°C.

2. 3 Tropfen Phenolphthalein-Indikator wurden zu einer Lösung von 0,95 g O-Methylhydroxylaminhydrochlorid in 10 ml trockenem Methanol zugegeben. Zu der Lösung wurden unter Rühren bei Umgebungstemperatur 11 ml einer 1 n Methanollösung von Natriummethylat zugetropft, bis die Farbe der Lösung purpurrot wurde. In kleinen Portionen wurde O-Methylhydroxylaminhydrochlorid zugegeben, bis die Lösung farblos wurde. Die Mischung wurde 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren des ausgefallenen Natriumchlorids wurden 1,5 g 2-(1,2,5-Thiadiazol-3-yl)glyoxylsäure zu dem Filtrat zuge-

geben und die Mischung wurde 50 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nachdem das Methanol bei tiefer Temperatur abdestilliert worden war, wurde zu dem Rückstand Wasser zugegeben. Die Mischung wurde mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf pH 7,5 eingestellt und mit Äther gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1,5 eingestellt, ausgesalzen und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Bei tiefer Temperatur wurde der Äther abdestilliert, wobei man 1,5 g 2-Methoxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)essigsäure (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) erhielt.

3. Dieses Material wurde in 15 ml Äther gelöst und eine Lösung von Diazomethan in Äther wurde vorsichtig unter Eiskühlung zugegeben, bis die Farbe der Mischung gelb wurde. Unmittelbar danach wurde Essigsäure zugegeben und die Mischung wurde mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert, wobei man einen öligen Rückstand erhielt. Der ölige Rückstand wurde an Silicagel chromatographiert unter Verwendung von Benzol als Eluierungsmittel. Zuerst wurde das das syn-Isomere enthaltende Eluat eluiert und das Eluat wurde gesammelt und eingeeengt, wobei man 0,9 g öliges Methyl-2-methoxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)acetat (syn-Isomeres) erhielt.

I.R.-Spektrum (Film)

1740, 1590 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (CDCl_3 , δ)

ppm 8.92 (1H, s)

4.09 (3H, s)

3.96 (3H, s)

Nachdem das das syn-Isomere enthaltende Eluat eluiert worden war, wurde das das anti-Isomere enthaltende Eluat eluiert. Das Eluat wurde gesammelt und eingeeengt, wobei man 0,5 g öliges Methyl-2-methoxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)acetat (anti-Isomeres) erhielt.

IR-Spektrum (Film): 1740, 1590 cm^{-1} .

b) Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung

5,4 ml einer wässrigen 1 n Natriumhydroxidlösung wurden unter Rühren bei Umgebungstemperatur zu einer Lösung von 0,9 g Methyl-2-methoxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)acetat (syn-Isomeres) in 10 ml Methanol zugegeben und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Methanol wurde abdestilliert und zu dem Rückstand wurde Wasser zugegeben, danach wurde die Mischung mit Äther gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1,5 eingestellt, ausgesalzen und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert. Zu dem Rückstand wurde Benzol zugegeben und nach der Entfernung erhielt man 0,67 g Kristalle von 2-Methoxyimino-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 99 bis 100°C.

I.R. Spektrum (Nujol)

2650, 2150, 1735, 1690, 1600 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9.15 (1H, s)

4.05 (3H, s)