



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪

⑪ CH 648 035 A5

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 498/04
C 07 D 205/08
A 61 K 31/535

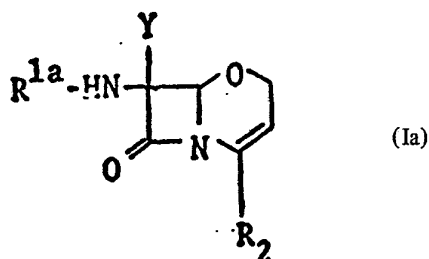
// (C 07 D 498/04, 205:08, 265:08)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

②① Gesuchsnummer:	13060/78	⑦③ Inhaber:	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Higashi-ku/Osaka (JP)
②② Anmeldungsdatum:	21.12.1978	⑦② Erfinder:	Hashimoto, Masashi, Takarazuka (JP) Hemmi, Keiji, Tsuzuki-gun/Kyoto-fu (JP) Aratani, Matsuhiko, Higashi-ku/Osaka (JP) Takeno, Hidekazu, Nara (JP) Hagiwara, Daijiro, Moriguchi (JP)
③③ Priorität(en):	23.12.1977 GB 53735/77 16.06.1978 GB 27116/78	⑦④ Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel
②④ Patent erteilt:	28.02.1985		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	28.02.1985		

⑤④ Cephalosporin-Analoge, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltendes Arzneimittel.

⑤⑦ Die neuen Verbindungen entsprechen der Formel:



worin
R¹ᵃ

Acyl, ausgewählt aus der Gruppe Ar(niedrig)alkanoyl, das eine Sulfogruppe aufweisen kann, Aryloxy(niedrig)alkanoyl, das einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, niederes Alkanoyl, substituiert durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, niederes Alkanoyl, substituiert durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, und

eine Gruppe der Formel R³-A-CO-, worin R³ Aryl oder eine heterocyclische Gruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, und A Carbonyl, Hydroxyimino-(niedrig)alkylen, niederes Alkoxyimino(niedrig)alkylen, niederes Alkenyloxyimino(niedrig)alkylen, niederes Alkinyloxyimino(niedrig)alkylen, Cyclo(niedrig)alkoxyimino(niedrig)alkylen oder Ar(niedrig)alkoxyimino(niedrig)alkylen darstellen,

R² Carboxy oder verestertes Carboxy und
Y Wasserstoff oder niederes Alkoxy bedeuten.

Die Verbindungen und ihre Salze haben antibakterielle Eigenschaften und können zur Behandlung von Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier verwendet werden.

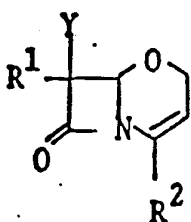
methylen darstellen, R^2 Carboxy oder Phenyl(niedrig)alkoxy-carbonyl und Y Wasserstoff oder Methoxy bedeuten.

25. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^{1a} niederes Alkanoyl, substituiert durch eine Sulfo- und eine Phenylgruppe, Phenoxy(niedrig)alkanoyl, Tetrazolyl(niedrig)alkanoyl, Amino-thiazolyl(niedrig)alkanoyl, niederes Alkanoylaminothiazolyl(niedrig)alkanoyl, Amino-thiazolylglyoxyloyl, niederes Alkanoylaminothiazolylglyoxyloyl, R^2 Carboxy oder Phenyl(niedrig)alkoxycarbonyl und Y Wasserstoff oder Methoxy bedeuten.

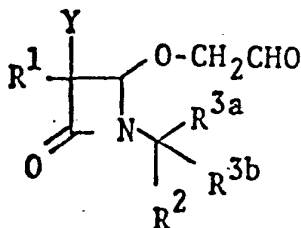
26. Verbindung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 Carboxy bedeutet.

27. Verbindung nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass R^{1a} 2-Sulfo-2-phenylacetyl, Phenoxyacetyl, 2-(1H-Tetrazol-1-yl)acetyl, 2-(2-Amino-thiazol-4-yl)acetyl oder 2-(2-Amino-thiazol-4-yl)glyoxyloyl bedeutet.

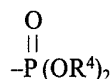
28. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporin-Analogons der allgemeinen Formel:



worin R^1 Amino oder substituiertes Amino, R^2 Carboxy oder verestertes Carboxy und Y Wasserstoff oder niederes Alkoxy bedeuten, oder eines Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel:

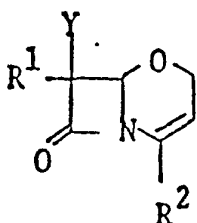


worin R^1 , R^2 und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben und R^{3a} Wasserstoff und R^{3b} eine Gruppe der Formel:



worin R^4 niederes Alkyl darstellt, bedeuten, oder worin R^{3a} und R^{3b} miteinander verbunden sind unter Bildung einer Gruppe der Formel $=\text{P}(\text{R}^5)_3$, worin R^5 niederes Alkyl, Aryl oder Di(niedrig)alkylamino darstellt, oder ein reaktionsfähiges Derivat an der Formylgruppe oder ein Salz davon cyclisiert.

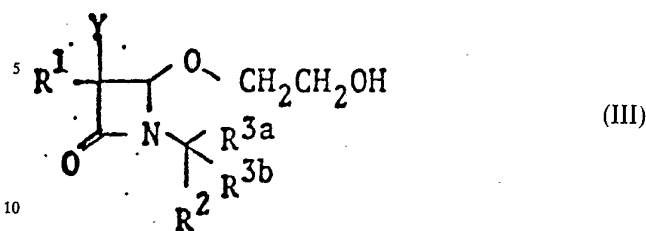
29. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporin-Analogons der allgemeinen Formel:



worin R^1 Amino oder substituiertes Amino, R^2 Carboxy oder verestertes Carboxy und Y Wasserstoff oder niederes Alkoxy

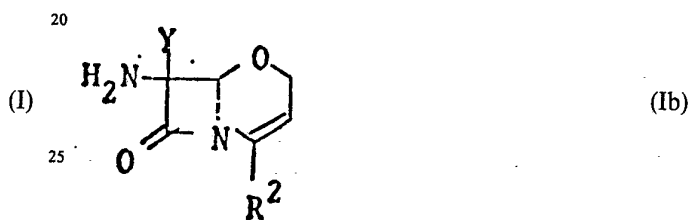
3

bedeuten, oder eines Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel:

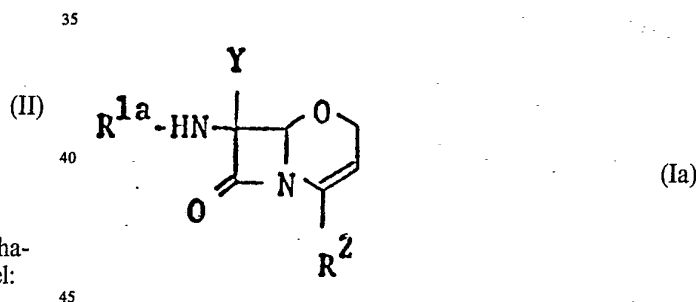


worin R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} und Y jeweils die im Anspruch 28 angegebenen Bedeutungen haben, oder ein reaktionsfähiges Derivat an der Hydroxymethylgruppe oder ein Salz davon oxidiert.

30. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporin-Analogons der allgemeinen Formel

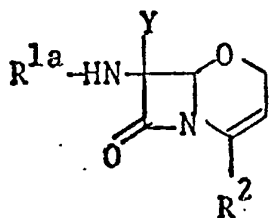


worin R^2 Carboxy oder verestertes Carboxy und Y Wasserstoff oder niederes Alkoxy bedeuten, oder eines Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

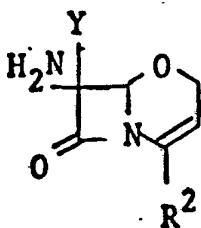


worin R^{1a} Acyl, ausgewählt aus der Gruppe Ar(niedrig)alkanoyl, das eine Sulfo-Gruppe aufweisen kann, Aryloxy(niedrig)alkanoyl, das einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann; niederes Alkanoyl, substituiert durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann; niederes Alkanoyl, substituiert durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann; und eine Gruppe der Formel $R^3-A-CO-$, worin R^3 Aryl oder eine heterocyclische Gruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, und A Carbonyl, Hydroxyimino(niedrig)alkylen, niederes Alkoxyimino(niedrig)alkylen, niederes Alkenyloxyimino(niedrig)alkylen, Cyclo(niedrig)alkoxyimino(niedrig)alkylen oder Ar(niedrig)alkoxyimino(niedrig)alkylen darstellen; R^2 Carboxy oder verestertes Carboxy; und Y Wasserstoff oder niederes Alkoxy unterwirft.

31. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporin-Analogons der allgemeinen Formel

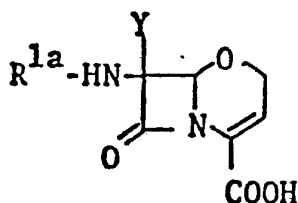


worin R^{1a} Acyl, ausgewählt aus der Gruppe Ar(niedrig)alkanoyl, das eine Sulfogruppe aufweisen kann, Aryloxy(niedrig)alkanoyl, das einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann; niederes Alkanoyl, substituiert durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann; niederes Alkanoyl, substituiert durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann; und eine Gruppe der Formel $R^3-A-CO-$, worin R^3 Aryl oder eine heterocyclische Gruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, und A Carbonyl, Hydroxyimino(niedrig)alkylen, niederes Alkoxyimino(niedrig)alkylen, niederes Alkenyloxyimino(niedrig)alkylen, niederes Alkinyloxyimino(niedrig)alkylen, Cyclo(niedrig)alkoxyimino(niedrig)alkylen oder Ar(niedrig)alkoxyimino(niedrig)alkylen darstellen; R^2 Carboxy oder verestertes Carboxy; und Y Wasserstoff oder niederes Alkoxy bedeuten, oder eines Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel:

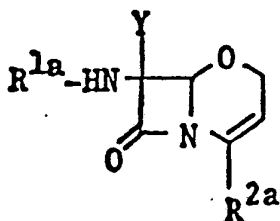


worin R^2 und Y jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder ein reaktionsfähiges Derivat an der Aminogruppe oder ein Salz davon mit einem Acylierungsmittel der allgemeinen Formel $R^{1a}-OH$ (XIV), worin R^{1a} die oben angegebenen Bedeutungen hat, oder einem reaktionsfähigen Derivat an der Carboxygruppe oder einem Salz davon umgesetzt.

32. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporin-Analogons der allgemeinen Formel:



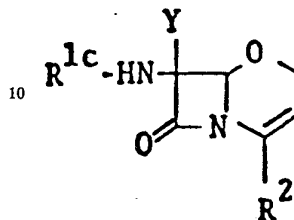
worin R^{1a} und Y die im Anspruch 31 angegebenen Bedeutungen haben, oder eines Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel:



4

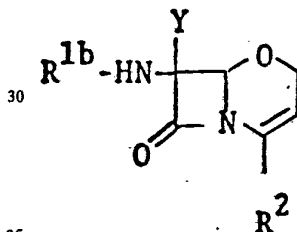
worin R^{1a} und Y jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und R^{2a} verestertes Carboxy bedeutet, oder ein Salz davon einer Reaktion zur Spaltung der Estergruppe unterwirft.

33. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporin-Analogons der allgemeinen Formel:



(If)

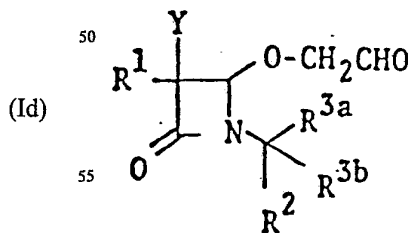
worin R^2 und Y die im Anspruch 31 angegebenen Bedeutungen haben und R^{1c} niederes Alkanoylamino, substituiert durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die eine Aminogruppe aufweist, oder eine Gruppe der Formel $R^{3''}-A-CONH-$, worin A die oben angegebenen Bedeutungen hat und $R^{3''}$ eine heterocyclische Gruppe mit einer Aminogruppe darstellt, bedeutet, oder eines Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel:



(Ie)

worin R^2 und Y jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und R^{1b} niederes Alkanoylamino, substituiert durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die eine geschützte Aminogruppe aufweist, oder eine Gruppe der Formel $R^{3'}-A-CONH-$, worin A die oben angegebenen Bedeutungen hat und $R^{3'}$ eine heterocyclische Gruppe mit einer geschützten Aminogruppe darstellt, bedeutet, oder ein Salz davon einer Reaktion zur Eliminierung der Aminoschutzgruppe unterwirft.

34. Mittel zur Ausführung des Verfahrens nach Anspruch 28 in Form einer Verbindung der allgemeinen Formel:



(II)

worin bedeuten:

R^1 Amino oder substituiertes Amino,

R^2 Carboxy oder verestertes Carboxy,

R^{3a} Wasserstoff und R^{3b} eine Gruppe der Formel:



worin R^4 niederes Alkyl darstellt, oder worin R^{3a} und R^{3b} miteinander verbunden sind unter Bildung einer Gruppe der

Formel $=P(R^5)_3$, worin R^5 niederes Alkyl, Aryl oder Di(niedrig)alkylamino darstellt, und

Y Wasserstoff oder niederes Alkoxy, oder ein Salz davon.

35. Mittel nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (II) bedeuten:

R^1 Phenoxy(niedrig)alkanoylamino,

R^2 Carboxy oder Phenyl(niedrig)alkoxycarbonyl,

R^{3a} und R^{3b} miteinander verbunden sind unter Bildung einer Gruppe der Formel:

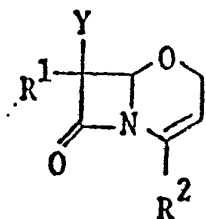
$=P(R^5)_3$ worin R^5 Phenyl darstellt, und Y Wasserstoff.

36. Pharmazeutisches Mittel, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff mindestens ein Cephalosporin-Analogon nach einem der Ansprüche 1 bis 27 und/oder mindestens ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon enthält.

Die Erfindung betrifft neue Cephalosporin-Analoga und ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, welche antimikrobielle Aktivität aufweisen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ein sie enthaltendes pharmazeutisches Mittel.

Die neuen Cephalosporin-Analoga können für die Behandlung von Infektionserkrankungen, die durch pathogene Bakterien bei Menschen und Tieren hervorgerufen werden, verwendet werden.

Die nach den weiter unten erläuterten erfindungsgemäßen Verfahren 1 bis 6 hergestellten Cephalosporin-Analoga können durch die allgemeine Formel dargestellt werden:



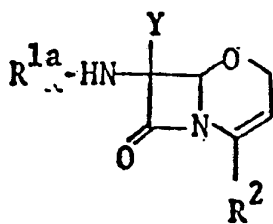
worin bedeuten:

R^1 Amino oder substituiertes Amino,

R^2 Carboxy oder verestertes Carboxy und

Y Wasserstoff oder niederes Alkoxy.

Cephalosporin-Analoga, die nach den weiter unten erläuterten Verfahren 4 bis 6 hergestellt werden und die unter die oben angegebene Formel (I) fallen, sind neu und sie können durch die allgemeine Formel dargestellt werden:



worin bedeuten:

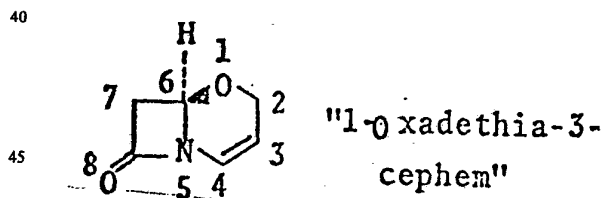
R^{1a} Acyl, ausgewählt aus der Gruppe Ar(niedrig)alkanoyl, das eine Sulfogruppe aufweisen kann, Aryloxy(niedrig)al-

kanoyl, das einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, niederes Alkanoyl, substituiert durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, niederes Alkanoyl, substituiert durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, und eine Gruppe der Formel $R^3-A-CO-$, worin R^3 Aryl oder eine heterocyclische Gruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, und A Carbonyl, Hydroxyimino(niedrig)alkylen, niederes Alkoxyimino(niedrig)alkylen, niederes Alkenyloxyimino(niedrig)alkylen, niederes Alkinyloxyimino(niedrig)alkylen, Cyclo(niedrig)alkoxyimino(niedrig)alkylen oder Ar(niedrig)alkoxyimino(niedrig)alkylen darstellen.

R^2 Carboxy oder verestertes Carboxy und Y Wasserstoff oder niederes Alkoxy.

Bezüglich der Verbindungen (I) und (Ia) und der verwandten Verbindungen (z.B. der übrigen erfindungsgemäßen Verbindungen, der Ausgangsverbindung und dgl.) sei darauf hingewiesen, dass diese aufgrund des (der) asymmetrischen Kohlenstoffatoms (Kohlenstoffatome) und/oder der Doppelbindung(en) in dem Molekül auch in Form eines oder mehrerer stereoisomeren Paare, wie z.B. in Form der optischen und/oder geometrischen Isomeren, vorliegen können, wobei diese Isomeren ebenfalls in den Rahmen der vorliegenden Erfindung fallen. Die Einzelheiten bezüglich dieser Isomeren werden weiter unten näher erläutert.

Bezüglich der erfindungsgemäßen Verbindungen sei bemerkt, dass sie beispielsweise zwei Isomeren in der 6-Stellung des Ringes aufweisen, von denen das eine eine sogenannte Oxadethiacephalosporin-Verbindung darstellt, deren chemische Grundstruktur durch die nachfolgend angegebene Formel wiedergegeben wird, der die Bezeichnung «1-Oxadethia-3-cephem» gegeben wird wie folgt:



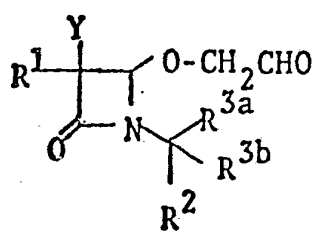
(Ia)

(Fussnote: in der obigen Formel bezeichnet der Keil «◄» die β -Konfiguration und die gestrichelte Linie «---» bedeutet die α -Konfiguration).

Bei der nachfolgenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung ist unter der Bezeichnung «1-Oxadethia-3-cephem» daher stets die chemische Struktur der oben angegebenen Formel zu verstehen.

Die Cephalosporin-Analoga (I) und (Ia) werden unter Anwendung der folgenden Verfahren hergestellt:

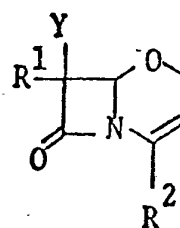
Verfahren 1



(II)

oder sein reaktionsfähiges
Derivat an der Formyl-
gruppe oder ein Salz davon

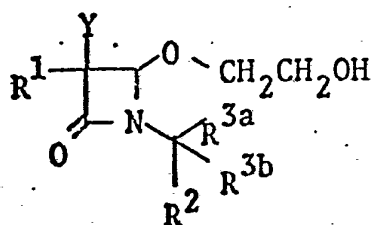
Cyclisierung



(I)

oder ein Salz davon

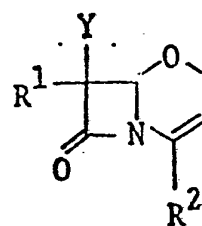
Verfahren 2



(III)

oder ein reaktionsfähiges Derivat
an der Hydroxymethylgruppe oder
ein Salz davon

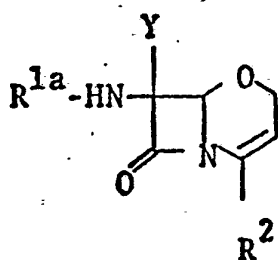
Oxidation



(I)

oder ein Salz davon

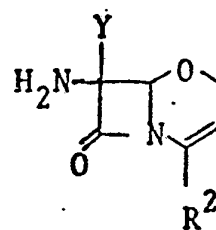
Verfahren 3



(Ia)

oder ein Salz davon

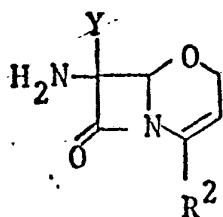
Deacylierung



(Ib)

oder ein Salz davon

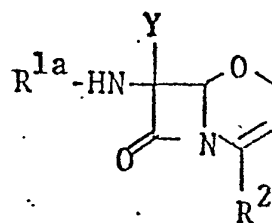
Verfahren 4



(Ib)

oder ein reaktionsfähiges
Derivat an der Aminogruppe
oder ein Salz davon

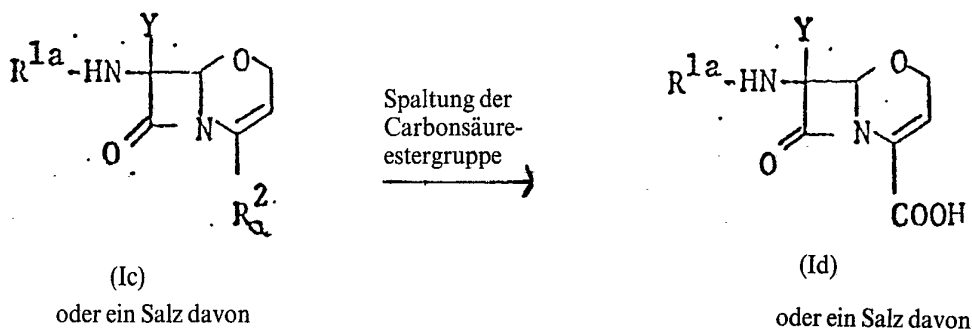
Acylierung



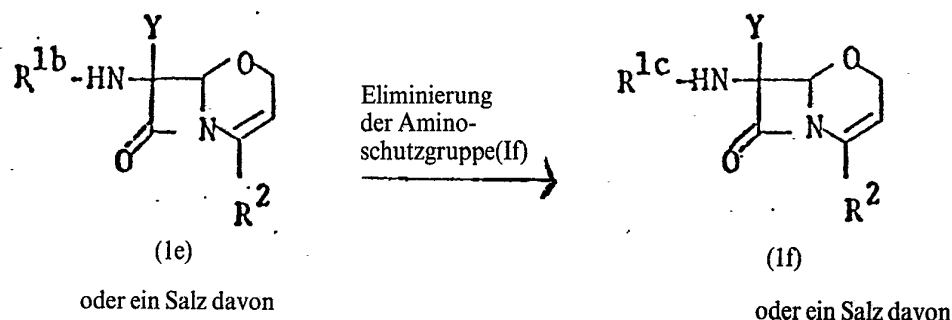
(Ia)

oder ein Salz davon

Verfahren 5



Verfahren 6



30
wörin R^1 , R^{1a} , R^2 und Y jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

R^{1b} niederes Alkanoyl, substituiert durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die eine geschützte Aminogruppe aufweisen kann, oder eine Gruppe der Formel $R^{3'}-A-CO-$, worin A die oben angegebenen Bedeutungen hat und $R^{3'}$ eine heterocyclische Gruppe mit einer geschützten Aminogruppe darstellt,

R^{1c} niederes Alkanoyl, substituiert durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die eine Aminogruppe aufweisen kann, oder eine Gruppe der Formel $R^{3''}-A-CO-$, worin A die oben angegebenen Bedeutungen hat und $R^{3''}$ eine heterocyclische Gruppe mit einer Aminogruppe darstellt,

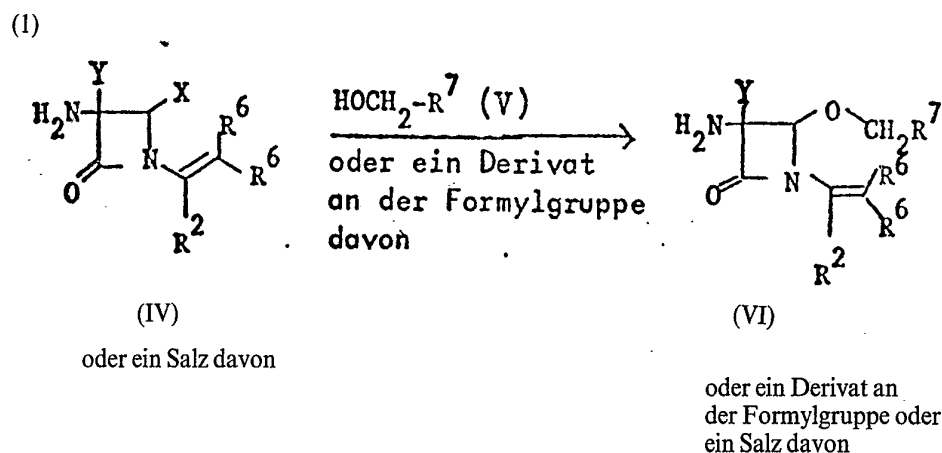
R^{2a} verestertes Carboxy und

R^{3a} Wasserstoff und R^{3b} eine Gruppe der Formel

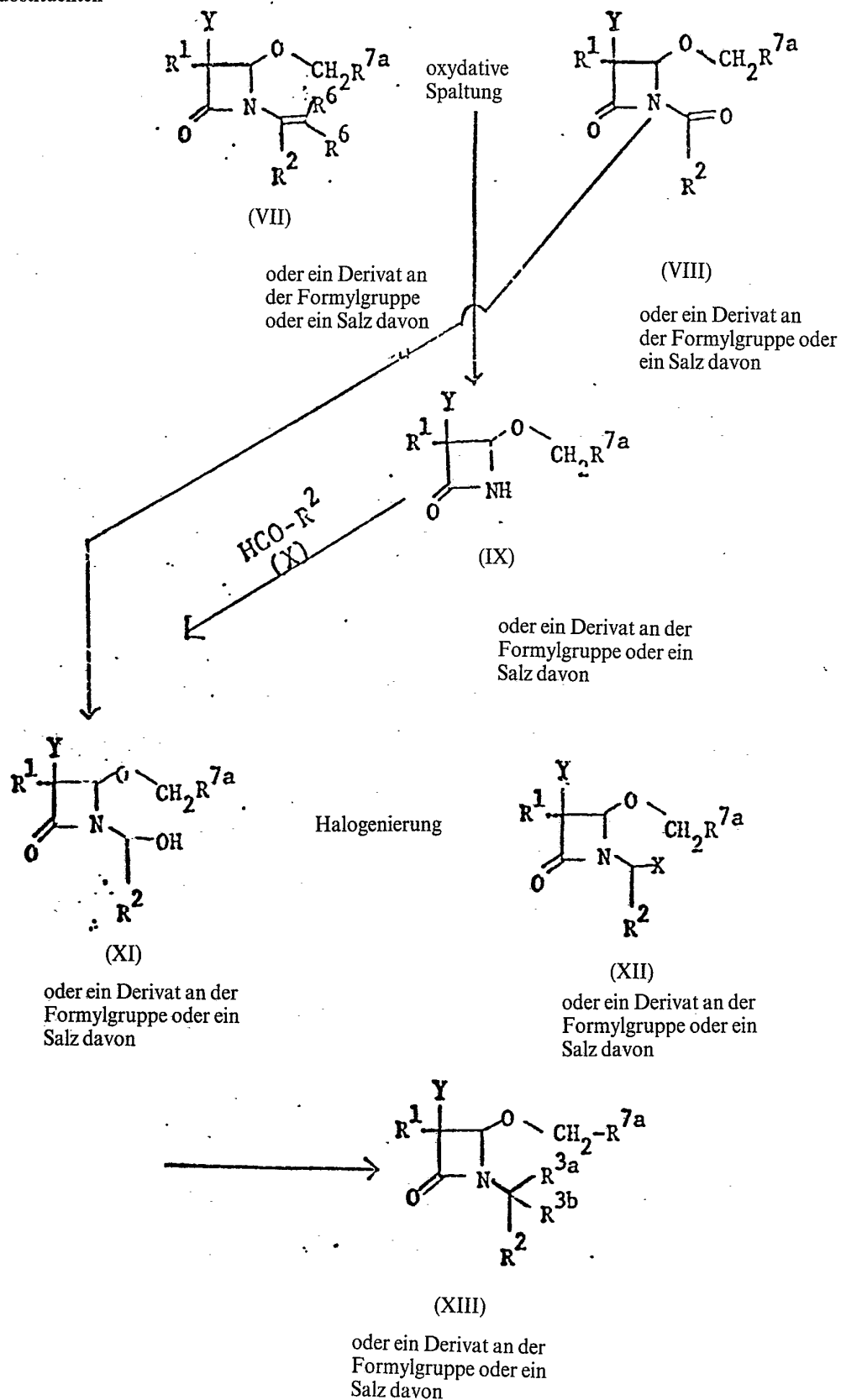
35

$$\begin{array}{c} O \\ || \\ -P(OR^4)_2, \text{ worin} \end{array}$$
 R^4 niederes Alkyl darstellt, oder worin R^{3a} und R^{3b} miteinander verbunden sind unter Bildung einer Gruppe der Formel $=P(R^5)_3$, worin R^5 niederes Alkyl, Aryl oder Di(niedrig)alkylamino darstellt.

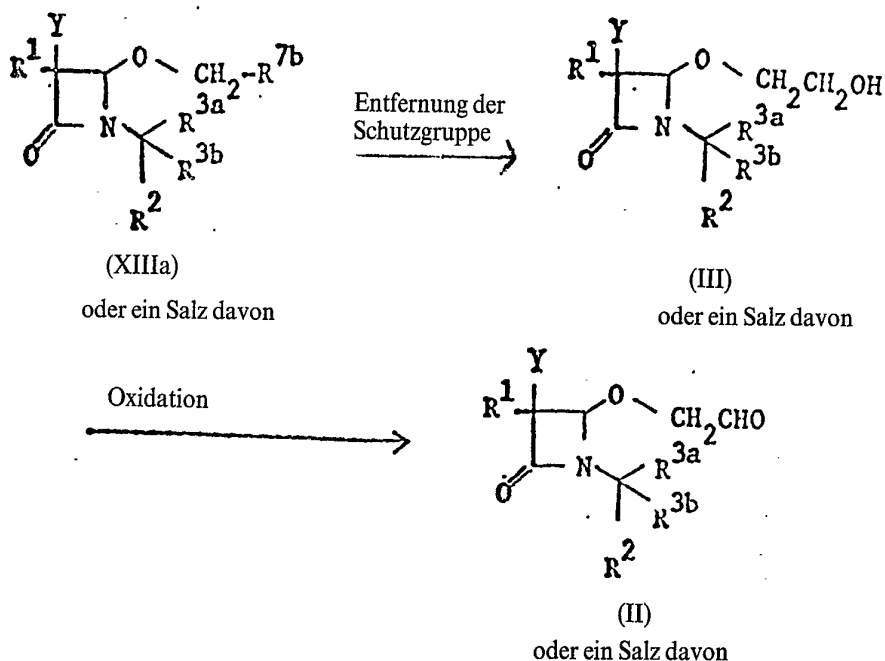
Die Ausgangsverbindungen (II) und (III) sind neu und sie können nach Verfahren hergestellt werden, die durch das folgende Reaktionsschema dargestellt werden können:



Einführung des(der) Substituenten



(2)



worin R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} und Y jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

R^6 niederes Alkyl,

R^7 Hydroxymethyl, Acyloxymethyl, Aryl(niedrig)alkoxymethyl oder Formyl,

R^{7a} geschütztes Hydroxymethyl oder Formyl,

R^{7b} Acyloxymethyl oder Aryl(niedrig)alkoxymethyl, und X Halogen bedeuten.

Die Ausgangsverbindung (IV) kann beispielsweise auf ähnliche Weise wie im «Canadian Journal of Chemistry», Band 50, S. 2894–2905 (1972), beschrieben hergestellt werden.

Geeignete Salze, insbesondere pharmazeutisch verträgliche Salze, der Cephalosporin-Analogen (I) sind konventionelle Salze, insbesondere nicht-toxische Salze, und dazu gehören beispielsweise ein Metallsalz, wie ein Alkalimetallsalz (z.B. ein Natrium-, Kaliumsalz und dgl.) und ein Erdalkalimetallsalz (z.B. ein Calcium-, Magnesiumsalz und dgl.), ein Ammoniumsalz, ein Salz eines organischenamins (z.B. ein Trimethylamin-, Triäthylamin-, Pyridin-, Picolin-, Dicyclohexylamin-, N,N'-Dibenzyläthylendiaminsalz und dgl.), ein Salz einer organischen Säure (z.B. ein Maleat, Tartrat, Methansulfonat, Benzolsulfonat, Toluolsulfonat und dgl.), ein Salz einer anorganischen Säure (z.B. ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat und dgl.) oder ein Salz mit einer Aminosäure (z.B. mit Arginin, Asparaginsäure, Lysin, Glutaminsäure und dgl.) und dgl.

Nachstehend werden geeignete Beispiele und Erläuterungen für die verschiedenen Definitionen, die in der vorstehenden und nachfolgenden Beschreibung der Erfindung angegeben sind, näher erläutert.

Unter dem Ausdruck «nieder» bzw. «niedrig» ist ein Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen und unter «höher» ist ein Rest mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wenn nichts anderes angegeben ist.

Substituiertes Amino kann umfassen eine Aminogruppe, die substituiert ist durch einen oder mehrere geeignete Substituenten, wie sie üblicherweise in der Cephalosporin- und Penicillin-Chemie als Substituenten für die Aminogruppe in ihrer 7- oder 6-Stellung verwendet werden.

Ein geeignetes «substituiertes Amino» kann umfassen Acylamino, Hydrazino und eine Aminogruppe, die substituiert ist durch andere Gruppen als die Acylgruppen, wie z.B.

Ar(niedrig)alkyl (wie Benzyl, Phenäthyl, Trityl und dgl.), Ar(niedrig)alkylen (wie Benzyliden, 3,5-Di-(tert.-butyl)-4-hydroxybenzyliden) oder dgl.

Ein geeignetes verestertes Carboxy kann sein beispielsweise ein niedriger Alkylester (wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, t-Butyl-, Pentyl-, t-Pentyl-, Hexyl-, 1-Cyclopropyläthylester und dgl.); ein niedriger Alkenylester (wie Vinyl-, Allylester und dgl.);

ein niedriger Alkinylester (wie Äthynyl-, Propinylester und dgl.);

ein Mono(oder Di- oder Tri)halogen(niedrig)alkylester (wie 2-Jodäthyl-, 2,2,2-Trichloräthylester und dgl.);

ein niedriger Alkanoyloxy(niedrig)alkylester (wie Acetoxymethyl-, Propionyloxymethyl-, Butyryloxymethyl-, Valeryloxymethyl-, Pivaloyloxymethyl-, Hexanoyloxymethyl-, 2-Acetoxyläthyl-, 2-Propionyloxyäthylester und dgl.);

ein niedriger Alkansulfonyl(niedrig)alkylester (wie 2-Mesyläthylester und dgl.);

ein Ar(niedrig)alkylester, wie z.B. Phenyl(niedrig)alkylester, der einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann (wie Benzyl-, 4-Methoxybenzyl-, 4-Nitrobenzyl-, Phenäthyl-, Diphenylmethyl-, Bis(methoxyphenyl)methyl-, 3,4-Dimethoxybenzyl-, 4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butylbenzylester und dgl.);

ein Arylester, der einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann (wie ein Phenyl-, Toly-, tert.-Butylphenyl-, Xyl-, Mesityl-, Cumenylester und dgl.) und dgl.

Ein geeignetes «niederes Alkoxy» kann ein solches umfassen, das verzweigt sein kann, wie z.B. Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy oder dgl.

Ein geeignetes «niederes Alkyl» kann ein solches umfassen, das verzweigt sein kann, wie z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Hexyl und dgl.

Ein geeignetes «Aryl» kann umfassen Phenyl, Toly-, Xyl-, Mesityl-, Cumenyl, Naphthyl und dgl.

Ein geeignetes «Di(niedrig)alkylamino» kann umfassen Dimethylamino, Diäthylamino, Dipropylamino, Methyläthylamino und dgl.

Ein geeignetes «Halogen» kann umfassen Chlor, Brom, Fluor und Jod.

Ein geeigneter «Acylrest» in den Ausdrücken «Acylamino» und «Acyloxy» wie oben angegeben, kann umfassen Carbamoyl, eine aliphatische Acylgruppe und eine Acylgruppe, die einen aromatischen Ring enthält, die als aromatisches Acyl bezeichnet wird, oder die einen heterocyclischen Ring enthält, die als heterocyclisches Acyl bezeichnet wird.

Nachfolgend sind einige geeignete Beispiele für Acyl angegeben:

Aliphatisches Acyl, wie niederes oder höheres Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Succinyl, Hexanoyl, Heptanoyl, Stearoyl und dgl.);

niederes oder höheres Alkoxy-carbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, t-Pentyloxycarbonyl, Heptyloxycarbonyl und dgl.);

niederes oder höheres Alkansulfonyl (z.B. Methansulfonyl, Äthansulfonyl und dgl.) oder dgl.;

aromatisches Acyl, wie Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Naphthoyl und dgl.);

Ar(niedrig)alkanoyl (z.B. Phenylacetyl, Phenylpropionyl und dgl.);

Aryloxy-carbonyl (z.B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxy-carbonyl und dgl.);

Aryloxy(niedrig)alkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl, Phenoxypropionyl und dgl.);

Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl, Naphthylglyoxyloyl und dgl.);

Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, p-Toluolsulfonyl und dgl.) oder dgl.;

heterocyclisches Acyl, wie heterocyclisches Carbonyl (z.B. Thenoyl, Furoyl, Nicotinoyl und dgl.);

heterocyclisches(niedrig)alkanoyl (z.B. Thienylacetyl, Thiazolylacetyl, Tetrazolylacetyl und dgl.);

heterocyclisches Glyoxyloyl (z.B. Thiazolylglyoxyloyl, Thienylglyoxyloyl und dgl.) oder dgl., wobei ein geeigneter heterocyclischer Rest in den oben erwähnten Ausdrücken «heterocyclisches Carbonyl», «heterocyclisches(niedrig)alkanoyl» und «heterocyclisches Glyoxyloyl» insbesondere sein kann eine gesättigte oder ungesättigte monocyclische oder polycyclische heterocyclische Gruppe, die mindestens ein Heteroatom, wie z.B. ein Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoffatom und dgl., enthält.

Besonders bevorzugte heterocyclische Gruppen sind beispielsweise folgende:

eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige, vorzugsweise 5- oder 6-gliedrige, heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen, wie z.B. Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl und sein N-Oxid, Dihydropyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazolyl (wie 4H-1,2,4-Triazolyl, 1H-1,2,3-Triazolyl, 2H-1,2,3-Triazolyl und dgl.), Tetrazolyl (wie 1H-Tetrazolyl, 2H-Tetrazolyl und dgl.) und dgl.;

eine gesättigte 3- bis 8-gliedrige (vorzugsweise 5- oder 6-gliedrige) heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen, wie z.B. Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Piperidino, Piperazinyl und dgl.;

eine ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen, wie z.B. Indolyl, Isoindolyl, Indolizinyl, Benzimidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl und dgl.;

eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige (vorzugsweise 5- oder 6-gliedrige) heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Sauerstoffatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, wie z.B. Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl (wie 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl und dgl.) und dgl.;

eine gesättigte 3- bis 8-gliedrige (vorzugsweise 5- oder 6-gliedrige) heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Sauerstoffato-

men und 1 bis 3 Stickstoffatomen, wie z.B. Morpholinyl, Sydnonyl und dgl.;

eine ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Sauerstoffatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, wie z.B. Benzoxazolyl, Benzoxadiazolyl und dgl.;

eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige (vorzugsweise 5- oder 6-gliedrige) heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen (wie z.B. Thiazolyl, Isothiazolyl, Thiadiazolyl (wie 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl und dgl.), Dihydrothiazinyl und dgl.;

eine gesättigte 3- bis 8-gliedrige (vorzugsweise 5- oder 6-gliedrige) heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, wie z.B. Thiazolidinyl und dgl.;

eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige (vorzugsweise 5- oder 6-gliedrige) heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen, wie z.B. Thienyl, Dihydrodithiänyl, Dihydrodithioly und dgl.;

eine ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, wie z.B. Benzothiazolyl, Benzothiadiazolyl und dgl.;

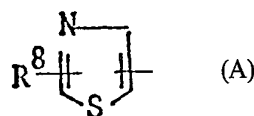
eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige (vorzugsweise 5- bis 6-gliedrige) heteromonocyclische Gruppe mit einem Sauerstoffatom, wie z.B. Furyl und dgl.;

eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige (vorzugsweise 5- oder 6-gliedrige) heteromonocyclische Gruppe mit einem Sauerstoffatom und 1 bis 2 Schwefelatomen, wie z.B. Dihydrooxathiinyl und dgl.;

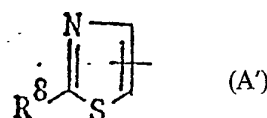
eine ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen, wie z.B. Benzothienyl, Benzodithiänyl und dgl.;

eine ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppe mit einem Sauerstoffatom und 1 bis 2 Schwefelatomen, wie z.B. Benzoxathiänyl und dgl. und dgl.

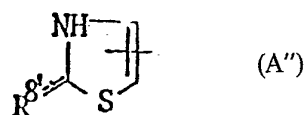
Bezüglich der oben genannten heterocyclischen Gruppen sei auf die folgenden Punkte hingewiesen: wenn es sich bei der heterocyclischen Gruppe speziell um eine Thiazolylgruppe mit Amino oder geschütztem Amino als einem Substituenten in ihrem Molekül handelt, umfasst diese Thiazolylgruppe tautomere Isomere, die durch das spezifische Verhalten des Thiazolringes verursacht werden. Wenn beispielsweise die Amino- oder geschützte Amino-thiazolylgruppe durch die Formel dargestellt wird



(worin R^8 Amino oder geschütztes Amino darstellt) und wenn die Gruppe der Formel (A) die Formel annimmt

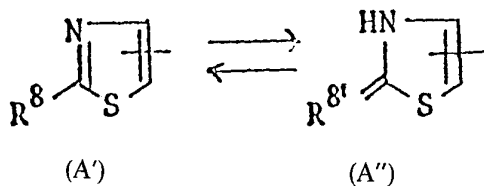


(worin R^8 Amino oder geschütztes Amino darstellt), kann diese Gruppe der Formel (A') alternativ auch durch ihre tautomere Formel dargestellt werden:



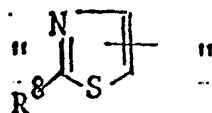
(worin R^8 Imino oder geschütztes Imino darstellt).

Beide Gruppen der Formeln (A') und (A'') liegen im Zustand des tautomeren Gleichgewichtes vor, das durch die folgende Gleichung dargestellt werden kann:



(worin R^8 und $R^{8'}$ jeweils die oben angegebene Bedeutung haben).

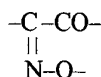
Diese Tautomerie-Typen zwischen 2-Aminothiazol-Verbindungen und 2-Iminothiazolin-Verbindungen, wie sie oben angegeben sind, sind an sich bekannt und es ist für den Fachmann ohne weiteres ersichtlich, dass beide tautomeren Isomeren äquilibriert sind (im Gleichgewicht vorliegen) und im reziprok umwandelbaren Zustand vorliegen und dass es daher selbstverständlich ist, dass diese Isomeren in die gleiche Kategorie gehören wie die Verbindung selbst. Daher liegen auch beide tautomeren Formen eindeutig innerhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung. In der vorliegenden Beschreibung werden die erfindungsgemässen Endverbindungen und die Ausgangsverbindungen, welche die Gruppe dieser tautomeren Isomeren umfassen, der Einfachheit halber nur durch Verwendung eines der dafür geeigneten Ausdrücke, d.h. durch 2-Amino (oder geschütztes Amino)-thiazolyl und die Formel



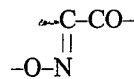
repräsentiert.

Der oben genannte Acylrest kann 1 bis 10 gleiche oder voneinander verschiedene geeignete Substituenten aufweisen, wie z.B. niederes Alkyl (wie Methyl, Äthyl und dgl.); niederes Alkoxy (wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy und dgl.); niederes Alkylthio (wie Methylthio, Äthylthio und dgl.); niederes Alkylamino (wie Methylamino und dgl.); Cyclo(niedrig)alkyl (wie Cyclopentyl, Cyclohexyl und dgl.); Cyclo(niedrig)alkenyl (wie Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl und dgl.); Halogen; Amino; geschütztes Amino; Hydroxy; geschütztes Hydroxy; Cyano; Nitro; Carboxy; geschütztes Carboxy; Sulfo; Sulfamoyl; Imino; Oxo; Amino(niedrig)alkyl (wie Aminomethyl, Aminoäthyl und dgl.); Carbamoyloxy; geschütztes Carbamoyloxy; eine Gruppe der Formel $=N-OR^9$, worin R^9 Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl (wie Vinyl, Allyl, 2-Butenyl und dgl.), niederes Alkynyl (wie Äthinyl, 2-Propinyl und dgl.), Cyclo(niedrig)alkyl (wie Cyclopropyl, Cyclohexyl und dgl.) oder Ar(niedrig)alkyl, wie Phenyl(niedrig)alkyl (z.B. Benzyl, Phenäthyl und dgl.) darstellt.

In diesem Zusammenhang sei bemerkt, dass dann, wenn der Acylrest eine Gruppe der Formel $=N-OR^9$, worin R^9 die oben angegebenen Bedeutungen hat, als Substituent(en) aufweist, durch die Anwesenheit der Doppelbindung geometrische Isomere (syn- und anti-Isomere) vorliegen. So steht beispielsweise das syn-Isomere für ein geometrisches Isomeres mit der Gruppe der Formel



und das entsprechende anti-Isomere steht für das andere geometrische Isomere mit der Gruppe der Formel



5 Geeignetes «Ar(niedrig)alkanoyl, das eine Sulfogruppe aufweisen kann» kann umfassen Phenyl(niedrig)alkanoyl (wie Phenylacetyl, Phenylpropionyl und dgl.), niederes Alkanoyl, substituiert durch eine Sulfo- und eine Phenylgruppe (wie 2-Sulfo-2-phenylacetyl und dgl.) und dgl.

10 Ein geeignetes «Aryloxy(niedrig)alkanoyl» in dem Ausdruck «Aryloxy(niedrig)alkanoyl, das einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann» kann umfassen Phenoxy(niedrig)alkanoyl (wie Phenoxyacetyl, Phenoxypropionyl und dgl.) und dgl.

15 Eine geeignete «ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen» in dem Ausdruck «niederes Alkanoyl, das substituiert ist durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen, die einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann» kann die oben genannten Vertreter umfassen.

20 Eine geeignete «ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen» in dem Ausdruck «niederes Alkanoyl, das substituiert ist durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann», in dem Ausdruck «niederes Alkanoyl, das substituiert ist durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die eine geschützte Aminogruppe aufweisen kann» und in dem Ausdruck «niederes Alkanoyl, das substituiert ist durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die eine Aminogruppe aufweist» kann die oben genannten Vertreter umfassen.

Geeignete «heterocyclische Gruppen» in den Ausdrücken «eine heterocyclische Gruppe, die einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann», «eine heterocyclische Gruppe mit einer geschützten Aminogruppe» und «eine heterocyclische Gruppe mit einer Aminogruppe» kann die oben unter «heterocyclischer Rest» genannten Vertreter umfassen.

Geeignete «niedere Alkanoyl-Reste» in den Ausdrücken «niederes Alkanoyl, das substituiert ist durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen, die einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann», «niederes Alkanoyl, das substituiert ist durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann», «niederes Alkanoyl, das substituiert ist durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die eine geschützte Aminogruppe aufweisen kann» und «niederes Alkanoyl, das substituiert ist durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die eine Aminogruppe aufweisen kann» kann umfassen Acetyl, Propionyl, Butyryl und dgl.

60 Geeignete «Substituenten» in den Ausdrücken «Aryloxy(niedrig)alkanoyl, das einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann», «niederes Alkanoyl, das substituiert ist durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann», «niederes Alkanoyl, das substituiert ist durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 4 Stickstoffatomen, die einen oder mehrere

geeignete Substituenten aufweisen kann» und «eine heterocyclische Gruppe, die einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann» kann umfassen niederes Alkyl (wie Methyl, Äthyl und dgl.), niederes Alkoxy (wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy und dgl.), niederes Alkylthio (wie Methylthio, Äthylthio und dgl.), niederes Alkylamino (wie Methylamino und dgl.), Cyclo(niedrig)alkyl (wie Cyclopentyl, Cyclohexyl und dgl.), Cyclo(niedrig)alkenyl (wie Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl und dgl.), Halogen, Amino, geschütztes Amino, Hydroxy, Cyano, Nitro, Carboxy, geschütztes Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Imino, Oxo, Amino(niedrig)alkyl (wie Aminomethyl, Aminoäthyl und dgl.) und dgl.

Geeignete «niedere Alkylen-Reste» in den Ausdrücken «Hydroxyimino(niedrig)alkylen», «niederes Alkoxyimino(niedrig)alkylen», «niederes Alkenyloxyimino(niedrig)alkylen», «niederes Alkinyloxyimino(niedrig)alkylen», «Cyclo(niedrig)alkoxyimino(niedrig)alkylen» und «Ar(niedrig)alkoxyimino(niedrig)alkylen» können umfassen Methylen, Äthylen, Trimethylen, Propylen und dgl.

Ein geeigneter «niederer Alkoxyrest» in dem Ausdruck «niederes Alkoxyimino(niedrig)alkylen» kann umfassen Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy und dgl.

Ein geeigneter «niederer Alkenyloxyrest» in dem Ausdruck «niederes Alkenyloxyimino(niedrig)alkylen» kann umfassen Vinyloxy, Allyloxy, Butenyloxy und dgl.

Ein geeigneter «niederer Alkinyloxyrest» in dem Ausdruck «niederes Alkinyloxyimino(niedrig)alkylen» kann umfassen Äthinyloxy, Propinyloxy, Butinyloxy und dgl.

Ein geeigneter «Cyclo(niedrig)alkoxyrest» in dem Ausdruck «Cyclo(niedrig)alkoxyimino(niedrig)alkylen» kann umfassen Cyclopentyl, Cyclohexyl und dgl.

Ein geeigneter «Ar(niedrig)alkoxyrest» in dem Ausdruck «Ar(niedrig)alkoxyimino(niedrig)alkylen» kann umfassen Phenyl(niedrig)alkoxy (wie Benzyloxy, Phenäthyloxy und dgl.) und dgl.

Eine geeignete «geschützte Aminogruppe» in den Ausdrücken «niederes Alkanoyl, das substituiert ist durch eine ungesättigte 3- bis 8-gliedrige heteromonocyclische Gruppe mit 1 bis 2 Schwefelatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen, die eine geschützte Aminogruppe aufweisen kann» und «eine heterocyclische Gruppe mit einer geschützten Aminogruppe» kann umfassen Acyl, wie oben erwähnt, und eine Aminogruppe, die substituiert ist durch eine andere konventionelle Schutzgruppe als die Acylgruppen, wie z.B. Ar(niedrig)alkyl, wie oben erwähnt, und dgl.

Bevorzugte Beispiele für R^{1a} sind folgende:

Ar(niedrig)alkanoyl mit einer Sulfogruppe, vorzugsweise niederes Alkanoyl, das substituiert ist durch eine Sulfogruppe und eine Phenylgruppe (wie 2-Sulfo-2-phenylacetyl und dgl.);

Aryloxy(niedrig)alkanoyl, vorzugsweise Phenoxy(niedrig)alkanoyl (wie Phenoxyacetyl, Phenoxypropionyl und dgl.); Tetrazolyl(niedrig)alkanoyl (wie 2-(1H-Tetrazol-1-yl)acetyl-3-(1H-tetrazol-1-yl)propionyl und dgl.);

Aminothiazolyl(niedrig)alkanoyl (wie 2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetyl und dgl.);

geschütztes Aminothiazolyl(niedrig)alkanoyl, vorzugsweise Acylaminothiazolyl(niedrig)alkanoyl, insbesondere niederes Alkanoylaminothiazolyl(niedrig)alkanoyl (wie 2-(2-Formamidothiazol-4-yl)acetyl und dgl.);

Aminothiazolylglyoxyloyl (wie 2-(2-Aminothiazol-4-yl)glyoxyloyl und dgl.);

geschütztes Aminothiazolylglyoxyloyl, vorzugsweise Acylaminothiazolylglyoxyloyl, insbesondere niederes Alkanoylaminothiazolylglyoxyloyl (wie 2-(2-Formamidothiazol-4-yl)glyoxyloyl und dgl.);

Ar(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoximinogruppe,

vorzugsweise 2-Niedrigalkoxyimino-2-phenylacetyl (wie 2-Methoxyimino-2-phenylacetyl, 2-Äthoxyimino-2-phenylacetyl, 2-Propoxyimino-2-phenylacetyl und dgl.);

Aminothiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer Hydroxyimino-
5 gruppe, vorzugsweise 2-Hydroxyimino-2-aminothiazolacetyl (wie 2-Hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl und dgl.);

geschütztes Aminothiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer Hydroxyiminogruppe, vorzugsweise Acylaminothiazolyl(niedrig)-
10 alkanoyl mit einer Hydroxyiminogruppe, insbesondere 2-Hydroxyimino-2-niedrigalkanoylaminothiazolylacetyl (wie 2-Hydroxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetyl und dgl.);

15 Aminothiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoxyiminogruppe, vorzugsweise 2-Niedrigalkoxyimino-2-aminothiazolylacetyl (wie 2-Methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl, 2-Äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl, 2-Propoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl, 2-Isopropoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl, 2-Butoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl, 2-Pentyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl, 2-Hexyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl und dgl.);

geschütztes Aminothiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoxyiminogruppe, vorzugsweise Acylaminothiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoxyiminogruppe, insbesondere 2-Niedrigalkoxyimino-2-niedrigalkanoylaminothiazolylacetyl-
25 (wie 2-Methoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetyl, 2-Äthoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetyl, 2-Propoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetyl, 2-Isopropoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetyl, 2-Butoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetyl, 2-Pentyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetyl, 2-Hexyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetyl und
30 dgl.);

Aminothiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkenyloxyiminogruppe, vorzugsweise 2-Niedrigalkenyloxyimino-2-aminothiazolylacetyl (wie 2-Vinyloxyimino-2-(α-aminothiazol-4-yl)acetyl, 2-Allyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl und dgl.);

geschütztes Aminothiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkenyloxyiminogruppe, vorzugsweise Acylaminothiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkenyloxyiminogruppe, insbesondere 2-Niedrigalkenyloxyimino-2-niedrigalkanoylaminothiazolylacetyl (wie 2-Allyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetyl und dgl.);

Aminothiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkinyloxyiminogruppe, vorzugsweise 2-Niedrigalkinyloxyimino-2-aminothiazolylacetyl (wie 2-Äthinyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl und dgl.);

geschütztes Aminothiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkinyloxyiminogruppe, vorzugsweise Acylaminothiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkinyloxyiminogruppe, insbesondere 2-Niedrigalkinyloxyimino-2-niedrigalkanoylaminothiazolylacetyl (wie 2-(2-Propinyloxyimino)-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetyl und dgl.);

Aminothiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer Ar(niedrig)alkoxyiminogruppe, vorzugsweise 2-Phenyl(niedrig)alkoxyimino-2-aminothiazolylacetyl (wie 2-Benzyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl und dgl.);

geschütztes Aminothiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer Ar(niedrig)alkoxyiminogruppe, vorzugsweise Acylaminothiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer Phenyl(niedrig)alkoxyiminogruppe, insbesondere 2-Phenyl(niedrig)alkoxyimino-2-niedrigalkanoylaminothiazolylacetyl (wie 2-Benzyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetyl und dgl.);

Aminothiadiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoxyiminogruppe, vorzugsweise 2-Niedrigalkoxyimino-2-aminothiadiazolylacetyl (wie 2-Methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetyl, 2-Äthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetyl, 2-Propoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetyl, 2-Hexyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetyl und dgl.); geschütztes Aminothiadiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoxyiminogruppe, vorzugsweise Acylaminothiadiazolyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoxyiminogruppe, insbesondere 2-Niedrigalkoxyimino-2-niedrigalkanoylaminothiadiazolylacetyl (wie 2-Methoxyimino-2-(5-formamidio-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetyl und dgl.); Aminopyridyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoxyiminogruppe, vorzugsweise 2-Niedrigalkoxyimino-2-amino-2-pyridylacetyl (wie 2-Methoxyimino-2-(6-aminopyridin-2-yl)acetyl, 2-Äthoxyimino-2-(6-aminopyridin-2-yl)acetyl, 2-Propoxyimino-2-(6-aminopyridin-2-yl)acetyl und dgl.); geschütztes Aminopyridyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoxyiminogruppe, vorzugsweise Acylaminopyridyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoxyiminogruppe, insbesondere 2-Niedrigalkoxyimino-2-niedrigalkanoylamino-2-pyridylacetyl (wie 2-Methoxyimino-2-(6-formamidopyridin-2-yl)acetyl und dgl.); Aminopyrimidinyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoxyiminogruppe, vorzugsweise 2-Niedrigalkoxyimino-2-aminopyrimidinylacetyl (wie 2-Methoxyimino-2-(4-aminopyrimidin-2-yl)acetyl, 2-Äthoxyimino-2-(4-aminopyrimidin-2-yl)acetyl, 2-Propoxyimino-2-(4-aminopyrimidin-2-yl)acetyl und dgl.); geschütztes Aminopyrimidinyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoxyiminogruppe, vorzugsweise Acylaminopyrimidinyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoxyiminogruppe, insbesondere 2-Niedrigalkoxyimino-2-niedrigalkanoylamino-2-pyrimidinylacetyl (wie 2-Methoxyimino-2-(4-formamidopyrimidin-2-yl)acetyl und dgl.); Dihydrooxathiinyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoxyiminogruppe, vorzugsweise 2-Niedrigalkoxyimino-2-dihydrooxathiinylacetyl (wie 2-Methoxyimino-2-(5,6-dihydro-1,4-oxathiin-2-yl)acetyl, 2-Äthoxyimino-2-(5,6-dihydro-1,4-oxathiin-2-yl)acetyl, 2-Propoxyimino-2-(5,6-dihydro-1,4-oxathiin-2-yl)acetyl und dgl.); und Furyl(niedrig)alkanoyl mit einer niederen Alkoxyiminogruppe, vorzugsweise 2-Niedrigalkoxyimino-2-furylacetyl (wie 2-Methoxyimino-2-(2-furyl)acetyl, 2-Äthoxyimino-2-(2-furyl)acetyl, 2-Propoxyimino-2-(2-furyl)acetyl und dgl.).

Die Verfahren zur Herstellung der Verbindungen werden nachfolgend näher erläutert.

Verfahren 1

Die Verbindung (I) oder ein Salz davon kann hergestellt werden, indem man die Verbindung (II) oder ein Derivat an der Formylgruppe oder ein Salz davon einer Cyclisierung unterwirft.

Ein geeignetes Salz der Verbindung (II) kann umfassen ein Säureadditionssalz, wie z.B. ein organisches Säureadditionssalz (wie ein Acetat, Maleat, Tartrat, Benzolsulfonat, Toluolsulfonat und dergleichen) oder ein anorganisches Säuresalz (wie ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat und dergleichen); ein Metallsalz (z.B. ein Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesiumsalz und dergleichen); ein Ammoniumsalz; ein organisches Aminsatz (z.B. ein Triäthylamin-, Dicyclohexylaminsatz und dgl.) und dgl.

Geeignete reaktionsfähige Derivate an der Formylgruppe der Verbindung (II) können alle konventionellen reaktionsfähigen Derivate an der Formylgruppe und alle reaktionsfähigen Derivate mit einer entsprechenden Überführbarkeit in die

Verbindung (II) bei dieser Reaktion umfassen. Ein geeignetes Beispiel für diese reaktionsfähigen Derivate kann umfassen ein Acetal (z.B. Dimethylacetal, Diäthylacetal und dergleichen), ein Hemiacetal, ein Hydrat (Diol), Thioacetal, Hemithioacetal, mono(oder di)acyliertes Diol und dergleichen.

Wenn in der erfindungsgemässen Reaktion die Verbindung (II), worin R^{3a} und R^{3b} miteinander verbunden sind unter Bildung einer Gruppe der Formel $=P(R^5)_3$, worin R^5 die oben angegebenen Bedeutungen hat, als Ausgangsverbindung verwendet wird, wird sie in der Regel bei etwa neutralen Bedingungen oder in Gegenwart einer Base, wie nachfolgend näher erörtert, durchgeführt. Die Umsetzung wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Benzol, Methylenchlorid, Dimethylsulfoxid, Äthylacetat, Tetrahydrofuran oder irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird vorzugsweise bei Umgebungstemperatur oder unter Erwärmen durchgeführt.

Wenn die Verbindung (II), worin R^{3a} Wasserstoff und R^{3b}

eine Gruppe der Formel $-P(OR^4)_2$, worin R^4 die oben angegebenen Bedeutungen hat, bedeuten, als Ausgangsverbindung verwendet wird, wird die erfindungsgemässe Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer starken Base, wie z.B. eines Alkalimetallhydrids (wie Natriumhydrid, Lithiumhydrid und dergleichen), eines Erdalkalimetallhydrids (wie Calciumhydrid und dergleichen), eines Alkalimetall-t-alkylats (wie Natrium-t-butylat, Kalium-t-butylat und dergleichen), eines Ar(niedrig)alkylalkalimetalls (wie Tritylnatrium, Trityllithium und dergleichen), eines Arylalkalimetalls (wie Phenyllithium und dergleichen) oder dergleichen durchgeführt. Die Umsetzung wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Benzol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel bei Umgebungstemperatur, unter Erwärmen oder unter Erhitzen durchgeführt.

Verfahren 2

Die Verbindung (I) oder ein Salz davon kann hergestellt werden, indem man die Verbindung (III) oder ein Derivat an der Hydroxymethylgruppe oder ein Salz davon einer Oxidation unterwirft.

Bezüglich eines geeigneten Salzes der Verbindung (III) sei auf die oben angegebenen Beispiele für das Salz der Verbindung (II) verwiesen.

Geeignete reaktionsfähige Derivate an der Hydroxymethylgruppe der Verbindung (III) können umfassen die Verbindung, in der die Hydroxymethylgruppe der Verbindung (III) in eine Methylgruppe überführt wird, die einen Säurerest aufweist, wie z.B. Halogen (wie Chlor, Brom und dergleichen), Arensulfonyloxy (wie p-Toluolsulfonyloxy, p-Nitrobenzolsulfonyloxy und dergleichen), Halogenformyloxy (wie Chlorformyloxy und dergleichen) oder dergleichen.

Ein geeignetes Oxidationsmittel, das bei der Oxidationsreaktion verwendet werden kann, kann die konventionellen Oxidationsmittel umfassen, die in der Lage sind, Hydroxymethyl oder reaktionsfähige Derivate der Hydroxymethylgruppe zu Formyl zu oxidieren.

Wenn die Ausgangsverbindung eine 2-Hydroxyäthoxy-Gruppe in der 4-Stellung des Azetidinonrings aufweist, kann das Oxidationsmittel umfassen (1) ein aktiviertes Dimethylsulfoxid, das durch Umsetzung von Dimethylsulfoxid und Dicyclohexylcarbodiimid, Dimethylsulfoxid und Essigsäureanhydrid, Dimethylsulfoxid und Phosphorpentoxid, Dimethylsulfoxid und Schwefeltrioxid-Pyridin, Dimethylsulfoxid und Ketenimin, Dimethylsulfoxid und Chlor, Dimethylsulfoxid

oxid und Quecksilber(II)acetat, Dimethylsulfoxid und N-Chlorsuccinimid, Dimethylsulfid (oder Methylphenylsulfid) und Chlor und dergleichen hergestellt worden ist; (2) eine Chromverbindung, wie z.B. Chromtrioxid-Pyridin, Chromtrioxid-Schwefelsäure, ein Alkalimetalldichromat (wie Natriumdichromat, Kaliumdichromat und dergleichen), ein niederes Alkylchromat (wie t-Butylchromat und dergleichen) und dergleichen.

Die Oxidation unter Verwendung von Dimethylsulfoxid und Dicyclohexylcarbodiimid wird vorzugsweise in Gegenwart eines Protonendonors, wie z.B. einer Säure (wie Phosphorsäure, Trifluoressigsäure, Dichloressigsäure und dergleichen), einer Mischung von Säure und Base (wie Trifluoressigsäure-Pyridin, Phosphorsäure-Pyridin und dergleichen) oder dergleichen, durchgeführt.

Die erfindungsgemäße Oxidationsreaktion wird ohne oder in Gegenwart einer Säure oder Base durchgeführt und sie wird gegebenenfalls in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Oxidationsmittels ausgewählt. Die erfindungsgemäße Oxidation wird ohne oder mit einem Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Diäthyläther, Dimethylformamid oder irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt und das Lösungsmittel wird gegebenenfalls in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Oxidationsmittels ausgewählt.

Wenn die Ausgangsverbindung für die erfindungsgemäße Oxidationsreaktion in Form eines reaktionsfähigen Derivats an der Hydroxymethylgruppe vorliegt, kann ein geeignetes Oxidationsmittel umfassen Dimethylsulfoxid und dergleichen. Die erfindungsgemäße Oxidation wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base (wie Natriumbicarbonat, Triäthylamin und dergleichen) durchgeführt. Die Reaktionstemperatur der Oxidationsreaktion dieses Verfahrens ist nicht kritisch und die Umsetzung wird unter Kühlen, bei Umgebungstemperatur, unter Erwärmen oder unter Erhitzen durchgeführt. Die Reaktionstemperatur wird gegebenenfalls in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Oxidationsmittels ausgewählt. Bei der erfindungsgemäßen Oxidationsreaktion erhält man die Verbindung der Formel (II) und diese Verbindung (II) wird ohne Isolierung sofort cyclisiert unter Bildung der erfindungsgemäßen Verbindung (I).

Verfahren 3

Die erfindungsgemäße Verbindung (Ib) oder ein Salz davon kann hergestellt werden, indem man die Verbindung (Ia) oder ein Salz davon einer Deacylierungsreaktion unterwirft.

Die erfindungsgemäße Deacylierungsreaktion wird unter Anwendung eines konventionellen Verfahrens, beispielsweise durch Hydrolyse, Reduktion, Deacylierung unter Verwendung einer Lewis-Säure, unter Anwendung eines Deacylierungsverfahrens durch Umsetzung der Verbindung (Ia) mit einem Iminohalogenierungsmittel und danach mit einem Iminoverätherungsmittel und erforderlichenfalls Hydrolyse der dabei erhaltenen Verbindung oder dergleichen durchgeführt.

Unter diesen Verfahren ist «das Deacylierungsverfahren durch Umsetzung der Verbindung (Ia) mit einem Iminohalogenierungsmittel und danach mit einem Iminoverätherungsmittel und erforderlichenfalls Hydrolyse der dabei erhaltenen Verbindung» das bevorzugte Verfahren.

Ein geeignetes Iminohalogenierungsmittel kann umfassen ein Phosphorhalogenid (wie Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphortribromid, Phosphorpentabromid und dergleichen), Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Phosgen und dergleichen. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel bei Umgebungstemperatur oder unter Kühlen durchgeführt.

Wenn die Verbindung (Ia) eine freie Carboxygruppe in der 4-Stellung aufweist, wird diese Reaktion vorzugsweise durchgeführt durch Schützen der freien Carboxygruppe mit einem Silylierungsmittel (wie Trimethylsilylchlorid, Trimethylsilylacetamid, Bis(trimethylsilyl)acetamid und dergleichen), bevor die Reaktion durchgeführt wird.

Ein geeignetes Iminoverätherungsmittel, das mit dem dabei erhaltenen Reaktionsprodukt umgesetzt wird, kann umfassen einen Alkohol, ein Metallalkylat und dergleichen. Ein geeigneter Alkohol kann umfassen ein Alkanol (wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, t-Butanol und dergleichen), das substituiert sein kann durch Alkoxy (wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und dergleichen). Ein geeignetes Metallalkylat kann umfassen ein Alkalimetallalkylat (wie Natriumalkylat, Kaliumalkylat und dergleichen), ein Erdalkalimetallalkylat (wie Calciumalkylat, Bariumalkylat und dergleichen) und dergleichen. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlen oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt. Das dabei erhaltene Produkt wird erforderlichenfalls der Hydrolyse unterworfen. Die Hydrolyse kann leicht durchgeführt werden, indem man die oben erhaltene Reaktionsmischung in Wasser giesst, es kann aber auch vorher ein hydrophiles Lösungsmittel (wie Methanol, Äthanol und dergleichen), eine Base (wie ein Alkalimetallbicarbonat, ein Trialkylamin und dergleichen) oder eine Säure (wie verdünnte Chlorwasserstoffsäure, Essigsäure und dergleichen) dem Wasser zugesetzt werden. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und sie kann zweckmässig je nach Art der Aminschutzgruppe und des angewendeten Eliminierungsverfahrens, wie vorstehend erläutert, gewählt werden und die erfindungsgemäße Reaktion wird vorzugsweise unter milden Bedingungen, beispielsweise unter Kühlen, bei Umgebungstemperatur oder bei schwach erhöhter Temperatur, durchgeführt.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch den Fall, dass das veresterte Carboxy entsprechend den Reaktionsbedingungen und der Art der gewählten Schutzgruppen im Verlaufe der Reaktion oder im Verlaufe einer Nachbehandlung in die freie Carboxygruppe überführt wird. Die Hydrolyse kann auch ein Verfahren umfassen, bei dem eine Säure oder eine Base und dergleichen verwendet wird. Diese Verfahren können in Abhängigkeit von der Art der zu eliminierenden Acylgruppen ausgewählt werden.

Eine geeignete Säure kann umfassen eine organische oder eine anorganische Säure, wie z.B. Ameisensäure, Trifluoressigsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Chlorwasserstoffsäure und dergleichen. Die für die Reaktion geeignete Säure kann in Abhängigkeit von der Art der zu eliminierenden Acylgruppe ausgewählt werden. Wenn die Deacylierungsreaktion mit der Säure durchgeführt wird, kann sie in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Ein geeignetes Lösungsmittel kann umfassen ein organisches Lösungsmittel, Wasser oder eine Mischung davon. Wenn Trifluoressigsäure verwendet wird, kann die Deacylierungsreaktion vorzugsweise in Gegenwart von Anisol durchgeführt werden.

Eine geeignete Base kann umfassen beispielsweise eine anorganische Base, wie ein Alkalimetallhydroxid (z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und dergleichen), ein Erdalkalimetallhydroxid (wie Magnesiumhydroxid, Calciumhydroxid und dergleichen), ein Alkalimetallcarbonat (wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und dergleichen), ein Erdalkalimetallcarbonat (wie Magnesiumcarbonat, Calciumcarbonat und dergleichen), ein Alkalimetallbicarbonat (wie Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat und dergleichen), ein Alkalimetallacetat (wie Natriumacetat, Kaliumacetat und dergleichen), ein Erdalkalimetallphosphat (wie Magnesiumphosphat, Calciumphosphat und dergleichen), ein Alkalimetall-

hydrogenphosphat (wie Dinatriumhydrogenphosphat, Dikaliumhydrogenphosphat und dergleichen) oder dergleichen, sowie eine organische Base, wie ein Trialkylamin (z.B. Trimethylamin, Triäthylamin und dergleichen), Picolin, N-Methylpyrrolidin, N-Methylmorpholin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-5 oder dergleichen. Die Hydrolyse unter Verwendung einer Base wird häufig in Wasser oder in einem hydrophilen organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung davon durchgeführt.

Die Reduktion kann beispielsweise umfassen die Reduktion mit einem Alkalimetallborhydrid (wie Natriumborhydrid und dergleichen), eine katalytische Reduktion und dergleichen.

Die Deacylierungsreaktion unter Verwendung einer Lewis-Säure wird im wesentlichen auf die gleiche Weise wie in dem Verfahren 5 beschrieben durchgeführt.

Verfahren 4

Die erfindungsgemäße Verbindung (Ia) oder ein Salz davon kann hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung (Ib) oder eines reaktionsfähigen Derivats an der Aminogruppe oder eines Salzes davon mit einem Acylierungsmittel.

Geeignete reaktionsfähige Derivate an der Aminogruppe der Verbindung (Ib) können umfassen konventionelle Derivate, wie z.B. die Iminoderivate vom Schiffchen Basen-Typ oder ihre tautomeren Derivate vom Enamin-Typ, gebildet durch Umsetzung der Verbindung (Ib) mit einer Carbonylverbindung (z.B. einem Aldehyd, einem Keton und dergleichen), einem Isocyanat; die Silylderivate, die durch Umsetzung der Verbindung (Ib) mit einer Silylverbindung (z.B. Bis(trimethylsilyl)acetamid, Trimethylsilylacetamid und dergleichen) gebildet werden; die durch Umsetzung der Verbindung (Ib) mit Phosphortrichlorid oder Phosgen gebildeten Derivate oder dergleichen.

Für ein geeignetes Salz der Verbindung (Ib) darf auf die für die Verbindung (II) angegebenen Beispiele verwiesen werden.

Das Acylierungsmittel, das in der erfindungsgemässen Reaktion verwendet werden kann, kann eines der folgenden Formel umfassen:



worin R^{1a} die oben angegebenen Bedeutungen hat, oder ein reaktionsfähiges Derivat an der Carboxygruppe oder ein Salz davon.

Geeignete reaktionsfähige Derivate an der Carboxygruppe der Verbindung (XIV) können umfassen ein Säurehalogenid, ein Säureanhydrid, ein aktiviertes Amid, einen aktivierten Ester und dergleichen. Geeignete Beispiele können sein ein Säurechlorid, ein Säureazid, ein gemischtes Säureanhydrid mit einer Säure, wie z.B. substituierter Phosphorsäure (wie Dialkylphosphorsäure, Phenylphosphorsäure, Diphenylphosphorsäure, Dibenzylphosphorsäure, halogenerter Phosphorsäure und dergleichen), Dialkylphosphoriger Säure, Schwefliger Säure, Thioschwefelsäure, Schwefelsäure, Alkylkohlsäure, einer aliphatischen Carbonsäure (wie Pivalinsäure, Pentansäure, Isopentansäure, 2-Äthylbuttersäure oder Trichloressigsäure und dergleichen) oder einer aromatischen Carbonsäure (wie Benzoesäure und dergleichen); ein symmetrisches Säureanhydrid; ein aktiviertes Amid mit Imidazol, einem 4-substituierten Imidazol, Dimethylpyrazol, Triazol oder Tetrazol; ein aktivierter Ester (z.B. ein Cyanomethyl-, Methoxymethyl-, Dimethyliminomethyl[(CH_3) $_2N^+=CH$]-, Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Mesylphenyl-, Phenylazophenyl-, Phenylthio-, p-Nitrophenylthio-, p-Cresylthio-,

Carboxymethylthio-, Pyranyl-, Pyridyl-, Piperidyl-, 8-Chinolythioester oder ein Ester mit N,N-Dimethylhydroxylamin, 1-Hydroxy-2-(1H)pyridon, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid oder 1-Hydroxy-6-chlor-1H-benzotriazol und dergleichen. Diese reaktionsfähigen Derivate an der Carboxygruppe können je nach Art der verwendeten Verbindung (XIV) gegebenenfalls unter diesen ausgewählt werden.

Bei den Salzen der Verbindung (XIV) kann es sich handeln um Salze mit einer anorganischen Base, wie z.B. Alkalimetallsalze (wie ein Natrium- oder Kaliumsalz) oder um Erdalkalimetallsalze (wie ein Calcium- oder Magnesiumsalz) oder um Salze mit einer organischen Base, wie Trimethylamin, Triäthylamin, Dicyclohexylamin oder dergleichen.

Die Umsetzung der Verbindung (Ib) mit der Verbindung (XIV) wird in der Regel in einem konventionellen Lösungsmittel, wie Wasser, Aceton, Dioxan, Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Äthylenchlorid, Tetrahydrofuran, Äthylacetat, N,N-Dimethylformamid, Pyridin oder irgendeinem anderen organischen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Unter diesen Lösungsmitteln können die hydrophilen Lösungsmittel in Mischung mit Wasser verwendet werden.

Wenn die Verbindung (XIV) in Form einer freien Säure oder in Form ihres Salzes in der Reaktion verwendet wird, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines konventionellen Kondensationsmittels, wie z.B. einer Carbodiimidverbindung (wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholinoäthylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-(4-diäthylaminocyclohexyl)carbodiimid, N,N'-Diäthylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid und dergleichen), N,N'-Carbonylbis(2-methylimidazol), Pentamethylenketen-N-cyclohexylimin, Diphenylketen-N-cyclohexylimin, Alkoxycetylen, 1-Alkoxy-1-chloräthylen, Trialkylphosphit, Äthylpolyphosphat, Isopropylpolyphosphat, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Triphenylphosphin, N-Äthylbenzoxazoliumsalz, N-Äthyl-5-phenyl-isoxazolium-3'-sulfonat, 1-(p-Chlorbenzolsulfonoxyl)-6-chlor-1H-benzotriazol, des Vilsmeier-Reagens (wie (Chlormethylen)dimethylammoniumchlorid, einer durch Umsetzung von Dimethylformamid mit Phosphoroxychlorid gebildeten Verbindung und dergleichen) oder dergleichen, durchgeführt.

Die Reaktion kann auch in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, wie z.B. eines Alkalimetallbicarbonats, Alkalimetallcarbonats, eines Tri(niedrig)alkylamins, von Pyridin, N-(Niedrig)alkylmorpholin, N,N-Di(niedrig)alkylbenzylamin, N,N-Di(niedrig)alkylanilin oder dergleichen durchgeführt werden. Wenn die Base oder das Kondensationsmittel flüssig ist, kann sie (es) auch als Lösungsmittel verwendet werden. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlen oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

Bei der erfindungsgemässen Reaktion kann ein syn-Isomeres der erfindungsgemässen Verbindung (Ia) hergestellt werden, indem man vorzugsweise die erfindungsgemäße Umsetzung der Verbindung (Ib) mit dem Syn-Isomeren der Verbindung (XIV) beispielsweise in Gegenwart eines Vilsmeier-Reagens, wie oben erwähnt, und dergleichen und unter etwa neutralen Bedingungen durchführt.

Verfahren 5

Die erfindungsgemäße Verbindung (Id) oder ein Salz davon kann hergestellt werden, indem man die Verbindung (Ic) oder ein Salz davon einer Reaktion zur Spaltung der Estergruppe unterwirft.

Bezüglich eines geeigneten Salzes der Verbindung (Ic) darf auf die oben für die Verbindung (II) angegebenen beispielhaften Säureadditionssalze verwiesen werden.

Für die Durchführung der erfindungsgemässen Reaktion sind alle konventionellen Verfahren, die zur Spaltung einer Carbonsäureestergruppe angewendet werden, beispielsweise die Hydrolyse, die Reduktion, die Eliminierung unter Verwendung einer Lewis-Säure und dergleichen, anwendbar. Wenn es sich bei der Carboxyschutzgruppe um einen Ester handelt, kann er durch Hydrolyse oder durch Eliminierung unter Verwendung einer Lewis-Säure eliminiert werden. Die Hydrolyse wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base oder einer Säure durchgeführt. Eine geeignete Base kann umfassen eine anorganische Base und eine organische Base, wie oben erwähnt.

Eine geeignete Säure kann umfassen eine organische Säure (wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure und dergleichen) und eine anorganische Säure (wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und dergleichen).

Die erfindungsgemässe Hydrolyse wird in der Regel in einem organischen Lösungsmittel, in Wasser oder in einer Mischung davon durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und sie kann zweckmässig in Abhängigkeit von der Art der Carboxyschutzgruppe und des angewendeten Eliminierungsverfahrens gewählt werden.

Die Eliminierung unter Verwendung einer Lewis-Säure wird bevorzugt angewendet zum Eliminieren eines substituierten oder unsubstituierten Ar(niedrig)alkylesters und sie wird durchgeführt durch Umsetzung der Verbindung (Ic) oder eines Salzes davon mit einer Lewis-Säure, wie einem Bortrihalogenid (z.B. Bortrichlorid, Bortrifluorid und dergleichen), einem Titan-tetrahalogenid (z.B. Titan-tetrachlorid, Titan-tetrabromid und dergleichen), einem Zinn-tetrahalogenid (z.B. Zinn-tetrachlorid, Zinn-tetrabromid und dergleichen), einem Aluminiumhalogenid (z.B. Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid und dergleichen), einer Trihalogenessigsäure (z.B. Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure und dergleichen) oder dergleichen. Diese Eliminierungsreaktion wird vorzugsweise in Gegenwart von Kationenfängern, wie z.B. Anisol, Phenol und dergleichen, durchgeführt und in der Regel wird sie in einem Lösungsmittel, z.B. in einem Nitroalkan (wie Nitromethan, Nitroäthan und dergleichen), einem Alkylhalogenid (wie Methylchlorid, Äthylchlorid und dergleichen), Diäthyläther, Schwefelkohlenstoff oder irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Diese Lösungsmittel können auch in Form einer Mischung davon verwendet werden. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlen, bei Umgebungstemperatur oder unter Erwärmen durchgeführt.

Die reduktive Eliminierung kann bevorzugt auf die Eliminierung von Schutzgruppen, wie z.B. eines Halogen(niedrig)alkylesters (wie 2-Jodäthyl-, 2,2,2-Trichloräthylesters und dergleichen), eines Ar(niedrig)alkylesters (wie Benzylesters und dergleichen) oder dergleichen angewandt werden. Das für die Eliminierungsreaktion anwendbare Reduktionsverfahren kann beispielsweise umfassen die Reduktion unter Verwendung einer Kombination aus einem Metall (wie Zink, Zinkamalgam und dergleichen) oder eines Salzes einer Chromverbindung (wie Chrom(II)chlorid, Chrom(II)acetat und dergleichen) und einer organischen oder anorganischen Säure (wie Essigsäure, Propionsäure, Chlorwasserstoffsäure und dergleichen); und eine konventionelle katalytische Reduktion in Gegenwart eines konventionellen Metallkatalysators (wie Palladium auf Kohle, Raney-Nickel und dergleichen).

Die erfindungsgemässe Eliminierungsreaktion zur Entfernung der Carboxyschutzgruppe umfasst auch die Fälle, bei

denen die geschützte Aminogruppe in der Verbindung (Ic) je nach den Reaktionsbedingungen und der Art der Schutzgruppen im Verlaufe der Reaktion und/oder im Verlaufe einer Nachbehandlung nach der Reaktion in eine freie Aminogruppe überführt wird.

Verfahren 6

Die erfindungsgemässe Verbindung (If) oder ein Salz davon kann hergestellt werden, indem man die Verbindung (Ie) oder ein Salz davon einer Eliminierungsreaktion zur Entfernung der Aminoschutzgruppe unterwirft.

Ein geeignetes Salz für die Verbindung (Ie) kann umfassen ein Metallsalz, ein Ammoniumsalz, ein organisches Aminsalt und dergleichen, wie oben angegeben.

Die erfindungsgemässe Eliminierungsreaktion wird unter Anwendung eines konventionellen Verfahrens, wie z.B. durch Hydrolyse, Reduktion, durch Eliminierung unter Verwendung einer Lewis-Säure, unter Anwendung eines Eliminierungsverfahrens durch Umsetzung der Verbindung (Ie), worin die Schutzgruppe eine Acylgruppe ist, mit einem Iminohalogenierungsmittel und danach mit einem Iminoveräthemittel und erforderlichenfalls Hydrolyse der dabei erhaltenen Verbindung oder dergleichen durchgeführt. Die Hydrolyse kann umfassen ein Verfahren, bei dem eine Säure oder eine Base oder Hydrazin und dergleichen verwendet wird. Diese Verfahren können in Abhängigkeit von der Art der zu eliminierenden Schutzgruppen ausgewählt werden.

Unter diesen Verfahren ist die Hydrolyse unter Verwendung einer Säure eines der üblichen und bevorzugten Verfahren zur Eliminierung von Schutzgruppen, wie z.B. substituiertem oder unsubstituiertem Alkoxycarbonyl (wie t-Pentyloxy-carbonyl und dergleichen), Alkanoyl (wie Formyl und dergleichen), Cycloalkoxycarbonyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkoxycarbonyl (wie Benzyloxy-carbonyl, substituiertem Benzyloxy-carbonyl und dergleichen), substituiertem Phenylthio, substituiertem Aralkyliden, substituiertem Alkyliden, substituiertem Cycloalkyliden oder dergleichen. Eine geeignete Säure kann umfassen eine organische oder anorganische Säure, wie z.B. Ameisensäure, Trifluoressigsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Chlorwasserstoffsäure und dergleichen. Die für die Reaktion geeignete Säure kann in Abhängigkeit von der Art der zu eliminierenden Schutzgruppe ausgewählt werden. Wenn die Eliminierungsreaktion mit der Säure durchgeführt wird, kann sie in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Ein geeignetes Lösungsmittel kann umfassen ein organisches Lösungsmittel, Wasser oder eine Mischung davon. Wenn Trifluoressigsäure verwendet wird, kann die Eliminierungsreaktion vorzugsweise in Gegenwart von Anisol durchgeführt werden.

Die Hydrolyse unter Verwendung von Hydrazin wird üblicherweise für die Eliminierung von Schutzgruppen, wie z.B. Succinyl oder Phthaloyl, angewendet.

Die Hydrolyse mit einer Base wird vorzugsweise angewendet für die Eliminierung einer Acylgruppe, wie z.B. Halogenalkanoyl (wie Trifluoracetyl und dergleichen) und dergleichen. Eine geeignete Base kann umfassen beispielsweise eine anorganische Base, wie ein Alkalimetallhydroxid (wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und dergleichen), ein Erdalkalimetallhydroxid (wie Magnesiumhydroxid, Calciumhydroxid und dergleichen), ein Alkalimetallcarbonat (wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und dergleichen), ein Erdalkalimetallcarbonat (wie Magnesiumcarbonat, Calciumcarbonat und dergleichen), ein Alkalimetallbicarbonat (wie Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat und dergleichen), ein Alkalimetallacetat (wie Natriumacetat, Kaliumacetat und dergleichen), ein Erdalkalimetallphosphat (wie Magnesiumphosphat, Calciumphosphat und dergleichen), ein Alkalimetall-

hydrogenphosphat (wie Dinatriumhydrogenphosphat, Dikaliumhydrogenphosphat und dergleichen) oder dergleichen, sowie eine organische Base, wie ein Trialkylamin (wie Triäthylamin, Trimethylamin und dergleichen), Picolin, N-Methylpyrrolidin, N-Methylmorpholin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-5 oder dergleichen. Die Hydrolyse wird bei Verwendung einer Base häufig in Wasser oder in einem hydrophilen organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung davon durchgeführt.

Unter den Schutzgruppen kann die Acylgruppe im allgemeinen eliminiert werden durch Hydrolyse, wie oben angegeben, oder unter Anwendung einer anderen konventionellen Hydrolyse. Wenn es sich bei der Acylgruppe um halogensubstituiertes Alkoxycarbonyl oder 8-Chinolyloxycarbonyl handelt, kann sie eliminiert werden durch Behandeln mit einem Schwermetall, wie Kupfer, Zink oder dergleichen.

Die reduktive Eliminierung wird im allgemeinen angewendet für die Eliminierung von Schutzgruppen, wie z.B. Halogenalkoxycarbonyl (wie Trichloräthoxycarbonyl und dergleichen), substituiertem oder unsubstituiertem Alkoxycarbonyl (wie Benzyloxycarbonyl, substituiertem Benzyloxycarbonyl und dergleichen), 2-Pyridylmethoxycarbonyl und dergleichen. Eine geeignete Reduktion kann beispielsweise umfassen die Reduktion mit einem Alkalimetallborhydrid (wie Natriumborhydrid und dergleichen), eine katalytische Reduktion und dergleichen.

Die Eliminierungsreaktion wird bei Verwendung einer Lewis-Säure im wesentlichen auf die gleiche Weise wie im Verfahren 5 beschrieben durchgeführt.

Ein geeignetes Iminohalogenierungsmittel, das in einem Verfahren wie vorstehend beschrieben verwendet wird, kann beispielsweise umfassen ein Phosphorhalogenid (wie Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphortribromid, Phosphorpentabromid und dergleichen), Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Phosgen und dergleichen. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel bei Umgebungstemperatur oder unter Kühlen durchgeführt. Ein geeignetes Iminoverätherungsmittel, das mit dem dabei erhaltenen Reaktionsprodukt umgesetzt wird, kann umfassen einen Alkohol, ein Metallalkylat und dergleichen. Ein geeigneter Alkohol kann umfassen ein Alkanol (wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, t-Butanol und dergleichen), das substituiert sein kann durch Alkoxy (wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und dergleichen). Ein geeignetes Metallalkylat kann umfassen ein Alkalimetallalkylat (wie Natriumalkylat, Kaliumalkylat und dergleichen), ein Erdalkalimetallalkylat (wie Calciumalkylat, Bariumalkylat und dergleichen) und dergleichen. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlen oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

Das dabei erhaltene Produkt wird erforderlichenfalls einer Hydrolyse unterworfen. Die Hydrolyse kann leicht durchgeführt werden, indem man die oben erhaltene Reaktionsmischung in Wasser giesst, es kann aber vorher ein hydrophiles Lösungsmittel (wie Methanol, Äthanol und dergleichen), eine Base (wie ein Alkalimetallbicarbonat, Trialkylamin und dergleichen) oder eine Säure (wie verdünnte Chlorwasserstoffsäure, Essigsäure und dergleichen) dem Wasser zugegeben werden.

Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und sie kann zweckmässig in Abhängigkeit von der Art der Aminoschutzgruppe und dem angewendeten Eliminierungsverfahren, wie vorstehend beschrieben, ausgewählt werden und die erfindungsgemässe Reaktion wird vorzugsweise unter milden Bedingungen, z.B. unter Kühlen, bei Umgebungstemperatur oder bei schwach erhöhter Temperatur, durchgeführt.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch den Fall, dass das geschützte Carboxy je nach den Reaktionsbedingungen und dergleichen im Verlaufe der Reaktion oder im Verlaufe der Nachbehandlung in die freie Carboxygruppe überführt wird.

Bei den obengenannten Reaktionen bei den Verfahren 1 bis 6 und/oder bei der Nachbehandlung der erfindungsgemässen Reaktionen kann gelegentlich das obengenannte geometrische Isomere und/oder tautomere Isomere in das andere geometrische Isomere und/oder tautomere Isomere überführt werden und diese Fälle fallen ebenfalls in den Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Wenn die erfindungsgemässe Verbindung (Ia) eine freie Carboxygruppe und/oder eine freie Aminogruppe aufweist, kann sie wie oben angegeben unter Anwendung eines konventionellen Verfahrens in ihr pharmazeutisch verträgliches Salz überführt werden.

Die Verfahren zur Herstellung der Ausgangsverbindungen werden nachfolgend näher erläutert.

Geeignete Derivate an der Formylgruppe der Verbindungen (V) bis (IX) und (XI) bis (XIII) können umfassen ein Acetal (z.B. Dimethylacetal, Diäthylacetal und dergleichen), ein Hemiacetal, Hydrat(Diol), Thioacetal, Hemithioacetal, mono(oder di)acyliertes Diol und dergleichen.

Bezüglich geeigneter Salze der Verbindungen (IV), (VI) bis (IX) und (XI) bis (XIII) darf auf die oben für die Verbindung (II) angegebenen beispielhaften Salze verwiesen werden.

Herstellungsbeispiel 1

Die Verbindung (VI) oder ihr Derivat an der Formylgruppe oder ein Salz davon kann hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung (IV) oder eines Salzes davon mit der Verbindung (V) oder ihrem Derivat an der Formylgruppe.

Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines anorganischen Metallsalzes, wie z.B. eines Silbersalzes (wie Silber-tetrafluorborat, Silberoxid, Silberchlorid und dergleichen), Zinn(IV)chlorid, Zinkchlorid oder dergleichen, durchgeführt. Die Umsetzung wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, Toluol, Chloroform oder irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird vorzugsweise unter Kühlen oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

Herstellungsbeispiel 2

Die Verbindung (VII) oder ihr Derivat an der Formylgruppe oder ein Salz davon kann hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung (VI) oder ihres Derivats an der Formylgruppe oder eines Salzes davon mit einem Acylierungsmittel. Die Reaktion kann im wesentlichen nach dem gleichen Verfahren wie in dem Verfahren 4 erläutert durchgeführt werden.

Die Acylierungsreaktion umfasst auch die Fälle, bei denen die Aminogruppe und die Hydroxygruppe in der Verbindung (VI) entsprechend den Reaktionsbedingungen und der Art der eingeführten Gruppe im Verlaufe der Reaktion und/oder bei der Nachbehandlung der Reaktion in die entsprechende acylierte Gruppe überführt werden.

Herstellungsbeispiel 3

Die Verbindung (VIII) oder ihr Derivat an der Formylgruppe oder ein Salz davon kann hergestellt werden durch Ozonolyse der Verbindung (VII) oder ihres Derivats an der Formylgruppe oder eines Salzes davon und erforderlichenfalls Reduktion der dabei erhaltenen Verbindung. Die Reaktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Äthylacetat, Methylacetat oder irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchge-

führt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird vorzugsweise unter Kühlen oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

Wenn bei der Reaktion die entsprechende Ozonidverbindung gebildet wird, kann die Verbindung (VIII) oder ihr Derivat an der Formylgruppe oder ein Salz davon erhalten werden durch weitere Reduktion der Ozonidverbindung mit einem konventionellen Reduktionsmittel, wie saurem Natriumsulfit, Dimethylsulfid, Trimethylphosphit oder dergleichen. Die Reaktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Äthylacetat oder irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird vorzugsweise unter Kühlen oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

Herstellungsbeispiel 4

Die Verbindung (IX) oder ihr Derivat an der Formylgruppe oder ein Salz davon kann hergestellt werden, indem man die Verbindung (VII) oder ihr Derivat an der Formylgruppe oder ein Salz davon einer oxidativen Spaltungsreaktion unterwirft.

Ein geeignetes Oxidationsmittel, das in der oxidativen Spaltungsreaktion verwendet werden kann, kann umfassen Ozon, Natriumdichromat, Kaliumpermanganat und dergleichen.

Die Reaktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Äthylacetat, Methylacetat oder irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird vorzugsweise unter Kühlen oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

Herstellungsbeispiel 5

Die Verbindung (XI) oder ihr Derivat an der Formylgruppe oder ein Salz davon kann hergestellt werden durch Reduktion der Verbindung (VIII) oder ihres Derivats an der Formylgruppe oder eines Salzes davon.

Die Reduktion kann unter Anwendung eines konventionellen Verfahrens durchgeführt werden, das auf die Reduktion der $-CO$ -Gruppe zu der entsprechenden $-CH(OH)$ -Gruppe angewendet wird, z.B. unter Verwendung einer Kombination aus einem Metall (wie Zink und dergleichen) und einer organischen oder anorganischen Säure (wie Essigsäure, Propionsäure, Chlorwasserstoffsäure und dergleichen), Lithiumborhydrid, Natriumborhydrid, Aluminiumamalgam, durch katalytische Hydrierung oder dergleichen.

Die Reaktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird vorzugsweise unter Kühlen, bei Umgebungstemperatur oder unter Erwärmen durchgeführt.

Herstellungsbeispiel 6

Die Verbindung (XI) oder ihr Derivat an der Formylgruppe oder ein Salz davon kann hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung (IX) oder ihres Derivats an der Formylgruppe oder eines Salzes davon mit der Verbindung (X).

Die Reaktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind solche, wie Benzol, Toluol oder irgendwelche andere Lösungsmittel, welche die Reaktion nicht nachteilig beeinflussen. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird vorzugsweise unter Erwärmen oder unter Erhitzen durchgeführt.

Herstellungsbeispiel 7

Die Verbindung (XII) oder ihr Derivat an der Formylgruppe oder ein Salz davon kann hergestellt werden durch Halogenierung der Verbindung (XI) oder ihres Derivats an der Formylgruppe oder eines Salzes davon.

Die Halogenierung kann unter Verwendung eines konventionellen Halogenierungsmittels, wie eines Phosphortrihalogenids, Phosphorpentahalogenids, von Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid und dergleichen, durchgeführt werden. Die Reaktion kann in Gegenwart einer Base, wie Lutidin, Pyridin und dergleichen, durchgeführt werden. Die Umsetzung wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Methylenchlorid oder irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird vorzugsweise unter Kühlen, bei Umgebungstemperatur oder unter Erwärmen durchgeführt.

Herstellungsbeispiel 8

Die Verbindung (XIII) oder ihr Derivat an der Formylgruppe oder ein Salz davon kann hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung (XII) oder ihres Derivats an der Formylgruppe oder eines Salzes davon mit einer Verbindung der Formel

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{P}(\text{OR}^4)_3 \text{ oder } \text{HP}(\text{OR}^4)_2 \text{ oder } \text{P}(\text{R}^5)_3, \text{ worin } \text{R}^4 \text{ und } \text{R}^5 \text{ jeweils} \\ \text{die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Wenn in der Re-} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{aktion } \text{HP}(\text{OR}^4)_2 \text{ verwendet wird, wird die Reaktion vor-} \\ \text{zugsweise in Gegenwart einer Base, wie oben erwähnt, durch-} \\ \text{geführt. Die Umsetzung wird in der Regel in einem Lösungs-} \\ \text{mittel, wie Methylenchlorid, Benzol oder irgendeinem ande-} \\ \text{ren Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig be-} \\ \text{einflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht} \\ \text{kritisch und die Umsetzung wird vorzugsweise bei Umge-} \\ \text{bungstemperatur oder unter Erwärmen durchgeführt.} \end{array}$$

Herstellungsbeispiel 9

Die Verbindung (III) oder ein Salz davon kann hergestellt werden, indem man die Verbindung (XIIIa) oder ein Salz davon einer Eliminierungsreaktion zur Entfernung der Hydroxyschutzgruppe unterwirft. Die Eliminierungsreaktion wird unter Anwendung eines konventionellen Verfahrens, beispielsweise durch Hydrolyse und dergleichen, durchgeführt. Die Hydrolyse wird vorzugsweise unter Verwendung einer Base oder einer Säure, wie in dem Verfahren 6 erläutert, durchgeführt.

Die Umsetzung wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol oder in einem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird vorzugsweise unter Kühlen, bei Umgebungstemperatur oder unter Erwärmen durchgeführt.

Herstellungsbeispiel 10

Die Verbindung (II) oder ein Salz davon kann hergestellt werden durch Oxidieren der Verbindung (III) oder eines Salzes davon. Die Reaktion kann im wesentlichen nach dem gleichen Verfahren, wie es in dem Verfahren 2 erläutert ist, durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäße Verbindung (Ia) weist eine hohe antimikrobielle Aktivität auf und sie inhibiert (hemmt) das Wachstum einer Reihe von Mikroorganismen einschliesslich der pathogenen Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien.

Für die therapeutische Verabreichung werden die erfindungsgemässen Cephalosporin-Analogen in Form eines pharmazeutischen Präparats verwendet, welches diese Verbindungen in Mischung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wie z.B. einem organischen oder anorganischen Feststoff oder einem flüssigen Hilfsstoff, der für die orale, parenterale oder äussere Verabreichung geeignet ist, enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. in Form von Kapseln, Tabletten, Dragees, Salben oder Suppositorien, oder in flüssiger Form, z.B. in Form von Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gewünschtenfalls können in die obengenannten Präparate Hilfssubstanzen, Stabilisatoren, Netzmittel oder Emulgiermittel, Puffer und andere üblicherweise verwendete Zusätze eingearbeitet werden.

Obleich die Dosierung der Verbindungen variieren kann und auch von dem Alter und dem Zustand des Patienten abhängt, hat sich eine durchschnittliche Einzeldosis von etwa 50 mg, etwa 100 mg, etwa 250 mg und etwa 500 mg der erfindungsgemässen Verbindungen als wirksam für die Behandlung von Infektionserkrankungen, die durch eine Reihe von pathogenen Bakterien hervorgerufen werden, erwiesen. Im allgemeinen werden Mengen zwischen 1 mg und etwa 1000 mg oder noch mehr täglich verabreicht.

Um die Brauchbarkeit der erfindungsgemässen Verbindungen (Ia) zu demonstrieren, werden nachfolgend einige Testdaten in bezug auf die antimikrobielle Aktivität einer repräsentativen erfindungsgemässen Verbindung angegeben.

Testverbindung

- (1) 7β-[2-Methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamid]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)
- (2) 7β-[2-Äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamid]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)
- (3) 7β-[2-Isopropoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)
- (4) 7β-[2-Methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)
- (5) 7β-[2-Methoxyimino-2-(4-aminopyrimidin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

Testverfahren

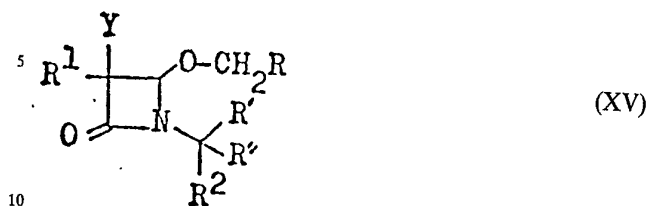
Die antibakterielle in vitro-Aktivität wurde unter Anwendung des Zweifach-Agarplatten-Verdünnungsverfahrens, wie es nachfolgend beschrieben wird, bestimmt.

Eine Ösenfüllung einer Übernacht-Kultur jedes Teststammes in einer Trypticase-Soja-Brühe (10^6 lebensfähige Zellen pro ml) wurde auf einen Herzzinfusionsagar (HI-Agar), der abgestufte Konzentrationen an Antibiotika enthielt, ausgestrichen und es wurde die minimale Hemmkonzentration (MIC), ausgedrückt in µg/ml, nach 20stündiger Inkubation bei 37 °C bestimmt.

Testergebnisse

Testbakterien	MIC (µg/ml) Verbindung				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
E. coli 31	0,05	0,05	0,20	0,025	0,025
Kl. pneu- moniae 20	0,10	0,025	0,05	0,05	0,05
Pr. mirabilis 18	0,05	0,05	0,10	0,10	0,05
Pr. vulgaris 2	0,2	0,05	0,10	0,10	0,10

Bevorzugte Ausgangsverbindungen können durch die folgende allgemeine Formel dargestellt werden:



worin bedeuten:

- R¹ Amino oder substituiertes Amino,
- R² Carboxy oder verestertes Carboxy,
- R Hydroxymethyl, geschütztes Hydroxymethyl oder Formyl,
- R' Wasserstoff und R'' Hydroxy, Halogen oder eine Gruppe

pe der Formel $-P(OR^4)_2$, worin R⁴ niederes Alkyl darstellt, oder worin R' und R'' miteinander verbunden sind unter Bildung einer Gruppe der Formel $=O$ oder $=P(R^5)_3$, worin R⁵ niederes Alkyl, Aryl oder Di(niedrig)alkylamino darstellt, und

Y Wasserstoff oder niederes Alkoxy, sowie ein Salz davon.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein.

Beispiel 1

a) Herstellung der Ausgangsverbindung

1. 132,0 g Äthylenglykol wurden zu einer Lösung von 118,2 g einer Mischung der 4α- und 4β-Isomeren von Benzyl-2-(2-oxo-3β-amino-4-chlorazetidin-1-yl)-3-methyl-2-butenat-p-toluolsulfonat in 300 ml Methylenchlorid zugegeben. Unter Rühren wurden bei -30 bis -25 °C nacheinander 68,5 g Silberoxid und 57,6 g Silbertetrafluorborat zugegeben. Die dabei erhaltene Mischung wurde 30 Minuten lang bei -35 bis -30 °C gerührt und dann wurde sie 40 Minuten lang gerührt unter allmählicher Erhöhung der Reaktionstemperatur von -30 °C auf 2 oder 3 °C. Die Reaktionsmischung wurde in 2,0 l Benzol gegossen und unter Eiskühlung wurden 0,7 l einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und 80 g Natriumchlorid zugegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt und über Celite filtriert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, zweimal mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (0,8 l) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 47,4 g eines Öls aus einer Mischung der 4α- und 4β-Isomeren von Benzyl-2-[2-oxo-3β-amino-4-(2-hydroxyäthoxy)azetidin-1-yl]-3-methyl-2-butenat erhielt.

I.R. (Film)

3350, 1770, 1730 cm⁻¹

N.M.R. (CDCl₃, δ)

2.00 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.10 (1H, breit s), 3.4-3.8 (4H, m), 5.1-5.6 (4H, m), 7.2-7.5 (5H, m)

2. 23,7 g Pyridin wurden bei -30 °C zu einer Lösung von 47,4 g einer Mischung der 4α- und 4β-Isomeren von Benzyl-2-[2-oxo-3β-amino-4-(2-hydroxyäthoxy)azetidin-1-yl]-3-methyl-2-butenat in 0,8 l Methylenchlorid zugegeben und dann wurden 51,15 g Phenoxyacetylchlorid zugegeben. Die dabei erhaltene Mischung wurde 1 Stunde lang bei -30 bis -20 °C und dann 30 Minuten lang unter Eiskühlung gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingengt und dann wurden zu dem Rückstand 1 l Äthylacetat und 0,4 l 0,5 n Chlorwasserstoffsäure zugegeben. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit 0,3 l einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesi-

umsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 83,8 g eines Öls erhielt. Das Öl wurde einer Säulenchromatographie an 2,0 g Silicagel unterworfen und mit einem Gemisch von Benzol und Äthylacetat (5:1 oder 3:1) eluiert, wobei man zuerst 1,1 g Benzyl-2-[2-oxo-3β-phenoxyacetamido-4α-(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]-3-methyl-2-butenolat erhielt.

I.R. (CH_2Cl_2)

3400, 1770, 1720, 1690 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3 , δ)

2.02 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.65–3.95 (2H, m), 4.10–4.40 (2H, m), 4.50 (2H, s), 4.63 (2H, s), 5.00–5.45 (4H, m), 6.85–7.50 (15H oder 16H, m)

Danach erhielt man aus den nachfolgenden Fraktionen 19,4 g einer Mischung der 4α- und 4β-Isomeren von Benzyl-2-[2-oxo-3β-phenoxyacetamido-4α-(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]-3-methyl-2-butenolat.

Aus den nachfolgenden Fraktionen erhielt man ausserdem 17,2 g Benzyl-2-[2-oxo-3β-phenoxyacetamido-4β-(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]-3-methyl-2-butenolat.

I.R. (CH_2Cl_2)

3400, 1770, 1720, 1690 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3 , δ)

2.00 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.5–3.75 (2H, m), 4.0–4.3 (2H, m), 4.55 (4H, s), 5.15–5.52 (4H, m), 6.75–7.50 (15H oder 16H, m)

3. i) In eine Lösung von 16,3 g Benzyl-2-[2-oxo-3β-phenoxyacetamido-4β-(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]-3-methyl-2-butenolat in 165 ml Äthylacetat wurde eine Stunde lang bei –60 bis –62 °C Ozongas eingeleitet. Die Temperatur der Mischung wurde bis auf die Temperatur der Eiskühlung erhöht und dann wurden 160 ml Äthylacetat und eine Lösung von 28,1 g Natriumbisulfid und 7,0 g Natriumsulfid in 280 ml Wasser zugegeben. Nach 5-minütigem Rühren wurde die organische Schicht abgetrennt. Die organische Schicht wurde mit 100 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 16,1 g eines Öls erhielt. Das Öl wurde in 120 ml einer Mischung von Diäthyläther und Methanol (10:1) kristallisiert, wobei man 10,0 g Kristalle von Benzyl-2-[2-oxo-3β-phenoxyacetamido-4β-(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]-glyoxylat erhielt. Aus der Mutterlauge erhielt man 0,71 g der gleichen Verbindung, F. 102 bis 103 °C (Zers.).

I.R. (Nujol)

3380, 1810, 1750, 1735, 1710, 1670 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3 , δ)

3.92–4.40 (4H, m), 4.56 (2H, s), 4.59 (2H, s), 5.35 (2H, s), 5.50–5.77 (2H, m) 7.80–8.50 (15H oder 16H, m)

ii) In eine Lösung von 18,0 g einer Mischung der 4α- und 4β-Isomeren von Benzyl-2-[2-oxo-3β-phenoxyacetamido-4-(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]-3-methyl-2-butenolat in 180 ml Äthylacetat wurde 80 Minuten lang bei –60 bis –64 °C Ozongas eingeleitet und dann wurde eine Lösung von 31,2 g Natriumbisulfid und 8,0 g Natriumsulfid in 300 ml Wasser zugegeben. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 16,1 g eines Öls erhielt. Das Öl wurde in 80 ml einer Mischung von Diäthyläther und Methanol (10:1) kristallisiert, wobei man Kristalle erhielt, die durch Filtrieren gesammelt wurden, so dass man 5,96 g Kristalle von Benzyl-2-[2-oxo-3β-phenoxyacetamido-4β-(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]-glyoxylat, F. 103 °C (Zers.), erhielt.

iii) In eine Lösung von 3,0 g Benzyl-2-[2-oxo-2β-phenoxyacetamido-4β-(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]

-3-methyl-2-butenolat in 60 ml Methylacetat wurde 15 Minuten lang bei –55 bis –60 °C Ozongas eingeleitet. Die Reaktionsmischung wurde in eine Mischung aus 300 ml Äthylacetat und einer Lösung von 9,0 g Natriumbisulfid und 1,1 g Natriumhydroxid in 100 ml Wasser gegossen. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 2,76 g eines Öls erhielt. Das Öl wurde in 40 ml Methanol gelöst und die Lösung wurde 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt, dann wurde sie unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 3,2 g eines Öls erhielt. Das Öl wurde einer Säulenchromatographie an 30 g Silicagel unterworfen und mit Chloroform oder einer Mischung von Chloroform und Äthylacetat (1:1) eluiert, wobei man 970 mg eines Öls von 2-Oxo-3β-phenoxyacetamido-4β-(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin erhielt. Das Öl wurde in einer Mischung von Diäthyläther und Methanol (10:1) kristallisiert, wobei man 800 mg Kristalle der gleichen Verbindung erhielt, F. 100 bis 102 °C (Zers.).

20 Mass (m/e) 414 (M^+)

I.R. (Nujol)

3380, 3200, 1785, 1760, 1720, 1660 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3 , δ)

3.72 (2H, t, $J = 5$ Hz), 4.31 (2H, m), 4.54 (2H, s), 4.64 (2H, s), 5.07 (1H, d, $J = 4$ Hz), 5.45 (1H, dd, $J = 4, 10$ Hz), 6.85–7.50 (12H, m)

iv) In eine Lösung von 20,88 g einer Mischung der 4α- und 4β-Isomeren von Benzyl-2-[2-oxo-3β-phenoxyacetamido-4-(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]-3-methyl-2-butenolat in 400 ml Methylacetat wurde 60 Minuten lang bei –60 bis –62 °C Ozongas eingeleitet. Die Temperatur der Reaktionsmischung wurde auf die Temperatur der Eiskühlung erhöht und in eine Mischung aus 2,0 l Äthylacetat und einer Lösung von 63,0 g Natriumbisulfid und 7,8 g Natriumhydroxid in 600 ml Wasser gegossen. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, mit 1,0 l einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 19,1 g eines Öls erhielt. Das Öl wurde in 400 ml Methanol gelöst und die Lösung wurde 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt, dann wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 17,0 g eines Öls erhielt. Das Öl wurde einer Säulenchromatographie an 350 g Silicagel unterworfen und mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat (2:3 oder 1:2) eluiert, wobei man 3,65 g eines Öls von 2-Oxo-3β-phenoxyacetamido-4β-(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin erhielt. Das Öl wurde in 60 ml einer Mischung von Diäthyläther und Methanol (10:1) kristallisiert, wobei man 2,27 g Kristalle der gleichen Verbindung erhielt. Diese Verbindung wurde durch den Schmelzpunkt und durch ihre IR- und NMR-Spektren als die in dem Beispiel 1 (a) (3) (iii) erhaltene Verbindung identifiziert.

55 4. i) 5,50 g Zinkpulver wurden unter Eiskühlung zu einer Lösung von 5,50 g Benzyl-2-[2-oxo-3β-phenoxyacetamido-4β-(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]-glyoxylat in einer Mischung von 27,5 ml Methylenchlorid und 27,5 ml Essigsäure zugegeben. Die dabei erhaltene Mischung wurde 1 Stunde lang bei der gleichen Temperatur und 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Zinkpulver wurde mit Celite abfiltriert und die Celite-Schicht wurde 3 mal mit 10 ml Äthylacetat gewaschen. Das Filtrat und die Waschwässer wurden miteinander vereinigt und in 150 ml Äthylacetat gegossen. Die Äthylacetatschicht wurde nacheinander mit 70 ml Wasser, 70 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und 2 mal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermin-

derem Druck eingengt, wobei man 5,50 g eines schaumigen Pulvers von Benzyl-2-[2-oxo-3 β -phenoxyacetamido-4 β -(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]glykolat (eine Mischung der Epimeren in der 2-Stellung) erhielt.

I.R. (CH_2Cl_2)

3410, 1780, 1740, 1690 cm^{-1}

ii) 40 ml Benzol wurden zu 414 mg 2-Oxo-3 β -phenoxyacetamido-4 β -(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin zugegeben und dann wurden 1,48 g t-Butyl-glyoxylatmonohydrat zugegeben. Die dabei erhaltene Mischung wurde 23 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 680 mg eines Öls von t-Butyl-2-[2-oxo-3 β -phenoxyacetamido-4 β -(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]glykolat (eine Mischung der Epimeren in der 2-Stellung) erhielt.

I.R. (CHCl_3)

3500, 3420, 1780, 1735, 1690 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3 , δ)

1.45 (9H, s), 3.5–3.9 (2H, m), 4.0–4.4 (2H, m), 4.50 (2H, s), 4.58 (2H, s), 5.17 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.27 (1H, s), 5.45 (1H, dd, $J=4, 9$ Hz), 6.75–7.45 (11H, m)

5. 3,10 g 2,6-Lutidin wurden unter Eiskühlung zu einer Lösung von 5,50 g Benzyl-2-[2-oxo-2 β -phenoxyacetamido-4 β -(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]glykolat (einer Mischung der Epimeren in der 2-Stellung) in 100 ml Methylenchlorid zugegeben und dann wurde eine Lösung von 3,45 g Thionylchlorid in 5 ml Methylenchlorid zugetropft. Nach 45-minütigem Rühren unter Eiskühlung wurde die Reaktionsmischung 2 mal mit 50 ml einer kalten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 5,90 g eines schaumigen Pulvers von Benzyl-2-chlor-2-[2-oxo-3 β -phenoxyacetamido-4 β -(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]acetat (eine Mischung der Epimeren in der 2-Stellung) erhielt.

I.R. (CH_2Cl_2)

3400, 1790, 1760, 1690 cm^{-1}

6. 3,80 g Triphenylphosphin wurden zu einer Lösung von 5,90 g Benzyl-2-chlor-2-[2-oxo-3 β -phenoxyacetamido-4 β -(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]acetat (einer Mischung der Epimeren in der 2-Stellung) in 60 ml Methylenchlorid zugegeben und die dabei erhaltene Mischung wurde 2 Stunden lang in einem Stickstoffgasstrom unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in 300 ml Äthylacetat gegossen. Die Mischung wurde nacheinander mit 50 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und 2 mal 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 8,80 g einer schaumigen Substanz erhielt. Diese Substanz wurde einer Säulenchromatographie an 90 g Silicagel unterworfen und mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat (1:1) eluiert, wobei man 4,84 g eines schaumigen Pulvers von Benzyl-2-triphenylphosphoranylid-2-[2-oxo-3 β -phenoxyacetamido-4 β -(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]acetat erhielt.

I.R. (CHCl_3)

3400, 1760, 1680 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3 , δ)

3.5–3.8 (2H, m), 3.9–4.1 (2H, m), 4.44 (4H, s), 4.5–4.9 (2H, m), 5.0–5.3 (2H, m)

7. 1 ml einer 1 n wässrigen Natriumhydroxidlösung wurde unter Eiskühlung zu einer Lösung von 1,50 g Benzyl-2-triphenylphosphoranylid-2-[2-oxo-3 β -phenoxyacetamido-4 β -(2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin-1-yl]acetat in einer Mischung von 40 ml Methanol und 10 ml Wasser zugegeben. Die dabei erhaltene Mischung wurde 15 Minuten lang unter

Eiskühlung und 1,5 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf ein Volumen von etwa 20 ml eingengt und es wurden 100 ml Äthylacetat zugegeben. Die Äthylacetatschicht wurde nacheinander mit 20 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und 30 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 1,42 g eines Öls erhielt. Das Öl wurde einer Säulenchromatographie an 15 g Silicagel unterworfen und mit Äthylacetat eluiert, wobei man 960 mg eines schaumigen Pulvers von Benzyl-2-triphenylphosphoranylid-2-[2-oxo-3 β -phenoxyacetamido-4 β -(2-hydroxyäthoxy)azetidin-1-yl]acetat erhielt.

I.R. (CHCl_3)

3400, 1760, 1740, 1680 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3 , δ)

3.2–3.7 (4H, m), 4.24 (2H, s), 4.76 (2H, s), 4.9–5.2 (2H, m)

b) Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung

1. 310 mg Dicyclohexylcarbodiimid und 40 mg Pyridin wurden zu einer Mischung von 1,5 ml Dimethylsulfoxid und 3 ml Benzol zugegeben und dann wurden unter Rühren 344 mg Benzyl-2-triphenylphosphoranylid-2-[2-oxo-3 β -phenoxyacetamido-4 β -(2-hydroxyäthoxy)azetidin-1-yl]acetat zugegeben. Zu der Mischung wurde eine Lösung von 28 mg Trifluoressigsäure in 0,2 ml Benzol zugetropft und die dabei erhaltene Mischung wurde 14 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Im Verlaufe der Reaktion wurde Benzyl-2-triphenylphosphoranylid-2-(2-oxo-3 β -phenoxyacetamido-4 β -formylmethoxyazetidin-1-yl)acetat hergestellt und sofort cyclisiert zur Herstellung der gewünschten Verbindung, die wie nachfolgend angegeben gereinigt wurde.

30 ml Benzol wurden zu der Reaktionsmischung zugegeben und das unlösliche Material wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde nacheinander mit 10 ml 1%iger Chlorwasserstoffsäure, 10 ml Wasser, 10 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und 2 mal 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 380 mg eines Öls erhielt. Das Öl wurde einer Säulenchromatographie an 8 g Silicagel unterworfen und mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat (1:1) eluiert, wobei man 173 mg eines Pulvers von Benzyl-7 β -phenoxyacetamido-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat erhielt.

I.R. (CHCl_3)

3420, 1795, 1725, 1690 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3 , δ)

4.52 (4H, breit s), 5.06 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.28 (2H, s), 5.76 (1H, dd, $J=4, 10$ Hz), 6.50 (1H, t, $J=2$ Hz), 6.9–7.5 (11H, m)

2. 180 mg Benzyl-2-triphenylphosphoranylid-2-[2-oxo-3 β -phenoxyacetamido-4 β -(2-hydroxyäthoxy)azetidin-1-yl]acetat wurden in einer Mischung von 1,8 ml Dimethylsulfoxid und 1,8 ml Essigsäureanhydrid gelöst und die Lösung wurde 15 Stunden lang bei Umgebungstemperatur in einem Stickstoffgasstrom gerührt. Im Verlaufe der Reaktion wurde Benzyl-2-triphenylphosphoranylid-2-(2-oxo-3 β -phenoxyacetamido-4 β -formylmethoxyazetidin-1-yl)acetat gebildet und dann cyclisiert. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck auf etwa die Hälfte ihres Volumens eingengt und es wurde Benzol zu dem Rückstand zugegeben. Die Mischung wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 200 mg Öl erhielt, das durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt wurde unter Bildung von Benzyl-7 β -phenoxyacetamido-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat. Diese Verbindung wurde durch ihr IR-Spektrum als die in Beispiel 1 (b) (i) erhaltene Verbindung identifiziert.

3. Eine Lösung von 200 mg Benzyl-2- triphenylphosphoranyliden-2- [2-oxo-3 β - phenoxyacetamido-4 β - (2-hydroxy-äthoxy)azetidin-1- yl]acetat in 4 ml Methylenchlorid wurde unter Eiskühlung und unter Rühren zu einer Lösung von 465 mg eines Chromtrioxid-Pyridin-Komplexes in 9 ml Methylenchlorid zugegeben. Nach 1-stündigem Rühren wurden 470 mg Chromtrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben und die Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt. Im Verlaufe der Reaktion wurde Benzyl-2- triphenylphosphoranyliden-2- (2-oxo-3 β - phenoxyacetamido-4 β - formylmethoxyazetidin-1- yl)acetat gebildet und cyclisiert unter Bildung der gewünschten Verbindung. Die Reaktionsmischung wurde nach-einander mit 5%iger Chlorwasserstoffsäure, einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man 150 mg eines Öls erhielt, das durch präparative Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Mischung von Benzol und Äthylacetat (2:1) als Entwicklungsmittel gereinigt wurde, wobei man Benzyl-7 β - phenoxyacetamido-1- oxadethia-3- cephem-4- carboxylat erhielt. Diese Verbindung wurde durch ihr IR-Spektrum als die in Beispiel 1 (b) (i) erhaltene Verbindung identifiziert.

Beispiel 2

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 hergestellt:

1) Benzyl-7 β - amino-1- oxadethia-3- cephem-4- carb-oxylat, Öl.

I.R. (CHCl₃)

3350, 1785, 1720 cm⁻¹

2) Benzyl-7 β - amino-1- oxadethia-3- cephem-4- carb-oxylat p-toluol-sulfonat, F. 148–153 °C (Zers.).

3) 7 β -Amino-1- oxadethia-3- cephem-4- carbonsäure.

I.R. (Nujol) 2700–2270, 2120, 1805, 1630, 1540, 1505 cm⁻¹

4) Benzyl-7 α - methoxy-7 β - amino-1- oxadethia-3- ce-phem-4- carboxylat, Öl.

I.R. (CH₂Cl₂)

1785, 1725 cm⁻¹

5) Benzyl-7 β - [2-methoxyimino-2- (2-formamidothiazol-4- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carboxylat (syn-Isomeres) Pulver.

I.R. (Nujol)

3250, 1795, 1725, 1690, 1680 cm⁻¹

6) Benzyl-7 β - [2-äthoxyimino-2- (2-formamidothiazol-4- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carboxylat (syn-Isomeres) F. 120 °C.

7) Benzyl-7 β - [2-isopropoxyimino-2- (2-formamidothia-zol-4- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carboxylat (syn-Isomeres), Kristalle, F. 162–166 °C.

8) Benzyl-7 β - [2-methoxyimino-2- (6-formamidopyridin-2- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carboxylat (syn-Isomeres), das sich bis zu 170 °C zersetzte.

9) Benzyl-7 β - (D, L-2- sulfo-2- phenylacetamido)-1- oxadethia-3- cephem-4- carboxylat, amorpher Feststoff.

I.R. (CH₂Cl₂)

3280, 1790, 1720, 1670, 1635 cm⁻¹

10) Benzyl-7 β - [2-methoxyimino-2- (4-aminopyrimidin-2- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carboxylat (syn-Isomeres), F. 120–137 °C.

11) Benzyl-7 β - [2-methoxyimino-2- (5-amino-1,2,4- thia-diazol-3- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carboxy-lat (syn-Isomeres).

I.R. (Nujol)

3450, 3360, 3240, 1790, 1735, 1675 cm⁻¹

12) Benzyl-7 β - [2-n-butoxyimino-2- (2-formamidothiazol

-4- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carboxylat (syn-Isomeres).

I.R. (Nujol)

1780, 1720, 1670, 1630 cm⁻¹

13) Benzyl-7 β - [2-n-pentyloxyimino-2- (2-formamido-thiazol-4- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carb-oxylat (syn-Isomeres), F. 136–147 °C.

14) Benzyl-7 β - (2-methoxyimino-2- phenylacetamido)-1- oxadethia-3- cephem-4- carboxylat (syn-Isomeres), F. 157–158.5 °C.

15) Benzyl-7 β - [2-(2-formamidothiazol-4- yl)glyoxylami-do]-1- oxadethia-3- cephem-4- carboxylat, F. 220–221 °C (Zers.).

16) Benzyl-7 β - [2-methoxyimino-2- (5,6-dihydro-1,4- oxathiin-2- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carb-oxylat (syn-Isomeres).

I.R. (Nujol)

3400, 1795, 1725, 1680, 1640 cm⁻¹

17) Benzyl-7 β - [2-(1H-1,2,3,4- tetrazol-1- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carboxylat, F. 181–183 °C.

18) Benzyl-7 β - [2-methoxyimino-2- (2-furyl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carboxylat (syn-Isomeres).

I.R. (Nujol)

3390, 1795, 1730, 1690, 1635 cm⁻¹

19) 7 β -[2-Äthoxyimino-2- (2-aminothiazol-4- yl)acetami-do]-1- oxadethia-3- cephem-4- carbonsäure (syn-Isomeres), das ab 150 °C sich langsam zersetzte.

20) 7 β -[2-Isopropoxyimino-2- (2-formamidothiazol-4- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carbonsäure (syn-Isomeres), F. 171–210 °C (Zers.).

21) 7 β -[2-Isopropoxyimino-2- (2-aminothiazol-4- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carbonsäurehy-drochlorid (syn-Isomeres), das bei 65–70 °C weich wurde und sich bis zu 140 °C langsam zersetzte.

22) 7 β -[2-n-Butoxyimino-2- (2-formamidothiazol-4- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carbonsäure, (syn-Isomeres), das sich bis zu 165 °C zersetzte.

23) 7 β -[2-n-Butoxyimino-2- (2-aminothiazol-4- yl)acet-amido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carbonsäure, (syn-Isome-res)dp (dp = Zersetzungspunkt) > 200 °C.

24) 7 β -[2-n-Pentyloxyimino-2- (2-formamidothiazol-4- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carbonsäure, (syn-Isomeres), F. 142–147 °C (Zers.).

25) 7 β -[2-n-Pentyloxyimino-2- (2-aminothiazol-4- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carbonsäurehy-drochlorid (syn-Isomeres) (Pulver), F. 118–124 °C (Zers.).

26) 7 β -[2-Methoxyimino-2- (6-formamidopyridin-2- yl) acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carbonsäure, (syn-Isomeres), F. 130–160 °C (Zers.).

27) 7 β -[2-Methoxyimino-2- (6-aminopyridin-2- yl)acet-amido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carbonsäure-hydrochlo-rid (syn-Isomeres) (Pulver), F. 100–140 °C (Zers.).

28) 7 β -[2-Methoxyimino-2- phenylacetamido]-1- oxade-thia-3- cephem-4- carbonsäure (syn-Isomeres), F. 80–95 °C (Zers.).

29) 7 β -[2-(2-Formamidothiazol-4- yl)glyoxylamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carbonsäure, F. 200–220 °C (Zers.).

30) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4- yl)glyoxylamido]-1- oxa-dethia-3- cephem-4- carbonsäure, dp > 240 °C.

31) 7 β -[2-(1H-1,2,3,4- Tetrazol-1- yl)acetamido]-1- oxa-dethia-3- cephem-4- carbonsäure, F. 164–167 °C (Zers.).

32) 7 β -[2-Methoxyimino-2- (2-furyl)acetamido]-1- oxa-dethia-3- cephem-4- carbonsäure (syn-Isomeres), F. 197 °C (Zers.).

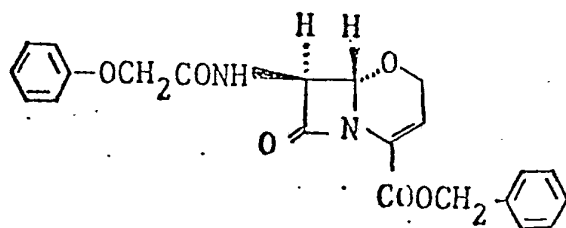
33) 7 β -[2-Methoxyimino-2- (5,6-dihydro-1,4- oxathiin-2- yl)acetamido]-1- oxadethia-3- cephem-4- carbonsäure, (anti-Isomeres), F. 163–165 °C (Zers.).

- 34) 7β-(D, L -2- sulfo -2- phenylacetamido) -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure (amorpher Feststoff).
I.R. (KBr)
1790, 1730, 1680 cm⁻¹
- 35) 7β-Phenoxyacetamido -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure, F. 174–176 °C.
- 36) 7β-[2-Methoxyimino -2- (2-formamidothiazol -4- yl) acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure, (syn-Isomeres).
I.R. (Nujol)
3600–2200, 1780, 1720, 1670 cm⁻¹
- 37) 7β-[2-Methoxyimino -2- (2-aminothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomeres).
I.R. (Nujol)
3400–2400, 1780, 1730, 1680, 1640 cm⁻¹
- 38) 7β-[2-Methoxyimino -2- (2-aminothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure (syn-Isomeres), Pulver.
I.R. (Nujol)
3600–2400, 1785, 1720, 1660 cm⁻¹
- 39) Benzyl 7β-[2-allyloxyimino -2- (2-formamidothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carboxylat (syn-Isomeres), amorpher Feststoff.
I.R. (CH₂Cl₂)
3370, 3250–3020, 1790, 1720, 1680, 1630 cm⁻¹
- 40) Benzyl 7β-[2-{2-propinyloxyimino}(2-formamidothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carboxylat (syn-Isomeres).
I.R. (CH₂Cl₂)
3380, 3290, 1790, 1720, 1680, 1635, 1540 cm⁻¹
- 41) Benzyl 7β-[2-benzyloxyimino -2- (2-formamidothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carboxylat (syn-Isomeres).
I.R. (CH₂Cl₂)
3350, 3270–3120, 1790, 1720, 1680, 1630, 1540 cm⁻¹
- 42) 7β-[2-Methoxyimino -2- (4-aminopyrimidin -2- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure (syn-Isomeres). Kristalle.
I.R. (Nujol)
3460, 3350, 3260, 1780, 1630 cm⁻¹
- 43) 7β-[2-Methoxyimino -2- (5-amino -1,2,4- thiadiazol -3- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure (syn-Isomeres). Pulver.
I.R. (Nujol)
3400, 3350, 3260, 1780, 1700, 1640 cm⁻¹
- 44) 7β-[2-Allyloxyimino -2- (2-formamidothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure (syn-Isomeres).
I.R. (Nujol)
3450, 3330, 3170, 1770, 1690, 1645, 1635, 1620, 1540 cm⁻¹
- 45) 7β-[2-(2-Propynyloxyimino) -2- (2-formamidothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure (syn-Isomeres).
I.R. (Nujol)
3250, 1780, 1720, 1680, 1660 cm⁻¹
- 46) 7β-[2-Benzyloxyimino -2- (2-formamidothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure (syn-Isomeres), kristalliner Feststoff.
I.R. (Nujol)
3250, 1780, 1670, 1540 cm⁻¹
- 47) 7β-[2-Allyloxyimino -2- (2-aminothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure (syn-Isomeres).
I.R. (Nujol)
3300, 1780, 1660, 1540 cm⁻¹
- 48) 7β-[2-(2-Propynyloxyimino) -2- (2-aminothiazol -4-

- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), das sich unter Verfärbung bis 160 °C langsam zersetzte.
- 49) 7β-[2-Benzyloxyimino -2- (2-aminothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure (syn-Isomeres), F. 150–170 °C (die sich unter Verfärbung langsam zersetzte).
- 50) Benzyl -7β- [2-methoxyimino -2- (5,6-dihydro -1,4- oxathiin -2- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carboxylat (anti-Isomeres), F. 142–144 °C.
- 51) Benzyl -7α- methoxy -7β- [2-methoxyimino -2- (2-formamidothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carboxylat (syn-Isomeres), amorpher Feststoff.
I.R. (CH₂CCl₂)
3350, 1780, 1720, 1690 cm⁻¹
- 52) Benzyl -7α- methoxy -7β- [2-(2-formamidothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carboxylat
I.R. (CH₂CCl₂)
3350, 1780, 1720, 1690 cm⁻¹
- 53) 7α-Methoxy -7β- [2-methoxyimino -2- (2-formamidothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure (syn-Isomeres).
N.M.R. (Aceton-d₆, δ)
3.58 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.68 (2H, m), 5.16 (1H, s), 6.40 (1H, t, J = 3 Hz), 7.60 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.75 (1H, s).
- 54) 7α-Methoxy -7β- [2-(2-formamidothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure, amorpher Feststoff.
I.R. (Nujol)
3290, 3150, 1765, 1680 cm⁻¹
- 55) 7α-Methoxy -7β- [2-methoxyimino -2- (2-aminothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres).
I.R. (Nujol)
1780, 1720, 1680, 1630 cm⁻¹
- 56) 7α-Methoxy -7β- [2-(2-aminothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure - hydrochlorid, Pulver.
I.R. (KBr)
1780, 1700, 1630 cm⁻¹
- 57) 7β-[2-Äthoxyimino -2- (2-formamidothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure (syn-Isomeres), Kristalle, F. 132–139 °C.
- 58) 7β-[2-Äthoxyimino -2- (2-aminothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure - hydrochlorid (syn-Isomeres), Kristalle, F. 150–158 °C (Zers.).
- 59) Benzyl -7β- [2-(2-formamidothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carboxylat.
I.R. (Nujol)
3300, 3110, 1780, 1725, 1695, 1650, 1540 cm⁻¹
- 60) 7β-[2-(2-Formamidothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure.
I.R. (Nujol)
3280, 3100, 1770, 1720, 1695, 1650 cm⁻¹
- 61) 7β-[2-(2-Aminothiazol -4- yl)acetamido] -1- oxadethia -3- cephem -4- carbonsäure.
I.R. (Nujol)
3540, 3480, 3250, 3050, 1770, 1660 cm⁻¹

Beispiel 3

Das in Beispiel 1 (a) (2) erhaltene Benzyl -2- [2-oxo -3β-phenoxyacetamido -4α- (2-phenoxyacetoxyäthoxy)azetidin -1- yl] -3- methyl -2- butenoat wurde nacheinander auf ähnliche Weise wie in den Beispielen 1 (a) (3) (i), 1 (a) (4) (i), 1 (a) (5), 1 (a) (6), 1 (a) (7) und 1 (b) (1) bis 1 (b) (3) behandelt, wobei man 4-Benzylloxycarbonyl-7β- phenoxyacetamido -1- oxa -5- aza -6β- bicyclo[4.2.0]-oct -3- en -8- on der nachfolgend angegebenen Strukturformel erhielt



F. 131–134 °C

I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1715, 1675 cm⁻¹N.M.R. (CDCl₃, δ)

4.55 (4H, m), 4.9–5.3 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.43 (1H, t, J = 3 Hz), 6.9–7.5 (11H, m)

Beispiel 4

194 mg Pyridin und 510 mg Phosphorpentachlorid wurden bei –20 bis –25 °C zu einer Lösung von 690 mg Benzyl-7β-phenoxyacetamido-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat in 25 ml Methylenchlorid zugegeben. Die dabei erhaltene Mischung wurde 30 Minuten lang bei –20 bis –25 °C, 2 Stunden lang unter Eiskühlung und 1,5 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden 520 mg Methanol bei –20 °C zugetropft und die Temperatur der Reaktionsmischung wurde innerhalb von 30 Minuten auf 0 °C erhöht. Nach 30-minütigem Rühren bei der gleichen Temperatur wurden 0,5 ml Wasser zugegeben und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde 3 mal mit 3 ml Wasser extrahiert. Die wässrigen Extrakte wurden miteinander vereinigt, mit Natriumbicarbonat auf pH 7 bis 8 eingestellt und mit 20 ml und 10 ml Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden miteinander vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, wobei man 190 mg eines Öls von Benzyl-7β-amino-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat erhielt.

I.R. (CHCl₃)3350, 1785, 1720 cm⁻¹N.M.R. (CDCl₃, δ)

4.4–4.6 (3H, m), 5.02 (1H, d, J = 4 Hz), 5.25 (2H, s), 6.50 (1H, t, J = 2 Hz), 7.45 (5H, s)

Beispiel 5

408 mg Benzyl-7β-phenoxyacetamido-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat wurden auf ähnliche Weise wie in Beispiel 4 behandelt und die Reaktionsmischung wurde mit 10 ml und 5 ml Wasser extrahiert. Die wässrigen Extrakte wurden miteinander vereinigt, mit Natriumbicarbonat unter Eiskühlung auf pH 7 bis 8 eingestellt und dann mit 25 ml und 15 ml Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden miteinander vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck auf ein Volumen von 5 ml eingengt. Es wurde eine Lösung von 170 mg p-Toluolsulfonsäure in 5 ml Äthylacetat zugegeben, wobei Niederschläge auftraten. Nach 1-stündigem Rühren wurden die Niederschläge durch Filtrieren gesammelt, mit einer geringen Menge Äthylacetat gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet, wobei man 230 mg Benzyl-7β-amino-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat-p-toluolsulfonat erhielt, F. 148–153 °C (Zers.).

I.R. (Nujol)

1795, 1720 cm⁻¹N.M.R. (d₆-DMSO, δ)

2.30 (3H, s), 4.67 (2H, d, J = 3 Hz), 5.03 (1H, d, J = 4 Hz), 5.30 (1H, d, J = 4 Hz), 5.32 (2H, s), 6.70 (1H, t, J = 3 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (5H, s), 7.52 (2H, d, J = 8 Hz)

Beispiel 6

Zu einer Lösung von 740 mg 7β-Phenoxyacetamido-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure in 15 ml Methylenchlorid wurden nacheinander 582 mg Triäthylamin und 380 mg Trimethylsilylchlorid unter Rühren und unter Eiskühlung zugegeben. Die Mischung wurde 40 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt und dann auf –45 °C abgekühlt und zu der Mischung wurden 646 mg N,N-Dimethylanilin und 956 mg pulverförmiges Phosphorpentachlorid zugegeben. Die dabei erhaltene Mischung wurde 1,5 Stunden lang bei –35 bis –30 °C gerührt, auf –45 °C abgekühlt und dann wurden 2,1 ml Methanol zugegeben. Die Temperatur wurde innerhalb eines Zeitraumes von 70 Minuten auf 0 °C erhöht und es wurden 2,1 ml Wasser zugegeben und die Mischung wurde 20 Minuten lang bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf pH 3 eingestellt. Die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt, mit Methylenchlorid gewaschen und dann in 2 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wurde mit 1 n Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 eingestellt und die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 247 mg 7β-Amino-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure erhielt. Die Mutterlauge wurde unter Kühlen stehen gelassen und dann filtriert, wobei man 8 mg der gleichen Verbindung erhielt.

I.R. (Nujol)

2700–2270, 2120, 1805, 1630, 1540, 1505 cm⁻¹N.M.R. (DCl + D₂O, δ) (interne Bezugssubstanz DSS)

4.77 (2H, m), 5.06 (1H, d, J = 4 Hz), 5.40 (1H, d, J = 4 Hz), 6.81 (1H, t, J = 3 Hz)

Beispiel 7

Die nachfolgend angegebene Verbindung wurde auf ähnliche Weise wie in den Beispielen 4 bis 6 hergestellt:

1. Benzyl-7α-methoxy-7β-amino-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat, Öl.

I.R. (CH₂Cl₂)1785, 1725 cm⁻¹*Beispiel 8*

Eine Lösung von 1,12 g Benzyl-7β-amino-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat und 1,12 g 3,5-Di-(tert.-butyl)-4-hydroxybenzaldehyd in 40 ml Methylenchlorid wurde 2 Stunden lang unter Dehydratisierung unter Verwendung von Molekularsieben 3A unter Rückfluss erhitzt. Zu der Benzyl-7β-[3,5-di-(tert.-butyl)-4-hydroxybenzyliden]amino-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat enthaltenden Reaktionsmischung wurden 30 ml Methylenchlorid zugegeben und danach wurde auf –10 bis –15 °C abgekühlt und zu der Reaktionsmischung wurden 4 g Magnesiumsulfat und 2,8 g Nikkelperoxid zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde 30 Minuten lang bei –15 bis –10 °C und weitere 10 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt, dann wurden die unlöslichen Substanzen abfiltriert. Zu dem Benzyl-7β-[3,5-di-(tert.-butyl)-4-oxophenyliden]methylanino-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat enthaltenden Filtrat wurden 40 ml Methanol zugegeben und die Mischung wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Das dabei erhaltene Benzyl-7α-methoxy-7β-[3,5-di-(tert.-butyl)-4-hydroxybenzyliden]amino-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat wurde in einer Mischung von 40 ml Methanol und 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und dann wurden 1,01 g (Carboxymethyl)trimethylammoniumchloridhydrazid zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann auf ein Volumen von etwa 5 ml eingengt. Zu dem Rückstand wurden 20 ml Wasser zugegeben und die Mischung wurde mit 50 ml Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen,

über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an 10 g Silicagel unterworfen und zuerst mit Methylenchlorid und dann mit einer Mischung von Methylenchlorid und Äthylacetat (1:1) eluiert. Die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft, wobei man 850 mg eines Öls von Benzyl -7 α -methoxy -7 β -amino -1-oxadethia -3-cephem -4-carboxylat erhielt.

I.R. (CH_2Cl_2)

1785, 1725 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3 , δ)

3.50 (3H, s), 4.52 (2H, m), 4.82 (1H, s), 5.30 (2H, s), 6.38 (1H, t, J = 3 Hz), 7.36 (5H, s)

Beispiel 9

65 mg Dimethylformamid wurden zu 1 ml Äthylacetat zugegeben und es wurden 137 mg Phosphoroxychlorid unter Eiskühlung und unter Rühren zugegeben. Nach 1-stündigem Rühren unter Eiskühlung wurden 170 mg 2-Methoxyimino -2-(2-formamidothiazol -4-yl)essigsäure (syn-Isomeres) auf einmal zugegeben und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Andererseits wurden 150 mg Benzyl -7 β -amino -1-oxadethia -3-cephem -4-carboxylat in einer Mischung von 7 ml Äthylacetat und 370 ml Bis(trimethylsilyl)acetamid gelöst. Zu dieser Lösung wurde auf einmal die oben erhaltene Äthylacetatlösung bei -30°C zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde 1 Stunde lang bei -20 bis -25°C und 1 Stunde lang bei 0 bis 5°C gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden 10 ml Äthylacetat zugegeben und die dabei erhaltene Mischung wurde nacheinander mit 10 ml 5%iger Chlorwasserstoffsäure, 10 ml Wasser, 10 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und 2 mal 10 ml Wasser gewaschen. Die Äthylacetatschicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man 240 mg eines Öls erhielt. Das Öl wurde mit 20 ml Diäthyläther pulverisiert und das Pulver wurde durch Filtrieren gesammelt, mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet, wobei man 95 mg eines Pulvers von Benzyl -7 β -[2-methoxyimino -2-(2-formamidothiazol -4-yl)acetamido] -1-oxadethia -3-cephem -4-carboxylat (syn-Isomeres) erhielt.

I.R. (Nujol)

3250, 1795, 1725, 1690, 1680 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3 , δ)

3.96 (3H, s), 4.50 (2H, breit s), 5.12 (1H, d, J = 4 Hz), 5.24 (2H, s), 5.78 (1H, dd, J = 4, 8 Hz), 6.48 (1H, t, J = 2 Hz), 7.23 (1H, s), 7.34 (5H, s), 7.56 (1H, d, J = 8 Hz), 9.56 (1H, s)

Beispiel 10

Zu einer Mischung von 0,591 g N,N-Dimethylformamid in 6 ml Äthylacetat wurde eine Mischung von 0,620 g Phosphoroxychlorid in 3 ml Äthylacetat unter Eiskühlung zugegeben und anschliessend wurde unter Eiskühlung gerührt. Zu der dabei erhaltenen Lösung wurden 945 mg 2-Äthoxyimino -2-(2-formamidothiazol -4-yl)essigsäure (syn-Isomeres) unter Rühren zugegeben und dann wurde das Rühren unter Eiskühlung 1 Stunde lang fortgesetzt, wobei man eine homogene Lösung erhielt. Andererseits wurden 1,45 g Benzyl -7 β -amino -1-oxadethia -3-cephem -4-carboxylat -p-toluolsulfonat zu einer Mischung aus einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Äthylacetat zugegeben und dann wurde die Äthylacetatschicht abgetrennt. Die zurückbleibende wässrige Schicht wurde 2 mal mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der dabei erhaltene Rückstand wurde in 25 ml Äthylacetat gelöst und auf -50°C abgekühlt. Zu der Lösung wurden nacheinander bei -50°C

0,65 ml Pyridin und die oben erhaltene homogene Lösung auf einmal zugegeben. Zu der Reaktionsmischung wurden 10 ml Äthylacetat zugegeben und die Mischung wurde 1,5 Stunden lang gerührt. Zu der dabei erhaltenen Mischung wurde Wasser zugegeben, dann wurde bei 0°C gerührt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt und die zurückbleibende wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden nacheinander mit 1 n Chlorwasserstoffsäure, einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und danach eingedampft. Der Rückstand wurde in Diäthyläther pulverisiert, durch Filtrieren gesammelt und dann getrocknet, wobei man 1,55 g Benzyl -7 β -[2-äthoxyimino -2-(2-formamidothiazol -4-yl)acetamido] -1-oxadethia -3-cephem -4-carboxylat (syn-Isomeres) erhielt, F. 120°C .

I.R. (Nujol)

1785, 1720, 1680 cm^{-1}

N.M.R. (d_6 -DMSO, δ)

1.22 (3H, t), 4.12 (2H, q), 4.54 (2H, m), 5.12 (1H, d, J = 4 Hz), 5.28 (2H, s), 5.66 (1H, dd, J = 4, 9 Hz), 6.60 (1H, m), 7.40 (6H, s), 8.50 (1H, s), 9.38 (1H, d, J = 9 Hz), 12.60 (1H, s)

Beispiel 11

Zu einer Lösung von 0,540 g N,N-Dimethylformamid in 10 ml Äthylacetat wurde eine Lösung von 0,610 g Phosphoroxychlorid in 3 ml Äthylacetat unter Eiskühlung zugegeben, danach wurde eine Stunde und 20 Minuten lang unter Eiskühlung gerührt. Zu der Mischung wurden 950 mg 2-Isopropoxyimino -2-(2-formamidothiazol -4-yl)essigsäure (syn-Isomeres) zugegeben und die dabei erhaltene homogene Lösung wurde 1 Stunde und 10 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt und dann auf -20°C abgekühlt. Andererseits wurden 1,27 g Benzyl -7 β -amino -1-oxadethia -3-cephem -4-carboxylat -p-toluolsulfonat zu einer Mischung aus Äthylacetat und einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung zugegeben und die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt. Die zurückbleibende wässrige Schicht wurde 2 mal mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingeeengt. Das auf diese Weise erhaltene Benzyl -7 β -amino -1-oxadethia -3-cephem -4-carboxylat wurde in 20 ml Äthylacetat gelöst und auf -50°C abgekühlt. Zu der Lösung wurden nacheinander bei -50°C 0,584 g Pyridin und die oben erhaltene homogene Lösung in einer Portion zugegeben. Zu der Mischung wurden 10 ml Äthylacetat zugegeben und dann wurde die Temperatur der Reaktionsmischung innerhalb von 75 Minuten langsam auf -20°C und anschliessend innerhalb von 110 Minuten auf -10°C erhöht. Nach der Zugabe von Wasser wurde die Äthylacetatschicht von der Mischung abgetrennt. Die zurückbleibende wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden nacheinander mit 1 n Chlorwasserstoffsäure, einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingeeengt. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus Äthylacetat und Diäthyläther kristallisiert, wobei man 1,16 g Kristalle von Benzyl -7 β -[2-isopropoxyimino -2-(2-formamidothiazol -4-yl)acetamido] -1-oxadethia -3-cephem -4-carboxylat (syn-Isomeres) erhielt, F. 162 bis 166°C . Ausserdem wurden 0,185 g der gleichen gewünschten Verbindung aus der Mutterlauge erhalten.

I.R. (Nujol)

3290, 3150, 1790, 1710, 1690, 1640 cm^{-1}

N.M.R. (d_6 -DMSO, δ)

1.25 (6H, d, J = 6 Hz), 4.38 (1H, m), 4.60 (2H, d, J = 3 Hz), 5.24 (1H, d, J = 4 Hz), 5.70 (1H, dd, J = 4,8 Hz), 5.31 (2H, s), 6.65 (1H, t, J = 3 Hz), 7.43 (6H, s), 8.56 (1H, s), 9.35 (1H, d, J = 8 Hz), 12.70 (1H, s)

Beispiel 12

Zu einer Lösung von 0,411 g Phosphoroxychlorid in 5 ml Methylenchlorid wurden 3,5 ml N,N-Dimethylformamid unter Eiskühlung zugegeben, danach wurde 40 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Die dabei erhaltene Mischung wurde auf -25°C abgekühlt und es wurden 0,6 g 2-Methoxyimino-2-(6-formamidopyridin-2-yl)essigsäure (syn-Isomeres) zugegeben, danach wurde 50 Minuten lang bei etwa -20°C gerührt. Andererseits wurden 1,0 g Benzyl-7 β -amino-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat-p-toluolsulfonat zu einer Mischung aus einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Äthylacetat zugegeben und dann wurde die Äthylacetatschicht abgetrennt. Die zurückbleibende wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingeeengt. 636 mg der dabei erhaltenen öligen Substanz wurden in 25 ml Methylenchlorid gelöst und auf -50°C abgekühlt und dann wurden nacheinander 0,44 ml Pyridin und die oben erhaltene gekühlte Mischung auf einmal zugegeben. Die Temperatur wurde langsam über einen Zeitraum von 1 Stunde auf -10°C erhöht. Die Reaktionsmischung wurde in eine gekühlte Mischung aus 150 ml Äthylacetat und einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung gegossen. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt und die zurückbleibende wässrige Lösung wurde mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden nacheinander mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung, 1 n Chlorwasserstoffsäure und einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingeeengt. Der Rückstand wurde kristallisiert, mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet, wobei man 819 mg Benzyl-7 β -[2-methoxyimino-2-(6-formamidopyridin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) erhielt, das sich bis zu 170°C zersetzte.

I.R. (Nujol)

3280, 1810, 1720, 1615 cm^{-1}

N.M.R. (d_6 -DMSO, δ)

4.60 (2H, d, J = 3 Hz), 6.63 (1H, t, J = 3 Hz), 5.23 (1H, d, J = 4 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4,9 Hz), 9.33 (1H, d, J = 9 Hz), 3.99 (3H, s), 5.30 (2H, s), 9.38 (1H, d, J = 8 Hz), 10.60 (1H, d, J = 8 Hz)

Beispiel 13

1,50 g Benzyl-7 β -amino-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat-p-toluolsulfonat wurden zu einer gekühlten Mischung aus Äthylacetat und einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung zugegeben. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt und die zurückbleibende wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in 25 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung wurde D,L-2-Sulfo-2-phenyl-essigsäureanhydrid mit Monoäthylcarbonat (Triäthylaminsalz, 1,36 g) zugegeben, danach wurde 1 Stunde lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Zu der Mischung wurde ausserdem D,L-2-Sulfo-2-phenyl-essigsäureanhydrid mit Monoäthylcarbonat (Triäthylaminsalz, 90 mg) zugegeben und dann 15 Minuten lang gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden 100 ml Methylenchlorid zugegeben und die erhaltene Mischung wurde nacheinander zweimal mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten Waschwässer wurden mit

Äthylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die organischen Schichten wurden miteinander vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet und dann zur Trockne eingedampft, wobei man 1,6 g eines amorphen Feststoffes von Benzyl-7 β -(D,L-2-sulfo-2-phenylacetamido)-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat erhielt.

I.R. (CH_2Cl_2)

3280, 1790, 1720, 1670, 1635 cm^{-1}

10 N.M.R. (DMSO- d_6 , δ)

4.5–4.57 (3H, m), 5.15, 5.17 (1H, zwei d, J = 4 Hz), 5.27 (2H, s), 5.63 (1H, d, d, J = 4,9 Hz), 6.63 (1H, m), 7.17–7.56 (10H, m), 8.94, 9.00 (1H, zwei d, J = 9 Hz)

Beispiel 14

Zu einer Suspension von 600 mg 2-Methoxyimino-2-(4-aminopyrimidin-2-yl)essigsäuredihydrat (syn-Isomeres) in 10 ml Methylenchlorid wurden 0,95 ml Phosphoroxychlorid unter Eiskühlung zugegeben und die Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt. Nach der Zugabe von 1,86 ml N,N-Dimethylformamid wurde die dabei erhaltene Mischung 40 Minuten lang unter Kühlen gerührt und dann auf -50°C abgekühlt, (Lösung A). Andererseits wurden zu einer Lösung von 2,62 g Bis(trimethylsilyl)acetamid in 10 ml Methylenchlorid 1,07 g Benzyl-7 β -amino-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat-p-toluolsulfonat unter Eiskühlung zugegeben und die Mischung wurde 20 Minuten lang gerührt. Die dabei erhaltene Lösung wurde zu der oben hergestellten Lösung A zugegeben und dann wurde die Temperatur über einen Zeitraum von 90 Minuten auf 0°C erhöht. Die Reaktionsmischung wurde in eine Mischung aus Äthylacetat und einer kalten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gegossen. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat weiter extrahiert. Die organische Schicht und der Äthylacetatextrakt wurden miteinander vereinigt, mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Zu dem Rückstand wurde Diäthyläther zugegeben und die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel (13,5 g) unterworfen und mit Äthylacetat extrahiert. Die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und dann eingedampft, wobei man 661 mg Benzyl-7 β -[2-methoxyimino-2-(4-aminopyrimidin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) erhielt, F. 120 bis 137°C .

I.R. (Nujol)

3400, 3300, 1780, 1720, 1670, 1630 cm^{-1}

N.M.R. (DMSO- d_6 , δ)

50 3.94 (3H, s), 4.55 (2H, d, J = 2 Hz), 5.20 (1H, d, J = 4 Hz), 5.30 (2H, s), 5.74 (1H, d, d, J = 4 und 9 Hz), 6.40 (1H, d, J = 6 Hz), 6.62 (1H, t, J = 2 Hz), 7.00 (2H, breit s), 7.41 (5H, s), 8.10 (1H, d, J = 6 Hz), 9.12 (1H, d, J = 9 Hz)

Beispiel 15

Zu einer Suspension von 600 mg 2-Methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)essigsäure (syn-Isomeres) in 10 ml Methylenchlorid wurden 0,545 ml Phosphoroxychlorid bei Raumtemperatur zugegeben und die Mischung wurde 1 Stunde lang gerührt. Nach der Zugabe von 1,13 g N,N-Dimethylformamid bei -22°C wurde die dabei erhaltene Lösung 70 Minuten lang bei -15 bis -7°C gerührt und dann auf -25°C abgekühlt (Lösung A). Andererseits wurden 1,12 g Benzyl-7 β -amino-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat-p-toluolsulfonat zu einer Lösung von 2,82 g Bis(trimethylsilyl)acetamid in 10 ml Methylenchlorid unter Eiskühlung zugegeben und die Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt. Die dabei erhaltene Lösung wurde auf -25°C abge-

kühlt und zu der oben hergestellten Lösung A zugegeben und dann wurde die Temperatur über einen Zeitraum von 70 Minuten auf -3°C erhöht. Die Reaktionsmischung wurde in ein Gemisch aus Äthylacetat und einer kalten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gegossen. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel (15 g) unterworfen, mit einer Mischung aus Benzol und Äthylacetat (1:4) eluiert. Die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft, wobei man 1,03 g Benzyl-7 β -[2-methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) erhielt.

I.R. (Nujol)

3450, 3360, 3240, 1790, 1735, 1675 cm^{-1}

N.M.R. ($\text{DMSO}-d_6$, δ)

3.92 (3H, s), 4.55 (2H, d, $J=2$ Hz), 5.19 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.30 (2H, s), 5.70 (1H, dd, $J=4$ und 9 Hz), 6.61 (1H, t, $J=2$ Hz), 7.40 (5H, s), 8.10 (2H, breit s), 9.28 (1H, d, $J=9$ Hz)

Beispiel 16

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie in den Beispielen 9 bis 15 hergestellt:

1) Benzyl-7 β -[2-n-butoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres).

I.R. (Nujol)

1780, 1720, 1670, 1630 cm^{-1}

N.M.R. (d_6 -DMSO, δ)

0.90 (3H, t, $J=6$ Hz), 1.0–1.9 (4H, m), 4.10 (2H, d, $J=3$ Hz), 4.57 (2H, m), 5.20 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.29 (2H, s), 5.67 (1H, dd, $J=4, 8$ Hz), 6.61 (1H, t, $J=3$ Hz), 7.40 (6H, s), 8.55 (1H, s), 9.38 (1H, d, $J=8$ Hz), 12.70 (1H, s)

2) Benzyl-7 β -[2-n-pentyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres), F. 136–147 $^{\circ}\text{C}$.

I.R. (Nujol)

1780, 1725, 1690, 1670, 1630 cm^{-1}

N.M.R. (d_6 -DMSO, δ)

0.88 (3H, t, $J=6$ Hz), 1.0–1.7 (6H, m), 4.07 (2H, t), 4.54 (2H, d, $J=3$ Hz), 5.16 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.25 (2H, s), 5.63 (1H, dd, $J=4, 8$ Hz), 6.59 (1H, t, $J=3$ Hz), 7.36 (6H, s), 8.50 (1H, s), 9.34 (1H, d, $J=8$ Hz)

3) Benzyl-7 β -[2-methoxyimino-2-phenylacetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres), F. 157–158.5 $^{\circ}\text{C}$.

I.R. (Nujol)

3280, 1770, 1730, 1660, 1630 cm^{-1}

N.M.R. (d_6 -DMOS, δ)

3.92 (3H, s), 4.59 (2H, d, $J=3$ Hz), 5.24 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.30 (2H, s), 5.70 (1H, dd, $J=4, 8$ Hz), 6.61 (1H, t, $J=3$ Hz), 7.4–7.65 (10H, m), 9.49 (1H, d, $J=8$ Hz)

4) Benzyl-7 β -[2-(2-formamidothiazol-4-yl)glyoxylamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat, F. 220–221 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

I.R. (Nujol)

3150, 1780, 1725, 1695, 1670 cm^{-1}

N.M.R. (d_6 -DMSO, δ)

4.60 (2H, d, $J=3$ Hz), 5.25 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J=4, 8$ Hz), 5.33 (2H, s), 6.66 (1H, t, $J=3$ Hz), 7.45 (5H, s), 8.48 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.60 (1H, d, $J=8$ Hz), 12.50 (1H, breit s)

5) Benzyl-7 β -[2-methoxyimino-2-(5,6-dihydro-1,4-oxathiin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres)

I.R. (Nujol)

3400, 1795, 1725, 1680, 1640 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3 , δ)

3.05 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.43 (2H, m), 4.57 (2H, d, $J=3$ Hz), 5.14 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.31 (2H, s), 5.71 (1H, dd, $J=4, 9$ Hz), 5.95 (1H, s), 6.54 (1H, t, $J=3$ Hz), 6.54 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.42 (5H, s)

6) Benzyl-7 β -[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat, F. 181–183 $^{\circ}\text{C}$.

I.R. (Nujol)

3280, 1790, 1725, 1690, 1675 cm^{-1}

N.M.R. (d_6 -DMSO, δ)

4.62 (2H, d, $J=3$ Hz), 5.25 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.33 (2H, s), 5.40 (2H, s), 5.65 (1H, dd, $J=4, 8$ Hz), 6.70 (1H, t, $J=3$ Hz), 7.43 (5H, s), 9.33 (1H, d, $J=8$ Hz), 9.38 (1H, s)

7) Benzyl-7 β -[2-methoxyimino-2-(2-furyl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres).

I.R. (Nujol)

3390, 1795, 1730, 1690, 1635 cm^{-1}

N.M.R. (d_6 -DMSO, δ)

3.90 (3H, s), 4.56 (2H, d, $J=3$ Hz), 5.22 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.30 (2H, s), 5.65 (1H, dd, $J=4, 8$ Hz), 6.62 (3H, m), 7.83 (1H, m), 7.44 (5H, s), 9.54 (1H, d, $J=8$ Hz)

8) 7 β -[2-Äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn Isomeres), die sich ab 150 $^{\circ}\text{C}$ langsam zersetzte.

9) 7 β -[2-Isopropoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), F. 171–210 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

10) 7 β -[2-Isopropoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), das bei 65–70 $^{\circ}\text{C}$ weich wurde und sich bis zu 140 $^{\circ}\text{C}$ langsam zersetzte.

11) 7 β -[2-n-Butoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), das sich bis zu 165 $^{\circ}\text{C}$ langsam zersetzte.

12) 7 β -[2-n-Butoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) $\text{dp} > 200$ $^{\circ}\text{C}$.

13) 7 β -[2-n-Pentyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), F. 142–147 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

14) 7 β -[2-n-Pentyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres) (Pulver), F. 118–124 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

15) 7 β -[2-Methoxyimino-2-(6-formamidopyridin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), F. 130–160 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

16) 7 β -[2-Methoxyimino-2-(6-aminopyridin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), (Pulver), F. 100–140 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

17) 7 β -[2-Methoxyimino-2-phenylacetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), F. 80–95 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

18) 7 β -[2-(2-Formamidothiazol-4-yl)glyoxylamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure, F. 200–220 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

19) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)glyoxylamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure, $\text{dp} > 240$ $^{\circ}\text{C}$

20) 7 β -[2-(1H-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure, F. 164–167 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

21) 7 β -[2-Methoxyimino-2-(2-furyl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), F. 197 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

22) 7 β -[2-Methoxyimino-2-(5,6-dihydro-1,4-oxathiin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (anti-Isomeres), F. 163–165 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

23) 7 β -(D,L-2-sulfo-2-phenylacetamido)-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (amorpher Feststoff).

I.R. (KBr)

- 1790, 1730, 1680 cm^{-1}
 24) Benzyl-7 β -phenoxyacetamido-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat, Pulver.
 I.R. (CHCl_3)
 3420, 1795, 1725, 1690 cm^{-1}
 25) 4-Benzylloxycarbonyl-7 β -phenoxyacetamido-1-oxa-5-aza-6 β -bicyclo[4,2,0]oct-3-en-8-on, F. 131–134 °C.
 26) 7 β -Phenoxyacetamido-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure, F. 174–176 °C.
 27) 7 β -[2-Methoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres).
 I.R. (Nujol)
 3600–2200, 1780, 1720, 1670 cm^{-1}
 28) 7 β -[2-Methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (syn-Isomeres).
 I.R. (Nujol)
 3400–2400, 1780, 1730, 1680, 1640 cm^{-1}
 29) 7 β -[2-Methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), Pulver.
 I.R. (Nujol)
 3600–2400, 1785, 1720, 1660 cm^{-1}
 30) Benzyl-7 β -[2-allyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres), amorpher Feststoff.
 I.R. (CH_2Cl_2)
 3370, 3250–3020, 1790, 1720, 1680, 1630 cm^{-1}
 N.M.R. ($\text{DMSO}-d_6$, δ) 5.22 (d, J = 4 Hz)
 4.6 (4H, m), 5.12–5.44 (5H,)
 5.29 (s)
 5.67 (1H, dd, J = 4 und 8 Hz), 5.76–6.16 (1H, m), 6.61 (1H, m), 7.42 (5H + 1H, s), 8.53 (1H, s), 9.49 (1H, d, J = 8 Hz), 12.63 (1H, s)
 31) Benzyl-7 β -[2-[2-propynyloxyimino]-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres).
 I.R. (CH_2Cl_2)
 3380, 3290, 1790, 1720, 1680, 1635, 1540 cm^{-1}
 N.M.R. ($\text{DMSO}-d_6$, δ)
 3.67 (1H, t, J = 2 Hz), 4.59 (2H, m), 4.78 (2H, d, J = 2 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4 Hz), 5.30 (2H, s), 5.70 (1H, dd, J = 4 und 8 Hz), 6.66 (1H, s), 7.47 (5H + 1H, s), 8.61 (1H, s), 9.57 (1H, d, J = 8 Hz)
 32) Benzyl-7 β -[2-benzylloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres).
 I.R. (CH_2Cl_2)
 3350, 3270–3120, 1790, 1720, 1680, 1630, 1540 cm^{-1}
 N.M.R. ($\text{DMSO}-d_6$, δ)
 4.56 (2H, m), 5.20 (2H, s), 5.28 (2H, s), 5.22 (1H, d, J = 4 Hz), 5.70 (1H, dd, J = 4 und 8 Hz), 6.62 (1H, m), 7.4 (11H, s), 8.52 (1H, s), 9.55 (1H, d, J = 8 Hz), 12.56 (1H, s)
 33) 7 β -[2-Methoxyimino-2-(4-aminopyrimidin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), Kristalle.
 I.R. (Nujol)
 3460, 3350, 3260, 1780, 1630 cm^{-1}
 34) 7 β -[2-Methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), Pulver.
 I.R. (Nujol)
 3400, 3350, 3260, 1780, 1700, 1640 cm^{-1}
 35) 7 β -[2-Allyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres).
 I.R. (Nujol)
 3450, 3330, 3170, 1770, 1690, 1645, 1635, 1620, 1540 cm^{-1}
 36) 7 β -[2-(2-Propynyloxyimino)-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres).
 I.R. (Nujol)
 3250, 1780, 1720, 1680, 1660 cm^{-1}
 37) 7 β -[2-Benzylloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), kristalliner Feststoff.
 I.R. (Nujol)
 3250, 1780, 1670, 1540 cm^{-1}
 38) 7 β -[2-Allyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres).
 I.R. (Nujol)
 3300, 1780, 1660, 1540 cm^{-1}
 39) 7 β -[2-(2-Propynyloxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), das sich bis 160 °C unter Verfärbung langsam zersetzte.
 40) 7 β -[2-Benzylloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), F. 150–170 °C (langsame Zersetzung unter Verfärbung).
 41) Benzyl-7 β -[2-methoxyimino-2-(5,6-dihydro-1,4-oxathiin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (anti-Isomeres), F. 142–144 °C.
 42) Benzyl-7 α -methoxy-7 β -[2-methoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres), amorpher Feststoff.
 I.R. (CH_2Cl_2)
 3350, 1780, 1720, 1690 cm^{-1}
 N.M.R. (CDCl_3 , δ)
 3.68 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.58 (2H, d, J = 2 Hz), 5.20 (1H, s), 5.35 (2H, s), 6.53 (1H, t, J = 2 Hz), 7.43 (5H, s), 7.50 (1H, s), 8.70 (1H, s)
 43) Benzyl-7 α -methoxy-7 β -[2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat
 I.R. (CH_2Cl_2)
 3350, 1780, 1720, 1690 cm^{-1}
 N.M.R. ($\text{DMSO}-d_6$, δ)
 3.44 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.54 (2H, d, J = 3 Hz), 5.14 (1H, s), 5.35 (2H, s), 6.62 (1H, t, J = 3 Hz), 7.03 (1H, s), 7.50 (5H, s), 7.45 (1H, s), 8.55 (1H, s), 12.38 (1H, breit s).
 44) 7 α -Methoxy-7 β -[2-methoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), amorpher Feststoff.
 N.M.R. (Aceton- d_6 , δ)
 3.58 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.68 (2H, m), 5.16 (1H, s), 6.40 (1H, t, J = 3 Hz), 7.60 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.75 (1H, s)
 45) 7 α -Methoxy-7 β -[2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure, amorpher Feststoff.
 I.R. (Nujol)
 3290, 3150, 1765, 1680 cm^{-1}
 46) 7 α -Methoxy-7 β -[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres).
 I.R. (Nujol)
 1780, 1720, 1680, 1630 cm^{-1}
 47) 7 α -Methoxy-7 β -[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid, Pulver.
 I.R. (KBr)
 1780, 1700, 1630 cm^{-1}
 48) 7 β -[2-Äthoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), Kristalle, F. 132–139 °C.

49) 7β-[2-Äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), Kristalle, F. 150–158 °C (Zers.).

50) Benzyl-7β-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat

I.R. (Nujol)

3300, 3110, 1780, 1725, 1695, 1650, 1540 cm⁻¹

N.M.R. (DMSO-d₆)

3.64 (2H, s), 4.57 (2H, d, J = 3 Hz), 5.17 (1H, d, J = 4 Hz), 5.29 (2H, s), 5.60 (1H, dd, J = 4 und 8 Hz), 6.65 (1H, t, J = 3 Hz), 6.96 (1H, s), 7.38 (5H, s), 8.47 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 8 Hz)

51) 7β-[2-(2-Formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure.

I.R. (Nujol)

3280, 3100, 1770, 1720, 1695, 1650 cm⁻¹

52) 7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure.

I.R. (Nujol)

3540, 3480, 3250, 3050, 1770, 1660 cm⁻¹

Beispiel 17

950 mg Anisol wurden zu einer Lösung von 370 mg Benzyl-7β-phenoxyacetamido-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat in 20 ml Methylenchlorid zugegeben. Unter Eiskühlung wurde eine Lösung von 580 mg Aluminiumchlorid in 5 ml Nitromethan zugetropft und die dabei erhaltene Mischung wurde 30 Minuten lang unter Eiskühlung und 1 Stunde und 45 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden 100 ml Äthylacetat zugegeben und die Mischung wurde mit 20 ml kalter 5%iger Chlorwasserstoffsäure gewaschen und dann mit 20 ml und 10 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit einer geringen Menge Äthylacetat kristallisiert. Die Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und mit Diäthyläther gewaschen, wobei man 190 mg 7β-Phenoxyacetamido-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure erhielt, F. 174 bis 176 °C.

I.R. (Nujol)

3400, 3200–2400, 1800, 1740, 1660 cm⁻¹

N.M.R. (d₆-DMSO, δ)

4.5–4.6 (4H, m), 5.12 (1H, d, J = 4 Hz), 5.56 (1H, dd, J = 4, 8 Hz), 6.45 (1H, t, J = 2 Hz), 6.8–7.4 (5H, m), 8.75 (1H, d, J = 8 Hz)

Beispiel 18

220 mg Anisol wurde zu einer Lösung von 97 mg Benzyl-7β-[2-methoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) in 10 ml trockenem Methylenchlorid zugegeben und dann wurde eine Lösung von 133 mg Aluminiumchlorid in 2 ml Nitromethan unter Eiskühlung und Rühren zugetropft. Die dabei erhaltene Mischung wurde 15 Minuten lang unter Eiskühlung und 1,5 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 40 ml Äthylacetat verdünnt, 2 mal mit 10 ml 2%iger Chlorwasserstoffsäure gewaschen und dann mit 15 ml und 10 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Zu den Extrakten wurden 30 ml Äthylacetat zugegeben und die Mischung wurde mit 5%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt und dann wurde die zurückbleibende wässrige Schicht mit 20 ml Äthylacetat zweimal extrahiert. Die Äthylacetatextrakte wurden miteinander vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man 24 mg eines Pulvers von 7β-[2-Meth-

oxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) erhielt.

I.R. (Nujol)

3600–2200, 1780, 1720, 1670 cm⁻¹

5 N.M.R. (d₆-DMSO, δ)

3.90 (3H, s), 4.57 (2H, breit s), 5.20 (1H, d, J = 4 Hz), 5.63 (1H, dd, J = 4, 8 Hz), 6.33 (1H, t, J = 2 Hz), 7.40 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.42 (1H, s), 12.66 (1H, breit s)

Beispiel 19

Zu einer Lösung von 1,22 g Benzyl-7β-[2-isopropoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) in 25 ml Methylenchlorid wurden 3,84 g Anisol zugegeben und es wurde eine Lösung von 1,58 g Aluminiumchlorid in 10 ml Nitromethan unter Eiskühlung über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft und dann wurde die Mischung 3,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden nacheinander Eiswasser und Äthylacetat zugegeben und danach wurde gerührt. Die erhaltene Mischung wurde mit 1 n Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt, geschüttelt und dann wurde die Äthylacetatschicht abgetrennt. Die zurückbleibende wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat weiter extrahiert. Nachdem die vereinigten Äthylacetatschichten mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung gut geschüttelt worden waren, wurde die wässrige Schicht abgetrennt und es wurde Äthylacetat zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde mit 2%iger Schwefelsäure auf pH 2 eingestellt und dann wurden die Niederschläge durch Filtrieren gesammelt, wobei man 529 mg 7β-[2-Isopropoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) erhielt, F. 171 bis 210 °C (Zers.). Ausserdem wurde nach der Abtrennung der Äthylacetatschicht von dem Filtrat die zurückbleibende wässrige Schicht mit Natriumchlorid gesättigt und dann mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus Äthylacetat und Diäthyläther kristallisiert, wobei man 81 mg der gewünschten Verbindung erhielt.

40 I.R. (Nujol)

3250, 1785, 1690, 1650, 1620 cm⁻¹

N.M.R. (d₆-DMSO, δ)

1.20 (6H, d, J = 6 Hz), 4.32 (1H, m), 4.50 (2H, d, J = 3 Hz), 5.15 (1H, d, J = 4 Hz), 5.72 (1H, d, J = 4, 9 Hz), 6.46 (1H, t, J = 3 Hz), 7.36 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.27 (1H, d, J = 9 Hz), 12.80 (1H, breit)

Beispiel 20

Zu einer Lösung von 848 mg Benzyl-7β-[2-methoxyimino-2-(6-formamidopyridin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat in 40 ml Methylenchlorid wurden 2,88 g Anisol zugegeben und es wurde eine Lösung von 1,18 g Aluminiumchlorid in 10 ml Nitromethan unter Eiskühlung zugetropft. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung in eine Äthylacetat/Eiswasser-Mischung gegossen. Die Mischung wurde mit 1 n Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt und dann wurde die Äthylacetatschicht abgetrennt. Die zurückbleibende wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat extrahiert und die vereinigten Äthylacetatschichten wurden nacheinander mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (6 mal 5 ml) und Wasser gewaschen. Zu den Waschwässern wurden 100 ml Äthylacetat zugegeben und die Mischung wurde mit 3 n Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt und dann mit Äthylacetat extrahiert. Zu der wässrigen Schicht wurde Natriumchlorid zugegeben und dann wurde die dabei erhaltene Mischung zweimal mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatextrakte wurden miteinander vereinigt, über Magnesium-

sulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus Äthylacetat und Diäthyläther verrieben und die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt und dann über Magnesiumsulfat getrocknet, wobei man 366 mg 7β-[2-Methoxyimino-2- (6-formamidopyridin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) erhielt, F. 130 bis 160 °C (Zers.).

I.R. (Nujol)

3260, 1780, 1720, 1675, 1640 cm⁻¹

N.M.R. (d₆-DMSO, δ)

3.92 (3H, s), 4.50 (2H, m), 5.15 (1H, d), 5.62 (1H, dd, J=4, 9 Hz), 6.44 (1H, m), 9.36 (1H, d, J=9 Hz), 6.42 (1H, d, J=8 Hz), 7.46 (1H, d, J=8 Hz), 7.76 (1H, t, J=8 Hz), 9.26 (1H, d, J=8 Hz), 10.56 (1H, d, J=8 Hz)

Beispiel 21

Eine Lösung von 400 mg Benzyl-7β-[2-methoxyimino-2-(4-aminopyrimidin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) in einer Mischung aus 8 ml Äthanol und 4 ml Äthylacetat wurde 90 Minuten lang bei Atmosphärendruck über 300 mg Palladium auf Aktivkohle hydriert. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert und der Filter wurde mit einer Methanol/Wasser-Mischung gewaschen. Das Filtrat und die Waschwässer wurden miteinander vereinigt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äthanol verrieben, wobei man 234 mg Kristalle von 7β-[2-Methoxyimino-2-(4-aminopyrimidin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) erhielt, die sich bis 230 °C zersetzte.

I.R. (Nujol)

3460, 3350, 3260, 1780, 1630 cm⁻¹

N.M.R. (DMSO-d₆, δ)

3.94 (3H, s), 4.53 (2H, m), 5.15 (1H, d, J=4 Hz), 5.65 (1H, dd, J=4 und 9 Hz), 6.41 (1H, d, J=6 Hz), 6.44 (1H, m), 7.0 (2H, breit s), 8.10 (1H, d, J=6 Hz), 9.11 (1H, d, J=9 Hz)

Beispiel 22

Zu einer Lösung von 889 mg Benzyl-7β-[2-methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) in 15 ml Methylenchlorid wurden 3,2 ml Anisol und eine Lösung von 1,29 g Aluminiumchlorid in 7 ml Nitromethan unter Eiskühlung zugegeben und die Mischung wurde 1,8 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach der Zugabe einer Lösung von 266 mg Aluminiumchlorid in 1,5 ml Nitromethan wurde die dabei erhaltene Lösung weitere 30 Minuten lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in eine Mischung von Äthylacetat und Eiswasser gegossen und dann wurde die wässrige Schicht abgetrennt. Die organische Schicht wurde mit einer verdünnten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen und dann wurde das Waschwasser auf pH 3 eingestellt. Die wässrige Schicht und das Waschwasser wurden miteinander vereinigt, mit Natriumchlorid gesättigt und mit n-Butanol extrahiert. Nach dem Eindampfen des Extrakts wurde Methanol zu dem Rückstand zugegeben und die dabei erhaltene Mischung wurde filtriert und dann wurde das Filtrat eingeeengt. Zu dem Konzentrat wurde eine wässrige Natriumbicarbonatlösung zugegeben und die Mischung wurde filtriert. Das Filtrat wurde mit 1 n Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 eingestellt und einer Säulenchromatographie (70 ml eines nicht-ionischen Adsorptionssharzes Diaion HP 20, hergestellt von der Firma Mitsubishi Chemical Industries) unterworfen und die Säule wurde nacheinander mit Wasser und einer Mischung aus Methanol und Wasser (1:1) gewaschen. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet, wobei man 310 mg eines Pulvers von 7β-[2-Methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-

thiadiazol-3-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) erhielt, die sich bis 220 °C zersetzte.

I.R. (Nujol)

3400, 3350, 3260, 1780, 1700, 1640 cm⁻¹

5 N.M.R. (DMSO-d₆, δ)

3.94 (3H, s), 4.53 (2H, d, J=3 Hz), 5.17 (1H, d, J=4 Hz), 5.69 (1H, dd, J=4 und 9 Hz), 6.50 (1H, t, J=3 Hz), 8.10 (2H, breit s), 9.29 (1H, d, J=9 Hz)

Beispiel 23

Auf ähnliche Weise wie in den Beispielen 17 bis 22 wurden die nachfolgend angegebenen Verbindungen hergestellt:

1) 7β-[2-Methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres)

I.R. (Nujol)

3400–2400, 1780, 1730, 1680, 1640 cm⁻¹

2) 7β-[2-Methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), Pulver.

I.R. (Nujol)

3600–2400, 1785, 1720, 1660 cm⁻¹

3) 7β-[2-n-Butoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), die sich bis 165 °C zersetzt.

I.R. (Nujol)

3600–2500, 1795, 1690, 1670 cm⁻¹

N.M.R. (d₆-DMSO, δ)

0.90 (3H, t, J=6 Hz), 1.1–1.8 (4H, m), 4.08 (2H, t, J=6 Hz), 4.50 (2H, m), 5.14 (1H, d, J=4 Hz), 5.58 (1H, dd, J=4, 8 Hz), 6.44 (1H, m), 7.34 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.32 (1H, d, J=8 Hz)

4) 7β-[2-n-Pentyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), F. 142–147 °C (Zers.).

I.R. (Nujol)

3400–2500, 1790, 1725, 1680 cm⁻¹

N.M.R. (d₆-DMSO, δ)

0.90 (3H, t, J=6 Hz), 1.1–1.9 (6H, m), 4.10 (2H, t, J=6 Hz), 4.57 (2H, d, J=2 Hz), 5.23 (1H, d, J=4 Hz), 5.66 (1H, dd, J=4, 8 Hz), 6.50 (1H, t, J=2 Hz), 7.40 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.37 (1H, d, J=8 Hz)

5) 7β-[2-Methoxyimino-2-phenylacetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), (Kristalle), F. 80–95 °C (Zers.).

I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1660, 1630 cm⁻¹

N.M.R. (d₆-DMSO, δ)

3.95 (3H, s), 4.56 (2H, d, J=3 Hz), 5.21 (1H, d, J=4 Hz), 5.66 (1H, dd, J=4, 8 Hz), 6.50 (1H, t, J=3 Hz), 7.4–7.7 (5H, m), 9.50 (1H, d, J=8 Hz)

6) 7β-[2-(2-Formamidothiazol-4-yl)glyoxylamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure, F. 200–220 °C (Zers.).

I.R. (Nujol)

55 3140, 1780, 1700, 1670 cm⁻¹

N.M.R. (d₆-DMSO, δ)

4.56 (2H, m), 5.20 (1H, d, J=4 Hz), 5.67 (1H, dd, J=4, 9 Hz), 6.53 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.60 (1H, d, J=9 Hz), 12.80 (1H, breit s)

7) 7β-[2-Methoxyimino-2-(5,6-dihydro-1,4-oxathiin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (anti-Isomeres), F. 163–165 °C (Zers.).

I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1720, 1660, 1635 cm⁻¹

65 N.M.R. (d₆-DMSO, δ)

3.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.11 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=3 Hz), 5.05 (1H, d, J=4 Hz), 5.49 (1H, dd, J=4, 9 Hz), 6.33 (1H, s), 6.40 (1H, t, J=3 Hz), 8.83 (1H, d, J=9 Hz)

8) 7β-[2-(1H-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure, F. 164–167 °C.

I.R. (Nujol)

3340, 1790, 1720, 1670 cm⁻¹

N.M.R. (d₆-DMSO, δ)

4.60 (2H, d, J = 3 Hz), 5.18 (1H, d, J = 4 Hz), 5.43 (2H, s), 5.60 (1H, dd, J = 4, 9 Hz), 6.57 (1H, t, J = 3 Hz), 9.37 (1H, d, J = 9 Hz), 9.42 (1H, s)

9) 7β-[2-Methoxyimino-2-(2-furyl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), F. 197 °C (Zers.).

I.R. (Nujol)

3270, 1750, 1720, 1660, 1630

N.M.R. (d₆-DMSO, δ)

3.92 (3H, s), 4.57 (2H, d, J = 3 Hz), 5.21 (1H, d, J = 4 Hz), 5.63 (1H, dd, J = 4, 8 Hz), 6.51 (1H, t, J = 3 Hz), 6.69 (2H, m), 7.86 (1H, m), 9.50 (1H, d)

10) 7β-[2-Äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), die sich ab 150 °C langsam zersetzte.

11) 7β-[2-Isopropoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), das bei 65–70 °C weich wurde und sich bis 140 °C langsam zersetzte.

12) 7β-[2-n-Butoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dp > 200 °C.

13) 7β-[2-n-Pentyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), F. 118–124 °C (Zers.).

14) 7β-[2-Methoxyimino-2-(6-aminopyridin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres) (Pulver), F. 100–140 °C (Zers.).

15) 7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)glyoxylamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure, dp > 240 °C.

16) 7β-(D,L-2-sulfo-2-phenylacetamido)-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (amorpher Feststoff).

I.R. (KBr)

1790, 1730, 1680 cm⁻¹

N.M.R. (DMSO-d₆, δ)

4.44–4.60 (3H, m), 5.12 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 4, 8 Hz), 6.46 (1H, m), 7.12–7.56 (5H, m), 8.88 und 8.94 (1H, zwei d, J = 8 Hz)

17) 7β-[2-Allyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

I.R. (Nujol)

3450, 3330, 3170, 1770, 1690, 1645, 1635, 1620, 1540 cm⁻¹

N.M.R. (DMSO-d₆, δ)

4.7 (4H, m), 5.21 (1H, d, J = 4 Hz), 5.2–6.25 (4H, m), 6.50 (1H, m), 7.40 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.45 (1H, d, J = 8 Hz), 12.70 (1H, s)

18) 7β-[2-(2-Propynyloxyimino)-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), kristalliner Feststoff.

I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1680, 1660 cm⁻¹

N.M.R. (DMSO-d₆, δ)

3.48 (1H, t, J = 2.5 Hz), 4.54 (2H, d, J = 2 Hz), 4.75 (2H, d, J = 2.5 Hz), 5.17 (1H, d, J = 4 Hz), 5.60 (1H, dd, J = 4 und 8 Hz), 6.48 (1H, t, J = 2 Hz), 7.43 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.50 (1H, d, J = 8 Hz), 12.68 (1H, s)

19) 7β-[2-Benzoyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), kristalliner Feststoff.

I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1670, 1540 cm⁻¹

N.M.R. (DMSO-d₆, δ)

4.55 (2H, m), 5.20 (1H, d, J = 4 Hz), 5.21 (2H, s), 5.65 (1H, dd, J = 4 und 8 Hz), 6.50 (1H, m), 7.39, 7.40 (6H, zwei s), 8.55 (1H, s), 9.53 (1H, d, J = 8 Hz), 12.67 (1H, s)

20) 7β-Amino-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure

5 I.R. (Nujol)

2700–2270, 2120, 1805, 1630, 1540, 1505 cm⁻¹

21) 7β-[2-Allyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

10 I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1660, 1540 cm⁻¹

22) 7β-[2-(2-Propynyloxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), das sich bei 160 °C unter Verflüchtigung langsam zersetzte.

23) 7β-[2-Benzoyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), F. 150–170 °C (langsame Zersetzung unter Verfärbung).

24) 7α-Methoxy-7β-[2-methoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), amorpher Feststoff.

N.M.R. (Aceton-d₆, δ)

3.58 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.68 (2H, m), 5.16 (1H, s), 6.40 (1H, t, J = 3 Hz), 7.60 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.75 (1H, s)

25) 7α-Methoxy-7β-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure, amorpher Feststoff.

I.R. (Nujol)

3290, 3150, 1765, 1680 cm⁻¹

30 N.M.R. (Aceton-d₆, δ)

3.45 (3H, s), 3.75 (2H, s), 4.53 (2H, d, J = 3 Hz), 5.05 (1H, s), 6.50 (1H, t, J = 3 Hz), 7.05 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.65 (1H, s)

26) 7α-Methoxy-7β-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres)

35 I.R. (Nujol)

1780, 1720, 1680, 1630 cm⁻¹

27) 7α-Methoxy-7β-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid, 40 Pulver.

I.R. (KBr)

1780, 1700, 1630 cm⁻¹

28) 7β-[2-Äthoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), Kristalle, F. 132–139 °C.

I.R. (Nujol)

3200, 3090, 3040, 1770, 1720, 1670, 1650 cm⁻¹

N.M.R. (DMSO-d₆, δ)

1.23 (3H, t, J = 7 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7 Hz), 4.55 (2H, m), 5.20 (1H, d, J = 4 Hz), 5.66 (1H, dd, J = 4 und 8 Hz), 6.50 (1H, m), 7.40 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.38 (1H, d, J = 8 Hz), 12.7 (1H, breit)

29) 7β-[2-Äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), Kristalle, F. 150–158 °C (Zers.).

30) 7β-[2-(2-Formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure.

I.R. (Nujol)

3280, 3100, 1770, 1720, 1695, 1650 cm⁻¹

N.M.R. (DMSO-d₆, δ)

3.62 (2H, s), 4.53 (2H, m), 5.14 (1H, d, J = 4 Hz), 5.54 (1H, dd, J = 4 und 8.5 Hz), 6.50 (1H, t, J = 2 Hz), 6.98 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 12.3 (1H, breit)

31) 7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure.

I.R. (Nujol)

3540, 3480, 3250, 3050, 1770, 1660 cm⁻¹

Beispiel 24

Eine Lösung von 170 mg konzentrierter Chlorwasserstoffsäure in 0,6 ml Methanol wurde zu einer Lösung von 170 mg 7β-[2-Methoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) in 3 ml Methanol unter Rühren bei Umgebungstemperatur zugetropft, danach wurde die Mischung 4 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Methanol wurde auf etwa die Hälfte seines Volumens eingengt und es wurden 30 ml Diäthyläther zugegeben. Das ausfallende Pulver wurde durch Filtrieren gesammelt, mit Diäthyläther gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet, wobei man 95 mg 7β-[2-Methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres) erhielt.

I.R. (Nujol)
3400–2400, 1780, 1730, 1680, 1640 cm⁻¹
N.M.R. (d₆-DMSO, δ)
3.96 (3H, s), 4.61 (2H, m), 5.18 (1H, d, J = 4 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 4, 9 Hz), 6.51 (1H, m), 6.95 (1H, s), 9.59 (1H, d, J = 9 Hz)

Beispiel 25

550 mg 7β-[2-Isopropoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) wurden in 25 ml Methanol unter Eiskühlung suspendiert und dazu wurden 1,4 ml einer 1,68 mM Lösung von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure in Methanol bei der gleichen Temperatur zugegeben, danach wurde 2 Stunden und 50 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck auf etwa 1/4 des ursprünglichen Volumens eingengt und dann wurde Diäthyläther in Portionen zugegeben. Die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt, mit Diäthyläther gewaschen und dann über Phosphorpentoxid getrocknet, wobei man 508 mg 7β-[2-Isopropoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres) erhielt, das bei 65 bis 70 °C weich wurde und bis 140 °C sich allmählich zersetzte.

I.R. (Nujol)
1765, 1700, 1660, 1630 cm⁻¹
N.M.R. (d₆-DMSO, δ)
1.23 (6H, d, J = 6 Hz), 4.34 (1H, m), 4.50 (2H, m), 5.10 (1H, d, J = 4 Hz), 5.48 (1H, dd, J = 4, 8 Hz), 6.44 (1H, m), 6.86 (1H, s), 9.41 (1H, d, J = 8 Hz)

Beispiel 26

Auf ähnliche Weise wie in den Beispielen 24 und 25 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

1) 7β-[2-Äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), das sich ab 150 °C langsam zersetzt.

2) 7β-[2-n-Butoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres, dp > 200 °C).

I.R. (Nujol)
3330, 1785, 1670, 1630 cm⁻¹
N.M.R. (d₆-DMSO, δ)
0.90 (3H, t, J = 6 Hz), 1.1–1.8 (4H, m), 4.05 (2H, t, J = 6 Hz), 4.54 (2H, m), 5.15 (1H, d, J = 4 Hz), 5.58 (1H, dd, J = 4, 8 Hz), 6.48 (1H, m), 6.75 (1H, s), 9.28 (1H, d, J = 8 Hz)
3) 7β-[2-n-Pentyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid, (syn-Isomeres) (Pulver), F. 118–124 °C (Zers.).

I.R. (Nujol)
3400–2400, 1790, 1730, 1680, 1630 cm⁻¹
N.M.R. (d₆-DMSO, δ)
0.90 (3H, t, J = 6 Hz), 1.0–1.9 (6H, m), 4.17 (2H, t,

J = 6 Hz), 4.58 (2H, m), 5.20 (1H, d, J = 4 Hz), 5.56 (1H, dd, J = 4, 8 Hz), 6.52 (1H, m), 6.97 (1H, s), 9.56 (1H, d, J = 8 Hz)
4) 7β-[2-Methoxyimino-2-(6-aminopyridin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), (Pulver), F. 100–140 °C (Zers.).

I.R. (Nujol)
1780 cm⁻¹
N.M.R. (d₆-DMSO, δ)
4.12 (3H, s), 4.60 (2H, d, J = 3 Hz), 5.23 (1H, d, J = 4 Hz), 5.63 (1H, dd, J = 4, 8 Hz), 6.50 (1H, t, J = 3 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8, 9 Hz), 9.73 (1H, d, J = 8 Hz)
5) 7β-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)glyoxylamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure, dp > 240 °C.

I.R. (Nujol)
3350, 1780, 1700, 1650 cm⁻¹
N.M.R. (d₆-DMSO, δ)
4.50 (2H, m), 5.14 (1H, d, J = 4 Hz), 5.54 (1H, dd, J = 4, 8 Hz), 6.45 (1H, m), 7.36 (2H, breit s), 7.84 (1H, s), 9.42 (1H, d, J = 8 Hz)

6) 7β-[2-Methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), Pulver.

I.R. (Nujol)
3600–2400, 1785, 1720, 1660 cm⁻¹
7) 7β-[2-Allyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres).

I.R. (Nujol)
3300, 1780, 1660, 1540 cm⁻¹
N.M.R. (DMSO-d₆, δ)
4.6 (4H, m), 5.19 (1H, d, J = 4 Hz), 5.1–6.2 (4H, m), 6.50 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.2 (2H, breit), 9.35 (1H, d, J = 8 Hz)
8) 7β-[2-(2-Propynyloxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), das sich bis 160 °C unter Verfärbung langsam zersetzt.

I.R. (Nujol)
1760, 1700, 1660, 1620 cm⁻¹
N.M.R. (DMSO-d₆, δ)
3.58 (1H, t, J = 2.5 Hz), 4.58 (2H, m), 4.84 (2H, d, J = 2.5 Hz), 5.20 (1H, d, J = 4 Hz), 5.56 (1H, dd, J = 4 und 8 Hz), 6.51 (1H, m), 7.00 (1H, s), 8.2 (breit), 9.61 (1H, d, J = 8 Hz)

9) 7β-[2-Benzoyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), F. 150–170 °C (langsame Zersetzung unter Verfärbung).

I.R. (Nujol)
3250, 3080, 1780, 1660, 1630, 1580 cm⁻¹
N.M.R. (DMSO-d₆, δ)
4.52 (2H, m), 5.18 (3H, s und d), 5.58 (1H, dd, J = 4 und 8 Hz), 6.48 (1H, m), 6.82 (1H, s), 7.38 (5H, s), 9.48 (1H, d, J = 8 Hz)

10) Benzyl 7β-[2-methoxyimino-2-(4-aminopyrimidin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres), F. 120–137 °C.

11) Benzyl 7β-[2-methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres).

I.R. (Nujol)
3450, 3360, 3240, 1790, 1735, 1675 cm⁻¹

12) 7β-[2-Methoxyimino-2-(4-aminopyrimidin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), Kristalle.

I.R. (Nujol)
3460, 3350, 3260, 1780, 1630 cm⁻¹

13) 7β-[2-Methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), Pulver.

I.R. (Nujol)

3400, 3350, 3260, 1780, 1700, 1640 cm^{-1}

14) 7 α -Methoxy-7 β -[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres).

I.R. (Nujol)

1780, 1720, 1680, 1630 cm^{-1}

N.M.R. (DMSO- d_6 , δ)

3.50 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.68 (2H, m), 5.20 (1H, s), 6.55 (1H, m), 7.04 (1H, s), 8.5 (breit), 11.75 (1H, s)

15) 7 α -Methoxy-7 β -[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid, Pulver.

I.R. (KBr)

1780, 1700, 1630 cm^{-1}

N.M.R. (DMSO- d_6 , δ)

3.44 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.52 (2H, m), 5.08 (1H, s), 6.50 (1H, t, $J=3$ Hz), 6.73 (1H, s), 11.0 (1H, s)

16) 7 β -[2-Äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), Kristalle, F. 150–158 °C (Zers.).

N.M.R. (DMSO- d_6 , δ)

1.27 (3H, t, $J=7$ Hz), 4.20 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.57 (2H, m), 5.20 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.60 (1H, dd, $J=4$ und 8 Hz), 6.53 (1H, m), 6.97 (1H, s), 9.80 (1H, d, $J=8$ Hz)

17) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure.

I.R. (Nujol)

3540, 3480, 3250, 3050, 1770, 1660 cm^{-1}

N.M.R. (DMSO- d_6 , δ)

3.40 (2H, s), 4.53 (2H, m), 5.09 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.51 (1H, dd, $J=4$ und 9 Hz), 6.27 (1H, s), 6.49 (1H, m), 6.93 (2H, breit), 8.67 (1H, d, $J=9$ Hz)

Beispiel 27

3,09 g Anisol wurden zu einer Lösung von 1,05 g Benzyl-7 β -[2-methoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) in 100 ml Methylenchlorid zugegeben und dann wurde eine Lösung von 2,66 g Aluminiumchlorid in 30 ml Nitromethan unter Eiskühlung und unter Rühren zugetropft. Die dabei erhaltene Mischung wurde 15 Minuten lang unter Eiskühlung und 4,5 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 400 ml Äthylacetat verdünnt und zweimal mit 20 ml 5%iger Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die Chlorwasserstoffsäureschicht wurde mit 1 $\times$ 30 ml und 3 $\times$ 15 ml n-Butanol extrahiert und das n-Butanol wurde unter vermindertem Druck aus den Extrakten abdestilliert, wobei man 760 mg eines öligen Rückstandes erhielt. Das Öl wurde in 20 ml Wasser gelöst und dann wurde die Lösung mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf etwa pH 3 eingestellt. Die dabei erhaltene Lösung wurde einer Säulenchromatographie an einem Diaion HP-20-Harz (Warenzeichen, hergestellt von der Firma Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) unterworfen. Nachdem die Säule mit 200 ml Wasser entwickelt worden war zur Entfernung von unreinen Materialien, wurde die Säule mit 50%igem wässrigem Methanol eluiert. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und eingengt. Der Rückstand wurde in 30 ml Diäthyläther pulverisiert, wobei man 315 mg eines Pulvers von 7 β -[2-Methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) erhielt.

I.R. (Nujol)

3600–2400, 1785, 1720, 1660 cm^{-1}

N.M.R. (d_6 -DMSO, δ)

3.88 (3H, s), 4.55 (2H, m), 5.17 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.58

(1H, dd, $J=4, 9$ Hz), 6.50 (1H, m), 6.78 (1H, s), 9.34 (1H, d, $J=9$ Hz)

Beispiel 28

5 Zu einer Lösung von 1,52 g Benzyl-7 β -[2-äthoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) in 30 ml Methylenchlorid wurden 4,96 ml Anisol unter Eiskühlung zugegeben. Zu der Mischung wurde eine Mischung von 2,02 g Aluminiumchlorid in 13 ml Nitromethan zugetropft und 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in eine Mischung aus 100 ml Äthylacetat und einer Lösung von 30 ml 1 n Chlorwasserstoffsäure in 100 ml Eiswasser gegossen und danach gerührt und anschliessend wurden 100 ml Äthylacetat zugegeben. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, mit 2 $\times$ 50 ml Äthylacetat gewaschen, mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf pH 4 eingestellt und dann mit n-Butanol geschüttelt. Nachdem die n-Butanol-schicht abgetrennt und eingengt worden war, wurde der Rückstand in Diäthyläther pulverisiert und durch Filtrieren gesammelt, wobei man 437 mg Rohprodukt erhielt. Aus der zurückbleibenden wässrigen Schicht und dem Diäthylätherfiltrat erhielt man 584 mg des gleichen Produkts. Das so erhaltene Produkt wurde in 15 ml Wasser suspendiert, mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf pH 7 bis 8 eingestellt und dann filtriert. Das Filtrat wurde mit 1 n Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 eingestellt und einer Säulenchromatographie unterworfen (nicht-ionisches Adsorptionsharz Diaion HP20, hergestellt von der Firma Mitsubishi Chemical Industries) und zuerst mit Wasser und dann mit einem Wasser/Methanol (1/1)-Gemisch eluiert. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand wurde in Diäthyläther verrieben. Die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt, mit Diäthyläther gewaschen und dann getrocknet, wobei man 336 mg Kristalle von 7 β -[2-Äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) erhielt, die sich ab 150 °C langsam zersetzte.

N.M.R. (d_6 -DMSO, δ)

1.20 (3H, t, $J=6$ Hz), 4.06 (2H, q, $J=6$ Hz), 4.52 (2H, m), 5.14 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J=4, 8$ Hz), 6.46 (1H, m), 6.74 (1H, s), 7.18 (2H, breit s), 9.26 (1H, d, $J=8$ Hz)

Beispiel 29

Auf ähnliche Weise wie in den Beispielen 27 und 28 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

1) 7 β -[2-Isopropoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), das bei 65–70 °C weich wurde und sich bis 140 °C langsam zersetzte.

2) 7 β -[2-n-Butoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres) dp > 200 °C.

3) 7 β -[2-n-Pentyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), F. 118–124 °C (Zers.).

4) 7 β -[2-Methoxyimino-2-(6-aminopyridin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres) (Pulver), F. 100–140 °C (Zers.).

5) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)glyoxylamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure, dp > 240 °C.

6) 7 β -[2-Methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres).

I.R. (Nujol)

3400–2400, 1780, 1730, 1680, 1640 cm^{-1}

7) 7 β -[2-Methoxyimino-2-(4-aminopyrimidin-2-yl)acet-

amido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), Kristall.

I.R. (Nujol)

3460, 3350, 3260, 1780, 1630 cm^{-1}

8) 7 β -[2-Methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), Pulver.

I.R. (Nujol)

3400, 3350, 3260, 1780, 1700, 1640 cm^{-1}

9) 7 β -[2-Allyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres).

I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1660, 1540 cm^{-1}

10) 7 β -[2-(2-Propynyloxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), das sich bis 160 °C unter Verfärbung langsam zersetzt.

11) 7 β -[2-Benzoyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (syn-Isomeres), F. 150–170 °C (langsame Zersetzung unter Verfärbung).

12) 7 α -Methoxy-7 β -[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres).

I.R. (Nujol)

1780, 1720, 1680, 1630 cm^{-1}

13) 7 α -Methoxy-7 β -[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid, Pulver.

I.R. (KBr)

1780, 1700, 1630 cm^{-1}

14) 7 β -[2-Äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid (syn-Isomeres), Kristalle, F. 150–158 °C (Zers.).

15) 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure.

I.R. (Nujol)

3540, 3480, 3250, 3050, 1770, 1660 cm^{-1}

Beispiel 30

Zu einer Lösung von 168 mg Benzyl-7 β -[2-methoxyimino-2-(5,6-dihydro-1,4-oxathiin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (syn-Isomeres) in 5 ml Methylenchlorid wurden 630 mg Anisol zugegeben und dann wurde eine Lösung von 244 mg Aluminiumchlorid in 1,5 ml Nitromethan unter Eiskühlung zugegeben und danach wurde 20 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden nacheinander Eiswasser und Äthylacetat zugegeben und die dabei erhaltene Mischung wurde mit 1 n Chlorwasserstoffsäure angesäuert und dann geschüttelt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, mit Natriumchlorid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingengt. Der Rückstand wurde einer Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Benzol und Aceton (4:1) als Entwicklungslösungsmittel unterworfen, wobei man 64,4 mg Kristalle von Benzyl-7 β -[2-methoxyimino-2-(5,6-dihydro-1,4-oxathiin-2-yl)acetamido]-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (anti-Isomeres) erhielt, F. 142 bis 144 °C.

I.R. (Nujol)

3225, 1780, 1735, 1660, 1630 cm^{-1}

³⁰ N.M.R. (d_6 -DMSO, δ)

3.00 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.12 (2H, m), 4.49 (2H, m), 5.10 (1H, d, J=4 Hz), 5.52 (1H, dd, J=4, 9 Hz), 5.24 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.56 (1H, m), 7.36 (5H, m), 8.81 (1H, d, J=9 Hz)