



(19) Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: AT 392 792 B

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 478/87

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : C07D 501/46

(22) Anmeldetag: 22. 3.1985

(42) Beginn der Patentdauer: 15.11.1990

(45) Ausgabetag: 10. 6.1991

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 869/85

(30) Priorität:

23. 3.1984 JP 54522/84 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

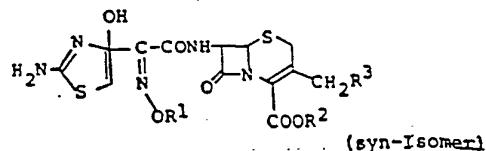
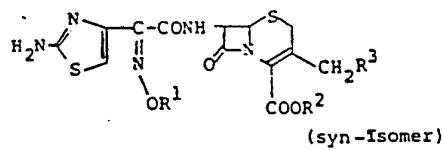
EP-A2-0037380

(73) Patentinhaber:

TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.  
TOKIO (JP).

## (54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CEPHALOSPORINDERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung eines nützlichen Cephalosporins der allgemeinen Formel (I) worin R<sup>1</sup> eine nied.-Alkylgruppe darstellt, die gegebenenfalls durch eine Carboxyl- oder geschützte Carboxylgruppe substituiert sein kann; R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe darstellt; und R<sup>3</sup> eine stickstoffhaltige, substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe darstellt, die an die Exomethylengruppe in 3-Stellung des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung gebunden ist, welches Cephalosporin aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) durch Dehydratisierungsreaktion hergestellt wird.



AT 392 792 B

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinderivaten.

Die Patentinhaber dieses Verfahrens hatten früher gefunden, daß ein Cephalosporin der nachstehenden allgemeinen Formel I oder ein Salz davon eine sehr nützliche Verbindung ist, und um Patente darauf angesucht [Japanische Patentanmeldungen Kokai (ausgelegt) 99592/82, 93085/84 und 193893/84, und Japanische Patentanmeldungen 113565/83 und 114313/83].

Anschließend wurde als Ergebnis intensiver Forschung mit dem Ziel eines neuen Verfahrens zur Herstellung einer Verbindung der nachstehenden allgemeinen Formel I oder eines Salzes davon gefunden, daß eine nützliche Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines Salzes davon nach dem unten beschriebenen Verfahren leicht erhalten werden kann, was zu dieser Erfindung führte.

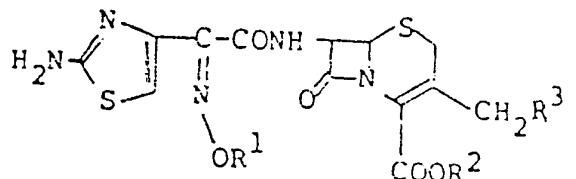
Gegenstand dieser Erfindung ist die Schaffung eines neuen Verfahrens zur industriell geeigneten und leichten Herstellung einer nützlichen Verbindung der nachstehenden allgemeinen Formel I oder eines Salzes davon in hoher Ausbeute.

Die Erfindung wird nachstehend im einzelnen erläutert.

Gemäß der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinderivaten der allgemeinen Formel

15

20



, [I]

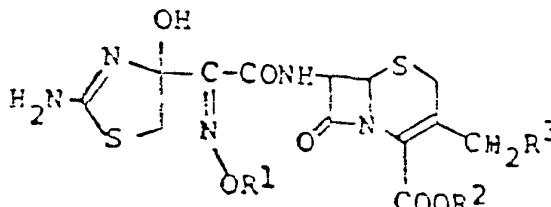
25

(syn-Isomer)

30

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

35



, [II]

40

(syn-Isomer)

45

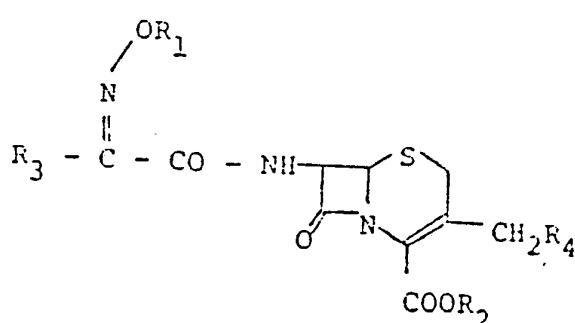
worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> nachstehend definiert sind, oder ein Salz davon, einer Dehydratisierungsreaktion unterwirft und, gewünschtenfalls, die Carboxylschutzgruppe entfernt oder das Produkt in ein Salz davon überführt.

In der EP-A2-0037380 ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I beschrieben:

50

55

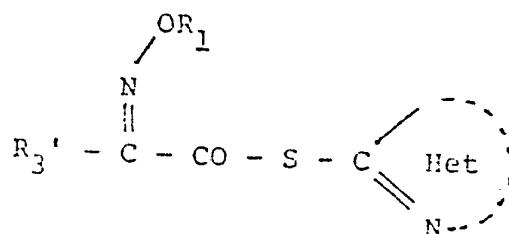
60



AT 392 792 B

worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> die dort angegebenen Bedeutungen durch Umsetzung eines Thioesters der Formel II:

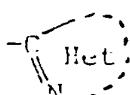
5



10

15

worin R<sub>1</sub>, R<sub>3'</sub> und



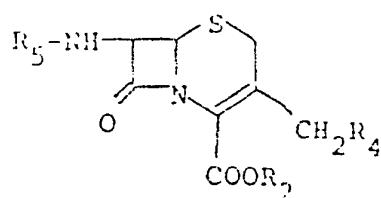
wie in der Beschreibung angegeben definiert sind, mit einer Verbindung

20

der Formel

25

30



35

worin R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> die dort angegebenen Bedeutungen besitzen.

Demnach offenbart die EP-A2-0037380 die Acylierung mit einem aktiven, speziellen Thioester.

Demgegenüber betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung entsprechend der Formel I durch Dehydratisierung einer Verbindung der Formel II.

40

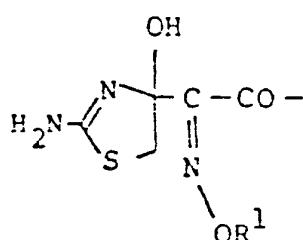
Demnach unterscheidet sich das Verfahren gemäß der EP-A, bei dem ein aktiver spezieller Thioester einer Thiazol-Verbindung mit einem 7-(R<sup>5</sup>-substituierten) Cephalosporin umgesetzt wird, wesentlich vom erfindungsgemäßen Verfahren, bei dem eine 4-Hydroxythiazolin-Verbindung dehydratisiert wird.

Die Verbindung der allgemeinen Formel II und deren Salze sind neu und nützlich bei dem Verfahren zur Herstellung des Cephalosporins der allgemeinen Formel I und den Salzen davon.

45

Überdies besteht das strukturelle Merkmal der Verbindung der allgemeinen Formel II und der Salze davon, welche in dieser Erfindung verwendet werden, in der Anwesenheit der Gruppe der allgemeinen Formel:

50



55

60

(syn-Isomer)

worin R<sup>1</sup> nachstehend definiert ist.

Weiters haben die Cephalosporine (syn-Isomere) der obigen allgemeinen Formel I und deren Salze ein breites antibakterielles Spektrum und zeigen nicht nur eine ausgezeichnete antibakterielle Wirksamkeit gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien, sondern auch Stabilität gegen die durch die Bakterien erzeugte β-Lactamase, und sie zeigen daher ausgezeichnete therapeutische Wirkungen gegen Erkrankungen bei Mensch und Tier bei oraler und parenteraler Verabreichung.

Nähere Einzelheiten der Erfindung werden nachfolgend erläutert.

In dieser Beschreibung bedeutet, wenn nichts anderes angegeben ist, Alkyl ein gerad- oder verzweigtketiges C<sub>1-14</sub>-Alkyl wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Dodecyl oder dergl.; Alkenyl bedeutet ein C<sub>2-10</sub>-Alkenyl wie Vinyl, Allyl, Isopropenyl, 2-Pentenyl, Butenyl od. dergl.; Aryl bedeutet z. B. Phenyl, Tollyl, Naphthyl, Indanyl od. dergl.; Aralkyl bedeutet z. B. Benzyl, Phenäthyl, 4-Methylbenzyl, Naphthylmethyl od. dergl.; Acyl bedeutet ein C<sub>1-12</sub>-Acyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pivaloyl, Pentancarbonyl, Cyclohexancarbonyl, Benzoyl, Naphthoyl, Furoyl, Theonyl od. dergl.; und ein Halogenatom bedeutet z. B. Fluor, Chlor, Brom, Jod. Der Ausdruck "nieder" bedeutet 1-5 Kohlenstoffatome.

Ferner haben die Ausdrücke wie Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Acyl usw. in verschiedenen in dieser Beschreibung gebrauchten Ausdrücken die oben angegebenen Bedeutungen, soweit nichts anderes angegeben ist.

In jeder Formel stellt R<sup>1</sup> eine nied.-Alkylgruppe dar, die gegebenenfalls durch eine Carboxylgruppe oder eine geschützte Carboxylgruppe substituiert ist, und R stellt ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe dar.

Die Carboxylschutzgruppe umfaßt die gebräuchlicherweise auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine verwendeten, z. B. eine esterbildende Gruppe, welche durch eine katalytische Hydrierung, eine chemische Reaktion oder eine Behandlung unter anderem milden Bedingungen entfernt werden kann; eine esterbildende Gruppe, die leicht in einem lebenden Körper entfernt werden kann; oder eine organische silylhältige Gruppe, eine organische phosphorhältige Gruppe oder eine organische zinnhältige Gruppe, welche leicht durch Behandeln mit Wasser oder einem Alkohol entfernt werden kann; und verschiedene andere, gut bekannte esterbildende Gruppen.

Von diesen Schutzgruppen sind folgende bevorzugt:

(a) Alkylgruppen, z. B. C<sub>1-4</sub>alkyl,

(b) substituierte nied.-Alkylgruppen, in denen mindestens einer der Substituenten ausgewählt ist aus einem Halogenatom oder einer der Gruppen: Nitro, Acyl, Alkoxy, Oxo, Cyano, Hydroxyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkylothio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, 5-Alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl, 1-Indanyl, 2-Indanyl, Furyl, Pyridyl, 4-Imidazolyl, Phthalimido, Succinimido, Azetidino, Aziridino, 1-Pyrrolidinyl, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino, N-nied.-Alkyl-piperazinyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Thiatriazolyl, Oxatriazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Chinolyl, Phenazinyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Cumaryl, 2,5-Dimethylpyrrolidinyl, 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidinyl, 4-Methylpiperidino, 2,6-Dimethylpiperidino, 4-(5-Methyl-2-pyrrolinyl), 4-(2-Pyrrolinyl), N-Methylpiperidinyl, 1,3-Benzodioxolanyl, Alkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Acylthio, Acylamino, Dialkylaminocarbonyl, Alkoxy carbonylamino, Alkenyloxy, Aryloxy, Aralkyloxy, Cycloalkyloxy, Cycloalkenyloxy, heterocyclisches Oxy, Alkoxy carbonyloxy, Alkenyloxy carbonyloxy, Aryloxy carbonyloxy, Aralkyloxy carbonyloxy, heterocyclisches Oxy carbonyloxy, Alkenyloxy carbonyl, Aryloxy carbonyl, Aralkyloxy carbonyl, Cycloalkyloxycarbonyl, Cycloalkenyloxycarbonyl, heterocyclisches Oxy carbonyl oder Alkylanilino gegebenenfalls substituiert durch ein Halogenatom, eine nied.-Alkyl- oder nied.-Alkoxygruppe.

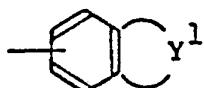
(c) Cycloalkylgruppen, nied.-alkyl-substituierte Cycloalkylgruppen, oder (2,2-Di-nied.-alkyl-1,3-dioxy-4-yl)methylgruppen,

(d) Alkenylgruppen,

(e) Alkinylgruppen,

(f) die Phenylgruppe; substituierte Phenylgruppen, in denen mindestens einer der Substituenten aus den unter (b) oben speziell genannten Substituenten ausgewählt ist; oder Arylgruppen wie Gruppen der Formel

50

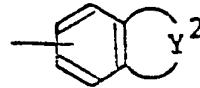


55

worin -Y<sup>1</sup>- für -CH=CH-O-, -CH=CH-S-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH=N-CH=N-, -CH=CH-CH=CH-, -CO-CH=CH-CO-, oder -CO-CO-CH=CH- steht, oder ein substituiertes Derivat davon, in welchem die Substituenten aus den unter (b) oben speziell genannten ausgewählt sind; oder Gruppen der Formel:

60

5



worin -Y<sup>2</sup>- eine nied.-Alkylengruppe wie -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ist, oder ein substituiertes Derivat davon, in welchem die Substituenten aus den unter (b) oben speziell genannten ausgewählt sind.

(g) Aralkylgruppen wie Benzyl- oder substituierte Benzylgruppen, in denen mindestens einer der Substituenten aus den unter (b) oben speziell genannten ausgewählt ist.

(h) Heterocyclische Gruppen oder substituierte heterocyclische Gruppen, in denen mindestens einer der Substituenten aus den unter (b) oben speziell genannten ausgewählt ist.

15 (i) Indanyl- oder Phthalidylgruppen oder substituierte Derivate davon, worin die Substituenten Methyl oder Halogene sind; Tetrahydronaphthylgruppen oder substituierte Derivate davon, worin die Substituenten Methyl oder Halogene sind; Trityl, Cholesteryl, Bicyclo[4.4.0] decyl.

(j) Phthaliden-nied.-alkylgruppen oder substituierte Derivate davon, worin die Substituenten Halogene oder nied.-Alkylgruppen sind.

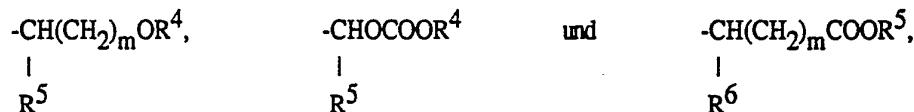
20 Die oben genannten Carboxylschutzgruppen sind typische Beispiele, und die Carboxylschutzgruppe kann auch aus anderen Schutzgruppen ausgewählt werden, die in der folgenden Literatur beschrieben sind:

US-PS 3,499.909, 3,573.296 und 3,641.018;

DT-OS 2,301.014, 2,253.287 und 2,337.105.

25 Von diesen Carboxylschutzgruppen sind mehr bevorzugt: die Diphenylmethylgruppe, 5-nied.-Alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-nied.-alkylgruppen, Acyloxyalkylgruppen, Acylthioalkylgruppen, die Phthalidylgruppe, die Indanylgruppe, die Phenylgruppe, substituierte Phthalidyliden-nied.-alkylgruppen oder jene Gruppen, die in einem lebenden Körper leicht entfernt werden können wie Gruppen der Formeln

30



35

worin bedeuten: R<sup>4</sup> eine bekannte substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Aryl-, Aralkyl-, alicyclische oder heterocyclische Gruppe;

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine bekannte substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Aryl-, Aralkyl-, alicyclische oder heterocyclische Gruppe; R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine bekannte substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder heterocyclische Gruppe, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>5</sup> (R<sup>5</sup> ist wie oben definiert und n bedeutet 0, 1 oder 2); und m bedeutet 0, 1 oder 2.

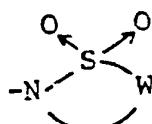
Spezieller können verwendet werden:

5-nied.-Alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-methylgruppen wie 5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-methyl, 5-Äthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-methyl, 5-Propyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-methyl u. dergl.; Acyloxyalkylgruppen wie Acetoxymethyl, Pivaloyloxymethyl, Propionyloxymethyl, Butyryloxymethyl, Isobutyryloxymethyl, Valeryloxymethyl, 1-Acetoxyäthyl, 1-Acetoxy-n-propyl, 1-Pivaloyloxyäthyl, 1-Pivaloyloxy-n-propyl u. dergl.; Acylthioalkylgruppen wie Acetylthiomethyl, Pivaloylthiomethyl, Benzoylthiomethyl, p-Chlorbenzoylthiomethyl, 1-Acetylthioäthyl, 1-Pivaloylthioäthyl, 1-Benzoylthioäthyl, 1-(p-Chlorbenzoylthio)äthyl u. dergl.; Alkoxymethylgruppen wie Methoxymethyl, Äthoxymethyl, Propoxymethyl, Isopropoxymethyl, n-Butoxymethyl u. dergl.; Alkoxy carbonyloxyalkylgruppen wie Methoxycarbonyloxyalkylgruppen, Äthoxycarbonyloxyalkylgruppen, Propoxycarbonyloxyalkylgruppen, Isopropoxycarbonyloxyalkylgruppen, n-Butoxycarbonyloxyalkylgruppen, tert.-Butoxycarbonyloxyalkylgruppen, 1-Methoxycarbonyloxyäthyl, 1-Äthoxycarbonyloxyäthyl, 1-Propoxycarbonyloxyäthyl, 1-Isopropoxycarbonyloxyäthyl, 1-tert.-Butoxycarbonyloxyäthyl, 1-n-Butoxycarbonyloxyäthyl u. dergl.; Alkoxy carbonylmethylgruppen wie Methoxycarbonylmethyl, Äthoxycarbonylmethyl u. dergl.; die Phthalidylgruppe; die Indanylgruppe; die Phenylgruppe; Phthalidyliden-alkylgruppen wie 2-(Phthalidyliden)äthyl, 2-(5-Fluorphthalidyliden)äthyl, 2-(6-Chlorphthalidyliden)äthyl, 2-(6-Methoxyphthalidyliden)äthyl.

In jeder Formel bedeutet R<sup>3</sup> eine substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe, welche an die Exomethylengruppe in 3-Stellung des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung gebunden ist. Als

heterocyclische Gruppe werden z. B. genannt: Tetrazolyl, Triazolyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Pyrimidinyl und Gruppen der Formel

5



10

(worin W eine zweiwertige Gruppe darstellt, welche zusammen mit dem Stickstoffatom und der Sulfonylgruppe einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bildet), z. B. 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppen, die ein oder mehrere Stickstoffatome enthalten, wie die 1,2,6-Thiadiazin-1,1-dioxidgruppe, die Isothiazolidin-1,1-dioxidgruppe.

Spezieller werden die folgenden Gruppen genannt: 1-(1,2,3,4-Tetrazolyl), 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl), 1-(1,2,3-triazolyl), 2-(1,2,3-Triazolyl), 1-(1,2,4-Triazolyl), 4-(1,2,4-Triazolyl), 2,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl, 3,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl, 6-Oxo-1,6-dihydropyridazinyl, 2-Oxo-1,2-dihydropyrazinyl, 6-Oxo-1,6-dihydropyrimidinyl, 2-Oxo-1,2-dihydropyrimidinyl, 1,2,6-Thiadiazin-1,1-dioxid-2-yl, Isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl.

Als die Substituenten an der heterocyclischen Gruppe werden z. B. genannt: Halogenatome, die Nitrogruppe, Alkylgruppen, Aralkylgruppen, Arylgruppen, Alkenylgruppen, die Hydroxylgruppe, Alkoxygruppen, die Cyanogruppe, die Aminogruppe, Alkylaminogruppen, Dialkylaminogruppen, Acylaminogruppen, Acylgruppen, Acyloxygruppen, Acylalkylgruppen, die Carboxylgruppen, Alkoxy carbonylgruppen, Alkoxy carbonylalkylgruppen, die Carbamoylgruppe, Aminoalkylgruppen, N-Alkylaminoalkylgruppen, N,N-Dialkylaminoalkylgruppen, Hydroxyalkylgruppen, Hydroxyiminoalkylgruppen, Alkoxyalkylgruppen, Carboxyalkylgruppen, Sulfoalkylgruppen, die Sulfogruppe, Sulfamoylalkylgruppen, die Sulfamoylgruppe, Carbamoylalkylgruppen, Carbamoylalkenylgruppen, N-Hydroxycarbamoylalkylgruppen u. dergl. Die genannte heterocyclische Gruppe kann durch einen oder mehrere dieser Substituenten substituiert sein.

Von den obengenannten Substituenten kann die Hydroxylgruppe, die Aminogruppe und die Carboxylgruppe durch eine auf dem Fachgebiet gewöhnlich verfügbare geeignete Schutzgruppe geschützt sein. Die Hydroxylschutzgruppen umfassen alle üblicherweise verwendbaren Hydroxylschutzgruppen, wie leicht entfernbare Acylgruppen, z. B. Benzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Brombenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-(Phenylazo)benzyloxycarbonyl, 4-(4-Methoxyphenylazo)benzyloxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, 1,1-Dimethylpropoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, 2,2,2-Tribromäthoxycarbonyl, 2-Furfuryloxycarbonyl, 1-Adamantyloxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, 8-Chinolyloxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Chloracetyl, Benzoyl, Trifluoracetyl u. dergl.; Alkansulfonylgruppen, z. B. Methansulfonyl, Äthansulfonyl u. dergl; Arensulfonylgruppen, z. B. Phenylsulfonyl, Toluolsulfonyl u. dergl.; Benzyl; Diphenylmethyl; Trityl; Methoxymethyl; Tetrahydropyranyl; Tetrahydrofuranyl; 2-Nitrophenylthio; 2,4-Dinitrophenylthio.

Zusätzlich umfassen die Aminoschutzgruppen alle üblicherweise verwendbaren Aminoschutzgruppen wie leicht entfernbare Acylgruppen, z. B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, 2,2,2-Tribromäthoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Toluolsulfonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Brombenzyloxycarbonyl, Acetyl, (Mono-, Di-, Tri-)chloracetyl, Trifluoracetyl, Formyl, tert.-Amyloxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-(Phenylazo)benzyloxycarbonyl, 4-(4-Methoxyphenylazo)benzyloxycarbonyl, Pyridin-1-oxid-2-yl-methoxycarbonyl, 2-Furyloxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, 1,1-Dimethylpropoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, Phthaloyl, Succinyl, 1-Adamantyloxycarbonyl, 8-Chinolyloxycarbonyl u. dergl.; weitere leicht entfernbare Gruppen, z. B. Trityl, 2-Nitrophenylthio, 2,4-Dinitrophenylthio, 2-Hydroxybenzyliden, 2-Hydroxy-5-chlorbenzyliden, 2-Hydroxy-1-naphthylmethylen, 3-Hydroxy-4-pyridyl-methylen, 1-Methoxycarbonyl-2-propyliden, 1-Äthoxycarbonyl-2-propyliden, 3-Äthoxycarbonyl-2-butyliden, 1-Acetyl-2-propyliden, 1-Benzoyl-2-propyliden, 1-[N-(2-Methoxyphenyl)carbamoyl]-2-propyliden, 1-[N-(4-Methoxyphenyl)carbamoyl]-2-propyliden, 2-Äthoxycarbonylcyclohexyliden, 2-Äthoxycarbonylcyclopentyliden, 2-Acetylcy clohexyliden, 3,3-Dimethyl-5-oxocyclohexyliden, 4-Nitrofurfurylidien u. dergl.; Di- oder Tri-alkylsilyl. Die Carboxylschutzgruppen umfassen dann die für R<sup>1</sup> genannten Carboxylschutzgruppen.

55 Von diesen Substituenten kann die Hydroxylgruppe und die Aminogruppe durch die bezüglich R<sup>3</sup> genannten Hydroxyl- und Aminoschutzgruppen geschützt sein, und die Carboxylgruppe kann durch die bezüglich R<sup>1</sup> genannten Carboxylschutzgruppen geschützt sein.

Als Salze der Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder II werden die Salze an den basischen Gruppen oder saueren Gruppen genannt, die bisher auf dem Gebiet der Penicillin- und Cephalosporinverbindungen gut bekannt waren: Als Salze an den basischen Gruppen z. B. Salze mit Mineralsäuren wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure u. dergl.; Salze mit organischen

Carbonsäuren wie Oxalsäure, Bernsteinsäure, Ameisensäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure; und Salze mit Sulfonsäuren wie Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluol-2-sulfosäure, Toluol-4-sulfosäure, Mesitylensulfonsäure (2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäure). Als Salze an den saueren Gruppen z. B. Salze mit Alkalimetallen wie Natrium, Kalium u. dergl. Salze mit Erdalkalimetallen wie Calcium, Magnesium u. dergl.; Ammoniumsalze; und Salze mit stickstoffhaltigen organischen Basen wie Triäthylamin, Trimethylamin, Anilin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin, Dicyclohexylamin.

Die Erfindung umfaßt auch alle optischen Isomeren (z. B. ein optisches Isomer, das daher stammt, daß das Kohlenstoffatom in 4-Stellung des Thiazolinringes ein asymmetrisches Kohlenstoffatom ist, Kristallformen und Hydrate der Verbindungen (syn-Isomere) der allgemeinen Formeln I und II und deren Salzen.

10 Die Ausführungsformen der Erfindung werden nachstehend erläutert.

Die Verbindung der allgemeinen Formel I oder ein Salz davon wird erhalten, indem man die Verbindung der allgemeinen Formel II oder ein Salz davon der Dehydratisierungsreaktion unterwirft.

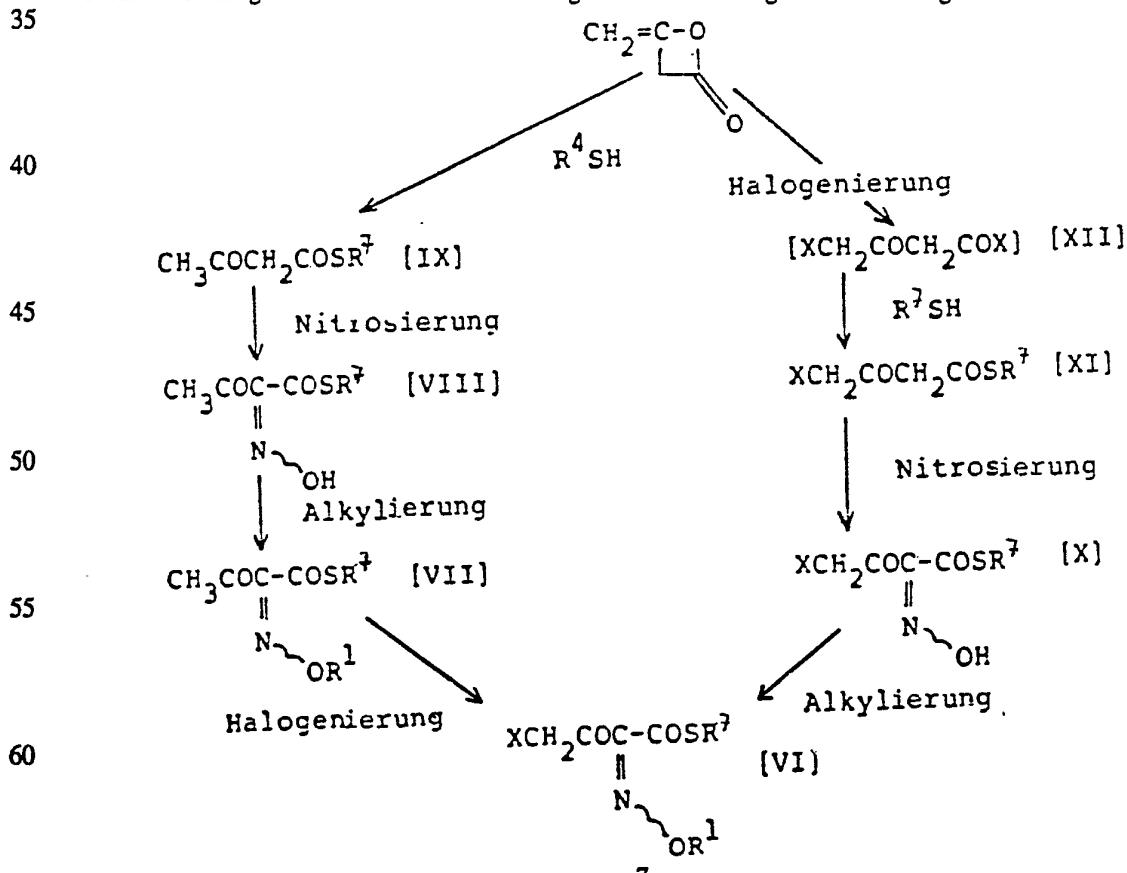
Diese Reaktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel durchgeführt. Beliebige Lösungsmittel, sofern sie die Reaktion nicht nachteilig beeinflussen, können verwendet werden, z. B. Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton,

15 Acetonitril, Nitromethan, Methylacetat, Äthylacetat, Chloroform, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und Gemische davon. Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer Säure durchgeführt. Als Säure eignen sich protonische Säuren wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, p-Toluolsulfonsäure, Mesitylensulfonsäure; Lewis-Säuren wie Bortrifluorid, Aluminiumchlorid, Zinkchlorid; Komplexverbindungen von Lewis-Säuren wie Bortrifluoriddiäthyläther. Die Menge der verwendeten Säure ist nicht kritisch, beträgt jedoch vorzugsweise 0,001 bis 1,5 Mol je Mol der Verbindung der allgemeinen Formel II oder eines Salzes davon. Außerdem kann bei Verwendung eines nichtwässerigen Lösungsmittels ein geeignetes Dehydratisierungsmittel z. B. wasserfreies Magnesiumsulfat, Molekularsiebe dem Reaktionsystem zugesetzt werden. Die Reaktion wird gewöhnlich bei 0 bis 40 °C durchgeführt und die Reaktionszeit beträgt gewöhnlich 10 min bis 48 h.

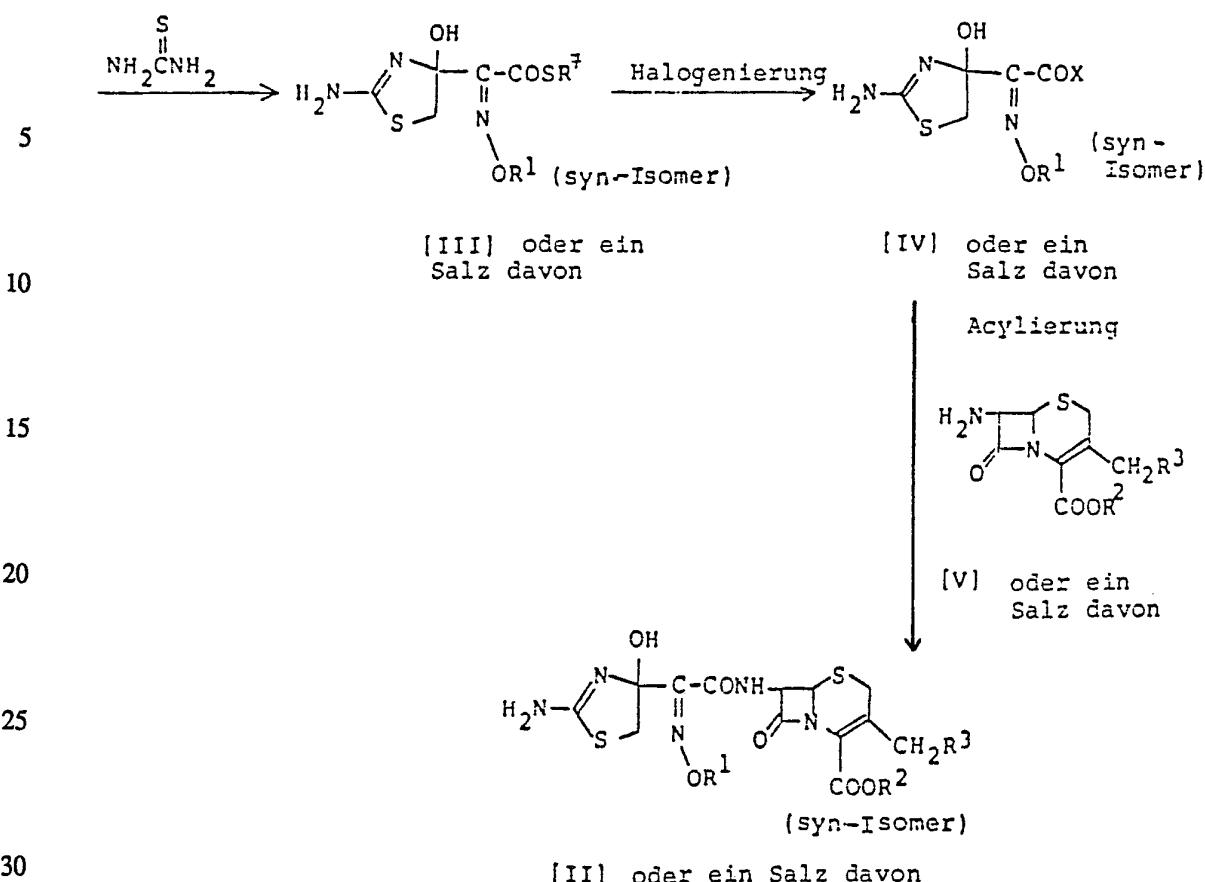
20 25 Die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren Salze können nach üblichen Methoden isoliert und abgetrennt werden.

Die Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>2</sup> eine Carboxylschutzgruppe ist, oder ein Salz davon kann leicht in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom ist, oder ein Salz davon nach einer üblichen Methode übergeführt werden. Ferner kann die Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom ist, oder ein Salz davon leicht in die Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>2</sup> eine Carboxylschutzgruppe ist, oder ein Salz davon nach einer üblichen Methode übergeführt werden.

30 35 Als nächstes wird ein Verfahren zur Herstellung eines Ausgangsmaterials der allgemeinen Formel II erläutert. Diese Verbindung kann leicht nach dem unten dargestellten Herstellungsverfahren erzeugt werden.



AT 392 792 B



worin  $R^7$  für eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe steht; X ein Halogenatom ist, die Bindung  $\sim\sim$  bedeutet, daß die Verbindung ein syn-Isomer ist; und  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

35 R<sup>7</sup> stellt eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe dar, und die Substituenten an der Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe umfassen jene, die als die Substituenten an der heterocyclischen Gruppe R<sup>3</sup> veranschaulicht wurden. Von diesen Substituenten kann die Hydroxylgruppe und die Aminogruppe durch die bezüglich R<sup>3</sup> genannten Hydroxyl- und Aminoschutzgruppen geschützt sein, und die Carboxylgruppe kann durch die bezüglich R<sup>1</sup> genannten Carboxylschutzgruppen geschützt sein.

40 Salze der Verbindungen der allgemeinen Formeln III, IV oder V umfassen die, die als Salze der Verbindungen der Formeln I und II genannt wurden.

(a) Herstellung der Thiolester der allgemeinen Formel IX und XI:

Der Thiolester der allgemeinen Formel IX kann aus Diketen z. B. gemäß der in Bulletin of Chemical Society of Japan, 42, 1322-1324 (1969) beschriebenen Methode erhalten werden.

Weiters kann die Verbindung der allgemeinen Formel XI durch Umsetzen eines 4-Halogen-3-oxo-butyrylhalogenids, erhalten durch Reaktion von Diketen mit einem Halogen wie Chlor, Brom oder dergl. [Journal of the Chemical Society, 97, 1987 (1910)], mit einem Thiol hergestellt werden.

Die Reaktion wird in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z. B. einer anorganischen Base, wie ein Alkalicarbonat, ein Alkalihydrogencarbonat od. dergl., einer organischen Base wie Trialkylamin, Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin od. dergl., und ferner in Gegenwart eines säureentfernenden Mittels wie Propylenoxid, durchgeführt.

Die Reaktion wird gewöhnlich unter Kühlung, bei Umgebungstemperatur oder unter Erhitzen durchgeführt und ist in 1 bis 10 h vollendet.

**55** (b) Nitrosierung:

Die Reaktion wird gewöhnlich in einem Lösungsmittel durchgeführt. Als Lösungsmittel können gegenüber der Reaktion inerte Lösungsmittel wie Wasser, Essigäure, Benzol, Methanol, Äthylalkohol, Toluol usw.

verwendet werden. Bevorzugte Beispiele von Nitrosierungsmitteln sind Salpetersäure und deren Derivate, z. B. Nitrosylhalogenide wie Nitrosylchlorid, Nitrosylbromid; Alkalimetallnitrite wie Natriumnitrit, Kaliumnitrit; Alkylnitritester wie Butylnitritester, Pentylnitritester. Wenn ein Alkalimetallsalz der salpetrigen Säure als Nitrosierungsmittel verwendet wird, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Säure wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Ameisensäure, Essigsäure od. dergl. durchgeführt. Wenn ein Alkylnitritester als Nitrosierungsmittel verwendet wird, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer starken Base wie einem Alkalimetallalkoxid durchgeführt.

Die Reaktion wird gewöhnlich unter Kühlung, bei Umgebungstemperatur oder unter Erhitzen durchgeführt und ist in 10 min bis 10 h vollendet.

10

(c) Alkylierung:

Als nächstes wird die Verbindung der allgemeinen Formel VIII oder X zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel VII bzw. VI der Alkylierungsreaktion unterworfen. Die Alkylierungsreaktion kann wie üblich durchgeführt werden. Sie wird gewöhnlich bei -20 bis 60 °C durchgeführt und in 5 min bis 10 h beendet.

15

Beliebige Lösungsmittel, sofern sie die Reaktion nicht nachteilig beeinflussen, können verwendet werden, z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol, Äthan, Chloroform, Methylchlorid, Äthylacetat, Butylacetat, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Wasser und Gemische davon.

20

Als Alkylierungsmittel werden z. B. verwendet: nied.-Alkyhalogenide wie Methyljodid, Methylbromid, Äthyljodid, Äthylbromid; Dimethylsulfat, Diäthylsulfat, Diazomethan, Diazoäthan, tert.-Butylchloracetat, Methyl-p-toluolsulfonat. Wenn ein anderes Alkylierungsmittel als Diazomethan oder Diazoäthan verwendet wird, wird die Reaktion gewöhnlich in Gegenwart einer Base durchgeführt, z. B. einem Alkalimetallcarbonat wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat u. dergl.; einem Alkalihydroxid wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid; Triäthylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin.

25

(d) Halogenierung:

Die Verbindung der allgemeinen Formel VI wird durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel VII mit einem Halogenierungsmittel erhalten. Als Halogenierungsmittel werden genannt: ein Halogen wie Brom, Chlor; ein Sulfurylhalogenid wie Sulfurylchlorid; eine hypohalogenige Säure oder ein Salz derselben wie hypochlorige Säure, hypobromige Säure; Hypohalogenite oder Salze davon wie Natriumhypochlorit; eine N-halogenierte Imidverbindung wie N-Bromsuccinimid, N-Chlorsuccinimid, N-Bromphthalimid; eine Perbromidverbindung wie Pyridiniumhydrobromid-perbromid, 2-Carboxyäthyltriphenylphosphonium-perbromid.

Die Reaktion wird gewöhnlich in einem Lösungsmittel durchgeführt. Als Lösungsmittel, die die Reaktion nicht nachteilig beeinflussen, können z. B. verwendet werden: ein halogenierter Kohlenwasserstoff wie Methylchlorid, Chloroform; eine organische Säure wie Essigsäure, Propionsäure; ein Äther wie Tetrahydrofuran, Dioxan.

Die Reaktion wird gewöhnlich unter Kühlung, bei Umgebungstemperatur oder unter Erhitzen durchgeführt und in 30 min bis 24 h beendet.

40

(e) Ein Verfahren zur Herstellung eines Thiazolinderivats der allgemeinen Formel III oder eines Salzes davon (Ringschlußreaktion).

Das Thiazolinderivat der allgemeinen Formel III oder ein Salz davon wird durch Umsetzen der Verbindung der allgemeinen Formel VI mit Thioharnstoff erhalten. Im speziellen kann das Thiazolinderivat (syn-Isomer) der allgemeinen Formel III oder ein Salz davon in Kristallform durch Umsetzen der Verbindung der allgemeinen Formel VI mit Thioharnstoff in den folgenden Lösungsmitteln unter den folgenden Reaktionsbedingungen erhalten werden:

Als Lösungsmittel zur Verwendung bei dieser Reaktion werden Äthylacetat, Aceton, Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Essigsäure, Methylchlorid, Chloroform, Benzol und 1,2-Dimethoxyäthan genannt, und gewünschtenfalls können diese Lösungsmittel als ein Gemisch verwendet werden.

Diese Reaktion wird gewöhnlich bei -40 bis 30 °C, vorzugsweise bei -30 bis 20 °C, durchgeführt und die Reaktionszeit beträgt gewöhnlich 30 min bis 5 h, vorzugsweise 30 min bis 3 h.

Wenn die Verbindung der allgemeinen Formel VI ein syn-Isomer ist, soll die Menge des eingesetzten Thioharnstoffes 1 Mol oder mehr je Mol des syn-Isomers betragen. Wenn die Verbindung der allgemeinen Formel VI ein Gemisch von syn- und anti-Isomeren ist, wird die Menge Thioharnstoff in geeigneter Weise gemäß den Mengenverhältnissen des syn-Isomers und des anti-Isomers der Verbindung der allgemeinen Formel VI eingestellt. In diesem Fall wird die erzeugte Verbindung (syn-Isomer) der allgemeinen Formel III selektiv als Kristalle aus dem Reaktionssystem abgeschieden, und daher kann das nicht umgesetzte anti-Isomer der Verbindung der allgemeinen Formel VI in dem System belassen werden. Dann wird eine Säure wie trockener Chlorwasserstoff oder trockener Bromwasserstoff dem zurückgebliebenen anti-Isomer zugesetzt, um es zum syn-Isomer zu isomerisieren. Wenn anschließend die Ringschlußreaktion wiederholt wird, kann nur das syn-Isomer isoliert werden. In dieser Weise kann nur das syn-Isomer leicht erzeugt werden. Die Vollendung dieser Reaktion kann leicht nach einer gebräuchlichen Methode wie TLC, bestätigt werden.

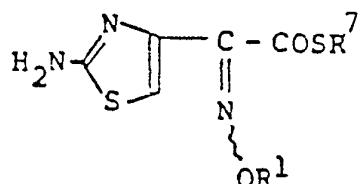
Mittels UV, NMR,  $^{13}\text{C-NMR}$  u. dgl. wurde bestätigt, daß die erhaltene Verbindung eine

Thiazolinverbindung ist.

Anderseits wurde von der Patentinhaberin ein Verfahren zur Herstellung der Thiazoilverbindung der allgemeinen Formel

5

10



15

worin  $R^1$ ,  $R^7$  und die Bindung  $\sim$  dieselben Bedeutungen wie oben definiert haben, durch Umsetzen desselben Materials wie in dieser Erfindung, d. h. der Verbindung der allgemeinen Formel VI, mit Thioharnstoff beschrieben. Gemäß den Bedingungen vorliegender Erfindung kann jedoch das gewünschte Thiazolinderivat (syn-Isomer) selektiv erhalten werden, ohne daß das obengenannte Thiazolderivat gebildet wird.

20

(f) Verfahren zur Herstellung des Säurehalogenids der allgemeinen Formel IV oder eines Salzes davon:

Die Verbindung der allgemeinen Formel IV oder ein Salz davon kann leicht durch Umsetzen der Verbindung der allgemeinen Formel III oder eines Salzes davon mit einem Halogenierungsmittel erhalten werden, das üblicherweise einen Thiolester in ein Säurehalogenid umzuwandeln vermag, vorzugsweise Chlor und Brom.

25

Die Reaktion wird gewöhnlich in einem Lösungsmittel durchgeführt. Beliebige Lösungsmittel können verwendet werden, sofern sie die Reaktion nicht nachteilig beeinflussen, z. B. Methylenchlorid, Chloroform, Äthylenchlorid, Äthylacetat und Gemische davon. Die Menge des eingesetzten Halogenierungsmittels beträgt 1 bis mehrere Äquivalente je Äquivalent der Verbindung der allgemeinen Formel III oder eines Salzes davon. Die Reaktion wird gewöhnlich bei -30 bis 30 °C durchgeführt. Die Reaktionszeit beträgt 5 min bis 5 h, vorzugsweise 15 min bis 2 h.

30

(g) Verfahren zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel II oder eines Salzes davon (Acylierung):

Die Verbindung der allgemeinen Formel II oder ein Salz davon kann erhalten werden durch Umsetzen der Verbindung der allgemeinen Formel IV oder eines Salzes davon mit der Verbindung der allgemeinen Formel V oder einem Salz davon, gewöhnlich in einem geeigneten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base. Beliebige Lösungsmittel können, sofern sie die Reaktion nicht nachteilig beeinflussen, verwendet werden, z. B. Wasser, Aceton, Dioxan, Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Äthylenchlorid, Tetrahydrofuran, Methylacetat, Äthylacetat, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyäthan, Dimethylsulfoxid, Sulfolan und Gemische davon. Als Base zur Verwendung in dieser Reaktion eignen sich anorganische Basen wie ein Alkalihydroxid, ein Alkalihydrogencarbonat, ein Alkalicarbonat, ein Alkaliacetat; tertiäre Amine wie Trimethylamin, Triäthylamin, Tributylamin, Pyridin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, Lutidin, Collidin; und sekundäre Amine wie Dicyclohexylamin, Diäthylamin.

35

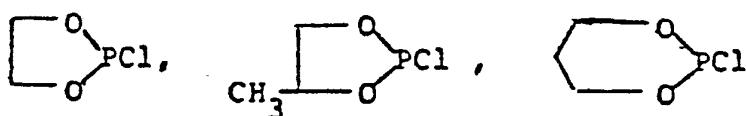
Die Verbindung der allgemeinen Formel V oder ein Salz davon kann z. B. leicht dadurch erhalten werden, daß man 7-Aminocephalosporansäure einer gebräuchlichen Umwandlungsreaktion in 3-Stellung unterwirft [Japanische Patentanmeldungen Kokai (offengelegt) 99592/82, 93085/84, 98089/84 und 193893/84, Japanische Patentanmeldungen 113565/83, 114313/83 und andere] und dann nötigenfalls eine Schutzgruppe in die Carboxylgruppe in 4-Stellung einführt.

40

Außerdem kann die Verbindung der allgemeinen Formel V oder deren Salz in Form eines reaktiven Derivats an der Aminogruppe eingesetzt werden. Die reaktiven Derivate umfassen die häufig bei Acylierungen verwendeten, z. B. Silylderivate, Phosphorderivate und Zinnderivate, welche hergestellt werden durch Reaktion der Verbindung der allgemeinen Formel V oder ihres Salzes mit einer Silylverbindung wie Bis(trimethylsilyl)acetamid, Trimethylsilylacetamid, Trimethylsilylchlorid; bzw. einer Phosphorverbindung wie Phosphortrichlorid,

55

60



$(CH_3CH_2O)_2PCl$ ,  $(CH_3CH_2)_2PCl$  od. dergl., oder einer Zinnverbindung wie  $(C_4H_9)_3SnCl$ .

Die eingesetzte Menge der Verbindung der allgemeinen Formel IV oder eines Salzes davon ist nicht speziell begrenzt, beträgt aber gewöhnlich ungefähr 0,8 bis 2,0 Mol, vorzugsweise ungefähr 1,0 bis 1,5 Mol je Mol der Verbindung der allgemeinen Formel V oder des Salzes davon. Die Reaktion wird gewöhnlich bei -50 bis 50 °C, vorzugsweise -35 bis 25 °C, durchgeführt, und die Reaktionszeit beträgt gewöhnlich 10 min bis 10 h.

Die bei den oben erläuterten Reaktionen erhaltenen Verbindungen können nach einer üblichen Methode isoliert und abgetrennt werden, aber auch für die jeweilige nachfolgende Reaktion ohne Isolierung und Abtrennung verwendet werden.

Die Erfindung wird an Hand der Bezugsbeispiele und Beispiele näher erläutert, soll jedoch nicht als darauf beschränkt interpretiert werden.

#### Bezugsbeispiel 1

(1) In 100 ml N,N-Dimethylformamid wurden 20,0 g 2-Hydroxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester gelöst und 17,1 g Kaliumcarbonat und 22,4 g tert.-Butylchloracetat wurden bei 0 bis 5 °C zugesetzt. Dann wurde das Gemisch bei Raumtemperatur 3 h umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde in ein gemischtes Lösungsmittel von 400 ml Äthylacetat und 200 ml Wasser eingebracht. Anschließend wurde die organische Schicht abgetrennt, nacheinander mit 200 ml Wasser, 200 ml 1 N Chlorwasserstoffsäure und 200 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit 100 ml Diisopropyläther versetzt und Kristalle wurden abfiltriert; man erhielt 14,4 g (Ausbeute 42,2 %) 2-tert.-Butoxycarbonylmethoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester, F. 75° - 77 °C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1732, 1700, 1664

25 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  Wert:

1.50 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  
2.39 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ),  
2.46 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ),  
4.63 (2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ )

30 (2) Zu 50 ml auf 0 bis 5 °C abgekühlter Trifluoressigsäure wurden 10,0 g 2-tert.-Butoxycarbonylmethoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester im Verlauf von 10 min zugesetzt. Nachdem das Gemisch bei 0 bis 5 °C 1 h reagiert hatte, wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 50 ml Diisopropyläther versetzt, und Kristalle wurden abfiltriert. Man erhielt 7,2 g (Ausbeute 90,5 %) 2-Carboxymethoxyimino-3-oxothio-buttersäure-S-methylester, F. 154-157 °C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1734, 1700, 1660

NMR ( $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  Wert:

2.36 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ),  
2.45 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ),  
4.85 (2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ )

#### Bezugsbeispiel 2:

45 (1) 330 ml Wasser wurden mit 38,0 g Natriumnitrit und 66,1 g 3-Oxothiobuttersäure-S-methylester versetzt, und 210 ml 4 N Schwefelsäure wurden tropfenweise unter Rühren bei 5 bis 8 °C im Verlauf von 30 min zugegeben. Nach dem Zutropfen wurde das Gemisch bei derselben Temperatur 30 min umgesetzt, wonach die Reaktionslösung in 500 ml Äthylacetat eingebracht wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit 500 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 650 ml einer wässrigen, 106 g Natriumcarbonat enthaltenden Lösung gelöst, wonach 150 ml Methanol zugesetzt wurden. Die Lösung wurde bei 15 bis 20 °C tropfenweise mit 75,7 g Dimethylsulfat versetzt, wonach das Gemisch bei derselben Temperatur 2 h umgesetzt wurde. Dann wurde das Reaktionsgemisch in 1 Liter Äthylacetat eingebracht, und die organische Schicht wurde abgetrennt, mit 300 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt, und der erhaltene Rückstand wurde unter verminderter Druck destilliert. Man erhielt 60,4 g (Ausbeute 68,9 %) 2-Methoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester (das Gemisch von syn- und anti-Isomeren) mit einem Siedepunkt von 80-86 °C/2 mm Hg. (2,66 mbar).

Das Gemisch wurde durch Säulenchromatographie (WAKO SILICA GEL C-200, Eluens: n-Hexan-Benzol)

getrennt und gereinigt, wobei als ölige Produkte 2-(syn)-Methoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester und 2-(anti)-Methoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester erhalten wurden.

2-(syn)-Methoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester

5

IR (pur)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1720, 1690, 1670

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  Wert:

10      2.42 (3H, s),  
        2.48 (3H, s),  
        4.18 (3H, s)

2-(Anti)-Methoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester

15

IR (pur)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1750, 1680

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  Wert:

20      2.41 (3H, s),  
        2.42 (3H, s),  
        4.16 (3H, s)

25

(2) In 150 ml 1,4-Dioxan wurden 10,0 g 2-Methoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester (das Gemisch von syn- und anti-Isomeren) gelöst, die Lösung wurde mit 20,1 g Pyridiniumhydrobromid-perbromid versetzt und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 4 h umgesetzt. Dann wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt, und 100 ml Äthylacetat und 100 ml Wasser wurden dem erhaltenen Rückstand zugegeben. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 100 ml 5 %-iger wässriger Natriumhydrogensulfatlösung, 100 ml Wasser und 100 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck erhielt man 11,6 g (Ausbeute 80,0 %) 4-Brom-2-methoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester (das Gemisch von syn- und anti-Isomeren).

Das Gemisch wurde durch Säulenchromatographie (WAKO SILICA GEL C-200, Eluens: n-Hexan-Benzo) getrennt und gereinigt, wobei als ölige Produkte 4-Brom-2-(syn)-methoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester und 4-Brom-2-(anti)-methoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester erhalten wurden.

35

4-Brom-2-(syn)-methoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester

IR (pur)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1705, 1665

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  Wert:

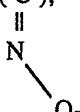
40

2.52 (3H, s, -SCH<sub>3</sub>),  
4.21 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>),  
4.42 (2H, s, BrCH<sub>2</sub>-)

<sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  Wert:

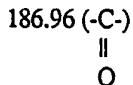
45

11.30 (-SCH<sub>3</sub>),  
29.76 (BrCH<sub>2</sub>-),  
64.97 (-OCH<sub>3</sub>),  
150.56 (-C-),



50

185.60 (-C-),  
||  
O



5      4-Brom-2-(anti)-methoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester

IR (pur)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1720, 1655

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  Wert:

10     2.41 (3H, s, - $\text{SCH}_3$ ),  
        4.21 (3H, s, - $\text{OCH}_3$ ),  
        4.23 (2H, s,  $\text{BrCH}_2$ -)

In ähnlicher Weise wurde die folgende Verbindung erhalten:

15     4-Brom-2-carboxymethoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester  
(Das Gemisch von syn- und anti-Isomeren) F.: 110-114 °C

20     IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1724, 1652

NMR ( $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  Wert:

25     2.50 (3H, s, - $\text{SCH}_3$ ),  
        4.61 (2H, s,  $\text{BrCH}_2\text{CO}$ -),  
        4.93 (2H, s, - $\text{OCH}_2\text{CO}$ -),  
        9.27 (1H, bs, -COOH)

Weiters erhielt man die folgende Verbindung durch Umsetzen des obengenannten 4-Brom-2-carboxymethoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylesters mit Diphenyldiazomethan nach einer üblichen Methode und Trennen der Produkte an einer Säule:

4-Brom-3-oxo-2-(syn)-diphenylmethoxycarbonyl-methoxyiminothiobuttersäure-S-methylester

F.: 87-89 °C

35     IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1750, 1714, 1680, 1660

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  Wert:

40     2.46 (3H, s, - $\text{SCH}_3$ ),  
        4.08 (2H, s,  $\text{BrCH}_2\text{CO}$ -),  
        4.87 (2H, s, - $\text{OCH}_2\text{CO}$ -),  
        6.95 (1H, s, - $\text{CH}_2$ -),

45     7.29 (10H, s,  x 2)

### Bezugsbeispiel 3:

(1) (i) In 200 ml Äthylacetat wurden 25,4 g 4-Brom-2-(syn)-methoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester gelöst, und 7,6 g Thioharnstoff wurden bei 15 bis 20 °C im Verlauf von 10 min zugesetzt. Nachdem das Gemisch bei derselben Temperatur 1 h umgesetzt worden war, wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert. Man erhielt 30,2 g (Ausbeute 91,5 %) Bromwasserstoffsäuresalz des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminothioessigsäure-S-methylesters.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1670, 1640

55     (ii) Wenn die obige Reaktion mit Aceton, Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Essigsäure, Methylchlorid, Chloroform, Benzol oder 1,2-Dimethoxyäthan anstelle des Äthylacetats in (i) wiederholt wurde, erhielt man

ähnliche Ergebnisse.

(iii) Die folgende Verbindung wurde in derselben Weise wie in (i) erhalten:

Das Bromwasserstoffsäuresalz des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-diphenylmethoxycarbonylmethoxyiminothioessigsäure-S-methylesters

5

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1760, 1740, 1650

(2) In einem gemischten Lösungsmittel von 200 ml Äthylacetat und 100 ml Wasser wurden unter Eiskühlung 8,0 g Bromwasserstoffsäuresalz des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminothioessigsäure-S-methylesters suspendiert, und der Suspension wurden 4,0 g Natriumhydrogencarbonat zugesetzt. Das Gemisch wurde 5 min gerührt. Dann wurde die organische Schicht abgetrennt, mit 100 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand wurde mit 30 ml Benzol versetzt. Kristalle wurden abfiltriert und ergaben 5,2 g (Ausbeute 86,7 %)

15

2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxy-iminothioessigsäure-S-methylester,

F. 127-130 °C

20

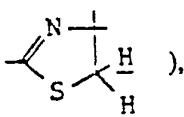
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1640

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  Wert:

2.36 (3H, s, -SCH<sub>3</sub>),

25

3.21, 3.84 (2H, ABq, J=12Hz,



30

3.78 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>),

6.16 (1H, bs, -OH),

6.82 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>)

35

<sup>13</sup>C-NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  Wert:

11.10 (-SCH<sub>3</sub>),

43.51 (C-5),

62.19 (-OCH<sub>3</sub>),

102.43 (C-4),

157.34 (-C-),

||

N-O-

40

161.85 (C-2),

190.26 (-C-S-)

||

O

45

MS (m/e):

250 ( $M^{++}+1$ )

50

UV (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH):

$\lambda_{\text{max}}$  232 (S) ( $\epsilon=8167$ )

In ähnlicher Weise wurde die folgende Verbindung erhalten:

55

2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-diphenylmethoxycarbonylmethoxyiminothioessigsäure-S-methylester

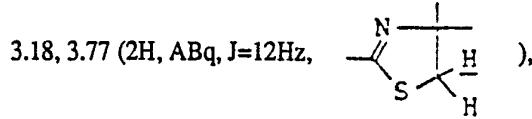
F.: 140-142 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1728, 1652

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  Wert:

2.36 (3H, s, -SCH<sub>3</sub>),

5



10

4.79 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>CO-),

6.17 (1H, bs, -OH),

6.84 (3H, bs, -NH<sub>2</sub>, -CH<),

15

7.32 (10H, s,  x 2)

Bezugsbeispiel 4:

(1) In 400 ml Äthylacetat wurden 50,8 g 4-Brom-2-methoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester (das Gemisch von syn- und anti-Isomeren) gelöst, und 7,6 g Thioharnstoff wurden der Lösung bei 15 °C bis 20 °C im Verlauf von 30 min zugesetzt. Nachdem das Gemisch bei derselben Temperatur 1 h umgesetzt worden war, wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und mit 50 ml Äthylacetat gewaschen. Man erhielt 31,4 g (Ausbeute 47,5 %) Bromwasserstoffsäuresalz des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminothioessigsäure-S-methylesters. Das IR-Spektrum dieser Verbindung war identisch mit demjenigen der in Bezugsbeispiel 3 (1) (i) erhaltenen Verbindung.

(2) Das in (1) erhaltene Filtrat wurde zweimal mit je 300 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurden 5,0 g trockener Chlorwasserstoff unter Eiskühlung eingeführt und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 5 h stehen gelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch zweimal mit je 300 ml Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und 3,9 g Thioharnstoff wurden bei 15 bis 20 °C im Verlauf von 30 min zugesetzt. Nach 1-stündiger Reaktion bei derselben Temperatur wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und mit 20 ml Äthylacetat gewaschen. Man erhielt 10,1 g (Ausbeute 15,3 %) Bromwasserstoffsäuresalz des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminothioessigsäure-S-methylesters. Das IR-Spektrum dieser Verbindung war identisch mit demjenigen der im Bezugsbeispiel 3 (1) (i) erhaltenen.

35

Bezugsbeispiel 5

(1) In 250 ml Aceton wurden 50,0 g 4-Brom-2-methoxyimino-3-oxothiobuttersäure-S-methylester (das Gemisch von syn- und anti-Isomeren) gelöst, und 7,5 g Thioharnstoff wurden der Lösung bei -25 bis -20 °C im Verlauf von 1 h zugesetzt. Bei derselben Temperatur wurde das Gemisch 2 h umgesetzt und die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und mit 50 ml Aceton gewaschen. Man erhielt 30,9 g (Ausbeute 47,5 %) Bromwasserstoffsäuresalz des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminothioessigsäure-S-methylesters.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1650

45

(2) Das in (1) erhaltene Filtrat wurde unter verminderter Druck konzentriert und der Rückstand wurde in 200 ml Äthylacetat gelöst. Dann wurde die Lösung nach Waschen mit 200 ml Wasser über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. In die Lösung wurden 2,0 g trockener Chlorwasserstoff bei 0 bis 5 °C eingeführt, das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 5 h umgesetzt, zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt, der Rückstand wurde in 120 ml Aceton gelöst und 3,0 g Thioharnstoff wurden bei -25 bis -20 °C im Verlauf von 1 h zugesetzt. Das Gemisch wurde bei derselben Temperatur 2 h umgesetzt und die abgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und mit 20 ml Aceton gewaschen. Man erhielt 10,1 g (Ausbeute 15,5 %) Bromwasserstoffsäuresalz des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminothioessigsäure-S-methylesters.

55

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1650

(3) Das Bromwasserstoffsäuresalz des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminothioessigsäure-S-methylesters, erhalten in (1) und (2), wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 (2) behandelt, wobei 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminothioessigsäure-S-methylester, F.: 127-130 °C, erhalten wurden.

Die physikalischen Kennwerte (IR, NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, MS und UV) dieser Verbindung waren identisch mit den im Bezug Beispiel 3 (2) erhaltenen.

Bezugsbeispiel 6:

- 5 In 100 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurden 20,0 g Bromwasserstoffsäuresalz des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminothioessigsäure-S-methylester gelöst, und der Suspension wurden tropfenweise 100 ml 8,6 g Chlor enthaltende wasserfreie Methylenchloridlösung bei 0 bis 5 °C im Verlauf von 10 min zugesetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch bei derselben Temperatur 30 min umgesetzt worden war, wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und zweimal mit je 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid gewaschen. Man erhielt 14,6 g (Ausbeute 75,7 %) Bromwasserstoffsäuresalz des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäurechlorids, F.: 120-122 °C (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780

- 15 Die folgende Verbindung wurde auch unter Verwendung von Äthylacetat anstelle von wasserfreiem Methylenchlorid und das Bromwasserstoffsäuresalz des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-diphenylmethoxycarbonylmethoxyiminoessigsäurechlorids anstelle des Bromwasserstoffsäuresalzes des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminothioessigsäure-S-methylesters in der gleichen Weise wie oben erhalten:

- 20 Das Bromwasserstoffsäuresalz des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-diphenylmethoxycarbonylmethoxyiminoessigsäurechlorids F.: 118-120 °C (Zers.)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1764, 1740, 1642

Bezugsbeispiel 7:

- In 200 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurden 20,0 g Bromwasserstoffsäuresalz des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminothioessigsäure-S-methylesters suspendiert, und 10,6 g Brom wurden der Suspension tropfenweise bei 0 bis 5 °C im Verlauf von 20 min zugesetzt. Nachdem das Gemisch bei derselben Temperatur 30 min umgesetzt worden war, wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und zweimal mit je 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid gewaschen. Man erhielt 17,0 g (Ausbeute 77,4 %) Bromwasserstoffsäuresalze des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäurebromids, F.: 88 °C (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1818.

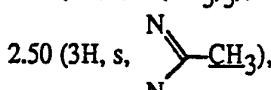
Bezugsbeispiel 8:

- (1) In einem gemischten Lösungsmittel von 32 ml Äthylacetat und 8 ml N,N-Dimethylacetamid wurden 4,1 g Pivaloyloxymethyl-7-amino-3-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat gelöst und das Gemisch wurde auf -30 °C abgekühlt. Anschließend wurden 3,50 g Bromwasserstoffsäuresalz des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäurechlorids zugesetzt und das Gemisch wurde bei -30 bis -20 °C 2 h umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein gemischtes Lösungsmittel von 50 ml Äthylacetat und 10 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung eingebracht. Dann wurde die organische Schicht abgetrennt, mit 50 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 50 ml Diäthyläther versetzt und die resultierenden Kristalle wurden abfiltriert. Man erhielt 4,8 g (Ausbeute 78,4 %) Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat, F.: 85-87 °C (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1790, 1750, 1670

- 50 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  Wert:

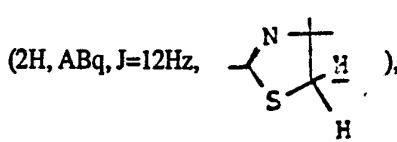
1.19 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),



3.29 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

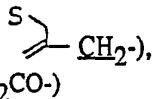
3.39, 4.07 or 4.13

3.41, 4.07 or 4.13



AT 392 792 B

3.93 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>),  
5.00 (<sup>1</sup>H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H),  
5.05 (<sup>2</sup>H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H),  
5.53, 5.67 (2H, ABq, J=15Hz,  
5.73 - 6.03 (3H, m, C<sub>7</sub>-H, -OCH<sub>2</sub>CO-)



10 UV (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH):  
 $\lambda_{\text{max}}$  260 ( $\epsilon = 9375$ )

15 In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 1 angegebenen Verbindungen erhalten.  
(Es folgt Tabelle 1)

20

25

30

35

40

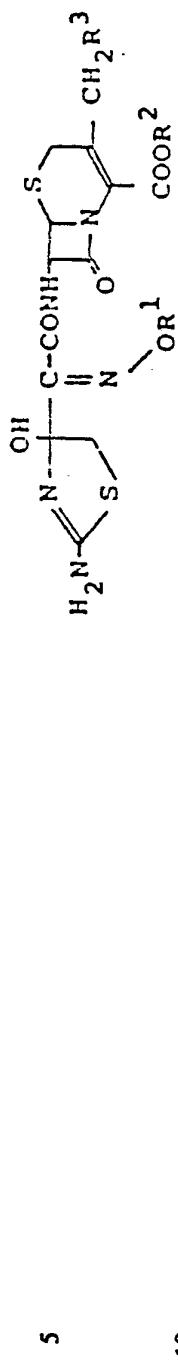
45

50

55

60

Tabelle 1



(syn-Isomer)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	F. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> ; ν <sub>C=O</sub>	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ Wert:
15				1.20 (9H, s, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.58 (3H, d, J=7Hz, -CH-), 2.55 (3H, s, CH <sub>3</sub> )	
20				N N -CH <sub>3</sub> ), 3.35 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 3.09-3.59, 3.77-4.28 (2H, m,	
25	-CH <sub>3</sub>	-CHOCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	104	1785, 1750, 1670	N S N H H -CH <sub>3</sub> , 3.97 (3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 4.91-5.16 (1H, m, C <sub>6</sub> -H), 5.63 (2H, bs, S N -CH <sub>2</sub> -), 5.75-6.01 (1H, m, C <sub>7</sub> -H), 6.71-7.24 (1H, m, -CH-) CH <sub>3</sub>
30					
35					

Tabelle 1 (Fortsetzung)

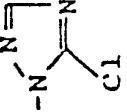
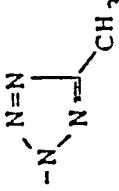
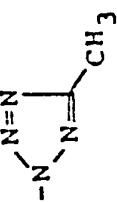
5								
10	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OOCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		*1				
15								
20								
25								
30	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> -+O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -) <sub>2</sub>		*1				
35								

Tabelle 1 (Fortsetzung)

5		<chem>C7-H), 6.96 (1H, s, -CH&lt;),</chem> <chem>7.09-7.52 (10H, m, -O-C6H4-O-) x 2)</chem>
10		<chem>1.22 (3H, t, J=7Hz, -CH2CH3),</chem> <chem>3.41 (2H, bs, C2-H), 3.10-3.59,</chem> <chem>3.70-4.30 (2H, m, &lt;N+-C(H)(H)S-</chem>
15		<chem>3.60-4.20 (2H, m, -CH2CH3)</chem> <chem>3.85 (3H, s, -OCH3), 4.45,</chem> <chem>4.95 (2H, ABq, J=15Hz, S-C(CH2)-),</chem> <chem>4.90-5.25 (1H, m, C6-H), 5.65-</chem> <chem>6.15 (1H, m, C7-H), 6.24, 6.44</chem> <chem>(2H, ABq, J=5Hz, H-C(H)(H)-),</chem>
20	<chem>-CH2-N+(-C6H4-O-)2</chem>	<chem>160 (Zers.)</chem> <chem>1780,</chem> <chem>1720,</chem> <chem>1682,</chem> <chem>1640</chem>
25	<chem>-CH3</chem>	
30		<chem>6.86 (1H, s, -CH&lt;), 6.97-7.54</chem> <chem>(10H, m, -O-C6H4-O-) x 2)</chem>
35	<chem>*2</chem>	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

5							
10							
15							
20	$-\text{CH}_2\text{COOCH}_2$	$\text{--}\text{C}^{\text{H}}\text{I}^{\text{I}}\text{--}\text{C}^{\text{O}}$	2				
25							
30							
35							



103-105  
(Zers.)

1780,  
1730,  
1674

4.79 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>CO-), 4.96-5.30  
(1H, m, C<sub>6</sub>-H), 5.55 (2H, bs,

), 5.90-6.20 (1H, m,  
C<sub>7</sub>-H), 6.87 (1H, s, -CH=),  
6.97 (1H, s, -CH=), 7.05-7.60  
(20H, m, x 4)

(gemessen in d<sub>6</sub>-DMSO)

AT 392 792 B

\*1 Das Oxalsäuresalz des Pivaloyloxymethyl-7-amino-3-(5-chlor-1,2,4-triazol-1-yl)methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylats wurde als Ausgangsmaterial eingesetzt.

5 \*2 Wasserfreies Methylenchlorid wurde anstelle des gemischten Lösungsmittels von Äthylacetat und N,N-Dimethylacetamid verwendet, und Triäthylamin wurde als Säurebindungsmittel verwendet.

10 Unter Verwendung des Bromwasserstoffsäuresalzes des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-2-methoxyiminoessigsäurebromids anstelle des Bromwasserstoffsäuresalzes des 2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-2-methoxyiminoessigsäurechlorids wurde die Reaktion in gleicher Weise wie oben wiederholt. Man erhielt Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)-methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat, F. 85-87 °C (Zers.).

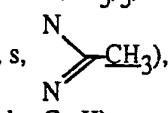
Beispiel 1 (1):

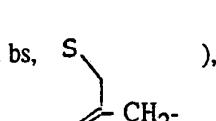
15 In 60 ml 0,1 ml konz. Chlorwasserstoffsäure enthaltendem Acetonitril wurden 6,12 g Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)-methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat gelöst und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 5 h umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 100 ml Äthylacetat und 100 ml Wasser versetzt, wonach der pH mittels Natriumhydrogencarbonat auf 6,0 eingestellt wurde. Dann wurde die organische Schicht abgetrennt, mit 100 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 30 ml Diäthyläther versetzt, und die resultierenden Kristalle wurden abfiltriert. Man erhielt 5,63 g (Ausbeute 94,8 %) Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyimino-acetamido]-3-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)-methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat, F. 127-128 °C (Zers.).

25 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1743, 1675

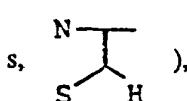
NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  Wert:

1.15 (9H, s, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),

30 2.43 (3H, s, ,  
N  
N),  
3.47 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),  
3.80 (3H, s, - $\text{OCH}_3$ ),  
5.15 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ),

35 5.55 (2H, bs, ,  
S  
CH<sub>2</sub>-),

40 5.63-5.98 (3H, m,  $\text{C}_7\text{-H}$ , - $\text{OCH}_2\text{O}-$ ),

45 6.69 (1H, s, ,  
N  
S  
H),

50 7.14 (2H, bs,  $\text{NH}_2^-$ ),

9.58 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , -CONH-)

UV ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ):

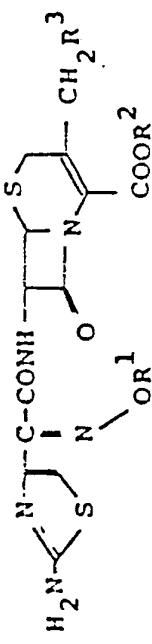
$\lambda_{\text{max}}$  235 ( $\epsilon = 19394$ )

$\lambda_{\text{max}}$  260 ( $\epsilon = 16061$ )

55

In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 2 angegebenen Verbindungen erhalten.

Tabelle 2



10  
(syn-Isomer)

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	F. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> ; ν <sub>C=O</sub>
15	-CH <sub>3</sub>	-CHOCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-N<sub>2</sub>-N—   CH <sub>3</sub>	127-130 (Zers.)	1780, 1740, 1675
20	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OOCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-N—   C <sub>1</sub>	118-122 (Zers.)	1780, 1745, 1670
25	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OOCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-N—   C <sub>1</sub>	102-105 (Zers.)	1778, 1720, 1660
30	-CH <sub>3</sub>	-CH—   C <sub>1</sub>	-N—   C <sub>1</sub>		
35	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OOCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-N—   C <sub>1</sub>		

Tabelle 2 (Fortsetzung)

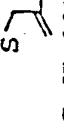
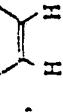
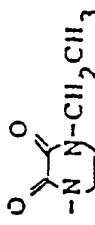
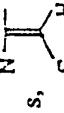
5	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	F. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> ; ν <sub>C=O</sub>	NMR (d <sub>6</sub> -DMSO) δ Wert:
10						1.18 (3H, t, J=7Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.55 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 3.75 (2H, q, J=7Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.90 (3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 4.41, 5.02 (2H, ABq, J=
15						15Hz, S  ), 5.26 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 6.01 (1H, dd, J= 5Hz, J=8Hz, C <sub>7</sub> -H), 6.52, 6.65 (2H, ABq, J=6Hz,  ), 6.88
20	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -  ) <sub>2</sub>		165-167	1780, 1720, 1680, 1640	(1H, s, N  ), 7.07 (1H, s, -CH<), 7.15-7.84 (10H, m, -  x 2), 9.81 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
25						
30						
35						

Tabelle 2 (Fortsetzung)

				AT 392 792 B
5				
10		<p>2.42 (3H, s, N=N—CH<sub>3</sub>), 3.36 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 4.85 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>CO-), 5.23 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.53 (2H, bs, S—CH<sub>2</sub>—), 5.97 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.80 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.02-7.68 (20H, m, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 9.72 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>		
15		<p>111-115 (Zers.)</p>		
20	<p>-CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub></p>	<p>-N=N-</p>	<p>CH<sub>3</sub></p>	
25			*1	
30				
35				

AT 392 792 B

\*1 Die Dehydrierungsreaktion wurde in Äthylacetat durch Verwendung einer zu 7-[2-(2-Amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-alkoxyiminoacetamid]-3-substit.-methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäureester äquivalenten Menge p-Toluolsulfonsäure durchgeführt.

5 Wenn das obige Reaktionsgemisch ohne Zusatz von konz. Chlorwasserstoffsäure bei Raumtemperatur 24 h umgesetzt wurde, erhielt man Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat, F. 127-128 °C (Zers.).

(2) In einem gemischten Lösungsmittel von 7 ml Trifluoressigsäure und 3,5 ml Anisol wurden 1,45 g Diphenylmethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat gelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 2 h umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 10 ml Diäthyläther versetzt und die resultierenden Kristalle wurden abfiltriert. Die Kristalle wurden ausreichend mit Diäthyläther gewaschen und man erhielt 1,17 g (Ausbeute 91 %) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure, F. 123-125 °C (Zers.).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:  $\nu$ C=O 1790, 1720-1635

In ähnlicher Weise wurden die in Tabelle 3 angegebenen Verbindungen erhalten.

20 (Es folgt Tabelle 3)

25

30

35

40

45

50

55

60

Tabelle 3



(syn-Isomer)

R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	F. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> ; ν <sub>C=O</sub>	NMR (d <sub>6</sub> -DMSO) δ Wert:
20				1.21 (3H, t, J=Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.52 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 3.73 (2H, q, J=7Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.96 (3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 4.44, 5.12 (2H, ABq, J=15Hz, S=C=CH <sub>2</sub> ), 5.21 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 5.83 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C <sub>7</sub> -H), 5.86 (3H, bs, -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 6.71 (2H, bs, H-C=C-H), 6.95 (1H, s, N---CH <sub>2</sub> ---), 9.90 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
25	-CH <sub>3</sub>		155-157 (Zers.) 1775, 1710 1630	
30				
35				

AT 392 792 B

Tabelle 3 (Fortsetzung)

5

10				
15				
20	-CH <sub>2</sub> COOH			
25				
30				

1784,  
1730,  
1675

123-125  
(Zers.)

2.45 (3H, s, , 3.42 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H),  
4.61 (2H, bs, -OCH<sub>2</sub>CO-), 5.15 (1H, d, J=5Hz,  
C<sub>6</sub>-H), 5.66 (2H, bs, , 5.86 (1H, dd,  
J=5Hz, J=8Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.80 (1H, s,  
,  
7.55 (3H, bs, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 9.53 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Beispiel 2:

In 60 ml Äthylacetat wurden 6,12 g Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-amino-4-hydroxy-2-thiazolin-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat gelöst, 2,42 g Mesitylensulfonsäure-dihydrat wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 5 h umgesetzt. Dann wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert. Man erhielt 6,42 g (Ausbeute 80,9 %) Mesitylensulfonsäuresalz des Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylats, F. 218-220 °C (Zers.).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: νC=O 1782, 1745, 1680.

10

15

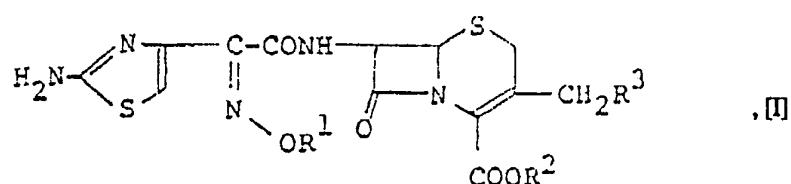
## PATENTANSPRÜCHE

20

## 1. Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinderivaten der allgemeinen Formel (I)

25

30



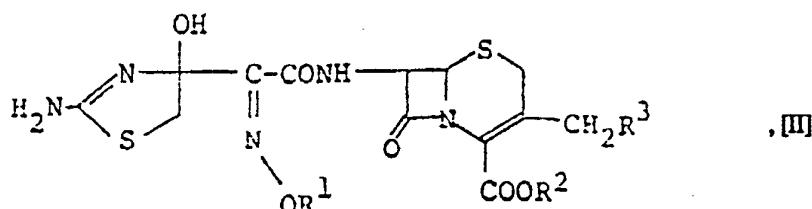
35

(syn-Isomer)

worin R<sup>1</sup> eine nied.-Alkylgruppe darstellt, die gegebenenfalls durch eine Carboxylgruppe oder eine geschützte Carboxylgruppe substituiert sein kann; R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe darstellt; und R<sup>3</sup> eine stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe darstellt, die durch ein Halogenatom oder eine Nitro-, Alkyl-, Aralkyl-, Aryl-, Alkenyl-, Hydroxyl-, Alkoxy-, Cyano-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Acyloxy-, Carboxyl-, Alkoxy carbonyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Carbamoyl-, Aminoalkyl-, N-Alkylaminoalkyl-, N,N-Dialkylaminoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Hydroxyiminoalkyl-, Alkoxy-alkyl-, Carboxyalkyl-, Sulfalkyl-, Sulfo-, Sulfamoylalkyl-, Sulfamoyl-, Carbamoylalkyl-, Carbamoylalkenyl- oder N-Hydroxycarbamoylalkylgruppe substituiert sein kann, wobei die heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Stellung des Cephemringes über eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung gebunden ist, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) oder ein Salz hiervon

50

55



60

(syn-Isomer)

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie oben definiert sind, einer Dehydratisierungsreaktion unterwirft und sodann, gewünschtenfalls, die Carboxylschutzgruppe entfernt oder das Produkt in ein Salz davon überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der eingesetzten Verbindung (II) R<sup>2</sup> eine  
5 Acyloxyalkylgruppe ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der eingesetzten Verbindung der  
10 Formel (II) R<sup>3</sup> eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,3,4-Tetrazolyl- oder 1,2,4-Triazolylgruppe ist, welche  
ist.