

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK  
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

# PATENTSCHRIFT 151 170

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl. <sup>3</sup>
(11)	151 170	(44)	08.10.81	3(51) C 07 D 501/36
(21)	AP C 07 D / 221 271	(22)	21.05.80	
(31)	7913095 7927687 8000978	(32)	23.05.79 09.11.79 17.01.80	(33) FR

---

(71) siehe (73)

(72) Farge, Daniel; Le Roy, Pierre; Moutonnier, Claude; Peyronel, Jean-Francois, FR

(73) Rhone-Poulenc Industries, Paris, FR

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

---

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen  
3-Thiovinyl-cephalosporinen

---

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Cephalosporine der allgemeinen Formel I, worin R Alkyl, L-2-Amino-, 2-Carboxyethyl, Phenyl, gegebenenfalls N-oxidiertes Pyridyl, 2-Pyrimidinyl, 3-Pyridazinyl substituiert, 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl substituiert in 4-Stellung, 1,3,4-Triazol-5-yl oder 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl, die in 1-Stellung substituiert sind, 1,4-Dialkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, 1-Alkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, 2-Alkyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, 5-Triazolyl, substituiertes oder unsubstituiertes 1,3,4-Thiadiazol-5-yl, substituiertes 1,2,4-Thiadiazol-5-yl, substituiertes oder unsubstituiertes 1,3,4-Oxadiazol-5-yl, substituiertes oder unsubstituiertes 2-Oxazolyl oder in der 1-Stellung substituiertes oder unsubstituiertes 5-Tetrazolyl bedeutet, R' ein Wasserstoffatom oder einen Rest der allgemeinen Formel II darstellt, R<sup>0</sup> Wasserstoff, Alkyl, Vinyl oder Cyanomethyl bedeutet, sowie deren Salze, die als Wirkstoff in pharmazeutischen Zusammensetzungen eingesetzt werden können.

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK  
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

542 Seiten

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 3-Thiovinyl-cephalosporine, die als Wirkstoff in pharmazeutischen Mitteln verwendet werden können.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

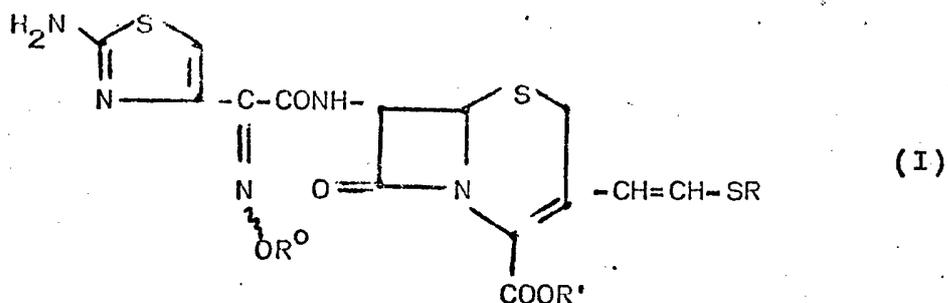
Als nächstliegender Stand der Technik können die FR-PS 2 081 451 und 2 137 899 angegeben werden.

### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereicherung des Standes der Technik durch bisher nicht bekannte pharmakologische Wirkstoffe.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue 3-Thiovinyl-cephalosporine der allgemeinen Formel



deren Salze, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

In der allgemeinen Formel I ist das Symbol R ausgewählt aus folgenden Bedeutungen:

1. Alkyl, L-2-Amino-2-carboxyethyl, Phenyl,
2. 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl und ihren N-Oxiden,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 2 -

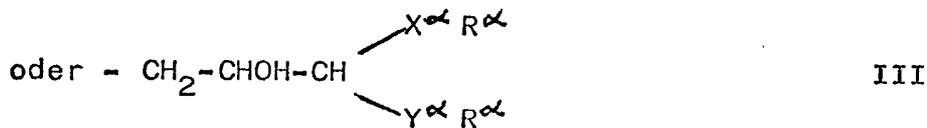
3. 2-Pyrimidinyl; 3-Pyridazinyl, substituiert in 6-Stellung (durch einen Alkyl-, Methoxy-, Amino- oder Acylaminorest) und gegebenenfalls N-oxydiert, oder Tetrazolo[4,5-b]6-pyridazinyl,
  
4. 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituiert in 4-Stellung; 1,3,4-Triazol-5-yl oder 2-Alkyl-oxycarbonyl-1-3,4-triazol-5-yl, die substituiert sind in der 1-Stellung,
  - a) durch einen Alkylrest, unsubstituiert oder substituiert durch einen Alkyloxy-, Alkylthio-, Phenyl- Formyl-, Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Acyl-, Alkyloxycarbonyl- oder 2-Thiazolidinylrest,
  - b) durch einen Allyl-; 2,3-Dihydroxypropyl-; 1,3-Dihydroxy-2-propyl-; 2-Formyl-2-hydroxyethyl-; 3-Formyloxy-2-hydroxypropyl-; 2,3-Bis-formyloxy-propyl- oder 1,3-Bis-formyloxy-2-propyl-rest;
  - c) durch einen Alkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, substituiert durch einen Hydroxy-, Carbamoyloxy-, Acyloxy- (dessen Acylteil substituiert sein kann durch einen Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminorest), Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Sulfamino-, Alkylsulfonylamino-, Sulfamoylamino-, Acylamino- (dessen Acylteil gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino), Alkyloxycarbonylamino-, Ureido-, Alkylureido-, Dialkylureidorest,
  - d) durch einen Rest, der einer der folgenden Formeln entspricht:

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271, - 3 -



worin Alk ein Alkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,  $X^\alpha$  und  $Y^\alpha$  gleich sind und Sauerstoff- oder Schwefelatome bedeuten, und  $R^\alpha$  einen Alkylrest bedeutet, oder worin  $X^\alpha$  und  $Y^\alpha$  gleich oder verschieden sind und Sauerstoff- oder Schwefelatome darstellen und die Reste  $R^\alpha$  miteinander einen Alkylenrest mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bilden, und  $R^\beta$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt,

e) durch einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, substituiert durch einen Alkyloxyimino- oder Hydroxyiminorest,

5. 1,4-Dialkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl; 1-Alkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl; 2-Alkyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl,
6. 1,3,4-Triazol-5-yl; 1,2,3-Triazol-5-yl oder 1-Alkyl-1,2,4-triazol-5-yl, unsubstituiert oder substituiert in 3-Stellung durch Alkyloxycarbonyl,

7. a) 1,3,4-Thiadiazol-5-yl, unsubstituiert oder substituiert durch einen Alkyl-, Trifluormethyl-, Alkyloxy-, Alkylthio-, Hydroxyalkylthio-, dessen Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Acylamino- oder Acylaminoalkylrest,
- b) 1,2,4-Thiadiazol-5-yl, substituiert durch einen Alkyl- oder Alkyloxyrest,
8. a) 1,3,4-Oxadiazol-5-yl, unsubstituiert oder substituiert durch einen Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl- oder Acylaminoalkylrest,
- b) 2-Oxazolyl oder 4-Alkyl-2-oxazolyl,
9. 5-Tetrazolyl, unsubstituiert oder substituiert in der 1-Stellung durch
- a) einen Alkylrest, unsubstituiert oder substituiert durch Alkyloxy, Sulfo, Carboxy, Formyl oder Sulfamoyl,
- b) einen Alkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Hydroxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Acylamino, Carboxyalkylamino, Sulfamoylamino, Sulfamino, Ureido, Alkylureido oder Dialkylureido,
- c) einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Hydroxyimino oder Alkyloxyimino,
- d) einen Phenyl-; 2,3-Dihydroxypropyl-; 1,3-Dihydroxy-2-propyl-; 2-Formyl-2-hydroxy-ethyl-; 3-Formyloxy-2-hydroxy-propyl-; 2,3-Bis-formyloxy-propyl- oder
- 1,3-Bis-formyloxy-2-propylrest oder
- e) einen Rest der allgemeinen Formel II, worin  $R^B$  ein Wasserstoffatom ist, oder einen Rest der allgemeinen Formel III darstellt;

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 5 -

worin das Symbol  $R^O$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Vinyl- oder Cyanomethylrest darstellt;

und das Symbol  $R'$  ein Wasserstoffatom oder einen auf enzymatischem Wege leicht eliminierbaren Rest der allgemeinen Formel



darstellt, worin  $R''$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest darstellt und  $R'''$  einen Alkylrest oder den Cyclohexylrest bedeutet.

Es versteht sich, daß die vorstehend genannten (oder die nachstehend noch aufgeführten) Alkyl- oder Acyl-teile oder -reste (falls nicht speziell angegeben) gerade oder verzweigt sind und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

Es versteht sich auch, daß der Substituent in der (3)-Stellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in der cis- oder trans-Form oder in einem Gemisch der cis- und trans-Formen vorliegen kann.

Im folgenden wird die trans-Stereoisomerie mit E und die cis-Stereoisomerie mit Z bezeichnet.

Auch versteht es sich, daß die Gruppe  $OR^O$  sich in einer der syn- oder anti-Stellungen befinden kann und daß diese Isomeren und ihre Gemische in den Rahmen der Erfindung fallen.

Die syn-Form kann durch folgende Formel dargestellt werden:

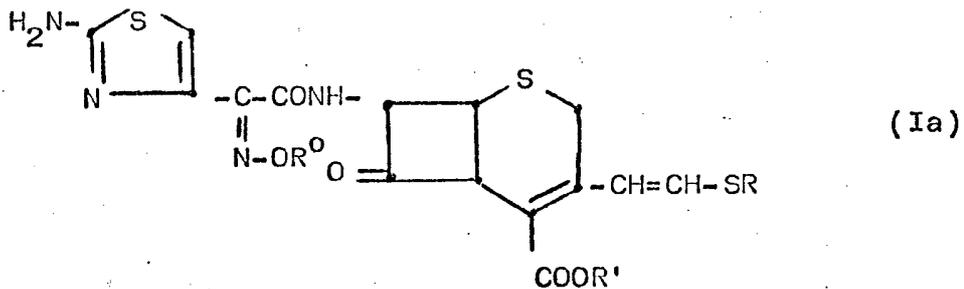
29.9.1980

AP C 07 D/221 271

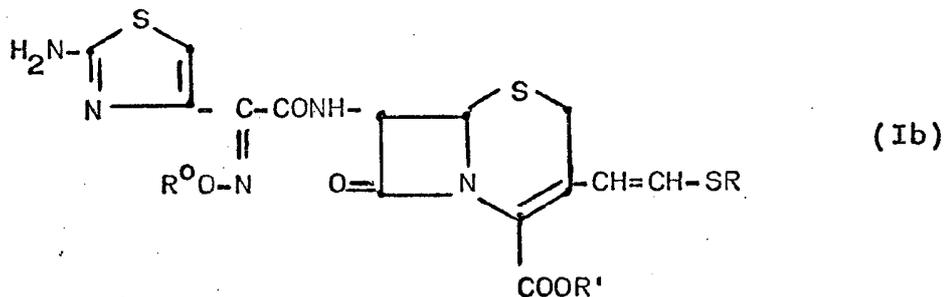
57 466/11

221271

- 6 -

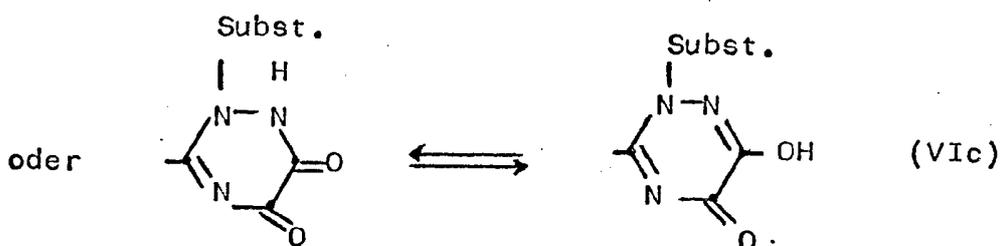
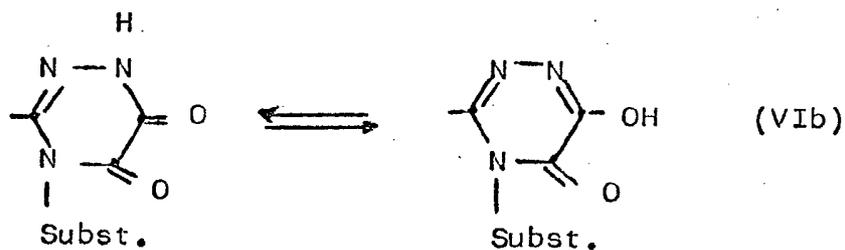
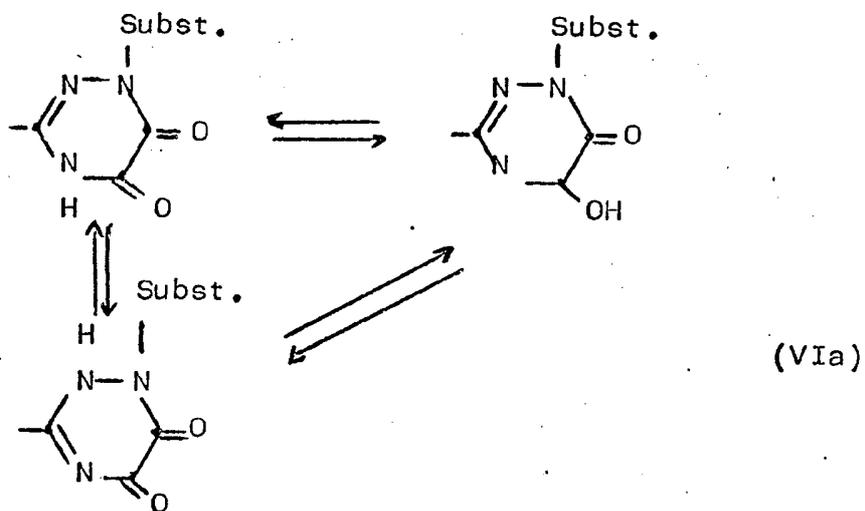


Die anti-Form kann durch folgende Formel dargestellt werden:



In gleicher Weise kann, wenn der Rest R einen Hydroxyiminoalkyl- oder Alkyloxyiminoalkylsubstituenten enthält, diese Gruppe die syn- und anti-Isomeren darstellen, und diese Isomeren und ihre Gemische fallen ebenfalls in den Rahmen der Erfindung.

Wenn der Rest R ein 1,4,5,6-Tetrahydro-triazinylrest ist, der in der 1- oder 4-Stellung substituiert ist, oder der 1,2,5,6-Tetrahydro-triazinylrest, der in der 2-Stellung substituiert ist, so kann er durch die tautomeren Formen dargestellt werden:



Wenn der Rest R einen Formylalkylrest enthält, so kann er in der Form des freien Aldehyds oder des Aldehydhydrats vorliegen. Man stellt diese Formen insbesondere unter den nachstehend beschriebenen Bedingungen fest.

Die kernmagnetischen Resonanzuntersuchungen zeigen insbesondere, daß, wenn R 5,6-Dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl ist:

- in saurem Lösungsmittel, wie Ameisensäure oder Trifluoressigsäure (die deuteriert sind), in Anwesenheit oder Abwesenheit von (schwerem) Wasser, das Produkt hauptsächlich in der Form des freien Aldehyds vorliegt;

- in basischem Lösungsmittel, wie (schwerem) Wasser, versetzt mit Natriumbicarbonat, es hauptsächlich in der Form des Aldehydhydrats vorliegt;
- in neutralem Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid ( $d_6$ ), die Formen des freien Aldehyds und des Aldehydhydrats vorliegen, wobei die Zugabe von Wasser die Umwandlung der freien Aldehydform in die Aldehydhydratform progressiv mit sich bringt.

Im allgemeinen sind die Produkte der allgemeinen Formel Ia bevorzugt.

Unter den vorstehenden Bedeutungen des Symbols R kann man insbesondere nennen:

Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, t-Butyl

1,3,4-Thiadiazol-5-yl

2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-Ethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-Propyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-Isopropyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-Butyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-Isobutyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-sec-Butyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-t-Butyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-Hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-[2-Hydroxyethyl]-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-Aminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-Methylaminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-Dimethylaminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-[2-Aminoethyl]-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-[2-Methylaminoethyl]-1,3,4-thiadiazol-5-yl

2-[2-Dimethylaminoethyl]-1,3,4-thiadiazol-5-yl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 9 -

2-Carboxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl  
2-(2-Carboxyethyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl  
2-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-5-yl  
2-Methylthio-1,3,4-thiadiazol-5-yl  
2-Methylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl  
2-Amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl  
2-Methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl  
2-Dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl  
2-Acetylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl  
2-Hydroxy-1,3,4-thiadiazol-5-yl  
2-Acetamidomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl  
2-(2-Acetamidoethyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl  
3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl  
3-Ethyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl  
3-Methoxy-1,2,4-thiadiazol-5-yl  
1,2,3-Triazol-5-yl  
1,3,4-Triazol-5-yl  
1-Methyl-3-methoxycarbonyl-1,2,4-triazol-5-yl  
3-Methoxycarbonyl-1-ethyl-1,2,4-triazol-5-yl  
1-Methyl-3-ethoxycarbonyl-1,2,4-triazol-5-yl  
1-Ethyl-3-ethoxycarbonyl-1,2,4-triazol-5-yl  
5-[1H]-Tetrazolyl  
1-Methyl-5-tetrazolyl  
1-Ethyl-5-tetrazolyl  
1-Propyl-5-tetrazolyl  
1-Isopropyl-5-tetrazolyl  
1-Butyl-5-tetrazolyl  
1-(2-Hydroxyethyl)-5-tetrazolyl  
1-(3-Hydroxypropyl)-5-tetrazolyl  
1-Methoxymethyl-5-tetrazolyl  
1-Carboxymethyl-5-tetrazolyl  
1-Sulfomethyl-5-tetrazolyl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271, - <sup>40</sup> 92 -

1-(2-Methylaminoethyl)-5-tetrazolyl

1-(2-Dimethylaminoethyl)-5-tetrazolyl

1-(2-Diethylaminoethyl)-5-tetrazolyl

1-(3-Dimethylaminopropyl)-5-tetrazolyl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271, - <sup>11</sup>~~10~~ -

1-(2-Sulfamoylaminoäthyl)-5-tetrazolyl  
1-(2-Acetamidoäthyl)-5-tetrazolyl  
2-Pyridyl  
3-Pyridyl  
4-Pyridyl  
2-Pyridyl-1-oxid  
6-Methyl-3-pyridazinyl  
6-Methyl-3-pyridazinyl-1-oxid  
6-Ethyl-3-pyridazinyl  
6-Ethyl-3-Pyridazinyl-1-oxid  
6-Methoxy-3-Pyridazinyl  
6-Amino-3-pyridazinyl  
6-Acetamido-3-pyridazinyl  
Tetrazolo [4.5-b]pyridazin-6-yl  
5,6-Dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-propyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-isopropyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
4-Allyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-  
triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(3-hydroxypropyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-  
triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-methoxymethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-  
3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-methoxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-  
triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-ethoxymethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-  
3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-ethoxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-  
3-yl

221271 - <sup>12</sup>10a -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

4-(2-Acetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

4-Benzyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

5,6-Dioxo-4-phenethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

5,6-Dioxo-4-Methylthiomethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

5,6-Dioxo-4-methylthioethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271

13  
- 11 -

- 4-Carbamoylmethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 4-(2-Carbamoylethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 4-(3-Carbamoylpropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 4-(2-Carbamoyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 4-(3-Carbamoyloxypropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-methylsulfinylethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-(2-formyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-(3-formyloxypropyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 4-(2-Acetoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 4-(3-Acetoxypropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-(2-glycyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-(3-glycyloxypropyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-(2-propanoyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 4-(3,3-Dimethoxypropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 4-(2,2-Diethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>14</sup>~~11e~~ -

4-(3,3-Diethoxypropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

4-(2,2-Bismethylthioethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271

<sup>15</sup>  
- 12 -

4-(3,3-Bismethylthiopropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-  
1,2,4-triazin-3-yl  
4-(2,2-Bisethylthioethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-  
1,2,4-triazin-3-yl  
4-(3,3-Bisethylthiopropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-  
1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-  
1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-ethyl]-1,4,5,6-tetra-  
hydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-(1,3-dithiolan-2-yl)-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-  
1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-[2-(1,3-dithiolan-2-yl)-ethyl]-1,4,5,6-tetra-  
hydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-(1,3-oxathiolan-2-yl)-4(1,3-dioxan-2-yl)-methyl-  
1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-[2-(1,3-oxathiolan-2-yl)-ethyl]-1,4,5,6-tetra-  
hydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-(1,3-dioxan-2-yl)-4(1,3-dioxan-2-yl)-methyl-  
1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-[2-(1,3-dioxan-2-yl)-ethyl]-1,4,5,6-tetra-  
hydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-(1,3-dithian-2-yl)-4(1,3-dioxan-2-yl)-methyl-  
1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-[2-(1,3-dithian-2-yl)-ethyl]-1,4,5,6-tetra-  
hydro-1,2,4-triazin-3-yl  
2-Pyrimidinyl  
5,6-Dioxo-4-methylcarbamoylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-  
triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-methylcarbamoylethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-  
1,2,4-triazin-3-yl

221271

<sup>16</sup>  
- 12 a -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

5,6-Dioxo-4-ethylcarbamoylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

4-Dimethylcarbamoylmethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

4-(2-Dimethylcarbamoylethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>17</sup>13 -

4-Diethylcarbamoylmethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-  
1,2,4-triazin-3-yl  
4-Acetyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-oxobutyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-  
3-yl  
5,6-Dioxo-4-(3-oxobutyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-  
3-yl  
5,6-Dioxo-4-(methoxycarbonylmethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-  
1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-  
1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-  
triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-4(2-thiazolidinyl)-methyl-  
1,2,4-triazin-3-yl  
4-(2,3-Dihydroxypropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-  
triazin-3-yl  
4-(1,3-Dihydroxy-2-propyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-  
1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-formyl-2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-  
1,2,4-triazin-3-yl  
4-(2-Aminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-  
3-yl  
4-(3-Aminopropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-  
triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-methylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-  
triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(3-methylaminopropyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-  
triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-ethylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-  
triazin-3-yl

221271 - 48  
- 13a -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

5,6-Dioxo-4-(3-ethylamino-propyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

4-(2-Dimethylaminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

4-(3-Dimethylaminopropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

4-(2-Diethylaminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>19</sup>~~14~~ -

4-(3-Diethylaminopropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-sulfaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-methylsulfonylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(3-methylsulfonylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-sulfamoylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(3-sulfamoylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-glykoloylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-[2-(2-hydroxypropionamido)-ethyl]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-Glycylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
4-[(L)-2-Alanylaminoethyl]-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(3-glycylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-methylaminoacetamidoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
4-(2-Dimethylaminoacetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
4-(2-Diethylaminoacetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-methoxycarbonylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
5,6-Dioxo-4-(2-ethoxycarbonylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271

20  
- ~~14a~~ -

5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-4-(2-ureidoethyl)-1,2,4-  
triazin-3-yl

5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-4-(3-ureidopropyl)-1,2,4-  
triazin-3-yl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271

- 15 -

- 5,6-Dioxo-4-[2-(3-methylureido)-ethyl]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-[3-(3-methylureido)-propyl]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-[2-(3-ethylureido)-ethyl]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 4-[2-(3,3-Dimethylureido)-ethyl]-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 4-[3-(3,3-Dimethylureido)-propyl]-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 4-[2-(3,3-Diethylureido)-ethyl]-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 4-(2,2-Dimethoxypropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 4-(3,3-Dimethoxy-2-hydroxypropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-[3-(2-dioxolanyl)-2-hydroxypropyl]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxy-2-methoxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-(3-hydroxy-3-methoxypropyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-(2-ethoxy-2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-(3-ethoxy-3-hydroxypropyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxy-2-propoxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxy-iminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl
- 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxyiminopropyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

22  
221271. - 15a -

5,6-Dioxo-4-(2-methoxyiminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

5,6-Dioxo-4-(3-methoxyiminopropyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>23</sup>16 -

5,6-Dioxo-4-(2-ethoxyiminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
1-(Formylmethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Formylethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-Carbamoylmethyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Hydroxyethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Carbamoyloxyethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Glycyloxyethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Acetamidoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2,2-Dimethoxyethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-Methylcarbamoylmethyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-Dimethylcarbamoylmethyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Dimethylcarbamoylethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-Acetyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Thiazolidinylmethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2,3-Dihydroxypropyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(1,3-Dihydroxy-2-propyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Formyl-2-hydroxyethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Aminoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Methylaminoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Dimethylaminoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Methylsulfonylaminoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Sulfamoylaminoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Glykoloylaminoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Glycylaminoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Methoxycarbonylaminoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Ureidoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-[2-(3-Methylureido)-ethyl]-1,3,4-triazol-5-yl  
1-[2-(3,3-Dimethylureido)-ethyl]-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(3,3-Dimethoxy-2-hydroxy-propyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Hydroxy-2-methoxyethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Hydroxyiminoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>24</sup>16a -

1-(2-Methoxyiminoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl

1-Formylmethyl-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl

2-Ethoxycarbonyl-1-formylmethyl-1,3,4-triazol-5-yl

1-(2-Formylethyl)-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271

25  
- 17 -

1-(2-Hydroxyethyl)-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-Carbamoylmethyl-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Carbamoylethyl)-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Acetamidoethyl)-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2,2-Dimethoxyethyl)-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(Dimethylcarbamoylmethyl)-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-Acetyl-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2,3-Dihydroxypropyl)-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(1,3-Dihydroxy-2-propyl)-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(3-Formyl-2-hydroxyethyl)-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Dimethylaminoethyl)-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl  
2-Methoxycarbonyl-1-(2-methylsulfonylaminoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
2-Methoxycarbonyl-1-(2-sulfamoylaminoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
2-Methoxycarbonyl-1-(2-methoxycarbonylaminoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
2-Methoxycarbonyl-1-(2-ureidoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl  
2-Methoxycarbonyl-1-[2-(3-methylureido)-ethyl]-1,3,4-triazol-5-yl  
1-[2-(3,3-Dimethylureido)-ethyl]-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(3,3-Dimethoxy-2-hydroxypropyl)-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1-(2-Hydroxy-2-methoxyethyl)-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl  
1,4-Dimethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
1,4-Diethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271

<sup>36</sup>  
- Fa -

1-Ethyl-4-methyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

4-Ethyl-1-methyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

1-Methyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

1-Ethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

2-Methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 27 -

2-Ethyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl  
1-Methyl-1,2,4-triazol-5-yl  
2-(2-Hydroxyethylthio)-1,3,4-thiadiazol-5-yl  
1,3,4-Oxadiazol-5-yl  
2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl  
2-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl  
2-Aminomethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl  
2-Acetamidomethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl  
2-Dimethylaminomethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl  
2-Oxazolyl  
4-Methyl-2-oxazolyl  
1-Formylmethyl-5-tetrazolyl  
1-(2-Formylethyl)-5-tetrazolyl  
1-Sulfamoylmethyl-5-tetrazolyl  
1-(2-Carboxymethylaminoethyl)-5-tetrazolyl  
1-(2-Sulfaminoethyl)-5-tetrazolyl  
1-(2-Ureidoethyl)-5-tetrazolyl  
1-[2-(3-Methylureido)-ethyl]-5-tetrazolyl  
1-[2-(3,3-Dimethylureido)-ethyl]-5-tetrazolyl  
1-(2-Hydroxyiminoethyl)-5-tetrazolyl  
1-(3-Hydroxyiminopropyl)-5-tetrazolyl  
1-(2-Methoxyiminoethyl)-5-tetrazolyl  
1-(3-Methoxyiminopropyl)-5-tetrazolyl  
1-(2,3-Dihydroxypropyl)-5-tetrazolyl  
1-(1,3-Dihydroxy-2-propyl)-5-tetrazolyl  
1-(2-Formyl-2-hydroxyethyl)-5-tetrazolyl  
1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-tetrazolyl  
1-(3,3-Dimethoxypropyl)-5-tetrazolyl  
1-(2-Hydroxy-2-methoxyethyl)-5-tetrazolyl  
1-(2-Ethoxy-2-hydroxyethyl)-5-tetrazolyl  
2-Hydroxy-1-(2-propoxyethyl)-5-tetrazolyl  
1-(3-Hydroxy-3-methoxypropyl)-5-tetrazolyl  
1-(3-Ethoxy-3-hydroxypropyl)-5-tetrazolyl  
1-(2-Dioxolanylethyl)-5-tetrazolyl

221271

28  
- 19 -

29.9.1980

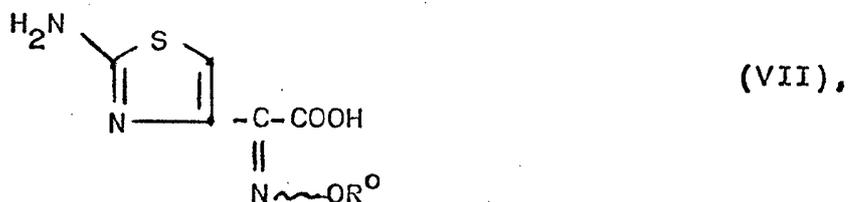
AP C 07 D/221 271

57 466/11

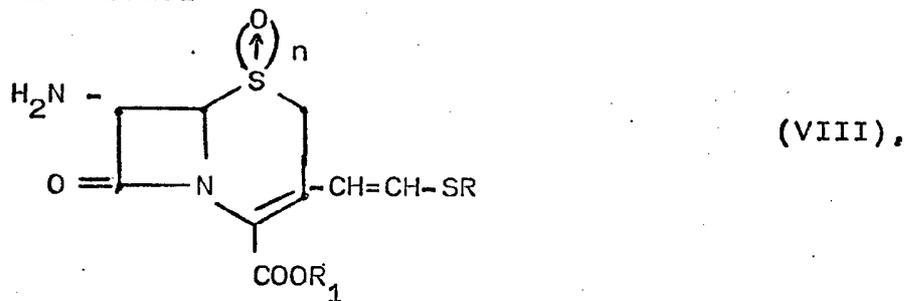
Unter den vorstehenden Bedeutungen für das Symbol  $R^0$  seien insbesondere genannt: Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, Vinyl, Cyanomethyl.

Unter den vorstehenden Bedeutungen für das Symbol  $R'$  seien insbesondere genannt: Wasserstoff, Pivaloyloxymethyl und Acetoxymethyl.

A) Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R sich von einem Triazinyl- oder Triazolylrest unterscheidet, der durch eine Gruppe der allgemeinen Formel IV substituiert ist, hergestellt werden durch Einwirken einer Säure der allgemeinen Formel



worin  $R^0$  wie vorstehend definiert ist, und deren Aminfunktion vorher geschützt wurde (sowie das Oxim, wenn  $R^0$  Wasserstoff darstellt) oder eines reaktionsfähigen Derivats dieser Säure auf ein 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel



worin R wie vorstehend definiert ist, mit der Ausnahme eines Triazolylrests oder eines Triazinylrests, substituiert durch

221271 - 29 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

eine Gruppe der allgemeinen Formel IV,  $R_1$  ein Wasserstoffatom, einen Rest der allgemeinen Formel V oder eine leicht abspaltbare Schutzgruppe, beispielsweise Methoxymethyl, t-Butyl, Benzhydryl, p-Nitrobenzyl, p-Methoxybenzyl darstellt und n die Bedeutung von 0 oder 1 hat, worauf man das erhaltene Sulfoxid, wenn  $n = 1$ , reduziert und anschließend die Schutzgruppen abspaltet.

Es versteht sich, daß die Säure der allgemeinen Formel VII in syn- oder anti-Form oder in der Form von deren Gemischen jeweils zu Produkten der allgemeinen Formel I in syn- oder anti-Form oder in Form von deren Gemischen führt.

- a) Verwendet man eine Verbindung der allgemeinen Formel VII in Form der Säure, so erfolgt der Schutz ihrer Aminogruppe nach jeglicher an sich bekannten bzw. üblichen Methode zur Blockierung einer Aminfunktion, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen. Es ist notwendig, eine leicht eliminierbare Gruppe zu verwenden, wie die t-Butoxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Chloracetyl-, Trichloracetyl-, Trityl-, Benzyl-, Dibenzyl-, Benzyloxycarbonyl-, p-Nitrobenzyloxycarbonyl-, p-Methoxybenzyloxycarbonyl-, Formyl- oder Trifluoracetylgruppe.

Wenn  $R^0$  ein Wasserstoffatom darstellt, so kann der Schutz des Oxims bewirkt werden nach jeder bekannten bzw. üblichen Methode, die den Rest des Moleküls nicht verändert. Man verwendet insbesondere eine Trityl-, Tetrahydropyranyl- oder 2-Methoxy-2-propylgruppe.

221271 - 30 - 20a -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Im allgemeinen bewirkt man die Kondensation des Produkts der allgemeinen Formel VII, dessen saure Funktion frei ist und dessen Aminfunktion vorher geschützt wurde, mit dem 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel VIII, worin R und n wie vorstehend definiert sind, R<sub>1</sub> einen Rest der allgemeinen Formel V oder eine leicht abspaltbare Schutz-

221271 - 31 -  
34

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

gruppe, wie Methoxymethyl, t-Butyl, Benzhydryl, p-Nitrobenzyl, oder p-Methoxybenzyl darstellt, wobei man in einem organischen Lösungsmittel arbeitet, wie Dimethylformamid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Methylenchlorid oder Chloroform, in Anwesenheit eines Kondensationsmittels, wie eines Carbodiimids (beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid), N,N'-Carbonyldiimidazol oder 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, bei einer Temperatur von -20 bis 40 °C, worauf man das erhaltene Oxid reduziert, wenn man ein 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel VIII verwendet hat, worin n = 1, und die Schutzgruppen von der Aminfunktion und gegebenenfalls von der Säurefunktion und dem Oxim abspaltet.

Es versteht sich, daß die Amino-, Alkylamino-, Carboxy- und Hydroxygruppen, die in verschiedenen Resten R vorliegen, geschützt sind (oder sein können) mittels jeglicher üblicherweise zum Schutz von Aminen, Carbonsäuren oder Alkoholen verwendeter Gruppen, deren Einsatz darüber hinaus den Rest des Moleküls nicht verändert.

Beispielsweise

werden die Amino- und Alkylaminogruppen mittels Resten geschützt, wie t-Butoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Trichloracetyl, Trityl, Benzyl, Dibenzyl, Benzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, Chloracetyl, Formyl oder Trifluoracetyl;

29.9.1980

AP C. 07 D/221 271

57 466/11

32

221271 - ~~21a~~ -

können die Carboxylgruppen geschützt werden durch Reste, wie Methoxymethyl, t-Butyl, Benzhydryl, p-Nitrobenzyl oder p-Methoxybenzyl;

können die Hydroxylgruppen geschützt werden mittels Resten, wie Trityl, Tetrahydropyranyl oder 2-Methoxy-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

33  
221271 - ~~22~~ -

2-propyl oder auch in Form eines 2,2-Dimethyl-4-dioxolanymethylrests oder 2,2-Dimethyl-5-dioxanylrest, wenn es sich um den Schutz von 2,3-Dihydroxypropyl- oder 1,3-Dihydroxy-2-propylresten handelt.

Es versteht sich, daß, wenn in der allgemeinen Formel VIII der Rest R eine Hydroxy-, Sulfo-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthält, es bevorzugt ist, ein Produkt einzusetzen, worin  $n = 0$ .

Will man ein Produkt der allgemeinen Formel I erhalten, worin R einen Formylalkyl- oder Acylalkylrest enthält, so kann dieser Rest gegebenenfalls im Acetalzustand in der Form eines Rests der allgemeinen Formel II oder III, wie vorstehend definiert, geschützt sein.

Die Abspaltung der Schutzgruppe von R führt man nach der Reduktion des Oxids durch, vor, gleichzeitig oder nach der Entfernung der anderen Schutzgruppen.

Die Reduktion des S-Oxids erfolgt beispielsweise nach den in der DE-OS 26 37 176 beschriebenen Bedingungen. Die Entfernung der verschiedenen Schutzgruppen kann gleichzeitig oder nacheinander erfolgen.

1. Beispielsweise erfolgt die Entfernung der Aminschutzgruppen wie folgt:

wenn es sich um einen t-Butoxycarbonyl-, Trityl-, p-Methoxybenzyloxycarbonyl- oder Formylrest handelt: durch Behandeln in saurem Milieu. Vorzugsweise verwendet man Trifluoressigsäure, wobei man bei einer

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>34</sup>~~22a~~ -

Temperatur von 0 bis 20 °C arbeitet, oder man kann auch wasserfreie oder wäßrige Ameisensäure oder auch p-Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure in Aceton oder Acetonitril bei einer Temperatur von 20 °C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs ver-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

35

221271 - 23 -

wenden. Unter diesen Bedingungen kann man die Verbindung der allgemeinen Formel I in Form des Trifluoracetats, des Acetats des Methansulfonats oder des p-Toluolsulfonats erhalten, aus denen man die Aminfunktion nach jeder an sich bekannten bzw. üblichen Weise zur Erzielung einesamins aus einem seiner Salze gewinnen kann, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen. Man arbeitet insbesondere durch Kontakt mit einem Ionenaustauscherharz oder durch Einwirken einer organischen Base;

wenn es sich um einen 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl- oder p-Nitrobenzyloxycarbonylrest handelt: durch Reduktion (insbesondere durch Behandeln mit Zink in Essigsäure);

wenn es sich um einen Chloracetyl- oder Trichloracetylrest handelt: durch Anwendung der in der FR-PS 2 243 199 beschriebenen Methode;

wenn es sich um einen Benzyl-, Dibenzyl- oder Benzyl-oxycarbonylrest handelt: durch katalytische Hydrierung;

wenn es sich um einen Trifluoracetylrest handelt: durch Behandeln in basischem Milieu.

2. Die Entfernung der Schutzgruppen des Carboxylrests erfolgt beispielsweise:

wenn es sich um eine t-Butyl-, p-Methoxybenzyl- oder Benzhydrylgruppe handelt: durch Behandeln in saurem Milieu unter den vorstehend für die Entfernung der

221271. - <sup>36</sup>~~25a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Trityläminoschutzgruppe beschriebenen Bedingungen.  
Im Falle des Benzhydrylrests kann man in Anwesen-  
heit von Anisol arbeiten;

wenn es sich um eine Methoxymethylgruppe handelt:  
durch Behandeln in verdünntem saurem Milieu;

wenn es sich um eine p-Nitrobenzylgruppe handelt:  
durch Reduktion (insbesondere durch Behandeln mit  
Zink in

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>37</sup>~~24~~ -

Essigsäure oder durch Hydrogenolyse).

3. Die Entfernung der Schutzgruppen vom Oxim und/oder den Hydroxyresten kann beispielsweise wie folgt erfolgen:

wenn es sich um eine Trityl- oder Tetrahydropyranylgruppe oder um 2,2-Dimethyl-4-dioxolanylmethyl- oder 2,2-Dimethyl-5-dioxanylreste handelt: durch Acidolyse, beispielsweise mittels Trifluoressigsäure, wäßrige oder nicht-wäßrige Ameisensäure oder p-Toluolsulfonsäure. Wenn man wäßrige oder nichtwäßrige Ameisensäure verwendet, so kann die Freisetzung der als cyclisches Acetal geschützten Hydroxylreste zumindest teilweise zu entsprechenden Mono- oder Diestern führen, die gegebenenfalls durch Chromatographie getrennt werden können;

wenn es sich um eine 2-Methoxy-2-propylgruppe handelt: nach der in der BE-PS 875 379 beschriebenen Methode.

4. Die Entfernung der Gruppen der allgemeinen Formel II oder III (wenn man ein Produkt der allgemeinen Formel I erhalten will, worin R einen Formylalkyl- oder Acylalkylrest darstellt) kann beispielsweise erfolgen:

in Anwesenheit einer Sulfonsäure (beispielsweise Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure) in einem organischen Lösungsmittel (beispielsweise Acetonitril oder Aceton), gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser und gegebenenfalls in Anwesenheit eines

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271-<sup>38</sup>~~24a~~ -

acetalisierbaren Reagens, wie Aceton, Glyoxylsäure, Benzaldehyd oder Brenztraubensäure, bei einer Temperatur von 20 °C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs;

oder wenn der Rest R ein 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-ylrest ist, durch Einwirken von wäßriger Ameisensäure, (die vorzugsweise weniger als 10 % Wasser enthält) entweder in Anwesenheit oder in Abwesenheit von Siliciumdioxid, oder durch Transacetalisierung bzw. Umacetalisieren in Anwesenheit eines acetalisierbaren Reagens, wie vorstehend definiert.

221271 - 25 -

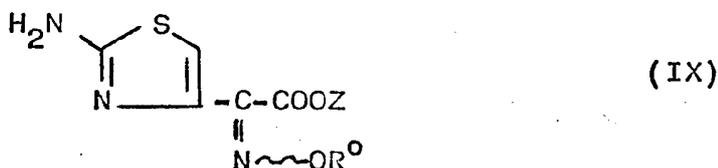
39

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

- b) Verwendet man ein reaktionsfähiges Derivat der Säure der allgemeinen Formel VII, so ist es möglich, das Anhydrid, ein gemischtes Anhydrid oder einen reaktionsfähigen Ester der allgemeinen Formel



einzusetzen, worin  $R^0$  wie vorstehend definiert ist und Z einen Succinimido-, 1-Benzotriazolyl-, 4-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Pentachlorphenyl- oder Phthalimidorest darstellt, wobei die Aminfunktion derartiger Derivate vorher geschützt wurde (beispielsweise wie vorstehend unter a) beschrieben).

Es ist auch möglich, reaktionsfähige Derivate einzusetzen, wie einen Thiolester der nachstehend definierten allgemeinen Formel XIV oder ein Säurehalogenid. Im letzteren Falle kann man beispielsweise das Hydrochlorid des Säurechlorids mit dem 7-Amino-cephalosporin in der allgemeinen Formel VIII zur Reaktion bringen.

Wenn man das Anhydrid, ein gemischtes Anhydrid oder ein Säurehalogenid (die in situ hergestellt werden können) einsetzt, so bewirkt man die Kondensation in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem Ether (beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan), einem chlorierten Lösungsmittel (beispielsweise Chloroform oder Methylenchlorid), einem Amid (beispielsweise Dimethylformamid oder Dimethylacetamid) oder einem Keton (beispielsweise Aceton), oder in den Gemischen der vorstehenden Lösungsmittel, in Anwesenheit eines Säureakzeptors, wie eines Epoxids (beispielsweise

29.9.1980

AP. C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>40</sup>~~26~~ -

Propylenoxid) oder wie einer stickstoffhaltigen organischen Base, wie Pyridin, Dimethylaminopyridin, N-Methylmorpholin oder eines Trialkylamins (beispielsweise Triethylamin) oder in einem wäßrig-organischen Milieu in Anwesenheit eines alkalischen Kondensationsmittels, wie Natriumbicarbonat, und man arbeitet bei einer Temperatur von -40 bis +40 °C und reduziert anschließend gegebenenfalls das erhaltene S-Oxid und ersetzt gegebenenfalls die Schutzgruppen durch Wasserstoffatome.

Setzt man einen reaktiven Ester der allgemeinen Formel IX oder einen Thiolester ein, so arbeitet man im allgemeinen in Anwesenheit eines Trialkylamins (beispielsweise Triethylamin) in einem organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid bei einer Temperatur von 0 bis 40 °C, worauf man gegebenenfalls das erhaltene S-Oxid reduziert und die Schutzgruppen durch Wasserstoffatome ersetzt.

- B) Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R sich von einem Triazinylrest oder Triazolylrest, substituiert durch eine Gruppe der allgemeinen Formel IV, unterscheidet, auch hergestellt werden durch Einwirkung eines Thiols der allgemeinen Formel:

R - SH

(X)

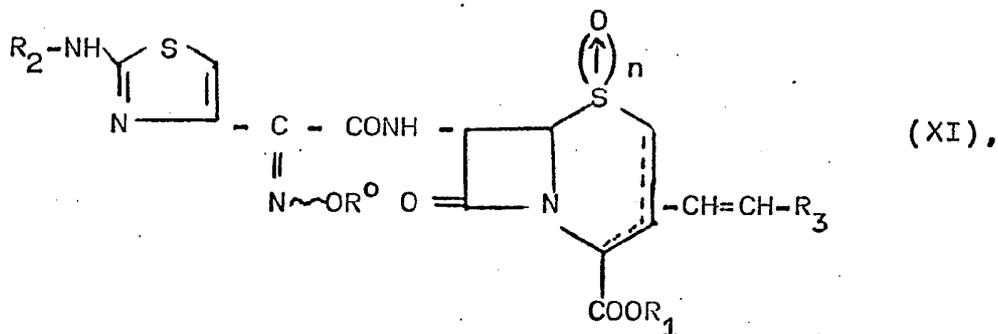
(oder eines seiner Alkalisalze oder Erdalkalimetallsalze), worin R, das wie vorstehend definiert ist, im Acetalzustand geschützt ist [wie durch die allgemeinen Formeln II und III definiert], wenn man ein Cephalosporin der allgemeinen Formel I erhalten will, worin R einen Formyl- oder Acylalkylrest enthält, auf ein Cephalosporinderivat (oder gegebenenfalls auf ein Gemisch der Isomeren dieses Derivats) der allgemeinen Formel

221271 - <sup>41</sup>~~27~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11



worin  $R^0$ ,  $R_1$  und  $n$  wie vorstehend definiert sind,

wenn  $n = 0$ , ist die Verbindung in der Form des 2- oder 3-Bicyclooctens

und wenn  $n = 1$ , liegt das Produkt in der Form des 2-Bicyclooctens vor (nach der Nomenklatur der Chemical Abstracts),

wobei der Substituent am Kohlenstoffatom in der 3-Stellung des Bicyclooctens die E- oder Z-Stereoisomerie aufweist,

$R_2$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für die Aminogruppe darstellt, wie vorstehend unter A) definiert, und

$R_3$  einen Rest der allgemeinen Formel



darstellt, worin  $R'_3$  ein Alkyl-, Trifluormethyl-, Trichlormethylrest oder ein Phenylrest, gegebenenfalls substituiert durch ein Halogenatom oder durch einen Alkyl- oder Nitrorest, ist, und  $R''_3$  wie für  $R'_3$  definiert ist oder einen Acylmethyl-, 2-Acylethyl-, 2-Acylpropyl-,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>42</sup>~~27a~~ -

Alkyloxycarbonylmethyl-, 2-Alkyloxycarbonylethyl- oder  
2-Alkyloxycarbonylpropylrest darstellt, worauf man das  
erhaltene Oxid (wenn  $n = 1$ ) reduziert

221271 - <sup>43</sup>28 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

und anschließend gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet.

Es versteht sich, daß, wenn R in der Verbindung der allgemeinen Formel X dazu geeignet ist, in die Reaktion einzugreifen, es bevorzugt ist, diese Gruppe unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen zu schützen (insbesondere wenn R einen Amino-, Alkylamino-, Hydroxy- oder Carboxyrest enthält).

Es versteht sich auch, daß, wenn R<sup>o</sup> Wasserstoff darstellt, es möglich ist, das Oxim unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen zu schützen.

Es versteht sich auch, daß, falls die Gefahr besteht, daß der Rest R an der Reduktionsreaktion teilnehmen kann, es bevorzugt ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel XI zu verwenden, worin n = 0, (insbesondere wenn R eine Hydroxy-, Sulfo-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthält).

Man arbeitet im allgemeinen in Anwesenheit einer organischen Base, wie eines Pyridins oder einer tertiären organischen Base vom Typ



worin X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub> und Z<sub>1</sub> Alkyl- oder Phenylreste darstellen oder gegebenenfalls zwei davon einen Ring mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, bilden. Man verwendet beispielsweise Diisopropylethylamin oder Diethylphenylamin.

Läßt man ein Alkalisalz oder Erdalkalimetallsalze des Thiols der allgemeinen Formel X reagieren, so ist es nicht notwendig, in Anwesenheit einer organischen Base, wie vorstehend defi-

221271 - <sup>44</sup>29 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

niert, zu arbeiten.

Die Reaktion verläuft vorteilhaft in einem organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Acetonitril oder in einem Gemisch der vorstehend genannten Lösungsmittel.

Es ist auch möglich, in Anwesenheit von Alkalibicarbonat in einem Lösungsmittel, wie vorstehend definiert, gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser zu arbeiten.

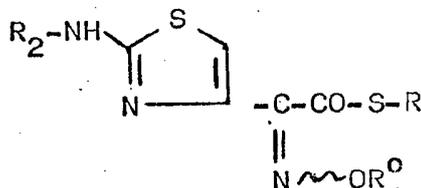
Man arbeitet bei einer Temperatur von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs, wobei die gewählte Temperatur mit dem verwendeten Thiol variiert. In gleicher Weise kann je nach dem verwendeten Thiol die Reaktionsdauer von 5 Minuten bis 48 h variieren.

Gegebenenfalls arbeitet man unter Stickstoff.

Vorzugsweise setzt man, wenn man ein 3-Bicycloocten der allgemeinen Formel XI verwenden will, ein derartiges Produkt ein, für das  $R_1$  von Wasserstoff unterschiedlich ist.

Die Reduktion des Oxids und die Entfernung der Schutzgruppen erfolgen nach den vorstehend beschriebenen Methoden.

- C) Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R ein von einem Triazinylrest oder Triazolylrest, substituiert durch eine Gruppe der allgemeinen Formel IV, verschieden ist, auch hergestellt werden durch Einwirkung eines Thioesters der allgemeinen Formel



221271 - 30 -

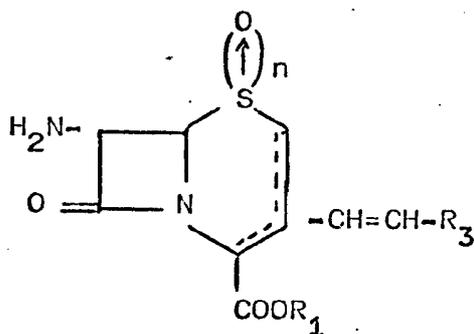
45

29.9.1980

AP. C 07 D/221 271

57 466/11

worin  $R^0$  und  $R_2$  wie vorstehend definiert sind und  $R$  wie vorstehend definiert ist [es versteht sich, daß, wenn er einen Amino- oder Alkylaminosubstituenten enthält, dieser geschützt ist; wenn er einen Hydroxy- oder Carboxysubstituenten enthält, dieser frei oder geschützt ist und wenn er einen Formyl- oder Acylalkylrest enthält, dieser geschützt ist im Acetalzustand der allgemeinen Formel II oder III] auf ein 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel



(XV),

worin  $R_1$ ,  $R_3$  und  $n$  wie vorstehend definiert sind, und das die vorstehend für die Verbindung der allgemeinen Formel XI definierte Stereoisomerie aufweist, worauf man das erhaltene Sulfoxid, wenn  $n = 1$ , reduziert und gegebenenfalls Schutzgruppen entfernt.

Wie für das Verfahren A) versteht es sich, daß die Thiolester der syn- oder anti-Form oder deren Gemische jeweils zu Produkten der allgemeinen Formeln I in der syn- oder anti-Form oder in der Form ihrer Gemische führen.

Es versteht sich auch, daß die Reste  $R$ , die eine Gruppe enthalten, die in die Reaktion eingreifen können, vorher

221271

<sup>46</sup>  
- 39a -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

geschützt werden. Dies gilt auch für das Oxim, wenn R<sup>0</sup> das Wasserstoffatom darstellt.

In gleicher Weise ist es, wie für die vorstehend beschriebenen Verfahren beschrieben, wenn R einen Hydroxy-, Sulfo-, Sulfinyl- oder Sulfonylsubstituenten enthält, bevorzugt, eine Verbindung der allgemeinen Formel XV einzusetzen, worin  $n = 0$ .

221271 - <sup>47</sup> 31 -

• 29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Der Schutz und die Entfernung der Schutzgruppen erfolgen unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen.

Die Reaktion des Thiolesters mit dem 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel XV erfolgt im allgemeinen in Anwesenheit eines Säureakzeptors, wie einer organischen Base, insbesondere in Anwesenheit eines Pyridins oder einer tertiären organischen Base der allgemeinen Formel XIII, insbesondere Triethylamin, N,N-Diisopropyl-N-ethylamin, Diethylphenylamin oder N-Methylmorpholin.

Die Reaktion erfolgt vorteilhaft in einem organischen Lösungsmittel, wie einem Amid (beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid), einem Ether (beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan), einem chlorierten Lösungsmittel (beispielsweise Chloroform, Methylenchlorid), einem Keton (beispielsweise Aceton) oder einem Nitril (z. B. Acetonitril), oder auch in einem Gemisch dieser Lösungsmittel. Es ist auch möglich, in Anwesenheit eines Alkalibicarbonats in einem der vorstehenden Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser zu arbeiten.

Man arbeitet bei einer Temperatur von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs. Gegebenenfalls führt man die Reaktion unter Stickstoff durch.

Die Reduktion des S-Oxids erfolgt unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen.

D) Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $\text{R}^{\text{O}}$  und  $\text{R}'$  wie vorstehend definiert und

221271 - <sup>48</sup>~~31a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

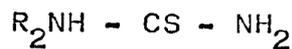
R wie vorstehend definiert sind, mit der Ausnahme eines Triazinylrests oder Triazolylrests, substituiert durch eine Gruppe der allgemeinen Formel IV, hergestellt werden durch Einwirkung eines Thioharnstoffs der allgemeinen Formel

221271 - <sup>49</sup>/<sub>32</sub> -

29.9.1980

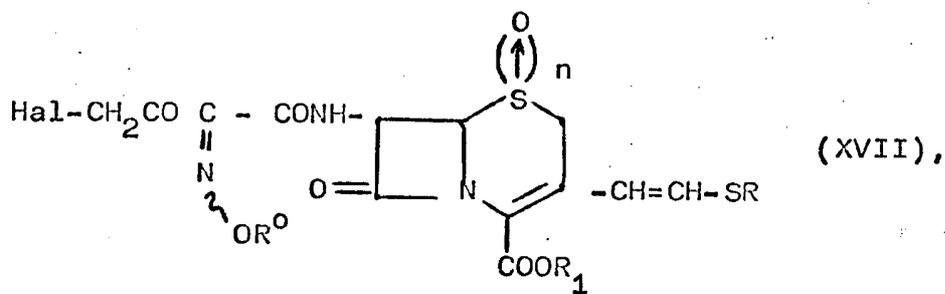
AP C 07 D/221 271

57 466/11



(XVI),

(worin  $R_2$  wie vorstehend unter B) definiert ist, mit der Ausnahme von Chloracetyl oder Trichloracetyl), auf eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $R^0$ ,  $R$ ,  $R_1$  und  $n$  wie vorstehend definiert sind, und Hal ein Chlor- oder Bromatom darstellt, worauf man, falls notwendig, das Sulfoxid reduziert und Schutzgruppen entfernt.

Man arbeitet im allgemeinen in einem wäßrigen, organischen oder wäßrig-organischen Medium, beispielsweise in Lösungsmitteln oder Gemischen von Lösungsmitteln, wie Alkoholen (Methanol, Ethanol, Ketonen (Aceton), chlorierten Lösungsmitteln (Chloroform, Ethylenchlorid), Nitrilen (Acetonitril), Amiden (Dimethylformamid, Dimethylacetamid), Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan), Estern (Ethylacetat) oder Säuren (Essigsäure, Ameisensäure), in Anwesenheit oder Abwesenheit einer Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Carbonaten, Hydrogencarbonaten der Alkalimetalle, Salzen von Carbonsäuren und Alkalimetallen (Natriumformiat, Natriumacetat) oder tertiären Aminen

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>50</sup>~~32a~~ -

(Triethylamin, Trimethylamin oder Pyridin) bei einer  
Temperatur von -30 bis 60 °C.

Arbeitet man in Anwesenheit einer Base, so isoliert oder  
isoliert man nicht, je nach der Natur der Base und der ein-

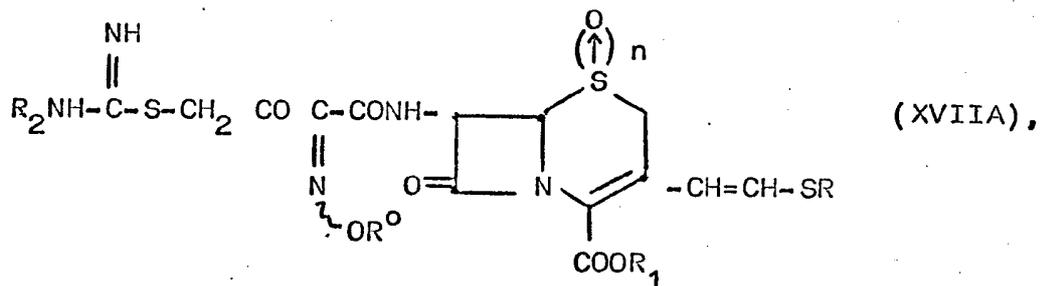
221271 - <sup>51</sup>/<sub>33</sub> -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

gebrachten Menge, ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel



worin  $R^0$ ,  $R$ ,  $R_1$  und  $n$  wie vorstehend definiert sind, das dann in saurem Milieu cyclisiert werden kann.

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhalten, worin  $R$  einen Formylalkyl- oder Acylalkylrest darstellt, so kann dieser Rest im Zustand des Acetals geschützt sein, in Form eines Rests der allgemeinen Formel II oder III, wie vorstehend definiert.

Die Reduktion des Sulfoxids und die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen.

- E) Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^0$  und  $R'$  wie vorstehend definiert sind,  $R$  einen 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-ylrest, substituiert in der 4-Stellung oder auch 1,3,4-Triazol-5-yl oder 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-ylrest, die in der 1-Stellung substituiert sind, durch einen Alkylrest mit 2 - 4 Kohlenstoffatomen, der durch eine Carbamoyloxy- oder Acyloxygruppe, deren Acylteil

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

52  
221271 - 33a -

gegebenenfalls durch einen Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminorest substituiert ist, substituiert ist, bei denen es sich um funktionelle Derivate der entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I handelt, worin  $R^0$  und  $R^1$  wie vorstehend definiert sind und R ein Rest -  $\text{R}^0$ -Alk'-OH ist, ausgewählt aus 5,6-Dioxo-4-hydroxyalkyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl oder auch 1-Hydroxy-

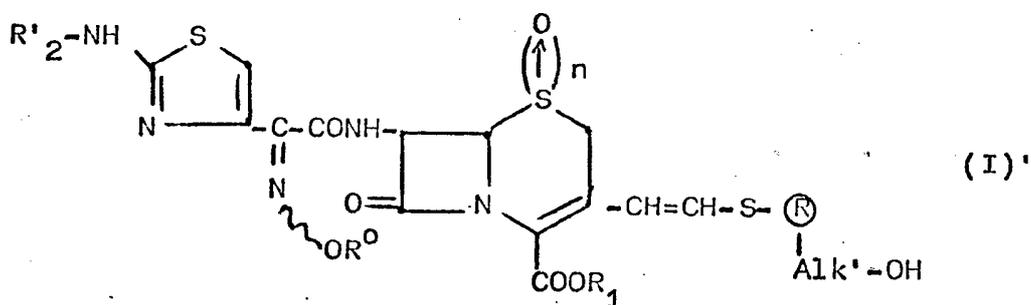
221271 - ~~54~~ - <sup>53</sup>

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

alkyl-1,3,4-triazol-5-yl oder 2-Alkyloxycarbonyl-1-hydroxy-1,3,4-triazol-5-yl, erhalten werden, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $R^0$ ,  $R_1$ ,  $\textcircled{R}$ -Alk'-OH und  $n$  wie vorstehend definiert sind und  $R'_2$  wie  $R_2$  definiert ist, mit der Ausnahme von Wasserstoff, nach jeder bekannten bzw. üblichen Methode zur Erzielung eines Esters oder eines Carbamats, ausgehend von einem Alkohol, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen, worauf, falls notwendig, die Reduktion des erhaltenen Sulfoxids und die Abspaltung der Schutzgruppen folgt.

Die Veresterung erfolgt bei einer Temperatur von  $-50^\circ\text{C}$  bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs, insbesondere durch Kondensation des Säureanhydrids (oder eines anderen reaktiven Derivats, z. B. des Halogenids) in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem Ether (beispielsweise Tetrahydrofuran), einem chlorierten Lösungsmittel (beispielsweise Methylenechlorid) oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel, in Anwesenheit einer stickstoffhaltigen Base, wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, oder einem Trialkylamin (Triethylamin) oder

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

54

221271. - ~~34a~~ -

eines alkalischen Kondensationsmittels (beispielsweise Natriumbicarbonat), worauf anschließend gegebenenfalls die Reduktion des erhaltenen S-Oxids und die Abspaltung der Schutzgruppen nach den vorstehend beschriebenen Methoden erfolgt.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>55</sup>35 -

Die Herstellung des Carbamats erfolgt nach jeder bekannten bzw. üblichen Methode, die den Rest des Moleküls nicht verändert. Man arbeitet insbesondere durch Einwirken von Chlorsulfonylisocyanat oder Trichloracetylisocyanat in einem organischen inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Acetonitril, bei einer Temperatur von -80 bis 20 °C mit anschließender Entfernung der Schutzgruppen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I' können nach einem beliebigen der vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

- F) Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R<sup>0</sup> und R' wie vorstehend definiert sind, R einen 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-ylrest, substituiert in der 4-Stellung, oder einen 1,3,4-Triazol-5-ylrest oder 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-ylrest, substituiert in der 1-Stellung durch einen Alkylrest mit 2 - 4 Kohlenstoffatomen, substituiert durch eine Sulfamino-, Alkylsulfonylamino-, Sulfamoylamino-, Acylamino- (deren Acylrest gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino), Alkyloxycarbonylamino-, Ureido-, Alkylureido- oder Dialkylureidogruppe darstellt oder einen 1,3,4-Thiadiazol-5-ylrest, substituiert durch einen Acylamino- oder Acylaminoalkylrest, darstellt, einen 1,3,4-Oxadiazol-5-ylrest, substituiert durch einen Acylaminoalkylrest, darstellt, oder einen 5-Tetrazolylrest, substituiert in der 1-Stellung durch einen Alkylrest mit 2 - 4 Kohlenstoffatomen, substituiert durch eine Acylamino-, Sulfamoylamino-, Sulfamino-, Ureido-, Alkylureido- oder Dialkyl-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>5b</sup>~~35a~~ -

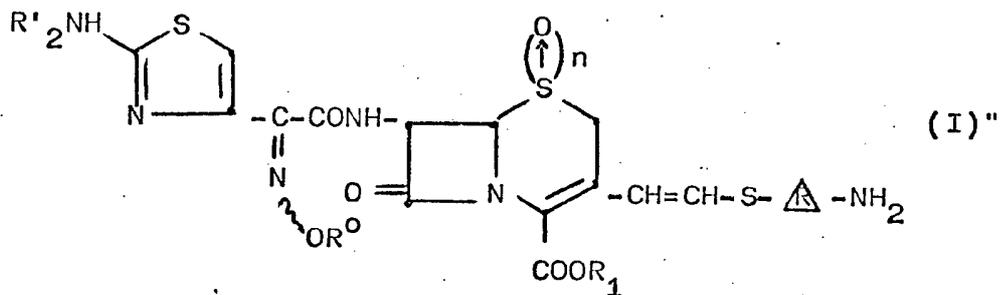
ureidogruppe, darstellt, bei denen es sich jeweils um funktionelle Derivate des entsprechenden Amins handelt, hergestellt werden, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel I"

221271 - <sup>57</sup>36 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11



worin  $R^0$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $n$  wie vorstehend definiert sind, und  $-\Delta-NH_2$  einen 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in der 4-Stellung, oder einen 1,3,4-Triazol-5-yl- oder 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl-rest, die in der 1-Stellung substituiert sind durch einen Aminoalkylrest, dessen Alkylteil 2 - 4 Kohlenstoffatome enthält, darstellt, oder einen 1,3,4-Thiadiazol-5-ylrest, substituiert durch einen Amino- oder Aminoalkylrest, darstellt, oder einen 1,3,4-Oxadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Aminoalkylrest, darstellt, oder einen 5-Tetrazolylrest, substituiert in der 1-Stellung durch einen Aminoalkylrest, dessen Alkylteil 2 - 4 Kohlenstoffatome enthält, darstellt,

nach jeder an sich bekannten bzw. üblichen Methode zur Herstellung einer Amid- oder Sulfamid-, Carbamat- oder Harnstofffunktion, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen, hergestellt werden, worauf gegebenenfalls die Reduktion des Sulfoxids und Entfernung der Schutzgruppen erfolgen.

Es versteht sich, daß die Verbindungen, die eine Sulfo-, Sulfonyl- oder Sulfamoylgruppe enthalten, vorzugsweise hergestellt werden, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel I", worin  $n = 0$ . Will man darüber

29.9.1980

58

AP C 07 D/221 271

221271: - 36a -

57 466/11

hinaus eine Verbindung herstellen, deren Rest R eine Amino- oder Hydroxygruppe enthält, so ist es notwendig, diese Reste in den verwendeten Reagentien zu schützen. In gleicher Weise ist es, wenn R<sup>0</sup> ein Wasserstoffatom darstellt, notwendig, das Oxim zu schützen.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

59

221271 - 57 -

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel I herstellen, worin R einen Alkylsulfonylamino-, Sulfamoylamino-, Acylamino- (substituiert oder unsubstituiert), Alkyloxycarbonylamino- oder Dialkylureidorest darstellt, so führt man die Reaktion vorzugsweise durch Einwirken eines entsprechenden Chlorsulfonyl-, Säurechlorid-, Chlorformiat- oder Dialkylcarbamoylechloridderivats unter den vorstehend für die Reaktion des Säurechlorids der allgemeinen Formel VII mit dem 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel VIII beschriebenen Bedingungen durch.

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel I herstellen, worin der Rest R ein Sulfamino-, Alkylsulfonylamino- oder Acylamino- (substituiert oder nicht) -rest enthält, so kann man die Reaktion mittels eines entsprechenden Säureanhydrids herstellen unter den vorstehend zur Reaktion der Verbindung der allgemeinen Formel VII in Form des Anhydrids beschriebenen Bedingungen.

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel I herstellen, worin R einen Acylamino- (substituiert oder nicht) -rest enthält, so ist es auch möglich, die entsprechende Säure unter den vorstehend für die Verwendung der Säure der allgemeinen Formel VII beschriebenen Verfahrensbedingungen einwirken zu lassen.

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel I herstellen, worin R einen Ureido- oder Alkylureidorest enthält, so läßt man Alkaliisocyanat bzw. ein Alkylisocyanat mit der entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I" in einem wäßrig-organischen oder organischen

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>60</sup>~~37a~~ -

Medium (beispielsweise in Tetrahydrofuran) bei einer Temperatur von -20 bis 60 °C reagieren.

Die Reduktion und Entfernung der Schutzgruppen erfolgen unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen.

- G) Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R<sup>0</sup> und R' wie vorstehend definiert sind, und R

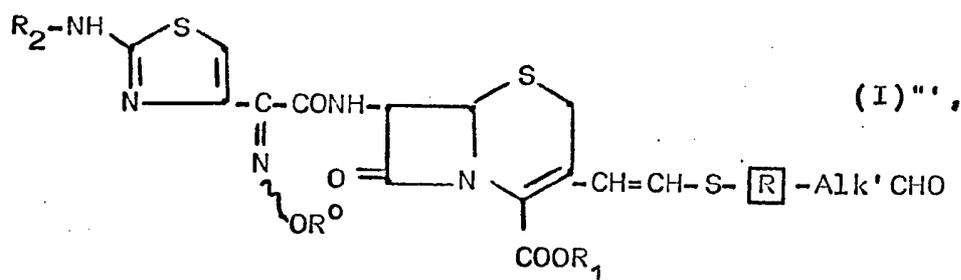
221271-38 - <sup>61</sup>

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

einen 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in der 4-Stellung, oder einen 1,3,4-Triazol-5-yl- oder 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl-rest, die in der 1-Stellung substituiert sind durch einen 2-Thiazolidinylalkylrest, durch einen Rest der allgemeinen Formel IV oder durch einen Hydroxyiminoalkyl- oder Alkyloxyiminoalkylrest, dessen Iminoalkylteil 1 - 5 Kohlenstoffatome enthält, darstellt oder einen 5-Tetrazol-ylrest, substituiert in 1-Stellung durch einen Hydroxyiminoalkyl- oder Alkyloxyiminoalkylrest, dessen Iminoalkylteil 1 - 5 Kohlenstoffatome enthält, darstellt, bei denen es sich um Additionsderivate der Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R<sup>0</sup> und R' wie vorstehend definiert sind, und R einer der vorstehend genannten Heterocyclen, substituiert durch einen Formylalkylrest (oder seine Hydratform) ist, handelt, hergestellt werden, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel I''



worin R<sup>0</sup>, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie vorstehend definiert sind, und -[R]-Alk'CHO ein 5,6-Dioxo-4-formylalkyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl- oder 1-Formylalkyl-1,3,4-triazol-5-yl-, 2-Alkyloxycarbonyl-1-formylalkyl-1,3,4-triazol-5-yl- oder 1-Formylalkyl-5-tetrazolylrest ist,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>62</sup>~~38a~~ -

durch Addition von Cysteamin, einem Alkohol, Hydroxylamin bzw. einem Alkyloxyamin nach bekannten bzw. üblichen Methoden zur Herstellung von Additionsderivaten von carbonylierten Funktionen, worauf gegebenenfalls Schutzgruppen entfernt werden.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>63</sup>39 -

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von 20 °C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs.

Die organischen Lösungsmittel werden ausgewählt in Funktion der Löslichkeit der Verbindungen. Setzt man eine Verbindung der allgemeinen Formel I'' ein, worin  $R_1$  und  $R_2$  von Wasserstoff verschieden sind, so verwendet man vorzugsweise Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Acetonitril, Alkohole und Ketone. Setzt man eine Verbindung der allgemeinen Formel I''' ein, worin  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoffatome sind, so arbeitet man vorzugsweise in Lösungsmitteln, wie Pyridin, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid.

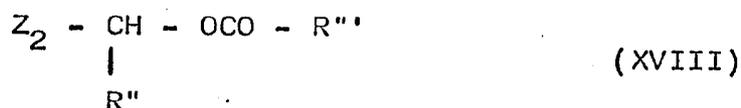
Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel I herstellen, worin der Rest R einen Substituenten der allgemeinen Formel IV enthält, so arbeitet man in saurem Milieu.

- H) Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R' einen Rest der allgemeinen Formel V darstellt, worin R'' und R''' wie vorstehend definiert sind, auch hergestellt werden durch Verestern einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R' ein Wasserstoffatom bedeutet, und deren Aminfunktion vorher geschützt wurde, nach jeder an sich bekannten bzw. üblichen Methode zur Herstellung eines Esters, ausgehend von einer Säure, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen.

Im allgemeinen läßt man ein Alkalimetallsalz oder ein tertiäres Aminsalz der Verbindung der allgemeinen Formel I, wie vorstehend definiert, deren Aminfunktion vorher geschützt wurde und in der gegebenenfalls der Rest R und das Oxim ebenfalls geschützt sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

221271 - <sup>64</sup>~~40~~ -

29.9.1980  
 AP C 07 D/221 271  
 57 466/11



reagieren, worin R'' und R''' wie vorstehend definiert sind und Z<sub>2</sub> ein Halogenatom ist, in einem inerten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, bei einer Temperatur von 0 bis 30 °C.

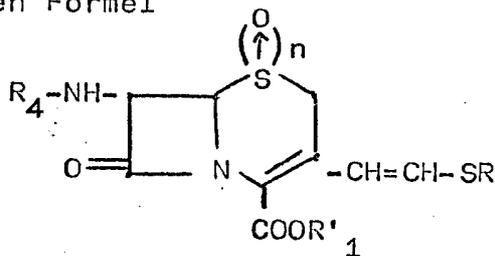
Die Verbindungen der allgemeinen Formel XVIII können nach der in der DE-PS 2 350 230 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII können nach der in der BE-PS 850 662 beschriebenen Methode oder durch Anwendung der in der BE-PS 877 884 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII, worin R<sup>0</sup> ein Vinylrest ist, können nach der in der BE-PS 869 079 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII, worin R<sup>0</sup> ein Cyanomethylrest ist, können nach der in der DE-OS 2 812 625 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII können erhalten werden, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel



(XIX),

221271 - <sup>65</sup>~~41~~ -

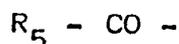
29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

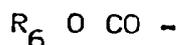
(worin R und n wie vorstehend definiert sind, wobei jedoch R keinen Triazinyl- oder Triazolylrest, substituiert durch einen Rest der allgemeinen Formel IV darstellt, R'<sub>1</sub> wie für R<sub>1</sub> definiert, mit der Ausnahme von Wasserstoff, und R<sub>4</sub> einen leicht eliminierbaren Rest darstellt) durch Eliminieren eines Rests R<sub>4</sub> oder gegebenenfalls aufeinanderfolgende oder gleichzeitige Eliminierung von Resten R<sub>4</sub> und R'<sub>1</sub>, wenn man eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII erhalten will, worin R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom darstellt.

Als leicht eliminierbarer Rest R<sub>4</sub> versteht sich ein Benzylrest- oder Tritylrest, ein 2,2,2-Trichlorethylrest, ein Acylrest der allgemeinen Formel



(XX)a,

(worin R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest [gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder durch einen Phenyl- oder Phenoxyrest] oder Phenylrest ist) oder auch ein Rest der allgemeinen Formel



(XX)b,

[worin R<sub>6</sub> ein verzweigter unsubstituierter Alkylrest, ein gerader oder verzweigter Alkylrest, der ein oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus den Halogenatomen, einem Cyano-, Trialkylsilyl-, Phenyl-, Phenyl-substituiert (durch einen oder mehrere Alkyloxy-, Nitro- oder Phenylreste), Vinyl-, Allyl- oder Chinolylrest ist] oder Nitrophenylthioest. Darüber hinaus kann der Rest R<sub>4</sub>NH- ersetzt werden durch einen Methyleniminorest, in dem der Methylenrest substituiert ist durch eine Dialkylamino- oder Arylgruppe (letztere gegebenenfalls substituiert durch

221271 - <sup>66</sup><sub>42</sub> -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

einen oder mehrere Methoxy- oder Nitroreste).

Als Beispiele für Reste  $R_4$ , die verwendet werden können, kann man folgende nennen:

Formyl, Acetyl, Chloracetyl, Trichloracetyl, Phenyl-  
acetyl, Phenoxyacetyl, Benzoyl,  
t-Butoxycarbonyl,  
2-Chlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl,  
2,2,2-Trichlor-ethoxycarbonyl,  
2,2,2-Trichlor-1,1-dimethyl-ethoxycarbonyl,  
2-Cyano-1,1-dimethylethoxycarbonyl,  
2-Trimethylsilyl-ethoxycarbonyl,  
Benzyloxycarbonyl,  
p-Methoxybenzyloxycarbonyl,  
3,5-Dimethoxy-benzyloxycarbonyl,  
p-Nitrobenzyloxycarbonyl,  
Diphenylmethoxycarbonyl,  
2-(4-Biphenyl)-isopropyloxycarbonyl,  
Vinyloxycarbonyl,  
Allyloxycarbonyl,  
8-Chinolyloxycarbonyl,  
o-Nitrophenylthio,  
p-Nitrophenylthio.

Als Beispiele für Methyleniminoreste kann man nennen:

Dimethylaminomethylenimino,  
3,4-Dimethoxybenzylidenimino,  
4-Nitrobenzylidenimino.

Die Eliminierung der Schutzgruppe  $R_4$  erfolgt nach jeder an sich bekannten bzw. üblichen Methode zur Freisetzung einer Aminfunktion, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen.

Beispielsweise kann man folgende Methoden nennen:

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - ~~43~~ - <sup>67</sup>

- wenn  $R_4$  Trityl, Benzhydryl, Trichloracetyl, Chloracetyl, t-Butoxycarbonyl, Trichlorethoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Methoxy-benzyloxycarbonyl und p-Nitrobenzyloxycarbonyl bedeutet, nach vorstehend genannten Methoden zur Freisetzung des Aminorests der Verbindung der allgemeinen Formel I; man arbeitet vorteilhaft unter Verwendung von p-Toluolsulfonsäure in Acetonitril bei einer Temperatur von 0 bis 50 °C,
- wenn  $R_4$  Formyl, 2-Chlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl, 2-Cyano-1,1-dimethylethoxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, 2-(4-Biphenyl)-isopropoxyloxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 8-Chinolyloxycarbonyl, o-Nitrophenylthio, p-Nitrophenylthio, darstellt und wenn  $R_4NH-$  ersetzt ist durch Dimethylaminomethylenimino, 3,4-Dimethoxybenzylidenimino oder 4-Nitrobenzylidenimino, durch Hydrolyse in saurem Milieu,
- wenn  $R_4$  2,2,2-Trichlorethyl oder 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl darstellt, durch Behandlung mit Zink in Essigsäure,
- wenn  $R_4$  Acetyl, Benzoyl, Phenylacetyl oder Phenoxyacetyl darstellt, nach der in der BE-PS 758 800 beschriebenen Methode,
- wenn  $R_4$  Trimethylsilylethoxycarbonyl darstellt, nach der Methode, beschrieben von H. Gerlach, Helv. Chim. Acta 60 (8), 3039 (1977),
- wenn  $R_4$  p-Nitrobenzyloxycarbonyl darstellt, durch Hydrogenolyse bzw. Hydrieren in Anwesenheit von Palladium.

221271 - <sup>68</sup>~~43a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

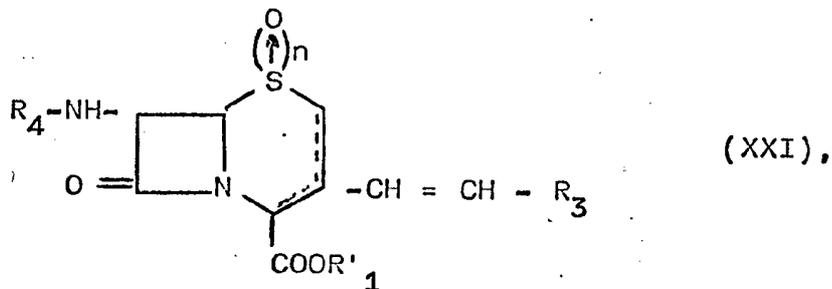
Die Verbindungen der allgemeinen Formel XIX können hergestellt werden durch Einwirken eines Thiols der allgemeinen Formel X, deren Rest R gegebenenfalls geschützt ist, oder eines ihrer Alkali- oder Erdalkalimetallsalze auf ein Cephalosporinderivat oder gegebenenfalls ein Isomeren-gemisch eines Derivats der allgemeinen Formel

221271 - ~~44~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11



worin  $R'_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $n$  wie vorstehend definiert sind,  
wobei, falls  $n = 0$ , die Verbindung in der 2- oder 3-Bi-  
cyclooctenform vorliegt,

falls  $n = 1$ , die Verbindung in der 2-Bicyclooctenform  
vorliegt und

der Substituent des Kohlenstoffatoms in der 3-Stellung  
des Bicyclooctens die E- oder Z-Stereoisomerie aufweist.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen unter den vorstehend  
für die Erzielung eines 3-Thiovinylcephalosporins der  
allgemeinen Formel I beschriebenen Bedingungen, ausgehend  
von einem Thiol der allgemeinen Formel X und einer Ver-  
bindung der allgemeinen Formel XI.

Die Thiole der allgemeinen Formel X (die in ihrer tauto-  
meren Form eingesetzt werden können) können hergestellt  
werden durch Anwendung einer der folgenden Methoden, je  
nach der Bedeutung des Rests R:

- wenn R ein 3-Pyridylrest ist: nach der Methode, be-  
schrieben von H. M. Wuest und E. H. Sakal, J. Am. Chem.  
Soc., 73, 1210 (1951),
- wenn R ein 1-Oxid-3-pyridylrest ist: nach der Methode,  
beschrieben von B. Blank et al., J. Med. Chem. 17, 1065  
(1974),

221271 - 70 -  
- 45 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

- falls R ein 1-Oxid-4-pyridylrest ist: nach der Methode, beschrieben von R. A. Y. Jones et al., J. Chem. Soc. 2937 (1960),
- wenn R ein 3-Pyridazinylrest, substituiert durch Alkyl oder Methoxy und gegebenenfalls N-oxydiert ist: nach der in der BE-PS 787 635 beschriebenen Methode,
- wenn R ein 3-Pyridazinylrest, substituiert durch Amino und gegebenenfalls N-oxydiert ist: nach der in der BE-PS 579 291 beschriebenen Methode,
- falls R ein 3-Pyridazinylrest, substituiert durch Acylamino und gegebenenfalls N-oxydiert ist, durch Anwendung der von M. Kumagai und M. Bando, Nippon Kagaku Zasshi, 84, 995 (1963) und von T. Horie und T. Ueda, Chem. Pharm. Bull., 11, 114 (1963) beschriebenen Methode,
- falls R ein Tetrazolo[4,5-b]pyridazin-6-yl-rest ist: nach der Methode, beschrieben in der BE-PS 804 251,
- falls R ein 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in der 4-Stellung, oder 2-Alkyl-oxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl-rest, substituiert in der 1-Stellung durch einen Rest R ist, ausgewählt aus:
  - a) Allyl-, Alkyl- (mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls selbst substituiert durch einen Alkyloxy-, Alkylthio-, Phenyl-, Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Acyl-, Alkyl-oxycarbonyl- oder 2-Thiazolidinylrest)rest,
  - b) einem 2,3-Dihydroxypropyl- oder 1,3-Dihydroxy-2-propylrest, (gegebenenfalls geschützt in Form des cyclischen Acetals),

221271 - <sup>7A</sup>~~45a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

c) einen Alkylrest [2 - 4 Kohlenstoffatome, selbst substituiert durch Hydroxy, Carbamoyloxy, Dialkylamino, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylamino, Sulfamoylamino, Acylamino (gege-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>72</sup>~~46~~ -

benenfalls substituiert), Alkyloxycarbonylamino, Ureido, Alkylureido, Dialkylureido],

d) einem Rest der allgemeinen Formel II oder III,

e) einem Hydroxyiminoalkyl- oder Alkyloxyiminoalkylrest:

durch Einwirken eines Alkyloxalats auf ein Thiosemicarbazid der allgemeinen Formel



worin  $R^f$  wie vorstehend definiert ist, in Anwesenheit eines Alkalialkoholats, beispielsweise von Natriumethylat oder -methylat oder Kalium-t-butylat, durch Anwendung der Methode, beschrieben von M. Pesson und M. Antoine in Bull. Soc. Chim. France (1970), 1590.

Es ist nicht unbedingt notwendig, das erhaltene Produkt zu reinigen (noch die Schutzgruppen freizusetzen), um die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I durchzuführen.

Das Thiosemicarbazid der allgemeinen Formel Xa kann hergestellt werden nach einer der Methoden, beschrieben von K. A. Jensen et al., Acta Chim. Scand., 22, 1 (1968), oder durch Anwendung der Methode, beschrieben von Y. Kazarov und J. Y. Potovskii, Doklady Acad. Nauk. SSSR 134, 824 (1966), wobei es sich versteht, daß, falls  $R^f$  einen Aminorest enthält, dieser geschützt ist.

Der Schutz des Aminorests und die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgen nach den üblichen Methoden, die den Rest des Moleküls nicht verändern. Man verwendet insbesondere die t-Butoxycarbonyl-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271<sup>73</sup> - ~~47~~ -

gruppe, die durch saure Hydrolyse entfernt werden kann.

- Wenn R einen 1,3,4-Triazol-5-yl-rest, substituiert in 1-Stellung durch einen Alkyl-, Allyl- oder Alkyloxyalkylrest,

durch einen Alkylrest (1 - 4 Kohlenstoffatome) der selbst, wie vorstehend unter a) definiert, substituiert ist, mit der Ausnahme eines 2-Thiazolidinylrests,

durch einen Rest, wie vorstehend unter c) definiert, oder

durch einen Alkyloxyiminoalkylrest darstellt:

durch Anwendung einer der Methoden, beschrieben von M. Pesson und M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970);

- wenn R ein 1,3,4-Triazol-5-yl-rest, substituiert in 1-Stellung, durch 2-Thiazolidinylalkyl oder Hydroxyiminoalkyl ist:

durch Einwirken von Cysteamin bzw. Hydroxylamin auf ein 1-Dialkyloxyalkyl-5-mercapto-1,3,4-triazol, das erhalten werden kann durch Anwendung der Methode, beschrieben von M. Kanaoka, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 1149 (1955), ausgehend von einem 4-Dialkyloxyalkyl-thiosemicarbazid;

- wenn R einen 1,3,4-Triazol-5-yl-rest, substituiert in 1-Stellung durch 2,3-Dihydroxypropyl oder 1,3-Dihydroxy-2-propyl (die gegebenenfalls in Form des cyclischen Acetals geschützt sind) oder einen Rest der allgemeinen Formel II oder III darstellt, durch Anwenden der von M. Kanaoka, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 1149 (1955) beschriebenen Methode;

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271

74  
- 47a -

- wenn R ein 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in 4-Stellung, oder 2-Alkyloxy-carbonyl-1,3,4-triazol-5-yl- oder 1,3,4-Triazol-5-yl-rest, die in 1-Stellung substituiert sind, durch Acyloxyalkyl (gegebenenfalls substituiert) ist, durch Acylieren des 5,6-Dioxo-4-hydroxyalkyl-3-

221271 - <sup>75</sup>48 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

mercapto-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazins, des 2-Alkyloxy-carbonyl-1-hydroxyalkyl-5-mercapto-1,3,4-triazols bzw. des 1-Hydroxy-alkyl-5-mercapto-1,3,4-triazols, dessen Mercapto-rest vorher geschützt wurde (beispielsweise nach C. G. Kruse et al., Tet. Lett. 1725 (1976), nach jeder bekannten bzw. üblichen Methode zur Acylierung eines Alkohols, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen, und anschließende Freisetzung der Mercaptogruppe in saurem Milieu;

- wenn R ein 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in der 4-Stellung, oder 2-Alkyloxy-carbonyl-1,3,4-triazol-5-yl- oder 1,3,4-Triazol-5-yl-rest, die in der 1-Stellung substituiert sind durch Aminoalkyl oder Alkylaminoalkyl ist, durch Freisetzen der Aminfunktion des entsprechenden Produkts, geschützt beispielsweise durch eine t-Butoxycarbonylgruppe;

- wenn R ein 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in 4-Stellung, 2-Alkyloxy-carbonyl-1,3,4-triazol-5-yl- oder 1,3,4-Triazol-5-yl-rest, die in 1-Stellung substituiert sind durch Sulfaminoalkyl ist, ausgehend von einer entsprechenden Verbindung, substituiert durch einen t-Butoxycarbonylaminoalkylrest, in Analogie nach der Methode, beschrieben in der BE-PS 847 237;

- wenn R ein 1,4-Dialkyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl- oder 1-Alkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest ist, nach der in der BE-PS 830 455 beschriebenen Methode;

- wenn R ein 2-Alkyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl- oder 1-Alkyl-3-alkyloxy-carbonyl-1,2,4-triazol-

221271 - <sup>76</sup>/<sub>49</sub> -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

zösischen Patentanmeldung 2 215 942 beschriebenen Methode;

- wenn R ein 1,3,4-Triazol-5-yl-rest ist, nach der von M<sub>r</sub> Kanaoka, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 1149 (1955) beschriebenen Methode;

- wenn R ein 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, gegebenenfalls substituiert durch Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Acylamino ist, nach den in der BE-PS 830 821 beschriebenen Methode;

- wenn R ein 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl oder Dialkylaminoalkyl ist, nach der Methode, beschrieben in der DE-OS 24 46 254;

- falls R ein 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Carboxyalkylrest ist, durch Anwendung der in der DE-PS 19 53 861 beschriebenen Methode;

- falls R ein 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Trifluormethylrest ist, nach der in der DE-OS 21 62 575 beschriebenen Methode;

- falls R ein 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Carboxyrest ist, nach der in der JP-PS 77 48 666 beschriebenen Methode;

- falls R ein 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Acylaminoalkylrest, ist, nach der in der JP-Patentanmeldung 76 80857 beschriebenen Methode;

- falls R ein 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Hydroxyalkylthioest, ist, durch Anwendung der Methode; 5-yl-rest ist, nach der Methode, beschrieben von M. Pesson und M. Antoine, C. R. Acad. Sci., Ser C, 267, 25, 1726 (1968);

- wenn R ein 1.2.3-Triazol-5-yl-rest ist nach der in der

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

77  
221271, - ~~49a~~ -

beschrieben von G. Nannini, *Arz. Forsch.* 27 (2), 343 (1977);

- falls R ein 1,2,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch Alkyl oder Alkyloxy ist, nach der Methode, beschrieben in der

221271 - ~~50~~ -

78

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

DE-OS 28 06 226 oder nach Chem. Ber. 90, 184 (1957);

- falls R ein 1,3,4-Oxadiazol-5-yl-rest, wie vorstehend unter 8a) definiert ist, durch Anwendung der Methode, beschrieben von E. Hoggarth, J. Chem. Soc. 4811 (1952);

- wenn R ein 2-Oxazolyl- oder 4-Alkyl-2-oxazolylrest ist, nach der vorstehend beschriebenen Methode von C. Bradsher, J. Org. Chem. 32, 2079 (1967);

- falls R ein 5-Tetrazolylrest ist, gegebenenfalls substituiert in 1-Stellung durch Alkyl, Hydroxyalkyl oder Phenyl, nach der in der BE-PS 830 821 beschriebenen Methode;

- falls R ein 5-Tetrazolylrest, substituiert in 1-Stellung durch Alkyloxyalkyl, ist, durch Addition von Natriumazid an ein Isothiocyanatoalkyloxyalkyl, unter Arbeiten in einem organischen Lösungsmittel, wie Ethanol, bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs.

Das Isothiocyanatoalkyloxyalkyl kann hergestellt werden unter Anwendung der Methode, beschrieben von E. Schmidt et al., Chem. Ber. 73, 286 (1940).

- Wenn R ein 5-Tetrazolylrest, substituiert in 1-Stellung durch einen Carboxyalkylrest, ist, nach der Methode, beschrieben in der BE-PS 858 112.

- Wenn R ein 5-Tetrazolylrest, substituiert in 1-Stellung durch einen Sulfoalkylrest, ist, nach der Methode, beschrieben in der BE-PS 856 498 oder beschrieben von D. A. Berges et al., in J. Het. Chem. 15, 981 (1978).

- Falls R ein 5-Tetrazolylrest, substituiert in 1-Stellung durch einen Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-rest, ist, durch Anwendung der Methode, beschrieben in der

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271, - 51 -

DE-OS 27 38 711.

- Falls R ein 5-Tetrazolylrest, substituiert in 1-Stellung durch einen Sulfamoylalkylrest, Sulfamoylaminoalkylrest oder Sulfaminoalkylrest, ist, nach der Methode, beschrieben in der BE-PS 856 636.
- Falls R ein 5-Tetrazolylrest, substituiert durch einen Acylaminoalkyl- oder 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch Hydroxy, ist, nach der Methode, beschrieben in der US-PS 4 117 123.
- Falls R ein 5-Tetrazolylrest, substituiert in 1-Stellung, durch einen Ureidoalkyl-, Alkylureidoalkyl- oder Dialkylureidoalkylrest, ist, ausgehend von einer entsprechenden Verbindung, die substituiert ist durch Aminoalkyl (dessen Mercaptoest vorher geschützt wurde) durch Behandeln mit einem Alkaliisothiocyanat, mit einem Alkylisocyanat oder mit einem Dialkylcarbonylhalogenid und anschließende Freisetzung der Mercaptoest unter den Bedingungen, beschrieben in der BE-PS 847 237.
- Wenn R ein 5-Tetrazolylrest, substituiert in 1-Stellung durch einen Carboxyalkylaminoalkylrest, ist, nach der Methode, beschrieben in der DE-OS 27 15 597.
- Wenn R ein 5-Tetrazolylrest, substituiert in 1-Stellung durch einen 2,3-Dihydroxypropylrest, ist, nach der Methode, beschrieben in der US-PS 4 064 242.
- Wenn R ein 5-Tetrazolylrest, substituiert in 1-Stellung, durch einen 1,3-Dihydroxy-2-propylrest, ist, durch Addition

221271. - 80 - ~~51a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

von Natriumazid an ein 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-5-yl-isothiocyanat (gefolgt gegebenenfalls von der Freisetzung der Hydroxygruppen).

- Falls R ein 5-Tetrazolylrest, substituiert in der 1-Stellung durch einen Rest der allgemeinen Formel II, wie vorstehend unter 9e) definiert, oder der allgemeinen Formel III, oder ein

29.9.1980

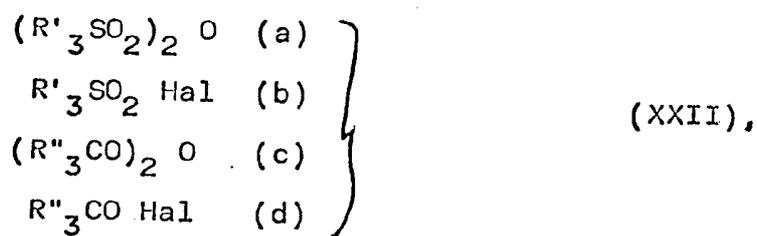
AP C 07 D/221 271

57 466/11

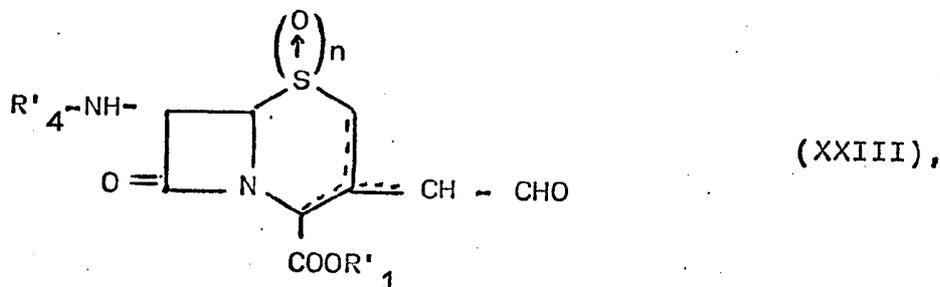
91  
221271, - 52 -

Rest, wie vorstehend unter 9c) definiert, ist, durch Einwirken von Natriumazid auf das entsprechende Isothiocyanat in Analogie zur Methode, beschrieben von R. E. Orth, J. Pharm. Sci. 52 (9), 909 (1963), wobei es sich versteht, daß, falls R einen Hydroxy- oder Hydroxyiminoalkylsubstituenten enthält, der Alkohol oder das Oxim gegebenenfalls geschützt werden, beispielsweise durch eine Tetrahydropyranylgruppe.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln XI und XXI können hergestellt werden durch Einwirken eines aktiven Derivats der Säuren  $R'_3SO_3H$  und  $R''_3COOH$  [siehe die Formeln XIIa und XIIb] des Typs:



[wobei in diesen Formeln  $R'_3$  und  $R''_3$  definiert sind, wie vorstehend beschrieben, und Hal ein Halogenatom darstellt] auf eine Verbindung (oder ein Gemisch der Isomeren) der allgemeinen Formel:



(worin  $n$  und  $R'_1$  wie vorstehend definiert sind,

wobei falls  $n = 0$  die Verbindung in der 2- oder 3-Bicycloocten- oder 3-Oxoethyliden-bicyclooctan-Form vorliegt, und

29.9.1980

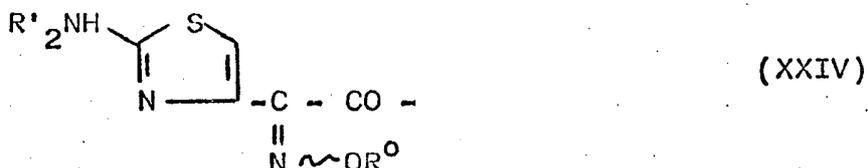
AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271, - 53 -

falls  $n = 1$ , die Verbindung in der 2-Bicycloocten- oder 3-Oxoethyliden-bicyclooctan-Form vorliegt,

und  $R'_4$  einen Rest der allgemeinen Formel



darstellt, worin  $R^0$  wie vorstehend definiert ist, und  $R'_2$  wie  $R_2$  definiert ist mit der Ausnahme des Wasserstoffatoms, oder  $R'_4$  einen Rest  $R_4$ , wie vorstehend definiert, darstellt), gefolgt gegebenenfalls von der Reduktion des erhaltenen Sulfoxids und gegebenenfalls der Entfernung der Schutzgruppen von der Aminfunktion und der sauren Funktion (falls man eine Verbindung der allgemeinen Formel XI erhalten will, worin  $R_1$  und/oder  $R_2$  Wasserstoff bedeuten).

Es versteht sich, daß, wenn  $R'_4$  ein Rest der allgemeinen Formel XXIV ist, in dem  $R^0$  Wasserstoff ist, es notwendig ist, das Oxim zu schützen. Der Schutz und die Freisetzung erfolgen nach den vorstehend beschriebenen Methoden.

Man arbeitet ebenfalls in Anwesenheit einer tertiären Base, wie für die allgemeine Formel XIII definiert, beispielsweise Triethylamin oder N,N-Dimethylanilin, in einem organischen chlorierten Lösungsmittel (beispielsweise Methylenchlorid), in einem Ester (Ethylacetat), einem Ether (beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran), einem Amid (beispielsweise Dimethylacetamid, Dimethylformamid), in Acetonitril oder N-Methylpyrrolidon, oder direkt in einem basischen Lösungsmittel, wie Pyridin, oder man arbeitet auch in einem wäßrig-organischen Medium, in Anwesenheit eines

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271, - 83 -

alkalischen Kondensationsmittels (beispielsweise Alkalibicarbonat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid) bei einer Temperatur von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs.

Gegebenenfalls arbeitet man unter Stickstoff.

Es ist nicht absolut notwendig, das Zwischenprodukt der allgemeinen Formel XXIII zu reinigen, um diese Reaktion durchzuführen.

Gegebenenfalls erfolgt die Abspaltung der Schutzgruppen von der Aminfunktion und der sauren Funktion nach den vorstehend zur Erzielung der Verbindung der allgemeinen Formel I beschriebenen Methoden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XI können auch erhalten werden durch Einwirken einer Säure der allgemeinen Formel VII, deren Aminfunktion vorher geschützt wurde, oder durch Einwirken eines ihrer reaktiven Derivate, auf eine Verbindung der allgemeinen Formel XV, worin  $R_1$ ,  $R_3$  und  $n$  wie vorstehend definiert sind, wobei,

wenn  $n = 0$ , die Verbindung in der 2- oder 3-Bicyclooctenform vorliegt und

wenn  $n = 1$ , die Verbindung in der 2-Bicyclooctenform vorliegt und

der Substituent an dem Kohlenstoffatom in der 3-Stellung des Bicyclooctens die E- oder Z-Stereoisomerie einnimmt oder gegebenenfalls auf ein Isomerengemisch dieser Verbin-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

84  
221271- ~~54a~~ -

dung, gefolgt gegebenenfalls von der Reduktion des erhaltenen Oxids und gegebenenfalls anschließende Entfernung der Schutzgruppen.

Die Reaktion erfolgt unter den vorstehend für die Einwirkung einer Säure der allgemeinen Formel VII auf ein 7-Aminocephalo-

221271 - 85 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

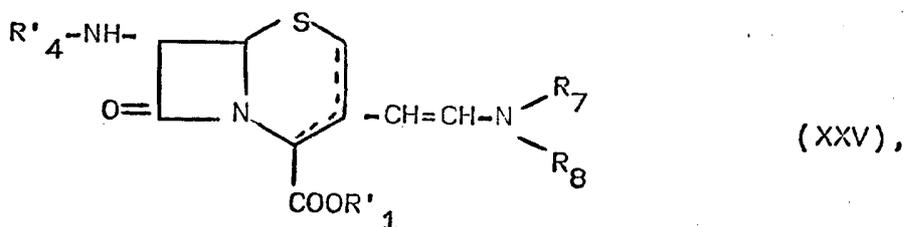
sporin der allgemeinen Formel VIII beschriebenen Bedingungen.

Gegebenenfalls können die Reduktion des Oxids sowie die Entfernung der Schutzgruppen unter den zur Erzielung der Verbindung der allgemeinen Formel I beschriebenen Bedingungen erzielt werden.

Die Verbindung der allgemeinen Formel XV kann erhalten werden durch Eliminierung der Schutzgruppe  $R_4$  aus einer Verbindung der allgemeinen Formel XXI oder gegebenenfalls durch gleichzeitiges Eliminieren der Reste  $R_4$  und  $R'_1$ , wenn man eine Verbindung der allgemeinen Formel XV erhalten will, worin  $R_1$  Wasserstoff bedeutet.

Man arbeitet im allgemeinen unter den vorstehend zur Erzielung einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII beschriebenen Bedingungen, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel XIX.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XXIII, worin n die Bedeutung von 0 hat, können erhalten werden durch Hydrolyse des Enamins (oder des Gemischs der Enaminisomeren) der allgemeinen Formel



worin  $R'_1$  und  $R'_4$  wie vorstehend definiert sind, wobei die Verbindung in der 2- oder 3-Bicyclooctenform vorliegt, und der Substituent am Kohlenstoffatom in der 3-Stellung des Bicyclooctens in E- oder Z-Stereoisomerie vorliegt, und

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 86 -

$R_7$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sein können, Alkyl- (gegebenenfalls substituiert durch einen Hydroxy-, Alkyloxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminorest) oder Phenylreste bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, enthält und gegebenenfalls substituiert ist durch einen Alkylrest.

Vorzugsweise hydrolysiert man ein Enamin der allgemeinen Formel XXV, worin  $R_7$  und  $R_8$  jeweils einen Methylrest bedeuten.

Man arbeitet im allgemeinen in einer organischen Säure (beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure) oder anorganischen Säuren (z. B. Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure) in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, in einem wäßrigen oder organischen Milieu bei einer Temperatur von  $-20^\circ\text{C}$  bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs. Wenn man in organischem Milieu arbeitet, führt man die Hydrolyse durch durch Zusatz von Wasser zu dem Reaktionsgemisch und behandelt anschließend gegebenenfalls mit einer anorganischen Base (beispielsweise Alkalibicarbonat) oder organischen Base (beispielsweise tertiäres Amin oder Pyridin).

Wenn man in Anwesenheit eines Lösungsmittels arbeitet, ist es nicht notwendig, daß dieses Lösungsmittel mit der wäßrig-sauren Phase mischbar ist. Der Kontakt wird dann durch kräftiges Rühren bewirkt.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 87: -

Unter den verwendbaren Lösungsmitteln kann man chlorierte Lösungsmittel, Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid und die Alkohole nennen. Es ist nicht unbedingt notwendig, das Zwischenprodukt der allgemeinen Formel XXV zu reinigen, um diese Reaktion durchzuführen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XXIII, worin n die Be-

22127.1 - 88 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

deutung von 1 hat, können erhalten werden durch Oxydation der Verbindungen der allgemeinen Formel XXIII, worin n die Bedeutung von 0 hat, durch Anwendung der in der DE-OS 26 37 176 beschriebenen Methode.

In gleicher Weise können die Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII, XI, XV, XVII, XIX oder XXI, worin n die Bedeutung von 1 hat, erhalten werden durch Oxydation von Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII, XI, XV, XVII, XIX bzw. XXI, worin n die Bedeutung von 0 hat, durch Anwendung der in der DE-OS 26 37 176 beschriebenen Methode.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XXV, worin  $R_7$  und  $R_8$  die vorstehende Bedeutung haben, mit Ausnahme von Alkyl, substituiert durch Hydroxy, Amino oder Alkylamino, können hergestellt werden durch Einwirken einer Verbindung der allgemeinen Formel



die gegebenenfalls in situ hergestellt wurde [worin  $R_7$  und  $R_8$  wie vorstehend definiert sind und  $R_9$  und  $R_{10}$ , die gleich oder verschieden sein können

entweder Gruppen der allgemeinen Formel



worin  $X_2$  ein Sauerstoffatom ist und  $R_{11}$  einen Alkyl- oder Phenylrest darstellt, darstellen, oder

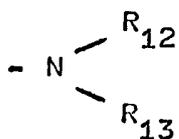
221271 - 89 - § -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

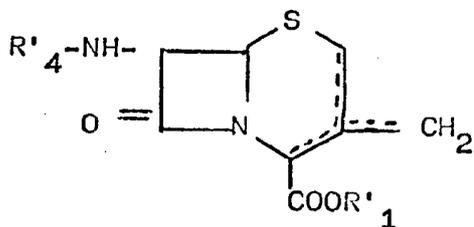
einer einen Rest der allgemeinen Formel XXVII a (worin  $X_2$  ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet und  $R_{11}$  Alkyl oder Phenyl ist) und der andere einen Aminorest der allgemeinen Formel



(XXVII)b

darstellt, worin  $R_{12}$  und  $R_{13}$  wie für  $R_7$  und  $R_8$  definiert sind, oder

$R_9$  und  $R_{10}$  jeweils einen Rest der allgemeinen Formel XXVII b darstellen] auf ein Cephalosporinderivat der allgemeinen Formel



(XXVIII),

worin  $R'_1$  und  $R'_4$  wie vorstehend definiert sind, wobei die Verbindung vorliegt in der 3-Methyl-2- oder -3-bicyclooctenform oder der 3-Methylen-bicyclooctanform.

Wählt man eine Verbindung der allgemeinen Formel XXVI, worin der Rest XXVIIb unterschiedlich ist von  $-NR_7R_8$ , so ist es bevorzugt, eine derartige Verbindung so zu wählen, daß das Amin  $HNR_{12}R_{13}$  flüchtiger ist als  $HNR_7R_8$ .

Man arbeitet im allgemeinen in einem organischen Lösungsmittel,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 90 -

wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid oder in einem Lösungsmittelgemisch (beispielsweise Dimethylformamid-Tetrahydrofuran, Dimethylformamid-Dimethylacetamid, Dimethylformamid-Ether oder Dimethylformamid-Dioxan) bei einer Temperatur von 20 °C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs.

Es versteht sich, daß, falls R'<sub>4</sub> ein Rest der allgemeinen Formel XXIV ist, worin R<sup>o</sup> ein Wasserstoffatom darstellt, es bevorzugt ist, daß das Oxim unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen geschützt ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XXV, worin R'<sub>1</sub> und R'<sub>4</sub> wie vorstehend definiert sind, und R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> Alkylreste sind, die substituiert sind durch Hydroxy, Amino oder Alkylamino, können erhalten werden durch Transaminieren, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel XXV, worin R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> Alkylreste, vorzugsweise Methyl darstellen.

Die Reaktion verläuft durch Einwirken eines Amins der allgemeinen Formel



worin R'<sub>7</sub> und R'<sub>8</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Alkylreste, substituiert durch Hydroxy, Amino oder Alkylamino darstellen, auf eine Verbindung der allgemeinen Formel XXV, und man arbeitet unter den vorhergehend für die Einwirkung einer Verbindung der allgemeinen Formel XXVI auf ein Derivat der allgemeinen Formel XXVIII beschriebenen Bedingungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XXVII können hergestellt

221271 - ~~59~~ -

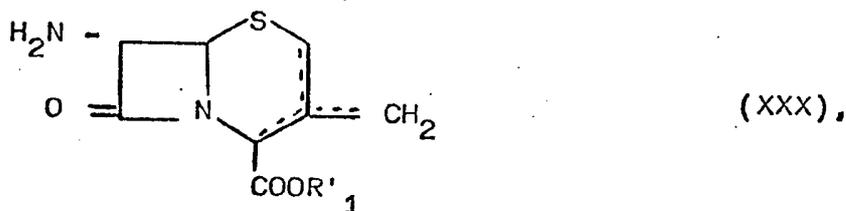
29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

werden nach den Methoden, beschrieben von H. Brederick et al, Chem. Ber. 101, 41 (1968), Chem. Ber. 101, 3058 (1968) und Chem. Ber. 106, 3725 (1973).

Die Cephalosporinderivate der allgemeinen Formel XXVIII, worin  $R'_4$  einen Rest der allgemeinen Formel XXIV darstellt, können hergestellt werden, ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin  $R'_1$  wie vorstehend definiert ist, wobei man unter Einwirkung einer Säure der allgemeinen Formel VII oder eines ihrer Derivate unter den vorstehend für die Erzielung von Verbindungen der allgemeinen Formel I beschriebenen Bedingungen arbeitet.

Die Cephalosporinderivate der allgemeinen Formeln XXVIII und XXX, worin  $R'_1$  einen Rest der allgemeinen Formel V darstellt, können erhalten werden durch Verestern der entsprechenden Säuren nach der vorstehend zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I beschriebenen Methode, worin  $R_1$  ein Rest der allgemeinen Formel V ist, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin  $R_1$  ein Wasserstoffatom ist.

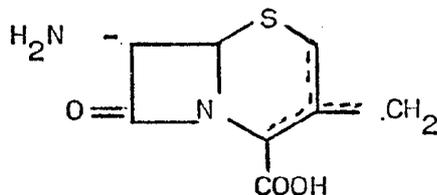
Die Einführung von Schutzgruppen  $R'_1$  und  $R'_4$  in die Verbindung der allgemeinen Formel XXVIII [oder XXX für  $R'_1$ ] kann bewirkt werden an einem 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel

221271 - ~~61~~ <sup>92</sup> -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11



(XXXI),

worin die Stellung der Doppelbindung wie vorstehend definiert ist, nach bekannten oder in der Literatur beschriebenen Methoden:

- wenn R'<sub>4</sub> ein Formylrest ist, nach J. C. Sheehan et al., J. Amer. Chem. Soc. 80, 1156 (1958),
- wenn R'<sub>4</sub> Acetyl, Chloracetyl, Trichloracetyl, Phenylacetyl, Phenoxyacetyl oder Benzoyl ist, nach E. H. Flynn, Cephalosporin and Penicillins, Ac. Press (1972),
- wenn R'<sub>4</sub> ein t-Butoxycarbonylrest ist, nach L. Moroder et al., Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 357, 1651 (1976),
- wenn R'<sub>4</sub> 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl ist, nach J. Ugi et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17 (5), 361 (1978),
- wenn R'<sub>4</sub> 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2-Chlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl, 2-Cyano-1,1-dimethylethoxycarbonyl, 2-Trimethylsilyl-ethoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl ist, durch Einwirken eines Chlorformiats in wäßrig-organischem Milieu in Anwesenheit eines Alkalibicarbonats oder nach der BE-PS 788 885,
- wenn R'<sub>4</sub> Diphenylmethoxycarbonyl ist, durch Einwirken des ent-

221271 - <sup>93</sup>62 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

sprechenden Azidoformiats in wäßrig-organischem Medium in Anwesenheit eines Alkalibicarbonats,

- wenn R'<sub>4</sub> 2-(4-Biphenyl)-isopropoxy-carbonyl ist, in Analogie zur Methode, beschrieben in Helv. Chim. Acta, 51, 924 (1968),
- wenn R'<sub>4</sub> 8-Chinolyloxy-carbonyl oder Allyloxy-carbonyl ist, durch Einwirken des entsprechenden Carbonats in basischem wäßrig-organischem Milieu,
- wenn R'<sub>4</sub> o-Nitrophenylthio oder p-Nitrophenylthio ist, in Analogie zur Methode, beschrieben von L. Zervas et al., J. Amer. Chem. Soc., 85, 3660 (1963),
- wenn R'<sub>4</sub> NH- ersetzt ist durch Dimethylaminomethylenimino, in Analogie zur Methode, beschrieben von J. F. Fitt, J. Org. Chem. 42 (15), 2639 (1977),
- wenn R'<sub>4</sub> NH- ersetzt ist durch 4-Nitrobenzylidenimino oder 3,4-Dimethoxy-benzylidenimino, nach der Methode, beschrieben von R. A. Sirestone, Tetrahedron Lett., 33, 2915 (1977),
- wenn R'<sub>1</sub> Methoxymethyl ist, nach S. Seki et al., Tetrahedron Lett., 33, 2915 (1977),
- wenn R'<sub>1</sub> t-Butyl ist, nach R. J. Stedman, J. Med. Chem., 9, 444 (1966),
- wenn R'<sub>1</sub> Benzhydryl ist, nach der NL-Patentanmeldung 73 03 263,

221271 - <sup>94</sup>~~62a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

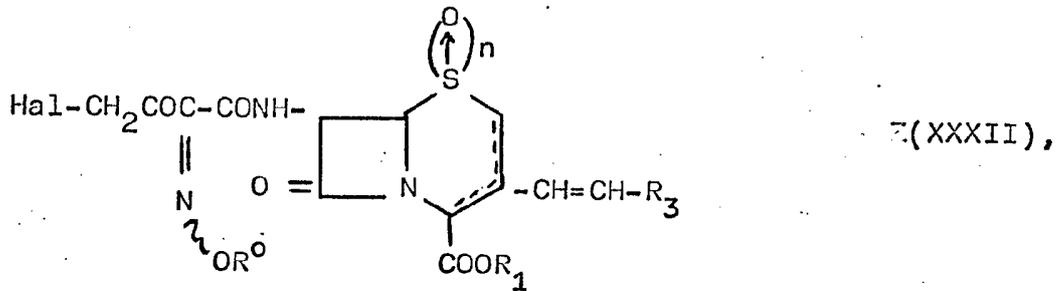
57 466/11

- wenn R'<sub>1</sub> p-Nitrobenzyl oder p-Methoxybenzyl ist, nach R. R. Chauvette et al., J. Org. Chem. 38 (17), 2994 (1973).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XI können auch hergestellt werden, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel

221271 - <sup>95</sup>~~63~~ -

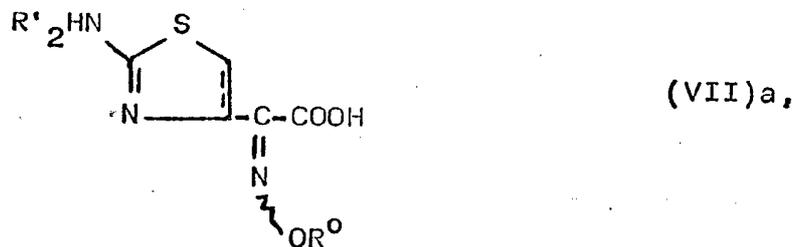
29.9.1980  
 AP C 07 D/221 271  
 57 466/11



worin  $R^0$ ,  $R_1$ ,  $R_3$  und  $n$  wie vorstehend definiert sind, und Hal wie für die allgemeine Formel XVII definiert ist, in Analogie zur Methode, die zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I im Verfahren D beschrieben wurde.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XXXII können hergestellt werden, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel XV, durch Anwendung der vorstehend für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVII beschriebenen Methoden.

Die Thiolester der allgemeinen Formel XIV können hergestellt werden durch Einwirken einer Säure oder eines reaktiven Derivats einer Säure der allgemeinen Formel



[worin  $R^0$  einen Alkyl-, Vinyl- oder Cyanomethylrest, oder eine Schutzgruppe darstellt und worin  $R'_2$  wie für  $R_2$  definiert ist, mit Ausnahme des Wasserstoffatoms (oder das Wasserstoffatom

221271 - <sup>96</sup>~~54~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

darstellen kann, wenn das reaktive Derivat das Säurechlorid ist)] auf ein Thiol der allgemeinen Formel X (worin R wie vorstehend definiert ist für die Verbindung der allgemeinen Formel XIV) oder auf eines ihrer Alkali- oder Erdalkalimetallsalze, gefolgt von einer Abspaltung der Schutzgruppe R'<sub>2</sub> der Aminogruppe, wenn man eine Verbindung erhalten will, in der R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom ist, und gegebenenfalls der anderen Schutzgruppen.

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV erhalten, worin R<sup>0</sup> ein Wasserstoffatom ist, so kann der Schutz des Oxims nach jeder bekannten bzw. üblichen Methode erfolgen, die den Rest des Moleküls nicht verändert. Man verwendet insbesondere die Tritylgruppe.

Wenn man darüber hinaus eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV erhalten will, worin R einen Carboxy- oder Sulfo- rest enthält, so ist es bevorzugt, ein reaktionsfähiges Derivat der Säure der allgemeinen Formel VII auf das entsprechende Thiol einwirken zu lassen.

Will man eine Verbindung erhalten, worin R einen Hydroxyrest enthält, so ist es bevorzugt, diesen Rest vorher zu schützen, beispielsweise mit einer Tritylgruppe.

Es ist vorteilhaft, diese Schutzgruppen erst nach der Reaktion der Thiolester der allgemeinen Formel XIV mit den Verbindungen der allgemeinen Formel XV oder VIII zu entfernen.

a) Wenn man die Verbindung der allgemeinen Formel VIIa in Form der Säure verwendet, so erfolgt die Kondensation im allgemeinen in einem organischen Lösungsmittel, wie

221271 - <sup>97</sup>~~64a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Dimethylformamid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Chloroform oder Ethylacetat, in Anwesenheit eines Kondensationsmittels, wie eines Carbodiimids (beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid), N,N'-Carbonyldiimidazol oder 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, bei einer Temperatur von -20 bis

221271. - <sup>98</sup>/<sub>55</sub> -

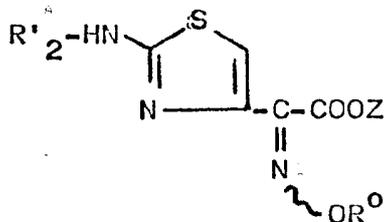
29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

40 °C, worauf man gegebenenfalls die Schutzgruppen abspaltet.

- b) Wenn man ein reaktives Derivat der Säure der allgemeinen Formel VIIa verwendet, so ist es möglich, das Anhydrid, ein gemischtes Anhydrid, ein Säurehalogenid oder einen reaktiven Ester der allgemeinen Formel



(IX)a

einzusetzen, worin  $R^0$  und  $R'_2$  wie vorstehend definiert sind, Z einen Rest, wie Succinimido, 1-Benzotriazolyl, 4-Nitrophenyl, 2,4-Dinitrophenyl, Pentachlorphenyl oder Phthalimido darstellt.

- c) Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV erhalten, worin  $R_2$  ein Wasserstoffatom ist, so ist es auch möglich, ein Säurehalogenid einzusetzen, beispielsweise das Säurechlorid, wobei man das Hydrochlorid des Säurechlorids der allgemeinen Formel VII auf das Thiol oder eines seiner Salze einwirken läßt.

Setzt man das Anhydrid, ein gemischtes Anhydrid oder ein Säurehalogenid ein (die in situ hergestellt werden können), so bewirkt man die Kondensation in einem inerten organischen Lösungsmittel (beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan), einem chlorierten Lösungsmittel (beispielsweise

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>99</sup>~~65a~~ -

Chloroform oder Methylenchlorid), einem Amid (beispielsweise Dimethylformamid oder Dimethylacetamid) oder einem Keton (beispielsweise Aceton), sowie in den Gemischen der vorstehenden Lösungsmittel, in

221271 - <sup>100</sup>~~66~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Anwesenheit eines Säureakzeptors, wie einem Epoxid (beispielsweise Propylenoxid) oder wie einer organischen stickstoffhaltigen Base, wie Pyridin, N-Methylmorpholin oder einem Trialkylamin (beispielsweise Triethylamin) oder in einem wäßrig-organischen Milieu, in Anwesenheit eines alkalischen Kondensationsmittels, wie Natriumbicarbonat, und man arbeitet bei einer Temperatur von -40 bis +40 °C, worauf man gegebenenfalls die Schutzgruppe oder die Schutzgruppen abspaltet.

Setzt man einen reaktiven Ester der allgemeinen Formel IXa ein, so arbeitet man im allgemeinen in Anwesenheit eines Trialkylamins (beispielsweise Triethylamin) in einem organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, bei einer Temperatur von 0 bis 60 °C, worauf man gegebenenfalls die Schutzgruppe oder die Schutzgruppen entfernt.

Beispielsweise kann die Freisetzung verschiedener geschützter Reste unter folgenden Bedingungen durchgeführt werden:

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV erhalten, worin  $R_2$  Wasserstoff ist, so entfernt man die t-Butoxycarbonylschutzgruppe des Amino-thiazols durch Behandeln in wasserfreiem saurem Milieu. In diesem Falle erhält man das Produkt entweder im Zustand des Salzes oder im Zustand des Solvats mit der verwendeten Säure. Vorzugsweise verwendet man Trifluoressigsäure, wobei man bei 0 bis 20 °C arbeitet. Es ist auch möglich, die Benzylschutzgruppe des Amino-thiazols durch katalytische Hydrierung abzuspalten.

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV erhalten, worin der Rest R eine Hydroxygruppe enthält und/oder

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>101</sup>~~55a~~ -

worin R<sup>0</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet, so eliminiert man die  
Tritylschutzgruppe oder -schutzgruppen durch Acidolyse mit  
wasserfreier Trifluoressigsäure. Die Eliminierung erfolgt  
vor, gleichzeitig mit oder nach der Entfernung der Schutz-  
gruppe des Aminothiazols.

221271, - <sup>102</sup>67 -

29.9.1980

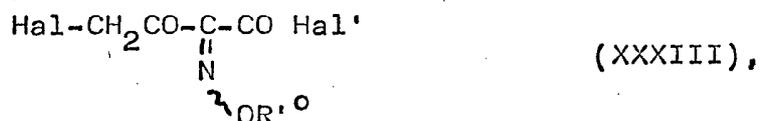
AP C 07 D/221 271

57 466/11

Erfindungsgemäß können die Thiolester der allgemeinen Formel XIV, worin R einen Carbamoyloxyalkylrest oder Acyloxyalkylrest (dessen Acylteil gegebenenfalls substituiert ist durch eine Amino- oder Alkylaminogruppe, die geschützt sind, oder durch Dialkylamino), enthält, auch hergestellt werden, ausgehend vom entsprechenden Thiolester der allgemeinen Formel XIV, worin R einen Hydroxyalkylrest enthält, worin der Rest R<sub>2</sub> und der Rest R<sup>0</sup> sich vom Wasserstoffatom unterscheiden, wobei man sich jeder bekannten bzw. üblichen Methode zur Erzielung eines Carbamats oder eines Esters, ausgehend von einem Alkohol, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen, bedient.

Man arbeitet im allgemeinen nach den für die Erzielung von Verbindungen für die allgemeine Formel I, die derartige Substituenten enthalten, beschriebenen Methoden, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel I'.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XVII, worin R<sup>0</sup> sich vom Wasserstoffatom unterscheidet, können hergestellt werden durch Einwirken eines Säurehalogenids der allgemeinen Formel



worin Hal wie vorstehend definiert ist, R'<sup>0</sup> wie R<sup>0</sup> definiert ist, mit der Ausnahme des Wasserstoffatoms, und Hal' Chlor oder Brom darstellt, auf ein 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel VIII, worauf man gegebenenfalls ein erhaltenes Sulfoxid (wenn n = 1) reduziert und Schutzgruppen abspaltet.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in wäßrig-organischem Lö-

221271 - <sup>103</sup>~~58~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

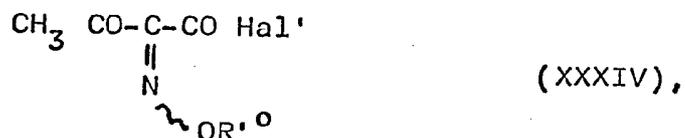
sungsmittel, beispielsweise Wasser-Ether (Tetrahydrofuran, Dioxan) Wasser-Keton (Aceton) oder Wasser-chloriertes Lösungsmittel (Chloroform, Methylenchlorid), in Anwesenheit eines alkalischen Kondensationsmittels, wie Alkalibicarbonat (beispielsweise Natriumbicarbonat), bei einer Temperatur von -40 bis +40 °C.

Es ist auch möglich, analog zu der in der FR-Patentanmeldung 2 399 418 beschriebenen Methode zu arbeiten.

Es versteht sich, daß, wenn das R des 7-Amino-cephalosporins einen Amino- oder Alkylaminorest enthält, dieser geschützt ist, und, falls der Rest R einen Hydroxy-, Carboxy-, Formyl- oder Acylalkylrest enthält, letzterer in freier Form oder geschützt vorliegt.

Der Schutz und die Entfernung der Schutzgruppen erfolgen unter den vorstehenden Bedingungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XXXIII können hergestellt werden durch Halogenieren einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R'° und Hal' wie vorstehend definiert sind, nach jeder an sich bekannten Verfahrensweise zur Herstellung von halogenierten Derivaten, die den Rest des Moleküls nicht verändert.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>104</sup>~~68a~~ -

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel XXXIII erhalten, worin Hal ein Bromatom darstellt, so läßt man das Brom in Anwesenheit eines Katalysators, entweder eines sauren Katalysa-



221271. - <sup>106</sup>~~70~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

worin  $X_3$ ,  $Y_3$  und  $Z_3$ , die gleich oder verschieden sein können, Alkyl- oder Phenylreste darstellen oder zwei davon zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Heterocyclus mit 5 oder 6 Ringgliedern bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom enthält, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, oder worin  $X_3$  und  $Y_3$  Alkylreste, wie vorstehend definiert, darstellen, und  $Z_3$  ein Wasserstoffatom oder einen Dialkylaminorest bedeutet.

Das Halogenierungsmittel kann ausgewählt werden aus Phosphor-pentachlorid, Phosphoroxychlorid, Oxalylchlorid oder Phosgen, wenn man das Säurechlorid erhalten will, oder aus Phosphor-pentabromid, Phosphoroxybromid oder Thionylbromid, wenn man das Säurebromid erhalten will.

Unter den Verbindungen der allgemeinen Formel XIIIa verwendet man vorteilhaft das Dimethylacetamid, Diethylacetamid, Dimethylpropionamid, Diethylpropionamid, Dimethylformamid, N-Acetylmorpholin, N-Acetylpiperidin, N-Acetyl-N-methylanilin, N-Methylpyrrolidon oder Tetramethylharnstoff.

Will man ein Salz der Säure der allgemeinen Formel XXXV umsetzen, so setzt man vorzugsweise ein Alkalisalz oder ein tertiäres Aminsalz (beispielsweise von Triethylamin) ein.

Will man einen Silylester umsetzen, so setzt man vorteilhaft einen Trimethylsilylester oder t-Butyldimethylsilylester ein. Dieser Ester kann gegebenenfalls hergestellt werden unter Anwendung der Methode, beschrieben von A. Wissner et al., J. Org. Chem., 43 (20), 3972 (1978), oder in situ gebildet werden.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271. - <sup>107</sup>~~78a~~ -

Die Halogenierung der Säure der allgemeinen Formel XXXV erfolgt im allgemeinen in einem organischen Lösungsmittel, wie einem chlorierten Lösungsmittel (beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform), in einem Ester (beispielsweise Ethylacetat), einem aromatischen Kohlenwasserstoff (beispielsweise Toluol, Xylol),

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>108</sup>/<sub>71</sub> -

oder einem Ether (beispielsweise Ethylether, Isopropylether oder Tetrahydrofuran), bei einer Temperatur von -70 bis +30 °C.

Es versteht sich, daß die Säuren der allgemeinen Formel XXXV in der syn-Form zu Säurehalogeniden der syn-Form führen und daß die Säuren der allgemeinen Formel XXXV in der anti-Form zu Säurehalogeniden der allgemeinen Formel XXXIV in der anti-Form führen.

Die Säuren der allgemeinen Formel XXXV können hergestellt werden durch saure Hydrolyse oder durch Verseifen eines Esters der allgemeinen Formel



worin R'<sup>o</sup> wie vorstehend definiert ist und Alk einen Alkylrest darstellt.

Man arbeitet im allgemeinen in Anwesenheit von Natriumhydroxid in Ethanol bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemischs.

Die Ester der allgemeinen Formel XXXVI können hergestellt werden durch Anwendung der von R. Bucourt et al. in Tetrahedron 34, 2233 (1978) beschriebenen Methode.

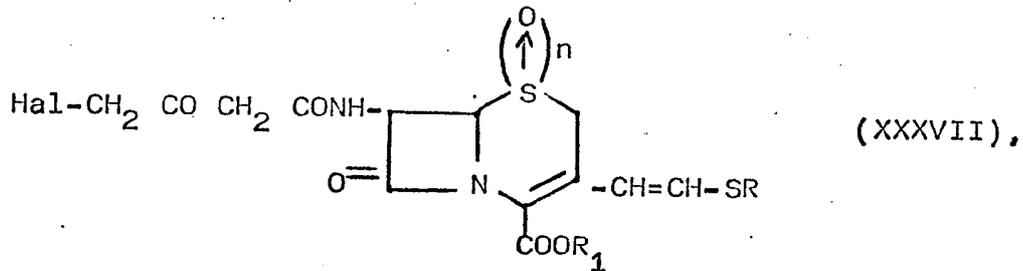
Die Verbindungen der allgemeinen Formel XVII, worin R<sup>o</sup> ein Wasserstoffatom darstellt, können hergestellt werden, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel

221271 - <sup>109</sup>/<sub>72</sub> -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

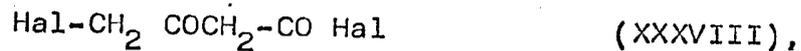


worin R, R<sub>1</sub>, Hal und n wie vorstehend definiert sind, in Analogie zur Methode, beschrieben in der FR-Patentanmeldung 2 399 418, und anschließend gegebenenfalls Reduktion des Sulfoxids und Eliminierung der Schutzgruppen.

Es versteht sich, daß, falls der Rest R der Verbindung der allgemeinen Formel XXXVII einen Amino-, Alkylamino- oder Formylrest enthält, dieser geschützt ist, und falls R einen Hydroxy-, Carboxy- oder Acylalkylsubstituenten enthält, dieser frei oder geschützt ist.

Gegebenenfalls erfolgen die Reduktion des Sulfoxids und die Eliminierung von Schutzgruppen unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XXXVII können hergestellt werden, ausgehend von einem 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel VIII durch Einwirken einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin Hal wie vorstehend definiert ist (die in situ gebildet

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271. <sup>110</sup>  
~~73~~ -

werden kann), wobei man unter den vorstehend für die Kondensation der Verbindung der allgemeinen Formel XXXIII mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII beschriebenen Methode oder in Analogie zur Methode arbeitet, die in der FR-Patentanmeldung 2 399 418 beschrieben ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XXXVIII, die in situ hergestellt werden können, werden, wie in der vorstehend genannten französischen Patentanmeldung beschrieben, hergestellt.

Die Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formeln I, VIII, XI, XIV, XV, XVII, XIX, XXI, XXIII, XXV, XXVIII, XXXII oder XXXVII können durch Chromatographie oder Kristallisation getrennt werden.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen können in die Säureadditionssalze umgewandelt werden. Nach den erfindungsgemäßen Verfahren können die Verbindungen in Form des Trifluoracetats, des Solvats mit Ameisensäure oder Wasser oder p-Toluolsulfonats erhalten werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R erfindungsgemäß definiert ist, die in Form der Salze erhalten werden, können nach üblichen Methoden freigesetzt oder in Salze mit anderen Säuren umgewandelt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Metallsalze oder Additionssalze mit stickstoffhaltigen Basen nach an sich bekannten Methoden umgewandelt werden. Diese Salze können erhalten werden durch Einwirkung einer Metallbase (beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetall), von Ammoniak oder einem Amin auf eine Verbindung gemäß der Erfindung, in

221271 - <sup>111</sup>~~73a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem Alkohol, einem Ether oder Wasser, oder durch Austauschreaktion mit einem Salz einer organischen Säure. Das gebildete Salz fällt gegebenenfalls nach Konzentrierung der Lösung aus und wird durch Filtrieren, Dekantieren oder Gefriergetrocknen abgetrennt.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271. - <sup>112</sup>~~74~~ -

Als Beispiele für pharmazeutisch brauchbare Salze können genannt werden die Additionssalze mit den anorganischen Säuren (Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Nitrate, Phosphate) oder den organischen Säuren (Succinate, Fumarate, Maleate, p-Toluolsulfonate), die Salze mit den Alkalimetallen (Natrium, Kalium, Lithium) oder den Erdalkalimetallen (Magnesium, Calcium), das Ammoniumsalz, die Salze mit stickstoffhaltigen Basen (Ethanolamin, Diethanolamin, Trimethylamin, Triethylamin, Methylamin, Propylamin, Diisopropylamin, N,N-Dimethylethanolamin, Benzylamin, Dicyclohexylamin, N-Benzyl-β-phenethylamin, N,N'-Dibenzylethylen-diamin, Diphenylendiamin, Benzhydrylamin, Chinin, Cholin, Arginin, Lysin, Leucin, Dibenzylamin).

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen können gegebenenfalls nach physikalischen Methoden, wie der Kristallisation oder der Chromatographie, gereinigt werden.

Die neuen erfindungsgemäßen Cephalosporinderivate und ihre pharmazeutisch brauchbaren Salze besitzen besonders interessante antibakterielle Eigenschaften. Sie entwickeln eine beträchtliche Wirksamkeit in vitro und in vivo gegenüber gram-positiven und gram-negativen Stämmen.

In vitro haben sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I als aktiv erwiesen in einer Konzentration von 0,5 bis 15  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  gegenüber Stämmen von Staphylokokken, die empfindlich gegen Penicillin G sind (Staphylococcus aureus Smith), bei einer Konzentration von 1 bis 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  gegenüber Stämmen von gegenüber Penicillin G resistenten Staphylokokken (Staphylococcus aureus MB 9), bei einer Konzentration von 0,001 bis 1  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  gegenüber Escherichia coli

221271 - <sup>113</sup>~~74a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221-271

57 466/11

Stamm Monod und bei einer Konzentration von 0,06 bis 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  gegenüber *Klebsiella pneumoniae*. Darüber hinaus haben sich bestimmte als aktiv bei einer Konzentration von 0,01 bis 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  gegenüber *Proteus morganii* erwiesen und bei einer Konzentration von 0,1 bis 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  gegenüber *Enterobacter aerogenes*.

221271 - <sup>114</sup>~~75~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

In vivo haben sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I als aktiv gegenüber experimentellen Infektionen der Maus durch Staphylococcus aureus Smith (empfindlich gegen Penicillin G) bei einer Dosis von 0,2 bis 15 mg/kg pro Tag auf subkutanem Wege und gegenüber Escherichia coli (Stamm Monod) bei Dosen von 0,001 bis 10 mg/kg pro Tag auf subkutanem Wege erwiesen.

Ferner liegt die DL<sub>50</sub> der Verbindungen der allgemeinen Formel I auf subkutanem Wege bei der Maus bei 1,5 g/kg bis Dosierungen über 2,5 g/kg.

Von besonderem Interesse sind die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, worin:

das Symbol R ausgewählt ist unter folgenden Bedeutungen:

1. Methyl, L-2-Amino-2-carboxyethyl oder Phenyl,
2. 2-Pyridyl, gegebenenfalls N-oxydiert,
3. 2-Pyrimidinyl oder 3-Pyridazinyl, substituiert in 6-Stellung durch einen Methyl- oder Acetamidorest und gegebenenfalls N-oxydiert,
4. 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituiert in 4-Stellung durch
  - a) einen Alkylrest mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, substituiert durch einen Alkyloxy-, Alkylthio-, Phenyl-, Formyl-, Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Alkyl-oxycarbonyl- oder 2-Thiazolidinylrest,

221271 - <sup>115</sup>~~75a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

- b) einen Allyl- oder 2,3-Dihydroxypropylrest,
- c) einen Alkylrest mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, substi-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>116</sup>/~~76~~ -

tuiert durch Hydroxy, Carbamoyloxy, Acyloxy (unsubstituiert oder substituiert durch Amino), Amino, Alkylsulfonylamino, Acylamino (unsubstituiert oder substituiert durch Amino), Alkyloxycarbonylamino, Ureido, oder Alkylureido,

- d) einen Rest der allgemeinen Formel II, worin Alk Alkylen mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen ist,  $X^\alpha$  und  $Y^\alpha$  Sauerstoffatome darstellen,  $R^\alpha$  Alkylreste bedeutet und  $R^\beta$  ein Wasserstoffatom darstellt,
- e) einen Alkylrest mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, substituiert durch einen Alkyloxyimino- oder Hydroxyimino-rest.
- 4' .1,3,4-Triazol-5-yl oder 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl, die substituiert sind in 1-Stellung durch einen Rest der allgemeinen Formel II, wie vorstehend definiert, oder durch einen Formylalkyl- oder 2,3-Dihydroxypropylrest.
5. 1,4-Dialkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl; 1-Alkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl oder 2-Alkyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl,
6. 1-Alkyl-3-alkyloxycarbonyl-1,2,4-triazol-5-yl,
7. a) 1,3,4-Thiadiazol-5-yl, unsubstituiert oder substituiert durch einen Alkyl-, Amino-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl- oder Acylaminoalkylrest,
- b) 1,2,4-Thiadiazol-5-yl, substituiert durch einen Alkylrest,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>117</sup>~~76a~~ -

8. a) 1,3,4-Oxadiazol-5-yl, substituiert durch Alkyl oder Phenyl,

b) 4-Alkyl-2-oxazolyl

9. 5-Tetrazolyl, substituiert in 1-Stellung durch

29.9.1980

AP. C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>118</sup>/<sub>77</sub> -

- a) einen Alkylrest, unsubstituiert oder substituiert durch Formyl,
- b) einen Alkylrest mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Hydroxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Acylamino oder
- c) einen Rest der allgemeinen Formel II, wie vorstehend definiert;

wobei das Symbol  $R^0$  ein Wasserstoffatom, einen Methyl-, Vinyl- oder Cyanomethylrest bedeutet, und das Symbol  $R'$  ein Wasserstoffatom darstellt, wobei die Alkyl- oder Acylteile oder -reste, die vorstehend genannt wurden (falls nicht anders angegeben), 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten.

Unter den besonders wirksamen Verbindungen seien die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia genannt, worin

$R^0$  Methyl, Vinyl oder Cyanomethyl ist,

$R'$  Wasserstoff ist und

R ausgewählt ist aus

1. 2-Pyridyl, gegebenenfalls N-oxydiert,
2. 6-Methyl-3-pyridazinyl, N-oxydiert,
3. 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituiert in 4-Stellung durch
  - einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, substituiert durch einen Alkyloxy-, Alkylthio-, Phenyl- oder Formylrest,
  - einen Allyl- oder 2,3-Dihydroxypropylrest,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>119</sup>~~78~~ -

-einen Alkylrest mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Hydroxy, Carbamoyloxy, Acyloxy (unsubstituiert oder substituiert durch Amino), Alkylsulfonamino, Acylamino (unsubstituiert oder substituiert durch Amino), Alkyloxycarbonylamino oder Alkylureido,

-einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, substituiert durch einen Alkyloxyimino- oder Hydroxyiminorest,

4. 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl, substituiert in 1-Stellung durch einen Dimethoxyalkylrest,

5. 1,4-Dialkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl,

6. 1-Alkyl-3-alkyloxycarbonyl-1,2,4-triazol-5-yl,

7. 1,3,4-Thiadiazol-5-yl, substituiert durch einen Alkyl-, Dialkylaminoalkyl- oder Acylaminoalkylrest, oder 1,2,4-Thiadiazol-5-yl, substituiert durch einen Alkylrest,

8. Phenyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl,  
4-Alkyl-2-oxazolyl,

9. 5-Tetrazolyl, substituiert in 1-Stellung durch

-einen Alkylrest,

-einen Alkylrest mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Hydroxy, Dialkylamino oder Acylamino,

-einen Dimethoxyalkylrest,

wobei die vorstehend genannten Alkyl- oder Acylreste und -teile, falls nicht anders angegeben, 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271.- <sup>420</sup>~~79~~ -

Und unter diesen Verbindungen sind die bevorzugten Verbindungen solche mit der allgemeinen Formel Ia, worin

R<sup>0</sup> Methyl ist,

R' Wasserstoff ist, und

R ausgewählt ist unter den folgenden Bedeutungen

1. 2-Pyridyl, N-oxydiert,
2. 6-Methyl-1-oxid-3-pyridazinyl,
3. 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituiert in 4-Stellung durch
  - a) einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Alkyloxy, Alkylthio, Formyl,
  - b) einen Allyl- oder 2,3-Dihydroxypropylrest,
  - c) einen Alkylrest mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Hydroxy, Carbamoyloxy, Acyloxy oder Acylamino (dessen Acylteile unsubstituiert sind oder substituiert sind durch Amino), Alkylsulfonylamino oder Alkylureido,
4. 1-Alkyl-3-alkyloxycarbonyl-1,2,4-triazol-5-yl,
5. 1,3,4-Thiadiazol-5-yl, substituiert durch Dialkylaminoalkyl oder Acylaminoalkyl oder
6. 5-Tetrazolyl, substituiert in 1-Stellung durch
  - a) einen Alkylrest,

221271 - <sup>121</sup>80 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

- b) einen Alkylrest mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Hydroxy oder Acylamino,

wobei die vorstehend genannten Alkyl- oder Acylreste, falls nicht anders angegeben, 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten.

Von besonderem Interesse sind folgende Verbindungen:

7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-{[4-(2,3-dihydroxypropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thio-vinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] -oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form

7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-{[5,6-dioxo-4-(2-formyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] -oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form

7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-{[5,6-dioxo-4-(formylmethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] -oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form

3-{[4-(2-Acetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form

7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-{[4-(2-methoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] -oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne sie zu beschränken.

221271.

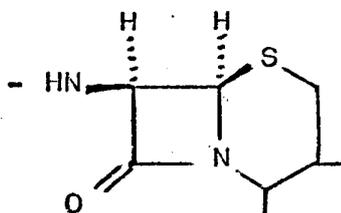
- <sup>122</sup>~~81~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

In den Beispielen werden die Verbindungen nach der Nomenklatur der Chemical Abstracts bezeichnet. Es versteht sich, daß alle genannten Cephalosporinderivate, die durch die folgende allgemeine Teilformel dargestellte Stereochemie aufweisen



#### Beispiel 1

Man erwärmt in einem Autoklaven während 5 h ein Gemisch von 8,03 g 2-Benzhydryloxyacetyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen), 80 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid, 1,59 g Methylmercaptan und 1,53 cm<sup>3</sup> N-Ethyl-N,N-diisopropylamin auf 40 °C. Man verdünnt das Gemisch mit 500 cm<sup>3</sup> Ethylacetat, wäscht mit dreimal 250 ccm Wasser, 100 ccm 0,1-n-Chlorwasserstoffsäure, 100 ccm 1%iger Natriumbicarbonatlösung und zweimal 200 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert bei verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 20 °C. Man löst den Rückstand in 100 ccm eines Gemischs Cyclohexan-Ethylacetat (50 - 50 Vol.) und chromatographiert die Lösung an einer Säule von 300 g Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06 mm) (Säulendurchmesser 6 cm; Höhe 36 cm). Man eluiert mit 8 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (50 - 50 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa und gewinnt Fraktionen von 125 ccm. Die Fraktionen 25 -

221271. - <sup>123</sup>82 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

57 werden gesammelt und unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne verdampft.

Man gewinnt 3,7 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-(2-methylthiovinyl)-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in Form einer cremefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3380, 1800, 1720, 1680, 1515, 1370, 1205, 1045, 835, 750, 740

NMR-Protonenspektrum:

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ in ppm, J in Hz), 2,17 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>, E-Form); 2,35 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>, Z-Form); 3,23 und 3,98 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-, E-Form); 3,44 und 4,3 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-, Z-Form); 4,09 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,58 (d, J = 9, 1H, H in 6); 6,12 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,17 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-S-CH<sub>3</sub>, Z-Form); 6,65 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-CH<sub>3</sub>, E-Form); 6,88 (d, J = 10, 1H, =CH-S-CH<sub>3</sub>, Z-Form); 7,15 (d, J = 15, 1H, =CH-S-CH<sub>3</sub>, E-Form); 6,72 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols); 6,98 (s, 1H, -COOCH<sub>2</sub>); 7,07 (s, breit, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-).

Man behandelt bei -10 °C während 30 Minuten eine Lösung von 2,30 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-(2-methylthiovinyl)-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in 25 ccm Methylenchlorid und 1,04 ccm Dimethylacetamid mit 0,46 ccm Phosphor-trichlorid. Man verdünnt das Gemisch mit 500 ccm Ethylacetat,

221271 - <sup>124</sup>82a -

29.9.1980

AP. C 07 D/221 271

57 466/11

wäscht mit zweimal 100 ccm einer Lösung von 2 % Natriumbicarbonat und zweimal 100 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 20 °C zur Trockne.

Der Rückstand wird in 10 ccm Methylenchlorid gelöst, und die Lösung wird an einer Säule von 150 g Siliciumdioxidgel, Merck

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271. - <sup>125</sup>83 -

(0,04 - 0,06 mm) chromatographiert (Durchmesser der Säule: 4 cm, Höhe: 20 cm). Man eluiert mit 2 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (60 - 40 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 125 ccm sammelt. Die Fraktionen 4 bis 8 werden unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 20 °C konzentriert, und man gewinnt 1,32 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-(2-methylthiovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en, (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in der Form einer cremefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3390, 1780, 1715, 1680, 1515, 1370, 1200, 1050, 1035, 750, 740.

NMR-Protonenspektrum:

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ in ppm, J in Hz), 2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, E-Form); 2,31 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>, Z-Form); 3,44 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-, E-Form); 3,80 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-, Z-Form); 4,08 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,06 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7, E-Form); 5,90 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7, Z-Form); 6,14 (d, J = 11, 1H, -CH=CHS-, Z-Form); 6,64 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-, E-Form); 6,70 (d, J = 11, 1H, =CHS-, Z-Form); 6,79 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols); 6,93 (s, 1H, -COOCH-); 6,98 (d, J = 16, 1H, =CHS-, E-Form).

Man löst 1,26 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-(2-methylthiovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Form, Gemisch der E- und Z-Formen) in 35 ccm Ameisensäure,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>126</sup>83a -

fügt 13 ccm Wasser zu und erwärmt 15 Minuten auf 50 °C. Man läßt abkühlen, filtriert und konzentriert unter vermindertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg bei 20 °C). Der Rückstand wird in 20 ccm Diethylether trituriert, man filtriert und wäscht mit 20 ccm Ether und trocknet. Man erhält 0,63 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2carboxy-3-(2-methylthiovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo- [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) im Zustand des Solvats mit Ameisensäure, in der Form eines cremefarbenen Pulvers.

221271. <sup>127</sup>~~84~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Rf = 0,34 und 0,48 [Silicagel-Chromatographieplatte, Lösungsmittel: Ethylacetat-Aceton-Ameisensäure-Wasser, 60-20-1-1 Vol]

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3320, 1770, 1675, 1530, 1035

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
E-Form: 2,34 (s, 3H,  $-\text{SCH}_3$ ); 3,61 und 3,77 (AB, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,14 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,62 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,77 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols); 6,85 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,04 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CH}-\text{S}-$ ); 9,57 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ )

Z-Form: Man beobachtet insbesondere folgende Signale:  
2,25 (s, 3H,  $-\text{SCH}_3$ ), 6,74 (d, J = 13, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$ )  
und 6,83 (d, J = 13, 1H,  $=\text{CH}-\text{S}-$ ).

Das 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Form) kann in folgender Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 2,5 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres in 50 ccm Dimethylformamid bei 80 °C fügt man 0,91 g Bis-(dimethylamino)-ethoxymethan. Die Lösung wird braungrün. Man läßt 20 Minuten bei 80 °C und kühlt anschließend rasch ab und gießt diese Lösung in 200 ccm Ethylacetat, wäscht mit dreimal 80 ccm Wasser und mit 50 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung. Die Ethylacetatphase

221271

128  
- 84a -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

wird anschließend bei 20 °C 1 h in Anwesenheit von 37,5 ccm 1 n-Chlorwasserstoffsäure gerührt. Man entfernt die wäßrige Phase, wäscht die organische Phase mit 20 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und anschließend mit 20 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, in Anwesenheit eines Kohleentfärbungsmittels filtriert und schließlich unter ver-

221271. <sup>129</sup>  
- 85 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57.466/11

ringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 10 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst. Zu der mittels eines Eisbades auf 5 °C gekühlten Lösung fügt man 0,87 g Tosylchlorid und läßt das Reaktionsgemisch auf 20 °C ansteigen. Nach 1,5 h wird das Gemisch auf 200 ccm Eiswasser gegossen. Die gebildete Ausfällung wird filtriert, zweimal mit 20 ccm Wasser gewaschen und anschließend in 50 ccm Ethylacetat gelöst. Diese Lösung wird mit 20 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, 20 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, in Anwesenheit von Entfärbungskohle filtriert und unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 13 ccm Methylenchlorid gelöst, und die erhaltene Lösung wird mit einem Eis-Methanolbad auf -10 °C abgekühlt. Man fügt während 15 Minuten eine Lösung von 0,226 g m-Chlorperbenzoesäure von 85 % in 10 ccm Methylenchlorid zu. Das Reaktionsgemisch wird 20 Minuten bei -10 bis +5 °C belassen und anschließend zweimal mit 20 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, in Anwesenheit von Entfärbungskohle filtriert und unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 40 °C zur Trockne konzentriert.

Der Rückstand wird an einer Säule (Durchmesser 1,7 cm, Höhe 21 cm), die 26 g Siliciumdioxidgel enthält, chromatographiert. Man eluiert mit Gemischen von Ethylacetat/Cyclohexan: 120, 240, 200, 120 ccm (jeweils 20 - 80, 30 - 70, 40 - 60, 60 - 40 Vol.), wobei man Fraktionen des Eluiermittels von 20 ccm auffängt. Man verdampft die Fraktionen 17 bis 34 und isoliert 0,88 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-

221271 - <sup>130</sup>85a -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57.466/11

methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo- [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen).

Das 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo- [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, kann auf folgende Weise herge-

221271 - <sup>131</sup>~~86~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

stellt werden:

Zu einer Lösung von 3,15 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in 31,5 ccm Methylenchlorid fügt man auf einmal eine Lösung von 7,2 g des Säureanhydrids der 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-essigsäure (syn-Form) in 22,5 ccm Methylenchlorid. Die Temperatur steigt auf 8 bis 14 °C an. Man läßt während weitere 1 h, 15 Minuten rühren, wobei die Temperatur auf 20 °C ansteigt, worauf man mit 10 ccm 0,5 n-Chlorwasserstoffsäure, 10 ccm destilliertem Wasser und 20 ccm einer gesättigten Lösung von Natriumbicarbonat wäscht. Die gebildete unlösliche Ausfällung wird filtriert, die organische Phase wird erneut zweimal mit 20 ccm destilliertem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird an einer Säule chromatographiert (Durchmesser 3 cm, Höhe 33 cm), die 125 g Siliciumdioxidgel enthält, wobei man mit Gemischen von Ethylacetat-Cyclohexan eluiert: 1,2 und 1 l [jeweils 20 - 80 bzw. 40 - 60 Vol.], wobei man Fraktionen des Eluiermittels von 50 ccm gewinnt. Man verdampft die Fraktionen 31 bis 44 und erhält 2,8 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido] -5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, in der Form eines blaßgelben Feststoffs.

Das 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann nach der in der NL-Patentanmeldung 73 03 263 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt werden.

221271

132

- 87 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Beispiel 2

Zu einer Lösung von 8,0 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxy-imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in 80 ccm Dimethylformamid, gekühlt auf +2 °C, unter Stickstoff, fügt man 0,90 ccm Thiophenol und anschließend 1,53 ccm N-Ethyl-N,N-diisopropylamin. Man rührt 2 h bei 20 °C, verdünnt mit 320 ccm Ethylacetat, wäscht mit dreimal 200 ccm Wasser, 100 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 150 ccm einer 5%igen Lösung von Natriumbicarbonat und zweimal 150 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 20 °C zur Trockne. Man löst die Verbindung in 35 ccm Methylenchlorid und chromatographiert an einer Säule von 250 g Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06 mm) (Durchmesser 6 cm, Höhe 30 cm). Man eluiert mit 4 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (55 - 45 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 100 ccm gewinnt. Die Fraktionen 12 - 32 werden unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 20 °C verdampft, und man gewinnt 4,8 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-phenylthiovinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3380, 2820, 1795, 1720, 1680, 1580, 1475, 1445, 1440

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>133</sup>~~07a~~ -

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz), 3,93 und 3,13 (AB, J = 19, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ , E-Form); 4,32 und 5,0 (AB, J = 19, 2H,  $\text{SCH}_2$  Z-Form); 4,05 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ , E-Form); 4,07 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ , Z-Form); 4,51 (d, 1H, J = 4, H in 6, E-Form); 4,56 (d, 1H, J = 4, H in 6, Z-Form); 6,10 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7, E-Form); 6,14 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7, Z-Form); 6,41 (d, J = 11, 1H,  $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{S}-$

221271 - <sup>134</sup>~~88~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Z-Form); 6,6 (d,  $J = 16$ , 1H,  $\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{S}$ , E-Form); 6,71 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols, E-Form); 6,72 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols, Z-Form); 6,93 (s,  $\text{CO}_2\text{CH}$ ); 7,09 (s, -NH- Thiazol).

Zu einer auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 4,8 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-phenylthiovinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in 51 ccm Methylenchlorid und 2,02 ccm Dimethylacetamid fügt man 0,98 ccm Phosphortrichlorid. Man rührt 1 h bei  $-10^\circ\text{C}$ , nimmt in 300 ccm Ethylacetat auf, wäscht mit zweimal 150 ccm einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung und 150 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg bei  $20^\circ\text{C}$ ) zur Trockne. Man löst das Produkt in 30 ccm Methylenchlorid auf und chromatographiert die Lösung an einer Säule, die 250 g Siliciumdioxidgel Merck (0,02 - 0,06 mm) (Durchmesser der Säule 5 cm, Höhe 30 cm) enthält. Man eluiert mit 2 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (65 - 35 Vol.) unter einem Druck von 0,4 bar, wobei man Fraktionen von 100 ccm gewinnt. Die Fraktionen 10 - 16 werden verdampft, und man gewinnt 2,6 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-phenylthiovinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in Form einer cremefarbenen Meringe.

NMR-Protonenspektrum:

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz), 3,42 und 3,52 (AB,  $J = 19$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ , E-Form); 3,50 und 3,88 (AB,  $J = 19$ , 2H,

221271. - <sup>135</sup>88a -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

-SCH<sub>2</sub>- Z-Form); 4,07 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>, E-Form); 4,09 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>, Z-Form); 5,07 (d, J = 4, 1H, H in 6, E-Form); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6, Z-Form); 5,87 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7, E-Form); 5,93 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7, Z-Form); 6,41 (d, J = 11, 1H, -CH=CH-S- Z-Form); 6,70 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S- E-Form); 6,76 (s, H in 5-Stellung des Thiazols); 6,95 (s, -CO<sub>2</sub>CH-); 6,95 (d, J = 11, 1H, -CH=CH-S-, Z-Form); 7,22 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S, E-Form);

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271. - <sup>136</sup>89 -

7,01 (s, breit, -NH-, Thiazol).

Man löst 2,6 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-phenylthiovinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in 40 ccm Ameisensäure, verdünnt mit 12,5 ccm Wasser und erwärmt die Lösung während 20 Minuten auf 50 °C. Man kühlt ab, entfernt unlösliche Anteile durch Filtrieren und verdampft bei 20 °C unter vermindertem Druck (0,0665 mbar bzw. 0,05 mmHg) zur Trockne. Man trituriert den Rückstand in 50 ccm Ethylether, filtriert, wäscht mit 50 ccm Ether und trocknet. Man erhält 1,3 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-(2-phenylthiovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) im Zustand des Solvats mit Ameisensäure in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3320, 1775, 1680, 1530, 1380, 1045, 945, 745, 690

NMR-Protonenspektrum:

(DMSO d<sub>6</sub>, 350 MHz, δ in ppm, J in Hz), 3,65 und 3,94 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-, E-Form); 3,84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,17 (d, J = 4, 1H, H in 6, E-Form); 5,22 (d, J = 4, 1H, H in 6, Z-Form); 5,73 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7, E-Form), 6,61 (d, J = 11, 1H, -CH=CH-S-, Z-Form); 6,80 (d, J = 11, 1H, -CH=CH-S-, Z-Form); 6,98 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-, E-Form); 7,06 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-, E-Form); 6,74 (s, H in 5-Stellung des Thiazols); 7,18 (breites Signal, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup> und -CO<sub>2</sub>H); 8,11 (s, HCO<sub>2</sub><sup>-</sup>); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH<sub>2</sub>).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57.466/11

221271

<sup>137</sup>  
- 99 -

### Beispiel 3

Eine Lösung von 0,1 g des Solvats von 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) mit Ameisensäure und 0,02 Thiophenol in 1 ccm wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wird auf 0 °C gekühlt. Man fügt tropfenweise eine Lösung von 0,069 g N,N-Diisopropyl-N-ethylamin in 3 ccm N,N-Dimethylformamid zu. Das Reaktionsgemisch wird erneut erwärmt und 1 h bei 25 °C gerührt. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck (13,3 mbar bzw. 10 mmHg) bei 30 °C erhält man 0,19 g eines Rückstands, dessen chromatographische Untersuchung [Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte, Eluiermittel: Gemisch von Ethylacetat-Aceton-Wasser-Essigsäure 50-20-10-10 Vol.] zeigt die Bildung von 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-phenylthiovinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form): R<sub>f</sub> = 0,62.

Das Solvat der 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo- [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) mit Ameisensäure kann auf folgende Weise erhalten werden:

1,5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7- [2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido] -8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) werden in einem Gemisch von 30 ccm Ameisensäure und 10 ccm destilliertem Wasser gelöst. Die Lösung wird 30 Minuten auf 50 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen filtriert man die Ausfällung und konzentriert das Filtrat in der Trockne unter

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271

- <sup>138</sup>~~90a~~ -

verringertem Druck (13,3 mbar bzw. 10 mmHg) bei 30 °C. Der Rückstand wird mit 50 ccm Diethylether trituriert. Das feste Produkt wird abfiltriert, zweimal mit 25 ccm Diethylether gewaschen und anschließend unter verringertem Druck (6,65 mbar bzw. 5 mmHg) bei 25 °C getrocknet. Man erhält 0,75 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>139</sup> ~~94~~ -

2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form des Solvats mit Ameisensäure.

Rf = 0,57; Siliciumdioxid-Chromatographieplatte; Eluiermittel: Gemisch von Ethylacetat-Aceton-Wasser-Essigsäure (50-20-10-10 Vol.).

IR-Spektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3400, 3340, 3000, 2820, 2200, 1775, 1720, 1670, 1630, 1370, 1190, 1165, 1070

NMR-Protonenspektrum:

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz), 2,42 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  Tosyl); 3,55 und 3,78 (AB, J = 19, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,83 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,14 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,75 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,65 (d, J = 12, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$ ); 6,73 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols); 7,18 (s, breit,  $-\text{NH}_3^+$ ), 9,58 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

Das 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-(2-tosyloxyvinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-(2-tosyloxyvinyl)-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) werden in 30 ccm Methylenchlorid gelöst. Man fügt 1,2 ccm N,N-Dimethylacetamid zu. Die Lösung wird unter einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff gebracht, auf  $-10^\circ\text{C}$  abgekühlt und mit 0,9 g Phosphortrichlorid behandelt. Das

221271

140  
- 94a -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Reaktionsgemisch wird 90 Minuten bei einer Temperatur von -10 bis -5 °C gerührt und anschließend mit 250 ccm Ethylacetat verdünnt und mit 150 ccm einer wäßrigen gesättigten Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtrieren wird die organi-

221271. - <sup>141</sup>/<sub>92</sub> -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

sche Lösung unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 30 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird erneut in 20 ccm Methylenchlorid aufgenommen, und die Lösung wird an einer Säule (Höhe 25 cm, Durchmesser 5 cm), die 240 g Siliciumdioxid (0,04 - 0,063 mm) enthält, chromatographiert. Man eluiert mit 2 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (60-40 Vol.) und gewinnt Fraktionen von 100 ccm. Die Fraktionen 8 - 13 werden unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 30 °C konzentriert. Man erhält 1,7 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-(2-tosyloxyvinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Rf = 0,52; Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte; Eluiermittel: Cyclohexan-Ethylacetat (50 - 50 Vol.).

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>): 3400, 1790, 1725, 1685, 1520, 1375, 1190, 1180, 1075, 1050, 755, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ in ppm, J in Hz)

2,42 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> Tosyl); 3,33 und 3,42 (AB, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub>-), 4,07 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,03 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,87 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols); 6,87 (s, 1H, -CO<sub>2</sub> CH-); 6,87 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-OSO<sub>2</sub>); 7,0 (s, breit, 1H, -NH-Thiazol); 7,78 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Das 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres

221271. <sup>142</sup>  
- 92a -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

E-Form und Z-Form) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer auf +4 °C gekühlten Lösung von 7,97 g syn-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-essigsäure in 100 ccm Methylenchlorid fügt man unter Rühren 1,85 g Dicyclohexylcarbodiimid.

221271. - 93 -

143

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Man rührt 40 Minuten bei +4 °C und anschließend 30 Minuten bei 20 °C und filtriert die Lösung.

Zu der filtrierten Lösung, abgekühlt auf -30 °C, fügt man rasch eine Lösung von 3,47 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in roher Form (Gemisch der E- und Z-Isomeren) in 30 ccm Methylenchlorid, versetzt mit 0,84 ccm Triethylamin. Man entnimmt aus dem Kühlbad gegen Ende der Zugabe und rührt 1 h 50 Min. bei 20 °C. Das Reaktionsgemisch wird bei 20 °C unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) zur Trockne konzentriert und erneut in 250 ccm Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht die organische Phase mit dreimal 100 ccm Wasser, 100 ccm 0,05 n-Chlorwasserstoffsäure, 100 ccm einer 1%igen Natriumbicarbonatlösung und zweimal 100 ccm Wasser, das mit Natriumchlorid halbgesättigt ist, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg, bei 20 °C) zur Trockne. Der Rückstand wird in 20 ccm Ethylacetat aufgenommen, man fügt 20 ccm Cyclohexan zu, filtriert und chromatographiert die Lösung an einer Säule von 300 g Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06 mm) (Durchmesser der Säule 6 cm, Höhe 30 cm). Man eluiert mit 4 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (40 - 60 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 125 ccm sammelt. Die Fraktionen 6 - 25 werden unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 20 °C konzentriert; man gewinnt 4,8 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in Form einer cremefarbenen Meringe.

221271. <sup>144</sup>  
- ~~93a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Führt man eine zweite Chromatographie identisch mit der vorhergehenden durch, so trennt man in den Fraktionen  
12 - 16 1,21 g des Z-Isomeren und in den Fraktionen  
22 - 40 1,49 g des E-Isomeren ab, wobei die Fraktionen  
17 - 21 0,8 g des E- und Z-Gemischs enthalten.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271, <sup>145</sup> - 94 -

### Z-Isomeres

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 1800, 1720, 1680, 1510, 1375, 1190, 1175, 1045, 1000,  
735

### NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
2,03 (s, 3H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ ); 3,36 und 4,07 (2d, J = 19, 2H,  
 $-\text{SCH}_2-$ ); 4,09 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,52 (d, J = 4, 1H, H in 6);  
6,16 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,43 (AB, J = 8, 2H,  
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 6,86 (s, 1H,  $-\text{CH}-\text{OCO}-$ ); 6,71 (s, 1H, H in 5-Stel-  
lung des Thiazols); 7,75 (d, J = 9, 2H, H in ortho-Stellung  
des Tosyls).

### E-Isomeres

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 1800, 1725, 1685, 1515, 1380, 1190, 1180, 1070, 1050,  
755, 735

### NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
2,45 (s, 3H,  $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ ); 3,19 und 3,77 (2d, J = 18, 2H,  
 $-\text{SCH}_2-$ ); 4,08 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,6 (d, J = 4, H in 6); 6,18  
(dd, J = 4 und 9, H in 7); 6,72 (s, 1H, H in 5-Stellung des  
Thiazols); 6,93 (d, J = 12, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2$ ); 7,11 (d,  
J = 12, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2$ ); 6,90 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,73 (d,  
J = 9, 2H, H in ortho-Stellung des Tosyls).

Das 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyl-  
oxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der

221271 - <sup>146</sup>~~97a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

E- und Z-Formen) kann man auf folgende Weise herstellen:

Man rührt bei 20 °C während 16 h eine Lösung von 4,06 g  
2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonyl-amino-8-oxo-5-  
oxid-3-(2-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>147</sup>95 -

tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen) in 150 ccm Acetonitril mit 2,28 g monohydratisierter p-Toluolsulfonsäure.

Man konzentriert unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 20 °C bis auf ein Volumen von 10 ccm, verdünnt mit 150 ccm Ethylacetat, wäscht mit 100 ccm einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung und anschließend zweimal mit 150 ccm Wasser, gesättigt mit Natriumchlorid, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 20 °C zur Trockne. Man gewinnt 3,5 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen) in der Form eines rohen braunen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3430, 3360, 1780, 1725, 1370, 1170, 1180, 1070, 745, 700.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,43 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,12 und 3,75 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ );  
4,36 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,74 (d, J = 4, 1H, H in 7);  
6,87 (d, J = 12, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH OSO}_2-$ ); 6,90 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ );  
6,99 (d, J = 12, 1H,  $=\text{CH OSO}_2-$ ); 7,40 und 7,71 (2d, J = 9,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$ ).

Das 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen) kann nach der nachstehend beschriebenen Weise (Beispiel 47) hergestellt werden.

221271. - <sup>148</sup>~~95~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

#### Beispiel 4

Man rührt bei 60 °C unter Stickstoff während 2 h 30 Min. ein Gemisch von 5,02 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) 75 ccm Dimethylformamid, 2,21 g N-t-Butoxycarbonyl-L-cystein und 2,61 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit 500 ccm Ethylacetat verdünnt, und die organische Phase wird mit zweimal 400 ccm Wasser, 250 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure und 250 ccm Wasser, halbgesättigt mit Natriumchlorid, gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bei 20 °C unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) zur Trockne konzentriert.

Der Rückstand wird in 50 ccm Acetonitril zur Lösung gebracht. Man fügt bei 20 °C unter Rühren eine Lösung von 0,97 g Diphenyldiazomethan in 25 ccm Acetonitril zu, kühlt 2 h bei 20 °C und verdünnt mit 500 ccm Ethylacetat. Man wäscht in der Flasche mit 100 ccm 0,05 n-Chlorwasserstoffsäure, 100 ccm einer Lösung von 1 % Natriumbicarbonat und mit zweimal 100 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei 20 °C zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 50 ccm eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (60 - 40 Vol.) auf und chromatographiert die Lösung an einer Säule von 300 g Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Durchmesser der Säule 6 cm, Höhe 30 cm). Man eluiert mit 4 l des vorstehenden Gemischs unter einem Druck 40 kPa, wobei man Fraktionen von 115 ccm gewinnt. Die Fraktionen 11 - 23 werden vereint und bei 20 °C

221271 149  
- 95a -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) zur  
Trockne konzentriert, und man erhält 3,57 g 2-Benzhydryl-  
oxycarbonyl-3-[(2-L-benzhydryloxycarbonyl-2-t-butoxycarbonyl-  
aminoethyl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-trityl-  
amino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-  
bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>150</sup>/<sub>97</sub> -

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 1795, 1710, 1690, 1510, 1495, 1445, 1365, 1045, 940,  
750, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,48 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,95 und 3,75 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{S CH}_2-$ ); 3,20 (d, J = 7, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,08 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,48 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,67 (mt, 1H,  $-\text{CH}-\text{COO}-$ ); 6,10 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,39 (d, J = 7, 1H,  $-\text{NH COO}-$ ); 6,41 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols); 6,85 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 6,93 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,10 (s, 1H,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ).

Zu einer auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 4,14 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(2-L-benzhydryloxycarbonyl-2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 45 ccm Methylenchlorid fügt man nacheinander 1,35 ccm Dimethylacetamid und unter Rühren 0,59 ccm Phosphortrichlorid. Man rührt 1 h bei  $-10^\circ\text{C}$ , verdünnt mit 600 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 100 ccm einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung und zweimal 100 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei  $20^\circ\text{C}$  unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) zur Trockne. Man löst den Rückstand in 60 ccm eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (65 - 35 Vol.) und chromatographiert die Lösung an einer Säule von 250 g Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Durchmesser der Säule 5 cm). Man eluiert mit 2 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (65 - 35 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa und

221271 - <sup>151</sup>~~97a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

gewinnt Fraktionen von 130 ccm. Die Fraktionen 5 - 8 werden vereint und bei 20 °C unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) zur Trockne konzentriert, wobei man 2,78 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(2-L-benzhydryloxycarbonyl-2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form in Form

221271 - <sup>152</sup>~~98~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

einer gelben Meringe erhält.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1780, 1690, 1515, 1495, 1450, 1390, 1370, 1050,  
945, 755, 745

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz), 1,43 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -);  
3,22 (2 AB Grenze, 4H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,10 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,70  
(m, 1H,  $>\text{CHNH}$ -); 5,36 (s breit, 1H,  $-\text{NHCOO}$ -); 5,04 (d,  
J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7);  
6,41 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}$ -); 6,8 (s, 1H, H des Thiazols);  
6,88 (s, 1H,  $-\text{CHCOOCH}$ -); 6,93 (s, 1H,  $-\text{COOCH}$ -); 7,03 (s,  
1H,  $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ); 7,08 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}$ -).

Man löst 2,71 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(2-L-benzhydryl-  
oxycarbonyl-2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-2-thiovinyl]-7-[2-  
methoxyimino-2-(2-tritylamino-1,3-thiazol-4-yl)-acetamido]-  
8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres,  
E-Form, in 40 ccm Ameisensäure, verdünnt mit 40 ccm Wasser,  
und rührt bei 50 °C während 30 Minuten. Man filtriert das  
auf etwa 20 °C abgekühlte Gemisch und konzentriert bei  
30 °C unter verringertem Druck (0,0665 mbar bzw. 0,05 mmHg)  
zur Trockne. Man nimmt den Rückstand nacheinander mit drei-  
mal 75 ccm Ethanol auf und verdampft jedesmal bei 20 °C  
unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) zur  
Trockne. Der feste Rückstand wird mit 200 ccm Ethanol unter  
Rückfluß behandelt, und die gekühlte Suspension wird fil-  
triert. Nach dreimaliger Wäsche mit 25 ccm Diethylether und  
Trocknen gewinnt man 1,34 g des Formiats von 3-[(2-L-Amino-  
2-carboxyethyl)-2-thiovinyl]-7-[2-(2-amino-1,3-triazol-4-yl)-  
2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bi-  
cyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3500, 2000, 1750, 1660, 1530, 1035, 940

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>153</sup>99 -

#### NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3 - 3,70 (Massiv, 4H,  $-SCH_2-$  Cephalosporin und Seitenkette);  
3,87 (s, 3H,  $-OCH_3$ ); 5,15 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,65 -  
5,72 (Massiv, 2H, H in 7 und  $>CHCOOH$ ); 6,77 (s, 1H, H des  
Thiazols); 6,92 (AB, 2H,  $-CH=CH-$ ); 7,20 (s, 3H,  $-NH_3^+$ );  
9,58 (d, J = 9, 1H,  $-CONH-$ ).

#### Beispiel 5

Man rührt bei 20 °C während 2 h unter Stickstoff eine Lösung von 6,0 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, und 1,33 g 2-Mercaptopyridin in 60 ccm Dimethylformamid und 2,1 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man verdünnt das Gemisch in 400 ccm Ethylacetat und wäscht die organische Phase mit zweimal 500 ccm destilliertem Wasser und anschließend mit 300 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und schließlich mit 300 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung. Man trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck bei 20 °C (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) zur Trockne. Der Rückstand, gelöst in 25 ccm Methylenchlorid, wird chromatographiert an einer Säule von 300 g Siliciumdioxid Merck (0,04 - 0,06) (Durchmesser der Säule 5 cm), wobei man mit 4 l eines Gemischs von Methylenchlorid-Ethylacetat (80 - 20 Vol.) eluiert, und gewinnt Fraktionen von 100 ccm. Die Fraktionen 17 - 34 werden vereint und unter verringertem Druck bei 35 °C (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) zur Trockne konzentriert. Man trocknet 15 h unter verringertem Druck (0,266mbar bzw. 0,2 mmHg) bei 20 °C. Man erhält so 3,9 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-[(2-pyridyl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in

221271 - <sup>154</sup>~~100~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Form einer gelben Meringe.

Man rührt bei  $-15^{\circ}\text{C}$  während 1 h ein Gemisch von 3,9 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-[(2-pyridyl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 1,6 ccm Dimethylformamid, 40 ccm Methylenchlorid und 0,7 ccm Phosphortrichlorid. Man gießt die erhaltene Lösung in 600 ccm Ethylacetat und wäscht die organische Phase mit zweimal 200 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und anschließend mit zweimal 200 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung. Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert, wäscht den Kuchen mit 100 ccm Ethylacetat, konzentriert unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei  $35^{\circ}\text{C}$ . Man nimmt den Rückstand in 30 ccm Methylenchlorid auf und chromatographiert an einer Säule von 150 g Siliciumdioxid Merck (0,04 - 0,06) (Durchmesser der Säule 4 cm), wobei man mit 4,5 l eines Gemischs von Methylenchlorid-Ethylacetat (95 - 5 Vol.) eluiert. Man gewinnt Fraktionen von 100 ccm. Die Fraktionen 10 - 40 werden vereint und unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg) bei  $35^{\circ}\text{C}$  zur Trockne konzentriert. Man trocknet 15 h unter verringertem Druck (0,2 mmHg) bei  $20^{\circ}\text{C}$ . Man erhält so 2,4 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-[(2-pyridyl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] -oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

Man rührt 1 h bei  $50^{\circ}\text{C}$  eine Lösung von 2,40 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-[(2-pyridyl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo-[4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 21 ccm

221271. <sup>155</sup> - ~~100a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Ameisensäure und 13 ccm destilliertem Wasser. Nach dem Abkühlen filtriert man die Suspension und wäscht den Kuchen mit 20 ccm destilliertem Wasser. Man konzentriert unter verringertem Druck (0,266 mbar bzw. 0,2 mmHg) bei 35 °C. Man nimmt den Rückstand in 100 ccm Ethanol auf und konzentriert unter verringertem Druck (26,6 mbar bzw. 20 mmHg). Man digeriert den erhaltenen Feststoff in 20 ccm

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271

156  
- 101 -

gesättigter Natriumchloridlösung. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel unter verringertem Druck (39,9 mbar bzw. 30 mmHg) bei 40 °C verdampft. Der Rückstand (3,5 g) wird zu 0,5 g des Produkts gefügt, das in gleicher Weise erhalten wurde und an 80 g Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Durchmesser der Säule 5 cm) chromatographiert, wobei man mit 10 l eines Gemischs von Ethylacetat und Methanol (98 - 2 Vol.) unter einem Druck von 50 kPa eluiert und Fraktionen von 120 ccm sammelt. In den Fraktionen 2 - 4 gewinnt man 1,1 g des unveränderten Ausgangsprodukts. Die Fraktionen 45 - 75 werden unter verringertem Druck (39,9 mbar bzw. 30 mmHg) bei 40 °C konzentriert, und man erhält 1,6 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-[(1-oxid-2-pyridyl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo-[4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer grauen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3390, 1780, 1720, 1680, 1585, 1510, 1465, 1420, 1040, 945, 750

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ in ppm, J in Hz)

3,60 und 3,69 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 4,08 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 5,12 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,97 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,57 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols); 7,0 (s, 2H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> und (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-); 7,1 - 7,5 (Massiv, aromatisch); 8,25 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Man löst 2,3 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-[(1-oxid-2-pyridyl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>157</sup>~~104a~~ -

syn-Isomeres, E-Form, in 54 ccm Ameisensäure. Die Lösung wird mit 21 ccm destilliertem Wasser verdünnt und 20 Minuten bei 50 °C gerührt. Nach dem Filtrieren in der Wärme werden die Lösungsmittel unter verringertem Druck (13,3 mbar bzw. 10 mmHg) bei 40 °C ver-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271, - <sup>158</sup>~~102~~ -

dampft. Der Rückstand wird mit 50 ccm Ethanol trituriert. Man bringt unter verringertem Druck (39,9 mbar bzw. 30 mmHg) bei 40 °C zur Trockne. Dieser Arbeitsgang wird einmal wiederholt. Der Rückstand wird in 50 ccm Ethanol aufgenommen. Feststoff wird abgesaugt, mit 15 ccm Ethanol und anschließend zweimal mit 25 ccm Ethylether gewaschen und anschließend unter verringertem Druck (13,3 mbar bzw. 10 mmHg) bei 25 °C getrocknet. Man erhält 0,98 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-[(1-oxid-2-pyridyl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines grauen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3330, 1770, 1670, 1540, 1470, 1420, 1040, 950, 760

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ in ppm, J in Hz)

3,75 und 4,16 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,88 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>);  
5,24 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,73 (dd, J = 4 und 9, 1H,  
H in 7); 6,78 (s, 1H, H des Thiazols); 7,05 und 7,32 (AB,  
J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,63 (d, J = 7, 1H, H in 3-Stellung  
des Pyridins); 7,1 - 7,5 (Massiv, 4H, H in 4- und 5-Stellung  
des Pyridins + -NH<sub>2</sub>); 7,63 (d, J = 7, 1H, H in 3-Stellung  
des Pyridins); 8,32 (d, J = 6, 1H, H in 6-Stellung des  
Pyridins); 9,64 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

#### Beispiel 7

Zu einer Lösung von 5,0 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, (syn-Isomeres, E-Form) in 50 ccm trockenem N,N-Dimethylformamid fügt man 1,12 g 2-Mercaptopyrimidin und 1,75 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Das

221271 - 103 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei 20 °C unter Stickstoff gerührt und anschließend mit 250 ccm Ethylacetat verdünnt. Die organische Lösung wird nacheinander mit 250 ccm destilliertem Wasser, 250 ccm einer halbgesättigten Lösung von Natriumbicarbonat und schließlich mit 250 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtrieren verdampft man das Lösungsmittel unter verringertem Druck (25 mmHg; 3,3 kPa) bei 40 °C. Man erhält so 5 g Rohprodukt, die an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06 mm) (Durchmesser der Säule 4 cm, Höhe 30 cm) chromatographiert werden, unter Eluieren unter einem Druck von 60,3 kPa mit 2,5 l eines Gemischs von Methylenchlorid-Ethylacetat (95 - 5 Vol.) und unter Gewinnung von Fraktionen von 100 ccm. Die Fraktionen 15 - 24 werden vereint und unter verringertem Druck (25 mmHg; 3,3 kPa) bei 40 °C konzentriert. Man erhält 3,0 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-[(2-pyrimidinyl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 2820, 1785, 1730, 1685, 1595, 1585, 1575, 1550, 1495, 1450, 1420, 1190, 1045, 945, 770, 750.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,63 und 3,77 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$  in 4); 4,06 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,08 (d, J = 4, 1H,  $-\text{H}$  in 6); 5,90 (d, J = 4, 1H,  $-\text{H}$  in 7); 6,75 (s, 1H,  $-\text{H}$  des Thiazolrings); 6,94 (s, 1H,  $-\text{CH}$  des Benzhydryls); 6,98 und 7,63 (2d, J = 16, 2H, trans-Vinylprotonen); 7,0 (t, J = 5, 1H,  $-\text{H}$  in 5-Stellung des

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>160</sup>103a -

Pyrimidinrings); 7,0 - 7,4 (Mt, 25H, aromatisch); 8,52  
(d, J = 5, 2H, -H in 4- und 6-Stellung des Pyrimidinrings);  
9,0 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

2,9 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-trityl-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271. <sup>164</sup> - ~~104~~ -

amino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-[(2-pyrimidinyl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) werden in 30 ccm Ameisensäure gelöst. Man fügt 13 ccm destilliertes Wasser zu und erwärmt 30 Minuten auf 50 °C. Nach dem Abkühlen filtriert man und wäscht das Filtrat mit 5 ccm destilliertem Wasser. Das Filtrat wird unter verringertem Druck (1 mm Hg; 0,13 kPa) bei 30 °C konzentriert. Der Rückstand wird nacheinander mit 4 x 30 ccm absolutem Ethanol aufgenommen, und die Suspension wird jedesmal wie vorhergehend verdampft. Der trockene Rückstand wird in 30 ccm destilliertem Wasser aufgenommen, filtriert, und der Kuchen wird nacheinander mit 15 ccm Wasser, 30 ccm Ethanol und schließlich 30 ccm Ether gewaschen. Man trocknet unter verringertem Druck (0,2 mmHg; 0,027 kPa) bei 20 °C. Man erhält so 1,4 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-[(2-pyrimidinyl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form eines beigen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3320, 3200, 3100 - 2100, 1770, 1665, 1560, 1550, 1040, 945, 770, 750.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ in ppm, J in Hz)

3,72 und 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>- in 4); 3,86 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) 5,20, (d, J = 4, 1H, -H in 6); 5,77 (dd, J = 4 und 9, 1H, -H in 7); 6,74 (s, 1H, -H des Thiazolrings); 7,12 und 7,46 (2d, J = 16, 2H, Transvinylprotonen); 7,14 (s, 2H, -NH<sub>2</sub> am Thiazolring); 7,27 (breit, 1H, -H in 5-Stellung des Pyrimidinrings); 8,66 (d, J = 5, 2H, -H in 4- und 6-Stellung des Pyrimidinrings); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271. - <sup>162</sup>~~105~~ -

Zu einer Lösung von 4,9 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 40 ccm Dimethylformamid fügt man nacheinander bei 22 °C unter einer Stickstoffatmosphäre und unter Rühren 0,738 g 3-Mercapto-6-methyl-1-oxidpyridazin und 0,89 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man rührt 15 Minuten bei 25 °C, verdünnt mit 600 ccm Ethylacetat, wäscht nacheinander mit zweimal 200 ccm Wasser, 120 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, zweimal 120 ccm einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung und zweimal 120 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 26,6 mbar) zur Trockne. Der Rückstand wird in 10 ccm Ethylacetat aufgenommen, und die Lösung wird an einer Säule von 50 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2) (Durchmesser der Säule 2,4 cm) filtriert. Man eluiert mit 500 ccm Ethylacetat, wobei man nacheinander eine farblose Fraktion 1 von 100 ccm, eine blaßgelbe Fraktion 2 von 20 ccm und eine Fraktion 3 von 360 ccm gewinnt. Diese letztere wird bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 26,6 mbar) konzentriert. Man erhält 4 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl-acetamido]-3-[(6-methyl-1-oxid-3-pyridazinyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form in der Form einer braunorangen Meringe.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1780, 1720, 1680, 1530, 1495, 1450, 1330, 1210, 1050,  
1040, 1000, 945, 810, 755, 700

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

221271. - <sup>463</sup>~~105~~ a -

57 466/11

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

2,45 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,62 und 3,77 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ );

4,09 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,08 (d,  $J = 4$ , 1H, H in 6); 5,93

(dd,  $J = 4$  und  $9$ , 1H, H in 7); 6,03 (s, 1H,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH-}$ );

6,76

221271 - <sup>164</sup>~~106~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

(s, 1H, H des Thiazols); 6,95 (s, 1H, -COOCH<sub>3</sub>-).

Man rührt während 30 Minuten eine Lösung von 3,9 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(6-methyl-1-oxid-3-pyridazinyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in einem Gemisch von 60 ccm Ameisensäure und 25 ccm destilliertem Wasser bei einer Temperatur von 50 °C. Man filtriert das auf etwa 20 °C gekühlte Gemisch und konzentriert das Filtrat bei 30 °C unter verringertem Druck (0,05 mmHg; 0,0665 mbar) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 50 ccm Ethanol auf, konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 26,6 mbar) zur Trockne und wiederholt diesen Arbeitsgang zweimal. Der feste Rückstand wird mit 40 ccm Ethanol während 5 Minuten unter Rückfluß behandelt, und die auf etwa 20 °C abgekühlte Suspension wird filtriert. Man gewinnt nach dem Trocknen 1,96 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-[(6-methyl-1-oxid-3-pyridazinyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3420, 3320, 3230, 1765, 1675, 1655, 1620, 1535, 1325, 1210,  
1040, 1000, 810

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ in ppm, J in Hz)

2,33 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,70 und 3,97 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-);  
3,86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,23 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,81  
(dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols);  
7,18 bis 7,20 (Massiv, 5H, -CH=CH- und -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 7,31 und

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271. - <sup>165</sup>~~105~~ a-

7,86 (2d, J = 7, H des Pyridazins); 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Das 3-Mercapto-6-methyl-1-oxid-pyridazin wird nach der BE-PS 787 635 hergestellt.

221271 - <sup>166</sup>~~107~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

### Beispiel 9

Eine Lösung von 5 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, und 1,05 g 6-Acetamido-3-mercapto-pyridazin in 50 ccm trockenem N,N-Dimethylformamid wird mit 1,1 ccm N,N-Diisopropylethylamin behandelt und 1 h 40 Min. auf 60 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit 300 ccm Ethylacetat verdünnt, dreimal mit 200 ccm destilliertem Wasser und mit 250 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird die organische Phase unter verringertem Druck (30 mmHg; 39,9 mbar) bei 40 °C konzentriert, und der Rückstand wird an einer Säule von Siliciumdioxidgel (0,06 - 0,04) (Durchmesser der Säule 5 cm) chromatographiert, unter Eluieren unter einem Druck von 50 kPa mit einem Gemisch von Cyclohexan und Ethylacetat (25 - 75 Vol.). Man gewinnt Fraktionen von etwa 100 ccm. Die Fraktionen 10 - 22, die das reine Produkt enthalten, werden unter verringertem Druck (30 mmHg; 39,9 mbar) bei 40 °C konzentriert. Man erhält 2,2 g 3-[(6-Acetamido-3-pyridazinyl)-2-thiovinyl]-2-benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer braunen Meringe.

RF = 0,48, Chromatographie an Siliciumdioxidgelplatte;  
Eluiermittel: Cyclohexan/Ethylacetat (20 - 80 Vol.).

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3380, 3220, 1785, 1715, 1700, 1680, 1450, 1370, 1040, 935,  
750

221271 - <sup>167</sup>~~107~~ a-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CONH-); 3,26 und 4,8 (2d, J = 18, 2H,  
-S(O)CH<sub>2</sub>-) 4,08 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,62 (d, J = 4, 1H,  
H in 6); 6,12 (dd,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>168</sup>~~108~~ -

$J = 4$  und  $9$ ,  $1H$ ,  $H$  in  $7$ );  $6,75$  (s,  $1H$ ,  $H$  des Thiazols);  $7,0$  (s,  $1H$ ,  $-CH(C_6H_5)_2$ );  $7,09$  (s,  $1H$ ,  $(C_6H_5)_3CNH-$ );  $7,18$  (d,  $J = 4$ ,  $1H$ ,  $H$  in 5-Stellung des Pyridazins);  $7,12$  (d,  $J = 16$ ,  $1H$ ,  $-CH=CH-S-$ );  $7,25 - 7,5$  (mt, aromatische +  $-CH=CHS-$  +  $H$  in 4-Stellung des Pyridazins);  $8,30$  (d,  $J = 9$ ,  $1H$ ,  $-CONH-$ );  $9,50$  (s,  $1H$ ,  $CH_3CONH-$ ).

Eine Lösung von  $2,2$  g 3-[(6-Acetamido-3-pyridazinyl)-2-thiovinyl]-2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in  $12$  ccm Methylenchlorid, enthaltend  $0,47$  ccm  $N,N$ -Dimethylacetamid, wird auf  $-10^\circ C$  gekühlt und mit  $0,23$  ccm Phosphor-trichlorid behandelt. Das Reaktionsgemisch wird  $2$  h bei etwa  $-10^\circ C$  gerührt. Man fügt noch  $0,47$  ccm  $N,N$ -Dimethylacetamid und  $0,23$  ccm Phosphor-trichlorid zu und rührt  $1$  h bei etwa  $-10^\circ C$ , worauf man mit  $150$  ccm gesättigter Natriumbicarbonatlösung und  $150$  ccm Ethylacetat verdünnt. Die wäßrige Phase wird mit  $100$  ccm Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden zweimal mit  $50$  ccm gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter verringertem Druck ( $30$  mmHg;  $39,9$  mbar) bei  $40^\circ C$  zur Trockne verdampft, und der Rückstand wird an einer Säule von Siliciumdioxidgel ( $0,04 - 0,06$ ) (Durchmesser der Säule  $4$  cm) chromatographiert, unter Eluieren mit  $1,5$  l eines Gemische von Cyclohexan und Ethylacetat ( $40 - 60$  Vol.) unter einem Druck von  $40$  kPa. Man gewinnt Fraktionen von etwa  $100$  ccm. Die Fraktionen  $3 - 10$ , die das reine Produkt enthalten, werden unter verringertem Druck ( $30$  mmHg,  $39,9$  mbar) bei  $40^\circ C$  zur Trockne konzentriert. Man erhält  $1$  g 3-[(6-Acetamido-3-pyridazinyl)-2-thiovinyl]-2-benz-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>169</sup>~~100~~ a -

hydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer gelben Meringe.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271' - <sup>170</sup>~~109~~ -

RF = 0,58; Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte; Eluiermittel Cyclohexan/Ethylacetat (30 - 70 Vol.).

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 3360, 2820, 1780, 1715, 1705, 1680, 1580, 1510, 1490, 1445, 1400, 1040, 940, 840, 755

Man löst 1 g 3-[(6-Acetamido-3-pyridazinyl)-2-thiovinyl]-2-benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-1,3-thiazol-4-yl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 23,5 ccm Ameisensäure und 9 ccm destilliertes Wasser und erwärmt schließlich 25 Minuten auf 50 °C. Die Ausfällung wird filtriert, und das Filtrat wird unter verringertem Druck (10 mmHg; 13,3 mbar) bei 40 °C konzentriert. Der Rückstand wird in 50 ccm Ethanol trituriert, das man unter verringertem Druck (30 mmHg; 39,9 mbar) bei 40 °C verdampft. Dieser Arbeitsgang wird wiederholt, und der Rückstand wird in 50 ccm Ethanol aufgenommen, und der unlösliche Anteil wird abfiltriert und mit 30 ccm Ethylether gewaschen. Man erhält 0,51 g 3-[(6-Acetamido-3-pyridazinyl)-2-thiovinyl]-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form in Form eines cremefarbenen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr) charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3300, 1760, 1660, 1550, 1510, 1035, 940

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$   $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CONH-}$ ); 3,72 und 3,98 (AB, J = 17, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,86 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,2 (d, J = 4, 1H, H in 6);

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

171

221271 - ~~109a~~ -

5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols); 7,20 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 7,19 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-s-); 7,33 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-S-); 7,78 (d, J = 9, 1H, H in 5-Stellung am Pyridazin), 8,12 (s, 1H, CH<sub>3</sub>CONH-); 9,65 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 8,27 (d, J = 9, 1H, H in 4-Stellung am Pyridazin); 11,1 (s breit, 1H, -CO<sub>2</sub>H).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>172</sup>~~110~~ -

Das 3-Acetamido-6-mercapto-pyridazin kann nach der von M. Kumagai und M. Bando, Nippon Kagaku Zasshi 84, 995 (1963) beschriebenen Methode hergestellt werden.

#### Beispiel 10

Zu einer Lösung von 4 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 40 ccm trockenem N,N-Dimethylformamid fügt man 0,7 g 5,6-Dioxo-4-methyl-3-thioxo-1,2,4-perhydro-triazin und 0,77 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Das Reaktionsgemisch wird 90 Minuten auf 60 °C erwärmt und anschließend mit 200 ccm Ethylacetat verdünnt und viermal mit 100 ccm destilliertem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Verdampfen unter verringertem Druck (30 mmHg; 39,9 mbar) bei 40 °C zur Trockne chromatographiert man den Rückstand an Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06 ) (Durchmesser der Säule 4 cm), wobei man unter 50 kPa mit 3 l Ethylacetat eluiert und Fraktionen von 100 ccm sammelt. Die Fraktionen 11 - 29 werden unter verringertem Druck (30 mmHg; 39,9 mbar) bei 40 °C konzentriert. Man erhält 2,8 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3360, 3200, 2820, 1795, 1710, 1680, 1590, 1515, 1490, 1450,  
1040, 760

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>173</sup>~~11~~ -

### NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,30 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> Triazin); 3,30 und 4,0 (AB, J = 18, -S(O)CH<sub>2</sub>-); 3,88 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,65 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,02 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,32 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,68 (s, 1H, H des Thiazols); 6,92 (s, 1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) 7,15 - 7,55 (Massiv, aromatisch + -CONH- + (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH- + -CH=CH-S-).

Zu einer auf -30 °C gekühlten Lösung von 2,8 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 30 ccm Methylenchlorid und 1,1 ccm N,N-Dimethylacetamid fügt man 0,53 ccm Phosphortrichlorid und rührt das Reaktionsgemisch 2 h bei -15 bis -10 °C und verdünnt es anschließend mit 250 ccm Ethylacetat. Man wäscht zweimal mit 100 ccm gesättigter Natriumbicarbonatlösung und anschließend mit 250 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und verdampft das Lösungsmittel unter verringertem Druck (30 mmHg; 39,9 mbar) bei 40 °C. Der Rückstand wird an 120 g Siliciumdioxidgel (0,04 - 0,06) (Durchmesser der Säule 4 cm, Höhe 20 cm) chromatographiert, wobei man mit 2 l eines Gemische von Cyclohexan und Ethylacetat (20 - 80 Vol.) unter einem Druck von 50 kPa eluiert und Fraktionen von 100 ccm sammelt. Die Fraktionen 4 - 16 werden unter verringertem Druck (30 mmHg; 39,9 mbar) bei 40 °C konzentriert. Man erhält 1,75 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-

221271. - <sup>174</sup>~~111a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines cremefarbenen Feststoffs.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 1785, 1710, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 755,  
740

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>175</sup>~~112~~ -

### NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,41 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> Triazin); 3,58 und 3,68 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,04 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,95 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,84 (d, J = 17, 1H, -CH=CH-S-); 6,96 (s, 1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 7,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 7,15 - 7,55 (massiv, aromatisch + (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH- + -CH=CH-S-); 10,8 (s, 1H, -NH- Triazin).

1,7 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, werden in 24 ccm Ameisensäure gelöst; nach Zusatz von 16 ccm destilliertem Wasser wird das Reaktionsgemisch 25 Minuten auf 50 °C erwärmt und anschließend in der Wärme filtriert und unter verringertem Druck (10 mmHg; 13,3 mbar) bei 40 °C zur Trockne verdampft. Der Feststoff wird mit 40 ccm Ethanol trituriert, und man bringt unter verringertem Druck (30 mmHg; 39,9 mbar) bei 40 °C zur Trockne. Diesen Arbeitsgang wiederholt man einmal und nimmt dann den erhaltenen Rückstand in 30 ccm Ethanol auf. Das unlösliche Produkt wird durch Filtrieren abgeschieden, mit 10 ccm Ethanol und zweimal 50 ccm Ether gewaschen und unter verringertem Druck (10 mmHg; 13,3 mbar) bei 25 °C getrocknet. Man erhält 0,85 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines cremefarbenen Feststoffs.

221271 - <sup>176</sup>~~112a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Rf = 0,37; Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte; Eluiermittel Ethylacetat-Wasser-Essigsäure (3+2-2 Vol.).

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3300, 3260, 2600, 1770, 1705, 1680, 1630, 1585, 1530, 1375,  
1040, 950

221271 - ~~113~~ <sup>177</sup> -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,35 (s, 3H,  $-CH_3$  Triazin); 3,65 und 3,88 (AB, J = 18, 2H,  $-SCH_2-$ ); 3,87 (s, 3H,  $=NOCH_3$ ); 5,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols); 6,83 (d, J = 16,  $-CH=CH-S-$ ); 7,11 (d, J = 16, 1H,  $-CH=CH-S-$ ); 7,20 (s breit, 3H,  $-NH_3^+$ ); 9,58 (d, J = 9, 1H,  $-CONH-$ ).

Das 5,6-Dioxo-4-methyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann hergestellt werden nach M. Pesson und M. Antoine: Bull. Soc. Chim. Fr. 1590 (1970).

#### Beispiel 11

Man rührt 2 h bei 60 °C und unter Stickstoff ein Gemisch von 7,02 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 50 ccm Dimethylformamid, 1,34 ccm Diisopropylethylamin und 1,33 g 5,6-Dioxo-4-ethyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin. Das abgekühlte Gemisch wird mit 600 ccm Ethylacetat verdünnt, und die organische Phase wird mit zweimal 125 ccm Wasser, 150 ccm 0,5 n-Chlorwasserstoffsäure, zweimal 125 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und zweimal 125 ccm Wasser, gesättigt mit Natriumchlorid, gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei 30 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 26,6 mbar) zur Trockne konzentriert. Man löst den Rückstand in 150 ccm Ethylacetat und chromatographiert die Lösung an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 7 cm). Man eluiert mit 3 l Ethylacetat unter einem Druck von 40 kPa und gewinnt Fraktionen von 100 ccm. Die Fraktionen 10 - 23 werden bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 26,6 mbar) konzentriert. Man gewinnt so 5,3 g

221271 - ~~114~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines hellbraunen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3500, 2000, 1785, 1710, 1685, 1520, 1495, 1450, 1040, 945, 755, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,27 (t, J = 7, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,40 und 4,12 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,86 (q, J = 7, 2H,  $\geq \text{NCH}_2-$ ); 4,0 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,68, (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,04 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,70 (s, 1H, H des Thiazols); 6,85 (d, J = 16,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 6,97 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ).

Zu einer auf  $-14^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 5,2 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 100 ccm Methylenchlorid fügt man nacheinander 1,95 ccm Dimethylacetamid und 1 ccm Phosphortrichlorid. Man rührt 1 h 20 Min. bei einer Temperatur von etwa  $-12^\circ\text{C}$  und fügt anschließend erneut 0,5 ccm Phosphortrichlorid zu und rührt erneut 15 Minuten bei  $-12^\circ\text{C}$ . Das Gemisch wird mit 600 ccm Ethylacetat verdünnt und mit zweimal 250 ccm einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung und zweimal 250 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verrin-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>119</sup>~~114a~~ -

gertem Druck (20 mmHg; 26,6 mbar) bei 20 °C zur Trockne konzentriert. Das zurückbleibende Öl wird durch Chromatographie an einer Säule von 100 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2) (Säulendurchmesser 4,5 cm) gereinigt, wobei das Produkt vorher an 25 g Siliciumdioxidgel fixiert wurde. Man eluiert mit 500 ccm

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>180</sup>~~115~~ -

Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 50 ccm gewinnt. Man konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 26,6 mbar) die Fraktionen 5 - 9 und gewinnt 5,3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer orangefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>): 3385, 1785, 1710, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 755, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ in ppm, J in Hz)

1,34 (t, J = 7, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,60 und 3,70 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,95 (q, J = 7, 2H, ≧ NCH<sub>2</sub>-); 4,05 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,12, (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,94 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,77 (s, 1H, H des Thiazols); 6,87 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 6,96 (s, 1H, -COOCH-); 8,20 (s, 1H, =NNH CO- oder =NN=C-).  
OH

Man löst 3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 30 ccm Ameisensäure, verdünnt mit 14 ccm Wasser und erwärmt unter Rühren während 30 Minuten bei 50 °C. Das auf 20 °C gekühlte Gemisch wird filtriert, und das Filtrat wird unter verringertem Druck (0,05 mmHg; 0,0665 mbar) bei 30 °C zur Trockne konzentriert. Man nimmt den Feststoff in 100 ccm

29.9.1980

AP. C 07 D/221 271

57 466/11

181  
221271 - 115a -

Ethanol auf, konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 26,6 mbar) zur Trockne; dieser Arbeitsgang wird dreimal wiederholt, und der Feststoff wird bei 60 °C mit 500 ccm Ethanol behandelt. Nach dem Entfernen eines leichten Anteils unlöslichen Produkts konzentriert man die Lösung auf 40 ccm (bei 30 °C und 20 mmHg; 26,6 mbar) und kühlt auf +4 °C ab. Nach dem Filtrieren und Trocknen

221271 - ~~116~~ <sup>182</sup> -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

des unlöslichen Produkts gewinnt man 1,49 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3500, 2200, 1770, 1700, 1680, 1530, 1040, 940

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,22 (t, J = 7, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,65 und 3,80 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,80 (q, J = 7, 2H,  $> \text{NCH}_2-$ ); 3,86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,20, (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols); 6,95 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,13 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ); 7,18 (s, 3H,  $-\text{NH}_3^+$ ); 9,63 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

Das 5,6-Dioxo-4-ethyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann hergestellt werden nach der in der BE-PS 830 455 beschriebenen Methode.

### Beispiel 12

Man rührt bei 60 °C unter Stickstoff während 1 h 40 Min. ein Gemisch von 9,79 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 50 ccm Dimethylformamid, 2,28 g 5,6-Dioxo-4-isopropyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 2,12 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man verdünnt das Gemisch mit 600 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 150 ccm Wasser, 100 ccm 1 n-Chlorwasserstoffsäure, zweimal 150 ccm einer Lösung von 2%igem Natriumbicarbonat und zweimal 150 ccm einer halbgesättigten Natrium-

221271 - <sup>183</sup>~~117~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

chloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg; (26,6 mbar) zur Trockne. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an einer Säule von 300 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2) (Säulendurchmesser 5 cm). Man eluiert mit 15 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (40 - 60 Vol.), wobei man Fraktionen von 1 l gewinnt. Die Fraktionen 9 - 14 werden bei 20 °C unter 20 mmHg (26,6 mbar) konzentriert. Man gewinnt 7,4 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-isopropyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer gelborangen Meringe.

#### NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ in ppm, J in Hz)

1,45 (d, J = 7, 6H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,68 und 4,29 (2d, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,35 (mt, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5,05 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,86 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,78 (s, 1H, H des Thiazols); 6,97 (s, 1H, -COOCH-); 6,96 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,11 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 8,74 (s, 1H, -NH-C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>); 9,05 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,53 (s, 1H, =NNH-CO- oder =N-N=C-  
OH)

Man behandelt bei -10 °C unter Rühren und während 1 h 30 Min. eine Lösung von 7,3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-isopropyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, und 2,73 ccm Dimethylacetamid in 100 ccm Methylenchlorid mit 1,25 ccm Phosphortrichlorid. Man verdünnt das Gemisch mit 600 ccm Ethylacetat, wäscht

221271. - <sup>124</sup>~~147a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

mit zweimal 150 ccm einer Lösung von 2%igem Natriumbicarbonat und zweimal 150 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 26,6 mbar) zur Trockne. Der Rückstand wird an 50 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2) fixiert, und das Pulver

221271 - <sup>185</sup>~~118~~

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

wird auf eine Säule von 200 g Siliciumdioxidgel (Durchmesser der Säule 4 cm) aufgebracht. Man eluiert mit einem Gemisch von Ethylacetat-Cyclohexan (80 - 20 Vol.), wobei man Fraktionen von 200 ccm gewinnt. Die Fraktionen 3 und 4 werden bei 20 °C unter einem Druck von 20 mmHg (26,6 mbar) zur Trockne konzentriert, und man gewinnt 5,3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-isopropyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer gelborangen Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1790, 17,20, 1685, 1520, 1495, 1450, 1045, 945, 760, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
1,46 (d, J = 7, 6H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,64 und 3,84 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,82 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,36 (mt, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 5,24 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,76 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H, H des Thiazols); 6,94 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,94 (s, 1H,  $-\text{COOCH}$ ); 7,0 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ); 8,78 (s, 1H,  $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ); 9,58 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 12,53 (s, 1H,  $=\text{NNHCO}-$  oder  $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$ ).

OH

Man löst 5,25 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-isopropyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 50 ccm Ameisensäure, verdünnt mit 20 ccm Wasser und erwärmt unter Rühren während 30 Minuten

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>186</sup>~~188~~ -

auf 50 °C. Nach dem Abkühlen auf etwa 20 °C wird das Gemisch filtriert, und die Lösung wird bei 30 °C unter vermindertem Druck (0,05 mmHg; 0,0665 mbar) zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 25 ccm Ethanol aufgenommen, man vertreibt das Lösungsmittel bei 20 °C unter einem

221271 - <sup>187</sup>~~119~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Druck von 20 mmHg (26,6 mbar) und wiederholt diese Arbeitsweise dreimal. Der Feststoff wird unter Rückfluß mit 600 ccm Ethanol behandelt, filtriert und bei 20 °C unter 20 mmHg (26,6 mbar) auf 50 ccm konzentriert. Nach dem Filtrieren und Trocknen des unlöslichen Produkts erhält man 2 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-isopropyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum, charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ ) (KBr)  
3500, 2200, 1775, 1705, 1680, 1530, 1050, 950

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
1,48 (d, J = 7, 6H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,64 und 3,82 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,85 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,42 (mt, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 5,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,93 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,07 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ); 7,18 (s, 3H,  $-\text{NH}_3^+$ ); 9,62 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 12,55 (s, 1H,  $=\text{NNHCO}$  oder  $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-\text{OH}$ ).

Das 5,6-Dioxo-4-isopropyl-3-thio-1,2,4-perhydrotriazin kann nach der in der BE-PS 830 455 beschriebenen Methode hergestellt werden.

221271 - <sup>188</sup>~~120~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

### Beispiel 13

Man rührt während 80 Minuten bei 60 °C unter Stickstoff eine Lösung von 5,8 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 58 ccm Dimethylformamid, 1,3 g 4-(2-Methoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 0,819 mg Diisopropylethylamin. Das auf etwa 20 °C abgekühlte Gemisch wird mit 300 ccm Ethylacetat verdünnt, die organische Phase wird viermal mit insgesamt 100 ccm Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 26,6 mbar) zur Trockne konzentriert. Der in 250 ccm Ethylacetat gelöste Rückstand wird an einer Säule von 32 g Siliciumdioxid-gel filtriert und mit 500 ccm Ethylacetat eluiert. Das Eluat wird unter verringertem Druck (20 mmHg; 26,6 mbar) bei 20 °C zur Trockne verdampft. Man erhält so 5,4 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3{[5,6-dioxo-4-(2-methoxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines beigen Feststoffs.

Infrarotabsorptionsspektrum (KBr),

charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3400, 2830, 1800, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210, 1110, 1040, 945, 755, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,32 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3,60 (t, J = 5, 2H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ); 4,05

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>189</sup>~~120~~ -

(t, J = 5, 2H, -CH<sub>2</sub>N < ); 3,34 und 4,1 (dd, J = 18, 2H, -S(O)CH<sub>2</sub>-); 4,00 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,66 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,08 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols); 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s, 1H, -COOCH).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

190

221271 - ~~121~~ -

Zu einer auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von 5,3 g 2-Benzhydryl-oxycarbonyl-3- $\{4-(2\text{-Methoxyethyl})\text{-}5,6\text{-dioxo}\text{-}1,4,5,6\text{-tetrahydro}\text{-}1,2,4\text{-triazin}\text{-}3\text{-yl}\}\text{-}2\text{-thiovinyl}\}\text{-}7\text{-}[2\text{-Methoxyimino}\text{-}2\text{-}(2\text{-tritylamino}\text{-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido}]\text{-}8\text{-oxo}\text{-}5\text{-oxid}\text{-}5\text{-thia}\text{-}1\text{-aza}\text{-bicyclo [}4.2.0\text{]}\text{-oct}\text{-}2\text{-en, syn-Isomeres, E-Form, in 53 ccm Methylenchlorid, fügt man 2,06 ccm Dimethylacetamid und anschließend 0,91 ccm Phosphortrichlorid. Man rührt 2 h bei  $-10^{\circ}\text{C}$  und verdünnt anschließend die Lösung in 750 ccm Ethylacetat, wäscht diese Lösung zweimal mit 100 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, zweimal mit 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat, konzentriert unter verringertem Druck (20 mmHg; 26,6 mbar) bei  $20^{\circ}\text{C}$  auf 50 ccm und fügt 200 ccm Isopropylether zu. Der gebildete Feststoff wird durch Filtrieren isoliert, mit 20 ccm Isopropylether gewaschen und getrocknet. Man erhält so 4,2 g eines cremefarbenen Feststoffs. Dieser Feststoff, gelöst in einem Gemisch von Ethylacetat-Cyclohexan (70 - 30 Vol.) wird an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 6 cm, Höhe 20 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 1500 ccm eines Gemischs von Ethylacetat-Cyclohexan (70 - 30 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 75 ccm gewinnt. Die Fraktionen 9 - 19 werden unter verringertem Druck (20 mmHg; 26,6 mbar) bei  $20^{\circ}\text{C}$  zur Trockne konzentriert. Man erhält so 2,9 g 2-Benzhydryl-oxycarbonyl-3- $\{5,6\text{-dioxo}\text{-}4\text{-}(2\text{-methoxyethyl})\text{-}1,4,5,6\text{-tetrahydro}\text{-}1,2,4\text{-triazin}\text{-}3\text{-yl}\}\text{-}2\text{-thiovinyl}\}\text{-}7\text{-}[2\text{-methoxyimino}\text{-}2\text{-}(2\text{-tritylamino}\text{-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido}]\text{-}8\text{-oxo}\text{-}5\text{-thia}\text{-}1\text{-aza}\text{-bicyclo [}4.2.0\text{] oct}\text{-}2\text{-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines cremefarbenen Feststoffs.$$

221271 - <sup>191</sup>~~121a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 2820, 1785, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370,  
1210, 1110, 1040, 945, 755, 705

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,34 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3,65 (t, J = 5, 2H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ); 4,11 (t,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>192</sup>~~122~~ -

$J = 5, 2H, -CH_2N \leq$ ); 3,60 und 3,68 (2d,  $J = 18, 2H, -SCH_2-$ ); 4,06 (s, 3H,  $=NOCH_3$ ); 5,11 (d,  $J = 4, 1H, H$  in 6); 5,95 (dd,  $J = 4$  und 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols); 6,86 (d,  $J = 16, 1H, -CH=CH-$ ); 6,93 (d,  $J = 9, 1H, -CONH-$ ); 6,97 (s, 1H,  $-COO\overset{\text{H}}{\text{C}}$ ).

Man löst 2,8 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2-methoxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 50 ccm Ameisensäure, fügt 25 ccm Wasser zu und erwärmt 15 Minuten unter Rühren auf 50 °C. Das Gemisch wird mit 25 ccm Wasser verdünnt, abgekühlt, filtriert und bei 40 °C unter 0,05 mmHg (0,0665 mbar) zur Trockne konzentriert. Man nimmt den Rückstand dreimal mit 50 ccm Ethanol auf, wobei man jedesmal unter verringertem Druck (0,05 mmHg; 0,0665 mbar) zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit 200 ccm Ethanol aufgenommen, in der Wärme über eine Glasfritte filtriert, der Rückstand wird erneut mit 100 ccm Ethanol unter Rückfluß aufgenommen, in der Wärme filtriert, die beiden Filtrate werden vereint und auf 20 ccm konzentriert, auf 0 °C gekühlt, und der erhaltene Feststoff wird filtriert und getrocknet. Man erhält so 1,45 g 7- $[2\text{-}(2\text{-Amino-4-thiazolyl})\text{-2-methoxyimino-acetamido}]$ -2-carboxy-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2-methoxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}\}$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines gelben Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $cm^{-1}$ )

3480, 2830, 1775, 1710, 1680, 1635, 1590, 1535, 1380, 1110, 1040, 940

221271 - <sup>193</sup>~~122a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,36 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3,56 (t, J = 5, 2H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ); 4,10  
t, J = 5, 2H,  $-\text{CH}_2\text{N} <$  ); 3,62 und 3,73 (2d, J = 18, 2H,  
 $-\text{SCH}_2-$ ); 3,96 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6);  
5,81 (dd,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>194</sup>~~123~~ -

J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,78 (s, 1H, H des Thiazols);  
6,87 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-); 7,29 (d, J = 15, 1H,  
-CH=CH-S-); 6,70 (s breit, 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 9,55 (d, J = 9, 1H,  
-CONH-); 12,64 (s, 1H, =N NHCO- oder =N N =C-).  
OH

Das 4-(2-Methoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydro-  
triazin kann nach der BE-PS 830 455 hergestellt werden.

#### Beispiel 14

Man rührt 4 h bei 60 °C ein Gemisch von 8,03 g 2-Benzhydryl-  
oxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-  
acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-  
bicyclo- [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 150 ccm  
Dimethylformamid, 2,19 g 5,6-Dioxo-4-(2-methylthioethyl)-3-  
thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 1,7 ccm Diisopropylethyl-  
amin. Man gießt das Gemisch in 300 ccm Ethylacetat, wäscht  
mit dreimal 200 ccm Wasser und 200 ccm einer gesättigten  
Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert  
und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur  
Trockne. Das vorher auf 20 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 -  
0,2) fixierte Produkt wird an 200 g Siliciumdioxidgel  
chromatographiert (Säulendurchmesser 3,4 cm, Höhe 40 cm).  
Man eluiert nacheinander mit folgenden Cyclohexan-Ethyl-  
acetat-Gemischen: (40 - 60 Vol.), 500 ccm (30 - 70 Vol.),  
500 ccm (20 - 80 Vol.), 500 ccm (10 - 90 Vol.), 500 ccm,  
und man beendet mit 2 l reinem Ethylacetat, wobei man Frak-  
tionen von 120 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen  
22 - 32 zur Trockne und erhält 5,66 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-  
3-{[5,6-dioxo-4-(2-methylthioethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-  
1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-  
tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-  
aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form  
einer cremefarbenen Meringe.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271, - <sup>195</sup>~~124~~ -

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
1795, 1715, 1670, 1525, 1495, 1455, 1040, 945, 755, 700

Man behandelt bei  $-10^\circ\text{C}$  während 30 Minuten und unter Rühren eine Lösung von 5,6 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-~~U~~5,6-dioxo-4-(2-methylthioethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in einem Gemisch von 53,8 ccm Methylenchlorid und 1,99 ccm Dimethylacetamid, mit 0,941 ccm Phosphortrichlorid. Man verdünnt das Gemisch mit 200 ccm Ethylacetat, wäscht nacheinander mit 100 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, zweimal 100 ccm Wasser und 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei  $20^\circ\text{C}$  zur Trockne.

Das Produkt wird an 15 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2) fixiert, und das Pulver wird auf eine Säule von 100 g Siliciumdioxidgel (Säulendurchmesser 3 cm, Höhe 30 cm) aufgebracht. Man eluiert mit 1,5 l eines Cyclohexan-Ethylacetat-Gemischs (20 - 80 Vol.), wobei man Fraktionen von 60 ccm gewinnt. Die Fraktionen 3 - 18 werden bei 20 mmHg (2,7 kPa) bei  $20^\circ\text{C}$  zur Trockne konzentriert. Man erhält 4,16 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-~~U~~5,6-dioxo-4-(2-methylthioethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer gelben Meringe.

221271. - <sup>196</sup>~~125~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum, charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ ) (KBr)  
1785, 1715, 1680, 1525, 1490, 1445, 1040, 940, 750, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,18 (s, 3H,  $-\text{SCH}_3$ ); 2,78 (t, J = 6, 2H,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ); 3,58 und  
3,67 (d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,95 - 4,05 (m, 5H,  $-\text{OCH}_3$   
und  $\geq\text{NCH}_2-$ ); 5,08 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,93 (dd, J = 4  
und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,82  
(d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,95 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 11,55  
(s breit, 1H,  $=\text{NNHCO}-$  oder  $=\text{N N}=\overset{\text{OH}}{\text{C}}-$ ).

OH

29.9.1980

AP. C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>197</sup>~~126~~ -

Man rührt während 30 Min. bei 50 °C eine Lösung von 4,16 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3- $\{$ [5,6-dioxo-4-(2-methylthioethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in einem Gemisch von 40 ccm Ameisensäure und 20 ccm Wasser. Das abgekühlte Gemisch wird anschließend filtriert und unter verringertem Druck (40 °C, 20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert.

Man nimmt den Rückstand in 100 ccm Ethanol auf und konzentriert bei 20 °C und 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man wiederholt diese Arbeitsweise zweimal und löst anschließend den Feststoff in 250 ccm siedendem Ethanol, filtriert in der Wärme und konzentriert die Lösung auf 20 ccm (20 °C, 20 mmHg; 2,7 kPa). Man trennt die Ausfällung auf dem Filter ab, trocknet und erhält 1,95 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3- $\{$ [5,6-dioxo-4-(2-methylthioethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl $\}$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>198</sup>~~127~~ -

Infrarotspektrum (KBr) charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3600, 2200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1535, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,12 (s, 3H,  $-\text{SCH}_3$ ); 2,73 (t, J = 7, 2H,  $-\text{CH}_2\text{S}-\text{CH}_3$ ); 3,64  
und 3,82 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,85 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,0  
(t, J = 7, 2H,  $\text{>NCH}_2-$ ); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78  
(dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H des Thiazols);  
6,92 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,12 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ );  
7,15 (s, 3H,  $-\text{NH}_3^+$ ); 9,66 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 12,61  
(s, 1H,  $=\text{NNHCO}-$  oder  $=\text{N N}=\text{C}-$ ).

OH

Das 5,6-Dioxo-4-(2-methylthioethyl)-3-thioxo-1,2,4-perhydro-  
triazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 1,83 g Natrium in 80 ccm Methanol fügt  
man 13,6 g 4-(2-Methylthioethyl)-thiosemicarbazid und an-  
schließend tropfenweise während 15 Minuten 10,8 ccm Diethyl-  
oxalat. Man erwärmt 3 h unter Rückfluß, läßt abkühlen und  
fügt unter Rühren 1 l Diethylether zu. Man filtriert die  
Ausfällung. Der erhaltene gelbe Feststoff wird in 100 ccm  
Wasser gelöst, man stellt den pH-Wert der Lösung durch  
Zusatz von 1 n-Chlorwasserstoffsäure auf 2 ein, wobei man  
in einem Eisbad abkühlt.

Nach dem Filtrieren und Trocknen gewinnt man 3 g eines  
weißen Feststoffs, der durch zwei aufeinanderfolgende  
Kristallisationen in 50 ccm siedendem Wasser gereinigt wird.  
Man erhält 2,4 g 5,6-Dioxo-4-(2-methylthioethyl)-3-thioxo-  
1,2,4-perhydrotriazin.

29.9.1980

AP. C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>199</sup>~~127e~~ -

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3550, 3490, 3280, 3220, 1690

Das 4-(2-Methylthioethyl)-thiosemicarbazid kann hergestellt werden durch Zusatz von 6,8 ccm Hydrazinhydrat zu einer Lösung

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>200</sup>~~125~~ -

von 26,0 g Methyl-N-(2-methylthioethyl)-dithiocarbamat in 500 ccm Ethanol und 3stündiges Erwärmen unter Rückfluß. Nach der Konzentration zur Trockne bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) wird das erhaltene Öl in 100 ccm Diethylether trituriert. Die gebildeten Kristalle werden filtriert und getrocknet. Man gewinnt 18,16 g Thiosemicarbazid, Fp = 70 °C.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3320, 3200, 3160, 1635, 1550, 1260

#### Beispiel 15

Man rührt bei 60 °C während 3 h ein Gemisch von 10,04 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 200 ccm Dimethylformamid, 2,82 g 4-Benzyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 2,1 ccm Diisopropylethylamin. Man gießt in 500 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 250 ccm Wasser und zweimal 200 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man löst den Rückstand in 30 ccm eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (20 - 80 Vol.) auf und chromatographiert diese Lösung an einer Säule von 200 g Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Durchmesser der Säule 8 cm, Höhe 30 cm). Man eluiert mit 2 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (20 - 80 Vol.), 2 l eines Gemischs (10 - 90 Vol.) und 2 l Ethylacetat unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 100 ccm gewinnt. Man verdampft bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) die Fraktionen 45 - 60 und erhält 2,68 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-[(4-benzyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271

201  
- 129 -

E-Form, in Form einer cremefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 1800, 1720, 1670, 1520, 1495, 1450, 1045, 940, 755

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,32 und 4 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,97 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ );  
4,60 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,0 (s, 2H,  $\geq\text{NCH}_2$ ); 6,02  
(dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 5,70 (s, 1H, H des Thiazols);  
6,80 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,94 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ );  
11,87 (s breit, 1H,  $=\text{N}-\text{NHCO}-$  oder  $=\text{N}-\text{N}=\underset{\text{OH}}{\text{C}}-$ ).

Man behandelt unter Rühren während 30 Minuten bei  $-10^\circ\text{C}$  eine Lösung von 2,68 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(4-benzyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in einem Gemisch von 25 ccm Methylenchlorid und 0,95 ccm Dimethylacetamid, mit 0,44 ccm Phosphortrichlorid. Man verdünnt mit 200 ccm Ethylacetat, wäscht mit 50 ccm einer Lösung von 5%igem Natriumbicarbonat, zweimal 50 ccm Wasser und 50 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei  $20^\circ\text{C}$  unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Das vorher auf 20 g Siliciumdioxidgel (0,05 - 0,2) fixierte Produkt wird auf eine Säule von 40 g Siliciumdioxidgel (Säulendurchmesser 1,4 cm, Höhe 15 cm) aufgetragen. Man eluiert mit einem Liter eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (20 - 80 Vol.), wobei man Fraktionen von 60 ccm gewinnt. Die Fraktionen 2 - 13 werden bei  $20^\circ\text{C}$  unter

29.9.1980

AP.C 07 D/221 271

57 466/11

202  
221271 - ~~129a~~ -

20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Man gewinnt 1,78 g  
2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(4-benzyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-  
tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxy-  
imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-  
1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in  
Form einer cremefar-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>203</sup>~~130~~ -

benen Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3390, 1785, 1720, 1680, 1520, 1495, 1450, 1045, 940

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,54 und 3,64 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,02 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ );  
5,06 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,10 (s, 2H,  $>\text{NCH}_2-$ ); 5,92  
(dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols);  
6,82 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,95 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ );  
7,03 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 11,60 (s, 1H,  $=\text{NNH-CO-}$  oder  
 $=\text{N-N=C-}$ ).

OH

Man rührt 30 Minuten bei 50 °C eine Lösung von 2-Benzhydryl-oxycarbonyl-3-[(4-benzyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in einem Gemisch von 16 ccm Ameisensäure und 8 ccm Wasser. Man filtriert die abgekühlte Lösung und konzentriert bei 50 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 50 ccm Ethanol auf, verdampft bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und wiederholt diesen Arbeitsgang zweimal. Der erhaltene gelbe Feststoff wird mit 100 ccm Ethanol unter Rückfluß behandelt, man entfernt einen geringen Anteil an unlöslichem Material durch Filtrieren und konzentriert die Lösung auf 50 ccm (20 °C, 20 mmHg; 2,7 kPa). Nach dem Abkühlen während 3 h auf 4 °C filtriert man, trocknet die Ausfällung und erhält 0,69 g 7-[2-(2-

221271 - <sup>204</sup>~~150a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[(4-benzyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3500, 2300, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1045, 945



29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>206</sup>~~132~~ -

5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 1,9 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man verdünnt das Gemisch mit 600 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 125 ccm Wasser, 150 ccm 1 n-Chlorwasserstoffsäure, zweimal 150 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck zur Trockne (20 °C, 20 mmHg; 2,7 kPa). Der Rückstand wird in 30 ccm Methylenchlorid zur Lösung gebracht und an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,02 - 0,06) (Säulendurchmesser 7 cm, Höhe 35 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 7 l eines Gemisches von Cyclohexan-Ethylacetat (40 - 60 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 100 ccm gewinnt. Die Fraktionen 27 - 46 werden bei 20 °C unter vermindertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man gewinnt 8,5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-Dimethoxyethyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]$ -2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer beigefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 3250, 1795, 1720, 1685, 1520, 1490, 1445, 1040, 940, 760, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,34 und 4,12 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,40 (s, 6H,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ); 3,94 - 4,06 (m, 5H,  $-\text{OCH}_3$  und  $\geq \text{NCH}_2-$ ); 4,60 - 4,68 (m, 2H, H in 6 und  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ); 6,07 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,70 (s, 1H, H des Thiazols); 6,82 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 6,96 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>207</sup>~~132a~~ -

Man behandelt bei  $-10^{\circ}\text{C}$  unter Rühren eine Lösung von  
8,5 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-{[4-(2,2-dimethoxyethyl)-  
5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thio-  
vinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-  
acetamido]-8-oxo-5-oxid-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 308 - ~~133~~ -

5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form und 3 ccm Dimethylacetamid in 100 ccm Methylenchlorid mit 1,4 ccm Phosphortrichlorid. Nach 1 h 30 Min. und anschließend 2 h fügt man (jedesmal) 0,7 ccm Phosphortrichlorid zu. Man verdünnt das Gemisch mit 600 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 150 ccm einer 2%igen Lösung von Natriumbicarbonat, zweimal 150 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C bei einem Druck von 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird in 50 ccm Ethylacetat aufgenommen, und die Lösung wird an einer Säule von 100 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2) (Säulendurchmesser 3 cm, Höhe 25 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 1 l Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 200 ccm gewinnt. Die Fraktionen 3, 4 und 5 werden bei 20 °C zur Trockne konzentriert (20 mmHg; 2,7 kPa). Man gewinnt 7,5 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-dimethoxyethyl})\text{-}5,6\text{-dioxo}\text{-}1,4,5,6\text{-tetrahydro}\text{-}1,2,4\text{-triazin}\text{-}3\text{-yl}]\text{-}2\text{-thiovinyl}\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer orangefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 755, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,40, (s, 6H,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ); 3,54 und 3,66 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,98 (d, J = 5, 2H,  $\text{>NCH}_2-$ ); 4,02 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 4,65 (t, J = 5, 1H,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ); 5,08 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,92 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H des Thiazols); 6,83 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,95 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>209</sup>~~133a~~ -

1. a) Man behandelt bei 50 °C während 30 Minuten eine Lösung von 1,05 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-~~4~~(2,2-dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271-<sup>210</sup>~~134~~ -

acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 20 ccm 98%iger Ameisensäure. Man konzentriert das Gemisch bei 50 °C unter einem Druck von 0,05 mmHg (0,007 kPa) zur Trockne, nimmt in 50 ccm Aceton auf, konzentriert bei 30 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne und wiederholt diesen Arbeitsgang ein zweites Mal.

Der erhaltene Feststoff wird bei 60 °C während 10 Minuten unter Rühren mit 50 ccm Aceton behandelt, man filtriert die gekühlte Suspension, trocknet den Rückstand und erhält 0,51 g 7-[-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-{[5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl} -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3500, 2300, 1770, 1715, 1680, 1540, 1050, 950

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CF<sub>3</sub>COOD,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
3,87 (AB Grenze, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,30 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>);  
5,20 (s breit, 2H,  $\geq$ NCH<sub>2</sub>-); 5,38 (d, J = 4, 1H, H in 6);  
6,03 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,22 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-);  
7,50 (s, 1H, H des Thiazols); 7,72 (d, J = 16, 1H, =CHS-);  
9,74 (s breit, 1H, -CHO).

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CF<sub>3</sub>COOD + D<sub>2</sub>O,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
3,82 (AB Grenze, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,26 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>);  
5,10 (s breit 2H,  $\geq$ NCH<sub>2</sub>-); 5,31 (d, J = 4, 1H, H in 6);  
5,96 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,06 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-);  
7,43 (s, 1H, H des Thiazols); 7,56 (d, J = 16, 1H, =CHS-);  
9,67 (s breit, 1H, -CHO).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

211  
221271, - ~~135~~ -

b) Man kann auf folgende Weise arbeiten:

Man erwärmt unter Rühren während 30 Minuten auf 50 °C ein Gemisch von 1 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-dimethoxyethyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl)]-2\text{-thiovinyl}\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 40 ccm reine Ameisensäure, 1,27 ccm Wasser und 6 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2). Man konzentriert bei 30 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und bringt das erhaltene Pulver auf eine Säule von 20 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2) (Säulendurchmesser 2 cm, Höhe 17 cm) auf. Man eluiert mit einem Gemisch von Ethylacetat-Ameisensäure-Wasser (3-1-1 Vol.) wobei man Fraktionen von 10 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 3 - 26 bei 27 °C unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) zur Trockne. Der erhaltene gelbe Feststoff wird in 60 ccm Ether trituriert, man filtriert, trocknet den Rückstand und erhält 0,4 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3- $\{[(5,6\text{-dioxo-}4\text{-formylmethyl-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl})-2\text{-thiovinyl}]-8\text{-oxo-}5\text{-thia-}1\text{-aza-bicyclo [4.2.0] oct-}2\text{-en, syn-Isomeres, E-Form, dessen NMR- und Infrarotcharakteristika gleich denen des vorstehend unter a) beschriebenen Produkts sind.}$

2. Man rührt unter Stickstoff bis zur Auflösung ein Gemisch von 0,297 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3- $\{[(5,6\text{-dioxo-}4\text{-formylmethyl-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl})-2\text{-thiovinyl}]-8\text{-oxo-}5\text{-thia-}1\text{-aza-bicyclo [4.2.0] oct-}2\text{-en, syn-Isomeres,}$

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

212  
221271.- ~~135a~~ -

E-Form, 10 ccm Wasser und 0,042 g Natriumbicarbonat, filtriert und lyophilisiert die Lösung. Man gewinnt 0,28 g des Natriumsalzes von 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, Aldehydhydrat.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>213</sup>~~136~~ -

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3420, 3200, 1760, 1710, 1670, 1600, 1530, 1040, 945

NMR-Prottonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$  +  $D_2O$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,54 (AB Grenze, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 5,06 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,08 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{OH})_2$ ); 5,63 (d, J = 4, 1H, H in 7); 6,44 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols); 7,24 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ); 9,60 (s, 0,05 H,  $-\text{CHO}$ ).

Das NMR-Spektrum dieses Natriumsalzes, Aldehydhydrat, aufgenommen in  $\text{CF}_3\text{COOD}$ , zeigt, daß in Lösung in diesem Lösungsmittel die Verbindung in der Form des Aldehyds vorliegt [Spektrum identisch mit dem beschriebenen unter 1 a)].

3. Eine Lösung von 0,233 g L-Lysin in 2,8 ccm destilliertem Wasser wird mit Kohlensäuregas durch Einsprudeln gesättigt. Die erhaltene Lösung wird zu einer Suspension von 1 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 2,8 ccm destilliertes Wasser gefügt. Nach 25minütigem Rühren bei 20 °C wird die Lösung filtriert, und das Filtrat wird lyophilisiert. Man erhält so 1,23 g des Lysinsalzes von 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, Aldehydhydrat, in der Form eines cremefarbenen Lyophilisats.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>214</sup>~~136a~~ -

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3420, 3200, 1765, 1710, 1660, 1600, 1530, 1040, 945

Das 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>215</sup>~~137~~

Man stellt eine Lösung von Natriummethylat her durch Auflösen von 4,15 g Natrium in 140 ccm Methanol, fügt 32,3 g 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-thiosemicarbazid und 26,3 g Ethyloxalat zu. Man bringt unter Rückfluß während 4stündigem Rühren und läßt abkühlen. Nach einer Nacht wird die erhaltene Suspension filtriert, und die Ausfällung wird mit dreimal 25 ccm Ether gewaschen. Der Feststoff wird in 40 ccm Wasser gelöst, und nach dem Abkühlen auf etwa 4 °C wird die Lösung durch 4 n-Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 3 angesäuert und 30 Minuten bei 4 °C belassen. Nach dem Filtrieren und Trocknen gewinnt man 12 g 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin in Form eines weißen Feststoffs,  $F_{inst}$  (Kofler) = 172 °C (Zers.).

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $cm^{-1}$ )  
3280, 3250, 1695, 1380, 1130, 1050

NMR-Protonenspektrum

(80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,30 (s, 6H,  $-CH(OCH_3)_2$ ); 4,38 (d, J = 5,5, 2H,  $\geq NCH_2-$ );  
4,94 (t, J = 5,5, 1H,  $-CH(OCH_3)_2$ ).

Das 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-thiosemicarbazid kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 14,35 g Hydrazinhydrat in 40 ccm Ethanol fügt man während 1 h unter Rühren bei einer Temperatur von 5 bis 9 °C 37,7 g 2,2-Dimethoxyethyl-isothiocyanat. Nach 12 h bei 4 °C konzentriert man das Gemisch bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg, 2,7 kPa) zur Trockne. Der erhaltene gelbe Sirup kristallisiert nach dem

221271

216  
- ~~137a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

In-die-Wegeleiten. Der Feststoff wird in der Wärme in 50 ccm Methanol gelöst, man filtriert und verdünnt mit 200 ccm Diethylether, Nach etwa 10 h bei 4 °C filtriert man und gewinnt 32,3 g 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-thiosemicarbazid in der Form eines weißen Feststoffs.  $Fp_{inst}$  (Kofler) = 69 °C.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>217</sup>~~138~~ -

### Beispiel 17

Man stellt das 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-diethoxyethyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]$ -2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, wie in Beispiel 16 beschrieben, her, ausgehend von 15,06 g Tosylat und 3 g 4-(2,2-Diethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin, in Anwesenheit von 2,85 ccm N,N-Diisopropylethylamin in 75 ccm Dimethylformamid. Man führt die Chromatographie an einer Säule von 250 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2) (Säulendurchmesser 5 cm, Höhe 40 cm) durch, wobei man mit 5 l eines Cyclohexan-Ethylacetat-Gemischs (30 - 70 Vol.) eluiert. Man gewinnt 8,35 g des erwarteten Produkts in der Form einer braunroten Meringe.

### NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,15 (t, J = 7, 6H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,38 (d, J = 18, 1H,  $-\text{SCH}-$ ); 3,50 und 3,72 (2q AB, J = 9 und 7, 4H,  $-\text{OCH}_2-$ ); 3,90 - 4,20 (massiv, 6H  $>\text{NCH}_2-$ ,  $-\text{OCH}_3$  und  $-\text{SCH}-$ ); 4,65 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,72 (t, J = 5, 1H,  $-\text{CH}(\text{O Et})_2$ ); 6,04 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,70 (s, 1H, H des Thiazols); 6,85 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,97 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 11,94 (s breit, 1H,  $=\text{NNHCO}-$  oder  $=\text{N N}=\text{C}-$ ).

OH

Man behandelt bei  $-10^\circ\text{C}$  während 2 h eine Lösung von 8,30 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-diethoxyethyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]$ -2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-

29.9.1980

AP. C 07 D/221 271

57 466/11

221271

218

- 158a -

5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 100 ccm Methylenchlorid und 2,88 ccm Dimethylacetamid mit 1,33 ccm Phosphortrichlorid. Man behandelt wie in Beispiel 16 beschrieben, wobei man an einer Säule von 200 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 44 cm) chromatographiert und mit 2 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat

221271 - 139 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

(30 - 70 Vol.) eluiert. Man gewinnt 5,3 g 2-Benzhydroxy-carbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-diethoxyethyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]$ -2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form einer gelborangen Meringe. Das Produkt wird durch Auflösen in 20 ccm Ethylacetat und Zusatz von 100 ccm Diisopropylether gereinigt, und man erhält so 4,5 g eines cremefarbenen Feststoffs.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3390, 1785, 1720, 1685, 1585, 1515, 1495, 1445, 1050, 940, 750, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,18 (t, J = 7, 6H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,52 und 3,75 (2q AB, J = 7 und 10, 4H,  $-\text{OCH}_2-$ ); 3,60 (d, J = 18, 1H,  $-\text{SCH}=\text{}$ ); 3,97 - 4,06 (massiv, 6H,  $-\text{OCH}_3$ ,  $>\text{NCH}_2-$ ,  $-\text{SCH}=\text{}$ ); 4,76 (t, J = 5, 1H,  $-\text{CH}(\text{O Et})_2$ ); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,92 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols); 6,85 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,92 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 6,92 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 11,30 (s, breit, 1H,  $=\text{NNHCO}-$  oder  $=\text{N} \overset{\text{OH}}{\text{N}}=\text{C}-$ ).

Man erwärmt auf  $50^\circ\text{C}$  während 30 Minuten eine Lösung von 1 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-diethoxyethyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]$ -2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form in 25 ccm reiner Ameisensäure. Man konzentriert bei  $40^\circ\text{C}$

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

220  
221271 - ~~159a~~ -

unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne, nimmt den Rückstand mit 20 ccm Aceton auf, konzentriert bei 20 °C bei 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne, wiederholt den Arbeitsgang zweimal, trituriert den Rückstand in 40 ccm Aceton, erwärmt während 10 Minuten unter Rückfluß, wobei man rührt, und filtriert die abgekühlte Suspension. Man erhält 0,6 g gelbes Pulver, das man auf folgende Weise

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 140 -

221

reinigt:

Man löst 50 mg des vorstehenden Produkts in 5 ccm reiner Ameisensäure, fügt 2,5 g Siliciumdioxidgel Merck (0,5 - 0,2) zu und konzentriert bei 30 °C unter 0,05 mmHg, 0,007 kPa zur Trockne. Man bringt das Pulver auf eine Säule von 5 g Siliciumdioxidgel (Säulendurchmesser 2,5 cm, Höhe 3 cm) auf und eluiert mit 100 ccm eines Gemischs von Ethylacetat-Essigsäure-Wasser (3-2-2 Vol.), wobei man Fraktionen von 10 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 2 - 7 und trocknet (30 °C unter 0,05 mmHg; 0,007 kPa) und erhält 30 mg 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines cremefarbenen Pulvers, dessen Infrarotcharakteristika und NMR identisch mit dem der Verbindung des Beispiels 16, Variante 1a) sind.

Das 4-(2,2-Diethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 2,07 g Natrium in 70 ccm trockenem Methanol fügt man nacheinander 18,6 g 4-(2,2-Diethoxyethyl)-thiosemicarbazid und 13,15 g Diethyloxalat und erwärmt unter Stickstoff 4 h unter Rückfluß. Das abgekühlte Gemisch wird mit 300 ccm Wasser und 150 ccm Ethylacetat verdünnt und anschließend unter Abkühlen auf 4 °C mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 2 angesäuert. Man dekantiert, extrahiert die wäßrige Phase mit dreimal 100 ccm Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit dreimal 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man gewinnt 22,6 g eines dicken gelben Öls,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

222  
221271 - ~~140a~~ -

das hauptsächlich aus 4-(2,2-Diethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thio-1,2,4-perhydrotriazin besteht.

Das 4-(2,2-Diethoxyethyl)-thiosemicarbazid kann auf folgende

221271 - <sup>223</sup>~~141~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 94 g 2,2-Diethoxyethyl-isothiocyanat in 150 ccm Ethanol fügt man während 1 h bei 4 °C 27,3 ccm Hydrazinhydrat. Man rührt noch 20 Minuten bei 4 °C und filtriert das Gemisch und erhält 86 g des gewünschten Produkts in Form eines weißen Feststoffs vom Fp = 96 °C.

Beispiel 18

Man rührt bei 50 °C unter Stickstoff während 2 h 30 Min. ein Gemisch von 7,33 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, anti-Isomeres, E-Form, 37 ccm Dimethylformamid, 2,04 g 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydro-triazin und 1,39 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man gießt das Gemisch in 250 ccm Wasser, extrahiert mit 250 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 200 ccm Wasser, 100 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 100 ccm Wasser und 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand mit 100 ccm Diethylether auf und trennt das unlösliche Produkt am Filter ab. Nach dem Trocknen gewinnt man 6,7 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-{[4-(2,2-dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en, anti-Isomeres, E-Form, in der Form eines cremefarbenen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400 - 3250, 1800, 1725, 1695, 1590, 1555, 1520, 1495, 1450, 1210, 1080, 1060, 1035, 1025, 940, 755, 745, 700.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271. - <sup>224</sup>~~442~~ -

### NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,35 (s, 6H, -OCH<sub>3</sub>); 3,98 (massiv, 5H, =NOCH<sub>3</sub> und -NCH<sub>2</sub>-);

3,76 und 4,23 (2d, J = 18, 2H, -<sup>O</sup>S-CH<sub>2</sub>-); 4,58 (J = 6, 1H, -CHCH<sub>2</sub>-); 5,14 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,08 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,98 (s, 1H, -CO<sub>2</sub>CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 7,03 und 7,17 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 8,62 (s, 1H, -NH- Thiazol); 9,57 (d, J = 9, 1H, -CONH- in 7); 1272 (s, 1H, -N=C-OH oder -NH-C-).  
O

Man behandelt bei -8 °C während 35 Minuten eine Lösung von 6,7 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[[4-(2,2-dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, anti-Isomeres, E-Form, in 70 ccm Methylenchlorid und 2,3 ccm Dimethylacetamid mit 1,1 ccm Phosphortrichlorid. Man verdünnt mit 200 ccm Ethylacetat, wäscht mit 200 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und zweimal 100 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man fixiert den Rückstand an 20 g Siliciumdioxidgel (0,06 - 0,2) und chromatographiert an einer Säule von 140 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 3,5 cm, Höhe 60 cm). Man eluiert mit 1 l eines Cyclohexan-Ethylacetat-Gemische (20 - 80 Vol.) und anschließend mit 1 l Ethylacetat. Man konzentriert die Fraktionen 5 - 12 (Volumen der Fraktionen 120 ccm) bei 30 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man löst den Rückstand in 50 ccm Ethylacetat und fügt unter Rühren 200 ccm Diisopropylether

221271.- <sup>225</sup>~~142a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

zu. Nach dem Filtrieren und Trocknen gewinnt man 3,8 g  
2-Benzhydroxycarbonyl-3-{[4-(2,2-dimethoxyethyl)-5,6-  
dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-  
[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-  
oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, anti-Isomeres,  
E-Form, in der Form eines weißen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1785, 1720, 1695, 1585, 1510, 1490, 1445, 1205, 1075,

221271 - ~~43~~ - 326

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

1020, 940, 750, 700.

#### NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,41 (s, 6H,  $-\text{OCH}_3$ ); 3,50 und 3,57 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ );  
4,00 (d, J = 6, 2H,  $\geq \text{NCH}_2-$ ); 4,10 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 4,66  
(t, J = 6, 1H,  $> \text{CH}-\text{CH}_2-$ ); 5,08 (d, J = 4, 1H, H in 6);  
6,02 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,77 (d, J = 16, 1H,  
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 6,96 (s, 1H,  $-\text{COOCH} <$ ); 9,55 (d, J = 9, 1H,  
 $-\text{CONH}-$ ); 10,90 (s, 1H,  $-\text{N}=\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OH}$  oder  $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ ).

Man rührt bei 50 °C während 30 Minuten eine Lösung von 3,5 g  
2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-dimethoxyethyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}] -2\text{-thiovinyl}\}$ -  
7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}]$ -  
8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, anti-Isomeres,  
E-Form, in 300 ccm Ameisensäure. Man konzentriert bei 30 °C  
unter 0,05 mmHg (0,0067 kPa) zur Trockne, nimmt in 250 ccm  
Aceton auf, konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa)  
zur Trockne und wiederholt diesen Arbeitsgang ein zweites  
Mal. Man erwärmt den erhaltenen Feststoff unter Rückfluß  
in 100 ccm Aceton, läßt abkühlen, filtriert und wäscht mit  
50 ccm Diethylether. Man gewinnt 2,1 g des erwarteten  
Produkts, das man auf folgende Weise reinigen kann: Man  
suspendiert 2 g des vorstehenden Produkts in 62 ccm Wasser,  
fügt unter Stickstoff unter sehr kräftigem Rühren 0,3 g  
Natriumbicarbonat, gelöst in 16,5 ccm Wasser, zu, läßt lau-  
warm abkühlen, behandelt mit Tierkohle und filtriert. Das  
Filtrat weist den pH-Wert 5,4 auf, man säuert durch Zusatz  
von Essigsäure auf den pH-Wert 3,2 an, erwärmt auf 80 °C,  
behandelt mit Kohle, filtriert und läßt während 1 h auf

221271. - <sup>227</sup>~~1438~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

4 °C abkühlen. Nach dem Filtrieren und Trocknen gewinnt man 1,2 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en, anti-Isomeres, E-Form, in Form eines cremefarbenen Pulvers.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

228  
221271 - ~~144~~ -

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3700 - 2300, 1770, 1715, 1685, 1630, 1590, 1525, 1060,  
1030, 940

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,86 (s breit, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,43 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,18  
(s breit, 2H,  $>\text{N}-\text{CH}_2-$ ); 5,35 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,88  
(d, J = 4, 1H, H in 7); 7,24 und 7,74 (2d, J = 16, 2H,  
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 8,14 (s, 1H, H des Thiazols); 9,77 (s, 1H,  $-\text{CHO}$ ).

Das 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-trityl-  
amino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxy-  
vinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, anti-Isomeres,  
E-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man löst 8,5 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-(2-tosyloxy-  
vinyl)-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en,  
E-Isomeres, in 100 ccm Methylenchlorid, fügt 7,1 g 2-  
Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-essigsäure,  
anti-Isomeres, hergestellt nach R. Bucourt, Tetrahedron  
34, 2233 - 2243 (1978), und 0,1 g 4-Dimethylaminopyridin zu,  
kühlt auf 5 °C ab und fügt tropfenweise während 25 Minuten  
eine Lösung von N,N<sup>1</sup>-Dicyclohexylcarbodiimid in 50 ccm  
Methylenchlorid zu. Man rührt 2 h bei 20 °C, konzentriert  
bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne, nimmt den  
Rückstand in 300 ccm Ethylacetat auf, filtriert, wäscht mit  
100 ccm Wasser und 100 ccm mit Natriumchlorid gesättigtem  
Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzen-  
triert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man  
fixiert das Produkt auf 50 g Siliciumdioxidgel Merck  
(0,06 - 0,2) und chromatographiert an einer Säule von 200 g

229  
221271 - ~~147a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 60 cm). Man eluiert nacheinander mit Gemischen von Cyclohexan-Ethylacetat: 0,5 l Gemisch 70 - 30 (Vol.), 0,5 l Gemisch 60 - 40 (Vol.) und 4 l Gemisch 50 - 50 (Vol.), wobei man Fraktionen von 120 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 17 - 32 bei 20 °C unter

221271. - ~~145~~ - <sup>230</sup>

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und gewinnt 7,33 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, anti-Isomeres, E-Form.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 3280, 1805, 1730, 1680, 1555, 1520, 1495, 1450,  
1375, 1190, 1180, 1070, 1035, 1025, 935

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,44 (s, 3H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ); 3,16 und 3,48 (2d, J = 18, 2H,

$-\overset{\text{O}}{\text{S}}\text{CH}_2-$ ); 4,14 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 4,59 (d, J = 4, 1H, H in 6);  
6,34 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,90 (s, 1H,  $-\text{COOCH}_2-$ );  
6,92 und 7,15 (2d, J = 12, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 7,47 (s, 1H,  
H in 5-Stellung des Thiazols); 7,43 und 7,77 (2d, J = 8, 4H,  
 $-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ).

#### Beispiel 19

Man rührt bei 50 °C unter Stickstoff während 5 h ein Gemisch von 22,59 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, Z-Form, 112 ccm Dimethylformamid, 6,29 g 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 4,27 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man gießt in 500 ccm Wasser in Anwesenheit von 500 ccm Ethylacetat, dekantiert, wäscht mit zweimal 250 ccm Wasser, 100 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure und 200 ccm Wasser, gesättigt mit Natriumchlorid, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man fixiert das Produkt an 75 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) und chromatographiert an einer Säule von 500 g

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>23A</sup>~~146~~ -

Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 80 cm). Man eluiert mit 4 l Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 300 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 5 - 12 bei 20 °C unter 30 mmHg (4 kPa) zur Trockne und erhält 18,5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-dimethoxyethyl})\text{-}5,6\text{-dioxo}\text{-}1,4,5,6\text{-tetrahydro}\text{-}1,2,4\text{-triazin}\text{-}3\text{-yl}]\text{-}2\text{-thiovinyl}\}\text{-}7\text{-}[2\text{-methoxyimino}\text{-}2\text{-}(2\text{-tritylamino}\text{-}4\text{-thiazolyl})\text{-}acetamido]\text{-}8\text{-oxo}\text{-}5\text{-oxid}\text{-}5\text{-thia}\text{-}1\text{-aza}\text{-}bicyclo [4.2.0] \text{ oct}\text{-}2\text{-en, syn}\text{-}Isomeres, Z\text{-}Form, in Form eines cremefarbenen Pulvers.$

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 3200, 1800, 1725, 1685, 1585, 1515, 1495, 1445, 1080, 1040, 750, 740

Man behandelt bei -8 °C während 45 Minuten unter Rühren eine Lösung von 18,5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-dimethoxyethyl})\text{-}5,6\text{-dioxo}\text{-}1,4,5,6\text{-tetrahydro}\text{-}1,2,4\text{-triazin}\text{-}3\text{-yl}]\text{-}2\text{-thiovinyl}\}\text{-}7\text{-}[2\text{-methoxyimino}\text{-}2\text{-}(2\text{-tritylamino}\text{-}4\text{-thiazolyl})\text{-}acetamido]\text{-}8\text{-oxo}\text{-}5\text{-oxid}\text{-}5\text{-thia}\text{-}1\text{-aza}\text{-}bicyclo [4.2.0] \text{ oct}\text{-}2\text{-en, syn}\text{-}Isomeres, Z\text{-}Form, in 137 ccm Methylenchlorid und 6,43 ccm Dimethylacetamid mit 3,03 ccm Phosphor-trichlorid. Man gießt das Gemisch in 400 ccm Ethylacetat, wäscht mit 150 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und zweimal 100 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man fixiert das Produkt an 40 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) und chromatographiert an einer Säule von 400 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 4,5 cm, Höhe 80 cm). Man eluiert mit 2 l Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 360 ccm gewinnt. Man verdampft die Fraktionen 2 - 5 bei 30 °C unter 20 mmHg$

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

233

221271 - ~~146a~~ -

(2,7 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 100 ccm Ethylacetat auf und fügt unter Rühren 1 l Diisopropylether zu. Nach dem Filtrieren und Trocknen gewinnt man 6,8 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-dimethoxyethyl})\text{-}5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl})\text{-}2\text{-thiovinyl}\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido}]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, Z-Form,

221271 - ~~147~~ -

233

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

in der Form eines cremefarbenen Pulvers.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1790, 1720, 1685, 1585, 1515, 1495, 1450, 1220,  
1080, 1050, 1040, 750, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,30 (s, 6H,  $>\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ ); 3,22 und 3,78 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,85 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 3,88 (d, J = 5, 2H,  $>\text{NCH}_2-$ ); 4,50 (t, J = 5, 1H,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ); 5,23 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,58 und 6,70 (2d, J = 10, 2H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,72 (d, 1H, H des Thiazols); 6,88 (s, 1H,  $-\text{COOCH}$ ); 8,75 (s breit, 1H,  $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ); 9,58 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 12,63 (s breit, 1H,  $>\text{N}-\text{NHCO}-$ ).

Man erwärmt auf  $50^\circ\text{C}$  während 30 Minuten eine Lösung von 5 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-dimethoxyethyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]$ -2-thiovinyl $\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, Z-Form, in 200 ccm Ameisensäure. Man konzentriert bei  $30^\circ\text{C}$  unter 0,05 mmHg, 0,007 kPa zur Trockne, nimmt den Rückstand mit 200 ccm Aceton auf, konzentriert bei  $20^\circ\text{C}$  unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und wiederholt diesen Arbeitsgang ein zweites Mal. Man erwärmt den verbleibenden Feststoff in 200 ccm Aceton unter Rückfluß, läßt abkühlen, filtriert und wäscht mit 100 ccm Diethylether. Man gewinnt 2,8 g des erwarteten Produkts. Die endgültige Reinigung des Produkts kann auf folgende Weise erfolgen: Man suspendiert in 31 ccm Wasser 1 g des vorstehenden Produkts, fügt unter lauwarmem Abkühlen und unter starkem Rühren 0,15 g

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 456/11

221271 - <sup>234</sup>~~147a~~ -

Natriumbicarbonat, gelöst in 9 ccm Wasser, zu, stellt den pH-Wert durch Zusatz von weiterem Natriumbicarbonat auf 6,2 ein, behandelt mit Entfärbungskohle, filtriert und säuert durch Zusatz von Essigsäure auf den pH-Wert 3,2 an. Man erwärmt die erhaltene Suspension auf 80 °C, behandelt mit Kohle, filtriert und beläßt 3 h bei 4 °C.

22127<sup>1</sup> - ~~248~~ - <sup>235</sup>

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Nach dem Filtrieren und Trocknen gewinnt man 0,4 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, Z-Form, in Form eines weißen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3700 - 2200, 1770, 1715, 1680, 1590, 1530, 1045

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,77 und 3,84 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 5,18 (s, 2H,  $> \text{N-CH}_2-$ ); 5,38 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,02 (d, J = 4, 1H, H in 7); 6,84 und 7,05 (2d, J = 10, 2H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,48 (s, 1H, H des Thiazols); 9,72 (s, 1H,  $-\text{CHO}$ ).

#### Beispiel 20

Man rührt bei 60 °C während 5 h ein Gemisch von 1 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 20 ccm Dimethylformamid und 0,44 g des Natriumsalzes von 5,6-Dioxo-4-(2,2-dimethoxyethyl)-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin. Man konzentriert bei 30 °C unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) zur Trockne, nimmt den Rückstand in 30 ccm Wasser auf, filtriert und trocknet. Man erhält 0,9 g Rohprodukt.

Man kann die Reinigung wie folgt durchführen: Man behandelt 0,5 g des vorstehenden Rohprodukts mit 2 x 10 ccm siedendem Isopropanol, filtriert und läßt abkühlen. Nach dem Fil-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

236

221271 - ~~148a~~ -

trieren und Trocknen gewinnt man 0,215 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-{[4-(2,2-dimethoxyethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>237</sup>~~149~~ -

E-Form, in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3500, 3300, 1780, 1715, 1680, 1590, 1535, 1050, 950

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
3,62 und 3,81 (2d, J = 18,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,84 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ );  
3,97 (d, J = 3, 2H,  $> \text{NCH}_2-$ ); 4,58 (t, J = 3, 1H,  
 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,77 (dd, J = 4  
und 9, 1H, H in 7); 6,74, s, 1H, H des Thiazols); 6,91  
(d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,09 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ );  
7,17 (s, 3H,  $-\text{NH}_3^+$ ); 9,60 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 12,64  
(s, 1H,  $=\text{NNHCO}-$  oder  $^{\text{OH}}\text{N}=\text{C}-$ ).

Das 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man rührt bei 50 °C während 30 Minuten ein Gemisch von 0,35 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 10 ccm Ameisensäure und 3 ccm Wasser. Man fügt anschließend 8 ccm Wasser zu, filtriert und konzentriert bei 30 °C unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) zur Trockne. Man nimmt mit zweimal 20 ccm Ethanol auf, wobei man jedesmal bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Der erhaltene Feststoff wird in 20 ccm Diethylether trituriert. Man gewinnt nach dem Filtrieren und Trocknen 0,12 g 7-[2-(2-Amino-

221271 - <sup>238</sup>~~149a~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

4-Thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3360, 3200, 3100, 2000, 1770, 1670, 1630, 1530, 1370, 1190,  
1175, 1070, 1045, 925, 810

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>239</sup>~~150~~ -

#### NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,45 (s, 3H,  $-CH_3$ ); 3,58 und 3,80 (2d, J = 18, 2H,  $-SCH_2-$ );  
3,88 (s, 3H,  $-OCH_3$ ); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78  
(dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,68 und 7,20 (2d, J = 12,  
2H,  $-CH=CH-$ ); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 7,20 (s, 2H,  
 $-NH_2$ ); 7,51 und 7,88 (2d, J = 8, 4H, Tosylgruppe); 9,58  
(d, J = 9, 1H,  $-CONH-$ ).

Das 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, kann wie folgt hergestellt werden:

Zu einer auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 4,7 g 7-Amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo- [4.2.0] oct-2-en, E-Form, in 50 ccm Aceton, 5 ccm Wasser und 2,8 g Natriumbicarbonat fügt man während 7 Min. eine Lösung von 2 g des 4-Brom-2-methoxyimino-3-oxo-butrylchlorids, syn-Form, in 10 ccm Aceton. Man rührt 1 h bei  $-10^\circ\text{C}$  und konzentriert bei  $20^\circ\text{C}$  unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man erhält 11 g eines kastanienfarbenen Feststoffs A. 6 g dieses Feststoffs A werden an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 5 cm, Höhe 25 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 2,5 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (65 - 35 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 125 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 10 - 14 bei  $20^\circ\text{C}$  unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und gewinnt 1 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-(4-brom-2-methoxyimino-3-oxo-butryl-amino)-8-oxo-3-(2-tosyloxy-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>240</sup>~~150a~~ -

vinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres,  
E-Form, in der Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3390, 1785, 1720, 1685, 1515, 1495, 1455, 1375, 1190, 1180,  
1075, 1045, 950, 810, 760, 740

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>241</sup>~~151~~ -

NMR-Protonenspektrum

(CDCl<sub>3</sub>, 350 MHz,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,43 (s, 3H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>); 3,35 (AB, J = 17, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,14 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,35 (s, 2H, BrCH<sub>2</sub>CO-); 5,02 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,34 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,89 (s, 1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 6,86 und 6,92 (2d, J = 12, 2H, -CH=CH-); 7,17 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 7,2 - 7,4 (massiv, 12H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> und 2H meta des Tosyls); 7,74 (d, J = 8, 2H, 2H ortho des Tosyls).

Eine Lösung von 5 g des vorstehend erhaltenen Rohprodukts A in 25 ccm Tetrahydrofuran wird während 5 Minuten in eine Lösung von 20 °C 0,5 g Thioharnstoff, 50 ccm Wasser und 25 ccm Ethanol gegossen. Man rührt 30 Minuten bei 20 °C und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 150 ccm Ethylacetat und 50 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung auf, dekantiert, wäscht die organische Phase mit zweimal 100 ccm Wasser und 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Das erhaltene Produkt wird an einer Säule von 120 g Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 20 cm) chromatographiert, Man eluiert mit 2 l eines Cyclohexan-Ethylacetat-Gemischs (30 - 70 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 50 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 16 - 38 bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und gewinnt 0,75 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-benzhydryloxycarbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines cremefarbenen Feststoffs.

221271. - 151a -

242

29.9.1980

AP. C 07 D/221 271

57 466/11

Das 7-Amino-2-benzhydrioxycarbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxy-  
vinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, kann  
auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 35 °C von 6,1 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-  
7-

221271. - <sup>243</sup>~~152~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

t-butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, in 75 ccm Acetonitril, fügt man tropfenweise während 25 Minuten eine Lösung von 3,49 g p-Toluolsulfonsäurehydrat in 25 ccm Acetonitril. Man rührt 45 Minuten bei 35 °C, gießt das Gemisch in 500 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung. Nach 30 Minuten Kontakt unter Rühren extrahiert man mit 500 ccm Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit 100 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man gewinnt 4,7 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] -oct-2-en, E-Form, in Form einer braunen Meringe.

Rf = 0,18 [Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte, Cyclohexan-Ethylacetat (50 - 50 Vol.)].

Das 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man reduziert, wie in Beispiel 19 beschrieben, 7,1 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, gelöst in 75 ccm Methylenchlorid und 4,62 ccm Dimethylacetamid, mit 2,03 ccm Phosphortrichlorid. Nach der Chromatographie an Siliciumdioxidgel [Eluiermittel: Cyclohexan-Ethylacetat (50 - 50 Vol.)] gewinnt man 6,1 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>244</sup>~~152a~~ -

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3425, 1780, 1720, 1505, 1370, 1190, 1180, 1075, 760

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,50 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,42 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,35 und 3,42  
(2d,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

245  
221271 - ~~153~~ -

$J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,92 (d,  $J = 4$ , 1H, H in 6); 5,59 (dd,  $J = 5$  und 9, 1H, H in 7); 6,84 (d,  $J = 12$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,88 (s, 1H,  $-\text{COOCH}_2-$ ); 6,90 (d,  $J = 12$ , 1H,  $=\text{CHS}-$ ).

Das 4-Brom-2-methoxyimino-3-oxo-butyrylchlorid, syn-Isomeres, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 20 °C von 4,08 g 2-Methoxyimino-3-oxo-buttersäure, syn-Isomeres, in 50 ccm Diethylether, fügt man 2 Tropfen Dimethylformamid und anschließend während 15 Minuten tropfenweise 2 ccm Oxalylchlorid, gelöst in 5 ccm Diethylether. Man rührt 1 h bei 20 °C, fügt noch einen Tropfen Dimethylformamid zu und führt die Reaktion während 15 Minuten durch. Man konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne, nimmt mit zweimal 30 ccm Petrolether auf, wobei man jedesmal das Lösungsmittel bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) verdampft. Das 2-Methoxyimino-3-oxo-butanoylchlorid, syn-Isomeres, das so erhalten wird, löst man in 50 ccm Methylenchlorid, fügt zu dieser Lösung bei 20 °C 0,2 ccm 5,4 n-Chlorwasserstoff-Ether und 1,14 ccm Brom. Man rührt 20 h bei 20 °C, konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und erhält 5,42 g eines braunen Öls, das vorwiegend aus 4-Brom-2-methoxyimino-3-oxobutyryl-chlorid, syn-Isomeres, besteht.

NMR-Protonenspektrum

(60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

4,25 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,34 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ )

Die 2-Methoxyimino-3-oxo-buttersäure, syn-Isomeres, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>246</sup>~~155a~~ -

Man erwärmt während 15 h ein Gemisch von 52 g Ethyl-2-methoxyimino-3-oxo-butytrat, syn-Isomeres, 300 ccm Ethanol und 330 ccm 1 n-Natriumhydroxid unter Rückfluß. Man konzentriert das Ethanol bei 20 °C unter einem Druck von 20 mmHg (2,7 kPa) und extrahiert mit 150 ccm Methylenchlorid. Die wäßrige Phase wird mit 1 g

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

247  
221271 - 154 -

Tierkohle behandelt, filtriert, gesättigt mit Natriumchlorid, auf 4 °C gekühlt und mit 2 n-Chlorwasserstoffsäure in Anwesenheit von 200 ccm Methylenchlorid auf den pH-Wert 2 angesäuert. Man extrahiert die wäßrige Phase erneut mit zweimal 100 ccm des gleichen Lösungsmittels und anschließend mit sechsmal 200 ccm Ethylacetat. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und getrennt bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Die Rückstände werden vereint und unter sehr kräftigem Rühren mit 80 ccm Diisopropylether während 4 h behandelt. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt und getrocknet, und man erhält so 8,9 g 2-Methoxyimino-3-oxobuttersäure, syn-Isomeres.

Infrarotspektrum ( $\text{CHCl}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 2830, 2300, 1730, 1695, 1370, 1035

NMR-Protonenspektrum

(60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,48 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}-$ ); 4,18 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 11,2 (s, 1H,  $-\text{COOH}$ ).

Das Ethyl-2-methoxyimino-3-oxobutyrat, syn-Isomeres, wird nach R. Bucourt et al., Tetrahedron 34, 2233 (1978) hergestellt.

#### Beispiel 21

Man rührt bei 50 °C während 30 Minuten eine Lösung von 0,1 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-{[4-(2,2-dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-

29.9.1980

AP. C 07 D/221 271

57 466/11

248  
221271 - ~~154a~~ -

tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-8-oxo-5-thia-  
1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in  
10 ccm reiner Ameisensäure. Man konzentriert bei 50 °C  
unter 30 mmHg (4 kPa) zur Trockne, nimmt den Rückstand  
in 10 ccm Aceton auf, konzentriert

221271 - <sup>249</sup>~~155~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne, behandelt den Rückstand mit 20 ccm Aceton unter Rückfluß, läßt abkühlen und filtriert. Man gewinnt 0,088 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers, dessen Charakteristika identisch mit denen der im Beispiel 16 (1a) erhaltenen Produkte sind.

#### Beispiel 22

Zu einer Lösung von 3,7 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 70 ccm trockenem N,N-Dimethylformamid, fügt man 1,5 g 4-Carbamoylmethyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 0,65 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Das Reaktionsgemisch wird während 3 h bei 60 bis 65 °C unter Stickstoff erwärmt und anschließend mit 300 ccm Ethylacetat verdünnt und mit dreimal 100 ccm destilliertem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtrieren verdampft man das Lösungsmittel unter verringertem Druck (35 mmHg; 4,4 kPa) bei 40 °C und erhält 3,1 g des erwarteten rohen Produkts.

3,7 g eines nach der vorstehend beschriebenen Arbeitsweise erhaltenen rohen Produkts werden an einer Säule von Sili-ciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 30 cm) chromatographiert, wobei man unter einem Druck von 40 kPa mit Ethylacetat eluiert und Fraktionen von 200 ccm gewinnt. Die Fraktionen 11 - 32 werden unter ver-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>250</sup>~~155a~~ -

ringertem Druck (35 mmHg; 4,4 kPa) bei 40 °C zur Trockne  
konzentriert. Man erhält 2,7 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-  
[(4-carbamoylmethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-  
triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-



29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>252</sup>~~156a~~ -

Rückstand wird abgesaugt und mit 25 ccm wasserfreiem Ethanol und zweimal 50 ccm Ether gewaschen und unter vermindertem Druck (5 mmHg; 0,67 kPa) bei 20 °C getrocknet. Man erhält 1,3 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(4-carbamoylmethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-2-carboxy-8-oxo-

253  
221271 - 157 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines beigen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3410, 3320, 3200, 3100, 2000, 1770, 1710, 1680, 1630, 1590, 1380, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
3,63 und 3,83 (AB, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,87 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ );  
4,45 (s breit, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$ ); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6);  
5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des  
Thiazols); 6,90 und 7,08 (2d, J = 16, 2 x 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ );  
7,32 (s breit, 2H,  $-\text{NH}_2$  Thiazol); 7,70 (s breit, 2H,  $-\text{CONH}_2$ );  
9,60 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-\text{C}_7$ );  $=\text{NN}=\text{C}-\text{OH}$  oder  $=\text{NNH}-\text{C}_8$ ,  
 $\delta > 12$  ppm

Das 4-Carbamoylmethyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydro-triazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

8,33 g 4-Ethoxycarbonylmethyl-thiosemicarbazid (Gante und Lantsch Chem. Ber., 97, 989 (1964) werden in 250 ccm einer gesättigten Ammoniaklösung in Ethanol suspendiert, und das Reaktionsgemisch wird bei 25 °C gerührt. Das unlösliche Produkt wird abgesaugt, mit zweimal 25 ccm Alkohol und mit zweimal 50 ccm Ether gewaschen; nach dem Trocknen erhält man 6,2 g 4-Carbamoylmethyl-thiosemicarbazid, Fp = 188 °C.

Man erhält 3,8 g 4-Carbamoylmethyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin durch Kondensation von 6,8 g 4-Carbamoylmethyl-thiosemicarbazid und 6,7 g Ethyloxalat nach der Methode von M. Pesson und M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970).

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3550, 3480, 3430, 3270, 3100, 2000, 1710, 1690, 1670, 1365, 1200

221271

- <sup>254</sup>  
~~158~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Beispiel 23

Eine Lösung von 4 g des Natriumsalzes von 4-N,N-Dimethylcarbamoylmethyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin in 240 ccm N,N-Dimethylformamid wird mit 0,60 ccm Ameisensäure behandelt und anschließend unter Stickstoff auf 60 °C erwärmt. Man fügt darauf 8 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, zu und tropft während 10 Min. eine Lösung von 2,8 ccm N,N-Diisopropylethylamin in 20 ccm N,N-Dimethylformamid zu. Man rührt während 2 h 20 Min. bei 60 °C und verdünnt anschließend mit 600 ccm destilliertem Wasser und extrahiert mit zweimal 250 ccm Ethylacetat. Die organischen Extrakte werden nacheinander mit 200 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäurelösung, 200 ccm halbgesättigter Natriumbicarbonatlösung und 200 ccm halbgesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Der durch Konzentrieren unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 30 °C des Lösungsmittels zur Trockne erhaltene Rückstand wird an einer Säule (Höhe 30 cm, Durchmesser 5 cm) Siliciumdioxidgel (0,04 - 0,06 mm) chromatographiert, wobei man unter einem Druck von 50 kPa mit 2,5 l Ethylacetat und anschließend mit 1,5 l eines Gemischs von Ethylacetat und Methanol (95 - 5 Vol) eluiert. Die Fraktionen 32 - 37 (von 100 ccm) werden vereint und zur Trockne konzentriert. Man erhält 2,5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-{[4-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form) in Form eines lachefarbenen Feststoffs.

221271 - 255-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 3200, 1800, 1725, 1685, 1670, 1590, 1520, 1495,  
1450, 1040, 945, 755, 740

Eine auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlte Lösung von 2,4 g 2-Benzhydroxy-carbonyl-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 256-

3 {[4-N,N-Dimethylcarbamoylmethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, (syn-Isomeres, E-Form) in 48 ccm Methylenchlorid wird mit 1,47 ccm N,N-Dimethylacetamid und anschließend mit 0,44 ccm Phosphortrichlorid behandelt und anschließend 3 h bei etwa  $-10^{\circ}\text{C}$  gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ccm Methylenchlorid verdünnt und in 100 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung gegossen. Die organische Phase wird mit 100 ccm halbgesättigtem Natriumchlorid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei  $30^{\circ}\text{C}$  konzentriert. Der Rückstand wird an einer Säule von Siliciumdioxidgel (0,04 - 0,06 mm) (Säulendurchmesser 2,2 cm, Höhe 30 cm) chromatographiert, wobei man mit 600 ccm Ethylacetat eluiert und Fraktionen von 25 ccm gewinnt. Die Fraktionen 10 - 21 werden vereint und zur Trockne konzentriert. Man erhält 1,3 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- {[4-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ); charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1790, 1730, 1690, 1670, 1590, 1520, 1500, 1460, 1050, 760, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz) 2,97 und 3,40 (2s, 2 x 3H,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,60 und 3,75 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ );

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 257 -

4,08 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,73 (s breit, 2H, -CH<sub>2</sub>CON < ); 5,08 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,93 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,77 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols); 6,88 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,92 (s, 1H, -CO<sub>2</sub>CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 7,0 - 7,6 (massiv, 27H, aromatisch, -CONH- und -CH=CH-S-); 7,81 (s breit, 1H, Trityl -NH-); 11,25 (s breit, 1H, -N=C-OH oder -N-C- Triazin).

$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array} \text{O}$

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 258-

Man fügt 9 ccm destilliertes Wasser zu einer Lösung von 1,3 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{$ [4-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 15 ccm 98%iger Ameisensäure und erwärmt das Reaktionsgemisch 45 Minuten auf 50 °C. Nach dem Filtrieren zur Entfernung von unlöslichem Anteil konzentriert man unter verringertem Druck (10 mmHg; 1,33 kPa) bei 40 °C zur Trockne. Der Rückstand wird in 20 ccm Ethanol aufgenommen und trituriert, und man konzentriert darauf unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 30 °C. Der Rückstand wird in 25 ccm Ethanol aufgenommen, abgesaugt und anschließend nacheinander mit dreimal 5 ccm Ethanol und schließlich mit dreimal 10 ccm Ethylether gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,62 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3- $\{$ [4-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl $\}$ -5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3420, 3320, 3210, 1780, 1720, 1690, 1660, 1530, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,88 und 3,08 (2s, 2 x 3H,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,61 und 3,82 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,85 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 4,80 (s breit, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CON} <$ ); 5,21 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,79 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H-Thiazol); 6,88 und 7,10 (2d, J = 16, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,19 (s breit, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 9,60 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-\text{C}_7$ ); 12,73 (s 1H,  $-\text{N}=\text{C}-\text{OH}$  oder  $-\text{NH}-\text{C}-\text{O}$  Triazin).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 259 -

Das Natriumsalz von 4-(N,N-Dimethylcarbamoylmethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann hergestellt werden nach der Methode von M. Pesson und M. Antoine, Bull. Soc. Chim. Fr. (1970) 1590 durch Einwirken von Ethyloxalat auf 4-(N,N-Dimethyl-

260  
221271 - ~~454~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

carbamoylmethyl)-thiosemicarbazid in Methanol in Anwesenheit von Natriummethylat.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3200, 1696, 1640, 1580, 1530.

#### Beispiel 24

Man erwärmt während 1 h 20 Min. eine Lösung von 18,2 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 8,4 g 5,6-Dioxo-4-ethoxy-carbonyl-methyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 3,11 ccm Diisopropylethylamin in 182 ccm Dimethylformamid bei 80 °C. Das Gemisch wird abgekühlt, mit 2000 ccm Ethylacetat verdünnt und mit dreimal 100 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, mit zweimal 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird an einer Säule von 313 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 4,9 cm, Höhe 31 cm) chromatographiert und mit 2000 ccm eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (20 - 80 Vol.) und anschließend mit 2200 ccm Ethylacetat eluiert, wobei man Fraktionen von 100 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 10 - 40 unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne und erhält so 6,15 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-ethoxy-carbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer gelben Meringe.

221271 - ~~162~~ <sup>261</sup> -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1795, 1720, 1685, 1590, 1515, 1490, 1445, 1210, 1040,  
935, 750, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,28 (t, J = 7, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3,32 und 4,50 (2d, J = 18, 2H,  
 $-\overset{\text{O}}{\text{SCH}_2}-$ ); 4,02 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,23 (q, J = 7, 2H,  
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4,60 (s, 2H,  $>\text{NCH}_2\text{COO}-$ ); 4,63 (d, J = 4, 1H,  
H in 6); 6,05 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,70 (s, 1H,  
H des Thiazols); 6,76 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,95  
(s, 1H,  $-\text{COOCH} <$ ); 11,54 (s, 1H,  $=\text{N}-\text{NHCO}-$  oder  $=\text{N}-\text{N}=\overset{\text{OH}}{\text{C}}-$ ).

Zu einer auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 6 g 2-Benzhydryl-oxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-ethoxycarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, und 2,27 ccm Dimethylacetamid in 60 ccm Methylenchlorid fügt man 1 ccm Phosphortrichlorid und hält 1 h 20 Min. bei  $-10^\circ\text{C}$ . Das Gemisch wird dann in 750 ccm Ethylacetat verdünnt, mit dreimal 100 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, mit zweimal 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird an einer Säule von 35 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 2,1 cm, Höhe 18 cm) chromatografiert und mit 0,5 l Ethylacetat eluiert, wobei man Fraktionen von 30 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 2 - 7 unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und erhält so

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

262  
221271 - ~~162a~~ -

5,2 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-ethoxycarbonyl-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer gelben Meringe.

221271 - <sup>263</sup>~~153~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1780, 1720, 1685, 1590, 1525, 1490, 1445, 1210,  
1035, 940, 750, 700.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,28 (t, J = 7, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3,55 und 3,64 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,06 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,26 (q, J = 7, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,63 (s, 2H,  $\geq \text{N-CH}_2\text{COO-}$ ); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,94 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H, H des Thiazols); 6,75 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS-}$ ); 6,94 (s, 1H,  $-\text{COOCH} <$ ); 11,05 (s, 1H,  $=\text{N-NHCO-}$  oder  $=\text{N-N=C-}$ ).

OH

Man erwärmt während 15 Minuten eine Lösung von 5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-ethoxycarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 100 ccm 98%iger Ameisensäure und 30 ccm destilliertem Wasser bei 50 °C. Das Gemisch wird abgekühlt, mit 70 ccm Wasser verdünnt, filtriert, und das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird mit dreimal 50 ccm Ethanol aufgenommen und jedesmal unter vermindertem Druck (20 mmHg, 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert, und der erhaltene Feststoff wird dann in 50 ccm Ethanol unter Rückfluß suspendiert, abgekühlt, filtriert, im Vakuum (20 mmHg; 2,7 kPa) getrocknet. Man erhält so 1,9 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-ethoxycarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines gelben Feststoffs.

221271 - <sup>264</sup>~~1632~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3340, 3220, 3130, 1780, 1725, 1690, 1590, 1530, 1040, 945

221271. - ~~154~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

### NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$   $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,22 (t, J = 7, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 3,60 und 3,85 (2d, J = 18, 2H,  $\text{-SCH}_2\text{-}$ ); 3,85 (s, 3H,  $\text{-OCH}_3$ ); 4,15 (q, J = 7, 2H,  $\text{-OCH}_2\text{-CH}_3$ ); 4,66 (s, 2H,  $\text{>N-CH}_2\text{CO-}$ ); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,77 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H, H des Thiazols); 6,87 (d, J = 16, 1H,  $\text{-CH=CHS-}$ ); 7,08 (d, J = 16, 1H,  $\text{-CH=CHS-}$ ); 7,15 (s breit, 2H,  $\text{-NH}_2$ ); 9,58 (d, J = 9, 1H,  $\text{-CONH-}$ ); 12,80 (s, 1H,  $\text{=NNHCO-}$  oder  $\text{=N-N=C-}$ ).

OH

Das 5,6-Dioxo-4-ethoxycarbonylmethyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann auf folgende Weise erhalten werden:

Zu einer Suspension von 24,4 g Ethylhydrazinooxalat in 185 ccm wasserfreiem Ethanol fügt man während 5 Minuten bei 25 °C eine Lösung von Ethylisothiocyanat in 185 ccm wasserfreiem Ethanol. Die Mischung geht in Lösung, und es bildet sich erneut eine weiße Ausfällung. Man beläßt 20 h unter Rühren unter Stickstoff und fügt anschließend während 15 Minuten eine Lösung zu, die hergestellt wurde, ausgehend von 8,5 g Natrium in 185 ccm Ethanol und hält das Gemisch 4 h unter Rückfluß. Die erhaltene braunrote Suspension wird unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) konzentriert, und der Rückstand wird durch Zusatz von 100 ccm 4 n-Chlorwasserstoffsäure und 2000 ccm Ethylacetat gelöst. Der unlösliche Anteil wird am Filter abfiltriert, und die organische Phase wird viermal 250 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (20 mmHg, 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man erhält 43 g eines braunroten Gummis, den man in 300 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung löst. Die erhaltene braune

221271 - <sup>266</sup>~~1548~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Lösung wird mit dreimal 100 ccm Isopropylether gewaschen, und mit der notwendigen Menge an 1 n-Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 1 gebracht und mit 500 ccm Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit zweimal 50 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 267 -

Magnesiumsulfat getrocknet, in Anwesenheit von Entfärbungskohle filtriert und unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) konzentriert. Man erhält so 9,5 g 5,6-Dioxo-4-ethoxycarbonylmethyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin in Form eines braunen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3500 - 2800, 1740, 1700, 1645, 1380, 1235, 1200

NMR-Protonenspektrum

(80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,38 (t, J = 7, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4,30 (q, J = 7, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  
5,03 (s, 2H,  $> \text{N-CH}_2\text{CO-}$ ); 12,50 (s, 1H,  $-\text{NHCO-}$ ).

Das Ethylisothiocyanacetat kann hergestellt werden nach D. Hoppe und R. Follmann, Chem. Ber. 109, 3047 (1976).

#### Beispiel 25

Man rührt bei 60 °C unter Stickstoff während 3 h ein Gemisch von 10,04 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 200 ccm Dimethylformamid, 2,22 g 4-Allyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 2,1 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man verdünnt das Gemisch mit 600 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 200 ccm Wasser und zweimal 100 ccm Wasser, halbgesättigt mit Natriumchlorid, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 50 ccm Methylenchlorid auf, fügt 20 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2) zu und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Das Pulver wird auf eine Säule von 200 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2) (Säulendurchmesser 6,1 cm) aufgebracht. Man eluiert mit Gemischen

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 268 -

von Cyclohexan-Ethylacetat, 2 l 20 - 80 (Vol.), 1 l 10 - 90 (Vol.) und anschließend mit 2 l Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 120 ccm gewinnt. Die Fraktionen 8 - 28 werden bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man gewinnt 3,7 g 3-[[4-Allyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl]-2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form in Form einer orangen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3380, 1800, 1720, 1670, 1515, 1045, 940

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ in ppm, J in Hz)

3,60 und 4,29 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>);  
4,45 (d, J = 5, 2H, >NCH<sub>2</sub>-); 5,05 (d, J = 4, 1H, H in 6);  
5,17 bis 5,27 (Mt, 2H, =CH<sub>2</sub>); 5,78 - 5,92 (2Mt, 2H, H in 7  
und -CH=CH<sub>2</sub>); 6,78 (s, 1H, H des Thiazols); 6,95 (d, J = 16,  
1H, -CH=CH-); 6,97 (s, 1H, -COOCH<); 7,09 (d, J = 16, 1H,  
=CH-); 8,78 (s, 1H, -NHC(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>); 9,04 (d, J = 9, 1H,  
-CONH-); 12,62 (s, 1H, =N-NH-CO oder =N-N=C-).

OH

Zu einem auf -10 °C gekühlten Gemisch von 2,34 g 3-[[4-Allyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl]-2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-1,3-triazol-4-yl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, und 0,85 ccm Dimethylacetamid in 23 ccm Methylenchlorid fügt man 0,40 ccm Phosphortrichlorid und rührt 30 Min. bei -10 °C. Man gießt das Gemisch in 250 ccm Ethylacetat, wäscht

221271 - 269 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

mit 50 ccm Wasser, 50 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonat-  
lösung und zweimal 50 ccm einer gesättigten Natriumchlorid-  
lösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzen-  
triert bei 30 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Der  
Rückstand, gelöst in 10 ccm Methylenchlorid, wird an 10 g

221271 - 270-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2) fixiert und auf eine Säule von 30 g Siliciumdioxidgel (Säulendurchmesser 1,4 cm) aufgebracht. Man eluiert mit 500 ccm eines Gemisches von Cyclohexan-Ethylacetat (20 - 80 Vol.), wobei man Fraktionen von 60 ccm gewinnt. Die Fraktionen 2 - 4 werden bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Man gewinnt 1,34 g 3-{[4-Allyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 750, 735

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ in ppm, J in Hz)

3,57 und 3,66 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,03 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>);  
4,52 (d, J = 4, 2H, >NCH<sub>2</sub>-); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6);  
5,26 - 5,38 (2d, 2H, =CH<sub>2</sub>); 5,78 - 5,88 (mt, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>);  
5,92 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des  
Thiazols); 6,86 (d, J = 16, -CH=CH-); 6,96 (s, 1H, -COOCH<sub>2</sub>);  
7,05 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 11,68 (s, 1H, =NNHCO- oder  
=N-N=C-).  
OH

Man löst 1,34 g 3-{[4-Allyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 13 ccm Ameisensäure, fügt 6,5 ccm Wasser zu und

221271 - ~~167a~~ -

271

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

erwärmt unter Rühren während 30 Minuten auf 50 °C. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch filtriert, und die Lösung wird bei 30 °C unter verringertem Druck (0,05 mmHg) konzentriert. Der Rückstand wird in 50 ccm Ethanol aufgenommen, man vertreibt das Lösungsmittel unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C und wieder-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271. - <sup>272</sup>~~168~~ -

holt diesen Arbeitsgang dreimal. Der Rückstand wird unter Rückfluß mit 100 ccm Ethanol behandelt, man entfernt einen geringen Anteil an unlöslichem Material durch Filtrieren, konzentriert das Filtrat auf 50 ccm bei 30 °C unter einem verringerten Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) und kühlt während 1 h auf +4 °C ab. Nach dem Filtrieren und Trocknen der Ausfällung gewinnt man 0,37 g 3-{[4-Allyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3600, 2300, 1775, 1710, 1680, 1535, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ in ppm, J in Hz)

3,63 und 3,80 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,88 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>);  
4,48 (d, J = 4, 2H, -NCH<sub>2</sub>-); 5,19 bis 5,27 (mt, 3H, =CH<sub>2</sub>  
und H in 6); 5,74 - 5,92 (mt, 2H, -CH=CH<sub>2</sub> und H in 7); 6,74  
(s, 1H, H des Thiazols); 6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-);  
7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,18 (s, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 9,60 (d, J = 9,  
1H, -CONH-); 12,61 (s, 1H, =N-NHCO- oder =N-N=C-).

OH

Das 4-Allyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann nach der in der BE-PS 830 455 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt werden.

#### Beispiel 26

Man rührt bei 60 °C unter Stickstoff während 3 h ein Gemisch von 5,02 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyl-oxyvinyl)-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

273  
221271 - ~~159~~ -

5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 93 ccm Dimethylformamid, 1,5 g 4-(2,2-Dimethyl-4-dioxolan-ylmethyl-4-methyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 1,05 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man verdünnt das Gemisch mit 200 ccm Ethylacetat, wäscht viermal 200 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man fixiert den Rückstand an 10 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) und bringt das Pulver auf eine Säule von 100 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 2,5 cm, Höhe 40 cm) auf. Man eluiert mit 1,3 l Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 60 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 6 - 20 bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und gewinnt 2,48 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-{[4-(2,2-dimethyl-4-dioxolan-ylmethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer gelben Meringe.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ in ppm, J in Hz)

1,32 und 1,43 (2s, 6H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,34 und 4,05 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,74 (t, J = 6, 2H, -CH<sub>2</sub>O-); 3,84 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 3,95 (t, J = 6, 2H, >N-CH<sub>2</sub>-); 4,38 (Quint., J = 6, 1H, >CH-O-); 4,65 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,06 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols); 6,84 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 6,96 (s, 1H, -COOCH<); 11,60 (s, 1H, =N-NHCO-).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 274

Man behandelt bei  $-10^{\circ}\text{C}$  während 40 Minuten eine Lösung von 2,48 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-dimethyl-4-dioxolan-1-ylmethyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]$ -2-thiovinyl $\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}]$ -8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 22,9 ccm Methylenchlorid und 0,85 ccm Dimethylacetamid, mit 0,4 ccm Phosphor-trichlorid. Man gießt das Gemisch in 250 ccm Ethylacetat, wäscht nacheinander mit 200 ccm einer ge-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 275 -

sättigten Natriumbicarbonatlösung, zweimal 100 ccm Wasser und 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und nimmt den Rückstand in 20 ccm Methylenchlorid auf, fügt 10 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) zu und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg zur Trockne und bringt das erhaltene Pulver auf eine Säule von 40 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 1,5 cm, Höhe 15 cm) auf. Man eluiert mit 500 ccm Methylenchlorid, wobei man Fraktionen von 60 ccm gewinnt. Man vereint die Fraktionen 2 - 7, konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und gewinnt 1,4 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-dimethyl-4-dioxolan-ylmethyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]$ -2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer gelben Meringe.

Man erwärmt auf 50 °C während 30 Minuten ein Gemisch von 1,4 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-dimethyl-4-dioxolan-ylmethyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]$ -2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 13 ccm Ameisensäure und 6,5 ccm Wasser. Man kühlt auf 20 °C ab, filtriert und konzentriert bei 30 °C unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 100 ccm Ethanol auf, vertreibt das Lösungsmittel bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) und wiederholt diesen Arbeitsgang zweimal. Man nimmt den gelben Feststoff in 100 ccm siedendem Ethanol auf, filtriert, konzentriert

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 276 -

das Filtrat auf 50 ccm bei 20 °C (20 mmHg; 2,7 kPa), filtriert, wäscht den Feststoff mit 20 ccm Diethylether und trocknet. Man erhält 0,49 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-{[4-(2,3-dihydroxypropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

Das NMR-Spektrum zeigt, daß dieses Produkt etwa 25 % Ameisensäure-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 277 -

ester einer oder der anderen Alkoholfunktion enthält.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3650 - 2200, 1770, 1710, 1680, 1590, 1530, 1045, 945

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$  +  $D_2O$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

Diol:

3,87 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,75  
(d, J = 4, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,95 und  
7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-);

Ameisensäureester:

3,87 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,75  
(d, J = 4, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,93  
und 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-); 8,22 (s, 1H, HCOO-).

Das 4-(2,2-Dimethyl-4-dioxolan-1-ylmethyl)-5,6-dioxo-3-thio-  
1,2,4-perhydrotriazin kann auf folgende Weise hergestellt  
werden:

Man stellt eine Lösung von 1,12 g Natrium in 50 ccm wasser-  
freiem Methanol her, fügt unter Stickstoff und unter Rühren  
bei 25 °C 10 g 4-(2,2-Dimethyl-4-dioxolan-1-ylmethyl)-thiosemi-  
carbazon zu und anschließend tropfenweise während 10 Min.  
6,6 ccm Diethyloxalat und erwärmt 2 h unter Rückfluß. Man  
läßt auf 20 °C abkühlen, verdünnt mit 1 l Diethylether,  
filtriert und gewinnt nach dem Trocknen 3,7 g eines weißen  
Feststoffs. Das Produkt wird in 200 ccm Methylenchlorid  
aufgenommen und in Anwesenheit von 10 ccm 1 n-Chlorwasser-  
stoffsäure gerührt. Man dekantiert, wäscht mit zweimal 50 ccm  
Natriumchlorid gesättigtem Wasser, trocknet über Natrium-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57.466/11

221271 - 278 -

sulfat und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man nimmt das verbleibende Öl in 50 ccm Methylenchlorid auf, leitet die Kristallisation durch Kratzen ein und beläßt 3 h bei 4 °C. Nach dem Filtrieren und Trocknen gewinnt man 1,5 g 4-(2,2-Dimethyl-

221271 - 279 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

4-dioxolanymethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydro-  
triazin in der Form von weißen Kristallen.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3600 - 3100, 1680, 1575, 1535, 1210, 1060

NMR-Protonenspektrum

(80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,30 und 1,42 (2s, 6H,  $>C(CH_3)_2$ ); 3,95 (m, 2H,  $-CH_2O-$ );  
4,50 (m, 3H,  $-CHO-$  und  $-N-CH_2-$ ).

Das 4-(2,2-Dimethyl-4-dioxolanymethyl)-thiosemicarbazid  
kann auf folgende Weise hergestellt werden.

Man erwärmt während 2 h 30 Min. unter Rückfluß ein Gemisch  
von 23,6 g Methyl-N-(2,2-dimethyl-4-dioxolanymethyl)-  
dithiocarbamat nach der US-PS 4 064 242, 500 ccm absolutes  
Ethanol und 5,6 g Hydrazinhydrat. Man konzentriert bei  
20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und nimmt in  
100 ccm Diethylether auf. Nach dem Filtrieren und Trocknen  
gewinnt man 15,2 g 4-(2,2-Dimethyl-4-dioxolanymethyl)-  
thiosemicarbazid in Form eines cremefarbenen Feststoffs vom  
Fp 145 °C.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3340, 3200, 1630, 1555, 1510, 1380, 1370, 1240, 1210, 1060

NMR-Protonenspektrum

(80 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,38 und 1,48 (2s, 6H,  $>C(CH_3)_2$ ); 3,72 (dd, J = 5 und 6,  
2H,  $-CH_2N-$ ); 3,90 (s, 2H,  $-NH_2$ ); 4,10 (dd, J = 6 und 7, 2H,  
 $-CH_2O-$ ); 4,38 (m, 1H,  $>CHO-$ ); 7,78 (t, J = 5, 1H,  $-CH_2NH-$ );  
7,98 (s, 1H,  $-NH-N$ ).

221271 - ~~173~~ - <sup>280</sup>

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

### Beispiel 27

Eine Lösung 0,58 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxy-imino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form und 0,31 g des Natriumsalzes von 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin in 10 ccm N,N-Dimethylformamid erwärmt man 4 h 30 Min. auf 60 °C. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und mit 150 ccm Ethylether verdünnt. Die Ausfällung wird am Filter abgeschieden und zweimal mit 25 ccm Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,6 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxy-acetamido]-2-carboxy-3-{[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in roher Form, in Form eines beigen, amorphen Pulvers.

Rf = 0,42; Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte; Eluiermittel: Gemisch Ethylacetat-Essigsäure-Wasser (60-20-20 Vol.)).

Das Produkt kann auf folgende Weise gereinigt werden: Man löst erneut in 50 ccm einer verdünnten Natriumhydroxidlösung (pH = 8) und bringt anschließend mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 5. Nach dem Filtrieren eines geringen unlöslichen Anteils wird die erhaltene Lösung an einer Säule von XAD-2-Harz (Durchmesser 2,4 cm) chromatographiert, wobei man nacheinander die Verunreinigungen eluiert mit 1 l destilliertem Wasser und anschließend das reine Produkt mit 1 l des Gemischs Wasser-Ethanol (95 - 5 Vol.). Nach dem Konzentrieren unter verringertem Druck (5 mmHg; 0,67 kPa) bei 30 °C und Trocknen erhält man

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271<sup>281</sup> - ~~175a~~ -

0,2 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyacetamido]-2-carboxy-3- $\{$ [5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl $\}$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form von gelben, hellen Kristallen.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - ~~174~~ - <sup>282</sup>

3,60 (t, J = 5, 2H,  $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ ); 3,84 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 3,92 (t, J = 5, 2H,  $\text{>N-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,65 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,39 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,73 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols); 7,17 (s breit, 2H, -NH<sub>2</sub>); 7,37 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 9,54 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>).

Man löst 0,13 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-{[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 21 ccm ein Hundertstel n-Natriumbicarbonatlösung. Die Lösung wird bei -80 °C geliert und lyophilisiert. Man erhält 0,145 g Natriumsalz von 7-[2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-{[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines weißen Lyophilisats.

Rf = 0,28; Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte, Eluiermittel: Gemisch Ethylacetat-Essigsäure-Wasser (60-20-20 Vol.).

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,50 (AB nicht aufgelöst, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,60 (t, J = 6, 2H,  $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,91 (t, J = 6, 2H,  $\text{>N-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,87 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 5,07 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,60 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,31 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,71 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols); 7,17 (s breit, 2H, -NH<sub>2</sub>); 7,36 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 9,54 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

283  
221271.- ~~1743~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Das 5,6-Dioxo-4-(2-Hydroxyethyl)-3-thioxo-1,2,4-perhydro-  
triazin kann hergestellt werden, durch Anwendung der Methode,  
beschrieben von M. Pesson und M. Antoine, Bull. Soc. Chim.  
France 1590 (1970), wobei man auf folgende Weise arbeitet:

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

284  
221271 - ~~175~~ -

Zu einer Lösung von Natriummethylat, hergestellt aus 0,85 g Natrium in 37 ccm Methanol fügt man 5 g 4-(Hydroxyethyl)-thiosemicarbazid und 5,5 ccm Ethyloxalat und erwärmt das Gemisch 3 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird die Ausfällung durch Filtrieren abgeschieden und zweimal mit 5 ccm Methanol gewaschen. Man erhält das rohe Natriumsalz, das anschließend in 25 ccm destilliertem Wasser aufgenommen wird; die Lösung wird filtriert und mit 1 n-Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 2 angesäuert. Die Ausfällung wird durch Filtrieren abgeschieden, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 2,4 g 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin (Fp = 230 °C).

Das Natriumsalz kann hergestellt werden durch Behandeln von 4,73 g 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin in wasserfreiem Methanol mit Natrium-2-ethylhexanoat. Man erhält so 4,7 g des Natriumsalzes.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3420, 3200, 3070, 1655, 1575, 1560, 1395, 1205, 1080, 1045, 835

Das 4-(2-Hydroxyethyl)-thiosemicarbazid kann erhalten werden nach der Methode von Y. Kazakov und I.Y. Potovskii, Doklady.

Das 7-[2-(2-Amino-4-thiazoly1)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

221271

285

- ~~175a~~ -

29.9.1980

AP·C 07 D/221 271

57 466/11

Man erwärmt auf 50 °C während 30 Minuten eine Lösung von 5,93 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in einem Gemisch von 80 ccm reiner Ameisensäure und 25 ccm Wasser. Das auf 20 °C gekühlte Gemisch wird filtriert und bei 30 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man nimmt den Rückstand er-

221271. <sup>286</sup>  
~~175~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

neut in 150 ccm Aceton auf, konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne, wiederholt den Arbeitsgang zweimal, trituriert den Rückstand in 75 ccm Ether und filtriert. Man gewinnt 3,4 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines gelben Pulvers.

#### Beispiel 28

Man rührt bei 60 °C während 3 h 30 Min. ein Gemisch von 10,04 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 200ccm Dimethylformamid, 3,46 g 4-(2-t-Butoxycarbonylaminoethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 2,1 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man verdünnt mit 800 ccm Ethylacetat, wäscht mit 400 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 30 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man chromatographiert das Produkt, gelöst in 50 ccm Methylenchlorid, an einer Säule von 100 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 3 cm, Höhe 30 cm). Man eluiert mit 500 ccm eines Gemisches von Cyclohexan-Ethylacetat (50 - 50 Vol.), 500 ccm eines Gemisches (25 - 75 Vol.) und 1,5 l Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 125 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 9 - 21 (unter 20 mmHg; 2,7 kPa bei 20 °C) zur Trockne und gewinnt 7,69 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-{[4-(2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form einer braunen Meringe.

221271. - ~~177~~ - <sup>287</sup>

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 1795, 1715, 1690, 1590, 1520, 1495, 1445, 1205, 1160,  
1040, 940, 750, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,36 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,30 und 4,65 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,38 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ ); 3,95 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 4,0 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{ON}=\text{}$ ); 5,20 (d, J = 4,  $\text{H}_6$ ); 6,03 (dd, J = 4 und 9,  $\text{H}_7$ ); 6,70 (s, H des Thiazols); 6,86 (d, J = 16,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,94 (s,  $-\text{COOCH}_2-$ ); 11,7 (s breit,  $-\text{NH}-$  Triazin).

Man behandelt bei  $-10^\circ\text{C}$  während 1 h 30 Min. unter Rühren eine Lösung von 3,36 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3- $\{[4-(2-t\text{-butoxycarbonylaminoethyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]$ -2-thiovinyl $\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazoly])$ -acetamido $\}$ -8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$ -oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 30 ccm Methylenchlorid und 1,2 ccm Dimethylacetamid mit 1,04 ccm Phosphortrichlorid. Man verdünnt mit 250 ccm Ethylacetat, wäscht mit 150 ccm einer Lösung von 2 % Natriumbicarbonat und zweimal 100 ccm Wasser, halbgesättigt mit Natriumchlorid, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei  $20^\circ\text{C}$  unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man fixiert das Produkt an 5 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2), chromatographiert an einer Säule von 50 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 3 cm, Höhe 15 cm). Man eluiert mit 6 l Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 600 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 2 - 7 bei  $20^\circ\text{C}$  unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57.466/11

288

221271 - ~~177a~~ -

Trockne und gewinnt 1,97 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-{[4-(2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl] -2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form einer gelben Meringe.

221271. - ~~178~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 3280, 1790, 1715, 1695, 1590, 1520, 1495, 1450, 1040,  
945, 755, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,33 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,20 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} <$ ); 3,64 und  
3,86 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,83 (t, J = 6, 2H,  
 $-\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{N} <$ ); 3,84 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,25 (d, J = 4, 1H,  
 $\text{H}_6$ ); 5,77 (dd, J = 4 und 9, 1H,  $\text{H}_7$ ); 6,72 (s, 1H, H des  
Thiazols); 6,92 (s, 1H,  $-\text{COOCH} <$ ); 9,93 und 7,02 (2d, J =  
12, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 8,82 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ ); 9,58 (d, J = 9, 1H,  
 $-\text{NHCO}-$ ); 12,55 (s, 1H,  $-\text{NH}-$  Triazin).

Man erwärmt auf  $50^\circ\text{C}$  während 30 Minuten ein Gemisch von  
1,88 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[4-(2-t\text{-butoxycarbonyl-}$   
 $\text{aminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]$   
 $-2\text{-thiovinyl}\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thia-}$   
 $\text{zoly})\text{-acetamido}]\text{-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-}$   
 $2\text{-en, syn-Isomeres, E-Form, 35 ccm Ameisensäure und 15 ccm}$   
Wasser. Man fügt darauf 20 ccm Wasser zu, läßt auf  $20^\circ\text{C}$   
abkühlen, filtriert und konzentriert bei  $50^\circ\text{C}$  und 0,05 mmHg  
(0,007 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in zweimal  
100 ccm Ethanol auf, wobei man jedesmal bei  $20^\circ\text{C}$  unter  
20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man behandelt  
den Rückstand mit 50 ccm Ethanol bei  $45^\circ\text{C}$  während  
15 Minuten, filtriert, wäscht den Feststoff mit zweimal  
20 ccm Ether und trocknet. Man gewinnt 1,08 g 7- $[2-(2\text{-}$   
 $\text{Amino-4-thiazoly})\text{-2-methoxyiminoacetamido}]\text{-3-}\{[4-(2\text{-amino-}$   
 $\text{ethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]\text{-2-}$   
 $\text{thiovinyl}\}\text{-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-}$   
 $2\text{-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form des Formiats, in}$

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>290</sup>~~178a~~ -

Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3500, 2200, 1770, 1710, 1680, 1630, 1530, 1380, 1040, 930

221271 - 291

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

#### NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,12 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ); 3,51 und 3,60 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,85 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{ON}=\text{}$ ); 4,12 (t, J = 6, 2H,  $-\text{NCH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ); 5,12 (d, J = 4, 1H,  $\text{H}_6$ ); 5,67 (dd, J = 4 und 9, 1H,  $\text{H}_7$ ); 6,44 (d, J = 8, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,73 (s, 1H, H des Thiazols); 7,2 (s breit, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 8,18 (s, 1H, H des Formiats); 9,55 (d, J = 9, 1H,  $-\text{NHCO}$ ).

Das 4-(2-t-Butoxycarbonylaminoethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 0,92 g Natrium in 40 ccm Methanol fügt man bei 20 °C 9,37 g 4-(2-t-Butoxycarbonylaminoethyl)-thiosemicarbazid und tropfenweise während 10 Min. 5,4 g Diethyloxalat. Man erwärmt 3 h unter Rückfluß. Man läßt abkühlen, fügt 100 ccm Wasser zu, tropft 3 ccm konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zu, extrahiert mit zweimal 100 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 50 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 65 ccm Methylenchlorid auf, leitet die Kristallisation ein, beläßt 2 h bei 20 °C, filtriert und gewinnt 4,59 g weiße Kristalle vom Fp = 160 °C von 4-(2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 3150, 1685, 1640, 1545, 1370

29.9.1980

AP.C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 292

NMR-Protonenspektrum

(80 MHz, DMSO,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,45 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,32 (q, J = 5, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ );  
4,38 (t, J = 5, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ); 6,72 (d, J = 5, 1H,  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 12,3 (s breit, 1H,  $-\text{NH}-$  Triazin).

Das 4-(2-t-Butoxycarbonylaminoethyl)-thiosemicarbazid kann auf

221271 - 243-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

folgende Weise hergestellt werden:

Man erwärmt 1 h 30 Min. unter Rückfluß ein Gemisch von 22,53 g Methyl-N-(2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-dithiocarbamat, 90 ccm Ethanol und 4,4 ccm Hydrazinhydrat. Man konzentriert die Lösung bei 30 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und trituriert den Rückstand in Anwesenheit von 100 ccm Diethylether. Die Kristallisation beginnt in 5 Minuten. Man beläßt 1 h bei 20 °C, filtriert und trocknet. Man erhält 11,3 g roséweiße Kristalle vom Fp = 85 °C von 4-(2-t-Butoxycarbonylaminoethyl)-thiosemicarbazid.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3450, 3350, 1700, 1620, 1545, 1510, 1390, 1370, 1250, 1225  
und 1160

NMR-Protonenspektrum

(80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,48 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,45 und 3,80 (2t, J = 5, 4H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )

Zu einer Lösung von 17,62 g 2-t-Butoxycarbonylaminoethylamin in 110 ccm 95%igem Ethanol fügt man 15,5 ccm Triethylamin und fügt tropfenweise während 10 Min. 6,65 ccm Schwefelkohlenstoff zu, wobei man die Temperatur bei 20 bis 25 °C hält. Man rührt 1 h 30 Min. bei 22 °C. Man fügt darauf 6,85 g Methyljodid zu und rührt 1 h 30 Min. bei 22 °C. Man konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne, nimmt in 200 ccm Ethylacetat auf, wäscht mit dreimal 100 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man gewinnt 23,2 g Methyl-N-(2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-dithiocarbamat in der Form eines gelben Öls.

221271 - 294 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3440, 3370, 1700, 1505, 1430, 1380, 1370, 945

NMR-Protonenspektrum  
(60 MHz,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 295.

1,50 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,65 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,50 und 3,80 (2t,  $J = 5, 4\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ).

Das 2-t-Butoxycarbonylaminoethylamin wird hergestellt durch Hydrazinolyse von N-t-Butoxycarbonyl-phthalimidoethylamin:

Zu einer Suspension von 53,7 g 2-N-t-Butoxycarbonyl-phthalimidoethylamin in 540 ccm Ethanol fügt man 10,8 ccm Hydrazinhydrat, und das Gemisch wird 25 Minuten unter Rückfluß erwärmt. Man kühlt auf  $0^\circ\text{C}$  ab und filtriert das Gemisch. Das Filtrat wird unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man erhält so 19,6 g 2-N-t-Butoxycarbonylaminoethylamin in Form eines gelben Ols.

Infrarotspektrum ( $\text{CHCl}_3$ ); charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3460, 3380, 3320, 1700, 1585, 1500, 1390, 1370, 1160, 490

NMR-Protonenspektrum

(60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

1,48 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,20 (s breit, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 2,80 (t,  $J = 5, 2\text{H}$ ,  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); 3,18 (t,  $J = 5, 2\text{H}$ ,  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ ); 5,50 (s breit, 1H,  $-\text{NHCO}-$ ).

#### Beispiel 29

Man rührt bei  $60^\circ\text{C}$  während 3 h unter Stickstoff ein Gemisch von 10,04 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 200 ccm Dimethylformamid, 2,76 g 4-(2-Acetamido-ethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 2,1 ccm Diisopropylethylamin. Das gekühlte Gemisch wird anschließend mit 800 ccm Ethylacetat verdünnt, die organische Phase wird mit 1,2 l Wasser

221271. - 296-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne konzentriert. Man trituriert den Rückstand in 150 ccm Ether, isoliert das unlösliche Produkt am Filter und erhält nach dem Trocknen 9,5 g 3- {[4-(2-Acetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines hellen braunen Feststoffs.

Infrarotspektrum  $\text{CHBr}_3$ , charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3370, 1795, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 750, 735

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,75 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ); 3,65 und 3,90 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ );  
3,86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 3,88 (t, 2H,  $>\text{NCH}_2-$ ); 5,26 (d, J = 4,  
1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,73 (s,  
1H, H des Thiazols); 6,92 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,95  
(s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,0 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ); 7,78 (t,  
J = 6,  $-\text{NHCOCH}_3$ ); 8,81 (s, 1H,  $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ); 9,60 (d, J = 9,  
1H,  $-\text{CONH}-$ ); 12,60 (s, 1H,  $=\text{N}-\text{NHCO}-$  oder  $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$ ).

OH

Zu einer auf -10 °C gekühlten Lösung von 9,03 g 3 {[4-(2-Acetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 85 ccm Methylenchlorid, fügt man 3,4 ccm Dimethylacetamid und anschließend 1,49 ccm Phosphortrichlorid. Man rührt 2 h

221271 - 297 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

bei  $-10^{\circ}\text{C}$ , verdünnt mit 500 ccm Methylenchlorid, wäscht mit 250 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und 250 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert zur Trockne unter vermindertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei  $20^{\circ}\text{C}$ . Man löst den erhaltenen kastanienfarbenen Feststoff

221271 - 298

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

in einem Gemisch von Ethylacetat-Methylenchlorid-Methanol (120-120-80 ccm) und chromatographiert die Lösung an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 4 cm). Man eluiert mit 1,5 l eines Gemisches von Ethylacetat-Methanol (95 - 5 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 125 ccm gewinnt. Die Fraktionen 6 - 10 werden unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne konzentriert. Man gewinnt 3,33 g 3- $\{[4-(2\text{-Acetamidoethyl})\text{-}5,6\text{-dioxo}\text{-}1,4,5,6\text{-tetrahydro}\text{-}1,2,4\text{-triazin}\text{-}3\text{-yl}]\text{-}2\text{-thiovinyl}\}\text{-}2\text{-benzhydroyloxy-carbonyl}\text{-}7\text{-}[2\text{-methoxyimino}\text{-}2\text{-}(2\text{-tritylamino}\text{-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido}]\text{-}8\text{-oxo}\text{-}5\text{-thia}\text{-}1\text{-aza}\text{-bicyclo [4.2.0] oct}\text{-}2\text{-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines beigen Feststoffs.$

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 1785, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 755, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,75 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ); 3,32 (mt, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ ); 3,62 und 4,30 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,86 (t, 2H,  $\text{>NCH}_2-$ ); 3,86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,05 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,80 (s, 1H, H des Thiazols); 6,96 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,97 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,12 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ); 7,98 (t, J = 6, 1H,  $-\text{NH COCH}_3$ ); 8,75 (s, 1H,  $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ); 9,04 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 12,60 (s, 1H,  $=\text{N-NHCO}-$  oder  $=\text{N-N}=\overset{\text{OH}}{\text{C}}-$ ).

Man löst 3,15 g 3- $\{[4-(2\text{-Acetamidoethyl})\text{-}5,6\text{-dioxo}\text{-}1,4,5,6\text{-tetrahydro}\text{-}1,2,4\text{-triazin}\text{-}3\text{-yl}]\text{-}2\text{-thiovinyl}\}\text{-}2\text{-benzhydroyloxy-carbonyl}\text{-}7\text{-}[2\text{-methoxyimino}\text{-}2\text{-}(2\text{-tritylamino}\text{-}4\text{-thiazolyl})\text{-}$

221271, - 299 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en,  
syn-Isomeres, E-Form in 80 ccm Ameisensäure, fügt 30 ccm  
Wasser zu und erwärmt unter Rühren während 30 Minuten bei  
60 °C. Das gekühlte Gemisch wird filtriert und unter ver-  
ringertem Druck (0,05 mmHg; 0,007 kPa) bei 50 °C zur Trockne  
konzentriert. Man nimmt den Rückstand mit 250 ccm Ethanol  
auf, konzentriert unter verringertem Druck

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271, - 300 .

(20 mmHg; 2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne, wiederholt diesen Arbeitsgang und nimmt dann den Feststoff mit 40 ccm Ethanol auf, wobei man bei 40 °C rührt. Nach dem Abkühlen, Filtrieren und Trocknen erhält man 1,56 g 3-{[4-(2-Acetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3500, 2500, 1775, 1710, 1685 bis 1630, 1540, 1045, 950

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,90 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,48 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH-); 3,62 und 3,73 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,15 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,78 (s, 1H, H des Thiazols); 6,86 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,31 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,73 (s, 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,54 (s breit, 1H, -CONHN= oder -C=N-N=).  
OH

Man löst 0,128 g des vorstehenden Produkts in 2 ccm einer 0,1 m-Lösung von Natriumbicarbonat, filtriert und lyophilisiert die Lösung. Man gewinnt 0,127 g des Natriumsalzes von 3-{[4-(2-Acetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

221271. - 30A -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Man erhält 3,61 g (2-Acetamidoethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-  
1,2,4-perhydrotriazin Fp inst. Kofler  $> 260^{\circ}\text{C}$

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3365, 3050, 2000, 1710, 1630, 1600 - 1580, 1545, 1350,  
1330, 1200

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 302 -

#### NMR-Protonenspektrum

(80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,7 (s, 3H,  $-CH_3$ ); 3 - 3,7 (mt,  $-CH_2NHCO-$  und  $H_2O$ ); 4,3 (t, 2H,  $>NCH_2-$ ); 7,85 (t, 1H,  $-NHCO-$ ); 12,5 (m, 2H,  $-NH-$  des Cyclus)

ausgehend von 4,41 g 4-(2-Acetamidoethyl)-thiosemicarbazid und 3,4 ccm Ethyloxalat in Anwesenheit von Natriummethylat durch Anwendung der Methode, beschrieben von M. Pesson und M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970).

Das Ausgangs-thiosemicarbazid kann durch Arbeiten auf folgende Weise erhalten werden:

Man erhält während 2 h eine Lösung von 57,7 g Methyl-N-(2-acetamidoethyl)-dithiocarbamat und 14,6 ccm Hydrazinhydrat in 300 ccm absolutem Ethanol unter Rückfluß. Man kühlt das Gemisch auf 4 °C, filtriert und trocknet das unlösliche Material bei 30 °C unter 0,05 mmHg (0,007 kPa). Man erhält 39,5 g 4-(2-Acetamidoethyl)-thiosemicarbazid in der Form von weißen Kristallen (Fp. inst. [Kofler] = 171 °C).

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $cm^{-1}$ )  
3280, 3180, 1650, 1560 - 1535, 1360, 1280

#### Beispiel 30

Man rührt bei 60 °C während 6 h und bei 20 °C während 8 h ein Gemisch von 10,04 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 50 ccm Dimethylformamid, 3,95 g 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-mercapto-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol und 1,91 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man gießt das Gemisch in 700 ccm Ethylacetat,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 303 -

wäscht mit zweimal 125 ccm Wasser, 150 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, zweimal 150 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und zweimal 150 ccm Wasser, das mit Natriumchlorid halbgesättigt ist, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 mmHg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man fixiert das Produkt an 50 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) und chromatographiert an einer Säule von 200 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 46 cm). Man eluiert mit 3,5 l Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 250 ccm gewinnt. Man verdampft die Fraktionen 5 - 14 bei 30 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und gewinnt 4,35 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-[[1-(2,2-dimethoxyethyl)-2-methoxy-carbonyl-1,3,4-triazol-5-yl]-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines orangen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1800, 1730, 1685, 1515, 1495, 1450, 1210, 1050, 945, 755, 700

NMR-Protocönspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,30 (s, 6H,  $\text{>C}(\text{OCH}_3)_2$ ); 3,86 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{ON=}$ ); 3,94 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OCO-}$ ); 3,64 und 4,35 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,35 (d, J = 6, 2H,  $\text{>CH-CH}_2\text{N<}$ ); 4,58 (t, J = 6, 1H,  $\text{>CH-CH}_2\text{-N<}$ ); 5,05 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,86 (dd, J = 4 und 9,  $\text{H}_7$ ); 6,80 (s, 1H, H des Thiazols); 6,98 (s, 1H,  $-\text{COOCH<}$ ); 7,06 (d, J = 16,  $-\text{CH=CH-S-}$ ); 7,17 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH=CH-S-}$ ); 8,72 (s, 1H,  $-\text{NH-}$  Thiazolyl); 9,0 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH-}$ ).

221271 - 304 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Man behandelt bei  $-6^{\circ}\text{C}$  während 1 h 20 Min. eine Lösung von 4,15 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[1-(2,2\text{-dimethoxyethyl})\text{-}2\text{-methoxycarbonyl-}1,3,4\text{-triazol-}5\text{-yl}]\text{-}2\text{-thiovinyl}\}\text{-}7\text{-}[2\text{-methoxyimino-}2\text{-(}2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl)-acetamido}]\text{-}8\text{-oxo-}5\text{-oxid-}5\text{-thia-}1\text{-aza-bicyclo [}4.2.0\text{] oct-}2\text{-en, syn-Isomeres, E-Form, in 60 ccm}$

221271 - 305 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Methylenchlorid und 1,46 ccm Dimethylacetamid, mit 0,67 ccm Phosphortrichlorid. Man verdünnt mit 700 ccm Ethylacetat, wäscht mit 150 ccm Wasser, 150 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und 150 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man chromatographiert den Rückstand an einer Säule von 150 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 4,5 cm, Höhe 28 cm). Man eluiert mit 1,7 l Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 250 ccm sammelt. Die Fraktionen 2 - 6 werden bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Man gewinnt 4 g einer orangefarbenen Meringe. Dieses Produkt wird in 70 ccm Ethylacetat gelöst, man fügt unter Rühren 450 ccm Diisopropylether zu, filtriert und trocknet. Man erhält 3,4 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-{[1-(2,2-dimethoxyethyl)-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines beigen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1790, 1730, 1690, 1520, 1495, 1450, 1210, 1090, 1050, 945, 755 und 705

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,29 (s, 6H,  $-\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ ); 3,65 und 3,87 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,86 (s, 3H,  $=\text{N}-\text{OCH}_3$ ); 3,94 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OCO}-$ ); 4,35 (d, J = 6, 2H,  $>\text{NCH}_2\text{CH}<$ ); 4,57 (t, J = 6, 1H,  $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ ); 5,23 (d, J = 4, 1H,  $\text{H}_6$ ); 5,77 (dd, J = 4 und 9, 1H,  $\text{H}_7$ ); 6,73 (s, 1H, H des Thiazols); 6,94 (s, 1H,  $-\text{COOCH}_2<$ ); 7,0 (d, J = 12, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,10 (d, J = 12, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$ );

221271 - 306 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

8,77 (s, 1H,  $\geq$  NH); 9,57 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Man rührt bei 50 ° C während 40 Min. eine Lösung von 3,3 g  
2-Benzhydrioxycarbonyl-3- $\{[1-(2,2\text{-dimethoxyethyl})\text{-}2\text{-methoxy-}$

221271 - <sup>307</sup>~~188~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

carbonyl-1,3,4-triazol-5-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 100 ccm Ameisensäure. Man konzentriert bei 30 °C unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) zur Trockne, nimmt mit 60 ccm Aceton auf, konzentriert erneut bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und wiederholt diese Arbeitsweise zweimal. Man behandelt den verbleibenden Feststoff mit 15 ccm Aceton bei 40 °C, läßt abkühlen und filtriert. Nach dem Filtrieren und Trocknen gewinnt man 0,65 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-{[1-(2,2-dimethoxyethyl)-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl]-2-thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] -oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines cremefarbenen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3200, 1775, 1735, 1680, 1620, 1535, 1385, 1050, 945

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
3,65 (s, 6H,  $\text{>CH}(\text{OCH}_3)_2$ ); 4,21 (s, 3H,  $-\text{COOCH}_3$ ); 4,29 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,38 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,08 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,07 und 7,95 (2d, J = 16, 2H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,48 (s, 1H, H des Thiazols)

Das 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-mercapto-2-methoxycarbonyl-1,3,4-triazol erhält man als Nebenprodukt bei der Herstellung von 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin, vorstehend im Beispiel 16 beschrieben, d. h. bei der Kondensation von 81,6 g Ethyloxalat mit 100 g 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-thiosemicarbazid, in Anwesenheit von 44,0 g Natriummethylat in 440 ccm Methanol. Am Ende der

221271 - 308 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Reaktion wird das Gemisch filtriert, und man gewinnt 46,8 g des Natriumsalzes des Triazins. Das Filtrat wird bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert, man nimmt in 300 ccm Ethylacetat auf und säuert unter Rühren mit 200 ccm 1 n-Chlorwasserstoffsäure an. Man dekantiert, wäscht mit dreimal 100 ccm mit Natriumchlorid gesättigt-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57.466/11

221271 - 309 -

tem Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man chromatographiert den Rückstand an 200 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 4,5 cm, Höhe 25 cm). Man eluiert mit 1 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (30 - 70 Vol.), wobei man Fraktionen von 100 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 2 - 9 bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und gewinnt 14,3 g eines weißen kristallinen Feststoffs vom Fp = 123 °C.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3420, 3200, 2840, 2600, 1745, 1450, 1085, 1065, 980.

#### Beispiel 31

Zu einer Lösung von 2,37 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 75 ccm trockenem N,N-Dimethylformamid, erwärmt auf 60 °C, fügt man 0,75 g 1,4-Dimethyl-5,6-dioxo-3-thio-1,2,4-perhydrotriazin und anschließend tropfenweise während 15 Minuten eine Lösung von 0,42 ccm N,N-Diisopropylethylamin in 25 ccm trockenem N,N-Dimethylformamid. Man rührt das Reaktionsgemisch 25 Minuten bei 60 °C, verdünnt anschließend mit 400 ccm Ethylacetat und wäscht mit dreimal 200 ccm destilliertem Wasser und anschließend 100 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und mit 200 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird die organische Phase unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 2 g einer orangenen Meringe, die man durch Chromatographie an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 30 cm) chromatographiert, wobei man mit 2 l eines Gemischs von Cyclohexan und Ethylacetat (30 - 70 Vol.)

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 310-

eluiert und Fraktionen von 50 ccm sammelt. Die Fraktionen 15 - 40 werden vereint und unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C konzentriert. Man erhält 0,85 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\Delta$ (1,4-dimethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (50/50-Gemisch der syn- und anti-Isomeren, der E-Form).

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1790, 1720, 1680, 1585, 1520, 1506, 1450, 1035, 1025, 945, 760

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

syn-Isomeres:

3,43 und 3,58 (2s, 2 x 3H, 2 $\text{CH}_3$  des Triazins); 3,61 und 3,70 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,08 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,12 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,95 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,77 (s, 1H, H-Thiazol); 6,81 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 6,98 (s, 1H,  $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ); 7,0 (s breit 1H,  $>\text{NH}$  Trityl); 7,2 - 7,50 (massiv, 27H, aromatisch,  $-\text{CONH}-\text{C}_7$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ).

anti-Isomeres:

3,43 und 3,50 (2s, 2 x 3H, 2 $\text{CH}_3$  des Triazins); 3,50 und 3,58 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,12 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,13 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,08 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 6,98 (s, 1H,  $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ); 7,18 (s breit, 1H,  $-\text{NH}-$  Trityl); 7,2 - 7,50 (massiv, 26H, aromatisch,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,42 (s, 1H, H Thiazol); 9,60 (d, J = 9,  $-\text{CONH}-\text{C}_7$ ).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 311 -

Man fügt 10 ccm destilliertes Wasser zu einer Lösung von 0,8 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(1,4-dimethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (50/50-Gemisch der syn- und anti-Isomeren

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 3/2 -

der E-Form) in 20 ccm 98%iger Ameisensäure und erwärmt anschließend das Reaktionsgemisch 25 Minuten bei 60 °C. Nach dem Konzentrieren unter verringertem Druck (10 mmHg, 1,33 kPa) bei 40 °C trituriert man den Rückstand mit 25 ccm absolutem Ethanol und konzentriert das Lösungsmittel unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne. Diese Arbeitsweise wiederholt man noch zweimal und nimmt dann den festen Rückstand in 20 ccm siedendem Ethanol auf. Der Rückstand wird in der Hitze abgesaugt und unter verringertem Druck (10 mmHg; 1,33 kPa) bei 25 °C getrocknet. Man erhält 0,345 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-[(1,4-dimethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0] oct-2-en, (50/50-Gemisch der syn- und anti-Isomeren der E-Form).

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3500, 2300, 1770, 1710, 1670, 1575, 1530, 1030, 940

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ in ppm, J in Hz)

syn-Isomeres:

3,35 und 3,48 (2s, 2 x 3H, 2-CH<sub>3</sub> des Triazins); 3,66 und 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,87 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H Thiazol); 6,95 und 7,14 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,18 (s breit, 2H, -NH<sub>2</sub>); 9,64 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

anti-Isomeres:

3,35 und 3,48 (2s, 2 x 3H, 2-CH<sub>3</sub> des Triazins); 3,66 und 3,90

221271 - 313 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

(2d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,98 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,19 (d,  $J = 4$ , 1H, H in 6); 5,81 (dd,  $J = 4$  und 9, 1H, H in 7); 6,95 und 7,15 (2d,  $J = 16$ , 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,09 (s breit, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 9,48 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

Das 1,4-Dimethyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 3/4 -

hergestellt werden nach der in der BE-PS 830 455 beschriebenen Methode.

### Beispiel 32

Man rührt bei 23 °C unter Stickstoff während 1 h 20 Min. ein Gemisch von 1 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 10 ccm Dimethylformamid, 0,345 g 5,6-Dioxo-1-ethyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 0,35 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man gießt das Gemisch in 100 ccm einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung, extrahiert mit 2 x 30 ccm Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit 50 ccm 0,05 n-Chlorwasserstoffsäure und 50 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 1,5 cm, Höhe 30 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 0,5 l Ethylacetat unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 25 ccm sammelt. Man verdampft die Fraktionen 4 - 15 bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und gewinnt 0,75 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-1-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3410, 1795, 1720, 1625, 1605, 1560, 1505, 1455, 1245, 1205,  
1045, 940, 760, 745

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ in ppm, J in Hz)

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 315 -

1,25 (t,  $J = 7$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3,68 und 3,88 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,80 - 3,90 (massiv, 5H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  und  $-\text{OCH}_3$ ); 5,22 (d,  $J = 4$ , 1H, H in 6); 5,74 (dd,  $J = 4$  und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols); 6,94 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 6,95 (d,  $J = 16$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 8,80 (s, 1H,  $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ); 9,60 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

Man behandelt bei 50 °C während 45 Minuten ein Gemisch von 0,72 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-1-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 12 ccm Ameisensäure und 6 ccm Wasser. Man filtriert das gekühlte Gemisch, konzentriert bei 35 °C unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) zur Trockne und nimmt mit zweimal 20 ccm Ethanol auf, wobei man jedesmal bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Der feste Rückstand wird in 10 ccm Ethanol bei 60 °C während 10 Min. trituriert, man filtriert die gekühlte Suspension, wäscht mit zweimal 5 ccm Diethylether und trocknet. Man gewinnt 0,39 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-1-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3700, 2200, 1770, 1720, 1665, 1630, 1590, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

1,25 (t,  $J = 7$ , 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3,71 und 3,88 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,80 - 3,90 (massiv, 5H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  und  $-\text{OCH}_3$ ); 5,19 (d,  $J = 4$ , 1H, H in 6); 5,75 (dd,  $J = 4$  und 9, 1H, H in 7); 6,77 (s, 1H, H des Thiazols); 7,10 (s breit, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 7,20 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 9,62 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

221271 - 3/16 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57.466/11

Das 1-Ethyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man stellt eine Lösung von 1,15 g Natrium in 25 ccm Methanol her, fügt 11 g 1-Ethyl-1-ethoxalyl-thiosemicarbazid zu und erwärmt 1 h unter Rückfluß. Man konzentriert das Reaktionsgemisch bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne, trituriert in 50 ccm Diethylether und filtriert. Der erhaltene gelbe Feststoff wird in 15 ccm Wasser gelöst, man säuert durch Zugabe von 2 n-Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 2 an, leitet die Kristallisation durch Kratzen ein, beläßt 1 h bei 4 °C und filtriert. Man gewinnt 5 g 1-Ethyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin in der Form eines blaßgelben Feststoffs vom Fp 214 bis 216 °C.

Das 1-Ethyl-1-ethoxalyl-thiosemicarbazid kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 20 °C von 11,9 g 1-Ethylthiosemicarbazid in 200 ccm Aceton fügt man tropfenweise während 10 Min. 10,6 ccm Ethoxalylchlorid. Die Temperatur steigt auf 43 °C an, man rührt 1 h, ohne zu erwärmen, konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne, nimmt in 30 ccm Methanol auf und leitet die Kristallisation ein. Nach dem Filtrieren und Trocknen gewinnt man 13,2 g 1-Ethyl-1-ethoxalyl-thiosemicarbazid in der Form eines weißen Feststoffs vom Fp 170 °C.

Das 1-Ethylthiosemicarbazid wird hergestellt durch Reduktion von 52 g Thiosemicarbazon des Acetaldehyds in 2 l Ethanol mit 26 g Natriumborhydrid. Das erhaltene Produkt schmilzt bei 143 °C.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11.

221271 - 3/7 -

Das Thiosemicarbazon des Acetaldehyds (52,2 g) erhält man durch Kondensation von 45,5 g Thiosemicarbazid und 42,4 ccm Acetaldehyd in 1 l Ethanol. Das Produkt kristallisiert durch partielle Konzentration des Reaktionsgemischs, Fp = 153 °C.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 318 -

Beispiel 33

Man erwärmt bei 60 °C unter Stickstoff und Rühren während 20 h ein Gemisch von 7,03 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 70 ccm Dimethylformamid, 1,23 g 5,6-Dioxo-2-methyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 1,34 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man gießt in 300 ccm Ethylacetat ein, wäscht mit viermal 150 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Das Produkt wird durch Chromatographie an einer Säule von 200 g Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 6 cm, Höhe 30 cm) gereinigt. Man eluiert mit 3,5 l eines Cyclohexan-Ethylacetat-Gemischs (20 - 80 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 125 ccm gewinnt. Die Fraktionen 17 - 25 werden bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man gewinnt 0,50 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-2-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer cremefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
1800, 1725, 1685, 1595, 1515, 1495, 1450, 1040, 750, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ in ppm, J in Hz)

3,24 und 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,80 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>);  
4,09 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,60 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,15 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,95 (s, 1H, -COOCH<); 7,73 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 3/9 -

Man behandelt bei  $-9^{\circ}\text{C}$  während 1 h 40 Min. eine Lösung von  
0,5 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-2-methyl-  
1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-  
methoxyimino-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 320 -

2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 30 ccm Methylenchlorid und 0,192 ccm Dimethylacetamid mit 0,176 ccm Phosphortrichlorid. Man verdünnt das Gemisch mit 250 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 100 ccm Wasser, 100 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und 100 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Das Produkt wird durch Chromatographie an einer Säule von 50 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 2,5 cm, Höhe 15 cm) gereinigt. Man eluiert mit 500 ccm Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 30 ccm gewinnt, konzentriert die Fraktionen 6 - 10 bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und erhält 0,4 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-2-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form einer gelb-orangen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3400, 1780, 1725, 1680, 1595, 1520, 1495, 1450, 1040, 755

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,52 und 3,61 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,84 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>);  
4,08 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,12 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,84 (dd,  
J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,78 (s, 1H, H des Thiazols); 6,81  
(d, J = 9, 1H, -CONH-); 6,98 (s, 1H, -COOCH <); 7,18 (d,  
J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,20 (s, 1H, -NHC(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 321 -

Man behandelt bei 50 °C während 30 Min. ein Gemisch von 0,18 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-[(5,6-dioxo-2-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 15 ccm Ameisensäure und 15 ccm Wasser. Man filtriert und konzentriert bei 30 °C unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) zur Trockne, nimmt mit viermal 25 ccm Ethanol auf,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 382.

wobei man jedesmal (bei 20 °C unter 20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne verdampft, trituriert den Rückstand in 10 ccm Ethanol bei 60 °C, läßt abkühlen und filtriert. Nach dem Trocknen gewinnt man 0,062 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-2-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3600, 2300, 1765, 1720, 1670, 1600, 1525, 1280, 1075,  
1040, 930

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CF<sub>3</sub>COOD,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,77 und 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,0 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>);  
4,30 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,41 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,0 (d,  
J = 4, 1H, H in 7); 7,50 (s, 1H, H des Thiazols).

Das 5,6-Dioxo-2-methyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man stellt unter Stickstoff eine Lösung von 4,6 g Natrium mit 200 ccm Methanol her und fügt zu dieser Lösung bei 40 °C 21,03 g 2-Methylthiosemicarbazid und tropfenweise während 10 Min. 27,1 ccm Diethyloxalat. Das Gemisch wird anschließend unter Rückfluß unter Rühren während 5 h erwärmt und während 1 h auf 5 °C gekühlt. Man filtriert, wäscht die erhaltenen weißen Kristalle mit 25 ccm Methanol und dreimal 25 ccm Ether. Das so erhaltene Natriumsalz wird in Anwesenheit von 50 ccm 2 n-Chlorwasserstoffsäure während 15 Min. bei 20 °C und anschließend 1 h bei 5 °C gerührt.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 323 -

Man filtriert und gewinnt 10,7 g eines weißen Feststoffs, der aus dem erwarteten Produkt besteht, des Ausgangsthiosemicarbazids und von 5-Mercapto-3-methoxycarbonyl-1-methyl-1,2,4-triazol. Nach dem Auflösen unter Rückfluß in 200 ccm Methylenchlorid, Abkühlen und Filtrieren gewinnt man 9,63 g eines Gemischs des erwarteten Produkts und von 2-Methylthiosemicarbazid. Die endgültige Reinigung des Produkts erfolgt durch

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 334 -

Überführen in das Natriumsalz (in 200 ccm Methanol, Zusatz von 10 ccm einer 4 n-Natrium-2-ethylhexanoatlösung und Filtrieren), anschließendes Ansäuern (10 ccm Wasser, durch 20 ccm 2-n-Chlorwasserstoffsäure). Man gewinnt 5,5 g 5,6-Dioxo-2-methyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin in Form eines weißen Pulvers vom Fp = 185 °C.

Das 2-Methylthiosemicarbazid wird nach K. A. Jensen, Acta Chem. Scand. 22, 1 - 50 (1968) hergestellt.

#### Beispiel 34

Zu einer Lösung von 6,92 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 35 ccm trockenem N,N-Dimethylformamid fügt man bei 65 °C unter Stickstoff tropfenweise während 40 Min. eine Lösung von 1,21 ccm N,N-Diisopropylethylamin und 2,2 g eines äquimolekularen Gemischs von 3-Methoxycarbonyl-1-methyl-5-thioxo-1,2,4-triazolin und 5,6-Dioxo-2-methyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin [hergestellt nach M. Pesson und M. Antoine, C. R. Acad. Sci., Ser. C 267, 25, 1726 (1968)] in 35 ccm trockenem N,N-Dimethylformamid. Das Reaktionsgemisch wird 5 h 30 Min. bei 65 °C gerührt und anschließend mit 200 ccm Ethylacetat verdünnt und mit zweimal 100 ccm destilliertem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtrieren wird die organische Phase unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird an einer Säule (Höhe 35 cm, Durchmesser 4 cm) von Siliciumdioxidgel (0,02 - 0,04 mm) chromatografiert unter Eluieren unter einem Druck von 40 kPa mit

221271 - 325 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

4,5 l eines Gemischs von Cyclohexan und Ethylacetat  
(30 - 70 Vol.) und Gewinnen von Fraktionen von 100 ccm.  
Die Fraktionen 2, 3 und 4 werden vereint und unter ver-  
ringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C konzentriert.  
Man gewinnt so

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271- 326 .

2,1 g des unveränderten Ausgangsstoffs. Die Fraktionen 17 - 42 werden vereint und unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[3\text{-methoxycarbonyl-1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl}]-2\text{-thiovinyl}\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo-[4.2.0]-oct-2-en, (syn-Isomeres, E-Form) in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 1800, 1730, 1670, 1515, 1495, 1450, 1210, 1040, 950, 755, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,30 und 4 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$ ); 3,84 (s, 3H,  $\geq \text{NCH}_3$  Triazol); 3,97 (s, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 4,07 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 4,63 (d, J = 9, 1H, H in 6); 6,13 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ); 7,0 und 7,50 (2d, J = 16, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,09 (s, 1H,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$ ); 7,15 - 7,45 (Mt, 26H, aromatisch und  $-\text{CONH}-\text{C}_7$ ).

Eine Lösung von 3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[3\text{-methoxycarbonyl-1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl}]-2\text{-thiovinyl}\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in einem Gemisch von 30 ccm trockenem Methylenchlorid und 1,2 ccm N,N-Dimethylacetamid wird auf  $-25^\circ\text{C}$  gekühlt und mit 0,57 ccm Phosphortrichlorid behandelt. Nach 30minütigem Rühren bei einer Temperatur von  $-25$  bis  $-10^\circ\text{C}$  wird das Reaktionsgemisch mit 150 ccm Ethylacetat

29.9.1980

AP C. 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 327 -

verdünnt und mit 100 ccm gesättigter Natriumbicarbonat-  
lösung und anschließend 100 ccm gesättigter Natriumchlorid-  
lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesium-  
sulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck  
(30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der  
Rückstand wird an einer Säule (Höhe 25 cm, Durchmesser  
4 cm) von Siliciumdioxidgel (0,02 - 0,04 mm) filtriert,  
wobei man

221271 - 328 -

/221 271

unter einem Druck von 40 kPa mit 2,5 l  
Cyclohexan und Ethylacetat (50 - 50 Vol.  
Fraktionen von 100 ccm gewinnt. Die Fra-  
werden vereint und unter verringertem  
bei 40 °C konzentriert. Man erhält 2,35  
carbonyl-3- $\{[3\text{-methoxycarbonyl-1-methyl-}$   
2-thiovinyl $\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tri-}$   
acetamido $\}$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo-  
Isomeres, E-Form, in Form einer gelben

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische  
3490, 1785, 1735, 1685, 1515, 1495, 1415,  
740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,62 und 3,72 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-);

4,0 (s, 3H,  $\text{>NCH}_3$  Triazol); 4,08 (s, 3H,

J = 9, 1H, H in 6); 5,98 (dd, J = 4 und

(s, 1H, H Thiazol); 6,96 (s, 1H, -CH(CO

(2d, J = 14, 2H, -CH=CH-S-); 7,15 - 7,3

+ -CONH-C<sub>7</sub> + (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-).

Eine Lösung von 2,3 g 2-Benzhydroxy-carbonyl-1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl]-2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazol-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, in 40 ccm Ameisensäure wird mit 25 ccm verdünnt und während 20 Minuten bei 50 ° schließlich mit 15 ccm destilliertem Wasser dem Filtrieren des unlöslichen Produktes gemischt unter verringertem Druck (5 mmHg;

chs von  
und  
24  
Hg; 4 kPa)  
hydroxy-  
-ol-5-yl]-  
thiazolyl)-  
-en, syn-

(cm<sup>-1</sup>)

40, 755,

1, -COOCH<sub>3</sub>);

5,12 (d,

7); 6,78

und 7,03

aromatisch

2-methoxy-

-7-[2-

lo]-8-oxo-

s, E-Form,

im Wasser

und

nt. Nach

reaktions-

) bei

221271 - 329 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

40 °C konzentriert. Der Rückstand wird mit 50 ccm Ethanol trituriert, das man anschließend unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C verdampft. Diese Arbeitsweise wird zweimal wiederholt, und der Rückstand wird in 50 ccm Ethanol aufgenommen. Der Feststoff

221271 - 330 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

wird abgesaugt und mit 10 ccm Ethanol und mit zweimal 25 ccm Isopropylether gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 1,1 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[[3-methoxycarbonyl-1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl]-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form eines cremefarbenen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3450, 3320, 2200, 1770, 1735, 1660, 1630, 1535, 1385, 1220, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,66 und 3,90 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,85 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ );  
3,87 (s, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3,90 (s, 3H,  $\geq \text{NCH}_3$  Triazol); 5,20  
(d, J = 9, 1H, H in 6); 5,79 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7);  
6,74 (s, 1H, H Thiazol); 6,98 und 7,03 (AB, J = 14, 2H,  
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,20, (s breit, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 9,63 (d, J = 9, 1H,  
 $-\text{CONH}-\text{C}_7$ ).

### Beispiel 35

Man rührt bei 60 °C unter Stickstoff während 2 h 30 Min. ein Gemisch von 6,02 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 60 ccm Dimethylformamid, 2,27 g 2-Acetamidomethyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol und 1,15 ccm Diisopropylethylamin. Man verdünnt das abgekühlte Gemisch mit 250 ccm Ethylacetat, wäscht mit 150 ccm Wasser, 100 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 100 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und zweimal 100 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand, fixiert an 20 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 331 -

0,2) wird auf einer Säule von 70 g Siliciumdioxidgel (0,05 - 0,2) (Durchmesser der Säule 2,5 cm) aufgebracht. Man eluiert mit 2,5 l Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 100 ccm gewinnt. Man verdampft die Fraktionen 9 - 23 bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg) zur Trockne und gewinnt 3 g 3-[(2-Acetamidomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-2-benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form in Form einer braunen Meringe.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1795, 1720, 1670, 1525, 1495, 1450, 1370, 1040, 940, 750, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
1,97 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ); 3,30 und 4,15 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ );  
4,08 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,64 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,72 (AB, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ ); 6,14 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H, H des Thiazols); 6,97 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ).

Zu einer auf  $-10$  °C gekühlten Lösung von 3 g 3-[(2-Acetamidomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-2-benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 29 ccm Methylenchlorid fügt man 1,1 ccm Dimethylacetamid und 0,519 ccm Phosphortrichlorid und rührt anschließend 1 h bei  $-10$  °C. Man gießt das Gemisch in 250 ccm Ethylacetat, wäscht mit 250 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und zweimal 100 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - <sup>332</sup> -

und konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg) zur Trockne. Man löst den Rückstand in 10 ccm Methylenchlorid und chromatographiert die Lösung an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 4 cm). Man eluiert mit 2,5 l eines Gemischs von Ethylacetat-Cyclohexan

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 333 -

(80 - 20 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 100 ccm gewinnt. Man verdampft zur Trockne bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) die Fraktionen 11 - 21 und gewinnt 2,1 g 3-[(2-Acetamido-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3400, 3280, 1785, 1720, 1670, 1530, 1495, 1450, 1370, 1040, 945, 755, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ in ppm, J in Hz)

2,0 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>); 3,58 und 3,68 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-);  
4,08 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,75 (d, J = 5, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCO-); 5,10  
(d, J = 4, 1H, H in 6); 5,97 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7);  
6,55 (t, J = 5, 1H, -NHCO-); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols),  
7,0 (s, 1H, -COOCH<sub>3</sub>); 7,05 (s, 1H, -NH-C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>); 7,18  
(d, J = 16, 1H, -CH=CH-).

Man löst 2,1 g 3-[(2-Acetamidomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 21 ccm Ameisensäure, fügt 12 ccm Wasser zu und erwärmt 30 Min. auf 50 °C. Das auf etwa 20 °C gekühlte Gemisch wird anschließend filtriert und bei 50 °C unter verringertem Druck (0,05 mmHg; 0,007 kPa) zur Trockne konzentriert, der Rückstand wird in 50 ccm Ethanol aufgenommen, und das Lösungsmittel wird bei 20 °C unter verringertem Druck

221271. - 334 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

(20 mmHg; 2,7 kPa) vertrieben; man wiederholt diese Arbeitsweise zweimal und nimmt dann den Rückstand in 50 ccm Ethanol unter Rückfluß auf. Man filtriert in der Wärme, um einen geringen Anteil an unlöslichem Material abzutrennen, konzentriert auf 20 ccm unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C und filtriert. Nach dem Trocknen erhält man 0,75 g 3-[2-Acetamido-

221271 - 335

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines cremefarbenen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3320, 1770, 1660, 1540, 1380, 1040

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,90 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ); 3,68 und 3,92 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{S-CH}_2-$ ); 3,87 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,60 (AB Grenze 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$ ); 5,82 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H,  $-\text{OCH}_3$ ); 7,15 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS-}$ ); 7,20 (s, 3H,  $-\text{NH}_3^+$ ); 7,25 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS-}$ ); 9,63 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH-}$ ).

Das 2-Acetamidomethyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol kann hergestellt werden nach der Methode der JA-Patentanmeldung 51 80857 (Derwent 65961 X).

#### Beispiel 36

Man arbeitet, wie in Beispiel 35 beschrieben, und behandelt 4 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxovinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, mit 1,86 g 2-t-Butoxycarbonylamino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol in 50 ccm Dimethylformamid in Anwesenheit von 0,83 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Nach Chromatographie an Siliciumdioxidgel [Eluiermittel Cyclohexan-Ethylacetat (40 - 60 Vol.)] erhält man 2,6 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(2-t-butoxycarbonylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en,

221271 - 336 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

syn-Isomeres, E-Form, in Form einer cremefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 2820, 1800, 1720, 1530, 1490, 1445, 1390, 1370, 1050,  
940, 760, 605

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,43 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,24 und 4,46 (2d, J = 19, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,04 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,64 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,14 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,70 (s, 1H, H des Thiazols); 6,94 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,11 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,34 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 7,37 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ).

Unter den im Beispiel 35 beschriebenen Bedingungen behandelt man 2,55 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(2-t-butoxycarbonyl-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form mit 0,46 ccm Phosphortrichlorid in Anwesenheit von 0,95 ccm Dimethylacetamid in 50 ccm Methylenchlorid. Nach der Chromatographie an Siliciumdioxidgel [Cyclohexan-Ethylacetat (30 - 70 Vol.)] erhält man 2,1 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(2-t-butoxycarbonylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form einer cremefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1785, 1725, 1685, 1530, 1495, 1450, 1250, 1210,  
1050, 940, 755, 740

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 337 -

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,53 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,52 und 3,62 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,06 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,06 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,92 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H, H des Thiazols); 7,03

221271 - 338 -

29.9.1980

AP C.07 D/221 271

57 466/11

(d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 7,07 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Unter den in Beispiel 35 beschriebenen Bedingungen behandelt man 2 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(2-t-butoxycarbonylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, mit einem Gemisch von 40 ccm Ameisensäure und 15 ccm Wasser. Man erhält 0,74 g 3-[(2-Amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3320, 3200, 3100, 2820, 2000, 1770, 1670, 1610, 1380, 1040, 940

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,12 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,76 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 7,02 (d, J = 16, 1H, =CH-); 7,18 (s breit, 2H, -NH<sub>2</sub> des Thiazols); 7,48 (s breit, 2H, -NH<sub>2</sub> Thiadiazol); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Das 2-t-Butoxycarbonylamino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol wird hergestellt durch Kondensation von t-Butyldicarbonat mit 2-Amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol, hergestellt nach V. Petrow, J. Chem. Soc. 1508 (1958) in Anwesenheit von Natriumcarbonat in einem Gemisch von Wasser-Dioxan während 24 h bei 25 °C.

Das Produkt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Fp. inst. (Kofler) = 200 °C.

221271 . 339 .

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
1725, 1390, 1370, 1240, 1170, 1070

NMR-Protonenspektrum

(60 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,53 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

#### Beispiel 37

Unter den in Beispiel 35 beschriebenen Bedingungen läßt man 1,3 g 2-Dimethylaminomethyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol mit 6,02 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form in 60 ccm Dimethylformamid in Anwesenheit von 1,15 ccm N,N-Diisopropylethylamin reagieren. Nach Chromatographie an Siliciumdioxidgel [Eluiermittel Cyclohexan-Ethylacetat (20 - 80 Vol.)] erhält man 2,7 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form einer orangen Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 2820, 2780, 1790, 1715, 1665, 1515, 1445, 1200, 1040, 940, 750, 735

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,34 (s, 6H,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,28 und 3,98 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,85 (s, 2H,  $>\text{NCH}_2-$ ); 4,07 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,62 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,15 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols); 6,96 (s, 1H,  $-\text{COOCH}<$ ).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 340

Die Reduktion von 2,7 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-[(2-dimethylaminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, unter den in Beispiel 35 beschriebenen Bedingungen, mit 0,468 ccm Phosphortrichlorid in 27 ccm Methylenchlorid in Anwesenheit von 0,995 ccm Dimethylacetamid, führt nach der Chromatographie an Siliciumdioxidgel [Eluiermittel Cyclohexan-Ethylacetat (30 - 70 Vol.)] zu 1,6 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-[(2-dimethylaminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form einer roséfarbenen Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ): charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 2820, 2780, 1780, 1715, 1685, 1515, 1450, 1205,  
1040, 755, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,35 (s, 6H,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,62 und 3,72 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,86 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ); 4,09 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,12 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,95 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols); 6,88 (s, 1H,  $-\text{COOCH} <$ ); 6,88 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 7,22 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,42 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ )

Unter den im Beispiel 35 beschriebenen Bedingungen behandelt man 1,6 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-[(2-dimethylaminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 341 .

bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, mit einem Gemisch von 16 ccm Ameisensäure und 8 ccm Wasser. Man erhält 0,92 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(2-dimethylaminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, im Zustand des Formiats, in der Form eines gelben Pulvers.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 342

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 3330, 3250, 2000, 1765, 1665, 1600, 1530, 1035, 960

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,36 (s, 6H,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,67 und 3,92 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,88 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,28 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols); 7,10 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,20 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 7,25 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ); 9,60 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

#### Beispiel 38

Man rührt bei 60 °C unter Stickstoff während 2 h ein Gemisch von 4 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 1,05 g 5-Mercapto-3-methyl-1,2,4-thiazolidiazol, 0,83 ccm N,N-Diisopropylethylamin und 50 ccm Dimethylformamid. Das auf etwa 20 °C gekühlte Gemisch wird mit 600 ccm Ethylacetat verdünnt, und die organische Phase wird mit 100 ccm destilliertem Wasser, 150 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, zweimal 150 ccm einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung und zweimal 150 ccm Wasser, gesättigt mit Natriumchlorid, gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man nimmt den braunen Rückstand in 10 ccm eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (40 - 60 Vol.) auf und chromatographiert die Lösung an einer Säule von 150 g Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 4 cm). Man eluiert mit 3 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (40 - 60 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 50 ccm gewinnt. Man verdampft bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) die Fraktionen 24 - 60 und gewinnt 1,8 g 2-Benzhydryl.

221271 - 343 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

oxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,63 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,29 und 4,07 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,08 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,61 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,18 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols); 6,89 (s, 1H,  $-\text{COOCH}$ ); 7,05 (d, J = 14, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,48 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 7,58 (d, J = 14, 1H,  $=\text{CHS}-$ ).

Zu einer auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 1,75 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, und 0,72 ccm Dimethylacetamid in 40 ccm Methylenchlorid fügt man auf einmal 0,35 ccm Phosphor-trichlorid. Man rührt 1 h bei  $-10^\circ\text{C}$ , fügt erneut 0,17 ccm Phosphor-trichlorid zu, rührt noch 10 Min. und behandelt dann in folgender Weise:

Man verdünnt mit 500 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 150 ccm einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung, und zweimal 150 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei  $20^\circ\text{C}$  unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird in 15 ccm eines Cyclohexan-Ethylacetat-Gemischs (30 - 70 Vol.) aufgenommen, und die Lösung wird an einer Säule von 60 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2) (Säulendurchmesser 4 cm) chromatographiert. Man eluiert mit

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 344 -

300 ccm des vorstehenden Gemischs, wobei man Fraktionen von 20 ccm sammelt. Die Fraktionen 6 - 13 werden vereint und bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg) konzentriert. Man gewinnt 1,18 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 345 -

bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form,

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,62 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,60 und 3,68 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ );  
4,07 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,11 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,95 (dd,  
J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols); 6,88  
(d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 6,98 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ );  
6,99 (s, 1H,  $-\text{COOCH} <$ ); 7,0 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ ).

Man löst 1,1 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 30 ccm Ameisensäure, fügt 13 ccm destilliertes Wasser zu und erwärmt 30 Min. auf 50 °C. Die auf etwa 20 °C gekühlte Suspension wird filtriert, und das Filtrat wird bei 20 °C unter verringertem Druck (0,05 mmHg; 0,007 kPa) konzentriert. Man nimmt den Rückstand mit 30 ccm Ethanol auf, konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck und wiederholt diese Arbeitsweise dreimal. Der feste Rückstand wird unter Rückfluß mit 100 ccm Ethanol behandelt, und ein geringer unlöslicher Anteil wird abfiltriert, und schließlich wird das Filtrat auf 5 ccm konzentriert, mit 20 ccm Diethylether verdünnt und auf +4 °C gekühlt. Nach dem Filtrieren und Trocknen erhält man 0,44 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 346 -

2,57 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,65 und 3,95 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>);  
3,86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,23 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82  
(dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols);  
7,04 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 7,36 (d, J = 16, 1H, =CH-);  
9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 347 -

Das 5-Mercapto-3-methyl-1,2,4-thiadiazol kann nach der in Chem. Ber. 90, 184 (1957) beschriebenen Methode hergestellt werden.

### Beispiel 39

Zu einer Lösung von 4,0 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, und 1,4 g 2-Mercapto-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol in 40 ccm trockenem Dimethylformamid fügt man 1,4 ccm N-Ethyl-N,N-diisopropylamin. Man erwärmt die erhaltene Lösung 6 h auf 60 °C. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 500 ccm Ethylacetat und wäscht anschließend nacheinander mit 150 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 150 ccm destilliertem Wasser, 150 ccm einer 3%igen Natriumbicarbonatlösung und schließlich 150 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung. Man trocknet den organischen Extrakt über Magnesiumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (25 mmHg; 3,3 kPa) bei 30 °C. Das erhaltene Produkt wird an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,020 - 0,063 mm) (Säulendurchmesser 45 mm, Höhe 300 mm) unter einem Druck von 50 kPa chromatographiert. Man eluiert mit 3 l eines Cyclohexan-Ethylacetatgemisches (50 - 50 Vol.), wobei man Fraktionen von 50 ccm gewinnt. Die Fraktionen 43 - 59 werden vereint und unter verringertem Druck (25 mmHg; 3,3 kPa) konzentriert. Man erhält so 1,0 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-[(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, (syn-Isomeres, E-Form).

221271 - 348 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Zu einer Lösung von 2,1 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-[(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 20 ccm trockenem

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 349 -

Methylenchlorid und 0,76 ccm N,N-Dimethylacetamid, gekühlt auf  $-15^{\circ}\text{C}$ , fügt man 0,36 ccm Phosphortrichlorid. Man rührt die erhaltene Lösung 1 h bei  $-10$  bis  $-15^{\circ}\text{C}$ , und anschließend verdünnt man mit 500 ccm Ethylacetat. Man wäscht nacheinander mit zweimal 200 ccm einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung, und zweimal mit 200 ccm gesättigter Natriumchloridlösung. Man trocknet den organischen Extrakt über Magnesiumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (25 mmHg; 3,3 kPa). Das Produkt wird an einer Säule von Siliciumdioxid Merck (0,020 - 0,063) (Säulendurchmesser 15 mm, Höhe 200 mm) chromatographiert, unter einem Druck von 50 kPa, wobei man mit 1 l eines Gemische von Methylenchlorid-Ethylacetat (95 - 5 Vol.) eluiert und Fraktionen von 50 ccm gewinnt. Man vereint die Fraktionen 5 - 16 und konzentriert unter verringertem Druck (25 mmHg; 3,3 kPa). Man erhält so 1,2 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-[(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Man erwärmt auf  $50^{\circ}\text{C}$  während 30 Minuten eine Lösung von 1,2 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-[(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 10 ccm Ameisensäure und 3 ccm destilliertem Wasser. Nach dem Abkühlen filtriert man die Suspension, wäscht den Kuchen mit zweimal 3 ccm destilliertem Wasser und konzentriert das Filtrat unter verringertem Druck (0,5 mmHg; 0,07 kPa) bei  $30^{\circ}\text{C}$ . Der erhaltene Feststoff wird in 40 ccm Ethanol aufgenommen, und die erhaltene Suspension wird unter verringertem Druck (0,5 mmHg; 0,07 kPa) bei  $30^{\circ}\text{C}$  konzentriert. Man wiederholt

221271 - 350 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

diesen Arbeitsgang zweimal. Der erhaltene Feststoff wird in einem Gemisch von 10 ccm Acetonitril und 5 ccm Ethanol trituriert. Man filtriert, wäscht mit zweimal 5 ccm Acetonitril und trocknet unter verringertem Druck (0,2 mmHg; 0,03 kPa) bei 20 °C. Man erhält so 0,25 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-[(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-

29.9.1980

AP C. 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 351 -

2-yl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4,2.0] oct-2-en  
(syn-Isomeres, E-Form).

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400 - 2000, 3330, 1760, 1630, 1540, 1380, 1055, 750, 710,  
695

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
3,68 und 3,94 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,86 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ );  
5,22 (d, 1H, H in 6); 5,82 (dd, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H,  
H des Thiazolkerns); 7,10 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,18  
(s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 7,26 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,83 (mt,  
3H, p- und m-Protonen von  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8,0 (d, J = 7, 2H,  
o-Protonen von  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 9,61 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

Das Mercapto-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol kann hergestellt  
werden nach der Methode von E. Hoggarth, J. Chem. Soc.  
4811 (1952).

#### Beispiel 40

Zu einer Lösung von 4,0 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) und 0,92 g 2-Mercapto-4-methyl-oxazol in 40 ccm Dimethylformamid fügt man 1,4 ccm N-Ethyl-N,N-diisopropylamin. Man erwärmt die erhaltene Lösung 2 h auf 55 °C. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 500 ccm Ethylacetat und wäscht anschließend nacheinander mit 150 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, zweimal 150 ccm 3%iger Natriumbicarbonatlösung und schließlich 150 ccm gesättigter Natriumchloridlösung. Man trocknet den organischen Extrakt mit Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (25 mmHg; 3,3 kPa) bei 20 bis 25 °C. Das erhaltene

221271 - 352 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Produkt wird an einer Säule von 150 g Siliciumdioxid Merck (0,02 - 0,063 mm) (Durchmesser der Säule 3 cm) unter einem Druck von 50 kPa chromatographiert. Man eluiert mit 1,5 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (40 - 60 Vol.), wobei man Fraktionen von 50 ccm gewinnt. Die Fraktionen 14 - 23 werden vereint unter verringertem Druck (25 mmHg; 3,3 kPa) bei 40 °C konzentriert. Man beendet die Trocknung unter 0,2 mmHg (0,03 kPa) bei 20 °C. Man erhält so 1,15 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(4-methyl-2-oxazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form einer gelben Meringe.

Zu einer Lösung von 1,1 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(4-methyl-2-oxazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 10 ccm trockenem Methylenchlorid und 0,43 ccm N,N-Dimethylacetamid, gekühlt auf -12 °C, fügt man 0,202 ccm Phosphor-trichlorid. Man rührt die erhaltene Lösung 1 h 30 Min. bei -15 °C und verdünnt anschließend mit 250 ccm Ethylacetat und wäscht nacheinander mit 250 ccm einer 3%igen Natriumbicarbonatlösung und anschließend 250 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung. Man trocknet den organischen Extrakt mit Natriumsulfat, filtriert und konzentriert anschließend unter verringertem Druck (25 mmHg; 3,3 kPa) bei 30 °C. Man erhält so 1,08 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(4-methyl-2-oxazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271. - 353 -

Man erwärmt während 45 Minuten auf 50 °C eine Lösung von 1,08 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(4-methyl-2-oxazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 10 ccm Ameisensäure und 6 ccm destilliertem Wasser. Nach dem Abkühlen filtriert man die Suspension und wäscht den Feststoff

221271 - 354 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

mit 3 ccm destilliertem Wasser. Das Filtrat wird unter verringertem Druck (0,5 mmHg; 0,07 kPa) bei 30 °C zur Trockne gebracht. Der erhaltene Feststoff wird in 75 ccm Ethanol aufgenommen, und die Suspension wird unter verringertem Druck (0,5 mmHg; 0,074 kPa) bei 30 °C konzentriert. Der Vorgang wird zweimal wiederholt. Der erhaltene Feststoff wird in 50 ccm Acetonitril trituriert, filtriert, gewaschen und anschließend unter verringertem Druck (0,2 mmHg; 0,03 kPa) bei 20 °C getrocknet. Man erhält so 0,41 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-[(4-methyl-2-oxazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3300, 2940, 1770, 1675, 1530, 1380, 1040, 940, 730, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,10 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,66 und 3,90 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ );  
3,86 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,19 (d, 1H, H in 6); 5,78 (dd, 1H,  
H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazolkerns); 7,0 (d, J = 16,  
1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,14 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,20 (s, 2H,  
 $-\text{NH}_2$ ); 7,94 (s, 1H, H des Oxazolkerns); 9,72 (d, J = 9,  
1H,  $-\text{CONH}-$ ).

Das 2-Mercapto-4-methyloxazol kann nach der von C. Bradsher, J. Org. Chem. 32, 2079 (1967) beschriebenen Methode hergestellt werden.

#### Beispiel 41

Man hält unter 60 °C unter Stickstoff ein Gemisch von 0,57 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 15 ccm Dimethyl-

221271 - 355 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

formamid und 0,17 g 1-(2-Hydroxyethyl)-5-mercaptotetrazol. Man fügt zu diesem Gemisch unter Rühren tropfenweise während 15 Min. eine Lösung von 0,1 ccm N-Ethyl-N,N-diisopropylamin in 5 ccm Dimethylformamid. Nach 3,5 h bei 60 °C verdünnt man das Gemisch mit 100 ccm Ethylacetat, wäscht mit fünfmal 50 ccm destilliertem Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man löst den Rückstand in 5 ccm Methylenchlorid und chromatographiert die Lösung an einer Säule von 80 g Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06 mm) (Säulendurchmesser 2 cm, Höhe 15 cm). Man eluiert mit 300 ccm eines Cyclohexan-Ethylacetat-Gemische (25 - 75 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 60 ccm gewinnt.

Man gewinnt in der Fraktion 1 0,06 g des Ausgangsprodukts. Die Fraktionen 2 - 4 werden unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne konzentriert, und man erhält 0,4 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-{[1-(2-hydroxyethyl)-5-tetrazolyl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1785, 1720, 1580, 1525, 1370, 1210, 1035, 940, 755,  
700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,57 und 3,67 (AB, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,07 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ );  
4,1 und 4,35 (2t, 4H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6);  
5,94 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H in 5-Stel-

221271 - 356 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

lung des Thiazols); 6,95 (s, 1H, -COOCH-); 6,97 (s, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-); 7,00 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-).

Man löst 0,39 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-{[1-(2-hydroxyethyl)-5-tetrazolyl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 357 -

(syn-Isomeres, E-Form) in 7 ccm Ameisensäure, verdünnt mit 4 ccm Wasser und erwärmt 30 Min. bei 50 °C. Man läßt abkühlen, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (0,05 mmHg; 0,007 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Der Rückstand wird in 10 ccm Diisopropylether trituriert, und man gewinnt nach dem Filtrieren und Trocknen 0,2 g des Solvats mit Ameisensäure von 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[1-(2-hydroxyethyl)-5-tetrazolyl-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines blaßgelben Feststoffs.

Man behandelt unter Rückfluß mit 50 ccm Ethanol 0,9 g des vorstehenden Produkts (Solvatzustand), entfernt durch Filtrieren einen geringen unlöslichen Anteil, läßt 2 h bei 20 °C und 2 h auf 4 °C abkühlen und filtriert. Man erhält 0,41 g des vorstehenden Produkts in der Form seines inneren Salzes.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3350, 1770, 1720, 1675, 1530, 1390, 1040, 940

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
3,63 und 3,87 (AB, J = 19, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,77 und 4,41 (2t, 4H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ); 3,84 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,19 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,89 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols); 6,94 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,25 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ); 9,61 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

0,27 g des inneren Salzes werden in 2 ccm destilliertem Wasser suspendiert, man fügt 0,042 g Natriumbicarbonat zu

29.9.1980

AP.C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 358 -

und rührt 15 Min. bei 20 °C. Nach dem Lyophilisieren erhält man 0,27 g des Natriumsalzes des Produkts.

2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) kann nach der im

221271 - 359 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Beispiel 3 beschriebenen Methode erhalten werden.

Beispiel 42

Man rührt bei 60 °C unter Stickstoff während 6 h ein Gemisch von 10,04 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 200 ccm Dimethylformamid, 3,74 g 1-(Acetamidoethyl)-5-mercaptotetrazol und 3,5 ccm Diisopropylethylamin.

Man verdünnt mit 800 ccm Ethylacetat, wäscht mit dreimal 400 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Das vorher auf 50 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2) fixierte Produkt wird auf eine Säule von 100 g des gleichen Siliciumdioxidgels (Durchmesser der Säule 3 cm) aufgebracht. Man eluiert nacheinander mit Gemischen von Cyclohexan-Ethylacetat (50 - 50 Vol.) 500 ccm, (25 - 75 Vol.) 1 l und mit 3 l Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 125 ccm gewinnt. Die Fraktionen 19 - 30 werden bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man gewinnt 5,05 g 3-{{1-(2-Acetamidoethyl)-5-tetrazolyl}-2-thiovinyl}-2-benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer braunen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3440, 3380, 1800, 1720, 1670, 1510, 1495, 1445, 1370, 1045,  
940, 750, 735

221271 - 360 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,84 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ); 3,27 und 4 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ );

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 361 -

3,62 (mt, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ ); 4,05 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,35 (t, 2H,  $\text{>NCH}_2-$ ); 4,62 (d,  $J = 4$ , 1H, H in 6); 6,07 (dd,  $J = 4$  und 9, 1H, H in 7); 6,50 (t,  $J = 7$ , 1H,  $-\text{NHCO}-$ ); 6,69 (s, 1H, H des Thiazols); 6,93 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 6,96 (d,  $J = 16$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,10 (s, 1H,  $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ).

Zu einer auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 4,99 g 3- $\{[1-(2\text{-Acetamidoethyl})-5\text{-tetrazolyl}]-2\text{-thiovinyl}\}$ -2-benzhydroxycarbonyl-7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2\text{-tritylamino-4-thiazolyl})\text{-acetamido}]-8\text{-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form}$ , in 49 ccm Methylenchlorid, fügt man 1,95 ccm Dimethylacetamid und 0,86 ccm Phosphortrichlorid. Man rührt 2 h bei  $-10^\circ\text{C}$  und verdünnt mit 300 ccm Ethylacetat, wäscht mit 200 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und 200 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei  $20^\circ\text{C}$  unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man chromatographiert an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 6 cm). Man eluiert mit 5 l eines Cyclohexan-Ethylacetat-Gemisches (20 - 80 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 125 ccm gewinnt. Die Fraktionen 19 - 32 werden bei  $20^\circ\text{C}$  unter 20 mmHg zur Trockne verdampft, und man gewinnt 2,36 g 3- $\{[1-(2\text{-Acetamidoethyl})-5\text{-tetrazolyl}]-2\text{-thiovinyl}\}$ -2-benzhydroxycarbonyl-7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2\text{-tritylamino-4-thiazolyl})\text{-acetamido}]-8\text{-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form}$ , in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3440, 3400, 1785, 1720, 1680, 1515, 1495, 1450, 1370, 1040,  
945, 755, 740

221271 - 362 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,93 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,54 und 3,60 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ );  
3,70 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ ); 4,04 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,35 (t, J = 5,  
2H,  $\text{>NCH}_2-$ ); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,94 (dd, J = 4  
und 9,

221271 - 363 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

1H, H in 7); 6,40 (t,  $J = 5$ , 1H,  $-\text{NHCOCH}_3$ ); 6,73 (s, 1H, H des Thiazols); 6,93 (s, 1H,  $-\text{COO CH-}$ ); 7,00 (s, 1H,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C-NH-}$ ).

Man löst 2,32 g 3- $\{[1-(2\text{-Acetamidoethyl})-5\text{-tetrazolyl}]-2\text{-thiovinyl}\}$ -2-benzhydryloxycarbonyl-7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}]$ -8-oxo-5-thia-1-azabicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 60 ccm Ameisensäure, fügt 60 ccm Wasser hinzu und erhitzt auf  $50^\circ\text{C}$  unter Rühren während 15 Min. Man filtriert das Gemisch, kühlt auf etwa  $20^\circ\text{C}$  ab, konzentriert bei  $50^\circ\text{C}$  unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) zur Trockne und nimmt den Rückstand in dreimal 150 ccm Ethanol auf, wobei man jedesmal das Lösungsmittel unter verringertem Druck (20 mmHg) bei  $20^\circ\text{C}$  vertreibt. Man nimmt den Rückstand in 50 ccm Ethanol auf, rührt die Suspension 1 h bei  $40^\circ\text{C}$ , läßt auf  $20^\circ\text{C}$  abkühlen und filtriert. Man gewinnt so 0,86 g 3- $\{[1-(2\text{-Acetamidoethyl})-5\text{-tetrazolyl}]-2\text{-thiovinyl}\}$ -7- $[2-(2\text{-amino-4-thiazolyl})-2\text{-methoxyimino-acetamido}]$ -2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo  $[4.2.0]$ -oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3500, 2500, 1775, 1660, 1540, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

1,90 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,44 (t, 2H,  $> \text{N CH}_2-$ ); 3,60 (q, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$ ); 3,64 und 3,76 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{S CH}_2-$ ); 4,0 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,16 (d,  $J = 4$ , 1H, H in 6); 5,82 (dd,  $J = 4$  und 9, 1H, H in 7); 6,60 (s, 3H,  $-\text{NH}_3^+$ ); 6,78 (s, 1H, H des Thiazols); 6,96 (d,  $J = 16$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{CH-S-}$ ); 7,37 (d,

221271 - 364 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

$\delta$  = 16, 1H, =CHS-); 7,86 (t,  $\delta$  = 5, 1H, -NHCOCH<sub>3</sub>); 9,50  
(d,  $\delta$  = 9, 1H, -CONH-).

Das 1-(2-Acetamidoethyl)-5-mercapto-tetrazol kann nach der  
in der US-PS 4 117 123 beschriebenen Methode hergestellt  
werden.

221271 - 365 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Beispiel 43

Man rührt bei 60 °C unter Stickstoff während 5 h eine Lösung von 1,04 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-eh, syn-Isomeres, E-Form, und 0,35 g 1-(2-Dimethylaminoethyl)-5-mercapto-tetrazol (hergestellt nach der DE-OS 2 738 711) in 15 ccm Dimethylformamid. Nach dem Extrahieren in Ethylacetat, wie im Beispiel 42 beschrieben, und Chromatographie an Siliciumdioxidgel unter Eluieren mit einem Gemisch von Cyclohexan-Ethylacetat (20 - 80 Vol.) erhält man 0,3 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[[1-(2-dimethylaminoethyl)-5-tetrazolyl]-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer hellen, braunen Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3390, 2820, 2780, 1780, 1715, 1680, 1510, 1445, 1205, 1045, 940, 750, 735

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,25 (s, 6H,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,73 (t, J = 7, 2H,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); +/  
4,3 (t, J = 7, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 5,11 (d, J = 4, 1H, H  
in 6); 5,95 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H  
des Thiazols); 6,84 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 6,95 (s, 1H,  
 $-\text{COOCH} <$ ); 6,99 (s, 1H,  $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ); 7,07 (d, J = 16, 1H,  
 $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,42 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ). +/ 3,61 und 3,68  
(2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,08 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 366 -

Wie im Beispiel 42 beschrieben, behandelt man mit einem Gemisch von 30 ccm Ameisensäure und 30 ccm Wasser, 0,59 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-{[1-(2-dimethylaminoethyl)-5-tetrazolyl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, und erhält 0,38 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-{[1-(2-dimethylaminoethyl)-5-tetrazolyl]-2-thiovinyl}

221271 - 367 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form des Formiats und in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 3200, 2000, 1770, 1670, 1530, 1035

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,70 (s, 6H,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,75 (t, J = 7, 2H,  $-\text{CH}_2\text{N} \leftarrow$ ); 3,85 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 3,95 (t, J = 7, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 5,16 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,80 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 6,90 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ); 7,20 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 9,63 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

#### Beispiel 44

Man rührt bei 50 °C unter Stickstoff während 24 h ein Gemisch von 10 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 200 ccm Dimethylformamid und 5,75 g des Natriumsalzes von 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-mercaptotetrazol. Man verdünnt mit 200 ccm Ethylacetat und 200 ccm Wasser, dekantiert, wäscht mit dreimal 200 ccm Wasser und 100 ccm Wasser, das mit Natriumchlorid gesättigt ist, filtriert und konzentriert unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man chromatographiert den Rückstand an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 6 cm, Höhe 30 cm). Man eluiert mit 3,8 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (50 - 50 Vol.) und 4,6 l eines Gemischs von 25 - 75, wobei man Fraktionen von 120 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 40 - 69 unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne und gewinnt 3,4 g 2-Benzhydroxycarbonyl-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 368 -

3- $\{[1-(2,2\text{-dimethoxyethyl})\text{-}5\text{-tetrazolyl}]\text{-}2\text{-thiovinyl}\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-}2\text{-(}2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl)-acetamido}]\text{-}8\text{-oxo-}5\text{-oxid-}5\text{-thia-}1\text{-aza-bicyclo [}4.2.0\text{] oct-}2\text{-en}$ , syn-Isomeres, E-Form, in Form einer braunen Meringe, die als solche in den folgenden Arbeitsgängen verwendet wird.

Man behandelt bei  $-8^{\circ}\text{C}$  während 30 Min. unter Rühren eine Lösung von 3,37 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[1-(2,2\text{-dimethoxyethyl})\text{-}5\text{-tetrazolyl}]\text{-}2\text{-thiovinyl}\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-}2\text{-(}2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl)-acetamido}]\text{-}8\text{-oxo-}5\text{-oxid-}5\text{-thia-}1\text{-aza-bicyclo [}4.2.0\text{] oct-}2\text{-en}$ , syn-Isomeres, E-Form, in 25 ccm Methylenchlorid und 1,31 ccm Dimethylacetamid mit 0,58 ccm Phosphortrichlorid. Man verdünnt mit 75 ccm Methylenchlorid, wäscht mit zweimal 50 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und zweimal 50 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei  $20^{\circ}\text{C}$  zur Trockne. Man chromatographiert den Rückstand an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 20 cm). Man eluiert mit 1,8 l eines Cyclohexan-Ethylacetat-Gemischs (50 - 50 Vol.), wobei man Fraktionen von 60 ccm gewinnt, unter einem Druck von 40 kPa. Man verdampft die Fraktionen 16 - 24 zur Trockne und gewinnt 1,1 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[1-(2,2\text{-dimethoxyethyl})\text{-}5\text{-tetrazolyl}]\text{-}2\text{-thiovinyl}\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-}2\text{-(}2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl)-acetamido}]\text{-}8\text{-oxo-}5\text{-thia-}1\text{-aza-bicyclo [}4.2.0\text{] oct-}2\text{-en}$ , syn-Isomeres, E-Form, in Form einer cremefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1790, 1725, 1690, 1520, 1500, 1450, 1210, 1050, 1040,  
945, 755, 705

221271 - 369 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,31 (s, 6H,  $>C(OCH_3)_2$ ); 3,65 und 3,91 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,83 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,48 (d, J = 6, 2H,  $>NCH_2CH<$ ); 4,70 (t, J = 6,  $>NCH_2CH<$ ); 5,23 (d, J = 4, H<sub>6</sub>); 5,78 (dd, J = 4 und 9, H<sub>7</sub>); 6,74 (s, H des Thiazols); 6,96 (s, -COOCH<sub>2</sub><);

221271 - 370 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

7,02 und 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 8,7 9 (s, -NH-);  
9,60 (d, J = 9, -NHCO-).

Man erwärmt während 30 Min. auf 50 °C eine Lösung von  
1,06 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[1-(2,2\text{-dimethoxyethyl})\text{-}5\text{-tetrazolyl}]\text{-}2\text{-thiovinyl}\}$ -7- $\{2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-trityl-}amino\text{-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido}\}$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  
[4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 42 ccm Ameisen-  
säure. Man konzentriert unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) bei  
30 °C zur Trockne, nimmt in 100 ccm Aceton auf, konzentriert  
erneut unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne und  
wiederholt diesen Arbeitsgang viermal. Der gelbe Feststoff  
wird unter Rückfluß in 30 ccm Aceton behandelt, man läßt  
abkühlen und filtriert. Nach dem Trocknen gewinnt man  
0,43 g 7- $\{2\text{-}(2\text{-Amino-}4\text{-thiazolyl})\text{-}2\text{-methoxyimino-acetamido}\}$ -2  
-carboxy-3- $\{[1-(2,2\text{-dimethoxyethyl})\text{-}5\text{-tetrazolyl}]\text{-}2\text{-thiovinyl}\}$   
-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres,  
E-Form, in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3350, 1780, 1680, 1655, 1620, 1530, 1120, 1040, 940

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,61 (s, 6H,  $\text{>C}(\text{OCH}_3)_2$ ); 3,92 (s breit, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,31  
(s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,73 (d, J = 6, 2H,  $\text{>NCH}_2\text{-}$ ); 5,0 (t,  
J = 6, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH $\leq$ ); 5,38 (d, J = 4, H<sub>6</sub>); 6,05 (dd, J = 4  
und 9, H<sub>7</sub>); 7,16 und 7,77 (2d, J = 16, -CH=CH-); 7,50 (s,  
H des Thiazols).

Das Natriumsalz des 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-mercapto-  
tetrazols kann auf folgende Weise hergestellt werden:

221271 - 371 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Man erwärmt unter Rückfluß eine Lösung von 65 g Natriumazid in 1680 ccm 95%igem Ethanol. Man fügt tropfenweise unter Rühren während 1 h 30 Min. eine Lösung von 147,2 g 2,2-Dimethoxyethyl-isothiocyanat in 320 ccm 95%igem Ethanol zu und erwärmt 12 h unter Rückfluß. Man konzentriert bei 40 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne, nimmt den Rückstand in 600 ccm Aceton auf,

221271 - 372 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

filtriert und fügt 1 l Diethylether zu. Man leitet die Kristallisation ein und fügt erneut 2,5 l Diethylether zu. Man läßt bei 20 °C 24 h stehen und filtriert. Nach dem Trocknen gewinnt man 208,2 g des Natriumsalzes von 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-mercapto-tetrazol als Hydrat.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
4380, 3220, 2840, 1660, 1400, 1290, 1115, 1070, 1025, 790

#### Beispiel 45

Man erwärmt auf 60 °C während 4 h ein Gemisch von 0,4 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 5 ccm Dimethylformamid, 0,1 g 5-Mercapto-1-methyltetrazol und 0,15 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man nimmt in 50 ccm Ethylacetat auf, wäscht mit 50 ccm Wasser, 50 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 50 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und 50 ccm einer gesättigten Lösung von Natriumchlorid, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne. Der Rückstand wird an einer Säule von 50 g Siliciumdioxidgel (0,06 - 0,02) (Säulendurchmesser 1,5 cm, Höhe 15 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 2,5 l eines Gemischs von Methylenechlorid-Ethylacetat (90 - 10 Vol.), unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 25 ccm gewinnt. Die Fraktionen 18 - 42 werden unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne konzentriert. Man gewinnt so 0,15 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, dessen Charakteristika im folgenden angegeben sind:

221271 - 373 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3340, 2940, 2860, 1800, 1730, 1690, 1640, 1575, 1525, 1500,  
1450, 1215, 1045, 1005, 950, 765, 760

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,31 und 4,05 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,92 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );

4,26 (dd, J = 2 und 6, 1H,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ ); 4,76 (dd, J = 2 und 14,

1H,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ ); 4,67 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,18 (dd,

J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,78 (s, 3H, H des Thiazols); 6,95

(s, 1H,  $-\text{COOCH}$ ); 7,0 (d, J = 15, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}$ ); 7,05 (dd,

J = 4 und 6, 1H,  $-\text{OCH}$ ); 7,10 (s, 1H,  $\text{>CNH}$ ); 7,58 (d,

J = 15, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}$ ).

Man behandelt bei  $-10^\circ\text{C}$  während 20 Min. eine Lösung von 3 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 31,7 ccm Methylenchlorid und 1,22 ccm Dimethylacetamid mit 0,554 ccm Phosphortrichlorid. Man gießt das Gemisch in 250 ccm Ethylacétat ein, wäscht mit 250 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, 250 ccm Wasser und 250 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei  $20^\circ\text{C}$  zur Trockne. Man fixiert das Produkt an 10 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) und chromatographiert an einer Säule von 30 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 1,5 cm). Man eluiert mit 250 ccm eines Cyclohexan-Ethyl-

221271 - 374 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

acetatgemischs (80 - 20 Vol.), 250 ccm eines 70 - 30 (Vol.)-Gemischs und 250 ccm eines 60 - 40 (Vol.)-Gemischs und gewinnt Fraktionen von 60 ccm. Man konzentriert die Fraktionen 5 - 10 unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne und gewinnt 1,92 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminöacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer

221271 - 375 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

cremefarbenen Meringe.

Rf = 0,58 Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte, Eluiermittel: Cyclohexan-Ethylacetat (50 - 50 Vol.)

Man rührt bei 50 °C während 15 Min. ein Gemisch von 1,92 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-7-[2-tritylamino-4-thiazolyl]-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 15 ccm Ameisensäure und 7 ccm Wasser. Man filtriert und konzentriert bei 0,05 mmHg (0,007 kPa) bei 30 °C zur Trockne. Man nimmt das verbleibende Öl in 100 ccm Ethanol auf, vertreibt das Lösungsmittel unter 20 mmHg, 2,7 kPa, bei 20 °C und wiederholt diesen Arbeitsgang ein zweites Mal. Man nimmt in 100 ccm Ethanol auf, erwärmt unter Rühren unter Rückfluß, läßt abkühlen und filtriert. Nach dem Trocknen gewinnt man 0,72 g 7[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3340, 1770, 1680, 1620, 1530 und 1380.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ in ppm, J in Hz)

3,64 und 3,89 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,0 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>);

4,22 (dd, J = 2 und 6, 1H,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ ); 4,65 (dd, J = 2 und

14, 1H,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ ); 5,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82

(dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols);

6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,96 (dd, J = 6 und 14,

1H, -OCH=CH<sub>2</sub>); 7,13 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,83 (d, J = 9,

1H, -CONH-).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 376 -

Das 2-Benzhydrioxycarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-  
7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-  
5-

221271 - 377 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von 1,6 g 2-Benzhydroxycarbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en- und 3-enen, syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen, in 5 ccm Methylenchlorid fügt man tropfenweise während 10 Min. eine Lösung von 0,33 g m-Chlorperbenzoesäure von 85 % in 7 ccm Methylenchlorid. Man rührt 1 h bei  $-10^{\circ}\text{C}$ , verdünnt mit 30 ccm Methylenchlorid, wäscht mit zweimal 50 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und 50 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 mmHg (2,7 kPa) bei  $30^{\circ}\text{C}$  zur Trockne. Der Rückstand wird an einer Säule von 20 g Siliciumdioxid-gel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 1 cm, Höhe 10 cm) chromatographiert, Man eluiert mit 500 ccm Methylenchlorid, 1 l eines Methylenchlorid-Ethylacetatgemischs (97 - 3 Vol.) und 1,5 l eines 95 - 5 (Vol.)-Gemischs, wobei man Fraktionen von 25 ccm gewinnt. Die Fraktionen 14 - 24 werden bei 20 mmHg, 2,7 kPa, bei  $20^{\circ}\text{C}$  zur Trockne verdampft. Man gewinnt 0,45 g 2-Benzhydroxycarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
1800, 1725, 1690, 1635, 1520, 1495, 1450, 1195, 1180, 1070,  
1050, 1000, 945, 740, 700

221271 - 378 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,45 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,19 und 3,77 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ );

4,27 (dd, J = 2 und 6, 1H,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ ); 4,62 (d, J = 4, 1H,

H in 6); 4,76 (dd, J = 2 und 13, 1H,  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ ); 6,20 (dd, J = 4

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 379 -

und 9, 1H, H in 7); 6,80 (s, 1H, H des Thiazols); 6,90 (s, 1H,  $-\text{COOCH} \leftarrow$ ); 6,92 und 7,10 (2d,  $J = 12$ , 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 7,05 (dd,  $J = 6$  und  $13$ , 1H,  $=\text{NOCH}=\text{}$ ); 7,73 (d,  $J = 8$ , 2H, H in ortho zur Gruppe  $-\text{OSO}_2-$ ).

Die 2-Benzhydroxycarbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en- und 3-ene, Gemisch der E- und Z-Formen können wie folgt hergestellt werden:

Zu einer auf  $-15^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 2,4 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-(2-oxoethyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, in 30 ccm Methylenchlorid, fügt man 0,65 g p-Toluolsulfonylchlorid und anschließend tropfenweise während 10 Min. eine Lösung von 0,44 ccm Triethylamin in 5 ccm Methylenchlorid. Man rührt 30 Min. bei  $-15^\circ\text{C}$  und läßt während 1 h auf  $20^\circ\text{C}$  ansteigen, verdünnt das Gemisch von 50 ccm Methylenchlorid, wäscht mit dreimal 50 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, dreimal 50 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 mmHg (2,7 kPa) bei  $30^\circ\text{C}$  zur Trockne.

Der Rückstand wird in 5 ccm Ethylacetat aufgenommen, man fügt 50 ccm Diisopropylether zu, rührt 10 Min., filtriert, und nach dem Trocknen gewinnt man 1,6 g eines beigen Pulvers, das hauptsächlich besteht aus 2-Benzhydroxycarbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2- und -3-enen, Gemisch der E- und Z-Formen.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
1790, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1195, 1180, 1075,  
1005, 950, 755, 705

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 380 -

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,45 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,40 und 3,55 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ );

4,27 (dd, J = 2 und 6, 1H,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ ); 4,77 (dd, J = 2 und

16, 1H,  $\begin{array}{c} -\text{O} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ ); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,94 (dd,

J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,81 (s, 1H, H des Thiazols);

6,91 (s, 1H,  $-\text{COOCH} <$ ); 7,07 (dd, J = 6 und 16, 1H,

$-\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 7,74 (d, J = 8, 2H, H der Sulfonylgruppe)

Das 2-Benzhydroxycarbonyl-3-(2-oxoethyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man rührt bei 25 °C während 1 h eine Lösung von 2,5 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form in 70 ccm Ethylacetat in Anwesenheit von 50 ccm 1 n-Chlorwasserstoffsäure. Man dekantiert, wäscht die organische Phase mit zweimal 50 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und 50 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man gewinnt 2,4 g einer braunen Meringe, die hauptsächlich besteht aus 2-Benzhydroxycarbonyl-3-(2-oxoethyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )

1785, 1725, 1685, 1640, 1530, 1495, 1450, 1000, 950, 755, 700

221271 - 381 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

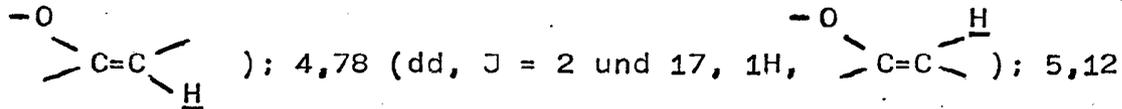
3,26 und 3,58 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,53 und 3,69 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 4,28 (dd,  $J = 2$  und 6, 1H,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 382 -



(d,  $J = 4$ , 1H, H in 6); 6,0 (dd,  $J = 4$  und 9, 1H, H in 7);  
6,8 (s, 1H, H des Thiazols); 6,90 (s, 1H,  $-\text{COOCH}$ ); 7,08  
(dd,  $J = 6$  und 17, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 9,55 (s, 1H,  $-\text{CHO}$ )

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, kann wie folgt hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 2,5 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-methyl-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, in 40 ccm Dimethylformamid fügt man bei 80 °C unter Stickstoff 0,7 ccm t-Butoxybisdimethylaminomethan, rührt während 10 Min. bei 80 °C und gießt das Gemisch in 250 ccm Ethylacetat und 250 ccm Eiswasser ein. Man dekantiert, wäscht mit dreimal 150 ccm Wasser und 150 ccm gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne. Man gewinnt 2,5 g einer braunen Meringe, bestehend hauptsächlich aus 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
1770, 1670, 1635, 1610, 1530, 1495, 1450, 1000, 945, 755,  
700

221271 - 383 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,90 (s, 6H,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 4,25 (dd, J = 2 und 6, 1H

$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ ); 4,73 (dd, J = 2 und 14, 1H,  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ ); 5,18

(d, J = 4, 1H, H in 6); 5,60, (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7);

6,53 und 6,75 (2d, J = 16, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 6,88 (s, 1H,

$-\text{COOCH} \diagdown$ ); 7,10 (dd, J = 6

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 384 -

und 14, 1H, =NOCH=).

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-methyl-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, wird hergestellt durch Kondensation von 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-essigsäure, syn-Isomeres, (4,6 g) mit dem Benzhydrylester von 7-ADCA (3,8 g) in Anwesenheit von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (2,3 g) und 0,05 g 4-Dimethylaminopyridin in 40 ccm Methylenchlorid, bei 5 bis 20 °C während 4 h. Nach der Chromatographie an Siliciumdioxidgel (200 g) mit Methylenchlorid erhält man 5 g des erwarteten Produkts in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1785, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1040, 1000,  
940, 755, 700.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,12 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,22 und 3,49 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{CH}_2-$ );  
4,25 (dd, J = 2 und 6, 1H  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \text{C}=\text{C} \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ ); 4,76 (dd, J = 2 und 14,

1H,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \text{C}=\text{C} \diagup \\ \text{H} \end{array}$ ); 5,08 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,92 (dd,

J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,83 (s, 1H, H des Thiazols);

6,93 (s, 1H,  $-\text{COOCH}$ ); 7,0 (s, 1H,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ).

Die 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-essigsäure, syn-Form, wird nach der BE-PS 869 079 hergestellt.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 385 -

Beispiel 46

Zu einer auf 5 °C gekühlten Lösung von 7,81 g 2-syn-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-essigsäure in 30 ccm Methylenchlorid fügt man 1,90 g Dicyclohexylcarbo-diimid. Man rührt 40 Min. bei 5 °C und anschließend 30 Min. bei 20 °C und filtriert die Lösung.

Zu dieser auf -30 °C gekühlten Lösung fügt man eine Lösung von 4,32 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen) in 25 ccm Methylenchlorid, versetzt mit 1,25 ccm Triethylamin. Man entfernt das Kühlbad und rührt 1 h 50 Min. bei 20 °C. Man konzentriert anschließend das Gemisch unter ver-ringertem Druck (20 mmHg) bei 20 °C, nimmt den Rückstand in 300 ccm Ethylacetat auf, wäscht nacheinander mit 300 ccm Wasser, 100 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 100 ccm einer 1%igen Natriumbicarbonatlösung und zweimal 100 ccm Wasser, das mit Natriumchlorid halbgesättigt ist, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert unter ver-ringertem Druck (20 mmHg) bei 20 °C zur Trockne. Der Rückstand wird an 30 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm) fixiert, und das Pulver wird auf eine Säule von 130 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm) (Säulendurchmesser 3 cm, Höhe 54 cm) aufgebracht. Man eluiert nacheinander mit Gemischen von Cyclohexan-Ethylacetat: 500 ccm (80 - 20 Vol.), 1000 ccm (60 - 40 Vol.), 2000 ccm (40 - 60 Vol.) und 3000 ccm (20 - 80 Vol.), wobei man Fraktionen von 125 ccm gewinnt. Nach dem Verdampfen der Fraktionen 32 - 49 unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C erhält man 3,2 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 386 -

methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, Gemische der E- und Z-Formen, in der Form einer braunen, hellen Meringe.

221271 - 387 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3390, 1805, 1725, 1685, 1520, 1375, 1050, 940, 755, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

Man stellt folgende Hauptsignale fest:

2,74 und 2,75 (2s, gesamt 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 4,09 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ );  
6,73 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols).

Zu einer auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 2,99 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in 30 ccm Methylenchlorid und 1,25 ccm Dimethylacetamid, fügt man 0,54 ccm Phosphortrichlorid und rührt 30 Min. bei dieser Temperatur. Man verdünnt mit 500 ccm Ethylacetat, wäscht nacheinander mit zweimal 100 ccm einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung und zweimal 200 ccm einer halb mit Natriumchlorid gesättigten Lösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei  $20^\circ\text{C}$ . Der Rückstand wird an 10 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm) fixiert, und das Pulver wird auf eine Säule von 50 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm) aufgebracht (Säulendurchmesser 3 cm, Höhe 23 cm). Man eluiert nacheinander mit Cyclohexan-Ethylacetatgemischen: 500 ccm (75 - 25 Vol.), 750 ccm (50 - 50 Vol.), 1000 ccm (25 - 75 Vol.), wobei man Fraktionen von 125 ccm gewinnt. Die Fraktionen 9 - 14 werden unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei  $20^\circ\text{C}$  zur Trockne konzentriert, und man erhält 1,55 g 2-Benz-

221271 - 388 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

hydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1790, 1720, 1685, 1515, 1370, 1045, 755, 740

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 389 -

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

Man stellt folgende Hauptsignale fest:

2,77 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 4,09 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 6,77 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols).

Man löst 1,47 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen, in 8 ccm Trifluoressigsäure und 0,15 ccm Anisol. Das Gemisch wird 1 h bei +5 °C und 30 Min. bei 20 °C gerührt und anschließend unter Rühren in 35 ccm Diethylether gegossen. Man filtriert, trocknet und erhält 1 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in Form des Trifluoracetats.

Rf = 0,50; [Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte, Lösungsmittel: Ethylacetat-Aceton-Essigsäure-Wasser (50-20-10-10 Vol.)].

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 3300, 1780, 1675, 1200, 1140, 1050, 945

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

E-Form:

2,74 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,69 und 3,83 (2d, J = 17, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,91 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,23 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82 (dd, J = 4 und 10, 1H, H in 7); 6,85 (s, 1H, H in 5-Stellung des

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 390 -

Thiazols); 7,16 und 7,32 (2d,  $J = 16$ , 2H,  $-\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}\text{S}-$ ); 9,75  
(d,  $J = 10$ , 1H,  $-\text{CONH}-$ )

Z-Form:

3,88 und 3,92 (2d,  $J = 17$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 6,91 (AB Grenze, 2H,  
 $-\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}-$ ).

221271 - 39A..

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Das 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, Gemisch der E- und Z-Formen, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man rührt während 16 h bei 20 °C ein Gemisch von 7,67 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, (Gemisch der E- und Z-Formen), 120 ccm Acetonitril und 4,57 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat. Man verdünnt das Gemisch mit 300 ccm Ethylacetat, wäscht mit 200 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und dreimal 200 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man erhält so 4,32 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, in der Form einer rohen braunen Meringe.

Rf = 0,17, [Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte; Eluiermittel: Dichlorethan-Methanol (85 - 15 Vol.)].

Das 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man rührt bei 20 °C unter Stickstoff während 17 h ein Gemisch von 13,58 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen), 40 ccm Di-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 392 -

methylformamid, 0,13 ccm Trimethylchlorsilan, 2,91 g 2-Methyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol und 3,85 ccm N-Ethyl-N,N-diisopropylamin. Man verdünnt das Gemisch mit 500 ccm Ethylacetat, wäscht nacheinander mit viermal 250 ccm Wasser, 250 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, zweimal 250 ccm einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung, 500 ccm

221271 - 393 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Wasser, und zweimal 250 ccm Wasser, gesättigt mit Natriumchlorid, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Der Rückstand wird an 50 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm) fixiert, und das Pulver wird auf eine Säule von 200 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 47 cm) aufgebracht. Man eluiert mit Gemischen von Cyclohexan-Ethylacetat [500 ccm (80 - 20 Vol.), 2000 ccm (60 - 40 Vol.) und 8000 ccm (40 - 60 Vol.)], wobei man Fraktionen von 125 ccm gewinnt. Die Fraktionen 38 - 80 werden gewonnen und unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne konzentriert. Man gewinnt 7,91 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen) in der Form einer hellen braunen Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3420, 1805, 1720, 1505, 1370, 1050, 940, 760, 745

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

E-Form:

1,5 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ); 2,75 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,30 und 4,15 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,55 (d, J = 4,5, 1H, H in 6); 5,7 - 5,9 (mt, 2H,  $-\text{CONH}-$  und H in 7); 6,97 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,15 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,53 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ).

Z-Form:

1,5 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ); 2,74 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,45 und 4,11

221271 - 394 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

(2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,55 (d, J = 4,5, 1H, H in 6);  
5,7 - 5,9 (mt, 2H, -CONH- und H in 7); 6,78 (d, J = 10,  
1H, -CH=CH-); 6,88 (d, J = 10, 1H, =CH-); 6,95 (s, 1H,  
-COOCH-).

Die Gemische der E- und Z-Formen des 2-Benzhydryloxycarbonyl-  
7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-  
thia-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 395 -

1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en können hergestellt werden nach der nachstehend im Beispiel 47 beschriebenen Methode.

#### Beispiel 47

Zu einer auf 4 °C gekühlten Lösung von 2,89 g 2-syn-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-essigsäure in 10 ccm Methylenchlorid fügt man 0,71 g Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 40 Min. bei 4 °C und anschließend 30 Min. bei 20 °C und filtriert die Lösung.

Zu dieser filtrierten, auf -30 °C gekühlten Lösung fügt man eine Lösung von 1,55 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Z-Form) in 13 ccm Methylenchlorid, das mit 0,46 ccm Triethylamin versetzt ist. Man entfernt das Kühlbad und rührt 1 h 50 Min. bei 20 °C. Man konzentriert darauf das Gemisch unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C und nimmt den Rückstand in 100 ccm Ethylacetat auf. Man wäscht diese organische Phase mit dreimal 50 ccm Wasser, 50 ccm 0,05 n-Chlorwasserstoffsäure, 50 ccm einer 1%igen Natriumbicarbonatlösung und zweimal 50 ccm Wasser, das mit Natriumchlorid halbgesättigt ist, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man löst das Konzentrat in 25 ccm eines Gemisches von Cyclohexan-Ethylacetat (10 - 90 Vol.) und chromatographiert die Lösung an einer Säule von 300 g Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06 mm) (Säulendurchmesser 5 cm, Höhe 33 cm). Man eluiert mit 3 l eines Gemisches von Cyclohexan-Ethylacetat (10 - 90 Vol.) unter einem Stickstoffdruck von 0,4 bar, wobei man Fraktionen von 110 ccm gewinnt. Nach dem Konzentrieren der Fraktionen 9 - 17 zur Trockne und dem Trocknen erhält man 0,98 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-

221271 - 3%

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thio-  
vinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en,  
syn-Isomeres, Z-Form, in der Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 1805, 1725, 1680, 1515, 1050, 755, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,81 (s, 3H,  $\text{>NCH}_3$ ); 3,89 und 4,01 (2d, J = 19, 2H,  
-S- $\text{CH}_2$ -); 4,10 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ); 4,66 (d, J = 4, 1H, H in 6);  
6,24 (dd, J = 4 und 10, 1H, H in 7); 6,72 und 6,76 (2d,  
J = 10, 2H, - $\text{CH}=\text{CH}$ -); 6,98 (s, 1H, - $\text{COOCH}$ -); 6,72 (s, 1H,  
H in 5-Stellung des Thiazols); 7,07 (s, 1H,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C-NH}$ -).

Zu einer auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 0,93 g 2-Benz-  
hydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-  
thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thio-  
vinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en  
(syn-Isomeres, Z-Form) in 10 ccm Methylenchlorid und 0,39 ccm  
Dimethylacetamid fügt man 0,17 ccm Phosphortrichlorid und  
rührt 45 Min. bei der gleichen Temperatur. Man verdünnt das  
Gemisch mit 200 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 50 ccm  
einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung und zweimal 50 ccm  
einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über  
Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem  
Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei  $20^\circ\text{C}$  zur Trockne. Der Rück-  
stand wird an 5 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm)  
fixiert, und das Pulver wird auf eine Säule von 15 g  
Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm) (Durchmesser 2 cm,  
Höhe 8 cm) aufgebracht. Man eluiert nacheinander mit

221271 - 397 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

100 ccm eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (75 - 25 Vol.), 250 ccm eines Gemischs von 50 - 50 (Vol.) und 250 ccm eines Gemischs von 25 - 75 (Vol.), wobei man Fraktionen von 60 ccm gewinnt. Man konzentriert unter vermindertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 25 °C die Fraktionen 3 - 7 zur Trockne und erhält 0,74 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 398 .

3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, (syn-Isomeres, Z-Form) in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1790, 1725, 1685, 1515, 1370, 1050, 755, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
3,56 und 3,69 (2d, J = 17,5, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,81 (s, 3H,  $\text{>NCH}_3$ ); 4,09 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,13 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,99 (dd, J = 4 und 10, 1H, H in 7); 6,76 (AB, J = 11, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH S}-$ ); 6,9 (d, J = 10, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 6,97 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,01 (s, 1H,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$ ).

Man löst 0,67 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Z-Form) in 3,6 ccm Trifluoressigsäure und 0,07 ccm Anisol. Das Gemisch wird 1 h bei 5 °C und anschließend 30 Min. bei 20 °C gerührt und unter vermindertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird erneut in 2 ccm Trifluoressigsäure gelöst, und die Lösung wird unter Rühren in 10 ccm Ethylether gegossen. Nach dem Filtrieren und Trocknen erhält man 0,33 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Z-Form) in der Form des Trifluoracetats.

Rf = 0,50 [Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte; Lösungsmittel: Ethylacetat-Aceton-Essigsäure-Wasser (50-20-10-10 Vol.)].

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3300, 1785, 1675, 1180, 1140, 1050

221271

- 399 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

## NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,8 und 3,85 (AB, J = 17,5, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,93 (s, 3H,  $>\text{NCH}_3$ ); 4,0 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,26 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 und 10, H in 7); 6,75 (d, J = 11, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 6,87 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols); 6,91 (d, J = 11, 1H,  $=\text{CH}-\text{S}-$ ); 9,34 (d, J = 10, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

Das 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, Z-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man rührt während 16 h bei 25 °C ein Gemisch von 3,11 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Z-Form), 50 ccm Acetonitril und 1,9 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat. Man konzentriert anschließend das Gemisch unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C und rührt den Rückstand in Anwesenheit von 100 ccm Ethylacetat und 100 ccm einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung. Man dekantiert, wäscht mit 50 ccm einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung und zweimal 50 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man erhält so 1,55 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Z-Form) in Form einer rohen braunen Meringe.

Rf = 0,21, Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte; Lösungsmittel: Dichlorethan-Methanol (85 - 15 Vol.).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 400 -

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Z-Form) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man erwärmt auf 60 °C unter Rühren unter Stickstoff während 1 h

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271. <sup>401</sup> - ~~243~~ -

ein Gemisch von 5,44 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en (Z-Form), 40 ccm Dimethylformamid, 1,88 g 1-Methyl-2-mercaptotetrazol und 2,8 ccm N-Ethyl-N,N-diisopropylamin. Man verdünnt anschließend das Gemisch mit 250 ccm Ethylacetat, wäscht nacheinander mit dreimal 100 ccm Wasser, 100 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, zweimal 100 ccm einer 2%igen Lösung von Natriumbicarbonat und zweimal 100 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter vermindertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Der Rückstand wird an 20 g Siliciumdioxidgel fixiert und auf eine Säule von 80 ccm Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm) (Säulendurchmesser 3 cm, Höhe 12 cm) aufgebracht. Man eluiert nacheinander mit 250 ccm eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (90 - 10 Vol.), 500 ccm eines 80 - 20-Gemischs (Vol.), 1000 ccm eines 70 - 30-Gemischs (Vol.), 2000 ccm eines 60 - 40-Gemischs (Vol.) und 2000 ccm eines 40 - 60-Gemischs (Vol.), wobei man Fraktionen von 125 ccm gewinnt. Man sammelt und konzentriert die Fraktionen 34 - 45 zur Trockne und erhält 3,44 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Z-Form) in Form einer hellen braunen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3410, 1800, 1720, 1500, 1370, 1230, 1045, 755, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,48 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-); 3,81 (s, 3H, >NCH<sub>3</sub>); 3,38 und 4,03

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271

401  
- 243a -

(2d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,58 (d,  $J = 4,5$ , 1H, H in 6);  
5,75 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 5,85 (dd,  $J = 4,5$  und 9, 1H,  
H in 7); 6,70 (d,  $J = 9,5$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 6,79 (d,  $J = 9,5$ ,  
1H,  $=\text{CHS}-$ ); 6,98 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ).

221271. - <sup>403</sup>244 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Das 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann auf folgende Weise hergestellt werden:

In eine auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlte Lösung von 180,56 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en oder 3-en (Gemisch der E- und Z-Formen) in 1,4 l Methylenchlorid, fügt man tropfenweise während 2 h eine Lösung von 55,22 g 85%iger m-Chlorperbenzoesäure in 600 ccm Methylenchlorid. Das Gemisch wird mit 1,5 l einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung und zweimal 1,5 l Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei  $20^{\circ}\text{C}$  unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bis auf ein Volumen von 300 ccm konzentriert. Diese Lösung wird an einer Säule von 3 kg Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm) (Säulendurchmesser 9,2 cm, Höhe 145 cm) chromatographiert. Man eluiert mit Gemischen von Cyclohexan-Ethylacetat, nacheinander mit 15 l (80 - 20 Vol.) und 32 l (70 - 30 Vol.), wobei man Fraktionen von 600 ccm gewinnt. Die Fraktionen 27 - 28 werden gesammelt und zur Trockne konzentriert, und man erhält 5,56 g der Z-Form des 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1050, 1010, 730

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,49 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,44 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,36 und 4,04

221271.

404  
- 244a -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

(2d,  $J = 19$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,44 (d,  $J = 4,5$  1H, H in 6);  
5,73 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 5,81 (dd,  $J = 4,5$  und 9, 1H,  
H in 7); 6,42 (d,  $J = 7$ , 1H,  $-\text{CH}=\text{CH OSO}_2-$ ); 6,46 (d,  $J = 7$ ,  
1H,  $=\text{CH OSO}_2-$ ); 6,89 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,77 (d,  $J = 9$ , 2H,  
H in ortho-Stellung des Tosyls).

In den Fraktionen 29 - 34 erhält man 26 g des Gemischs der Z-

221271 - <sup>405</sup>~~245~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

und E-Formen.

Schließlich erhält man in den Fraktionen 35 - 58 43 g der E-Form des Produkts:

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1075, 935, 745

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,48 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ); 2,46 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ); 3,16 und 3,81 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,46 (d, J = 4,5, 1H, H in 6); 5,73 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 5,8 (dd, J = 9 und 4,5, 1H, H in 7); 6,83 (d, J = 13, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH OSO}_2-$ ); 6,83 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,08 (d, J = 13, 1H,  $=\text{CH OSO}_2-$ ); 7,73 (d, J = 9, 2H, H in ortho-Stellung des Tosyls).

Das 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, (Gemisch der E- und Z-Formen) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 113,7 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) in 1 l Tetrahydrofuran fügt man eine Lösung von 50 ccm Ameisensäure in 500 ccm Wasser. Man rührt die homogene Lösung bei 20 °C während 20 Min., und anschließend konzentriert man auf ein Viertel ihres Volumens unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C. Man nimmt das Konzentrat in 2 l Ethylacetat auf, wäscht mit zweimal 500 ccm einer 5%igen Natrium-

221271

<sup>406</sup>  
- ~~215~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

bicarbonatlösung, zweimal 500 ccm Wasser und zweimal 500 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und verdampft unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man gewinnt 112,4 g Rohprodukt, die in Lösung in 250 ccm wasserfreiem Pyridin von 5 °C mit 57,2 g Tosylchlorid behandelt werden.

221271 - <sup>467</sup>~~246~~ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Nach 30 Min. bei 5 °C und 1 h bei 20 °C gießt man die Lösung in 1 l eines Gemischs Wasser-gebrochenes Eis ein. Man trennt die wäßrige Phase ab und wäscht den unlöslichen Anteil mit 300 ccm destilliertem Wasser. Das pastenförmige Produkt wird in 200 ccm Ethylacetat gelöst, man wäscht mit zweimal 750 ccm 1 n-Chlorwasserstoffsäure, zweimal 750 ccm einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung und viermal 750 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man erhält 121 g eines Produkts, das im wesentlichen aus 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen) besteht, in Form einer rohen braunen Meringe.

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) kann auf folgende Weise erhalten werden:

Man löst 90,5 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in 400 ccm wasserfreiem N,N-Dimethylformamid. Die erhaltene Lösung wird unter einer Stickstoffatmosphäre auf 80 °C erwärmt. Man fügt anschließend rasch eine Lösung von 36,1 g Bis-dimethylamino-t-butoxymethan in 60 ccm wasserfreiem N,N-Dimethylformamid zu, das auf 80 °C vorerwärmt wurde. Das Reaktionsgemisch wird 5 Min. bei 80 °C gehalten und anschließend in 3 l Ethylacetat gegossen. Nach dem Zusatz von 1 l destilliertem Wasser wird die organische Phase abdekantiert, mit viermal 1 l destilliertem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in Anwesenheit

221271 - <sup>408</sup>246a -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

von Entfärbungskohle filtriert. Man konzentriert unter ver-  
ringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne  
und erhält 101 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonyl-  
amino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  
[4.2.0] oct-2-en (E-Form) in Form einer orangen Meringe.

Rf = 0,29; Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte [Cyclo-  
hexan

221271

469

- 247 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Ethylacetat (50 - 50 Vol.)).

Das 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 188,6 g 7-t-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in 2100 ccm Acetonitril fügt man tropfenweise während 45 Min. bei einer Temperatur von 25 - 30 °C eine Lösung von 116,5 Diphenyldiazomethan in 800 ccm Acetonitril. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei 22 °C gerührt und anschließend unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 2 l Ethylacetat gelöst, und die Lösung wird mit 700 ccm 2 n-Chlorwasserstoffsäure, anschließend mit 700 ccm einer gesättigten wäßrigen Natriumbicarbonatlösung und mit 700 ccm einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, mit Entfärbungskohle behandelt und filtriert und anschließend unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 600 ccm Ethylacetat unter Sieden gelöst. Man fügt 1 l Cyclohexan zu, erwärmt unter Rückfluß und läßt anschließend abkühlen. Die erhaltenen Kristalle werden durch Filtrieren abgetrennt, mit dreimal 250 ccm Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet. Man erhält 191 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in Form von weißen Kristallen vom Fp = 179 °C. Beim Konzentrieren der Mutterlaugen auf 500 ccm erhält man eine 2. Fraktion des Produkts von 32,6 g vom Fp = 178 °C.

221271 - 410 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Das 7-t-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann auf folgende Weise hergestellt werden:

371 g 7-Amino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 411 -

oct-2-en werden in einer Lösung von 307 g Natriumbicarbonat in einem Gemisch von 2 l destilliertem Wasser und 2 l Dioxan gelöst. Man fügt während 10 Min. eine Lösung von 421 g t-Butyldicarbonat in 2 l Dioxan zu. Das Reaktionsgemisch wird 48 h bei 25 °C gerührt. Die erhaltene Suspension wird unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 50 °C bis auf ein Restvolumen von etwa 2 l konzentriert und anschließend mit 1 l Ethylacetat und 2 l destilliertem Wasser verdünnt. Die wäßrige Phase wird abdekantiert, mit 500 ccm Ethylacetat gewaschen und mit 6 n-Chlorwasserstoffsäure in Anwesenheit von 1500 ccm Ethylacetat auf den pH-Wert 2 angesäuert. Die wäßrige Phase wird zweimal mit 1 l Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint und mit zweimal 250 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel unter verringertem Druck (20 mmHg) bei 50 °C verdampft. Man erhält 486 g 7-t-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, in der Form von gelben Kristallen vom Fp = 190 °C (Zersetzung).

#### Beispiel 48

Zu einer auf 4 °C gekühlten Lösung von 36,59 g 2-syn-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-essigsäure in 135 ccm Methylenchlorid fügt man 8,90 g Dicyclohexylcarbodiimid. Nach 40 Min. Rühren bei 4 °C und 30 Min. bei 20 °C wird die Lösung filtriert. Zu dieser filtrierten auf -30 °C gekühlten Lösung fügt man unter Rühren eine Lösung von 19,59 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) in 165 ccm Methylenchlorid, versetzt mit 5,8 ccm Triethylamin. Man entfernt das Kühlbad und rührt weiter während 1,5 h. Man konzentriert darauf das Gemisch bei 20 °C unter verringertem

221271 - 412

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Druck (20 mmHg; 2,7 kPa), nimmt den Rückstand in 1 l Ethylacetat auf, wäscht nacheinander mit zweimal 500 ccm Wasser, 500 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, zweimal 250 ccm einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung und anschließend zweimal 500 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne. Man fixiert den Rückstand an 100 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm) und bringt das erhaltene Pulver auf eine Säule von 700 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm) (Säulendurchmesser 6 cm, Höhe 61 cm) auf. Man eluiert nacheinander mit 1,5 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (80 - 20 Vol.), 1,5 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (70 - 30 Vol.), 3 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (60 - 40 Vol.), 3 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (50 - 50 Vol.), 6 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (40 - 60 Vol.) und 7,5 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (30 - 70 Vol.), wobei man Fraktionen von 600 ccm gewinnt. Nach dem Verdampfen der Fraktionen 27 - 37 zur Trockne bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) und dem Trocknen erhält man 15,52 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3390, 1805, 1725, 1685, 1520, 1375, 1210, 1050, 945, 755,  
740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,28 und 4,06 (2d, J = 17,5, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,91 (s, 3H,

221271 - 413 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

> NCH<sub>3</sub>); 4,06 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,60 (d, J = 4, 1H, H in 6);  
6,14 (dd, J = 4 und 10, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H in  
5-Stellung des Thiazols); 6,94 (s, 1H, -COOCH-); 6,99 (d,  
J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,56 (d, J = 16, 1H, =CHS-).

Zu einer auf -10 °C gekühlten Lösung von 15,17 g 2-Benzhydryl-

221271 - 414 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

oxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 160 ccm Methylenchlorid und 6,4 ccm Dimethylacetamid fügt man 2,8 ccm Phosphortrichlorid und rührt 1 h bei der gleichen Temperatur. Man konzentriert das Gemisch (bei 20 °C unter 25 mmHg; 3,3 kPa) auf etwa 20 ccm, verdünnt mit 1 l Ethylacetat und wäscht nacheinander mit zweimal 500 ccm einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung und zweimal 500 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtrieren konzentriert man bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa). Der Rückstand wird an 50 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm) fixiert, das erhaltene Pulver wird auf eine Säule von 250 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm) (Säulendurchmesser 6 cm, Höhe 37 cm) aufgebracht. Man eluiert nacheinander mit 1 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (75 - 25 Vol.), 2 l eines 50 - 50-Gemischs und 2 l eines 25 - 75-Gemischs (Vol.), wobei man Fraktionen von 600 ccm gewinnt. Nach dem Verdampfen bei 25 °C unter einem verringerten Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) der Fraktionen 4 - 6 gewinnt man 9,8 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3390, 1785, 1720, 1680, 1515, 1370, 1205, 1040, 940, 760,  
735

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 415 -

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,60 und 3,70 (AB, J = 18; 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,95 (s, 3H,  $\text{>NCH}_3$ );  
4,10 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,95 (dd,  
J = 4 und 10, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H, H in 5-Stellung des  
Thiazols); 6,95 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ); 7,02 (d, J = 16, 1H,  
 $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,04 (d, J = 10, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 7,05 (s, 1H,  $-\text{NH}-$ );  
7,37 (d, J = 16,  $=\text{CHS}-$ ).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 416 -

Man löst 9,32 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 50 ccm Trifluoressigsäure und 1 ccm Anisol. Man rührt 1 h bei 4 °C und 30 Min. bei 20 °C, worauf man unter verringertem Druck (0,05 mmHg; 0,007 kPa) bei 20 °C konzentriert. Man nimmt das Konzentrat mit zweimal 200 ccm Ethylacetat auf, wobei man jedesmal bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) verdampft. Der Rückstand wird in 100 ccm Diethylether trituriert. Nach dem Filtrieren und Trocknen erhält man 4,87 g eines cremefarbenen Feststoffs, der 80 % erwarteten Produkts und 20 % des N-tritylierten Produkts (gemäß NMR) enthält.

Man löst den vorstehenden Feststoff in 35 ccm Trifluoressigsäure und gießt die erhaltene Lösung unter Rühren in 175 ccm Diethylether ein. Nach dem Filtrieren und Trocknen erhält man 4,57 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form, in Form des Trifluoracetats).

Rf = 0,49 [Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte; Lösungsmittel: Ethylacetat-Aceton-Essigsäure-Wasser (50-20-10-10)].

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3320, 1780, 1675, 1200, 1140, 1040, 950

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ in ppm, J in Hz)

3,66 und 3,86 (2d, J = 17, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,90 (s, 3H, >NCH<sub>3</sub>);

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 417 -

4,0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,83 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols); 7,0 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,1 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,7 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 418 -

Das 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man rührt 16 h bei 25 °C ein Gemisch von 34,87 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, 560 ccm Acetonitril und 21,31 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat. Man konzentriert anschließend das Gemisch bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg) und nimmt den Rückstand in 1 l Ethylacetat auf. Man neutralisiert unter Rühren mit 500 ccm einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung, dekantiert, wäscht mit dreimal 500 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mmHg) bei 20 °C. Man erhält 19,59 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) in Form einer braunen rohen Meringe.

Rf = 0,27 [Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte, Lösungsmittel: Dichlorethan-Methanol (85 - 15 Vol:)].

Das 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man erwärmt auf 60 °C unter Rühren und unter Stickstoff während 1,5 h ein Gemisch von 40,73 g 2-Benzhydroxy-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 419 -

carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyl-  
oxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form),  
300 ccm Dimethylformamid, 13,94 g 1-Methyl-5-mercapto-  
tetrazol und 20,9 ccm N-Ethyl-N,N-diisopropylamin. Man  
verdünnt darauf das Gemisch mit 2 l Ethylacetat, wäscht  
nacheinander mit dreimal 1 l Wasser und anschließend 1 l  
0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 1 l einer 1%igen Natriumbi-  
carbonatlösung und zweimal 1 l einer halbgesättigten Natrium-

221271 - 420 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

chloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 30 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne. Man gewinnt 35,7 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, in Form einer braunen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3410, 1800, 1715, 1505, 1370, 1050, 945, 760, 745

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ in ppm, J in Hz)

1,47 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-); 3,32 und 4,15 (2d, J = 17,5, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,94 (s, 3H, >NCH<sub>3</sub>); 4,56 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,72 (d, J = 10, 1H, -CONH-); 5,83 (dd, J = 4 und 10, 1H, H in 7); 6,97 (s, 1H, -COOCH-); 7,05 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 7,58 (d, J = 16, 1H, =CHS-).

Das 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) kann nach der in Beispiel 47 beschriebenen Methode hergestellt werden.

#### Beispiel 49

Die Kondensation von 8 g 2-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-essigsäure, syn-Form, und 9,43 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-[2-(1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-vinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, in Anwesenheit von 4,12 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 150 ccm Methylenchlorid, führt nach der Chromatographie an Siliciumdioxidgel [Eluiermittel: Cyclohexan-Ethylacetat (30 - 70 Vol.)] zu 6,7 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-trityl-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 421 -

amino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-[2-(1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio)-vinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines orangen Feststoffs.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 1800, 1725, 1680, 1595, 1580, 1515, 1495, 1450, 1210, 1050, 940, 750

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,31 und 4,09 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,08 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ );  
4,63 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,18 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H, H des Thiazols); 6,97 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ );  
7,10 (s, 1H,  $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ); 7,57 (d, J = 14, 1H,  $=\text{CHS}-$ );  
9,05 (s, 1H, H des Thiadiazols).

Die Reduktion von 6,7 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-[2-(1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio)-vinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, mit 1,21 ccm Phosphortrichlorid in 100 ccm Methylenchlorid in Anwesenheit von 2,78 ccm Dimethylacetat unter den in Beispiel 48 beschriebenen Bedingungen führt nach Chromatographie an Siliciumdioxidgel [Eluiermittel: Cyclohexan-Ethylacetat (30 - 70 Vol.)] zu 5,05 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-[2-(1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio)-vinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines orangen Feststoffs.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ); charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 2820, 1790, 1725, 1685, 1495, 1450, 1040, 940

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 422, -

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,59 und 3,70 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,07 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ );

5,11 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,95 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7);

221271 - 423 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,98 (s, 1H, -COO CH  $\leftarrow$ );  
7,04 (s, 1H, -NHC(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>); 9,04 (s, 1H, H des Thiadiazols).

Unter den im Beispiel 50 beschriebenen Bedingungen behandelt man 4,9 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-[2-(1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio)-vinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, mit einem Gemisch von 70 ccm Ameisensäure und 13 ccm Wasser. Nach dieser Behandlung erhält man 1,5 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-[2-(1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio)-vinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
2820, 1775, 1675, 1630, 1530, 1490, 1450, 1370, 1040, 750,  
700.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,68 und 3,96 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>);  
5,21 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 und 9, 1H, H  
in 7); 6,73 (s, 1H, H des Thiazols); 7,18 - 7,22 (massiv,  
4H, -NH<sub>2</sub> und -CH=CH-); 9,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 9,60  
(s, 1H, H des Thiadiazols).

Das 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-[2-(1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio)-vinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, wird erhalten durch Behandeln von p-Toluolsulfonsäure-hydrat in Acetonitril bei 35 °C mit 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-[2-(1,3,4-thiadiazol-2-thio)-vinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form.

Das erhaltene Rohprodukt wird in der Folge ohne Reinigung verwendet.

221271 - 424 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Rf = 0,32 [Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte; Eluiermittel: 1,2-Dichlorethan-Methanol (85 - 15 Vol.)].

Unter den in Beispiel 46 beschriebenen Bedingungen behandelt man 15,3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form mit 2,66 g 2-Mercapto-1,3,4-thiadiazol in 100 ccm Dimethylformamid, in Anwesenheit von 3,93 ccm N,N-Diisopropylethylamin.

Nach dieser Behandlung und anschließender Chromatographie an Siliciumdioxidgel [Eluiermittel Cyclohexan-Ethylacetat (20 - 80 Vol.)] gewinnt man 7,2 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines orangen Feststoffs.

Rf = 0,43 [Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte, Eluiermittel: Cyclohexan-Ethylacetat (20 - 80 Vol.)].

Das 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, kann, wie im Beispiel 47 beschrieben, hergestellt werden.

#### Beispiel 50

Zu einer Lösung von 4,4 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, in 100 ccm Methylenchlorid, fügt man 6,2 g 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyimino-essigsäure, syn-Isomeres, kühlt auf 4 °C ab und bringt unter Rühren nacheinander 0,1 g 4-Dimethylaminopyridin und 1,89 g Dicyclo-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 425 -

hexylcarbodiimid ein. Man entfernt das Kühlbad und rührt 1,5 h bei 20 °C. Man filtriert und konzentriert das Filtrat bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) und nimmt den Rückstand in 500 ccm Ethylacetat auf, wäscht mit 250 ccm 1 n-Chlorwasserstoffsäure, mit zweimal 100 ccm einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung, zweimal 100 ccm Wasser und 100 ccm Wasser, das mit Natriumchlorid gesättigt wird, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird an 20 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05 - 0,2 mm) fixiert, und das Pulver wird auf eine Säule von 70 g Siliciumdioxidgel (Säulendurchmesser 2,6 cm, Höhe 30 cm) aufgebracht, die hergestellt wurde aus einem Gemisch von Cyclohexan-Ethylacetat (80 - 20 Vol.); man eluiert nacheinander mit 500 ccm eines Cyclohexan-Ethylacetatgemischs (80 - 20 Vol.), 1000 ccm eines 70 - 30-Gemischs und 1200 ccm eines 60 - 40-Gemischs, wobei man Fraktionen von 60 ccm gewinnt.

Die Fraktionen 33 - 42 werden unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne verdampft. Man erhält 2 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form eines cremefarbenen Pulvers.

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3390, 1800, 1720, 1680, 1655, 1525, 1490, 1450, 750, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 426 -

3,72 und 3 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-S-CH_2-$ ); 3,96 (s, 3H,  $>NCH_3$ );  
4,44 (d,  $J = 4$ , 1H, H in 6); 5,35 (dd,  $J = 4$  und 9, 1H,  
H in 7); 6,40 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols); 6,95  
(d,  $J = 16$ , 1H,  $-CH=CH-$ ); 6,97 (s, 1H,  $-COOCH-$ ); 7,60  
(d,  $J = 16$ , 1H,  $=CH-$ ).

Zu einer auf  $-10^\circ C$  gekühlten Lösung von 2 g 2-Benzhydryl-  
oxycar-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 427-

bonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 17 ccm Methylenchlorid und 0,64 ccm Dimethylacetamid fügt man unter Rühren 0,302 ccm Phosphortrichlorid. Nach 10 Min. bei der gleichen Temperatur verdünnt man mit 500 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 100 ccm einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung und zweimal 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird in 10 ccm Methylenchlorid aufgenommen, und die Lösung wird an einer Säule von 150 g Siliciumdioxidgel (0,04 - 0,06 mm) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 20 cm), die hergestellt wurde mit einem Gemisch von Cyclohexan-Ethylacetat (65 - 35 Vol.), chromatographiert. Man eluiert mit 2 l des gleichen Gemische unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 120 ccm gewinnt.

Die Fraktionen 6 - 21 werden unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne konzentriert, und man erhält 0,85 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form eines cremefarbenen Pulvers.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3400, 1790, 1715, 1690, 1510, 1490, 1450, 950, 750, 710

NMR-Protonenspektrum  
(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ in ppm, J in Hz)

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 428 -

3,43 und 3,50 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-S-CH_2-$ ); 3,94 (s, 3H,  $>NCH_3$ ); 5,09 (d,  $J = 4$ , 1H, H in 6); 6,10 (dd,  $J = 4$  und 9, 1H, H in 7); 6,41 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols); 6,71 (s, 1H,  $(C_6H_5)_3CNH-$ ); 6,95 (s, 1H,  $-COOCH-$ ); 6,97 (d,  $J = 16$ , 1H,  $-CH = CHS-$ ).

221271 - 429 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Man behandelt eine Lösung von 0,85 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 10 ccm Tetrahydrofuran mit 10 ccm wäßriger 50 Vol.-%iger Ameisensäure während 30 Min. bei 50 °C. Man konzentriert unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne, nimmt den Rückstand in 20 ccm Ethanol bei 60 °C auf, läßt abkühlen, isoliert die aufgetretenen Kristalle am Filter, wäscht mit zweimal 10 ccm Diethylether und trocknet. Man erhält 0,24 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3440, 3360, 3200, 1785, 1720, 1680, 1610, 1405

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ in ppm, J in Hz)  
3,65 und 3,91 (2d, J = 18, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-); 4,97 (s, 3H, >NCH<sub>3</sub>)  
5,25 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,90 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H in 5-Stellung des Thiazols); 6,96 (d, J = 14, 1H, -CH = CHS-); 7,07 (d, J = 14, 1H, =CHS-); 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Das 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, kann erhalten werden, ausgehend von 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, wobei man, wie vorstehend im Beispiel 48 beschrieben, arbeitet.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 430 -

Das 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo-

221271 - 431 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

[4.2.0] oct-2-en, E-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man rührt bei 25 °C während 3 h ein Gemisch von 0,8 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-ethoxymalonyloxyvinyl)-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, 8 ccm Dimethylformamid, 0,3 g 5-Mercapto-1-methyl-tetrazol und 0,45 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man verdünnt mit 200 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 100 ccm Wasser, 100 ccm 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 100 ccm einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung und 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,04) (Säulendurchmesser 1,5 cm, Höhe 15 cm) chromatographiert, man eluiert mit 0,5 l eines Cyclohexan-Ethylacetatgemischs (50 - 50 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 25 ccm gewinnt. Die Fraktionen 10 - 21 werden bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man gewinnt 0,15 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, in der Form eines cremefarbenen Pulvers.

Das 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-ethoxymalonyloxyvinyl)-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer auf -10 °C gekühlten Lösung von 1,65 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-ethoxymalonyloxy-

29.9.1980

AP C 07 d/221 271

57 466/11

221271 - 432 -

vinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form,  
in 8 ccm Methylenchlorid fügt man tropfenweise unter Rühren  
während 10 Min: eine Lösung von 0,63 g 85%iger m-Chlorper-  
benzoesäure in 8 ccm Methylenchlorid. Man rührt 1 h bei  
-10 °C bis -15 °C, nimmt den Rückstand in 50 ccm Methylen-  
chlorid auf, wäscht mit zweimal 50 ccm einer gesättigten  
Natriumbicarbonatlösung und

221271 - 433 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

50 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 1,5 cm, Höhe 15 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 0,5 l eines Methylenchlorid-Ethylacetatgemischs (95 - 5 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 20 ccm gewinnt. Die Fraktionen 5 - 10 werden bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert, und man gewinnt 0,8 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-ethoxymalonyloxyvinyl)-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3420, 1795, 1725, 1640, 1500, 1460, 1395, 1370, 1160, 1050, 940, 760, 750, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,29 (t, J = 7, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,48 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,24 und 3,95 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,45 (s, 2H,  $-\text{OCOCH}_2-$ ); 4,23 (q, J = 7, 2H,  $-\text{OCH}_2-$ ); 4,55 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,76 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 5,83 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,98 (s, 1H,  $-\text{COOCH} <$ ); 7,61 (d, J = 11, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHO}-$ ).

Das 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-ethoxymalonyloxyvinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

221271 - 434 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Zu einer auf  $-30^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung unter Stickstoff von 5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-oxoethyl)-8,oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, in 50 ccm Methylenchlorid fügt man 1,4 ccm Triethylamin und tropfenweise während 10 Min. eine Lösung von 1,5 g Ethoxymalonylchlorid in 10 ccm Methylenchlorid. Man rührt 1 h bei  $-30^{\circ}\text{C}$ , verdünnt mit 50 ccm Methylenchlorid, wäscht mit dreimal 50 ccm einer gesättigten

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 435 -

Natriumbicarbonatlösung und dreimal 50 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 5 ccm Ethylacetat auf, fügt die Lösung in 50 ccm Diisopropylether ein und dekantiert die überstehende Flüssigkeit. Man nimmt das gummiartige Produkt in 5 ccm Methylenchlorid auf und vertreibt das Lösungsmittel bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa). Man gewinnt 2,4 g einer blaßgelben Meringe, die hauptsächlich besteht aus 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-ethoxymalonyloxyvinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 1785, 1720, 1635, 1510, 1500, 1455, 1395, 1370, 1160, 955, 760, 750, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,29 (t, J = 7, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,48 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  
3,46 (s, 2H,  $-\text{COCH}_2\text{CO}-$ ); 4,23 (q, J = 7, 2H,  $-\text{OCH}_2-$ ); 5,02  
(d, J = H, 1H, H in 6); 5,22 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 5,64  
(dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,95 (s, 1H,  $-\text{COOCH}<$ ); 7,05  
und 7,60 (2d, J = 12, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ).

#### Beispiel 51

Zu einer auf +5 °C gekühlten Lösung von 4,37 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, in 100 ccm Methylenchlorid, fügt man 3,8 g 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-essigsäure, syn-Form, hergestellt nach der BE-PS 869 079; 0,10 g 4-Dimethylaminopyridin und 2,06 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 2 h bei 20 °C, verdünnt mit 500 ccm Ethylacetat, wäscht mit 200 ccm 1 n-Chlorwasserstoff-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 436 -

säure, zweimal 200 ccm einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung und 200 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man chromatographiert den Rückstand an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 6 cm, Höhe 35 cm). Man eluiert mit 4 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (50 - 50 Vol.) und 2 l eines 30 - 70-(Vol.)-Gemischs, unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 120 ccm sammelt. Man verdampft die Fraktionen 32 - 39 bei 20 °C unter 20 mmHg, 2,7 kPa zur Trockne und erhält 3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form einer orangen Meringe.

Man behandelt dieses Produkt wie vorstehend im Beispiel 45 beschrieben und erhält 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, dessen Charakteristika identisch mit den vorstehend im Beispiel 45 beschriebenen sind.

#### Beispiel 52

Man arbeitet in der gleichen Weise, wie im Beispiel 45 beschrieben und kondensiert 3,45 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, und 3,1 g 2-Cyanomethoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-essigsäure, syn-Isomeres, (hergestellt nach der DE-OS 28 12 625) in 200 ccm Methylenchlorid in Anwesenheit von 100 mg 4-Dimethylaminopyridin und 1,48 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid. Man reinigt in analoger Weise und gewinnt 2,01 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-cyanomethoxyimino-2-

221271 - 437 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form einer orangen Meringe.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3330, 1800, 1720, 1685, 1625, 1525, 1495, 1450, 1210, 1040, 750, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,27 und 4,10 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,90 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );  
4,62 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,86 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2-$ ); 6,08  
(dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols);  
6,92 (s, 1H,  $-\text{COOCH} \leftarrow$ ); 6,99 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ );  
7,50 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ); 7,58 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

Man behandelt wie im Beispiel 45 2,01 g 2-Benzhydroxy-carbonyl-7-[2-cyanomethoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 21 ccm Methylenchlorid und 0,78 ccm Dimethylacetamid mit 0,365 ccm Phosphortrichlorid. Man reinigt durch analoge Chromatographie und gewinnt 1,14 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-cyanomethoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer cremefarbenen Meringe.

Rf = 0,32 [Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte, Eluiermittel: Cyclohexan-Ethylacetat (50 - 50 Vol.)].

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 438 -

Geht man vor, wie im Beispiel 45 beschrieben, ausgehend von 1,13 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-cyanomethoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, so erhält man 0,53 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-

221271. - 439 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

cyanomethoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
1770, 1680, 1620, 1530, 1380

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
3,66 und 3,88 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,02 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );  
5,0 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2-$ ); 5,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80  
(dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,89 (s, 1H, H des Thiazols);  
6,99 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 7,12 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CH}-$ );  
9,82 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

#### Beispiel 53

Man rührt 1 h bei 60 °C und unter Stickstoff ein Gemisch von 1,16 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, 35 ccm Dimethylformamid, 1,67 g 5-[2-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetylthio]-2-methyl-1,3,4-thiadiazol, syn-Isomeres, und 0,35 ccm N,N-Diisopropylethylamin. Man verdünnt das Gemisch mit 140 ccm Ethylacetat, wäscht die Lösung mit dreimal 70 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 25 ccm Methylenchlorid auf, fügt 5 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2 mm) zu, konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und bringt das Pulver auf eine Säule von 35 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 2 cm) auf. Man eluiert nacheinander mit 100 ccm eines Cyclohexan-Ethylacetat-Gemischs (80 - 20 Vol.), 250 ccm eines 60 - 40-Gemischs (Vol.), 500 ccm eines 40 - 60-Gemischs

221271 - 440 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

(Vol.), 500 ccm eines 20-80-Gemischs (Vol.) und 500 ccm reinem Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 60 ccm gewinnt. Man konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) die Fraktionen 17 - 26 zur Trockne und gewinnt 0,56 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)-vinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form einer roséfarbenen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3380, 1800, 1725, 1680, 1515, 1490, 1445, 1045, 935, 750

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,72 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,28 und 4,08 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-);  
4,07 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,60 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,16 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols);  
6,95 (s, 1H, -COOCH-); 7,07 (s, 1H, -NH C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>); 7,23 und 7,33 (2d, J = 16, -CH=CH-).

Zu einer Lösung von 5,11 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, und 2,1 ccm Dimethylacetamid in 50 ccm Methylenchlorid fügt man bei -8 °C und unter Rühren 0,93 ccm Phosphortrichlorid. Man rührt 1 h bei -8 °C und verdünnt das Gemisch mit 1 l Ethylacetat, wäscht mit zweimal 250 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und zweimal 250 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 441 -

Trockne. Das in 50 ccm eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (40 - 60 Vol.) gelöste Produkt wird an einer Säule von 150 g Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 5 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 3 l des vorstehenden Gemischs unter einem Druck von 4 kPa, wobei man Fraktionen von 125 ccm gewinnt. Die Fraktionen 10 - 20 werden

221271 - 442

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man gewinnt 2,69 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3390, 1785, 1720, 1685, 1515, 1495, 1445, 1045, 940, 755

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,75 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 3,60 und 3,69 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-);  
4,09 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,93  
(dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols);  
6,98 (s, 1H, -COOCH-); 7,0 (s, 1H, -NH-C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>); 7,22  
(d, J = 14, 1H, -CH = CHS-).

Man rührt bei 50 °C während 15 Min. ein Gemisch von 2,37 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 30 ccm Ameisensäure, die mit 14 ccm Wasser versetzt ist. Man läßt abkühlen, verdünnt mit 16 ccm Wasser und filtriert. Man konzentriert das Filtrat bei 30 °C unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) zur Trockne und nimmt den Rückstand mit dreimal 50 ccm Ethanol auf, wobei man jedesmal zur Trockne konzentriert. Der erhaltene Feststoff wird bei 50 °C in 35 ccm Ethanol während 25 Min, gerührt. Man filtriert, wäscht mit zweimal 20 ccm Ethylether und trocknet. Man gewinnt 1,18 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 443 -

[4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 3200, 3100, 2200, 1775, 1675, 1530, 1045, 940

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 444

#### NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,74 (s, 3H,  $-CH_3$ ); 3,67 und 3,94 (2d, J = 18, 2H,  $-SCH_2-$ );  
3,86 (s, 3H,  $-OCH_3$ ); 5,21 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (2d,  
J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols);  
7,12 und 7,17 (2d, J = 16, 2H,  $-CH=CH-$ ); 7,20 (s, 2H,  
 $-NH_2$ ); 9,63 (d, J = 9, 1H,  $-CONH-$ ).

Das 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, kann auf folgende Weise erhalten werden:

Man rührt bei 35 °C während 2 h eine Lösung von 54,3 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, und 30,4 g p-Toluolsulfonsäure-hydrat in 1,4 l Acetonitril. Man konzentriert bei 30 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne, nimmt in 1 l Ethylacetat auf, wäscht mit zweimal 500 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und zweimal 500 ccm einer halbgesättigten Lösung von Natriumchlorid, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird in 200 ccm Ether trituriert, Man erhält 28,13 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, in der Form eines hellen braunen Pulvers.

Rf = 0,32, Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte [Methylenchlorid-Methanol (85 - 15 Vol.)].

Das 5-[2-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetylthio]-2-methyl-1,3,4-thiadiazol, syn-Isomeres, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 445 -

Zu einer auf 4 °C gekühlten Lösung von 8,88 g [2-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)]-essigsäure, syn-Isomeres, und 2,64 g 5-Mercapto-2-methyl-1,3,4-thiadiazol in 200 ccm Ethylacetat fügt

221271 - 446 -

29.9.1980  
AP C 07 D/221 271  
57 466/11

man unter Rühren auf einmal 4,96 g N,N'-Dicyclohexylcarbo-  
diimid. Man rührt 4 h bei 4 °C, filtriert die Suspension,  
wäscht mit zweimal 200 ccm Wasser, zweimal 100 ccm einer  
halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und 100 ccm einer  
gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natrium-  
sulfat, filtriert, konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg  
(2,7 kPa) auf 20 ccm und filtriert. Das Filtrat wird mit  
200 ccm Petrolether verdünnt, man filtriert und gewinnt  
6,2 g gelbes Pulver, das dem erwarteten Produkt entspricht.

Die Reinigung erfolgt in folgender Weise: Man behandelt  
das vorstehende Produkt mit 200 ccm Cyclohexan unter Rück-  
fluß, filtriert in der Wärme, konzentriert das Filtrat  
auf 30 ccm (bei 20 °C unter 20 mmHg; 2,7 kPa), filtriert  
und gewinnt 4,5 g 5-[2-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-  
thiazolyl)-acetylthio]-2-methyl-1,3,4-thiadiazol, syn-  
Isomeres.

#### NMR-Protonenspektrum

(80 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,85 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 4,08 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 6,60 (s, 1H,  
H des Thiazols)

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>); charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
1695, 1605, 1580, 1530, 1490, 1450, 1050, 900

#### Beispiel 54

Man rührt 5 h bei 60 °C und unter Stickstoff ein Gemisch  
von 0,23 g 7-Amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxid-  
3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en,  
E-Form, 15 ccm Dimethylformamid, 0,40 g 4-(2,2-Dimethoxy-  
ethyl)-5,6-dioxo-3-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thia-  
zolyl)-acetylthio]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin, syn-  
Isomeres, und 0,07 ccm

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 . 447 -

N,N-Diisopropylethylamin. Man verdünnt mit 60 ccm Ethylacetat, wäscht die Lösung mit dreimal 30 ccm Wasser und anschließend zweimal 30 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 10 ccm Methylenchlorid auf, fügt 2 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) zu und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Das erhaltene Pulver wird auf eine Säule von 8 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 1,2 cm) aufgebracht. Man eluiert nacheinander mit 50 ccm eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (80 - 20 Vol.), 100 ccm eines 60-40-(Vol.)-Gemischs, 100 ccm eines 40-60-(Vol.)-Gemischs, 200 ccm eines 20-80-(Vol.)-Gemischs und 200 ccm reinem Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 25 ccm gewinnt. Man konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) die Fraktionen 12 - 19 zur Trockne und gewinnt 0,19 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-dimethoxyethyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl}]-2\text{-thiovinyl}\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form einer beigen Meringe.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 3250, 1795, 1720, 1685, 1520, 1490, 1445, 1040, 940, 760, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,34 und 4,12 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,40 (s, 6H,  $-\text{OCH}_3$ );  
3,94 - 4,06 (m, 5H,  $-\text{OCH}_3$  und  $>\text{NCH}_2-$ ); 4,60 - 4,68 (m, 2H,  
H in 6 und  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ); 6,07 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7);

221271 - 448 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

6,70 (s, 1H, H des Thiazols); 6,82 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-);  
6,96 (s, 1H, -COOCH-).

Die Reduktion des Sulfoxids und die Entfernung der Schutzgruppen erfolgen wie vorstehend im Beispiel 16 beschrieben. Man erhält so 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carb-

221271 - 449.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

oxy-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]-2\text{-thiovinyl}\}$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, dessen Charakteristika identisch mit denen des in Beispiel 16 erhaltenen Produkts sind.

Das 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetylthio]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin, syn-Isomeres, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer auf 4 °C gekühlten Lösung von 0,89 g [2-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)]-essigsäure, syn-Isomeres, und 0,47 g 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-thio-1,2,4-perhydrotriazin in 20 ccm Dimethylformamid fügt man auf einmal 0,50 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 1 h bei 4 °C und anschließend 3 h bei 20 °C. Man filtriert die Reaktionssuspension, verdünnt das Filtrat mit 100 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 50 ccm Wasser, zweimal 50 ccm einer 1%igen Natriumbicarbonatlösung und zweimal 50 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Man trituriert den Rückstand in 10 ccm Isopropylether und erhält nach dem Filtrieren und Trocknen 0,91 g 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-3-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetylthio]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin, syn-Isomeres, in der Form eines gelben Pulvers.

NMR-Protonenspektrum

(80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,30 (s, 6H,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,05 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 4,28 (d, J = 5,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 450 -

2H,  $>NCH_2-$ ); 4,66 (t,  $J = 5$ , 1H,  $-CH=$ ); 6,68 (s, 1H,  
H des Thiazols)

Infrarotspektrum ( $CHBr_3$ ); charakteristische Banden ( $cm^{-1}$ )  
3380, 1720, 1585, 1525, 1490, 1450, 1040 900, 750, 730

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 451

Beispiel 55

Man erwärmt bei 60 °C während 6 h unter Stickstoff ein Gemisch von 0,614 g 7-Amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, 50 ccm Dimethylformamid und 0,70 g 4-(2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-5,6-dioxo-3-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetylthio]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-, syn-Isomeres. Man verdünnt das Gemisch mit 150 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 120 ccm Wasser, zweimal 100 ccm 1 n-Chlorwasserstoffsäure, 100 ccm Wasser und 100 ccm Wasser, das mit Natriumchlorid gesättigt ist, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird an einer Säule von 40 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 2,5 cm, Höhe 29 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 1 l Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 60 ccm gewinnt. Die Fraktionen 3 - 6 werden bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man gewinnt 0,21 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-{[4-(2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form einer braunen Meringe.

Behandelt man dieses Produkt, wie vorstehend im Beispiel 28 beschrieben, so erhält man 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-{[4-(2-aminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-2-carboxy-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, als Formiat, dessen Charakteristika identisch mit denen des Produkts von Beispiel 28 sind.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 452 -

Der als Ausgangsmaterial verwendete Thioloester kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer auf +4 °C gekühlten Lösung von 2,17 g 2-Methoxyimino-2-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 453 .

(2-tritylamino-4-thiazolyl)-essigsäure, syn-Isomeres, und 1,05 g 4-(2-t-Butoxycarbonylamino-ethyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin in 50 ccm Ethylacetat, fügt man 1,11 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 4 h bei 20 °C, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird in 20 ccm Methylenchlorid aufgenommen, und die Lösung wird in 250 ccm Diisopropylether eingegossen. Nach dem Filtrieren und Trocknen gewinnt man 0,73 g 4-(2-t-Butoxycarbonylaminoethyl)-5,6-dioxo-3-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetylthio]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin, syn-Isomeres, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3440, 3390, 2820, 1710, 1585, 1530, 1450, 1390, 1370, 1050,  
955, 900, 755

#### Beispiel 56

Man fügt 0,18 g Thioharnstoff zu einer Lösung von 1,4 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxo-butylamido)-3-[2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl]-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form in 25 ccm Ethanol, 25 ccm Tetrahydrofuran und 5 ccm Wasser und rührt 4 h bei 20 °C. Die Lösung wird unter vermindertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man trituriert den Rückstand mit 10 ccm Wasser, bringt den pH-Wert mit einer Natriumbicarbonatlösung auf 7, filtriert die Ausfällung, wäscht sie mit 5 ccm Wasser und trocknet sie. Man erhält 1,3 g eines hellbeigen Feststoffs, der in 10 ccm Chloroform gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird tropfenweise zu 100 ccm Isopropylether unter Rühren gefügt. Das unlösliche Material wird filtriert, erneut in 25 ccm Tetrahydrofuran gelöst, die gebildete Lösung wird in Anwesenheit von Entfärbungskohle filtriert und bis auf ein Vo-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 454.

lumen von 5 ccm unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) konzentriert. Man fügt zu dieser Lösung 25 ccm Ethylacetat. Der gebildete Feststoff wird filtriert, mit 10 ccm Ethylacetat gewaschen und getrocknet. Man erhält so 0,9 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-amino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form in Form eines beigen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 3200, 3100, 1785, 1720, 1685, 1630, 1535, 1500, 1445, 1210, 950, 760, 745, 705

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,71 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  Het); 3,72 und 3,98 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 5,28 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,90 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,80 (s, 1H, H des Thiazols); 6,98 (s, 1H,  $-\text{COOCH}_2$ ); 7,05 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,26 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 9,65 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 11,85 (s breit, 1H,  $=\text{NOH}-$ ).

Man löst 0,3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-amino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 6 ccm 98%iger Ameisensäure. Man fügt 6 ccm destilliertes Wasser zu und bringt während 15 Min. auf 60 °C. Die trübe Lösung wird abgekühlt, in Gegenwart von Entfärbungskohle filtriert, und das Filtrat wird unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Man fügt 10 ccm Ethanol zum Rückstand, konzentriert unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne, wiederholt diese Arbeitsweise zweimal

221271 - 455 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

und bringt anschließend die Suspension des Rückstands mit 10 ccm Ethanol zum Rückfluß, kühlt ab, filtriert und trocknet unter verringertem Druck (0,5 mmHg; 0,07 kPa). Man erhält so 0,07 g 2-Carboxy-7-[2-hydroxy-imino-2-(2-amino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thio-vinyl]-8-oxo-5-thia-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 456 -

1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines gelben Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3600, 2200, 1770, 1660, 1630, 1530, 1390, 950

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,74 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  Het); 3,64 und 3,90 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,65 (s, 1H, H des Thiazols); 7,08 (s breit, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 7,10 und 7,20 (2d, J = 14, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 9,46 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 11,28 (s breit, 1H, =NOH).

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxo-butylamido)-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man suspendiert bei 10 °C 1,8 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-(4-brom-3-oxo-butylamido)-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Isomeres, in einem Gemisch von 23 ccm Tetrahydrofuran und 4,7 ccm Wasser. Man fügt anschließend 7,8 ccm Essigsäure zu, kühlt auf 0 °C mit Eis ab, fügt eine Lösung von 0,187 g Natriumnitrit in 2,3 ccm Wasser zu und läßt das Reaktionsgemisch während 4 h auf 20 °C ansteigen. Die erhaltene Lösung wird mit 150 ccm Eiswasser verdünnt. Die Ausfällung wird filtriert, in 100 ccm Ethylacetat gelöst, die organische Phase wird zweimal mit 25 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, zweimal mit 25 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesium-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 457 -

sulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man erhält so 1,5 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in

221271 - 458 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Form eines braunen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
1785, 1715, 1685, 1540, 1495, 1455, 1205, 950, 760, 745,  
700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,76 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  Het); 4,53 (s, 2H,  $-\text{COCH}_2\text{Br}$ ); 5,12 (d,  
J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7);  
7,01 (s, 1H,  $-\text{COOCH}$ ); 9,43 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 16,50  
(s breit, 1H, =NOH).

Eine Lösung von 5,79 g Brom in 3,53 ccm Methylenchlorid wird tropfenweise zu einer Lösung von 3,04 g Diketen in 3,53 ccm Methylenchlorid bei  $-30^\circ\text{C}$  während 35 Min. gefügt. Diese Lösung wird bei der gleichen Temperatur während 30 Min. gerührt. Man entnimmt ein Zehntel dieser Lösung und fügt es tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 1,38 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Isomeres, und 1,11 ccm Bis-trimethylsilylacetamid in 20 ccm Ethylacetat bei  $-15^\circ\text{C}$  während 10 Min., und die Lösung wird bei der gleichen Temperatur 30 Min. gerührt. Man fügt darauf 20 ccm Wasser zu, dekantiert, wäscht die organische Phase dreimal mit 10 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet sie über Magnesiumsulfat, filtriert sie und konzentriert sie unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne. Man erhält so 1,9 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-(4-brom-3-oxo-butylamido)-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Isomeres, in der Form eines braunen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
1780, 1720, 1535, 1490, 1450, 1250, 940, 760, 700

221271 - 459.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

#### NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,75 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  heterocyclisch); 3,58 und 3,84 (2d, J = 19, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,75 (s, 2H,  $-\text{COCH}_2\text{CO}$ ); 4,03 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ); 5,04 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,98 (s, 1H,  $-\text{COOCH}$  ).

Das 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Isomeres, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Suspension von 9,2 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Isomeres, in 138 ccm Acetonitril fügt man bei 35 °C während 3 Min. eine Lösung von 8,43 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 46 ccm Acetonitril. Das Gemisch wird homogen, und man hält 40 Min. bei 38 °C und gießt anschließend dieses Gemisch in eine Lösung von 7,44 g Natriumbicarbonat in 600 ccm Wasser ein. Das Gemisch wird mit 300 ccm Ethylacetat und anschließend mit dreimal 100 ccm Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit 100 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und anschließend mit zweimal 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man erhält so 6,8 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Isomeres, in Form eines braunen gummiartigen Produkts.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271-460 -

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 3340, 1780, 1720, 1670, 1560, 1500, 1455, 950, 760,  
745, 700

NMR-Protonenspektrum

(80 MHz,  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  in ppm, J in Hz)

221271 - 461 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

2,72 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> heterocyclisch); 3,46 (s breit, 2H, -SCH<sub>2</sub>-);  
4,77 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,00 (d, J = 4, 1H, H in 7);  
7,00 (s, 1H, -COOCH<); 7,18 (s breit, 2H, -CH=CH-).

Das 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Isomeres, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 17 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Isomeres, und 10,9 ccm Dimethylacetamid in 170 ccm Methylenchlorid fügt man bei -10 °C während 5 Min. 4,7 ccm Phosphortrichlorid und hält 1 h bei -10 °C. Das Reaktionsgemisch wird mit 2000 ccm Ethylacetat verdünnt, dreimal mit 250 ccm gesättigter Natriumbicarbonatlösung und mit 250 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck verdampft. Der Rückstand wird an einer Säule von 291 g Siliciumdioxidgel Merck (0,063 - 0,2) (Säulendurchmesser 4,5 cm, Höhe 37 cm) chromatographiert, wobei man mit 3 l eines Methylenchlorid-Ethylacetatgemisches (92,5 - 7,5 Vol.) eluiert und Fraktionen von 100 ccm gewinnt. Die Fraktionen 12 - 29, die das Produkt enthalten, werden unter verringertem Druck (20 mmHg; 2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Man erhält so 9,25 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-amino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Isomeres, in Form eines hellen gelben Feststoffs.

221271 - 462 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3370, 1790, 1715, 1700, 1520, 1160, 945, 740, 700

NMR-Protonenspektrum

(80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,50 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ); 2,75 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  heterocyclisch);

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 463 -

3,68 (s breit, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 5,03 (d, J = 4, 1H, H in 6);  
5,28 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 5,65 (dd, J = 4 und 9, 1H,  
H in 7); 7,00 (1H, s, -COOCH<).

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Isomeres, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man erwärmt bei 60 °C während 2 h eine Lösung von 20 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Isomeres, 4,87 g 2-Methyl-1,3,4-thiadiazolin-5-thion und 5,04 ccm Diisopropylethylamin in 200 ccm Dimethylformamid. Das Gemisch wird auf 2000 ccm Eiswasser gegossen, mit 2000 ccm und anschließend 500 ccm Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen werden vereint, mit 250 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, mit viermal 250 ccm destilliertem Wasser und anschließend mit 250 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, in Anwesenheit von Entfärbungskohle filtriert und unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 30 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält so 17 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Isomeres, in der Form eines braungrünen gummiartigen Produkts. Man löst erneut in 60 ccm Ethylacetat, fällt mit 600 ccm Isopropylether aus, filtriert und trocknet. Man erhält so das erwartete Produkt in der Form eines gelben Pulvers.

221271 - 464 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3410, 1795, 1720, 1500, 1160, 1050, 940, 755, 740, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,50 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ); 2,75 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  Het); 3,30 und

4,15 (2d, J = 18, 2H,  $-\overset{\text{O}}{\uparrow}\text{SCH}_2-$ ); 4,55 (d, J = 4, 1H, H in 6);

5,7 -

221271 - 465 .

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

5,9 (m, 2H, -CONH- und H in 7); 6,97 (s, 1H, -COOCH <);  
7,53 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-).

#### Beispiel 57

Man löst 0,51 g 7-Amino-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, in einem Gemisch von 10 ccm Wasser, 0,63 g Natriumbicarbonat und 7,5 ccm Aceton. Man kühlt auf  $-8^{\circ}\text{C}$  ab und fügt tropfenweise während 5 Min. eine Lösung von 0,363 g 4-Brom-2-methoxyimino-3-oxobutyrylchlorid, syn-Form, in 5 ccm Aceton zu. Man rührt 50 Min., wobei man von  $-8^{\circ}\text{C}$  auf  $+5^{\circ}\text{C}$  erwärmen läßt. Man filtriert, verdampft das Aceton bei  $20^{\circ}\text{C}$  und 20 mmHg (2,7 kPa), verdünnt mit 50 ccm Wasser, wäscht mit 50 ccm Ethylacetat, verdünnt die wäßrige Phase mit 100 ccm Wasser, fügt 150 ccm Ethylacetat zu und säuert mit einer 4 n-Chlorwasserstoffsäurelösung auf den pH-Wert 2,3 an. Man wäscht die organische Schicht mit 100 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert bei  $20^{\circ}\text{C}$  unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne.

Die Lösung des so erhaltenen Produkts in 5 ccm Ethanol wird bei  $20^{\circ}\text{C}$  zu einer Lösung von 0,11 g Thioharnstoff in 5 ccm Ethanol und 10 ccm Wasser gefügt. Man rührt 35 Min. bei  $20^{\circ}\text{C}$ , stellt darauf den pH-Wert durch Zusatz von Natriumbicarbonat auf 6 ein und säuert durch Zusatz von 1 ccm Ameisensäure an, konzentriert das Gemisch bei  $20^{\circ}\text{C}$  unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und nimmt den Rückstand mit dreimal 50 ccm Ethanol auf, wobei man jedesmal bei  $20^{\circ}\text{C}$  unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit 250 ccm Ethanol unter Rückfluß extrahiert, man filtriert, konzentriert bei  $20^{\circ}\text{C}$  unter 20 mmHg (2,7 kPa) auf 25 ccm, beläßt 15 Min. bei  $5^{\circ}\text{C}$ , filtriert erneut und wäscht den Feststoff mit 5 ccm Ethanol

221271 - 466 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

und zweimal 10 ccm Ether. Man gewinnt 0,28 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4,2,0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers, dessen Charakteristika identisch mit denen des vorstehend in Beispiel 48 beschriebenen Produkts sind. Das 7-Amino-2-carboxy-3-[(1-methyl-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-tetrazolyl-1-aza-bicyclo [4,2,0] oct-2-en, E-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man behandelt bei 50 °C während 30 Min. ein Gemisch von 3 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4,2,0] oct-2-en, E-Form, mit 105 ccm Ameisensäure und 40 ccm Wasser. Man konzentriert bei 20 °C unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) zur Trockne, nimmt erneut mit zweimal 100 ccm Ethanol auf, wobei man jedesmal bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert, trituriert den erhaltenen Feststoff in 50 ccm Ethanol, filtriert und wäscht mit zweimal 25 ccm Diethylether.

Man gewinnt 1,5 g 7-Amino-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4,2,0] oct-2-en, E-Form, als Formiat.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,64 und 3,89 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,02 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 5,15 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,77 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,97 und 7,13 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,07 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

221271 - 467 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Das 7-Amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man behandelt unter den in Beispiel 56 beschriebenen Bedingungen

221271 - 468 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

8 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, gelöst in 80 ccm Acetonitril, mit 4,9 g p-Toluolsulfonsäure-hydrat. Nach dieser Behandlung gewinnt man 5,7 g 7-Amino-2-benzhydrioxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, in der Form eines hellen braunen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
1775, 1710, 1495, 1455, 1210, 755, 705.

Man behandelt bei  $-20^{\circ}\text{C}$  während 10 Min. eine Lösung von 13,8 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form in 250 ccm Methylenchlorid und 7,65 g Dimethylacetamid mit 11,9 g Phosphortribromid. Man gießt das Gemisch in 250 ccm einer gesättigten Kaliumbicarbonatlösung ein, wobei man kräftig rührt, wäscht die organische Phase mit 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei  $20^{\circ}\text{C}$  unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird an einer Säule von 260 g Siliciumdioxid-gel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 3 cm, Höhe 32 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 1,5 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (70 - 30 Vol.), wobei man Fraktionen von 100 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 7 - 14 bei  $20^{\circ}\text{C}$  unter 20 mmHg (2,7 kPa) zur Trockne und gewinnt 8,5 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3340, 1790, 1705, 1690, 1510, 1160, 940, 730, 700

221271 - 469 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Beispiel 58

Eine Lösung von 2,5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form in 250 ccm trockenem Tetrahydrofuran, wird auf  $-50^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit 11 ccm Chlorsulfonylisocyanat behandelt. Man rührt 55 Min., wobei man langsam die Temperatur bis auf  $-5^{\circ}\text{C}$  ansteigen läßt und fügt anschließend 150 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und 250 ccm Ethylacetat zu. Die wäßrige Phase wird mit 100 ccm Ethylacetat extrahiert, und die vereinten organischen Extrakte werden mit zweimal 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat filtriert und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei  $40^{\circ}\text{C}$  und dem Trocknen erhält man 2,6 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[[4-(2-carbamoyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3350, 2600, 1785, 1720, 1685, 1530, 1490, 1450, 755, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
3,30 und 3,64 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,84 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ );  
4,03 und 4,11 (2t, J = 5, 2 x 2H,  $> \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$ ); 5,24 (d,  
J = 4, 1H, H in 6); 5,77 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in); 6,71

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 470 -

(s, 1H, H des Thiazols); 6,94 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ); 6,93 und 7,02 (AB,  $J = 16$ , 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,15 - 7,60 (Mt, 25H, aromatisch); 8,25 - 8,80 (2s, 2H,  $-\text{OCONH}_2$ ); 9,60 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-\text{CONH}-\text{C}_7$ ); 12,60 (s, 1H,  $-\text{N}=\text{C}-\text{OH}$  oder  $=\text{NHC}-\text{Triazin}$ )

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 471 -

Eine Lösung von 2,6 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[[4-(2-carbamoyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 47 ccm Ameisensäure wird mit 20 ccm destilliertem Wasser verdünnt und 20 Min. bei 50 °C erwärmt, worauf man nochmals mit 27 ccm destilliertem Wasser verdünnt. Nach dem Filtrieren des unlöslichen Materials wird das Filtrat unter verringertem Druck (5 mmHg; 0,67 kPa) bei 30 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird mit 50 ccm wasserfreiem Ethanol trituriert, das man unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C verdampft. Dieser Arbeitsgang wird noch zweimal wiederholt, worauf der Rückstand in 40 ccm Ethanol aufgenommen wird, abgesaugt wird, mit zweimal 50 ccm Ether gewaschen und getrocknet wird. Man erhält 1,5 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[[4-(2-carbamoyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines cremefarbenen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3550, 2200, 1770, 1710, 1680, 1050, 940

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
3,62 und 3,82 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,86 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ );  
4,06 und 4,15 (2t, J = 5, 2 x 2H,  $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ); 5,21 (d,  
J = 9, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7);  
6,50 (s breit, 2H,  $-\text{OCONH}_2$ )  $^+//$   $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7 - 7,50 (s  
breit, 2H,  $-\text{NH}_2$  Thiazol); 9,66 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-\text{C}_7$ );

221271 - 472 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

12,62 (s, 1H, -N=C-OH oder =NNH-C-) <sup>+</sup>// 6,75 (s, 1H, H des  
Thiazols); 6,92 und 7,08 (2d, J = 16, 2H

Das 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- { [5,6-dioxo-4-(2-hydroxy-ethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl } -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-

221271 - 473-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 5,5 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form und 2,08 g 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin in 150 ccm trockenem N,N-Dimethylformamid fügt man bei 60 °C während 15 Min. eine Lösung von N,N-Diisopropylethylamin in 50 ccm trockenem N,N-Dimethylformamid. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei 60 °C gerührt und anschließend mit 600 ccm Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit 150 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und anschließend mit dreimal 150 ccm destilliertem Wasser gewaschen und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren und Konzentrieren unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne wird der Rückstand an Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) (Säulendurchmesser 6 cm, Höhe 30 cm) chromatographiert, wobei man mit 7,5 l eines Cyclohexan-Ethylacetatgemischs (15 - 85 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa eluiert. Man gewinnt das Eluat in Fraktionen von etwa 100 ccm. Die Fraktionen 24 - 70 werden vereint und unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 3,31 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-{[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines hellen gelben Feststoffs.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 474 -

Rf = 0,33 [Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte; Eluiermittel: Cyclohexan-Ethylacetat (10 - 90 Vol.)].

Infrarotspektrum ( $\text{CHBr}_3$ ), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 1785, 1715, 1680, 1585, 1520, 1495, 1450, 1050, 940,  
755, 740

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271-475-

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,44 und 3,60 (AB, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,81 (mf, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4,00 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,00 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,90 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,70 (s, 1H, H des Thiazols); 6,81 (d, J = 15, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 6,90 (s, 1H,  $-\text{CH}$  ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )<sub>2</sub>); 5,72 - 7,6 (mf, aromatisch,  $-\text{CONH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )<sub>3</sub>  $\text{CNH}-$ ).

Beispiel 59

Zu einer Lösung von 2,5 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4,2,0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form in 100 ccm trockenem Tetrahydrofuran, abgekühlt auf  $-10^\circ\text{C}$ , fügt man 0,38 ccm Triethylamin und 0,5 g 4-N,N-Dimethylaminopyridin und anschließend eine Lösung von Ameisensäureanhydrid (4,9 mmol) in 10 ccm Methylenchlorid (hergestellt nach G. A. Olah et al, Angew. Chem. 91 649 (1979)). Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei etwa  $20^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend nach dem Filtrieren mit 450 ccm Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 50 ccm 0,2 n-Chlorwasserstoffsäure, 100 ccm destilliertem Wasser, 100 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei  $40^\circ\text{C}$  konzentriert. Man erhält 2,7 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2-formyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4,2,0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in roher Form, in Form eines braunen Pulvers.

221271. - 476 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Rf = 0,68 [Siliciumdioxidgel-Chromatographieplatte; Eluiermittel: Ethylacetat-Methanol (80 - 20 Vol.)].

3,35 g des vorstehend erhaltenen Rohprodukts werden in 50 ccm trockenem Methylenchlorid gelöst. Man fügt 1,42 ccm N,N-Dimethylacetamid zu, kühlt anschließend auf  $-10^{\circ}\text{C}$  ab und fügt 0,67 ccm Phosphortrichlorid zu. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei etwa  $-10^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend mit 0,2 ccm N,N-Dimethylacetamid und 0,1 ccm Phosphortrichlorid behandelt. Nach 20 Min. bei  $-10^{\circ}\text{C}$  wird das Reaktionsgemisch mit 500 ccm Ethylacetat und 150 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung verdünnt. Die organische Phase wird abdekantiert und mit zweimal 50 ccm destilliertem Wasser und 100 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck (35 mmHg; 4,7 kPa) bei  $40^{\circ}\text{C}$  erhält man 3,6 g des Rückstands, den man an einer Säule (Säulendurchmesser 5 cm, Höhe 30 cm) von Siliciumdioxidgel Merck (0,063 - 0,04) chromatographiert, wobei man unter einem Druck von 40 kPa mit 4 l eines Gemischs von Cyclohexan und Ethylacetat (40 - 60 Vol.) eluiert und Fraktionen von etwa 50 ccm gewinnt. Die Fraktionen 38 - 76 werden unter verringertem Druck (35 mmHg; 4,7 kPa) bei  $40^{\circ}\text{C}$  zur Trockne verdampft. Man erhält 1,3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2-formyloxyethyl)-1,4,5,6\text{-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines hellen gelben Pulvers.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 477 -

3,65 und 3,88 (AB,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,84 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ );  
4,10 und 4,32 (2t,  $J = 5$ ,  $2 \times 2\text{H}$ ,  $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{OCHO}$ ); 5,21 (d,  
 $J = 4$ , 1H, H in 6); 5,75 (dd,  $J = 4$  und  $9$ , 1H, H in 7); 6,72  
(s, 1H, H des Thiazols); 6,95 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ); 6,93  
und 7,02 (AB,  $J = 16$ , 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,1 - 7,5 (Mt, 25H,  
aromatisch)

221271

- 478 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

8,80 (s breit, 1H,  $(C_6H_5)_3CNH-$ ); 9,60 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-CONH-C_7$ ); 12,60 (s breit, 1H,  $=NN=C-OH$  oder  $=NNH-C-$ )  
||  
O

Eine Lösung von 1,25 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3- $\{[5,6$ -dioxo-4-(2-formyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 15 ccm Ameisensäure, wird mit 4 ccm destilliertem Wasser verdünnt und 25 Min. auf 50 °C erwärmt und dann mit 11 ccm destilliertem Wasser verdünnt. Nach dem Filtrieren des unlöslichen Materials wird das Filtrat unter verringertem Druck (5 mmHg; 0,67 kPa) bei 30 °C konzentriert. Der Rückstand wird in 50 ccm Ethanol trituriert, das man unter verringertem Druck (35 mmHg; 4,7 kPa) bei 40 °C verdampft. Dieser letztere Arbeitsgang wird viermal wiederholt, worauf der feste Rückstand in 20 ccm Ethanol aufgenommen, abgesaugt, anschließend mit zweimal 25 ccm Diisopropylether gewaschen und getrocknet wird. Das Produkt wird in 10 ccm reiner Ameisensäure gelöst, und die Lösung wird 1 h 30 Min. bei 45 °C erwärmt und anschließend unter verringertem Druck (5 mmHg; 0,67 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 30 ccm wasserfreiem Ethanol trituriert, das man unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C verdampft. Dieser Arbeitsgang wird noch zweimal wiederholt. Man erhält 0,54 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3- $\{[5,6$ -dioxo-4-(2-formyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl $\}$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

221271 - 479 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 3200, 2200, 1775, 1710, 1680, 1530, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,62 und 3,82 (AB, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,84 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ );  
4,15 und 4,32 (2t, J = 5, 2 x 2H,  $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-OCHO}$ ); 5,21 (d,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 480-

J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7);  
6,73 (s, 1H, H des Thiazols); 6,89 und 7,10 (2d, J = 16,  
2H, -CH=CH-S-); 7,16 (s breit, 2H, -NH<sub>2</sub>); 8,18 (s, 1H,  
HCOO-); 9,59 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>); 12,60 (s breit, 1H,  
=NN=COH oder =NNH-C-  
          |                  ||  
          O                  O

Das 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2\text{-hydroxyethyl})-1,4,5,6\text{-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]$ -2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 18 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form in 490 ccm trockenem N,N-Dimethylformamid fügt man bei 65 °C 7 g 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,2,4-perhydrotriazin und anschließend tropfenweise während 10 Min. eine Lösung von 2,32 g N,N-Diisopropylethylamin in 160 ccm trockenem N,N-Dimethylformamid. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei 65 °C gerührt und anschließend mit 2 l Ethylacetat verdünnt und mit viermal 500 ccm destilliertem Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck (35 mmHg; 4,7 kPa) bei 40 °C konzentriert. Der Rückstand wird an 200 g Siliciumdioxidgel Merck (0,2 - 0,04) (Säulendurchmesser 4 cm) chromatographiert, wobei man mit einem Gemisch von Cyclohexan und Ethylacetat (20 - 80 Vol.) eluiert und Fraktionen von etwa 250 ccm gewinnt. Die Fraktionen 6 - 41 werden unter verringertem Druck (35 mmHg; 4,7 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 17,16 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2\text{-hydroxy-}}$

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 481 -

ethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-  
7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-  
8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-  
Isomeres, E-Form, in der Form eines hellen braunen Pulvers.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 482-

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
1800, 1720, 1685, 1525, 1495, 1450, 1045, 945, 755, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,60 und 4,28 (2d, J = 17,5, 2 x 1H,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$ ); 3,57 und  
3,88 (2 mt, 2 x 2H,  $> \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,84 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ );  
5,04 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,84 (dd, J = 4 und 9, 1H,  
H in 7); 6,77 (s, 1H, H des Thiazols); 6,96 (s, 1H,  
 $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ); 6,96 und 7,09 (AB, J = 16, 2 x 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ );  
7,15 - 7,60 (mt, 25H, aromatisch); 8,72 (s, 1H,  $=\text{NN}=\text{C}-\text{OH}$   
oder  $\begin{array}{c} \text{=NNH}-\text{C}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ )

#### Beispiel 60

Zu einer Lösung von 2,05 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[4-(2-$   
hydroxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-  
3-yl]-2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-  
thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]  
oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 25 ccm trockenem Tetra-  
hydrofuran fügt man bei 22 °C 0,64 g Natriumbicarbonat und  
anschließend tropfenweise während 15 Min. eine Lösung von  
0,4 ccm Essigsäureanhydrid in 5 ccm trockenem Tetrahydro-  
furan. Man fügt anschließend 0,05 g 4-Dimethylaminopyridin,  
gelöst in 1 ccm trockenem Tetrahydrofuran zu und rührt  
10 Min. bei 25 °C. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 ccm  
destilliertem Wasser und 120 ccm Ethylacetat verdünnt. Die  
organische Phase wird abdekantiert und nacheinander mit  
80 ccm 0,5 n-Chlorwasserstoffsäure, 80 ccm gesättigter  
Natriumbicarbonatlösung und anschließend 100 ccm gesättig-  
ter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über  
Magnesiumsulfat und Filtrieren wird die Lösung unter ver-  
ringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne kon-  
zentriert. Man erhält 2,05 g Rohprodukt in der Form eines  
gelben

221271 - 483-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Pulvers.

2,5 g des vorstehend erhaltenen Rohprodukts werden an einer Säule (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 30 cm) von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,06) chromatographiert, wobei man mit 3:1 eines Gemischs von Cyclohexan und Ethylacetat (40 - 60 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa eluiert und Fraktionen von 100 ccm gewinnt. Die Fraktionen 11 - 26 werden unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 1,84 g 3-{[4-(2-Acetoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr<sub>3</sub>), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3400, 2820, 1790, 1720, 1685, 1590; 1495, 1450, 1050, 940, 760, 740

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ in ppm, J in Hz)  
1,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>-); 3,63 und 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,83 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,06 (t, J = 5, 2H, >N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>); 4,23 (t, J = 5, 2H, >NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>); 5,21 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,76 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols); 6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); /<sup>+</sup> 7,2 - 7,5 (mt, 25H, aromatisch); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,58 (s breit, 1H, =NN=C-OH oder =NNH-C- ) /<sup>+</sup> 6,93 (s, 1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 7,0 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-)

1,8 g 3-{[4-(2-Acetoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-2-benzhydryloxycarbonyl-

221271 - 484 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-  
8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres,  
E-Form, werden in 40 ccm Ameisensäure gelöst. Nach dem  
Zusatz von 15 ccm destilliertem Wasser wird das Reaktions-  
gemisch auf 60 °C

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57.466/11

221271 - 485-

während 30 Min. erwärmt, filtriert und anschließend unter verringertem Druck (5 mmHg; 0,67 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 50 ccm Ethanol aufgenommen, das man anschließend unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C verdampft. Dieser Arbeitsgang wird zweimal wiederholt. Der Rückstand wird in 150 ccm siedendem Ethanol gelöst; nach dem Filtrieren der heißen Lösung läßt man abkühlen und hält 2 Tage bei 5 °C. Der Rückstand wird abgesaugt und mit 20 ccm Diethyläther gewaschen und schließlich getrocknet. Man erhält 0,65 g 3-{[4-(2-acetoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines hellen gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3320, 3220, 3150, 2300, 1780, 1740, 1720, 1680, 1635, 1590, 1535, 1375, 1210, 1040, 950

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)  
2,0 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ ); 3,63 und 3,82 (AB, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2^-$ );  
3,85 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 4,08 (t, J = 5, 2H,  $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ );  
4,25 (t, J = 5, 2H,  $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ ); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6);  
5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H des Thiazols);  
6,90 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ); 7,12 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ );  
7,18 (s breit, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 9,60 (s, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-\text{C}_7$ ); 12,6 (s breit, 1H,  $=\text{NN}=\text{C}-\text{OH}$  oder  $=\text{NNH}-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}$ )

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 486 -

Beispiel 61

Zu 1,12 g N-t-Butoxycarbonylglycin, gelöst in 30 ccm trockenem Methylenchlorid bei 0 °C fügt man während 5 Min. eine Lösung von 0,72 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ccm Methylenchlorid. Das Reaktionsgemisch wird 30 Min. bei einer Temperatur von 0 bis 5 °C gerührt und anschließend rasch filtriert. Das Filtrat wird tropfenweise während 10 Min. zu einer Lösung von 3 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}]$ -8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 70 ccm trockenem Tetrahydrofuran, das auf 0 °C gekühlt ist, gefügt. Das Reaktionsgemisch wird 45 Min. bei 20 °C gerührt, anschließend mit 500 ccm Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 200 ccm destilliertem Wasser, 100 ccm gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 100 ccm destilliertem Wasser und 50 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C konzentriert. Man erhält 3,45 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3- $\{[4\text{-}(2\text{-N-t-butoxycarbonylglycyloxyethyl})\text{-}5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]\text{-}2\text{-thiovinyl}\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}]$ -8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in roher Form, in der Form eines braunen Pulvers.

3,3 g dieses Rohprodukts werden in 45 ccm trockenem Methylenchlorid gelöst. Die auf -10 °C gekühlte Lösung wird mit

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 487 -

1,24 ccm N,N-Dimethylacetamid und anschließend mit 0,6 ccm Phosphortrichlorid behandelt. Nach 1 h 30 Min. bei  $-10^{\circ}\text{C}$  wird das Reaktionsgemisch mit 600 ccm Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 100 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, zweimal 100 ccm destilliertem Wasser und zweimal 200 ccm einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtrieren wird die organische Lösung

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 488 -

unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird an einer Säule (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 30 cm) von Siliciumdioxidgel Merck (0,04 - 0,062) chromatographiert, wobei man unter einem Druck von 40 kPa mit 1,5 l eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat (10 - 90 Vol.) eluiert und Fraktionen von 50 ccm gewinnt. Die Fraktionen 7 - 22 werden vereint und unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 30 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 1,44 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[4-(2-N-t\text{-butoxycarbonyl}glycyloxyethyl)-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]-2\text{-thiovinyl}\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
1785, 1715, 1685, 1530, 1495, 1445, 1160, 1030, 945, 755, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,36 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO-}$ ); 3,25 und 3,86 (2d, J = 18, 1H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,65 (d, J = 9, 2H,  $-\text{COCH}_2\text{NH-}$ ); 3,84 (s, 3H,  $-\text{NOCH}_3$ ); 4,05 und 4,26 (2t, J = 5, 2 x 2H,  $> \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO-}$ ); 5,23 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,50 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$ ); 5,76 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols); 6,91 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ); 6,90 und 7 (2d, J = 16, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH-S-}$ ); 7,15 - 7,5 (mt, 25H, aromatisch); 8,78 (s breit, 1H,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH-}$ ); 9,60 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH-}$ ); 12,60 (s, 1H,  $=\text{NN}=\text{C-OH}$  oder  $=\text{NNH}-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}$ )

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 489 -

Eine Lösung von 1,5 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3- $\{[4-(2-N-t$ -  
butoxycarbonyl-glycyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-  
1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl $\}$ -7- $[2$ -methoxyimino-2-(2-  
tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-  
bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 15 ccm  
Ameisensäure wird mit 4 ccm destilliertem Wasser verdünnt  
und 30 Min. auf 50 °C erwärmt und schließlich mit 11 ccm  
destilliertem Wasser verdünnt.

221271 - 490 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Nach dem Filtrieren des unlöslichen Materials verdampft man unter verringertem Druck (5 mmHg; 0,67 kPa) bei 30 °C zur Trockne. Der Rückstand wird mit 60 ccm trockenem Ethanol trituriert, das man unter verringertem Druck (30 mmHg; 4 kPa) bei 40 °C verdampft. Dieser letzte Arbeitsgang wird insgesamt dreimal wiederholt, worauf der feste Rückstand mit 50 ccm Isopropylether aufgenommen, abgesaugt und anschließend mit dreimal 20 ccm Ethylether gewaschen und getrocknet wird. Man erhält 0,8 g des Formiats von 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-{[5,6-dioxo-4-(2-glycyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines hellen gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3550, 2200, 1755, 1705, 1675, 1580, 1530, 1035

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,51 und 3,62 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,72 (mt, 2H, -COCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 3,82 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,12 und 4,40 (2 Mt, 2 x 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO-); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,67 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,44 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,72 (s, 1H, H des Thiazols); 7,18 (s breit, 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup> Thiazol); 8,12 (s, 1H, HCO<sub>2</sub>-); 9,56 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>).

#### Beispiel 62

Zu einer Lösung von 2 g 3-{[4-(2-Aminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-2-benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, hergestellt, wie im Beispiel 28 beschrieben, in 25 ccm

221271 - 491 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Tetrahydrofuran fügt man bei  $-20^{\circ}\text{C}$  0,28 ccm Methansulfonylchlorid und 0,2 ccm Triethylamin und läßt anschließend während 1 h 30 Min. auf  $-5^{\circ}\text{C}$  ansteigen. Man gießt das Gemisch, wobei man stark rührt, in 500 ccm Wasser, filtriert, wäscht den Feststoff mit 30 ccm Ethanol und 10 ccm Diäthylether, trocknet und chromatographiert das vorher auf 5 g Siliciumdioxidgel (0,06 - 0,2) fixierte Produkt auf einer Säule von 10 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2). (Säulendurchmesser 0,5 cm, Höhe 10 cm). Man eluiert mit 200 ccm Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 15 ccm gewinnt. Man verdampft die Fraktionen 5 - 11 zur Trockne und gewinnt 0,3 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2-methylsulfonylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3300, 1790, 1715, 1695, 1590, 1525, 1495, 1450, 1320, 1160, 1035, 945, 755, 700.

Man behandelt bei  $50^{\circ}\text{C}$  während 30 Min. 0,7 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2-methylsulfonylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, mit einem Gemisch von 10 ccm Ameisensäure und 5 ccm Wasser. Man filtriert, konzentriert unter 20 mmHg; 2,7 kPa bei  $50^{\circ}\text{C}$  zur Trockne, nimmt mit viermal 50 ccm Ethanol auf, wobei man jedesmal unter 20 mmHg; (2,7 kPa) bei  $20^{\circ}\text{C}$  zur Trockne verdampft. Man trituriert den erhaltenen Feststoff

221271 - 492 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

in 50 ccm Ethanol, filtriert und wäscht mit zweimal 10 ccm Diethylether. Man gewinnt 0,4 g 7-~~2~~-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3- $\{$ [5,6-dioxo-4-(2-methylsulfonylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl $\}$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in Form eines gelben Pulvers.

221271 - 493 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 3300, 3200, 1775, 1710, 1680, 1590, 1530, 1320, 1150,  
1140 und 945

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

2,90 (s, 3H,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ); 3,20 (mt, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 3,61 und 3,78  
(2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,96 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 3,96 (t,  
J = 5, 2H,  $\text{>N-CH}_2-$ ); 5,17 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,73  
(dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols);  
6,79 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ); 7,17 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 9,60  
(d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

#### Beispiel 63

Zu einer auf  $+5^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 0,84 g N-t-Butoxy-carbonylglycin in 20 ccm Methylenchlorid, fügt man tropfenweise während 10 Min. eine Lösung von 0,5 N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ccm Methylenchlorid. Man rührt 30 Min. bei  $5^\circ\text{C}$ , filtriert und gießt das Filtrat tropfenweise während 20 Min. in eine auf  $5^\circ\text{C}$  gekühlte Lösung von 2,04 g 3- $\{[4-(2\text{-Aminoethyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]$ -2-thiovinyl $\}$ -2-benzhydryloxycarbonyl-7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}]$ -8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 0,34 ccm Triethylamin und 50 mg Dimethylaminopyridin in 100 ccm Methylenchlorid ein. Man läßt die Temperatur auf  $20^\circ\text{C}$  unter Rühren während 1 h ansteigen, konzentriert das Gemisch auf etwa 30 ccm unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei  $20^\circ\text{C}$ . Man verdünnt mit 70 ccm Ethylacetat, wäscht mit zweimal 50 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und dreimal 50 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei  $20^\circ\text{C}$  zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 10 ccm Tetrahydrofuran auf und beläßt bei

221271 - 494 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

4 °C während 48 h. Man filtriert und konzentriert unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man trituriert den Rückstand in 50 ccm Diethylether, filtriert und trocknet. Man gewinnt 1,72 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[4-(2-t-butoxycarbonyl)glycylaminoethyl]-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl\}$ -2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines braunen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $cm^{-1}$ )  
3380, 1800, 1710, 1690, 1590, 1515, 1495, 1450, 1210, 1165, 1050, 1040, 945, 755, 700.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,35 (s, 9H,  $-C(CH_3)_3$ ); 3,33 (m, 2H,  $>N-CH_2CH_2NH-$ ); 3,54 (t, J = 5, 2H,  $>NCH_2CH_2NH-$ ); 3,63 (d, J = 5, 2H,  $-COCH_2NH-$ ); 3,6 und 4,3 (2d, J = 18, 2H,  $-SCH_2-$ ); 3,86 (s, 3H,  $=NOCH_3$ ); 5,06 (d, J = 4, 1H,  $H_6$ ); 5,86 (dd, J = 4 und 9, 1H,  $H_7$ ); 6,78 (s, 1H, H des Thiazols); 6,85 und 7,12 (2d, J = 16, 2H,  $-CH=CH-$ ); 6,97 (s, 1H,  $-COOCH <$ ); 7,18 (s, 1H,  $NH$ -Thiazol); 8,0 (t, J = 5, 1H,  $-COCH_2NH-$ ); 8,75 (s breit, 1H,  $>NCH_2CH_2NH-$ ); 9,03 (d, J = 9, 1H,  $-CONH-$ ); 12,6 (s, 1H,  $-NH$  Triazin).

Man behandelt bei -10 °C während 1 h 30 Min. eine Lösung von 1,65 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[4-(2-t-butoxycarbonyl)glycylaminoethyl]-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl\}$ -2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 495 -

30 ccm Methylenchlorid und 0,56 ccm Dimethylacetamid mit 0,5 ccm Phosphortrichlorid. Man verdünnt das Gemisch mit 150 ccm Methylenchlorid, wäscht mit zweimal 100 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und zweimal 200 ccm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 mmHg; (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne.

221271\_ 496-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Man chromatographiert an einer Säule von 50 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 2 cm, Höhe 34 cm). Man eluiert mit 250 ccm eines Cyclohexan-Ethylacetatgemisches (50 - 50 Vol.), 500 ccm eines 25-75-(Vol.)-Gemisches und 1,5 l Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 60 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 9 - 24 zur Trockne und gewinnt 0,78 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[4-(2-t\text{-butoxycarbonyl}glycylaminoethyl)-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]-2\text{-thiovinyl}\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form einer cremefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 3300, 1785, 1710, 1680, 1590, 1530, 1495, 1450, 1200, 1165, 1050, 950, 755, 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

1,38 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,30 (m, 2H,  $> \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 3,45 (d, J = 5,  $-\text{COCH}_2\text{NH}$ ); 3,65 und 3,88 (2d, J = 16, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,85 (t, J = 6, 2H,  $> \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 3,85 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,24 (d, J = 4,  $\text{H}_6$ ); 5,76 (dd, J = 4 und 9,  $\text{H}_7$ ); 6,92 und 7,00 (2d, J = 16,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 6,93 (s,  $\text{COOCH} <$ ); 7,79 (t, J = 5, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NH CO}-$ ); 8,80 (s,  $> \text{NH-Thiazol}$ ); 9,59 (d, J = 9,  $-\text{CONH}-$ ); 12,53 (s,  $-\text{NH-Triazin}$ ).

Man behandelt bei 50 °C während 30 Min. eine Lösung von 0,73 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[4-(2-t\text{-butoxycarbonyl}glycylaminoethyl)-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]-2\text{-thiovinyl}\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo

221271 - 497 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

[4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in einem Gemisch von 15 ccm Ameisensäure und 15 ccm Wasser. Man konzentriert unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) bei 50 °C zur Trockne, nimmt den Rückstand mit dreimal 150 ccm Ethanol auf, wobei man jedesmal unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 20 °C verdampft. Man nimmt darauf den Feststoff in 25 ccm Ethanol

221271 - 498 -

29..9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

von 45 °C, rührt 30 Min., läßt abkühlen und filtriert.  
Nach dem Trocknen gewinnt man 0,39 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[[5,6-dioxo-4-(2-glycylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, als Formiat in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3700 - 2200, 1765, 1705, 1675, 1610, 1585, 1530, 1035, 930

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,2 - 3,6 (m, 8H, -SCH<sub>2</sub>-, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N< und -COCH<sub>2</sub>N<);  
3,85 (s, =NOCH<sub>3</sub>); 5,12 (d, J = 4, H<sub>6</sub>); 5,67 (dd, J = 4 und 9, H<sub>7</sub>); 6,35 (d, J = 16, -CH=CHS-); 6,73 (s, H des Thiazols);  
7,15 (s breit, -NH<sub>2</sub>); 8,2 (s, H des Formiats); 8,6 (m, -CH<sub>2</sub>NHCO-); 9,54 (d, J = 9, -NHCO-).

Das 3-[[4-(2-Aminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl]-2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 40 °C von 3,36 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[[4-(2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form (hergestellt wie im Beispiel 28 beschrieben) in

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 499 -

45 ccm Acetonitril fügt man tropfenweise während 10 Min. eine Lösung von 1,14 g p-Toluolsulfonsäure-Hydrat in 15 ccm Acetonitril. Man rührt 2 h bei 40 °C und läßt abkühlen. Man bringt 100 ccm einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung ein, rührt kräftig während 1 h und filtriert. Nach dem Trocknen gewinnt man 2,73 g 3- $\{[4-(2\text{-Aminoethyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]$ -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 500 -

2-thiovinyl}-2-benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines braunen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3250 - 2300, 1800, 1715, 1685, 1595, 1520, 1500, 1450, 1215, 1180, 1040, 945, 755, 700.

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,08 (m, 2H,  $\geq$  N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3,63 und 4,30 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,85 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>); 4,09 (t, J = 6, 2H,  $\geq$  NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 5,07 (d, J = 4, H<sub>6</sub>); 5,87 (dd, J = 4 und 9, H<sub>7</sub>); 6,80 (s, H des Thiazols); 6,95 (s, -COOCH<sub>2</sub>); 7,07 und 7,13 (2d, J = 16, -CH=CH-); 9,0 (d, J = 9, -NHCO-); 12,62 (s breit, -NH-Triazin).

#### Beispiel 64

Zu einer Lösung von 2 g 3-{[4-(2-Aminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-2-benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 60 ccm Tetrahydrofuran fügt man bei 20 °C unter Rühren eine Lösung von 0,5 g Kaliumbicarbonat in 1,5 ccm Wasser und 0,16 ccm Methylchlorformiat. Man rührt 1 h 30 Min. bei 20 °C und fügt 0,32 ccm Methylchlorformiat zu. Nach 1 h 30 Min. verdünnt man mit 100 ccm Tetrahydrofuran, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne. Man fixiert das Produkt an 5 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) und chromatographiert an einer Säule von 25 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 1,5 cm, Höhe 15 cm). Man eluiert mit 500 ccm eines

221271 - 50A -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Cyclohexan-Ethylacetatgemischs (40 - 60 Vol.), 500 ccm eines 20-80-(Vol.)-Gemischs und 500 ccm Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 25 ccm gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 19 - 32 bei 20 °C unter 20 mmHg (2,7 kPa) und gewinnt 0,7 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-~~[[~~5,6-dioxo-4-(2-methoxycarbonylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3400, 3300, 1790, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1040, 755, 740, 700

Man behandelt bei 50 °C während 40 Min. ein Gemisch von 0,7 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-~~[[~~5,6-dioxo-4-(2-methoxycarbonylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 10 ccm Ameisensäure und 5 ccm Wasser. Man filtriert und konzentriert bei 30 °C unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) zur Trockne, nimmt mit viermal 50 ccm Ethanol auf, wobei man jedesmal zur Trockne konzentriert (unter 20 mmHg; 2,7 kPa) bei 20 °C und trituriert anschließend erneut in 30 ccm Ethanol, filtriert, wäscht mit zweimal 20 ccm Diethylether und trocknet. Man gewinnt 0,35 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-~~[[~~5,6-dioxo-4-(2-methoxycarbonylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm<sup>-1</sup>)  
3340, 3210, 3100, 2200, 1770, 1710, 1685, 1625, 1590, 1530, 1035, 945

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 502 -

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,55 (s, 3H,  $-\text{COOCH}_3$ ); 3,62 und 3,79 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,85 - 3,93 (mt, 5H,  $=\text{NOCH}_3$  und  $\geq \text{N CH}_2-$ ); 5,19 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,75 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 9,58 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 12,53 (s breit, 1H,  $=\text{N NH CO-}$  oder  $=\text{N N=C-}$ )

$\overset{\text{O}}{\parallel}$   
OH

Das 3- $\{[4-(2\text{-Amino-ethyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl}]-2\text{-thiovinyl}\}$ -2-benzhydryloxycarbonyl-7- $[2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido}]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man behandelt bei 40 °C während 1 h eine Lösung von 25 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[4-(2\text{-t-butoxycarbonylaminoethyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl}]-2\text{-thiovinyl}\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido}]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, (erhalten, wie vorstehend im Beispiel 28 beschrieben) in 170 ccm Acetonitril mit einer Lösung von 8,4 g p-Toluolsulfonsäure in 100 ccm Acetonitril. Die gebildete gummiartige Ausfällung wird durch Dekantieren von der überstehenden Flüssigkeit abgetrennt und unter sehr kräftigem Rühren mit 800 ccm einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung behandelt. Man filtriert, wäscht mit zweimal 50 ccm Wasser und trocknet an der Luft. Man gewinnt 15,3 g 3- $\{[4-(2\text{-Aminoethyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl}]-2\text{-thiovinyl}\}$ -2-benzhydryloxycarbonyl-7- $[2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido}]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

221271 - 5031 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 3150 - 2200, 1785, 1715, 1690, 1585, 1520, 1495,  
1445, 1205, 1180, 1160, 1030, 940, 750, 700

221271 - 504 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Beispiel 65

Man behandelt bei 4 °C eine Lösung von 2 g 3- $\{[4-(2\text{-Aminoethyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl}]$ -2-thiovinyl $\}$ -2-benzhydryloxycarbonyl-7- $[2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido}]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in 25 ccm Tetrahydrofuran mit 0,35 ccm Methylisocyanat. Man rührt 2 h bei 5 °C und 2 h bei 20 °C. Man konzentriert unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne, nimmt erneut in 20 ccm Diethylether auf und filtriert. Man erhält 1,4 g gelbes Pulver, das man an 10 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) fixiert und chromatographiert an einer Säule von 20 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06 - 0,2) (Säulendurchmesser 1,5 cm, Höhe 15 cm).

Man eluiert mit 200 ccm eines Gemischs von Cyclohexan-Ethylacetat, 20 - 80 Vol.) und 500 ccm Ethylacetat, wobei man Fraktionen von 25 ccm gewinnt. Man verdampft die Fraktionen 15 - 25 unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man gewinnt 0,5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{[5,6\text{-dioxo-}4\text{-}[2\text{-}(3\text{-methylureido})\text{-ethyl}]\text{-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl}]\}$ -2-thiovinyl $\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido}]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1785, 1710, 1685, 1585, 1535, 1495, 1445, 1030, 940,  
760, 700

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 505 -

Man behandelt bei 50 °C während 40 Min. ein Gemisch von 0,5 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-~~{~~5,6-dioxo-4-2-(3-methyl-ureido)-ethyl]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]}-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 8 ccm Ameisensäure und 4 ccm Wasser. Man filtriert, konzentriert unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) bei 30 °C zur Trockne, nimmt mit

221271 - 506 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

viermal 50 ccm Ethanol auf, wobei man jedesmal unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne konzentriert und trituriert anschließend in 40 ccm Ethanol, filtriert, wäscht mit zweimal 10 ccm Diethylether und trocknet.

Man erhält 0,3 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-[[[5,6-dioxo-4-[2-(3-methylureido)ethyl]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]]-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3320, 3200, 1775, 1710, 1680, 1635, 1585, 1535, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,30 (m, 5H,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  und  $> \text{NCH}_3$ ); 3,60 und 3,78 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,85 (s breit, 5H,  $=\text{NOCH}_3$  und  $> \text{NCH}_2-$ ); 5,18 (d, J = 4, 1H,  $\text{H}_6$ ); 5,74 (dd, J = 4 und 9, 1H,  $\text{H}_7$ ); 6,09 (t, J = 6, 1H,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,82 und 7,12 (2d, J = 16, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 9,58 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 12,52 (s, 1H,  $-\text{NH}-$  des Triazins).

#### Beispiel 66

Man rührt bei 50 °C während 30 Min. eine Lösung von 1,19 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, und 0,247 g Cysteaminhydrochlorid in 30 ccm Pyridin. Man konzentriert unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) bei 30 °C zur Trockne, nimmt mit 20 ccm Ethanol auf, filtriert, wäscht mit zweimal 20 ccm Ethanol und zweimal 20 ccm Diethyl-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 507 -

ether. Man gewinnt 1,3 g des Pyridinsalzes von 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-  
{ [[5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-4-(2-thiazolidinyl-methyl)-1,2,4-triazin-3-yl]] -2-thiovinyl } -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 3280, 3200, 2000, 1775, 1710, 1680, 1610, 1380, 1035, 750, 685

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

4,32 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,40 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,04 (d, J = 4, H in 7); 7,25 und 7,78 (2d, J = 16, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 7,50 (s, 1H, H des Thiazols).

#### Beispiel 67

Man erwärmt auf 50 °C während 20 Min. ein Gemisch von 1,78 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 50 ccm Pyridin und 0,42 g Hydroxylaminhydrochlorid. Man konzentriert unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) bei 30 °C zur Trockne, nimmt den Rückstand in 20 ccm Ethanol auf, filtriert, wäscht mit zweimal 20 ccm Ether und trocknet. Der erhaltene Rückstand (1,3 g) wird in 20 ccm Wasser auf 60 °C erwärmt, man entfernt einen geringen unlöslichen Anteil durch Filtrieren, läßt abkühlen, stellt den pH-Wert durch Zusatz von 3 ccm Essigsäure auf 3 ein und erwärmt auf 70 °C zur Auflösung. Man filtriert, läßt auf 20 °C ansteigen und bringt anschließend während 2 h auf 4 °C. Nach dem Filtrieren und Trocknen gewinnt man 0,8 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-

221271 - 508 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

2-carboxy-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2-hydroxyiminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}\}$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, Gemisch der Isomeren syn, syn, E und syn, anti, E, in der Form eines cremefarbenen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3700 - 3200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1040, 940

NMR-Protönenspektrum

(350 MHz,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,89 (s, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,30 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 5,39 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,04 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,28 und 7,77 (2d, J = 16, 2H,  $-\text{CH=CHS}-$ ); 7,50 (s, 1H, H des Thiazols).

#### Beispiel 68

Man erwärmt 24 h unter Rückfluß ein Gemisch von 2,9 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3- $\{[4-(2,2\text{-dimethoxyethyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E-Form, 50 ccm Tetrahydrofuran und 0,49 g Methoxyaminhydrochlorid. Man konzentriert unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne, trituriert in 20 ccm Wasser, filtriert, wäscht mit zweimal 10 ccm Ethanol und trocknet. Man gewinnt 0,92 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2-methoxyiminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, Gemisch der Isomeren syn, E, syn und anti, E, syn.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3700 - 2500, 1785, 1715, 1685, 1585, 1550, 1495, 1450

221271 - 509 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

1050, 950, 745 und 700

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

3,35 (s, 3H,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ ); 3,70 und 3,90 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,95 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ); 5,30 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,88 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,95 und 7,05 (2d, J = 16, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 9,84 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ); 12,70 (s, 1H,  $=\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-$  oder  $=\text{N}-\text{N}=\overset{\text{OH}}{\text{C}}-$ )

Man rührt bei 50 °C während 30 Min. eine Lösung von 0,85 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2-methoxyiminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl}\}$ -7- $[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, Gemisch der Isomeren syn, E, syn und anti, E, syn, in 20 ccm Ameisensäure und 15 ccm Wasser. Man konzentriert unter 0,05 mmHg (0,007 kPa) bei 45 °C zur Trockne, nimmt den Rückstand mit 40 ccm Ethanol auf, verdampft unter 20 mmHg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne, und wiederholt diesen Arbeitsgang zweimal. Man trituriert den erhaltenen gelben Feststoff in 20 ccm Ethanol bei 50 °C, läßt abkühlen und filtriert. Man gewinnt 0,44 g 7- $[2\text{-}(2\text{-Amino-4-thiazolyl})\text{-2-methoxyiminoacetamido}]\text{-2-carboxy-3-}\{[5,6\text{-dioxo-4-(2-methoxyiminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl}]\text{-2-thiovinyl}\}$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo  $[4.2.0]$  oct-2-en, Gemisch der Isomeren syn, syn, E und syn, anti, E, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden ( $\text{cm}^{-1}$ )

3700 - 2000, 1775, 1710, 1690, 1630, 1585, 1550, 1050, 945

221271 - 510 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

NMR-Protonenspektrum

(350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  in ppm, J in Hz)

5,24 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 und 9, 1H,

H in 7); 6,95 und 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,77

(d, J = 9, 1H, -CONH-).

221271

- 511 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, die aktives Produkt mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I im reinen Zustand (in der freien Form oder in Form eines Salzes) oder in Form einer Zusammensetzung, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch brauchbaren Zusätzen, enthält. Die Arzneimittel können auf oralem, parenteralem oder rektalem Wege verwendet werden.

Als feste Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung können verwendet werden Tabletten, Pillen, Pulver oder Granulate. In diesen Zusammensetzungen wird das erfindungsgemäße aktive Produkt mit einem oder mehreren inerten Verdünnungsmitteln oder Zusätzen vermischt, wie Saccharose, Lactose oder Stärke. Diese Zusammensetzungen können auch andere Substanzen als die Verdünnungsmittel, beispielsweise ein Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, enthalten.

Als flüssige Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung kann man pharmazeutisch brauchbare Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirups und Elixiere verwenden, die inerte Verdünnungsmittel enthalten, wie Wasser oder Paraffinöl. Diese Zusammensetzungen können auch andere Substanzen als die Verdünnungsmittel enthalten, beispielsweise Befeuchtungsmittel, Süßungsmittel oder aromagebende Mittel.

Die Zusammensetzungen zur parenteralen Verabreichung können sterile wäßrige oder nichtwäßrige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen sein. Als Lösungsmittel oder Vehikel kann man Propylenglykol, ein Polyethylenglykol, pflanzliche Öle, insbesondere Olivenöl und injizierbare organische Ester, beispielsweise Ethyloleat, verwenden. Diese Zusammensetzungen können auch Zusätze enthalten, insbesondere Befeuchtungs- bzw. Benetzungsmittel, Emulgiermittel oder

221271 - 512-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Dispergiermittel. Die Sterilisation kann auf mehrfache Weise erfolgen, beispielsweise mittels eines bakteriologischen Filters, durch Einarbeiten von sterilisierenden Mitteln in die Zusammensetzung, durch Bestrahlen oder

221271 -513-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

durch Erwärmen. Sie können auch in Form von festen sterilen Zusammensetzungen hergestellt werden, die zum Zeitpunkt der Anwendung in sterilem Wasser oder jeglichem anderen injizierbaren sterilen Medium gelöst werden.

Die Zusammensetzungen zur rektalen Verabreichung sind Suppositorien, die außer dem aktiven Produkt Exzipienten enthalten können, wie Kakaobutter oder Suppositorienwachs.

In der Humantherapie sind die erfindungsgemäßen Arzneimittel besonders wertvoll bei der Behandlung von Infektionen bakteriellen Ursprungs.

In allgemeiner Weise wird der Arzt die Dosierung bzw. Posologie bestimmen, die er am geeignetsten hält, in Funktion des Alters, des Gewichts, des Infektionsgrades und anderer Faktoren, die dem zu behandelnden Patienten zu eigen sind. Im allgemeinen liegen die Dosierungen bei 1 - 10 g pro Tag der wirksamen Verbindung auf oralem, intramuskulärem oder intravenösem Wege beim Erwachsenen.

Das folgende Beispiel dient zur Erläuterung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung, ohne eine Einschränkung darzustellen.

221271 - 514-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Man stellt eine injizierbare Lösung der folgenden Zusammensetzung her:

Natriumsalz von 7-~~2~~-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form)

Aldehydhydrat 267 mg

Natriumchlorid 1,5 mg

injizierbares Lösungsmittel 2 ccm

Diese Lösung enthält 250 mg aktives Produkt, berechnet als säure-freier Aldehyd.

221271 - 515-

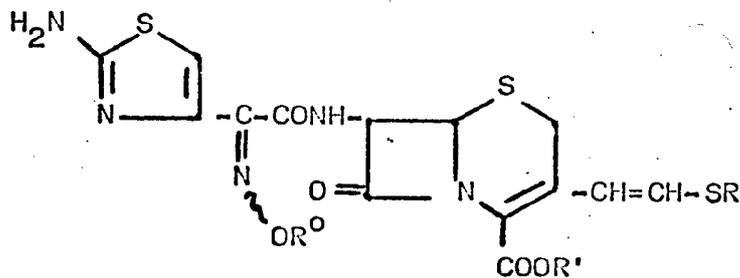
29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Thiovinyl-cephalosporinen der allgemeinen Formel I



worin

das Symbol R ausgewählt ist aus folgenden Bedeutungen:

1. Alkyl, L-2-Amino-2-carboxyethyl, Phenyl,
2. 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl und ihren N-Oxiden,
3. 2-Pyrimidinyl, 3-Pyridazinyl, substituiert in 6-Stellung (durch einen Alkyl-, Methoxy-, Amino- oder Acylamino-

221271 - 516-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

rest) und gegebenenfalls N-oxidiert oder Tetrazolo-[4,5-b]-pyridazin-6-yl,

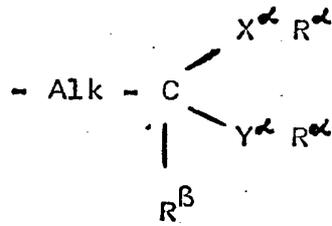
4. 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituiert in 4-Stellung; 1,3,4-Triazol-5-yl oder 2-Alkoxy-carbonyl-1,3,4-triazol-5-yl, die in 1-Stellung substituiert sind
  - a) durch einen Alkylrest, unsubstituiert oder substituiert durch einen Alkyloxy-, Alkylthio-, Phenyl-, Formyl-, Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Acyl-, Alkyloxycarbonyl- oder 2-Thiazolidinylrest,
  - b) durch einen Allyl-, 2,3-Dihydroxypropyl-, 1,3-Dihydroxy-2-propyl-, 2-Formyl-2-hydroxyethyl-, 3-Formyloxy-2-hydroxypropyl-, 2,3-Bis-formyloxypropyl- oder 1,3-Bis-formyloxy-2-propylrest,
  - c) durch einen Alkylrest mit 2 - 4 Kohlenstoffatomen, substituiert durch einen Hydroxy-, Carbamoyloxy-, Acyloxy- (dessen Acylteil substituiert sein kann durch einen Amino-, Alkylamino- oder Dialkylamino-rest), Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Sulfamino-, Alkylsulfonylamino-, Sulfamoylamino-, Acylamino- (dessen Acylteil gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino), Alkyloxycarbonylamino-, Ureido-, Alkylureido-, Dialkylureidorest,
  - d) durch einen Rest mit einer der allgemeinen Formeln:

221271 - 517-

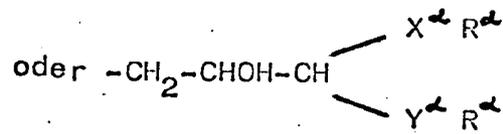
29.9.1980

AP. C 07 D/221 271

57 466/11



II



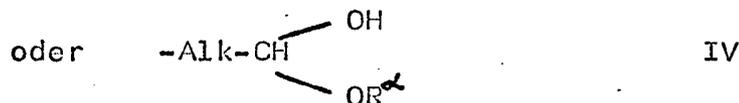
III

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 518 -



worin Alk ein Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen ist,  $X^{\alpha}$  und  $Y^{\alpha}$  gleich sind und Sauerstoff oder Schwefelatome bedeuten und  $R^{\alpha}$  einen Alkylrest bedeutet oder  $X^{\alpha}$  und  $Y^{\alpha}$  gleich oder verschieden sind und Sauerstoff- oder Schwefelatome darstellen und die Reste  $R^{\alpha}$  zusammen einen Alkylrest mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten und  $R^{\beta}$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen darstellt,

- e) durch einen Alkylrest mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen, substituiert durch einen Alkyloxyimino- oder Hydroxyiminorest,
5. 1,4-Dialkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl; 1-Alkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl; 2-Alkyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl;
6. 1,3,4-Triazol-5-yl; 1,2,3-Triazol-5-yl oder 1-Alkyl-1,2,4-triazol-5-yl, unsubstituiert oder substituiert in 3-Stellung durch Alkyloxycarbonyl,
7. a) 1,3,4-Thiadiazol-5-yl, unsubstituiert oder substituiert durch einen Alkyl-, Trifluormethyl-, Alkyloxy-, Alkylthio-, Hydroxyalkylthio-rest, dessen Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, carboxy-, Carboxy-alkyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Acylamino- oder Acylaminoalkyl-rest,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 549 -

- b) 1,2,4-Thiadiazol-5-yl, substituiert durch einen Alkyl- oder Alkyloxyrest,
8. a) 1,3,4-Oxydiazol-5-yl, unsubstituiert oder substituiert durch einen Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl- oder Acylaminoalkylrest,
- b) 2-Oxazolyl oder 4-Alkyl-2-oxazolyl,
9. 5-Tetrazolyl, unsubstituiert oder substituiert in 1-Stellung durch
- a) einen Alkylrest, unsubstituiert oder substituiert durch Alkyloxy, Sulfo, Carboxy, Formyl oder Sulfamoyl,
- b) einen Alkylrest mit 2 - 4 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Hydroxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Acylamino, Carboxyalkylamino, Sulfamoylamino, Sulfamino, Ureido, Alkylureido oder Dialkylureido,
- c) einen Alkylrest mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Hydroxyimino oder Alkyloxyimino,
- d) einen Phenyl-, 2,3-Dihydroxypropyl-, 1,3-Dihydroxy-2-propyl-, 2-Formyl-2-hydroxyethyl-, 3-Formyloxy-2-hydroxypropyl-, 2,3-Bis-formyloxy-propyl- oder 1,3-Bis-formyloxy-2-propyl-rest, oder
- e) einen Rest der allgemeinen Formel II, worin  $R^{\beta}$  ein Wasserstoffatom ist, oder einen Rest der allgemeinen Formel III;

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 520 -

das Symbol  $R^0$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Vinyl- oder Cyanomethylrest darstellt,

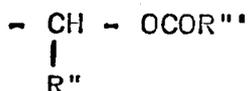
und das Symbol  $R'$  ein Wasserstoffatom oder einen leicht auf enzymatischem Wege eliminierbaren Rest der allgemeinen Formel

221271 - 521 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11



darstellt, worin R'' ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest bedeutet und R''' einen Alkylrest oder den Cyclohexylrest darstellt,

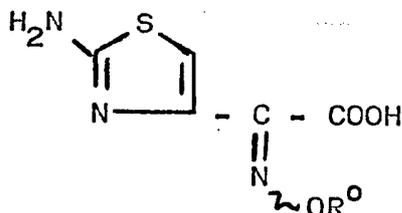
wobei die vorstehend erwähnten Alkyl- oder Acyl-reste und -teile (falls nicht speziell angegeben) gerade oder verzweigt sind und 1 - 4 Kohlenstoffatome enthalten,

in ihren syn- oder anti-Formen und den E- oder Z-Formen und ihren Gemischen

sowie ihre Additionssalze mit Säuren, ihre Metallsalze und ihre Additionssalze mit stickstoffhaltigen Basen,

gekennzeichnet dadurch, daß

- a) für den Fall, daß der Rest R keinen Substituenten der allgemeinen Formel  $-\text{Alk}-\text{CH}(\text{OH})\text{OR}^\alpha$  enthält, man eine Säure der allgemeinen Formel



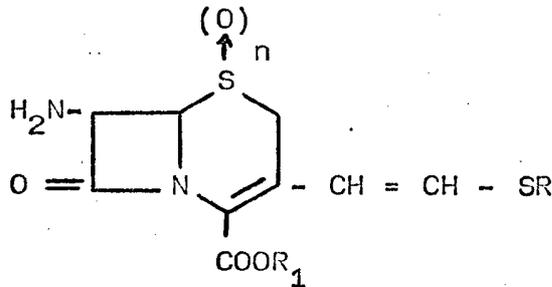
worin R<sup>0</sup> wie oben definiert ist, und dessen Aminfunktion vorher geschützt wurde (sowie das Oxim, falls R<sup>0</sup> Wasserstoff darstellt) oder ein reaktives Derivat dieser Säure mit einem 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel

221271 - 522.

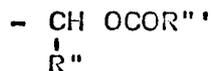
29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11



umsetzt, worin R wie oben definiert ist,  $R_1$  ein Wasserstoffatom, einen Rest der allgemeinen Formel



wie oben definiert, oder eine leicht eliminierbare Schutzgruppe bedeutet, und n die Bedeutung von 0 oder 1 hat und anschließend, falls  $n = 1$ , das erhaltene Oxid reduziert und die Schutzgruppen abspaltet und anschließend gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Additionssalz mit einer Säure, in ein Metallsalz oder in ein Additionssalz mit einer stickstoffhaltigen Base umwandelt; oder

- b) für den Fall, daß der Rest R keinen Substituenten der allgemeinen Formel  $-\text{Alk}-\text{CH}(\text{OH})\text{OR}''$  enthält, man ein Thiol (frei oder im Zustand des Alkali- oder Erdalkalimetallsalzes) mit der allgemeinen Formel



(worin der Substituent R, der wie oben definiert ist, im Acetalzustand geschützt ist [definiert durch die

221271 - 523 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

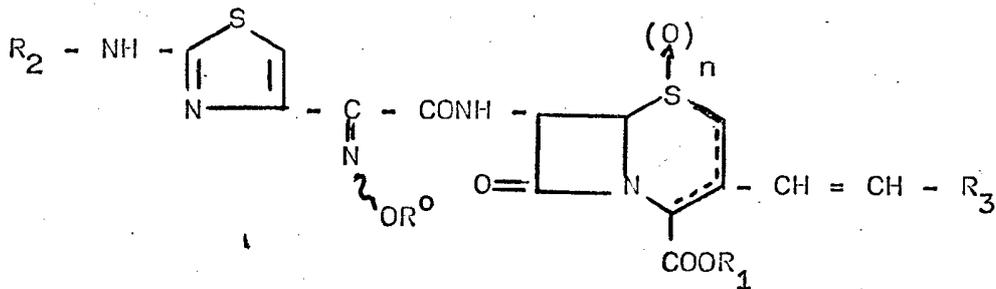
allgemeinen Formeln  $-\text{Alk}-\text{CR}^{\beta}(\text{X}^{\alpha} \text{R}^{\alpha})(\text{Y}^{\alpha} \text{R}^{\alpha})$  und  $-\text{CH}_2\text{CHOH}-\text{CH}(\text{X}^{\alpha} \text{R}^{\alpha})(\text{Y}^{\alpha} \text{R}^{\alpha})$ , worin R einen Formyl- oder Acylalkylrest darstellt), mit einem Cephalosporinderivat (oder gegebenenfalls mit einem Isomeren- gemisch) der allgemeinen Formel

221271 - 524 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11



umsetzt, worin  $R^0$ ,  $R_1$  und  $n$  wie oben definiert sind,

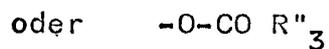
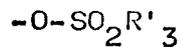
wobei, falls  $n = 0$ , dieses Derivat in der 2- oder 3-Bicyclooctenform vorliegt, und

falls  $n = 1$ , dieses Derivat in der 2-Bicyclooctenform vorliegt,

wobei der Substituent am Kohlenstoffatom in der 3-Stellung des Bicyclooctens die E- oder Z-Stereoisomerie aufweist,

$R_2$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für den Aminorest darstellt, und

$R_3$  einen Rest der allgemeinen Formeln



bedeutet, worin  $R'_3$  ein gerader oder verzweigter Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl-, Trichlormethyl-rest oder ein Phenylrest unsubstituiert oder substituiert durch ein Halogenatom oder durch einen Alkylrest oder die Nitrogruppe, ist, und

$R''_3$  wie  $R'_3$  definiert ist oder einen Acylmethyl-, 2-Acylethyl-, 2-Acylpropyl-, Acyloxycarbonylmethyl-,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 525 -

2-Alkyloxycarbonylethyl- oder 2-Alkyloxycarbonyl-  
propylrest darstellt,

29.9.1980

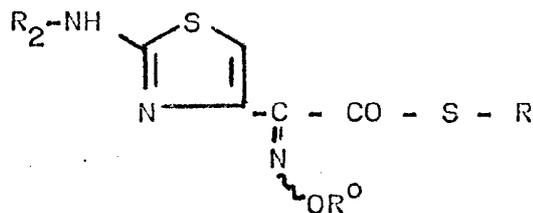
AP C 07 D/221 271

57 466/11

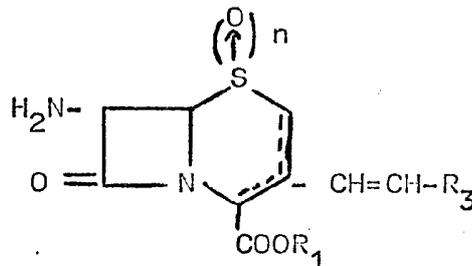
221271 - 526 -

und, falls  $n = 1$ , das erhaltene Oxid reduziert, falls Grund dazu vorliegt, die Schutzgruppen abspaltet und gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Additionssalz mit einer Säure, ein Metallsalz oder ein Additionssalz mit einer stickstoffhaltigen Base umwandelt; oder

- c) für den Fall, daß der Rest R keinen Substituenten der allgemeinen Formel  $-\text{Alk}-\text{CH}(\text{OH})\text{OR}^\alpha$  enthält, man einen Thiolester der allgemeinen Formel



worin  $\text{R}^\circ$ ,  $\text{R}_2$  und R wie oben definiert sind [wobei, falls  $\text{R}^\circ$  ein Wasserstoffatom ist, das Oxim geschützt sein kann, falls R einen Amino-, Alkylamino-, Formyl- oder Acylalkyl-substituenten aufweist, dieser geschützt ist, und, falls R einen Hydroxy- oder Carboxy-substituenten aufweist, dieser in freier Form oder geschützt vorliegt], mit einem 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel



umsetzt, worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$  und  $n$  wie oben definiert sind, und das die gleiche Stereoisomerie aufweist wie das

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

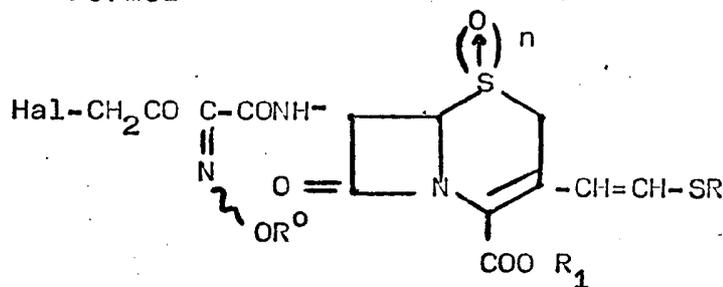
221271 - 527 -

oben definierte Produkt, falls  $n = 1$  das erhaltene Oxid reduziert, falls Grund dazu besteht, die Schutzgruppen eliminiert und gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Additionssalz mit einer Säure, ein Metallsalz oder ein Additionssalz mit einer stickstoffhaltigen Base umwandelt; oder

- d) für den Fall, daß der Rest R keinen Substituenten der allgemeinen Formel  $-\text{Alk}-\text{CH}(\text{OH})\text{OR}^{\circ}$  enthält, man einen Thioharnstoff der allgemeinen Formel



verwendet, worin  $\text{R}_2$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $\text{R}^{\circ}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $n$  und  $\text{R}$  wie oben definiert sind und Hal ein Chlor- oder Bromatom darstellt, umsetzt und anschließend, falls  $n = 1$  das erhaltene Oxid reduziert, falls notwendig, die Schutzgruppen abspaltet und gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Additionssalz mit einer Säure, ein Metallsalz oder ein Additionssalz mit einer stickstoffhaltigen Base umwandelt; oder

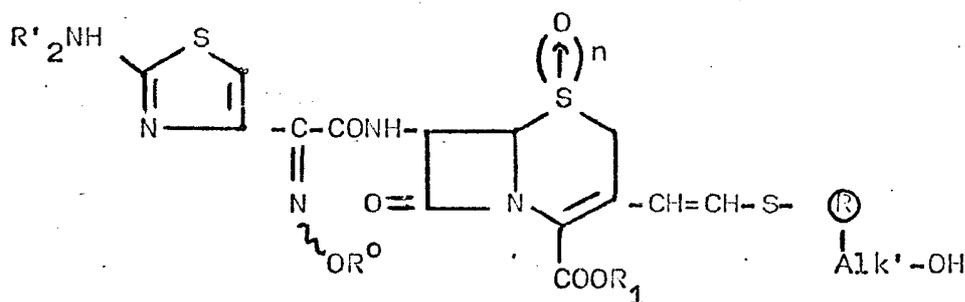
221271-528.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

- e) für den Fall, daß der Rest R einen 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-ylrest, substituiert in der 4-Stellung, einen 1,3,4-Triazol-5-yl- oder 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl-rest, die in der 1-Stellung substituiert sind durch einen Alkylrest mit 2 - 4 Kohlenstoffatomen, der selbst durch eine Carbamoyloxy- oder Acyloxygruppe (deren Acylteil gegebenenfalls durch einen Amino-, Alkylamino-, oder Dialkylaminorest substituiert ist) substituiert ist, man eine Verbindung der allgemeinen Formel



(worin  $R^0$ ,  $R_1$  und  $n$  wie oben definiert sind,  $R'_2$  eine Schutzgruppe darstellt und  $- \textcircled{R} -Alk'-OH$  einen 5,6-Dioxo-4-hydroxyalkyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-, 1-Hydroxyalkyl-1,3,4-triazol-5-yl- oder 2-Alkyloxycarbonyl-1-hydroxyalkyl-1,3,4-triazol-5-yl-rest darstellt), nach jeglicher bekannten Methode zur Erzielung eines Carbamats oder eines Esters, ausgehend von einem Alkohol, ohne den Rest des Moleküls zu verändern, behandelt, gegebenenfalls das erhaltene Oxid reduziert, die Schutzgruppen abspaltet und das erhaltene Produkt gegebenenfalls in ein Additionssalz mit einer Säure, ein Metallsalz oder ein Additionssalz mit einer stickstoffhaltigen Base umwandelt; oder

221271 - 529 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

- f) für den Fall, daß der Rest R einen 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest substituiert in der 4-Stellung, einen 1,3,4-Triazol-5-yl- oder 2-Alkyl-oxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl-rest, die in der 1-Stellung substituiert sind durch einen Alkylrest mit 2 - 4 Kohlenstoffatomen, der selbst durch eine Sulfamino-, Alkylsulfonylamino-, Sulfamoylamino-, Acylamino-

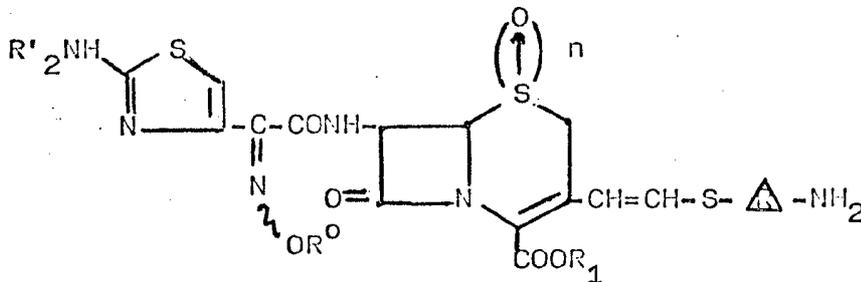
29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271-530 -

(deren Acylteil gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert ist), Alkyloxycarbonylamino-, Ureido-, Alkylureido- oder Dialkylureidogruppe substituiert ist oder einen 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest darstellt, der durch einen Acylamino- oder Acylaminoalkylrest substituiert ist, oder einen 1,3,4-Oxadiazol-5-yl-rest darstellt, der durch einen Acylaminoalkylrest substituiert ist, oder einen 5-Tetrazolylrest darstellt, der in der 1-Stellung durch einen Alkylrest mit 2 - 4 Kohlenstoffatomen, der durch eine Acylamino-, Sulfamoylamino-, Sulfamino-, Ureido-, Alkylureido- oder Dialkylureidogruppe substituiert ist, substituiert ist, man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $R^O$ ,  $R_1$  und  $n$  wie oben definiert sind,  $R'_2$  eine Schutzgruppe darstellt und  $-\Delta-NH_2$  einen 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in der 4-Stellung, einen 1,3,4-Triazol-5-yl- oder 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl-rest, die in 1-Stellung substituiert sind durch einen Aminoalkylrest (mit 2 - 4 Kohlenstoffatomen), oder einen 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Amino- oder Aminoalkylrest, oder einen 5-Tetrazolylrest, substituiert in der 1-Stellung durch einen

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57.466/11

221271 - 534 -

Aminoalkylrest (mit 2 - 4 Kohlenstoffatomen) darstellt, nach jeglicher bekannten Methode zur Bildung einer Amid-, Sulfamid-, Carbamat- oder Harnstofffunktion, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen, behandelt, und anschließend, falls  $n = 1$ , das erhaltene Oxid reduziert, die Schutzgruppen abspaltet und anschließend gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Additionssalz mit einer Säure, ein Metallsalz oder ein Additionssalz mit einer stickstoffhaltigen Base umwandelt; oder

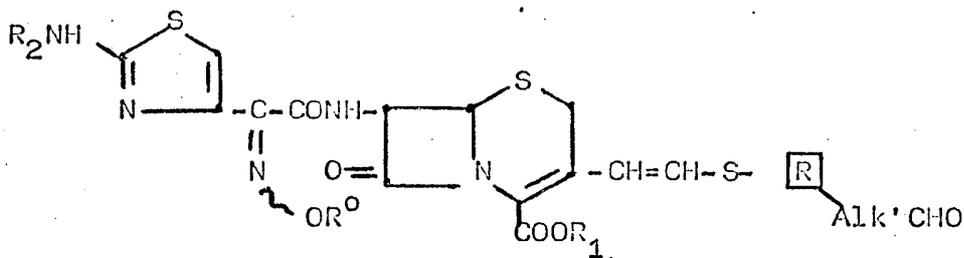
221271 - 532 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

- g) für den Fall, daß der Rest R einen 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in der 4-Stellung, einen 1,3,4-Triazol-5-yl- oder 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl-rest, die in der 1-Stellung substituiert sind, durch einen 2-Thiazolidinylalkylrest, durch einen -Alk-CH(OH)OR<sup>o</sup>-Rest oder durch einen Hydroxyiminoalkylrest oder Alkyloxyiminoalkylrest, dessen Iminoalkylteil 1 - 5 Kohlenstoffatome enthält, oder einen 5-Tetrazolylrest, substituiert in der 1-Stellung durch einen Hydroxyiminoalkylrest oder einen Alkyloxyiminoalkylrest, dessen Iminoalkylteil 1 - 5 Kohlenstoffatome enthält, darstellt, man eine Additionsreaktion von Cysteamin, einem Alkohol, Hydroxylamin oder einem Alkyloxyamin mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R<sup>o</sup>, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie oben definiert sind, und -[R]-Alk'-CHO einen 5,6-Dioxo-4-formylalkyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-, 1-Formylalkyl-1,3,4-triazol-5-yl-, 2-Alkyloxycarbonyl-1-formylalkyl-1,3,4-triazol-5-yl- oder 1-Formylalkyl-5-tetrazolylrest darstellt, nach jeglicher bekannten Methode zur Herstellung derartiger Additionsderivate von carbonylierten Funktionen durchführt, anschließend die Schutzgruppen entfernt und gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Additionssalz mit einer Säure, ein Metall-

221271 - 533 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

salz oder ein Additionssalz mit einer stickstoff-  
haltigen Base umwandelt; oder

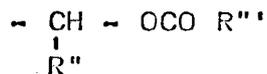
29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

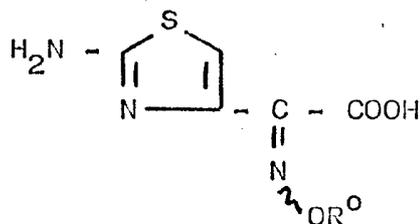
221271 - 534.

h) für den Fall, daß der Rest R' einen Rest der allgemeinen Formel



wie oben definiert, darstellt, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel I, in der R' ein Wasserstoffatom ist, nach jeglicher an sich bekannten Methode zur Herstellung eines Esters, ausgehend von einer Säure, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen, verestert und anschließend gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Additionssalz mit einer Säure umwandelt.

2. Verfahren nach Punkt 1a), gekennzeichnet dadurch, daß man eine Säure der allgemeinen Formel



verwendet, worin R<sup>0</sup> wie in Punkt 1 definiert ist, und deren Aminfunktion vorher geschützt wurde durch eine t-Butoxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Trichloracetyl-, Chloracetyl-, Trityl-, Dibenzyl-, Benzyl-, Benzyloxycarbonyl-, p-Nitrobenzyloxycarbonyl-, p-Methoxybenzyloxycarbonyl-, Formyl- oder Trifluoracetylgruppe.

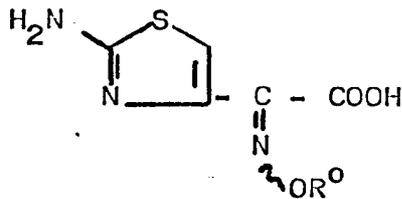
221271 - 535

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

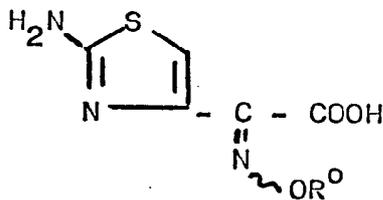
57 466/11

3. Verfahren nach Punkt 1a), gekennzeichnet dadurch, daß man eine Säure der allgemeinen Formel



verwendet, worin  $R^0$  eine Trityl- oder Tetrahydropyranyl- oder 2-Methoxy-2-propyl-gruppe als Schutzgruppe für die Oximfunktion ist.

4. Verfahren nach Punkt 1a), gekennzeichnet dadurch, daß man ein 7-Amino-cephalosporin verwendet, worin der durch  $R_1$  dargestellte, leicht eliminierbare Rest ausgewählt ist aus den Methoxymethyl-, t-Butyl-, Benzhydryl-, p-Nitrobenzyl- und p-Methoxybenzylresten.
5. Verfahren nach Punkt 1a), gekennzeichnet dadurch, daß man ein reaktives Derivat der Säure der allgemeinen Formel



verwendet, worin  $R^0$  wie im Punkt 1 definiert ist, ausgewählt aus dem Anhydrid, einem gemischten Anhydrid, einem reaktionsfähigen Ester und einem Halogenid dieser Säure.

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 536 -

6. Verfahren nach Punkt 1b), gekennzeichnet dadurch, daß man die Umsetzung in Anwesenheit eines Pyridins oder einer tertiären organischen Base durchführt.
7. Verfahren nach Punkt 1c), gekennzeichnet dadurch, daß man einen Thiolester verwendet, worin gegebenenfalls der Rest R geschützt ist durch eine Amino-Schutzgruppe, wie in Punkt 2 definiert, oder in Form des Acetals durch einen Rest der allgemeinen Formel  $-\text{Alk}-\text{CR}^{\beta}(\text{X}^{\alpha}\text{R}^{\alpha})(\text{Y}^{\alpha}\text{R}^{\alpha})$  oder  $-\text{CH}_2\text{CHOH}-\text{CH}(\text{X}^{\alpha}\text{R}^{\alpha})(\text{Y}^{\alpha}\text{R}^{\alpha})$ .
8. Verfahren nach Punkt 1d), gekennzeichnet dadurch, daß man einen Thioharnstoff umsetzt, in dessen Formel der Rest  $\text{R}_2$  ausgewählt ist aus den t-Butoxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Trityl-, Dibenzyl-, Benzyl-, Benzyloxycarbonyl-, p-Nitrobenzyloxycarbonyl-, p-Methoxybenzyloxycarbonyl-, Formyl- oder Trifluoracetylresten.
9. Verfahren nach Punkt 1e), gekennzeichnet dadurch, daß man ein Cephalosporin verwendet, in dessen Formel  $\text{R}'_2$  ausgewählt ist aus den Aminoschutzgruppen, die in Punkt 2 angegeben sind.
10. Verfahren nach Punkt 1f), gekennzeichnet dadurch, daß man ein Cephalosporin verwendet, in dessen Formel  $\text{R}'_2$  wie in Punkt 1e) definiert ist.
11. Verfahren nach Punkt 1f), gekennzeichnet dadurch, daß man zur Herstellung einer Verbindung, definiert in Punkt 1f), in der R einen Hydroxy- oder Aminosubstituenten enthält, diese Funktionen in den verwendeten Reagentien schützt.

221271 - 537 -

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

12. Verfahren nach Punkt 1g), gekennzeichnet dadurch, daß man ein Cephalosporin verwendet, in dessen Formel  $R_2$  eine Schutzgruppe ist, ausgewählt aus den Aminoschutzgruppen, aufgeführt in Punkt 2.
13. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß der Rest R in der allgemeinen Formel I ausgewählt unter folgenden Bedeutungen ist:
  1. Methyl, L-2-Amino-2-carboxy-ethyl oder Phenyl,
  2. 2-Pyridyl, gegebenenfalls N-oxidiert,
  3. 2-Pyrimidinyl oder 3-Pyridazinyl substituiert in 6-Stellung durch einen Methyl- oder Acetamidorest, und gegebenenfalls N-oxidiert,
  4. 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituiert in 4-Stellung durch
    - a) einen Alkylrest mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, substituiert durch einen Alkyloxy-, Alkylthio-, Phenyl-, Formyl-, Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Alkyloxycarbonyl- oder 2-Thiazolidinylrest,
    - b) einen Allylrest oder 2,3-Dihydroxypropylrest,
    - c) einen Alkylrest mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Hydroxy, Carbamoyloxy, Acyloxy (unsubstituiert oder substituiert durch Amino),

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 538 -

Amino, Alkylsulfonylamino, Acylamino (unsubstituiert oder substituiert durch Amino), Alkyloxy-carbonylamino, Ureido, oder Alkylureido,

- d) einen Rest der allgemeinen Formel II, worin Alk Alkylen mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen ist,  $X^{\alpha}$  und  $Y^{\alpha}$  Sauerstoffatome darstellen,  $R^{\alpha}$  Alkylreste bedeutet und  $R^{\beta}$  ein Wasserstoffatom darstellt,

221271-539-

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

- e) einen Alkylrest mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, substituiert durch einen Alkyloxyimino- oder Hydroxyiminorest,
- 4' .1,3,4-Triazol-5-yl oder 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl, die substituiert sind in der 1-Stellung durch einen Rest der allgemeinen Formel II, wie vorstehend definiert, oder durch einen Formylalkyl- oder 2,3-Dihydroxypropylrest;
5. 1,4-Dialkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl; 1-Alkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl oder 2-Alkyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl,
6. 1-Alkyl-3-alkyloxycarbonyl-1,2,4-triazol-5-yl,
7. a) 1,3,4-Thiadiazol-5-yl, unsubstituiert oder substituiert durch einen Alkyl-, Amino-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl- oder Acylaminoalkylrest,
- b) 1,2,4-Thiadiazol-5-yl, substituiert durch einen Alkylrest,
8. a) 1,3,4-Oxadiazolyl-5-yl, substituiert durch Alkyl oder Phenyl,
- b) 4-Alkyl-2-oxazolyl,
9. 5-Tetrazolyl, substituiert in der 1-Stellung durch
- a) einen Alkylrest, unsubstituiert oder substituiert durch Formyl,
- b) einen Alkylrest mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen,

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 540 -

substituiert durch Hydroxy, Amino, Alkylamino,  
Dialkylamino, Acylamino, oder

- c) einen Rest der allgemeinen Formel II, wie vor-  
stehend definiert;

29.9.1980

AP C 07 D/221 271

57 466/11

221271 - 541-

das Symbol  $R^0$  ein Wasserstoffatom, einen Methylrest, Vinylrest oder Cyanomethylrest bedeutet und das Symbol  $R'$  ein Wasserstoffatom darstellt,

wobei die Alkyl- oder Acyl-reste oder -teile, die vorstehend erwähnt wurden (falls nicht speziell angegeben) 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten,

in den syn- oder anti-Formen und den E- oder Z-Formen und ihren Gemischen,

sowie deren Additionssalze mit Säuren, deren Metallsalze und deren Additionssalze mit stickstoffhaltigen Basen.