



(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 794/95

(51) Int.Cl.⁶ : C07D 513/04

C07C 69/75, 69/80, C04B 24/28

(22) Anmeldetag: 11. 5.1995

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 1.1997

(45) Ausgabetag: 25. 9.1997

(73) Patentinhaber:

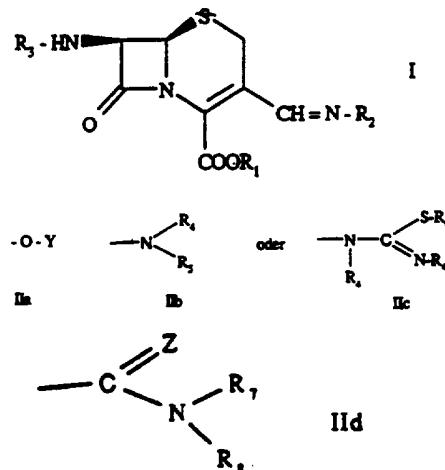
BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H.
A-6250 KUNDL, TIROL (AT).

(72) Erfinder:

ASCHER GERD DR.
KUNDL, TIROL (AT).
WIESER JOSEF DR.
SCHAFTENAU, TIROL (AT).
LUDESCHER JOHANNES DR.
BREITENBACH, TIROL (AT).
NADENIK PETR DR.
WÖRGL, TIROL (AT).

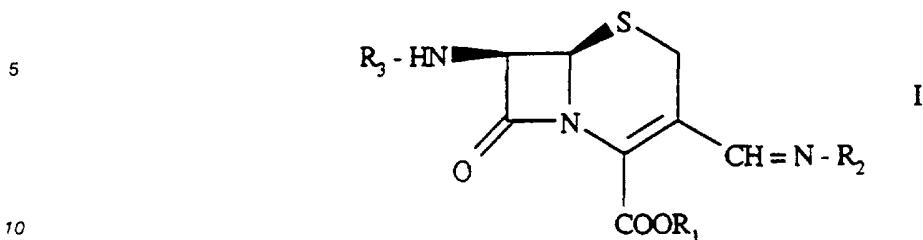
(54) ORGANISCHE VERBINDUNGEN

(57) Die Erfindung betrifft neue organische Verbindungen der allgemeinen Formel I
worin R₁ für Wasserstoff, eine esterbildende Gruppe oder ein Kation steht, R₂ für eine Gruppe der Formel
steht, wobei Y Wasserstoff, einen Acyl-, einen Carbamoylrest, eine gegebenenfalls durch einen Carbonsäurerest, einen Carbonsäureesterrest, eine Amidfunktion, einen gegebenenfalls substituierten Acylrest oder durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte niedere Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe bedeutet, R₄ und R₅ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch Hydroxy oder Acyloxy ein- oder mehrfach substituierte Arylgruppe, eine Cycloalkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Acylgruppe bedeuten, wobei die beiden R₄ in Formel IIc gleich oder verschieden sein können, und R₅ zusätzlich eine Gruppe der Formel
bedeuten kann, R₇ und R₈ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe stehen und R₈ zusätzlich auch Hydroxy bedeuten kann, wobei R₄ und R₅ bzw. R₇ und R₈ zusammen auch einen Ring bilden können, der gegebenenfalls Teil eines Heterocyclus sein kann, und Z für Sauerstoff, Schwefel, NOH oder NR₄ steht, und R₃ für einen Acylrest steht, in freier Form oder, wo solche Formen existieren, in Form ihrer Säureadditionsalze, Quartärsalze oder Hydrate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

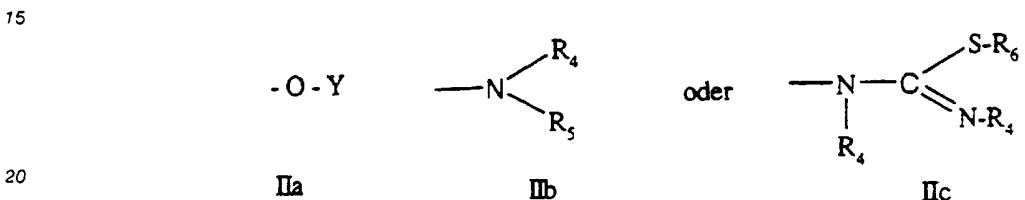


AT 402 820 B

Die Erfindung betrifft neue organische Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R₁ für Wasserstoff, eine esterbildende Gruppe oder ein Kation steht, R₂ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei Y Wasserstoff, einen Acyl-, einen Carbamoylrest, eine gegebenenfalls durch einen Carbonsäurerest, einen Carbonsäureesterrest, eine Amidfunktion, eine gegebenenfalls substituierten Acylrest oder durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte niedere Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe bedeutet, R₄ und R₅ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch Hydroxy oder Acyloxy ein- oder mehrfach substituierte Arylgruppe, eine Cycloalkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Acylgruppe bedeuten, wobei die 30 beiden R₄ in Formel IIc gleich oder verschieden sein können, und R₅ zusätzlich eine Gruppe der Formel



bedeuten kann, R₇ und R₈ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder eine niedere 40 Alkylgruppe stehen und R₈ zusätzlich auch Hydroxy bedeuten kann, wobei R₄ und R₅ bzw. R₇ und R₈ zusammen auch einen Ring bilden können, der gegebenenfalls Teil eines Heterocyclus sein kann, und Z für Sauerstoff, Schwefel, NOH oder NR₄ steht, und R₃ für einen Acylrest steht, in freier Form oder, wo solche Formen existieren, in Form ihrer Säureadditionssalze, Quartärsalze oder Hydrate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

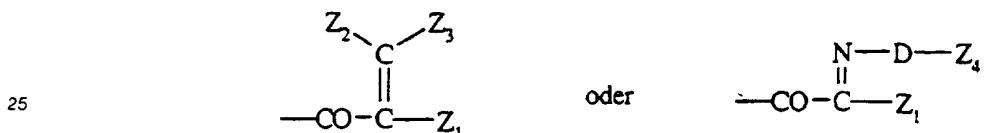
45 R₁ kann für Wasserstoff, eine esterbildende Gruppe oder ein Kation stehen. Bedeutet R₁ eine esterbildende Gruppe, so ist dies vorzugsweise eine unter physiologischen Bedingungen leicht hydrolysierbare und/oder leicht resorbierbare Estergruppe. Solche Ester können als Prodrug verwendet werden, wobei durch Hydrolyse im Körper das wirksame Antibiotikum freigesetzt wird. Sie werden vorzugsweise oral eingesetzt, da diese Hydrolyse meist unter Einfluß der Verdauungsenzyme erfolgt. Parenterale Administration ist dann angezeigt, wenn der Ester per se aktiv ist oder die Hydrolyse im Blut erfolgt. Beispiele solcher Estergruppen sind Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl, 4-Methoxybenzyl, Indanyl, Phthalidyl, Methoxymethyl, (C₁-₆)Alkanoyloxy(C₁-₆)alkyl, (C₁-₆)Alkoxy carbonyloxy(C₁-₆)alkyl, Glycyloxymethyl, Phenylglycyloxymethyl, (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl und andere am Gebiet der Cephalosporine bekannte, physiologisch hydrolysierbare Estergruppen. Bedeutet R₁ ein Kation, so bildet dieses Kation 50 vorzugsweise ein pharmazeutisch verträgliches Salz, beispielsweise ein Metall- oder Aminsalz. Geeignete Metallsalze sind beispielsweise Natrium-, Kalium-, Calcium-, Barium-, Zink- und Aluminiumsalze, vorzugsweise Natrium- und Kaliumsalze. Aminsalze sind beispielsweise Trialkylamin-, Procain-, Dibenzylamin- und Benzylaminsalze.

Eine als Substituent definierte oder in einem Substituenten enthaltene niedere Alkylgruppe kann geradkettig oder verzweigt sein und besitzt vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Eine Cycloalkylgruppe besitzt vorzugsweise 3 bis 6, insbesondere 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatome, und kann 1 bis 3 Heteroatome, vorzugsweise 1 Heteroatom enthalten. Als Heteroatome können beispielsweise O, S und/oder N enthalten sein, vorzugsweise N.

Ein als Substituent definierter oder in einem Substituenten enthaltener, gegebenenfalls substituierter Acylrest kann geradkettig oder verzweigt sein und besitzt vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatome. Ist er substituiert, so kann er beispielsweise durch Hydroxy, Alkoxy oder Amino substituiert sein.

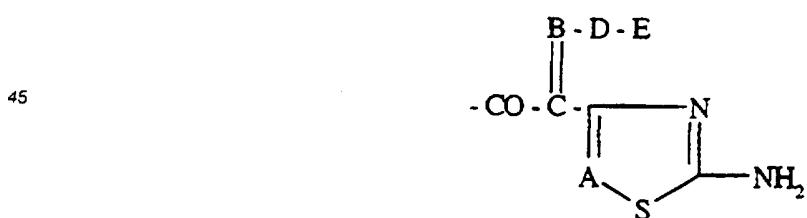
Y kann Wasserstoff oder eine gegebenenfalls durch einen Carbonsäurerest, einen Carbonsäureesterrest, eine Amidfunktion, einen gegebenenfalls substituierten Acylrest oder durch ein oder mehrere Hydroxygruppen substituierte niedere Alkylgruppe bedeuten. Ein Carbonsäurerest besitzt vorzugsweise 1 bis 7 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 bis 5 Kohlenstoffatome, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann. Ist dieser Carbonsäurerest verestert, so besitzt der Esterrest vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatome, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann. Bedeutet Y eine Amidfunktion, so ist dies vorzugsweise eine $-\text{CO.NH}_2$ oder $-\text{CO.NH.NH}_2$ -Gruppe, die gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Aryl substituiert sein kann.

Der durch R_3 definierte Acylrest kann in einem sehr weiten Bereich variieren. Insbesondere steht R_3 für eine Gruppe der Formel



30 worin Z_1 Aryl, Cycloalkyl, 1,4-Cyclohexadienyl oder einen Heterocyclus bedeutet, wobei diese Substituenten ein- oder mehrfach durch Carboxy, Amino, Nitro, Cyano, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen, $-\text{CO}.\text{Z}_5\text{Z}_6$, $-\text{N}(\text{Z}_6).\text{COOZ}_7$, $\text{Z}_6.\text{CO}-$, $\text{Z}_6\text{O}.\text{CO}-$ oder $\text{Z}_6\text{COO}-$ substituiert sein können und Z_5 für Wasserstoff, niederes Alkyl oder Cycloalkyl, Z_6 für Wasserstoff oder niederes Alkyl und R_7 für niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder eine Carboxyschutzgruppe stehen, Z_2 Wasserstoff, niederes Alkyl oder $-\text{CH}_2.\text{COO}.\text{Z}_5$ bedeutet, wobei die niedere Alkylgruppe gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Carboxy, Amino, Nitro, Cyano, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen, $-\text{CO}.\text{Z}_5\text{Z}_6$, $-\text{N}(\text{Z}_6).\text{COOZ}_7$, $\text{Z}_6.\text{CO}-$, $\text{Z}_6\text{O}.\text{CO}-$ oder $\text{Z}_6\text{COO}-$ substituiert sein kann, Z_3 für Wasserstoff oder niederes Alkyl steht, Z_4 Wasserstoff, niederes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, $\text{Z}_6.\text{CO}$ oder $\text{C}(\text{Z}_7\text{Z}_8).\text{COOZ}_5$ bedeutet, wobei Z_7 und Z_8 unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten oder gemeinsam einen Cycloalkyrring bilden, und D für O oder CH_2 steht.

40 Beispielsweise kann der Acylrest R₁ folgende Bedeutung besitzen:

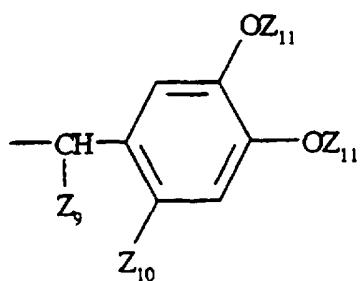


50

worin A für CH oder N, B für CH oder N, D für O oder CH_2 und E für Wasserstoff oder einen organischen Bestandteil stehen.

Vorzugsweise stehen A für CH, B für N und D für O. Der Rest E kann beispielsweise für Wasserstoff, niederes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Acyl oder Carboxyalkyl stehen oder eine der folgenden Bedeutungen besitzen:

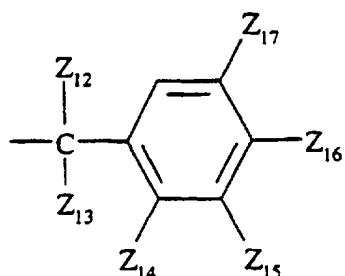
5



10

worin Z_9 und Z_{10} für Wasserstoff oder Carboxy und Z_{11} für Wasserstoff oder Acetyl stehen.

15

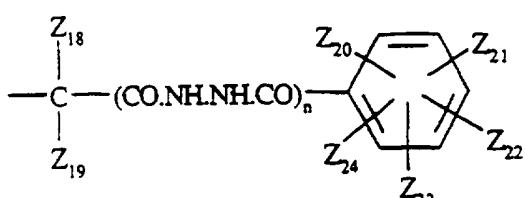


20

25

worin Z_{12} eine gegebenenfalls geschützte Carboxylgruppe, Z_{13} Wasserstoff oder Methyl, Z_{14} Wasserstoff, Chlor, eine gegebenenfalls geschützte Carboxylgruppe, Methyl, Isopropyl, Hydroxy, Methoxy oder Acetoxy bedeuten, Z_{15} und Z_{16} gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, 2-Methoxyethoxymethoxy, Acetoxy, Chloracetoxy, Butanoyloxy, Methansulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, Amino, Acetylarnino, Benzyloxycarbonylarnino oder Methansulfonyl bedeuten oder gemeinsam eine Ethylen-dioxy- oder Carbonyldioxygruppe bilden, und Z_{17} Wasserstoff, Hydroxy, Acetoxy, Methyl, Methoxy oder Chloracetoxy bedeutet, wobei Z_{14} , Z_{15} , Z_{16} und Z_{17} nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen.

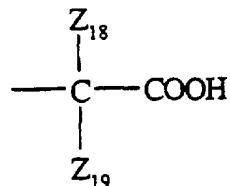
40



45

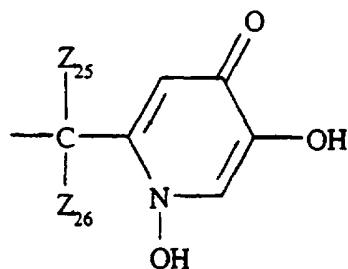
worin Z_{18} und Z_{19} Wasserstoff oder Methyl bedeuten, Z_{20} bis Z_{24} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Halogen oder Hydroxy stehen und n für 0 oder 1 steht.

50



55 worin Z_{18} und Z_{19} obige Bedeutung besitzen.

5

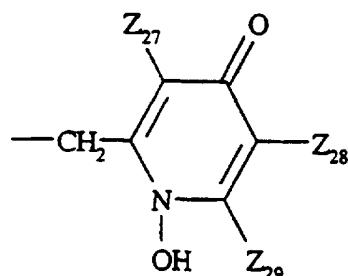


10

worin Z_{25} und Z_{26} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder eine substituierte Phenylgruppe stehen.

15

20



25

worin Z_{27} für eine gegebenenfalls substituierte niedere Alkylgruppe steht und Z_{28} und Z_{29} gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff oder Hydroxy bedeuten.

Beispielsweise besitzt der Rest E folgende Bedeutungen:

30

35

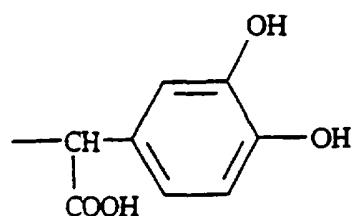
40

45

50

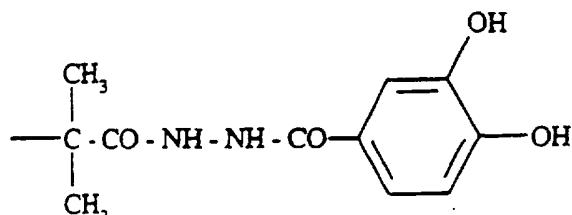
55

5



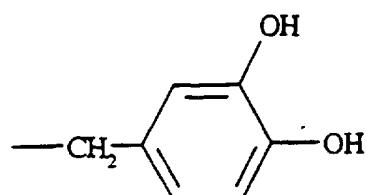
10

15



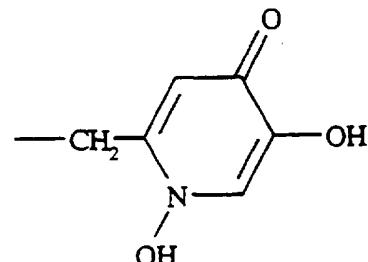
20

25



30

35



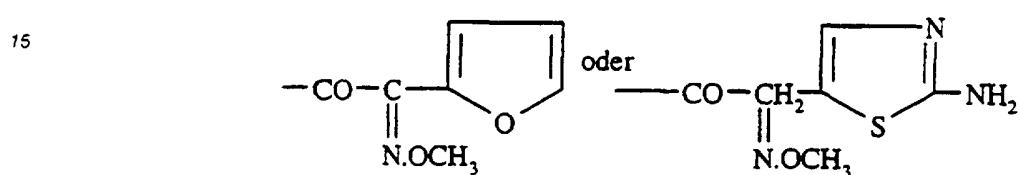
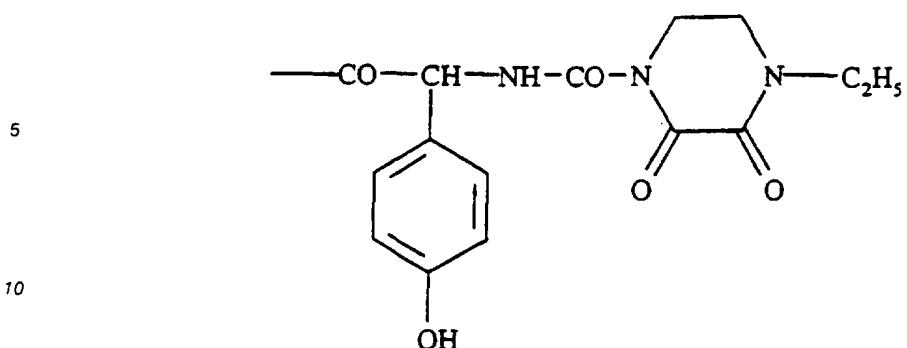
Weiters kann R₃ als Acylrest folgende Bedeutung besitzen:

40

45

50

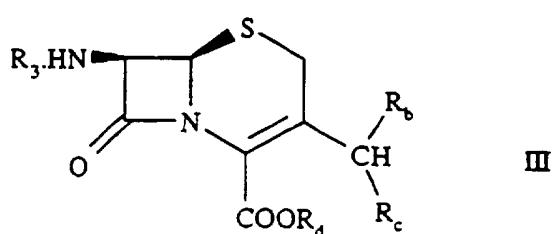
55



Erfnungsgemäß gelangt man zu den Verbindungen der Formel I, indem man

a) Verbindungen der Formel

25



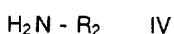
30

35 worin R₃ obige Bedeutung besitzt und entweder

- a) R_b für Hydroxy steht und R_c und R_d zusammen eine Bindung bilden, oder
- b) R_d für Wasserstoff, eine esterbildende Gruppe oder eine Silylgruppe steht und R_b und R_c zusammen eine Oxogruppe bedeuten,

in freier Form oder in Form eines Säureadditionssalzes mit einem Azomethinbildner der Formel

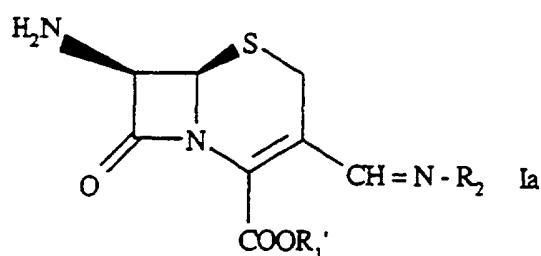
40



worin R₂ obige Bedeutung besitzt, nach an sich bekannten Methoden umgesetzt oder

b) Verbindungen der Formel

45



55

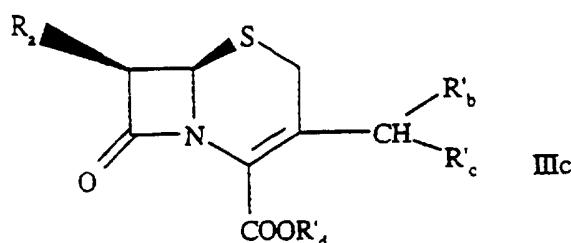
worin R₂ obige Bedeutung besitzt und R₁' für Wasserstoff, eine esterbildende Gruppe, ein Kation oder eine Silylschutzgruppe steht, nach an sich bekannten Methoden acyliert und die Verbindungen der Formel I nach an sich bekannten Methoden aus dem Reaktionsgemisch isoliert

und/oder gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze und/oder Quartärsalze und/oder Hydrate überführt.

Die erfindungsgemäße Verfahrensvariante a) kann beispielsweise ausgeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel III in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, beispielsweise in Wasser, in Wasser im Gemisch mit einem niederen Alkohol oder Dioxan, oder in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, beispielsweise in Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid allein oder im Gemisch mit einem Alkohol oder Wasser, bei einer Temperatur von -20 bis 50° C mit einer Verbindung der Formel IV umsetzt, wobei gegebenenfalls durch Zugabe einer organischen oder anorganischen Säure oder Base das Reaktionsgemisch auf einem zur Produktbildung optimalen pH-Wert gebracht wird. Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können nach an sich bekannten Methoden aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden, beispielsweise durch Zugabe eines Antilösungsmittels oder chromatographisch.

Die Acylierung nach Verfahrensvariante b) kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden. Beispielsweise setzt man eine Verbindung der Formel I, gegebenenfalls nach Schutz der Carboxylgruppe nach einer gängigen Schutzmethode, beispielsweise Silylierung, mit einem aktivierten Derivat der Acylgruppe um.

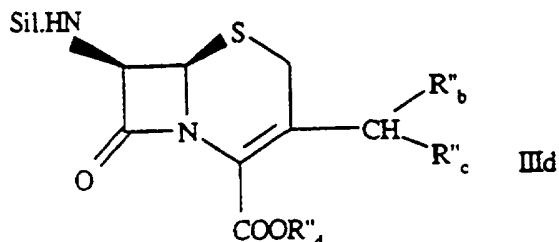
Die Ausgangsverbindungen der Formel III sind teilweise neu und können erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel



worin entweder

- 30 a) R'a für NH₂.HX und R'b für OH stehen, R'c und R'd zusammen eine Bindung bilden und HX obige Bedeutung besitzt oder
 b) R'a für NH₂ und R'd für Wasserstoff stehen und R'b und R'c zusammen die Oxogruppe bilden, mit einem Silylierungsmittel umsetzt und die erhaltenen Verbindungen der Formel

35



45

worin Sil für eine Silylgruppe steht und entweder

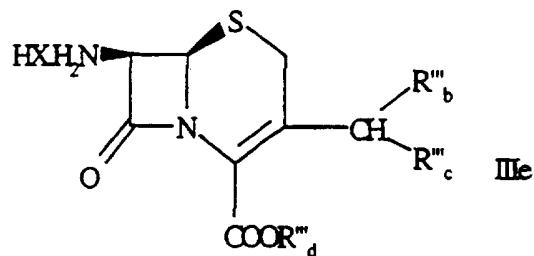
- a) R"b für O.Sil steht und R"c und R"4 zusammen eine Bindung bilden oder
 b) R"4 für Sil steht und R"b und R"c zusammen die Oxogruppe bilden, entweder direkt im Reaktionsgemisch oder nach Isolierung nach an sich bekannten Methoden acyliert.

50

Die Ausgangsverbindungen der Formel IIId können erhalten werden, indem man
 a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel

55

5

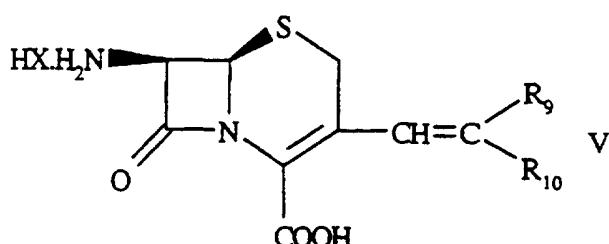


10

worin HX obige Bedeutung besitzt, R^{'''}_b für Hydroxy steht und R^{'''}_c und R^{'''}_d zusammen eine Bindung bilden, Säureadditionssalze der Formel

15

20



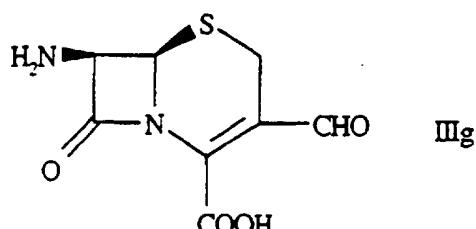
25

worin R₉ und R₁₀ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder einen organischen Rest stehen und HX obige Bedeutung besitzt, in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls im Beisein von Wasser, ozonolysiert oder

b) zur Herstellung der Verbindung der Formel

30

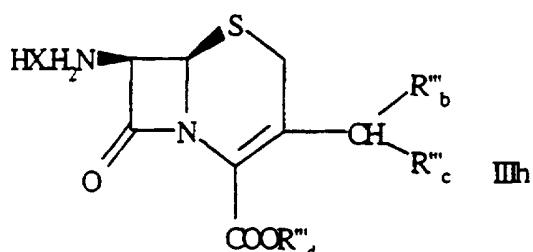
35



Verbindungen der Formel

40

50



worin HX und R^{'''}_b bis R^{'''}_d obige Bedeutung besitzen, mit einer Base behandelt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel Ia können, ausgehend von Verbindungen der Formel IIIe, durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel IV analog wie bei der Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Verfahrensvariante a) erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze, in der Folge als erfindungsgemäße Wirkstoffe bezeichnet, besitzen bei geringer Toxizität interessante biologische, insbesondere antimikrobielle Eigenschaften und können daher als Heilmittel verwendet werden. Sie entfalten eine

Hemmung gegen Bakterien, wie sich durch Untersuchungen in vitro mit dem Reihenverdünnungstest und in vivo durch Versuche an Mäusen unter Verwendung verschiedener Bakterienstämme, z.B. von *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella edwardsii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, zeigen läßt. Diese Hemmwirkung wurde in vitro ab einer Konzentration von ca. 0,01 bis 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ festgestellt. Daher können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe als antibakteriell wirksame Antibiotika verwendet werden.

Als Heilmittel können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe allein oder in geeigneten Arzneiformen gemeinsam mit anorganischen oder organischen, pharmakologisch indifferenten Hilfsstoffen verabreicht werden. Beispielsweise werden sie als Bestandteil von Kapseln, Injektions- oder Instillationszubereitungen eingesetzt, die eine zur Erreichung eines optimalen Blutspiegels ausreichende Menge aktiver Verbindungen enthalten, das sind ca. 10 bis 500 mg pro Kapsel. Für die Anwendung hängt die zu verabreichende Dosis von der verwendeten Verbindung und der Verabreichungsart sowie der Behandlungsart ab. Man erhält bei größeren Säugetieren zufriedenstellende Ergebnisse bei Verabreichung einer täglichen Dosis von ca. 1 bis 15 10 g. Diese Menge kann gegebenenfalls in entsprechend kleineren Dosen zwei- bis viermal täglich oder in Retardform gegeben werden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können in ähnlicher Weise wie die für diesen Verwendungszweck bekannten Präparate, z.B. Cefotaxim angewendet werden. Die geeignete Tagesdosis für eine bestimmte Verbindung wird dabei von einigen Faktoren abhängen, z.B. von ihrer relativen Wirksamkeit. Beispielsweise wurde festgestellt, daß die bevorzugte Verbindung dieser Erfindung, das 7-[(2-Amino-4-thiazolyl)-(methoxyimino)acetyl]amino-3-[[[(methylamino)iminomethyl]hydrazono]methyl]-3-cephem-4-carbonsäure.Hydrochlorid eine MHK von 0,01 bis 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ besitzt. Es ist daher angezeigt, daß diese Verbindungen in ähnlicher oder geringerer Dosierung als die normalerweise für Cefotaxim verwendete eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft auch eine Methode zur Behandlung von antibakteriellen Erkrankungen durch Verabreichung einer prophylaktisch oder therapeutisch wirksamen Menge eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes, sowie die Verwendung eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes als antibakteriellen Wirkstoff. Weiters betrifft die Erfindung auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen erfindungsgemäßen Wirkstoff zusammen mit zumindest einem pharmazeutisch verträglichen Träger- oder Verdünnungsmittel beinhaltet. Die Erfindung betrifft auch die Herstellung eines Medikaments gegen antibakterielle Erkrankungen durch Zusammenmischen eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit zumindest einem pharmazeutisch vertraglichen Träger- oder Verdünnungsmittel, sowie die Verwendung eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes zur Herstellung eines solchen Medikaments.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel 1: 7-[(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino-3-[(aminoiminomethyl)hydrazono]-methyl]-3-cephem-4-carbonsäure.Dihydrochlorid (Verfahren a)

40 1.24 g Aminoguanidin.Hydrogencarbonat werden in 9,15 ml 2 N HCl gelöst und unter Rühren zu einer Lösung von 3,2 g N-(1,4,5a,6-tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-6-yl)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäureamid.Trifluoroacetat in 125 ml 4%igem wäßrigen Acetontril zugegeben. Nach 90 Minuten wird das auskristallisierte Produkt abfiltriert, mit Acetontril gewaschen und getrocknet.

45 Beispiel 2: 7-[(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino-3-[(methoxyimino)methyl]-3-cephem-4-carbonsäure.Natrium-Salz (Verfahren b)

0.5 g 7-Amino-3-[(methoxyimino)methyl]-3-cephem-4-carbonsäure und 0.75 g (2-Amino-4-thiazolyl)-(methoxyimino)essigsäuremercaptopbenzthiazolylester werden in einem Gemisch von 2.4 ml Wasser und 4.8 ml Aceton suspendiert. Zu dieser Suspension werden ca 1.8 ml 2 N Natriumhydroxidlösung so zugetropft, daß ein pH-Wert von 8.0 eingehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird bei 20° 1 Stunde gerührt und anschließend werden weitere 2.4 ml Aceton zugetropft. Innerhalb von 3 Stunden bildet sich eine klare Lösung, die mit 120 ml Aceton langsam versetzt wird. Dabei bildet sich eine Suspension, die auf 0° abgekühlt wird. Nach 5 Stunden wird der Niederschlag abfiltriert, wieder in 4 ml Wasser gelöst und die erhaltene Lösung mit 0.2 g Aktivkohle versetzt und 15 Minuten gerührt. Die Aktivkohle wird anschließend abfiltriert und zum Filtrat werden in einer Stunde bei 0° 100 ml Aceton zugegeben. Die ausgefallenen farblosen Kristalle werden abfiltriert und mit ca 5 ml Aceton gewaschen.

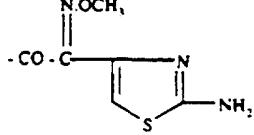
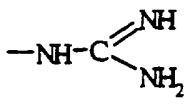
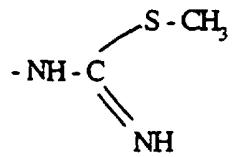
**Beispiel 3: 7-[(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino-3-[(hydroxyimino)methyl]-3-ce-
phem-4-carbonsäure (Verfahren b)**

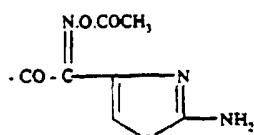
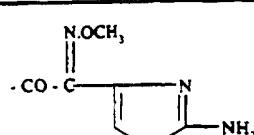
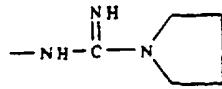
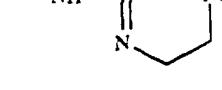
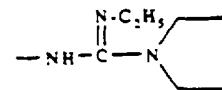
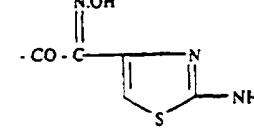
Zu einer Suspension von 3.16 g des Hydrochlorids des 6-Amino-1,4,5a,6-tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazins in 30 ml Methylchlorid werden bei 5° 13.0 ml N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid zugetropft. Nach 10 Minuten bildet sich eine klare Lösung, zu der 0.84 g Hydroxylamin.Hydrochlorid zugegeben werden.

Nach 2 Stunden Rühren unter Stickstoffatmosphäre bei 5° werden 4.6 g (2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)essigsäuremercaptobenzthiazolylester zugegeben und der Ansatz wird weitere 2 Stunden bei 5° gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und mit ca 10 ml Isopropylalkohol gewaschen. Das Filtrat wird am Rotavapor eingeengt, der ölige Rückstand wird mit 35 ml Isopropylalkohol versetzt und bei 0° 20 Minuten gerührt. Nach Filtration und Waschen mit ca. 25 ml Isopropylalkohol erhält man weiteres Rohprodukt. Die vereinigten Rohprodukt-Fraktionen werden in 50 ml abs. Methanol gelöst, die Lösung wird bei 10° mit 0.3 g Aktivkohle 10 Minuten gerührt und dann wird die Aktivkohle abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum auf ca 10 ml eingeengt, auf 5° abgekühlt und bei 5° langsam mit 80 ml Isopropylalkohol versetzt. Der auskristallisierte fast farblose Niederschlag wird abfiltriert und liefert nach Trocknen im Vakuum die Titelverbindung.

Analog wie in den Beispielen 1 bis 3 beschrieben, können auch folgende Verbindungen der Formel I erhalten werden:

20

Bsp.	R ₃	R ₂	R ₁	Salz
25	4		-O.CH ₂ .COONa	Na
30	5	“		2.HCl
35	6	“	-NH-CO-NH ₂	H
40	7	“	-NH-CS-NH ₂	H
45	8	“		HCl
50				

9	-"-	$-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}-\text{CH}_3$	H	2.HCl
10	-"-	$-\text{NH}.\text{C}_6\text{H}_5$	H	
11		$-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}-\text{CH}_3$	H	2.HCl
12		$-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}-\text{CH}_2\text{S}$	H	-"-
13	-"-		H	-"-
14	-"-	$-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}-\text{CH}_3$	H	-"-
15	-"-		H	-"-
16	-"-		H	-"-
17		$-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}-\text{CH}_3)=\text{N}-\text{CH}_3$	H	-"-

5	18			H	-"
10	19	-"		H	-"
15	20	-"		H	-"
20	21	-"		H	-"

25

Die als Ausgangsprodukte benötigten Verbindungen können folgendermaßen erhalten werden:

- A) **N-(1,4,5a,6-tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-6-yl)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäureamid.Trifluoroacetat**
- a) N-(1,4,5a,6-tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-6-yl)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäureamid
- 35 10 g 7-Amino-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure werden in 200 ml Acetonitril/Methylenchlorid (1/1) bei Raumtemperatur innerhalb 5 Minuten mit 37,4 ml N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid versetzt. Nach 30 Minuten wird auf -10° abgekühlt und 21,0 g 2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäurechlorid in 3 Portionen zugegeben, wobei die Temperatur auf -5° steigt. Nach 45 Minuten wird die Reaktionslösung mit 4 ml Wasser versetzt. Die Temperatur steigt auf 20° und es wird 10 Minuten gerührt und schließlich filtriert.
- 40 Nach Zugabe von 15 g Aktivkohle, Rühren bei Raumtemperatur für 10 Minuten und Filtration wird das Lösungsmittel abgezogen, das verbleibende Schaumharz mit Methyl-tert.butylether digeriert und der leicht gefärbte Rückstand abfiltriert. Das kristalline, nahezu farblose Produkt besteht aus einem Diastereomeren-gemisch (Verhältnis ca. 1:1).
- 45 b) N-(1,4,5a,6-tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-6-yl)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäureamid.Trifluoroacetat
- 50 5 g N-(1,4,5a,6-tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-6-yl)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäureamid werden in 20 ml Trifluoressigsäure bei 0° eingetragen, wobei die Temperatur auf 10° steigt. Bei unveränderter Kühlung wird 30 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 200 ml Diethylether getropft, 5 Minuten gerührt und abfiltriert. Man erhält ein leicht gefärbtes kristallines Produkt, das aus zwei Diastereomeren im Verhältnis von ca. 1:1 besteht.

B) N-(1,4,5a,6-tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-6 yl)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoessigsäureamid.Trifluoroacetat

5 a) N-(1,4,5a,6-tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-6 yl)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-(trityloxyimino)essigsäureamid

Man verfährt analog wie unter A/a) beschrieben und erhält die Titelverbindung als weißes Pulver.

10 b) N-(1,4,5a,6-tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-6 yl)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoessigsäureamid.Trifluoroacetat

15 Man verfährt analog wie unter A/b) beschrieben und erhält die Titelverbindung als leicht gelbliches Pulver.

15 C) Hydrochlorid des 6-Amino-1,4,5a,6-tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-aceto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazins (Hydroxylacton des Hydrochlorids der 7-Amino-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure)

20 13.8 g 7-Amino-3-[(Z/E)-prop-1-en-1-yl]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid (7-PACA-Hydrochlorid) werden in 200 ml Methanol gelöst und die leicht gelbliche Lösung wird auf -50° abgekühlt. In diese Lösung wird dann bei dieser Temperatur unter Röhren 8 l O₂ pro Minute eingeleitet, der ca. 2 Volumenprozent Ozon enthält. Nach ungefähr 20 Minuten ist die Ozonolyse beendet. Das HPLC zeigt praktisch einen quantitativen und einheitlichen Umsatz der Ausgangsverbindung zur Titelverbindung an. Nun leitet man durch das Reaktionsgemisch in ca. 2 Minuten 8 l N₂ durch und gießt dann unter Röhren die leicht trübe Lösung in 1400 ml Methyl-tert.butylether. Das ausgefallene Produkt wird unter N₂ abfiltriert, mit etwas Methyl-tert.butylether und Acetonitril gewaschen und dann im Vakuumtrockenschrank über Sicapent getrocknet. 25 Man erhält die Titelverbindung in Form eines weißen Pulvers mit einem Gehalt (HPLC) von über 95%.

30 D) (6R-trans)-7-Amino-3-formyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en -2-carbonsäure (7-Amino-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure)

35 2.64 g des Hydrochlorids des 6-Amino-1,4,5a,6-tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-aceto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazins (Hydroxylacton des Hydrochlorids der 7-Amino-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure) werden in 50 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung wird dann unter Röhren und Eiskühlen eine Lösung von 0.78 g Pyridin in 10 ml Methanol zugetropft. Das ausgefallene Produkt wird unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluß abfiltriert, mit etwas Methanol gewaschen und dann über Sicapent im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Man erhält die Titelverbindung in Form eines hellbraunen Pulvers.

IR (KBr): 1799 cm⁻¹ (β-Lactam), 1672 cm⁻¹ (CHO), 1606 und 1542 cm⁻¹ (Carboxylat)

UV-Spektrum: λ_{max} in H₂O = 302 nm.

40 E) 7-Amino-3-[(carboxymethoxy)imino]methyl]-3-cephem-4-carbonsäure

45 Eine Lösung von 1.86 g Aminooxy-essigsäure-Hydrochlorid in 20 ml Wasser wird unter Röhren bei 0° mit 3.16 g des Hydrochlorids des 6-Amino-1,4,5a,6-tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazins versetzt und 8 Stunden bei 0° weitergerührt. Das auskristallisierte farblose Produkt wird abgesaugt, mit 5 ml kaltem Wasser und 5 ml Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet.

F) 7-Amino-3-[(methoxyimino)methyl]-3-cephem-4-carbonsäure

50 Eine Lösung von 0,5 g O-Methylhydroxylamin-Hydrochlorid in 10 l Wasser wird unter Röhren bei 0° mit 1,38 g 7-Amino-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure versetzt und 8 Stunden bei 0° weitergerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit 5 ml kaltem Wasser und 5 ml Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält die Titelverbindung als nahezu weißes kristallines Produkt.

G) 7-Amino-3-[(hydroxyimino)methyl]-3-cephem-4-carbonsäure

55 55 a) Eine Lösung von 1.26 g Hydroxylamin-Hydrochlorid in 7,5 ml Wasser wird unter Röhren bei 0° mit 4,74 g des Hydrochlorids des 6-Amino-1,4,5a,6-tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazins versetzt und 8 Stunden bei 0° unter Stickstoff weitergerührt. Danach wird der pH-

AT 402 820 B

Wert des Reaktionsgemisches mit festem Natriumhydrogencarbonat auf 3.5 gestellt, der ausgefallene farblose Niederschlag abfiltriert, mit ca 5 ml kaltem Wasser und 5 ml Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet.

5 b) Eine Suspension von 0.79 g des Hydrochlorids des 6-Amino-1,4,5a,6-tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazins in 10 ml Dichlormethan wird unter Rühren bei 4° mit 2.67 g N,O-Bis-(trimethylsilyl)acetamid versetzt. Nach 10 Minuten bildet sich eine klare Lösung, zu der 0.21 g Hydroxylamin-Hydrochlorid zugegeben werden. Die Reaktionsmischung wird noch 2 Stunden unter Stickstoff bei 4° gerührt und dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der erhaltene Rückstand wird mit 10 ml, auf 1° abgekühltem Isopropylalkohol versetzt. Das auskristallisierte nahezu farblose Produkt wird abfiltriert, mit 5 ml Aceton gewaschen und getrocknet.

10 Analog wie unter E) bis G) beschrieben, können auch folgende Verbindungen der Formel Ia erhalten werden:

15

20

25

30

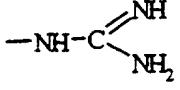
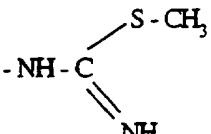
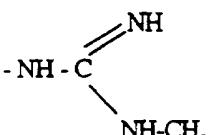
35

40

45

50

55

	Bsp:	R ₁	R ₂	Salz
5	H)	H		2.HCl
10	I)	H	- NH - CO - NH ₂	
15	J)	H	- NH - CS - NH ₂	
20	K)	H		HCl
25	L)	H		2.HCl
30	M)	H	- NH - C ₆ H ₅	H ₂ N.NH.C ₆ H ₅

¹H-NMR-Spektren(300 MHz, CD₃OD)

35 Bsp. Spektrum:

- 1,5 8.43 (s, 1H, CH=N); 6.96 (s, 1H, CH); 5.99 (d, J=4.9 Hz, 1H, CH); 5.22 (d, J=4.9 Hz, 1H, CH); 4.04 (s, 3H, OCH₃); 3.99 und 3.56 (ABq, J=17.8 Hz, 2H, SCH₂).
- 40 2 7.97 (s, 1H, CH=N); 6.84 (s, 1H, CH); 5.69 (d, J=4.9 Hz, 1H, CH); 5.13 (d, J=4.9 Hz, 1H, CH); 4.13 und 3.93 (ABq, J=16.8 Hz, 2H, SCH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃); 3.67 (s, 3H, OCH₃).
- 45 3 8.36 (s, 1H, CH=N); 6.87 (s, 1H, CH); 5.88 (d, J=4.9 Hz, 1H, CH); 5.29 (d,

AT 402 820 B

$J = 4.9$ Hz, 1 H, CH); 4.00 (s, 3H, OCH_3); 3.95 und 3.60 (ABq, $J = 17.8$ Hz, 2H, SCH_2).

5

4 8.10 (s, 1H, CH=N); 7.01 (s, 1H, CH); 5.84 (d, $J=4.9$ Hz, 1H, CH); 5.29 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H, CH); 3.98 (s, 3H, OCH_3); 3.96 und 3.59 (ABq, $J=16.8$ Hz, 2H, SCH_2).
10

15 6 8.26 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 7.04 (s, 1H, CH); 5.90 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, CH); 5.24 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H, CH); 4.05 (s, 3H, OCH_3); 4.32 und 3.65 (ABq, $J=17.8$ Hz, 2H, SCH_2).

7 8.34 (s, 1H, CH=N); 7.06 (s, 1H, CH); 5.93 (d, $J=4.9$ Hz, 1H, CH); 5.32 (d,
 20 J=4.9 Hz, 1 H, CH); 4.09 (s, 3H, OCH₃); 4.33 und 3.64 (ABq, J=18.2 Hz,
 2H, SCH₂).

25 8 8.59 (s, 1H, CH=N); 6.94 (s, 1H, CH); 5.95 (d, $J=5.0$ Hz, 1H, CH); 5.29 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H, CH); 4.02 (s, 3H, OCH_3); 4.34 und 3.61 (ABq, $J=18.0$ Hz, 2H, SCH_2); 2.73 (s, 3H, SCH_2).

30 9 8.46 (s, 1H, CH=N); 6.99 (s, 1H, CH); 5.95 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, CH); 5.27 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H, CH); 4.01 (s, 3H, OCH₃); 4.37 und 3.63 (ABq, $J=18.1$ Hz, 2H, SCH₂); 2.95 (s, 3H, N-CH₃).

10 (DMSO-d₆): 9.78 (d, J=8.0 Hz, 1H, CONH); 8.26 (s, 1H, CH=N); 6.91 (s, 1H, CH); 7.32 (dd, J=7.3 Hz, 2H, H_m); 7.05 (d, J=7.3 Hz, 2H, H_o); 6.78 (t, J=7.3 Hz, 1H, H_p); 5.76 (dd, J₁=4.8 Hz, J₂=8.0 Hz, 1H, CH); 5.25 (d, J=4.8 Hz, 1 H, CH); 3.91 (s, 3H, OCH₃); 4.16 und 3.76 (ABq, J=17.4 Hz, 2H, SCH₂).

45 11 (DMSO-d₆): 2.25 (s, 3H, CH₃CO); 3.65 und 4.55 (ABq, J=18 Hz, 2H,
 50 SCH₂); 5.4 (d, J=5 Hz, 1 H, β -Lactam-H); 5.95 (dd, J=5Hz und 8 Hz, 1H,
 β -Lactam-H); 7.32 (s, 1H, Thiazolyl-H); 8.4 (s, 1H, CH=N); 10.2 (d, J=8.0 Hz,
 1H, NH).

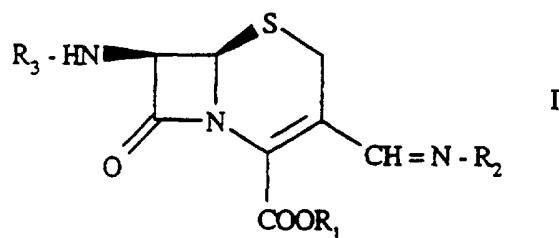
- 12 (DMSO-d₆): 1.12 (t, J=7.1Hz, 3H, CH₃); 3.29 (q, 2H, CH₂); 3.56 und 4.50 (ABq, J=18.1Hz, 2H, SCH₂); 3.93 (s, 3H, N-O-CH₃); 5.30 (d, J=5Hz, 1H, CH); 5.9 (q, J=6Hz, und 8Hz, 1H, CH); 6.90 (s, 1H, Thiazolyl-H); 8.32 (s, 1H, CH=N); 9.86 (d, J=8.0Hz, NH).
- 10 13 (DMSO-d₆): 1.85-2.15 (m, 4H); 3.25-3.7 (m, 5H, -CH₂-N-CH₂- und 1H von SCH₂); 4.0 (s, 3H, N-O-CH₃); 4.5 (Teil des AB-Quartetts, J=18Hz, 1H von SCH₂); 5.3 (d, J=5Hz, 1H, CH); 5.9 (q, J=5Hz und 8Hz, 1H, CH); 7.0 (s, 1H, Thiazolyl-H); 8.8 (s, 1H, CH=N); 10.1 (d, J=7.9Hz, NH).
- 15 14 (DMSO-d₆): 2.9 (breites s, 6H, N-CH₃), 3); 3.6 und 4.5 (ABq, J=18Hz, 2H, SCH₂); 3.9 (s, 3H, N-O-CH₃); 5.3 (d, J=5Hz, 1H, CH)); (q, J=5Hz und 8Hz, 1H, CH); 6.95 (s, 1H, Thiazolyl-H); 8.75 (s, 1H, CH=N); 9.95 (d, J=8Hz, NH).
- 20 15 (DMSO-d₆): 3.65 (breites s, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 3.5 und 4.4 (ABq, J=18Hz, 2H, SCH₂); 3.9 (s, 3H, N-O-CH₃); 5.3 (d, J=5.0Hz, 1H, CH); 5.85 (q, J=5Hz und 8Hz, 1H, CH); 6.9 (s, 1H, Thiazolyl-H); 8.35 (s, 1H, CH=N); 9.9 (d, J=8Hz, NH).
- 25 30 16 (DMSO-d₆): 1.16 (t, J=7.1Hz, 3H, CH₃); 1.8-2 (m, 4H); 3.32 (q, 2H, CH₂); 3.45-3.65 (m, 5H, -CH₂-N-CH₂- und 1H von SCH₂); 3.91 (s, 3H, N-O-CH₃); 4.1 (Teil des AB-Quartetts, J=18Hz, 1H von SCH₂); 5.27 (d, J=5Hz, 1H, CH); 5.9 (q, J=5Hz und 8Hz, 1H, CH); 6.86 (s, 1H, Thiazolyl-H); 8.56 (s, 1H, CH=N); 9.82 (d, J=8Hz, NH).
- 35 40 17 (DMSO-d₆): 2.86 (breites s, 3H, N-CH₃); 3.5 und 4.5 (ABq, J=18Hz, 2H, SCH₂); 5.3 (d, J=6Hz, 1H, CH); 5.9 (q, J=5Hz und 8Hz, 1H, CH); 6.85 (s, 1H, Thiazolyl-H); 8.4 (s, 1H, CH=N); 9.8 (d, J=8Hz, NH).
- 45 50 18 (DMSO-d₆): 1.85-2.15 (m, 4H); 3.25-3.8 (m, 5H, -CH₂-N-CH₂- und 1H von SCH₂); 4.5 (Teil des AB-Quartetts, J=18Hz, 1H von SCH₂); 5.3 (d, J=5Hz, 1H, CH); 5.85 (q, J=5Hz und 8Hz, 1H, CH); 6.85 (s, 1H, Thiazolyl-H); 8.7 (s, 1H, CH=N); 9.8 (d, J=7.9Hz, NH).

- 19 (DMSO-d₆): 2.86 (breites s, 6H, N-CH₃), 3); 3.55 und 4.47 (ABq, J=18.9Hz, 2H, SCH₂); 5.31 (d, J=5.1Hz, 1H, CH); 5.91 (q, J=5.1Hz und 7.9Hz, 1H, CH); 6.8 (s, 1H, Thiazolyl-H); 8.58 (s, 1H, CH=N); 9.72 (d, J=7.9Hz, NH).
- 5
- 10 20 (DMSO-d₆): 3.7 (breites s, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 3.55 und 4.35 (ABq, J=18.1Hz, 2H, SCH₂); 5.31 (d, J=5.0Hz, 1H, CH); 5.9 (q, J=5.1Hz und 8Hz, 1H, CH); 6.8 (s, 1H, Thiazolyl-H); 8.38 (s, 1H, CH=N); 9.73 (d, J=8.0Hz, NH).
- 15 21 (DMSO-d₆ + D₂O): 3.6 und 4.3 (ABq, J=18 Hz, 2H, SCH₂); 5.3 (d, J=5.1 Hz, 1H, β -Lactam-H); 5.95 (d, J=5.1 Hz, 1H, β -Lactam-H); 6.95 (s, 1H, Thiazolyl-H); 8.35 (s, 1H, CH=N).
- 20
- 25 A/a (DMSO-d₆): 3.55 und 3.73 (ABq, J=18Hz) bzw. 3.70 (s), (2H, S-CH₂); 3.87 (s, 3H, N-O-CH₃), 5.11 (d, J=5Hz, β -Lactam-H); 5.87 (m, 1H, β -Lactam-H); 6.20 bzw. 6.26 (s, 1H, O-CH-O); 6.77 bzw. 6.78 (s, 1H, Thiazolyl-H); 7.27-7.35 (m, 15H, Ar-H); 9.6 (s, breit, 1H, NH-Thiazolyl); 9.72 bzw. 9.74 (d, J=8Hz, 1H, NH).
- 30
- 35 A/b (DMSO-d₆): 3.58 und 3.76 (ABq, J=18Hz) bzw. 3.72 (s), (2H, S-CH₂); 3.88 (s, 3H, N-O-CH₃), 5.15 (d, J=5Hz, β -Lactam-H); 5.94 (dd, J=8Hz und 5Hz, 1H, β -Lactam-H); 6.21 bzw. 6.28 (s, 1H, O-CH-O); 6.81 bzw. 6.82 (s, 1H, Thiazolyl-H); 9.77 bzw. 9.78 (d, J=8Hz, 1H, NH).
- 40
- B/a (CDCl₃): 3.2- 3.5 (m, 2H, S-CH₂); 5.05 (d, J=5Hz, β -Lactam-H); 6.0 (dd, J= 5 und 8Hz, 1H, β -Lactam-H); 6.4 (s, 1H, O-CH-O); 7-7.4 (m, 30H, Ar-H).
- 45
- B/b (DMSO-d₆): 3.72 (m, 2H, S-CH₂); 5.15 (d, J=5Hz, β -Lactam-H); 5.95 (dd, J=8Hz und 5Hz, 1H, β -Lactam-H); 6.3 (breites s, 1H, O-CH-O); 6.8 (s, 1H, Thiazolyl-H); 9.75 (d, J=8Hz, 1H, NH).
- 50
- C) (D₂O + DCI): 3.62 (AB_q, J=16Hz, 2H, S-CH₂); 5.10 (2d, J=5Hz, 2H, β -Laktam-H); 6.20 (s, breit, 1H, O-CH-O).

- 5 E 8.24 (s, 1H, CH=N); 5.20 (d, J=5.2 Hz, 1H, β -Lactam-H); 4.07 (d, J=5.2 Hz, 1H, β -Lactam-H); 3.89 und 3.61 (ABq, J=17.8 Hz, 2H, SCH₂).
- 10 F (CD₃CO₂D+CF₃COOD): 8.67 (s, 1H, CH=N); 5.38-5.40 (2d, 2H, 2 β -Lactam-H); 4.01 (s, 3H, CH₃-O); 3.98-4.00 (ABq, 2H, SCH₂).
- 15 G 8.14 (s, 1H, CH=N); 5.33 (d, J=5.6 Hz, 1H, CH); 4.80 (d, J=5.6 Hz, 1H, CH); 3.88 und 3.58 (ABq, J=17.8 Hz, 2H, SCH₂).
- 20 H 7.96 (s, 1H, CH=N); 5.17 (d, J=5.2 Hz, 1H, CH); 5.02 (d, J=5.2 Hz, 1H, CH); 3.96 und 3.47 (ABq, J=17.7 Hz, 2H, SCH₂).
- 25 I 8.35 (s, 1H, CH=N); 5.31 (d, J=5.1 Hz, 1H, CH); 5.14 (d, J=5.1 Hz, 1H, CH); 4.28 und 3.84 (ABq, J=17.9 Hz, SCH₂).
- 30 J 8.41 (s, 1H, CH=N); 5.34 (d, J=5.1 Hz, 1H, CH); 5.18 (d, J=5.1 Hz, 1H, CH); 4.37 und 3.80 (ABq, J=17.9 Hz, SCH₂).
- 35 K 8.61 (s, 1H, CH=N); 5.36 (d, J=5.1 Hz, 1H, CH); 5.18 (d, J=5.1 Hz, 1H, CH); 4.42 und 3.71 (ABq, J=18.0 Hz, SCH₂); 2.74 (s, 3H, SCH₃).
- 40 L 8.52 (s, 1H, CH=N); 5.36 (d, J=5.1 Hz, 1H, CH); 5.21 (d, J=5.1 Hz, 1H, CH); 4.46 und 3.79 (ABq, J=17.7 Hz, 2H, SCH₂); 2.95 (s, 3H, N-CH₃).
- 45 M 8.51 (s, 1H, CH=N); 7.56-6.84 (m, 10H, 2Ph); 5.28 (d, J=4.8 Hz, 1H, CH); 5.00 (d, J=5.1 Hz, 1H, CH); 4.13 und 3.93 (ABq, J=16.8 Hz, 2H, SCH₂).

45 **Patentansprüche**

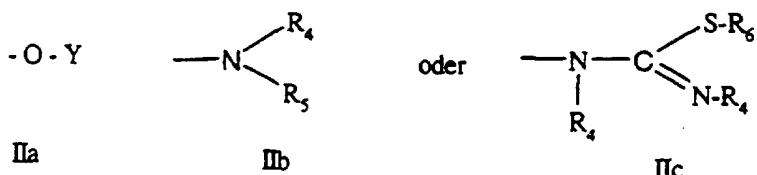
- 50 1. Organische Verbindungen der allgemeinen Formel



5

10

worin R_1 für Wasserstoff, eine esterbildende Gruppe oder ein Kation steht, R_2 für eine Gruppe der Formel



20

steht, wobei Y Wasserstoff, einen Acyl-, einen Carbamoylrest, eine gegebenenfalls durch einen Carbonsäurerest, einen Carbonsäureesterrest, eine Amidfunktion, einen gegebenenfalls substituierten Acylrest oder durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte niedere Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe bedeutet. R₄ und R₅ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch Hydroxy oder Acyloxy ein- oder mehrfach substituierte Arylgruppe, eine Cycloalkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Acylgruppe bedeuten, wobei die beiden R₄ in Formel IIc gleich oder verschieden sein können, und R₅ zusätzlich eine Gruppe der Formel

30



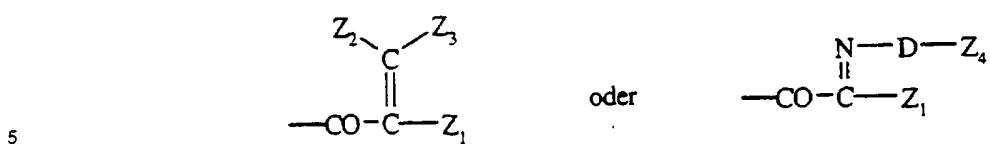
bedeuten kann, R_7 und R_8 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe stehen und R_8 zusätzlich auch Hydroxy bedeuten kann, wobei R_4 und R_5 bzw. R_7 und R_8 zusammen auch einen Ring bilden können, der gegebenenfalls Teil eines Heterocyclus sein kann, und Z für Sauerstoff, Schwefel, NOH oder NR_4 steht, und R_3 für einen Acylrest steht, in freier Form oder, wo solche Formen existieren, in Form ihrer Säureadditionssalze, Quartärsalze oder Hydrate.

- 45 2. Verbindungen der Formel I entsprechend Anspruch 1, worin R₁ Wasserstoff, eine unter physiologischen Bedingungen leicht hydrolysierbare und/oder leicht resorbierbare Estergruppe oder ein Kation, das ein pharmazeutisch verträgliches Salz bildet, bedeuten.

50 3. Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1 und 2, worin R₁ als esterbildende Gruppe Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl, 4-Methoxybenzyl, Indanyl, Phthalidyl, Methoxymethyl, (C₁-6)-Alkanoyloxy(C₁-6)alkyl, (C₁-6)Alkoxy carbonyloxy(C₁-6)alkyl, Glycyloxymethyl, Phenylglycyloxymethyl, (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl bedeutet.

55 4. Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1 und 2, worin R₁ als Kation ein Natrium, Kalium-, Calcium-, Barium-, Zink-, Aluminium-, Trialkylamin-, Procain-, Dibenzylamin- oder Benzylaminsalz bildet.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R₃ für eine für eine Gruppe der Formel



10 worin Z_1 Aryl, Cycloalkyl, 1,4-Cyclohexadienyl oder einen Heterocyclus bedeutet, wobei diese Substituenten ein- oder mehrfach durch Carboxy, Amino, Nitro, Cyano, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen, $-\text{CO}.\text{Z}_5\text{Z}_6$, $-\text{N}(\text{Z}_6).\text{COOZ}_7$, $\text{Z}_6.\text{CO}-$, $\text{Z}_6\text{O.CO-}$ oder $\text{Z}_6\text{COO-}$ substituiert sein können und Z_5 für Wasserstoff, niederes Alkyl oder Cycloalkyl, Z_6 für Wasserstoff oder niederes Alkyl und R_7 und Z_8 für niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder eine Carboxyschutzgruppe stehen, Z_2 Wasserstoff, niederes Alkyl oder $-\text{CH}_2.\text{COO}.\text{Z}_5$ bedeutet, wobei die niedere Alkylgruppe gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Carboxy, Amino, Nitro, Cyano, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen, $-\text{CO}.\text{Z}_5\text{Z}_6$, $-\text{N}(\text{Z}_6).\text{COOZ}_7$, $\text{Z}_6.\text{CO}-$, $\text{Z}_6\text{O.CO-}$ oder $\text{Z}_6\text{COO-}$ substituiert sein kann, Z_3 für Wasserstoff oder niederes Alkyl steht, Z_4 Wasserstoff, niederes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, $\text{Z}_6.\text{CO}$ oder $-\text{C}(\text{Z}_7\text{Z}_8).\text{COOZ}_6$ bedeutet, wobei Z_7 und Z_8 unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten oder gemeinsam einen Cycloalkyrring bilden, und D für O oder CH_2 steht.

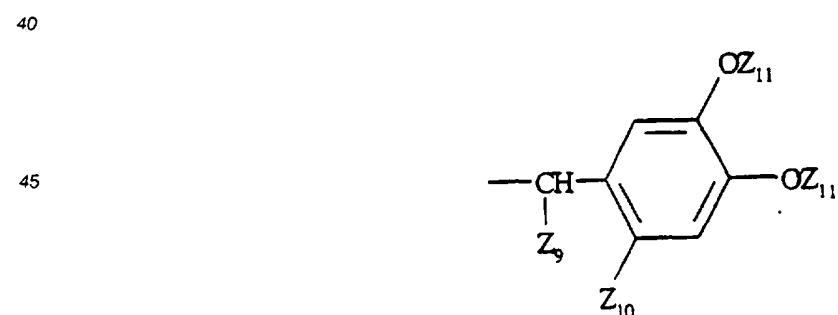
15

20 6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R_3 für



30 worin A für CH oder N, B für CH oder N, D für O oder CH_2 und E für Wasserstoff oder einen organischen Rest stehen, steht.

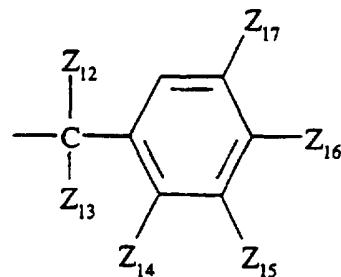
- 35 7. Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1 und 6, worin A für CH, B für N und D für O stehen und E die in Anspruch 6 definierte Bedeutung besitzt.
8. Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1 und 6, worin A, B und D obige Bedeutung besitzen und E für Wasserstoff, niederes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Acyl, Carboxyalkyl oder für eine Gruppe der Formel



50 worin Z_9 und Z_{10} für Wasserstoff oder Carboxy und Z_{11} für Wasserstoff oder Acetyl stehen, für eine Gruppe der Formel

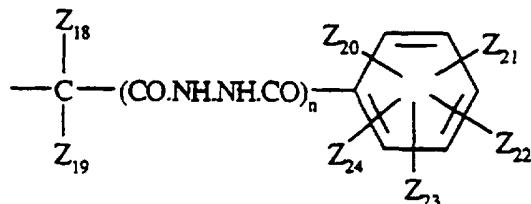
5

10



20

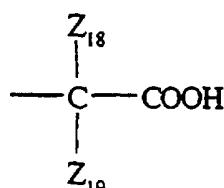
25



30

35

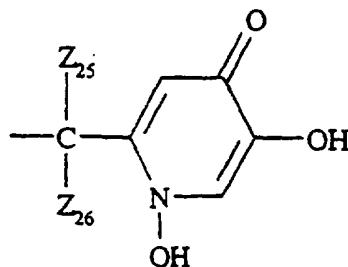
40



worin Z₁₈ bis Z₁₉ obige Bedeutung besitzen, für eine Gruppe der Formel

45

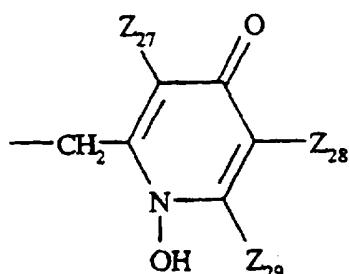
50



55

worin Z₂₅ und Z₂₆ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder eine substituierte Phenylgruppe stehen, für eine Gruppe der Formel

5

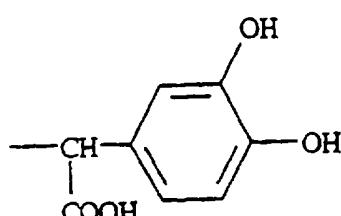


10

worin Z_{27} für eine gegebenenfalls substituierte niedere Alkylgruppe steht und Z_{28} und Z_{29} gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff oder Hydroxy bedeuten, steht.

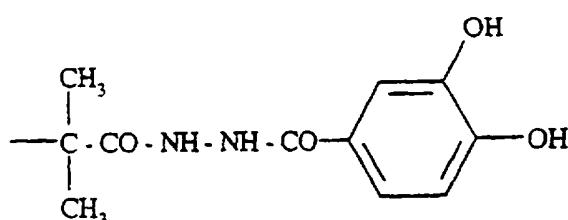
15 9. Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1, 6 und 8, worin E für eine Gruppe der Formeln

20



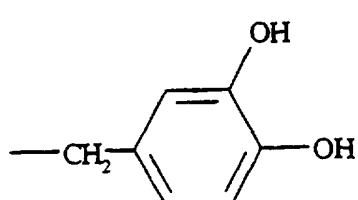
25

30



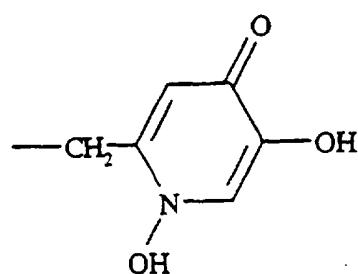
35

40



45

50

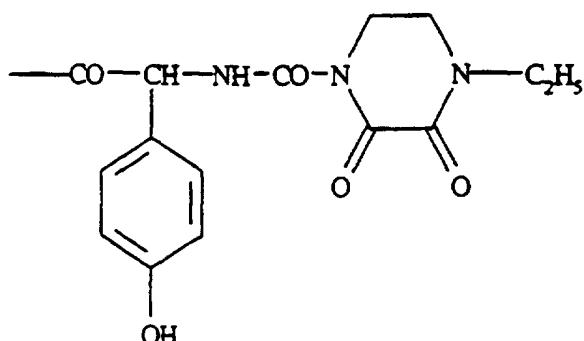


steht.

55

10. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R_3 für eine Gruppe der Formeln

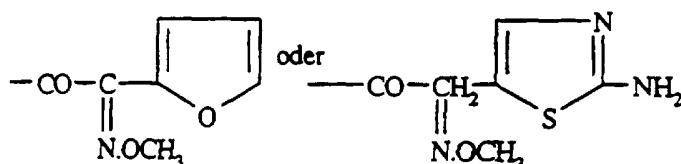
5



10

15

20



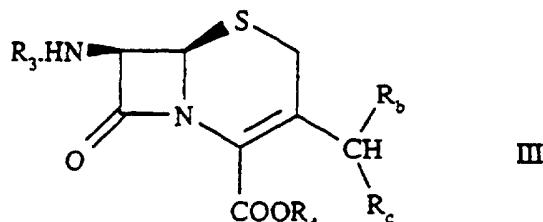
steht.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel

30

35



worin R₃ obige Bedeutung besitzt und entweder

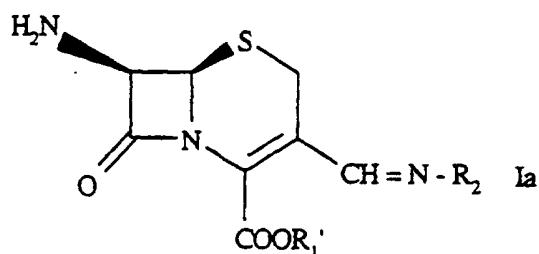
- 40 α) R_b für Hydroxy steht und R_c und R_d zusammen eine Bindung bilden, oder
 β) R_d für Wasserstoff, eine esterbildende Gruppe oder eine Silylgruppe steht und R_b und R_c zusammen eine Oxogruppe bedeuten,

in freier Form oder in Form eines Säureadditionssalzes mit einem Azomethinbildner der Formel H₂N - R₂ IV worin R₂ obige Bedeutung besitzt, nach an sich bekannten Methoden umgesetzt oder

b) Verbindungen der Formel

45

50



55

worin R₂ obige Bedeutung besitzt und R₁' für Wasserstoff, eine esterbildende Gruppe, ein Kation oder eine Silylschutzgruppe steht, nach an sich bekannten Methoden acyliert und die Verbindungen der Formel I nach an sich bekannten Methoden aus dem Reaktionsgemisch

AT 402 820 B

isoliert und/oder gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze und/oder Quartärsalze und/oder Hydrate überführt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55