



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 501/59
A 61 K 31/545



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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

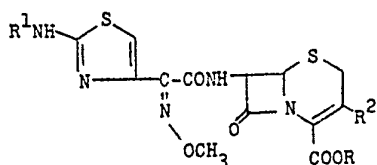
⑪

639 666

⑳① Gesuchsnummer:	1786/78	⑦③ Inhaber:	Takeda Chemical Industries, Ltd., Higashi-ku/Osaka-shi/Osaka (JP)
⑳② Anmeldungsdatum:	17.02.1978		
⑳③ Priorität(en):	18.02.1977 JP 52-17501	⑦② Erfinder:	Michihiko Ochiai, Suita/Osaka (JP) Akira Morimoto, Osaka (JP)
⑳④ Patent erteilt:	30.11.1983		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	30.11.1983	⑦④ Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

⑤④ Cephalosporansäurederivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

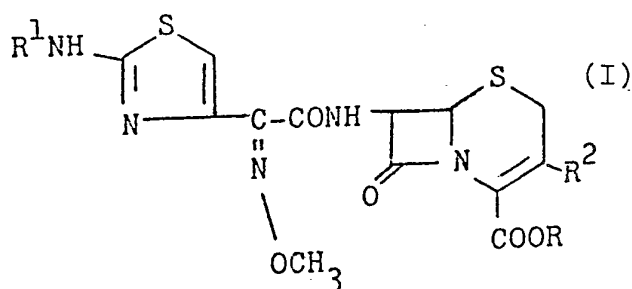
⑤⑦ 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyimino-acetamido]cephalosporansäurederivate der Formel:



in der R^1 NH eine Aminogruppe oder eine durch bestimmte Acylreste geschützte Aminogruppe, R^2 ein Halogenatom oder eine gegebenenfalls substituierte Hydroxylgruppe, Thiolgruppe oder Aminogruppe, COOR eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe ist, und ihre Salze haben eine ausgezeichnete Aktivität gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen einschliesslich gramnegativer Bakterien wie *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus rettgeri*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*. Sie können als antibakterielle Mittel für therapeutische Zwecke verwendet werden. Hergestellt werden sie durch Umsetzung einer substituierten Thiazolylessigsäure, welche dem linken Teil der obigen Formel entspricht, oder eines reaktionsfähigen Derivates derselben mit der 7-Amino-2- R^2 -ceph-3-em-4-carbonsäure oder eines Salzes oder Esters derselben. Anschliessend kann die Acylgruppe R^1 entfernt werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der Formel:



worin R¹NH eine Aminogruppe oder eine durch einen aromatischen Acylrest, einen Phenylacetyl- oder Phenoxyacetylrest, einen von einer aliphatischen oder halogenierten aliphatischen Carbonsäure abgeleiteten Acylrest oder eine veresterte Carboxylgruppe geschützte Aminogruppe, R² ein Halogenatom oder eine gegebenenfalls substituierte Hydroxylgruppe, Thiolgruppe oder Aminogruppe und COOR eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe bedeuten, und ihre Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R¹NH eine Aminogruppe ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R² ein Halogenatom ist.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R² eine unsubstituierte oder mit Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Acyl substituierte Hydroxylgruppe, Thiolgruppe oder Aminogruppe ist, wobei die Substituenten gegebenenfalls durch Carboxylgruppen, Sulfogruppen oder Hydroxylgruppen weiter substituiert sind.

5. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R² ein Halogenatom, ein C₁-C₄-Alkoxyrest oder eine C₁-C₄-Alkylthiogruppe ist.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R² Hydroxyl, Methoxy, Äthoxy, Methylthio, Carboxymethylthio, Phenylthio, Amino, Dimethylamino, Äthylamino, Chlor oder Brom ist.

7. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R² Methoxy, Methylthio oder Chlor ist.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R Alkyl, Aralkyl, Aryl, Alkoxyalkyl, Acyloxyalkyl, Alkylsulfonylalkyl, α-Alkoxycarbonyloxy-α-alkylmethyl, Alkylthioalkyl, Halogenalkyl oder Trialkylsilyl ist.

9. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Salze ungiftige Salze mit Alkalimetallkationen, basischen Aminosäuren, Polyhydroxyalkylaminen, Mineralsäuren oder organischen Säuren sind.

10. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

11. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-methylthio-3-cephem-4-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

12. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

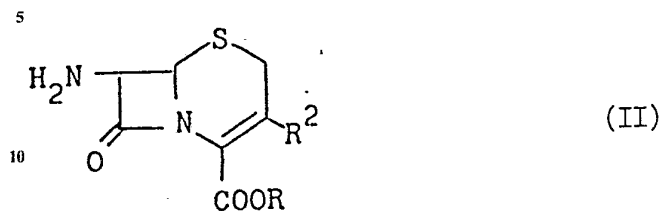
13. Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylat als Verbindung nach Anspruch 1.

14. Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cephem-4-carboxylat als Verbindung nach Anspruch 1.

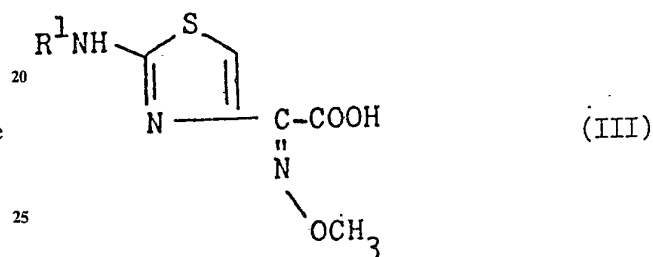
15. Arzneimittelzubereitungen, enthaltend eine medizinisch wirksame Menge wenigstens einer Verbindung nach Anspruch 1 zusammen mit einem oder mehreren pharmazeu-

tisch unbedenklichen Trägern.

16. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Amino- verbindung der Formel:



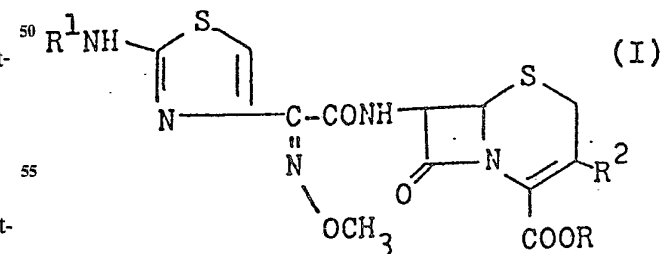
worin R² und COOR die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz dieser Verbindung mit einer Carbon- säure der Formel:



worin R¹NH die oben genannte Bedeutung hat, oder einem reaktionsfähigen Derivat dieser Carbonsäure umsetzt und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz überführt.

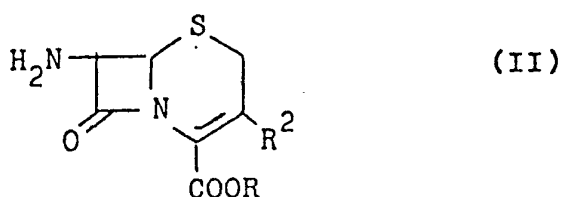
17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹NH eine Aminogruppe bedeutet und R² die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Ver- fahren gemäss Anspruch 16 eine Verbindung der Formel I, worin R¹NH mit Ausnahme der Aminogruppe die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat, herstellt, anschliessend die Schutzgruppe R¹ entfernt und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz überführt.

Die Erfindung betrifft neue 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)methoxyiminoacetamido]cephalosporansäuren der fol- genden Formel (I) und ihre Salze, die neue Verbindungen sind, sowie Verfahren zur Herstellung der Säuren und Salze:

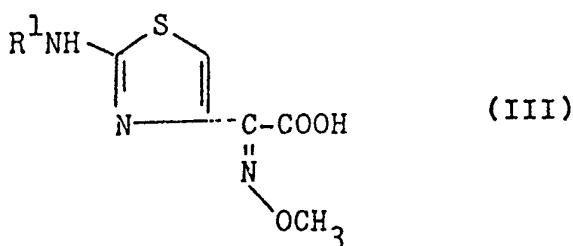


Hierin sind R¹NH eine Aminogruppe oder eine durch einen aromatischen Acylrest, einen Phenylacetyl- oder Phenoxy- acetylrest, einen von einer aliphatischen oder halogenierten aliphatischen Carbonsäure abgeleiteten Acylrest oder eine veresterte Carboxylgruppe geschützte Aminogruppe, R² ein Halogenatom oder eine gegebenenfalls substituierte Hydro- xylgruppe, Thiolgruppe oder Aminogruppe und COOR eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe.

Es wurde gefunden, dass durch Umsetzung einer Amino-
verbindung der Formel:



in der die Symbole die vorstehenden Bedeutungen haben,
oder eines Salzes dieser Verbindung mit einer Carbonsäure
der Formel:



in der die Symbole die obengenannten Bedeutungen haben,
oder einem reaktionsfähigen Derivat dieser Verbindung eine
Verbindung (I) oder ihr Salz erhalten wird, und dass die
erhaltenen Verbindungen ausgezeichnete antimikrobielle
Aktivität aufweisen.

Durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II oder
eines Salzes davon mit einer Verbindung der Formel III oder
einem reaktionsfähigen Derivat davon, wobei R¹ eine der
oben genannten Schutzgruppen bedeutet, und anschließende
Entfernung der Schutzgruppe R¹ werden schutzgruppenfreie
Aminoverbindungen der Formel I oder ihre Salze erhalten.

In den vorstehenden Formel (I) und (III) bedeutet R¹ ein
Wasserstoffatom oder aromatische Acylreste, z.B. Phthaloyl,
Benzoyl, mit Halogenatomen, Nitrogruppen oder niederen
C₁-C₄-Alkylresten substituiertes Benzoyl (z.B. Chlorbenzoyl,
p-Nitrobenzoyl, p-t-Butylbenzoyl und Toluoyl), Naphthoyl,
Phenylacetyl, Phenoxyacetyl, Benzolsulfonyl, mit C₁-C₄-
Alkylresten substituiertes Benzolsulfonyl (z.B. p-t-Butylben-
zolsulfonyl und Toluolsulfonyl), von aliphatischen oder
halogenierten aliphatischen Carbonsäuren abgeleitete Acyl-
reste, z.B. Kampfersulfonyl, Methansulfonyl, Acetyl,
Valeryl, Caprylyl, n-Decanoyl, Acryloyl, Pivaloyl und Halo-
genacetyl (z.B. Monochloracetyl, Monobromacetyl, Di-
chloracetyl und Trichloracetyl) und veresterte Carboxyl-
gruppen, z.B. Äthoxycarbonyl, t-Butyloxycarbonyl, Isobor-
nyloxycarbonyl, Phenoxyacarbonyl, Trichloräthoxycarbonyl
und Benzyloxycarbonyl. R² in den Formeln (I) und (II) ist ein
Halogenatom (z.B. Chlor und Brom), eine Hydroxylgruppe,
eine Thiolgruppe oder eine Aminogruppe. Die Hydroxyl-
gruppen, Thiolgruppen und Aminogruppen, für die R² steht,
können beispielsweise mit Alkylresten (vorzugsweise C₁-C₄-
Alkylresten, z.B. Methyl oder Äthyl), Aralkylresten (vorzugs-
weise C₇-C₉-Aralkylresten, z.B. Benzyl), Arylresten (z.B.
Phenyl) und anderen Kohlenwasserstoffresten, Acylresten
(vorzugsweise C₂-C₈-Acylresten, z.B. Acetyl oder Benzoyl)
oder anderen Gruppen substituiert sein. Diese Substituenten-
gruppen können mit Carboxylgruppen, Sulfogruppen,
Hydroxylgruppen usw. weiter substituiert sein. Wenn R² eine
Aminogruppe ist, kann diese gemeinsam mit dem N-Atom
eine Pyrrolidinogruppe, Morpholinogruppe, Thiomorpholi-
nogruppe oder andere Gruppe bilden. Als Beispiele für R²
sind Hydroxyl, Methoxy, Äthoxy, Methylthio, Carboxyme-
thylthio, Phenylthio, Amino, Dimethylamino, Äthylamino,
Chlor und Brom zu nennen.

COOR in den Formeln (I) und (II) ist eine Carboxyl-
gruppe, die gegebenenfalls verestert ist. R kann beispiels-
weise die folgenden Bedeutungen haben: Alkyl (z.B. Methyl,
Äthyl, t-Butyl und t-Amyl), Aralkyl (z.B. Benzyl, p-Nitro-
benzyl, p-Methoxybenzyl, Trityl und Benzhydryl), Aryl (z.B.
1-Indanyl, Phthalidyl, 5-Indanyl, Phenyl und p-Nitro-
phenyl), Alkoxyalkyl (z.B. Methoxymethyl und Äthoxy-
methyl), Acyloxyalkyl (z.B. Benzyloxymethyl, Phenacyl,
Acetoxymethyl und Pivaloyloxymethyl), Alkylsulfonylalkyl
(z.B. β-Methylsulfonyl-äthyl), α-Alkoxy carbonyloxy-α-alkyl-
methyl (z.B. α-Äthoxycarbonyloxy-α-methylmethyl), Alkyl-
thioalkyl (z.B. Methylthiomethyl), Halogenalkyl (z.B. β,β,β-
Trichloräthyl) und Trialkylsilyl (z.B. Trimethylsilyl).

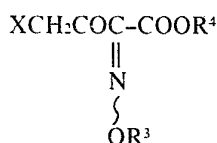
Die Verbindungen (I) gemäß der Erfindung werden durch
Umsetzung einer Verbindung (II) mit einer Verbindung (III)
oder deren reaktionsfähigem Derivat hergestellt. Bei diesem
Verfahren können in gewissen Fällen bessere Ergebnisse
erzielt werden, wenn die Hydroxylgruppe, Thiolgruppe,
Aminogruppe, Carboxylgruppe oder andere Gruppe im
3-Substituenten der Verbindung (II) vorher in an sich
bekannter Weise vor der Umsetzung mit der Verbindung (III)
geschützt wird. In diesen Fällen folgt auf die Reaktion die
Entfernung der verwendeten Schutzgruppe bzw. Schutz-
gruppen. Für diesen Schutz eignen sich die vorstehend im
Zusammenhang mit R¹NH genannten Schutzgruppen, und
die üblicherweise zum Schutz von Hydroxylgruppen, Thiol-
gruppen und Carboxylgruppen verwendeten Schutzgruppen
(z.B. Benzyl oder Benzhydryl) können selektiv verwendet
werden.

Die Verbindung (III) wird zur Acylierung der 7-Amino-
gruppe der Verbindung (II) in ihrer freien Form oder als
reaktionsfähiges Derivat verwendet. Beispielsweise wird die
Verbindung (III) der Acylierungsreaktion entweder in ihrer
freien Form, als Salz an ihrer Carboxylfunktion, z.B. als Salz
mit Alkali- oder Erdalkalimetallen (z.B. Natrium, Kalium
und Calcium) oder organischen Aminen (z.B. Trimethylamin
oder Pyridin) oder als reaktionsfähiges Derivat, z.B. als Sä-
urehalogenid (z.B. Säurechlorid und Säurebromid), Säurean-
hydrid, gemischtes Säureanhydrid, aktives Amid oder als
aktiver Ester verwendet. Als Beispiele aktiver Ester sind der
entsprechende p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester,
Pentachlorphenylester, N-Hydroxysuccinimidester und
N-Hydroxyphthalimidester zu nennen. Als Beispiele der
gemischten Säureanhydride sind die gemischten Anhydride
mit Kohlensäuremonoestern, z.B. Monomethylcarbonat und
Monoisobutylcarbonat, und die gemischten Anhydride mit
niederen Alkancarbonsäuren, die gegebenenfalls durch
Halogen substituiert sein können, z.B. Pivalinsäure und
Trichloressigsäure, zu nennen. Wenn die Verbindung (III) in
Form einer freien Säure oder als deren Salz verwendet wird,
kann ein Kondensationsmittel mit Vorteil verwendet werden.
Als Kondensationsmittel eignen sich beispielsweise Dehy-
dratisierungsmittel, z.B. N,N'-disubstituierte Carbodiimide
(z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid), Azolide (z.B. N,N'-
Carbonylimidazol und N,N'-Thionylimidazol), N-Äthoxy-
carbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydroxychinolin, Phosphorox-
chlorid und Alkoxyacetylen, 2-Halogenpyridiniumsalze (z.B.
2-Chlorpyridiniummethyljodid und 2-Fluorpyridiniumme-
thyljodid) usw. Bei Verwendung eines solchen Kondensa-
tionsmittels ist damit zu rechnen, dass die Reaktion über die
Bildung eines reaktionsfähigen Derivats der Verbindung
(III) als Zwischenprodukt verläuft. Die Reaktion wird im all-
gemeinen in einem Lösungsmittel durchgeführt. Als Lösungs-
mittel eignen sich im allgemeinen halogenierte Kohlenwas-
serstoffe, z.B. Chloroform und Methylendichlorid, Äther,
z.B. Tetrahydrofuran und Dioxan, Dimethylformamid,
Dimethylacetamid, Aceton oder Wasser und Gemische dieser
Lösungsmittel. Die Verbindung (III) wird im allgemeinen in

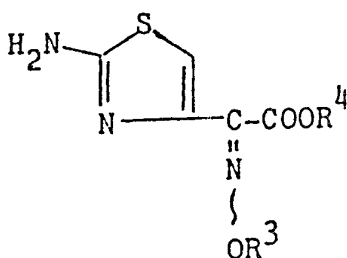
einem Anteil von etwa 1 bis mehreren molaren Äquivalenten, bezogen auf die Verbindung (II), verwendet. Die Reaktion wird im allgemeinen bei Temperaturen im Bereich von etwa -50° bis 40°C durchgeführt. Nach der Acylierungsreaktion können die Schutzgruppe bzw. Schutzgruppen entfernt werden, falls erforderlich. Die Entfernung der die Aminogruppe schützenden Gruppe kann im allgemeinen nach an sich bekannten Verfahren erfolgen, beispielsweise nach dem in der japanischen Offenlegungsschrift 52 083/1975 und in «Pure and Applied Chemistry» 7: 1963) 335 beschriebenen Verfahren oder diesen analogen Verfahren. Die gebildete Verbindung (I) kann nach an sich bekannten Verfahren, z.B. Säulenchromatographie, Extraktion, Fällung und Umkristallisation, isoliert und gereinigt werden. Sie kann nach an sich bekannten Verfahren in ein gewünschtes Salz, einen Ester o.dgl. umgewandelt werden.

Die Ausgangsverbindung (II) für die Erfindung kann nach den in der Patentliteratur, z.B. in den japanischen Offenlegungsschriften 129 590/1975, 95 485/1975, 110 593/1976, 138 697/1976 und 108 087/1976, in den DE-PSen 2 458 746, 2 537 974, 2 555 858 und 2 606 192 und in der US-PS 3 962 227 und den in der Literatur, z.B. in J.A.C.S. 96 (1974) 4986, Helv. Chim. Acta 57 (1974) 1919, Helv. Chim. Acta 58 (1975) 2437 beschriebenen Verfahren oder nach Verfahren, die den genannten Verfahren analog sind, hergestellt werden. Die 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäurederivat (III) (syn-Isomeres) kann beispielsweise nach den nachstehend beschriebenen verschiedenen Verfahren hergestellt werden.

1) Umsetzung eines 4-Halogen-3-oxo-2-oxyiminobuttersäurederivats der Formel



worin X ein Halogenatom, z.B. Chlor oder Brom, R^3 Wasserstoff oder Methyl, R^4 ein niedriger Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen, z.B. Methyl, Äthyl oder Propyl, ist, mit Thioharnstoff zu einem 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-oxyiminoessigsäurederivat der Formel (V)



worin R^3 und R^4 die oben genannten Bedeutungen haben.

Unabhängig davon, ob R^3 Wasserstoff oder Methyl ist, fällt die Verbindung (V) im allgemeinen als Gemisch von syn- und anti-Isomeren an. Die Reaktion wird im allgemeinen

durchgeführt, indem man die Verbindung (IV) mit Thioharnstoff in einem organischen Lösungsmittel, z.B. Äthanol, Methanol oder Tetrahydrofuran, bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur reagieren lässt. Die gewünschte syn-Verbindung kann aus einem solchen Gemisch von syn- und anti-Verbindungen (V) nach Trennverfahren, bei denen der Unterschied in der Kristallisierbarkeit, Löslichkeit oder in sonstigem Verhalten der beiden Isomeren, der Verbindung (V) als solcher, eines Halogenwasserstoffsalses der Verbindung (HBr, HCl oder eines anderen Salzes) oder eines Derivats der Verbindung, das durch Einführung einer Schutzgruppe (z.B. Monochloracetyl oder Dichloracetyl) in die 2-Aminogruppe herstellbar ist, ausgenutzt wird, durch Verteilungschromatographie oder nach einem Verfahren, bei dem bei der Hydrolyse der Esterkomponente der Verbindung (V) oder einer Verbindung, die durch Einführung einer Schutzgruppe in die 2-Aminogruppe der Verbindung (V) erhalten worden ist, der Unterschied in den Hydrolysegeschwindigkeiten der syn- und anti-Isomeren so ausgenutzt wird, dass das syn-Isomere selektiv erhalten wird, abgetrennt und isoliert werden. Beim letztgenannten Verfahren ist die Geschwindigkeit der Hydrolyse des anti-Isomeren höher als die des syn-Isomeren, so dass die Entfernung des anti-Isomeren durch selektive Hydrolyse möglich ist. Die Reaktion zur hydrolytischen Spaltung der Esterbindung der Verbindung (V) oder einer Verbindung, die eine substituierte Aminogruppe in 2-Stellung des Thiazolrings der Verbindung (V) enthält, wird im allgemeinen in Gegenwart eines oder mehrerer Äquivalente eines Alkalihydroxyds, z.B. Kaliumhydroxyd oder Natriumhydroxyd, bei einer Temperatur im Bereich von einer Temperatur, die sich bei Kühlung mit Eis einstellt, bis Raumtemperatur in einem Gemisch von Wasser mit einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, N,N-Dimethylformamid und N,N-Dimethylacetamid, durchgeführt. Im Falle der Verbindung (V), in der R^3 Wasserstoff ist, kann das abgetrennte syn-Isomere zu der Verbindung, in der R^3 Methyl ist, methyliert werden. Diese Methylierungsreaktion wird im allgemeinen in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von Eiskühlung bis nahe Raumtemperatur durchgeführt und ist in vielen Fällen innerhalb einiger Minuten bis zu mehreren Stunden vollendet. Geeignet sind alle Lösungsmittel, die die Reaktion nicht stören, z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol, Äthanol, Chloroform, Methylendichlorid, Äthylacetat, Butylacetat, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Wasser und Gemische dieser Lösungsmittel. Als Beispiele geeigneter Methylierungsmittel sind Methylhalogenide, z.B. Methyljodid und Methylbromid, Dimethylsulfat und Diazomethan zu nennen. Mit Ausnahme des Falles, in dem Diazomethan verwendet wird, wird die Verbindung (V), in der R^3 Wasserstoff ist, mit dem vorstehend genannten Methylierungsmittel in Gegenwart einer Base, z.B. eines Alkalicarbonats (z.B. Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat) oder eines Alkalihydroxyds (z.B. Natriumhydroxyd und Kaliumhydroxyd), umgesetzt. In der folgenden Tabelle sind einige physikalische Konstanten der syn-Formen der in dieser Weise erhaltenen Verbindungen (III) mit den entsprechenden anti-Formen verglichen.

Struktur	NMR-Spektrum (ppm)	Schmelzpunkt, $^{\circ}\text{C}$
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \diagup \\ \text{S} \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \\ \mid \\ \text{OH} \end{array} \text{---} \text{COOC}_2\text{H}_5$ syn	In δ_6-DMSO 6.80s(5-H) 11.6s(OH)	185.5

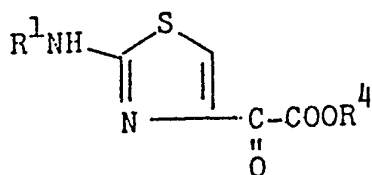
	Struktur	NMR-Spektrum (ppm)	Schmelzpunkt °C
anti		In δ_6 -DMSO 7.50s(5-H)12.5s(OH)	145.3
syn		In CDCl_3 6.74s(5-H)4.02s(OCH_3) (6.74s) (4.02s)	163–164
anti		In CDCl_3 7.43s(5-H)4.07s(OCH_3) (7.48s) (4.06s)	114–115
syn		In CDCl_3 7.15s(5-H)4.00s(OCH_3) (7.24s) (4.02s)	111–112
anti		In CDCl_3 7.94s(5-H)4.10s(OCH_3) (8.02s) (4.12s)	81–82
syn		In δ_6 -DMSO 7.57s(5-H)3.95s(OCH_3)	170–171
anti		In δ_6 -DMSO 8.00s(5-H)4.00s(OCH_3)	182–183

s: Singulett
($-\text{COOCH}_3$): Methylester der entsprechenden Verbindung

In der Spalte «NMR-Spektrum» sind die physikalischen Konstanten der Methylester in Klammern genannt.

2) Nachstehend wird ein Verfahren zur selektiven Herstellung der Verbindung (III) (syn-Isomeres) beschrieben. Wie bereits erwähnt, wird durch Umsetzung der Verbindung (IV) mit Thioharnstoff zur Verbindung (V) ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren erhalten (worin das anti-Isomere überwiegt), jedoch führte die Untersuchung der Bedingungen dieser Kondensations- und Cyclisierungsreaktion durch die Patentinhaberin zur Feststellung der Bedingungen, unter denen das gewünschte syn-Isomere selektiv hergestellt werden kann. Wenn die Umsetzung der Verbindung (IV) mit Thioharnstoff zur Bildung der Verbindung (V) unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen durchgeführt wird, fallen die syn- und anti-Isomeren im allgemeinen im Verhältnis von 2:98 bis 50:50 an. Im Gegensatz hierzu wird das syn-Isomere selektiv erhalten (im allgemeinen im Verhältnis von 85:15 bis 100:0), wenn diese Cyclisierungsreaktion in einem Gemisch von Wasser mit einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, z.B. Methanol, Äthanol, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und N-Methylpiperidon, und in Gegenwart eines basischen Mittels durchgeführt wird. Als basische Mittel eignen sich für diesen Zweck beispielsweise Alkali- oder Erdalkalisalze von niederen aliphatischen Carbonsäuren und anorganische oder organische Basen mit pK-Werten von nicht weniger als 9,5, vorzugsweise im Bereich von 9,8 bis 12,0. Als Beispiele von Salzen von niederen aliphatischen C₁-C₆-Carbonsäuren, z.B. Natriumacetat, Kaliumacetat, Calciumacetat, Bariumacetat, Natriumformiat, Natriumpropionat und Kaliumhexanoat, zu nennen. Als Beispiele anorganischer Basen seien Alkalisalze von Kohlensäure, z.B. Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat, genannt. Als organische Basen sind beispielsweise C₁-C₄-alkyltrisubstituierte Amine, z.B. Trimethylamin, Triäthylamin und Tributylamin, und fünfgliedrige oder sechsgliedrige cyclische Amine, die mit niederen C₁-C₂-Alkylresten N-substituiert sind, z.B. N-Methylpyrrolidin, N-Äthylpyrrolidin, N-Methylpiperazin und N-Äthylpiperazin, zu nennen. Bei Verwendung von N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidon als Lösungsmittel muss das genannte basische Mittel nicht unbedingt zusätzlich vorhanden sein.

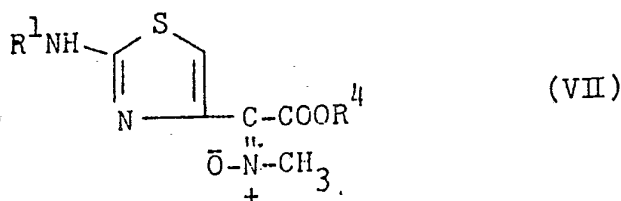
3) Die Verbindung (V) (syn-Isomeres) kann auch selektiv nach dem nachstehend beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Es wurde gefunden, dass die selektive Herstellung der syn-Form der Methoxyiminoverbindung durch Umsetzung eines 2-Aminothiazol-4-ylglyoxylsäurederivats der Formel



in der R¹ und R⁴ die bereits genannten Bedeutungen haben, mit O-Methylhydroxylamin möglich ist. Diese Reaktion verläuft im allgemeinen glatt in einem geeigneten Lösungsmittel bei einem pH-Wert von etwa 4,0 bis 9,0. Geeignet sind beliebige Lösungsmittel, die die Reaktion nicht stören, z.B. Äther wie Äthyläther, Tetrahydrofuran und Dioxan, niedere Alkohole, z.B. Methanol, und Äthanol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Chloroform und Methylendichlorid, Ester, z.B. Äthylacetat und Butylacetat, Wasser und Gemische dieser Lösungsmittel. Die Reaktion verläuft in der Nähe von Raumtemperatur und kann, falls erforderlich, durch Erhitzen beschleunigt werden.

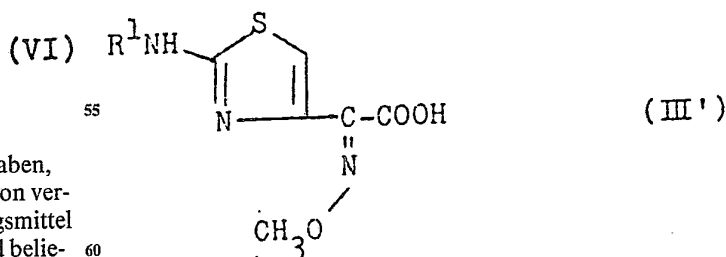
Die Ausgangsverbindung (VI) für diese Reaktion ist eine neue Verbindung, die bisher in der Literatur nicht beschrieben wurde und wie folgt hergestellt werden kann:

5 Eine Nitronverbindung der Formel

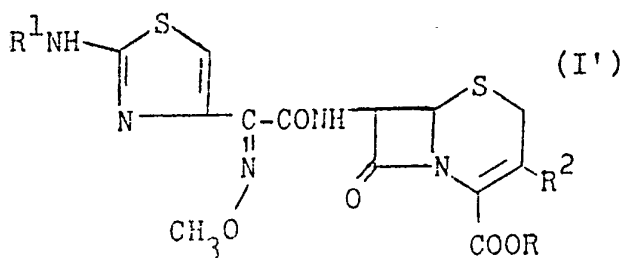


15 worin R¹ und R⁴ die bereits genannten Bedeutungen haben, wird hydrolysiert, wobei die Verbindung (VI) erhalten wird. Diese Hydrolysenreaktion verläuft glatt bei Verwendung einer Mineralsäure und wird im allgemeinen in einem Lösungsmittel durchgeführt. Als Mineralsäure eignen sich beispielsweise Chlorwasserstoff, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Beliebige Lösungsmittel, die die Reaktion nicht stören, können verwendet werden. Geeignet sind beispielsweise Äther wie Tetrahydrofuran und Dioxan, Alkohole, z.B. Methanol und Äthanol, Ketone, z.B. Aceton und Methyläthylketon, Wasser und Gemische dieser Lösungsmittel. Die Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur im Bereich von der durch Kühlen mit Eis eingestellten Temperatur bis Raumtemperatur durchgeführt werden. Die Ausgangsverbindung (VII) ist eine neue Verbindung, die in der Literatur bisher nicht beschrieben wurde, und kann durch Methylierung der Verbindung der allgemeinen Formel (V), in der R³ Wasserstoff ist, oder einer Verbindung, in deren 2-Aminokomponente des Thiazolrings von (V) eine Schutzgruppe eingeführt worden ist, hergestellt werden. Die Bedingungen dieser Methylierungsreaktion sind im wesentlichen die gleichen, wie sie für die Methylierung der Verbindung (V), in der R³ Wasserstoff ist, angewendet werden. Unter diesen Methylierungsbedingungen führt die syn-Form der Verbindung (V) (worin R³ Wasserstoff ist) im wesentlichen nicht zur Nitronverbindung (VII), während durch Methylierung des anti-Isomeren (R³ = H) die Nitronverbindung (VII) bevorzugt gebildet wird. Die Verbindung der allgemeinen Formel (IV) kann beispielsweise nach den Verfahren, die in J. Med. Chem. 16 (1973) 978, Helv. Chim. Acta 49 (1966) 26, J. Am. Chem. Soc. 60 (1938) 1328 und in der DE-OS 2 556 736 beschrieben werden, sowie nach Verfahren, die diesen Verfahren analog sind, hergestellt werden.

Die nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellte Verbindung der Formel

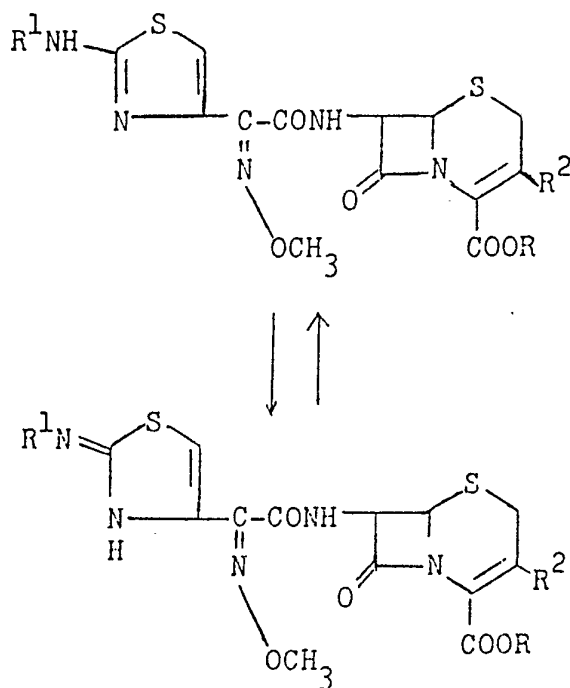


65 worin R¹ die oben genannte Bedeutung hat, oder ein reaktionsfähiges Derivat dieser Verbindung wird mit der Verbindung (II) ebenso wie mit der Verbindung (III) umgesetzt. Hierauf folgt, falls erforderlich, die Entfernung der Schutzgruppe R¹ bzw. der Schutzgruppen, wobei eine Verbindung der Formel



erhalten wird, worin die Glieder die oben genannten Bedeutungen haben. Diese Verbindung (I') weist ausgezeichnete Aktivität gegen Mikroben auf.

Die in der beschriebene Weise hergestellten Cephalosporinderivate der Formel (I) weisen tautomere Strukturen der folgenden 2-Aminothiazol- und 2-Iminothiazolformen auf:



Die Erfindung wird jedoch hier im Zusammenhang mit der Thiazolform beschrieben. Die Verbindungen der Formel (I) können in ihrer freien Form oder in Form beliebiger Salze, die auf dem Gebiet der Cephalosporine und Penicilline im allgemeinen pharmakologisch und pharmazeutisch unbedenklich sind, verwendet werden. Beispielsweise kann die 4-Carboxylgruppe ein Salz beispielsweise mit einem ungiftigen Alkalimetallkation, z.B. Natrium oder Kalium, einer basischen Aminosäure wie Arginin, Ornithin, Lysin und Histidin, einem Polyhydroxyalkylamin, z.B. N-Methylglucamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin und Trishydroxymethylaminomethan, bilden. Die Amino- oder Iminogruppe im 3-Substituenten und/oder 7-Substituenten kann ebenfalls ein Salz beispielsweise mit einer Mineralsäure, z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure oder Salpetersäure, oder einer organischen Säure, z.B. Maleinsäure oder Oxalsäure, bilden. Die vorstehend genannte Carboxylgruppe kann auch ein biologisch aktives Esterderivat sein, das beispielsweise zu erhöhter Konzentration im Blut und zu längerer Wirkungsdauer führt. Als Esterreste, die für diese Zwecke wirksam sind, kommen niedere Alkoxymethylreste, z.B. Methoxymethyl, Äthoxymethyl, Isopropoxymethyl, α -Methoxyäthyl und α -Äthoxyäthyl, α -Niederalkoxy- α -substituierte Methylreste, z.B. α -Niederalkoxyäthyl, niedere C₁-C₃-Alkylthiomethylreste, z.B. Methylthiomethyl, Äthylthiomethyl und Isopropylthiomethyl, Acyloxymethylreste,

z.B. Pivaloyloxymethyl und α -Acetoxybutyl, α -Acyloxy- α -substituierte Methylreste, z.B. Äthoxycarbonyloxy-1-methylmethyl, Indan-5-yl und Phthalidyl in Frage. Die Salze und Ester der Verbindungen (I) fallen ebenfalls unter die Formel (I).

Die Verbindungen (I) gemäss der Erfindung können ebenso wie die bekannten Cephalosporin- oder Penicillinmedikamente oral oder auf anderem Wege in Arzneimittelformen wie Injektionslösungen, Kapseln, Pulver, Granulat und Tabletten, die nach üblichen Verfahren formuliert worden sind, verabreicht werden. Als Träger für die Formulierung von Injektionslösungen eignen sich beispielsweise destilliertes Wasser und physiologische Kochsalzlösung. Für Kapseln, Pulver, Granulat und Tabletten können die Verbindungen (I) in Mischung mit pharmazeutisch unbedenklichen bekannten Hilfsstoffen (z.B. Stärke, Lactose, Saccharum album, Calciumcarbonat, Calciumphosphat usw.), Bindemitteln (z.B. Stärke, Gummiarabikum, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und kristalline Cellulose), Gleitmitteln (z.B. Magnesiumstearat und Talkum) und Sprengmitteln (z.B. Carboxymethylcalcium und Talkum) verwendet werden. Die Verbindungen (I) sind somit unbedenkliche, sichere, weniger giftige und neue Verbindungen mit ausgezeichneter Aktivität gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen einschliesslich gram-negativer Bakterien wie *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus rettgeri*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* usw. und beständig gegen β -Lactamase. Die Verbindungen (I) können beispielsweise als Desinfektionsmittel zur Entfernung der genannten Mikroorganismen von chirurgischen Instrumenten und als Arzneimittel für die Bekämpfung von Infektionskrankheiten verwendet werden. Beispielsweise können von den Verbindungen (I) das Natriumsalz oder der Pivaloyloxymethylester der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure, Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-methylthio-3-cephem-4-carboxylat oder das Natriumsalz oder der Pivaloyloxymethylester der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure als Arzneimittel für die Behandlung von Infektionskrankheiten, z.B. des Peritoneums, der Atmungsorgane, des Harntraktes und/oder anderer Infektionen, die durch die genannten Mikroorganismen verursacht werden, sicher und unbedenklich Warmblütern einschliesslich Mensch, Maus und Ratte in einer Tagesdosis von 0,5 bis 80 mg, vorzugsweise 20 mg/Körpergewicht in drei bis vier über den Tag verteilten Einzeldosen verabreicht werden.

Beispiel 1

277 mg 2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäure wurden in 5 ml Methylenchlorid suspendiert und dann durch Zugabe von 120 mg Triäthylamin gelöst. Der Lösung wurden 208 mg Phosphorpentachlorid zugesetzt. Das Gemisch wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, worauf 20 ml n-Hexan zugesetzt wurden. Die hierbei gebildete ölige Fraktion wurde durch Dekantieren abgetrennt und in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst. Hierbei wurde eine Lösung von 2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetylchlorid erhalten. Getrennt hiervon werden 230 mg 7-Amino-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure in 10 ml 50%igem wässrigem Tetrahydrofuran, das 242 mg Triäthylamin enthält, gelöst. Während die Lösung unter Kühlen mit Eis gerührt wird, wird die vorstehend genannte Lösung des Säurechlorids in Tetrahydrofuran tropfenweise zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen, mit 1N-Salzsäure auf pH 2,0 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wird mit

Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Äthylacetats destilliert. Abschliessend wird dem Rückstand Äther zugesetzt, wobei rohe 7-[2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure in Form eines kristallinen Pulvers erhalten wird. Ausbeute 200 mg.

NMR-Spektrum (60 MHz, in d_6 -DMSO): 3,60 ppm (2H, Singlett, 2-CH₂), 3,75, 3,89 ppm (6H, 2 Singlett, OCH₃×2), 4,33 ppm (2H, Singlett, ClCH₂CO), 5,13 ppm (1H, d, 6-H), 5,59 ppm (1H, Dublett von Dublett, 7-H); 7,47 ppm (1H, Singlett, Thiazol-5H).

In 3 ml N,N-Dimethylacetamid werden 150 mg des vorstehend genannten Produkts gelöst. Nach Zugabe von 50 mg Thioharnstoff wird die Lösung 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von Äther zum Reaktionsgemisch wird der Überstand durch Dekantieren verworfen. Das zurückbleibende Öl wird in Wasser suspendiert. Das Gemisch wird mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 7 eingestellt und zur Entfernung unlöslicher Bestandteile filtriert. Das Filtrat wird gereinigt, indem es durch eine Säule des Ionenaustauscherharzes «Amberlite XAD-2» (Hersteller Rohm & Haas Co. Ltd.) geleitet wird. In dieser Weise werden 95 mg Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylat in Form eines weissen Pulvers erhalten.

Elementaranalyse für C₁₄H₁₄N₅O₆S₂Na·2,5 H₂O

Ber.: C 34.99; H 3.99; N 14.58

Gef.: C 35.18; H 3.66; N 14.28

NMR-Spektrum (60 MHz, in D₂O): 3,60 ppm (2H, Quartett, 2-CH₂), 3,76 (3H, Singlett, 3-OCH₃), 4,01 ppm (3H, Singlett, =NOCH₃), 5,24 ppm (1H, Dublett, 6-H), 5,66 ppm (1H, Dublett, 7-H), 7,06 ppm (1H, Singlett, Thiazol-5H).

Beispiel 2

Eine Tetrahydrofuranlösung (5 ml), die aus 277 mg 2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäure wie in Beispiel 1 hergestellt worden ist, wird tropfenweise zu 7 ml 50%igem wässrigem Tetrahydrofuran gegeben, das 245 mg 7-Amino-3-methylthio-3-cephem-4-carbonsäure und 220 mg Triäthylamin enthält, während mit Eis gekühlt und gerührt wird. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt und dann in Wasser gegossen. Es wird durch Zusatz von 1n-Salzsäure auf pH 2 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 240 mg rohe 7-[2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-methylthio-3-cephem-4-carbonsäure erhalten werden.

Dieses Produkt wird in 1 ml N,N-Dimethylacetamid gelöst. Nach Zugabe von 150 mg Thioharnstoff wird die Lösung 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Äther gegossen und die hierbei gebildete Fällung abgetrennt, in 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst und durch Durchleiten durch eine Säule des Ionenaustauscherharzes «Amberlite XAD-2» gereinigt. Hierbei werden 30 mg Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-methylthio-3-cephem-4-carboxylat als weisses Pulver erhalten.

NMR-Spektrum (60 MHz, in D₂O): 2,10 ppm (3H, Singlett, SCH₃), 3,62 ppm (2H, Quartett, 2-CH₂), 3,95 ppm (3H, Singlett, =N-OCH₃), 5,10 ppm (1H, Dublett, 6-H), 5,71 ppm (1H, Dublett, 7-H), 7,10 ppm (1H, Singlett, Thiazol-5H).

Beispiel 3

Auf die in Beispiel 1 und 2 beschriebene Weise wird das

aus 277 mg 2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäure hergestellte Säurechlorid mit 233 mg 7-Amino-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird dann in der beschriebenen Weise aufgearbeitet. Hierbei werden 20 mg Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cephem-4-carboxylat in Form eines weissen Pulvers erhalten.

NMR-Spektrum (60 MHz, in D₂O): 3,60 ppm (2H, Quartett, 2-CH₂), 3,90 ppm (3H, Singlett, =NOCH₃), 5,20 (1H, Dublett, 6-H), 5,71 ppm (1H, Dublett, 7-H), 7,04 ppm (1H, Singlett, Thiazol-5H).

Beispiel 4

In 5 ml N,N-Dimethylformamid werden 480 mg Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylat (2,5-Hydrat) gelöst. Während mit Eis gekühlt und gerührt wird, werden 363 mg Jodmethylpivalat zugesetzt. Die Reaktion wird 15 Minuten unter Rühren durchgeführt; in das Reaktionsgemisch werden 20 ml Äthylacetat gegossen. Das Gemisch wird mit Wasser, 3%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Äthylacetat wird abdestilliert und der erhaltene schaumige Rückstand in einer geringen Menge Äthylacetat gelöst. Die Lösung wird filtriert. Das Filtrat wird nach Zusatz von Äther über Nacht im Kühlschrank gekühlt. Abschliessend wird die Fällung abfiltriert. Hierbei werden 200 mg Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylat in Pulverform erhalten.

NMR-Spektrum (60 MHz, in CDCl₃): 1,24 ppm (9H, Singlett, t-C₄H₉), 3,40 ppm (2H, Singlett, 2-CH₂), 3,82 ppm (3H, Singlett, 3-OCH₃), 4,08 ppm (3H, Singlett, =NOCH₃), 5,12 ppm (1H, Dublett, 6-H), 5,71 ppm (1H, Dublett von Dublett, 7-H), 5,94 ppm (2H, Singlett, -OCH₂O-), 6,86 ppm (1H, Singlett, Thiazol-5H).

Beispiel 5

In 5 ml N,N-Dimethylformamid werden 439 mg Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cephem-4-carboxylatdihydrat gelöst. Während mit Eis gekühlt und gerührt wird, werden der Lösung 363 mg Jodmethylpivalat zugesetzt. Nach einer Rührdauer von 15 Minuten wird das Gemisch auf die in Beispiel 4 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 185 mg Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cephem-4-carboxylat in Pulverform erhalten werden.

NMR-Spektrum (60 MHz, in CDCl₃): 1,22 ppm (9H, Singlett, t-C₄H₉), 3,60 ppm (2H, Quartett, 2-CH₂), 4,10 ppm (3H, Singlett, =NOCH₃), 5,10 ppm (1H, Dublett, 6-H), 5,81 ppm (1H, Dublett von Dublett, 7-H), 5,94 ppm (2H, Singlett, -OCH₂O-), 6,84 ppm (1H, Singlett, Thiazol-5H).

Bezugsbeispiel 1

Zu 200 ml Wasser werden 38 g Natriumnitrit zusammen mit 53 g Methylacetoacetat gegeben. Während mit Eis gekühlt und gerührt wird, werden 200 ml 4n-Schwefelsäure tropfenweise über einen Zeitraum von etwa 1 Stunde zugesetzt. Während dieser Zeit wird die Temperatur des Reaktionsgemisches bei 5 bis 8°C gehalten. Das Gemisch wird weitere 2,5 Stunden innerhalb dieses Temperaturbereichs gerührt. Es wird dann zweimal mit je 300 ml Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt und zweimal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Dann wird eine Lösung von 96,7 g Natriumcarbonat in 1 l Wasser in 3 Teile geteilt, worauf das Methyl-3-oxo-2-hydroxyiminobutyrat aus der vorher erhaltenen Äthylacetatschicht extrahiert wird (dreimal). Der wässrigen Schicht (1 l) werden

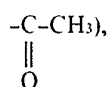
200 ml Methanol zugesetzt. Während mit Eis gekühlt und gerührt wird, werden 150 g Dimethylsulfat tropfenweise über einen Zeitraum von 10 Minuten zugesetzt. Nach erfolgter Zugabe wird das Gemisch 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann zweimal mit je 300 ml Äthylacetat extrahiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Äthylacetatschicht wird abdestilliert und der Rückstand mit Eis gekühlt, wobei er erstarrt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit einer geringen Wassermenge gespült. Hierbei werden 52,3 g Methyl-3-oxo-2-methoxyiminobutyrat vom Schmelzpunkt 64,4°C in Form von weissen Kristallen erhalten.

Elementaranalyse für $C_6H_9NO_4$:

Ber.: C 45,28; H 5,70; N 8,80

Gef.: C 44,93; H 5,61; N 8,71

NMR-Spektrum (60 MHz, in $CDCl_3$): 2,40 ppm (3H, Singlett)



3,86 ppm (3H, Singlett, $COOCH_3$), 4,10 ppm (3H, Singlett, $=NOCH_3$).

Bezugsbeispiel 2

In 150 ml Chloroform werden 40 g Methyl-3-oxo-2-methoxyiminobutyrat gelöst. Die Lösung wird auf 40°C erwärmt, worauf eine Lösung von 40 g Brom in 50 ml Chloroform tropfenweise über einen Zeitraum von 1 Stunde zugesetzt wird. Die Reaktion wird dann eine Stunde bei Raumtemperatur unter Rühren durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird mit 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser in dieser Reihenfolge gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet. Das Lösungsmittel wird dann unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei 52,1 g Methyl-4-brom-3-oxo-2-methoxyiminobutyrat in Form eines Öls erhalten werden.

NMR-Spektrum (60 MHz, in $CDCl_3$): 3,82 ppm (3H, Singlett, $COOCH_3$), 4,09 ppm (3H, Singlett, $=NOCH_3$), 4,27 ppm (2H, Singlett, $BrCH_2CO$).

In 350 ml Tetrahydrofuran werden 52 g Methyl-4-brom-3-oxo-2-methoxyiminobutyrat gelöst. Der Lösung werden 250 ml Wasser und dann 89,1 g Natriumacetat trihydrat und 33,2 g Thioharnstoff zugesetzt. Die Reaktion wird 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Rühren durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird mit 200 ml 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dann mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, worauf 200 ml Äther dem Rückstand zugesetzt werden. Die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert, wobei 24,8 g Methyl-2-(2-aminothiazol-2-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetat vom Schmelzpunkt 164,9° in Form von Kristallen erhalten werden.

Elementaranalyse für $C_9H_9N_3O_3S$:

Ber.: C 39,06; H 4,21; N 19,52

Gef.: C 38,78; H 4,15; N 19,33

5

NMR-Spektrum (60 MHz, in $CDCl_3$): 3,84 ppm (3H, Singlett, $COOCH_3$), 4,02 ppm (3H, Singlett, $=NOCH_3$), 5,74 ppm (2H, breites Singlett, NH_2), 6,74 ppm (1H, Singlett, Thiazol-5H).

10

Bezugsbeispiel 3

In 90 ml N,N-Dimethylacetamid werden 21,5 g Methyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetat gelöst. Der Lösung werden 13,6 g Chloracetylchlorid zugetropft, während mit Eis gekühlt wird. Das Gemisch wird unter 15 Kühlen mit Eis 30 Minuten und dann bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 500 ml Wasser wird das Gemisch zweimal mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser in dieser Reihenfolge gewaschen und getrocknet. 20 Abschliessend wird das Lösungsmittel abdestilliert, wobei 25 g Kristalle von Methyl-2-(2-chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetat vom Schmelzpunkt 130,8°C erhalten werden.

25 Elementaranalyse für $C_9H_{11}N_3O_3S$:

Ber.: C 37,05; H 3,45; N 14,40

Gef.: C 37,30; H 3,40; N 14,35

30

NMR-Spektrum (60 MHz, in $CDCl_3$): 3,90 ppm (3H, Singlett, $COOCH_3$), 4,02 ppm (3H, Singlett, $=NOCH_3$), 4,26 ppm (2H, Singlett, $ClCH_2CO$), 7,24 ppm (1H, Singlett, Thiazol-5H).

Bezugsbeispiel 4

35

Zu einer Lösung von 19,2 g Kaliumhydroxyd in einem Gemisch von 170 ml Wasser und 900 ml Äthanol werden 20 g Methyl-2-(2-chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetat gegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Äthanol wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach Zugabe von 170 ml Wasser wird der Rückstand mit 200 ml Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Schicht wird mit 10%iger Salzsäure auf pH 2 eingestellt und zweimal mit je 300 ml Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, wobei 16,8 g Kristalle von 2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäure vom Schmelzpunkt 170–171°C erhalten werden.

45

Elementaranalyse für $C_8H_8N_3O_3S$:

Ber.: C 34,60; H 2,90; N 15,13

Gef.: C 34,97; H 3,03; N 14,74

55

NMR-Spektrum (60 MHz, in d_6 -DMSO): 3,95 ppm (3H, Singlett, $=NOCH_3$), 4,40 ppm (2H, Singlett, $ClCH_2CO$), 7,57 ppm (1H, Singlett, Thiazol-5H).