DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) **Ausschließungspatent**

(19) **DD** (11) **257 260 A5**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) **C 07 D 501/56**

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 303 829 7	(22)	15.06.87	(44)	08.06.88
(31)	140988/1986	(32)	16.06.86	(33)	JP
	288080/1986		03.12.86		

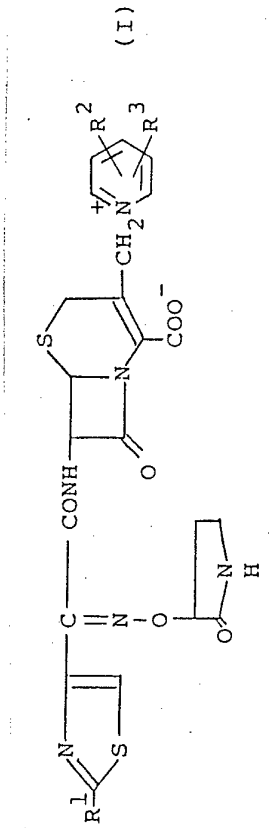
(71) siehe (73)
(72) Oine, Toyonari; Wagatsuma, Mitsuyoshi; Yamaguchi, Totaro, JP
(73) Tanabe Seiyaku Co., Ltd., Osaka-shi, Osaka-fu, JP
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Cephalosporin-Derivaten

(55) Cephalosporin-Derivate, Arzneimittel, bakterielle Infektion

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cephalosporin-Derivaten der allgemeinen Formel I, in der die Reste die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und Salze davon. Die erfindungsgemäß hergestellten Derivate I und ihre Salze sind als antibakterielle Mittel einsetzbar. Formel (I)

(I)

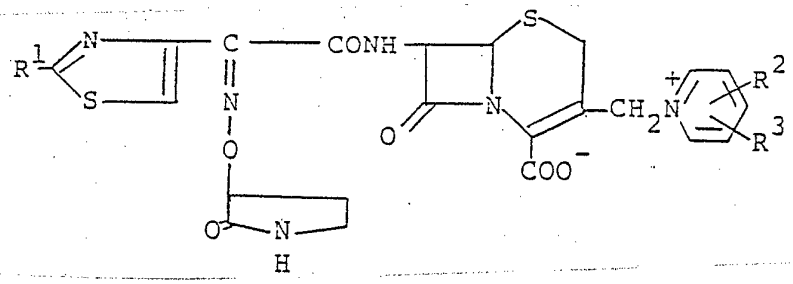


ISSN 0433-6461

16 Seiten

Patentansprüche:

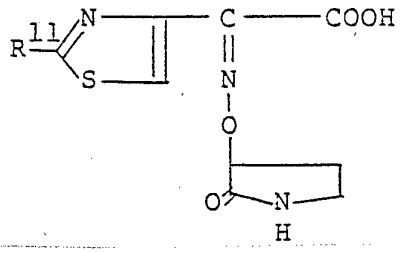
1. Verfahren zur Herstellung einer Cephalosporin-Verbindung der allgemeinen Formel I:



(I)

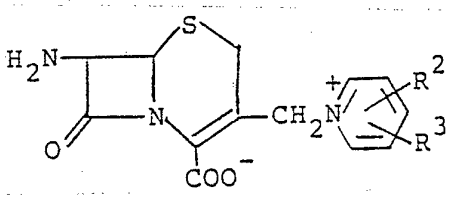
in der R^1 eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe bedeutet, einer der Reste R^2 und R^3 einen substituierten oder unsubstituierten Niederalkylthiorest, eine Sulfamoylgruppe, einen Niederalkylsulfonylrest, eine Sulfogruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe, einen Niederalkylrest, einen Niederalkylrest, der mit einem Niederalkylthiorest, einer Aminogruppe oder einem Acylaminorest substituiert ist, ein Halogenatom, eine Carboxylgruppe oder einen Niederalkoxyrest darstellt, und der andere der Reste R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom, eine Carbamoylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe, einen Niederalkylrest oder einen Hydroxyniederalkylrest bedeutet, oder R^2 und R^3 zusammen einen Niederalkylenrest darstellen, oder ein Salz davon, **gekennzeichnet dadurch,** daß man

(A) eine Oxyiminoessigsäureverbindung der allgemeinen Formel II



(II)

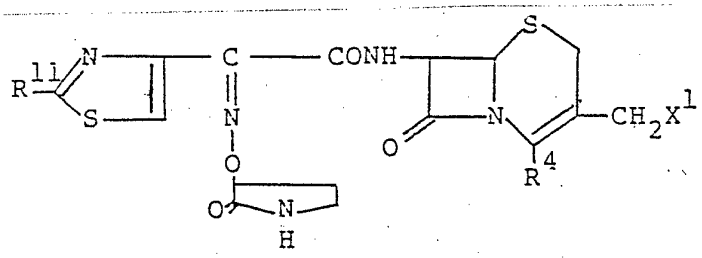
in der R^{11} eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe bedeutet, oder ein Salz oder reaktives Derivat davon, mit einer 7-Aminocephalosporinverbindung der allgemeinen Formel III:



(III)

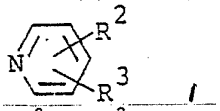
in der R^2 und R^3 die vorstehend angegebene Bedeutung haben, oder einem Salz davon kondensiert, oder

(B) eine Cephalosporinverbindung der allgemeinen Formel IV:



(IV)

in der R^{11} die vorstehend angegebene Bedeutung hat, R^4 eine Carboxylgruppe oder eine geschützte Carboxylgruppe bedeutet und X^1 einen reaktiven Rest darstellt, oder ein Salz davon mit einer Pyridinverbindung der allgemeinen Formel V:



(V)

in der R^2 und R^3 die vorstehend angegebene Bedeutung haben, oder einem Salz davon kondensiert,

und

(C) a), wenn R^4 eine geschützte Carboxylgruppe bedeutet, die Carboxylschutzgruppe entfernt, und/oder

b), wenn R^{11} eine geschützte Aminogruppe bedeutet, gegebenenfalls die Aminoschutzgruppe entfernt,

(D), wenn R^2 und/oder R^3 des Produkts Acylaminogruppen sind, gegebenenfalls das Produkt in ein Salz umwandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I hergestellt wird, in der R^2 und R^3 einen Niederalkylthiorest, einen Hydroxyniederalkylthiorest, einen Formylamino-niederalkylthiorest, einen Carboxy-niederalkylthiorest, eine Sulfamoylgruppe, einen Niederalkylsulfonylrest, eine Sulfogruppe, eine Aminogruppe, eine Formylaminogruppe, eine Carbamoylaminogruppe, einen Niederalkanoylaminorest, einen N,N-di(Niederalkyl)aminorest, einen N-Formyl-N-niederalkylaminorest, einen Niederalkylaminorest, einen N-(Niederalkylsulfonyl)aminorest, einen Hydroxyniederalkanoylaminorest, ein Halogenatom, einen Niederalkoxyrest, eine Carboxylgruppe, einen Formylaminoniederalkylrest, einen Amino-niederalkylrest, einen Niederalkylthio-niederalkylrest oder einen Niederalkylrest bedeutet, und der andere der Reste R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom, eine Carbamoylgruppe, eine Aminogruppe, eine Formylaminogruppe, einen Hydroxyniederalkylrest oder einen Niederalkylrest darstellt, oder R^2 und R^3 sich in der 2- und 3-Stellung des Pyridinrings befinden und zusammen einen Alkylenrest mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bilden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I hergestellt wird, in der R^1 eine Aminogruppe bedeutet, einer der Reste R^2 oder R^3 einen Niederalkylthiorest, einen Niederalkoxyrest, einen Niederalkylrest, eine Aminogruppe oder ein Halogenatom darstellt, und der andere der Reste R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Aminogruppe bedeutet.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I hergestellt wird, in der R^1 eine Aminogruppe bedeutet, einer der Reste R^2 oder R^3 eine Methylthio-, Methoxy-, Methyl- oder Aminogrupe oder ein Bromatom darstellt, und der andere der Reste R^2 und R^3 eine Aminogruppe bedeutet.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I hergestellt wird, in der R^1 eine Aminogruppe bedeutet, einer der Reste R^2 und R^3 eine Methoxy- oder Methylgruppe darstellt, und der andere der Reste R^2 und R^3 eine Aminogruppe bedeutet.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch,** daß die hergestellte Verbindung (Z)-Konfiguration aufweist.
7. Verfahren nach Anspruch 5, **gekennzeichnet dadurch,** daß die Verbindung der allgemeinen Formel I, die hergestellt wird, 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat oder ein Salz davon ist.
8. Verfahren nach Anspruch 7, **gekennzeichnet dadurch,** daß die Verbindung der allgemeinen Formel I, die hergestellt wird, 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat oder ein Salz davon ist.
9. Verfahren nach Anspruch 5, **gekennzeichnet dadurch,** daß die Verbindung der allgemeinen Formel I, die hergestellt wird, 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(2-methyl-3-amino-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat oder ein Salz davon ist.
10. Verfahren nach Anspruch 9, **gekennzeichnet dadurch,** daß die Verbindung der allgemeinen Formel I, die hergestellt wird, 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(2-methyl-3-amino-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat oder ein Salz davon ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen und als Zusätze für Futtermittel.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

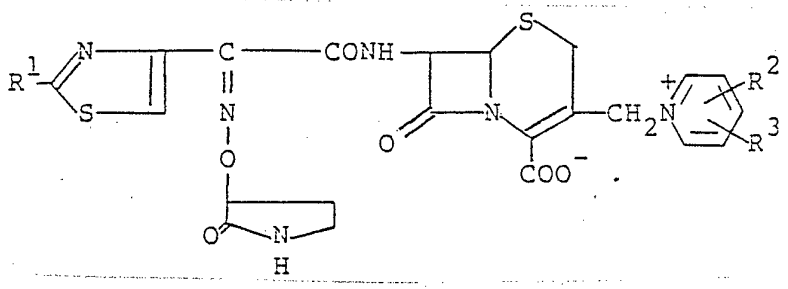
EP-A 101 265 beschreibt 7β-[2-[2-Aminothiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporin-Verbindungen, beispielsweise 7β[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat und die entsprechenden 3-[(3- oder 4-Hydroxymethyl-1-pyridino)-methyl]- und 3-[(4-Carbamoyl-1-pyridino)-methyl]-Derivate davon, und deren Verwendung als antibakterielle Mittel.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, neue Cephalosporin-Derivate zur Behandlung bakterieller Infektionen und als Zusätze für Futtermittel zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

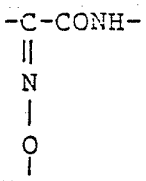
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Arzneistoffe zur Behandlung bakterieller Infektionen und Zusätze für Futtermittel bereitzustellen, die durch erhöhte Wirksamkeit gekennzeichnet sind.
Erfindungsgemäß werden Verfahren zur Herstellung von Cephalosporin-Derivaten der folgenden allgemeinen Formel I, bereitgestellt:



(I)

in der R^1 eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe darstellt, einer der Reste R^2 und R^3 einen substituierten oder nicht-substituierten Niederalkylthiorest, eine Sulfamoylgruppe, einen Niederalkylsulfonylrest, eine Sulfogruppe, eine substituierte oder nicht-substituierte Aminogruppe, einen Niederalkylrest, einen mit einem Niederalkylthiorest, einer Aminogruppe oder einer Acylaminogruppe substituierten Niederalkylrest, ein Halogenatom, eine Carboxylgruppe oder einen Niederalkoxyrest bedeutet, und der andere der beiden Reste R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom, eine Carbamoylgruppe, eine substituierte oder nicht-substituierte Aminogruppe, einen Niederalkylrest oder einen Hydroxy-niederalkylrest darstellt, oder R^2 und R^3 zusammen einen Niederalkylenrest bilden, oder ein Salz davon.
Verglichen mit den Verbindungen, die in EP-A 101 265 offenbart sind, weisen die erfindungsgemäß hergestellten, neuen Cephalosporin-Derivate und deren Salze eine stärkere antimikrobielle Wirksamkeit gegen eine Vielzahl von Mikroorganismen einschließlich gram-positiver und gram-negativer Bakterien auf und sind als antibakterielle Mittel sehr wertvoll. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können daher als therapeutische Mittel bei der Behandlung einer Vielzahl von Infektionskrankheiten, die durch gram-positive oder gram-negative Bakterien verursacht werden, als Chemotherapeutika in Warmblütern einschließlich des Menschen, oder als Futtermittelzusätze verwendet werden.
Zu den Beispielen erfindungsgemäß hergestellter Verbindungen gehören die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^1 eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe bedeutet, einer der Reste R^2 und R^3 einen Niederalkylthiorest, wie die Methylthio-, Äthylthio-, Propylthio- oder Butylthiogruppe (wobei der Alkylthiorest mit einer Hydroxylgruppe, einem Acylaminorest, wie der Formylaminogruppe, oder einer Carboxylgruppe substituiert sein kann), eine Sulfamoylgruppe, einen Niederalkylsulfonylrest, wie die Methylsulfonyl-, Äthylsulfonyl-, Propylsulfonyl- oder Butylsulfonylgruppe, eine Sulfogruppe, eine Aminogruppe, einen Niederalkylrest, wie die Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylgruppe (wobei der Niederalkylrest mit einem Niederalkylthiorest, wie der Methylthio-, Äthylthio-, Propylthio- oder Butylthiogruppe, einer Aminogruppe oder einem Acylaminorest, wie der Formylaminogruppe, substituiert sein kann), ein Halogenatom, wie Chlor, Brom, Fluor oder Jod, eine Carboxylgruppe, oder einen Niederalkoxyrest, wie die Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- oder Butoxygruppe, darstellt und der andere der Reste R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom, eine Carbamoylgruppe, eine Aminogruppe, einen Niederalkylrest, wie die Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylgruppe, oder einen Hydroxyniederalkylrest, wie die Hydroxymethyl-, Hydroxyäthyl-, Hydroxypropyl- oder Hydroxybutylgruppe bedeutet, oder R^2 und R^3 zusammen einen Niederalkylenrest, wie die Trimethylen- oder Tetramethylengruppe, bedeuten.
Wenn R^2 und/oder R^3 in der vorstehenden Verbindung Aminogruppen sind, können diese Aminogruppen eine oder zwei Substituenten aufweisen, nämlich Formylgruppen, Niederalkanoylreste, wie die Acetyl-, Propionyl- oder Butyrylgruppe, Hydroxyniederalkanoylreste, wie die Hydroxyacetyl-, Hydroxypropionyl- oder Hydroxybutyrylgruppe, Carbamoylgruppen, Niederalkylsulfonylreste, wie die Methylsulfonyl-, Äthylsulfonyl-, Propylsulfonyl- oder Butylsulfonylgruppe, oder Niederalkylreste, wie die Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylgruppe.

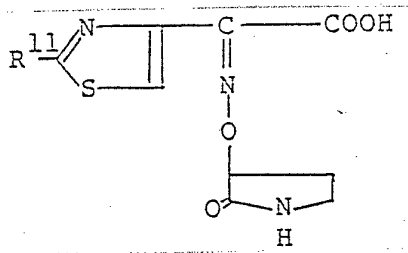
Eine bevorzugte Gruppe sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^1 eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe bedeutet, einer der Reste R^2 und R^3 einen Niederalkylthiorest, einen Hydroxyniederalkylthiorest, einen Formylamino-niederalkylthiorest, einen Carboxyniederalkylthiorest, eine Sulfamoylgruppe, einen Niederalkylsulfonylrest, eine Sulfogruppe, eine Aminogruppe, eine Formylaminogruppe, eine Carbamoylaminogruppe, einen Niederalkanoylaminorest, einen N,N-di(Niederalkyl)aminorest, einen N-Formyl-N-niederalkylaminorest, einen Niederalkylaminorest, einen N-(Niederalkylsulfonyl)-aminorest, einen Hydroxyniederalkanoylaminorest, ein Halogenatom, einen Niederalkoxyrest, eine Carboxylgruppe, einen Formylaminoniederalkylrest, einen Aminoniederalkylrest, einen Niederalkylthioniederalkylrest oder einen Niederalkylrest bedeutet, und der andere der Reste R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom, eine Carbamoylgruppe, eine Aminogruppe, eine Formylaminogruppe, einen Hydroxyniederalkylrest oder einen Niederalkylrest darstellt, oder R^2 und R^3 sich in 2- und 3-Stellung des Pyridinrings befinden und zusammen einen Alkylenrest mit drei oder vier Kohlenstoffatomen bilden.
Eine besonders bevorzugte Gruppe sind die Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^1 eine Aminogruppe bedeutet, einer der Reste R^2 und R^3 einen Niederalkylthiorest, einen Niederalkoxyrest, einen Niederalkylrest, eine Aminogruppe oder ein Halogenatom darstellt und der andere der Reste R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Aminogruppe bedeutet.
Eine weitere bevorzugte Gruppe sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^1 eine Aminogruppe bedeutet, einer der Reste R^2 oder R^3 eine Methylthio-, Methoxy-, Methyl- oder Aminogruppe oder ein Bromatom darstellt, und der andere der Reste R^2 und R^3 eine Aminogruppe bedeutet.
Eine weitere bevorzugte Gruppe sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^1 eine Aminogruppe bedeutet, einer der Reste R^2 und R^3 eine Methoxy- oder Methylgruppe darstellt, und der andere der Reste R^2 und R^3 eine Aminogruppe bedeutet.
In der erfindungsgemäß hergestellten Verbindung I kann R^1 eine Aminogruppe oder eine geschützte Aminogruppe sein. Beispiele für Amino-Schutzgruppen sind Formylgruppen, Niederalkanoylreste, wie die Acetyl- oder Pivaloylgruppe, Mono-, Di- oder Trihalogen-niederalkanoylreste, wie die Chloracetyl- oder Trifluoracetylgruppe, Niederalkoxycarbonylreste, wie die Methoxycarbonyl-, Äthoxycarbonyl- oder tert.-Butoxycarbonylgruppe, substituierte oder nichtsubstituierte Benzyloxycarbonylgruppe, wie die Benzyloxycarbonyl- oder p-Methoxybenzyloxycarbonylgruppe, substituierte oder nichtsubstituierte Phenylniederalkylreste, wie die Benzyl-, p-Methoxybenzyl- oder 3,4-Dimethoxybenzylgruppe, oder Di- oder Triphenylniederalkylreste, wie die Benzhydryl- oder Tritylgruppe.
Wenn nicht anders definiert, kann in der vorliegenden Erfindung eine Partialstruktur der folgenden Formel:



beide geometrischen Isomeren der folgenden Formeln:

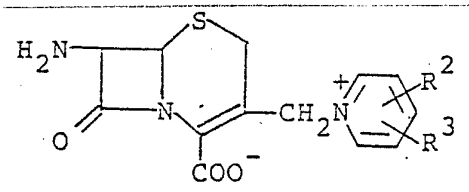


bedeuten.
Die Verbindung I mit der (Z)-, d. h. syn-Konfiguration in der Oxyiminogruppe, ist wegen ihrer guten biologischen Eigenschaften zur Verwendung als Arzneistoff bevorzugt. Das (Z)-Isomer kann jedoch eine geringe Menge des (E)-Isomeren enthalten.
Die erfindungsgemäße Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel I kann gemäß folgenden Schritten erfolgen:
(A) Kondensation einer Oxyiminoessigsäureverbindung der allgemeinen Formel II



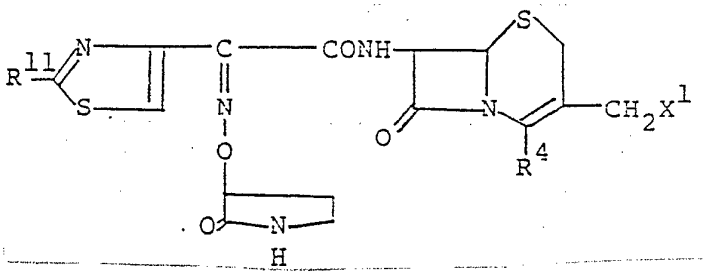
(II)

in der R^{11} eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe bedeutet, oder eines Salzes oder eines reaktiven Derivats davon, mit einer 7-Aminocephalosporinverbindung der allgemeinen Formel III:



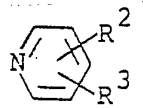
(III)

in der R^2 und R^3 die vorstehend angegebene Bedeutung haben oder eines Salzes davon, oder
(B) Kondensation einer Cephalosporinverbindung der allgemeinen Formel IV:



(IV)

in der R^{11} die vorstehend angegebene Bedeutung hat, R^4 eine Carboxylgruppe oder eine geschützte Carboxylgruppe bedeutet und X^1 einen reaktiven Rest darstellt, oder eines Salzes davon, mit einer Pyridinverbindung der allgemeinen Formel V:



(V)

in der R^2 und R^3 die vorstehend angegebene Bedeutung haben, oder eines Salzes davon,

(C) a) wenn R^4 eine geschützte Carboxylgruppe bedeutet, Entfernung der Carboxylschutzgruppe, und/oder
b) wenn R^{11} eine geschützte Aminogruppe bedeutet, gegebenenfalls Entfernung der Aminoschutzgruppe, und

(D) gegebenenfalls Umwandlung des Produktes in ein Salz.

Geeignete Salze der Startverbindungen II und IV der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise anorganische Salze, wie Natrium- oder Kaliumsalz, oder Salze mit organischen Aminen, wie Trimethylamin oder Triäthylamin. Andererseits sind geeignete Salze der Ausgangsverbindungen III und V beispielsweise Mineralsalze, wie solche mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure oder Sulfate. Wenn R^{11} in den Verbindungen II und IV eine geschützte Aminogruppe bedeutet, kann eine Vielzahl von Aminoschutzgruppen, wie sie üblicherweise bei der Synthese verwendet werden, als Schutzgruppe für die Aminogruppe eingesetzt werden. Beispielsweise können Schutzgruppen, wie sie für R^1 erwähnt wurden, dafür eingesetzt werden. Wenn R^4 in der Verbindung IV eine geschützte Carboxylgruppe ist, sollte die Carboxylschutzgruppe eine Gruppe sein, die leicht nach üblichen Verfahren, wie Hydrolyse, Säurebehandlung oder Reduktion entfernt werden kann. Beispiele solcher Schutzgruppen sind Niederalkylreste, wie die Methyl-, Äthyl- oder tert.-Butylgruppe, substituierte oder nicht-substituierte Phenylniederalkylreste, wie die Benzyl-, p-Methoxybenzyl- oder p-Nitrobenzylgruppe, Benzhydrylgruppen oder ein Triniederalkylsilylrest, wie die Trimethylsilylgruppe. Wenn R^4 eine Carboxylgruppe ist, sollte die Verbindung IV, die für die Kondensationsreaktion verwendet wird, vorzugsweise als Salz vorliegen.

Die Kondensationsreaktion der Oxyiminoessigsäureverbindung II oder eines Salzes oder reaktiven Derivats davon mit der 7-Aminocephalosporinverbindung III oder einem Salz davon, kann leicht in üblicher Weise durchgeführt werden. Beispielsweise kann die Kondensation der Oxyiminoessigsäure-Verbindung III in ihrer freien Form oder als ihr Salz mit der 7-Aminocephalosporinverbindung III in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels in einem Lösungsmittel durchgeführt werden. Geeignete Dehydratisierungsmittel sind beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid, Oxalylchlorid oder Triphenylphosphin. Das Vilsmeier-Reagens, das aus Dimethylformamid und Phosphoroxychlorid, Oxalylchlorid, Phosgen oder Thionylchlorid hergestellt wurde, kann ebenfalls als Dehydratisierungsmittel verwendet werden. Geeignete Lösungsmittel sind Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Essigsäureäthylester, Pyridin, Äthanol oder Wasser. Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung bei einer Temperatur von −50 bis 50°C, insbesondere −30 bis 20°C.

Die Kondensation des reaktiven Derivats der Oxyiminoessigsäureverbindung II mit der 7-Aminocephalosporinverbindung III oder eines Salzes davon, kann in Gegenwart oder Abwesenheit eines Säureakzeptors in einem Lösungsmittel durchgeführt werden. Geeignete Beispiele des reaktiven Derivats der Oxyiminoessigsäureverbindung II sind beispielsweise die entsprechenden Säurehalogenide, wie des Säurechlorid oder Säurebromid, Anhydride, gemischte Anhydride, wie das gemischte Anhydrid der Oxyiminoessigsäureverbindung II mit einem Alkylcarbonat, aktive Ester, wie der p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Succinimidester, Phthalimidester, Benzotriazolester, 2-Pyrrolidon-1-ylester, Säureazide und Säureamide, wie Imidazolamid, 4-substituiertes Imidazolamid oder Triazolamid. Geeignete Lösungsmittel sind Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Essigsäureäthylester, Pyridin, Aceton, Äthanol, Isopropanol oder Wasser. Geeignet als Säureakzeptoren sind beispielsweise Alkalimetallhydroxide, wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Alkalimetallbicarbonate, wie Natriumbicarbonat oder Kaliumbicarbonat, Trialkylamine, wie Trimethylamin oder Triäthylamin, N,N-Dialkylaniline, wie N,N-Dimethylanilin oder N,N-Diäthylanilin, Pyridin oder N-Alkylmorpholine, wie N-Methylmorpholin. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei einer Temperatur von −50 bis 50°C, insbesondere −30 bis 20°C, durchgeführt.

Die Kondensation der Cephalosporinverbindung IV oder eines Salzes davon mit der Pyridinverbindung V oder einem Salz davon, wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für die Cephalosporinverbindung IV sind die Verbindungen IV, in denen der reaktive Rest X^1 beispielsweise einen Acyloxyrest, wie eine Carbamoyloxygruppe, einen Niederalkanoyloxyrest, wie eine Acetyloxy- oder Propionyloxygruppe, oder ein Halogenatom, wie Brom, Chlor oder Jod, bedeutet. Beispiele für das Lösungsmittel sind Wasser, schweres Wasser oder ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel, das gegenüber den Ausgangsstoffen inert ist. Beispiele für organische Lösungsmittel sind Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dioxan, Aceton, Äthanol, Propanol, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Tetrahydrofuran. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei einer Temperatur von 0 bis 100°C durchgeführt. Ebenfalls bevorzugt ist es, die Umsetzung bei einem *p*H-Wert von 2 bis 8, insbesondere 5 bis 8, durchzuführen. Gegebenenfalls kann die Umsetzung unter Zusatz eines Alkalimetallhalogenids, wie Natriumjodid oder Kaliumjodid, Kaliumthiocyanat, Natriumbicarbonat, einem grenzflächenaktiven quarternärem Ammoniumsalz, wie Trimethylbenzylammoniumbromid, Triäthylbenzylammoniumbromid oder Triäthylbenzylammoniumhydroxid, und einer Phosphatpufferlösung durchgeführt werden.

Wenn der Rest R^{11} der so erhaltenen Verbindungen eine geschützte Aminogruppe und/oder der Rest R^4 eine geschützte Carboxylgruppe sind, können die Schutzgruppen in üblicher Weise, wie Hydrolyse, Solvolyse, Säurebehandlung oder Reduktion, entfernt werden. Wenn beispielsweise die Aminoschutzgruppe Formyl, Acetyl, tert.-Butoxycarbonyl, Trityl oder Benzhydryl und/oder die Carboxylschutzgruppe tert.-Butyl oder Benzhydryl ist, können die Gruppen durch Behandlung der Verbindung mit einer Säure, wie Trifluoressigsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Ameisensäure, Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure entfernt werden. Wenn die Aminoschutzgruppe Benzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, Benzyl, p-Methoxybenzyl oder 3,4-Dimethoxybenzyl und/oder die Carboxylschutzgruppe Benzyl, p-Methoxybenzyl oder p-Nitrobenzyl ist, kann die Entfernung der Schutzgruppen durch katalytische Reduktion in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium-Bariumcarbonat, Palladium-Kohlenstoff oder Palladium-Schwarz mit Wasserstoff erfolgen. Wenn die Aminoschutzgruppe eine Trifluoracetyl-, Pivaloyl-, Methoxycarbonyl- oder Äthoxycarbonylgruppe und/oder die Carboxylschutzgruppe eine Methyl- oder Äthylgruppe ist, können die Gruppen durch Hydrolyse mit einem alkalischen Mittel, beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder einer Säure, beispielsweise Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, entfernt werden. Wenn die Aminoschutzgruppe eine Chloracetylgruppe ist, kann die Gruppe durch Behandlung mit Thioharnstoff entfernt werden.

Wenn die Reste R^2 und/oder R^3 der so erhaltenen Verbindung I Acylaminoreste sind, können die Acylgruppen gegebenenfalls entfernt werden, so daß die Verbindung I erhalten wird, in der R^2 und/oder R^3 Aminogruppen sind. Wenn beispielsweise der Acylrest eine Formylgruppe ist, kann die Entfernung dieser Gruppe durch Behandlung mit einer Säure, beispielsweise Salzsäure, Ameisensäure, Bromwasserstoffsäure oder Trifluoressigsäure, erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 80°C, insbesondere 30 bis 60°C.

Ein Salz der Verbindung I kann in üblicher Weise erhalten werden, beispielsweise durch Behandlung mit einer im wesentlichen äquimolaren Menge eines alkalischen Mittels oder einer Säure in einem wäßrigen Lösungsmittel bei Raumtemperatur.

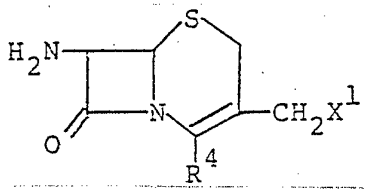
Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen I und ihre Salze weisen eine starke antimikrobielle Wirkung gegen gram-positive und gram-negative Bakterien auf, einschließlich einer Vielzahl von Mikroorganismen der Gattungen Staphylococcus, Escherichia, Salmonella, Klebsiella, Proteus, Citrobacter, Enterobacter und Serratia. Die Verbindungen I und ihre Salze zeigen auch gute antimikrobielle Wirksamkeit gegen Bakterien der Gattungen Pseudomonas, Shigella und Enterococcus. Wenn beispielsweise die minimale Hemmkonzentration (MHK) einer Testverbindung mit Hilfe der Standard-Agar-Verdünnungsmethode (gemäß dem Standardverfahren der Japan Society of Chemotherapy) unter Verwendung von Müller-Hinton-Agar-Medien (MHA, Nissui) geprüft wurde, war die antimikrobielle Wirkung der erfindungsgemäß hergestellten Verbindung 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat gegen Staphylococcus aureus 252R, Proteus morganii 6501, Proteus rettgeri 6259 und Enterobacter cloacae TU-680 mindestens etwa viermal stärker, verglichen mit der in EP-A 101 265 offenbarten Verbindung 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(1-pyridino)-methyl]-cephem-4-carboxylat. Die antimikrobielle Wirkung der erfindungsgemäß hergestellten Verbindung gegen Staphylococcus aureus Terajima, Escherichia coli NIHJ JC-2, Salmonella typhimurium, Proteus vulgaris IID-874, Proteus inconstans 6764, Citrobacter freundii TL-12 und Serratia marcescens 7006 war auch etwa zweimal stärker als die Wirkung der Verbindung der EP-A 101 265. Auch wenn die 50% minimale Hemmkonzentration gegen klinisch isolierte Stämme in gleicher Weise, wie vorstehend beschrieben, geprüft wurde, war die antimikrobielle Wirkung von 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat gegen Staphylococcus aureus (Methicillin-resistente Bakterien, 19 Stämme), Citrobacter freundii (20 Stämme), Enterobacter sp. (20 Stämme) und gegen Serratia marcescens (20 Stämme) etwa zwei- bis viermal stärker, verglichen mit der Wirkung der vorstehend genannten Verbindung von EP-A 101 265.

Die Verbindung I und ihre Salze sind auch dadurch charakterisiert, daß sie eine starke Schutzwirkung gegen Infektionskrankheiten aufweisen, die von verschiedenen Bakterien, wie Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa verursacht werden. Außerdem zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze aufgrund ihrer hohen Resorbierbarkeit durch lebendes Gewebe oder der anhaltenden therapeutischen Wirkung auch durch eine gute antimikrobielle Wirkung in vivo aus. Beispielsweise wurden Mäuse intraperitoneal mit Bakterien in einer Menge infiziert, die ausreichte, um alle nicht behandelten Mäuse innerhalb von 24 Stunden zu töten. Den Mäusen wurde die Testverbindung intramuskulär verabreicht und dann die 50%ige wirksame Dosis (ED_{50}) 7 Tage nach der Infektion gemäß dem Probit-Verfahren auf der Grundlage von Überlebenswerten der Mäuse bestimmt. Bei diesen Versuchen war die Schutzwirkung der erfindungsgemäß hergestellten Verbindung 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat gegen Staphylococcus aureus Smith (Diffus-Typ), Staphylococcus aureus 712 und Pseudomonas aeruginosa TU-408 etwa 6-, 2- bzw. 3,5mal höher als die der vorstehend genannten Verbindung der EP-A 101 265.

Die Verbindung der allgemeinen Formel I und ihre Salze weisen auch eine hohe Stabilität gegen eine Vielzahl von β-Lactamase-produzierenden Mikroorganismen, beispielsweise gegen β-Lactamase von Escherichia coli ML-1410 RGN-823 oder Proteus vulgaris GN76/C-1, auf. Die Verbindung der allgemeinen Formel I und ihre Salze zeigen nur eine niedrige Toxizität.

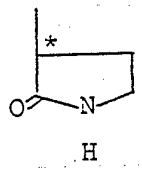
Die Verbindung der allgemeinen Formel I kann für pharmazeutische Zwecke entweder in der freien Form oder in Form eines Salzes verwendet werden. Pharmazeutisch verträgliche Salze der Verbindung I sind beispielsweise nicht-toxische anorganische Salze, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz oder Aluminiumsalz, Salze mit nicht-toxischen organischen Aminen, wie Trialkylamin, beispielsweise Triäthylamin, Pyridin, Äthanolamin, Triäthanolamin oder Dicyclohexylamin, Salze mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, Salze mit organischen Säure, wie Oxalsäure oder Weinsäure, Salze mit Aminosäuren, wie Glycin, Lysin, Arginin, Asparaginsäure oder Glutaminsäure. Salze der Verbindung I sind auch Salze mit einem Harz, wie einem Polystyrolharz, das eine Aminogruppe, eine quarternäre Ammoniumgruppe oder eine Sulfonsäuregruppe enthält oder einem Polyacrylsäureharz, das eine Carboxylgruppe enthält. Es können auch Komplexsalze sein, mit einem Alkali- oder Erdalkalimetallsaz, wie Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natriumsulfat oder Calciumchlorid oder mit einem Ammoniumsalz, wie Ammoniumchlorid. Wie sich aus dem vorstehend dargelegten ergibt, schließen die erfindungsgemäß hergestellten Salze der Verbindung I alle intramolekularen Salze, Addukte, Komplexsalze, Solvate und Hydrate davon ein. Die Verbindung I und ihre Salze können oral oder partenteral, beispielsweise intravenös, intramuskulär oder subcutan, verabreicht werden. Die tägliche Dosis der Verbindung I oder eines Salzes davon kann in Abhängigkeit von Alter, Gewicht oder dem Zustand des Patienten und der Schwere der zu behandelnden Krankheiten über einen weiten Bereich variieren. Im allgemeinen ist jedoch eine tägliche Dosis der Verbindung I oder eines Salzes davon von etwa 0,002 bis 0,2 g,

insbesondere 0,01 bis 0,04g pro kg Körpergewicht pro Tag, bevorzugt. Die Verbindung I und ihre Salze können in Form einer pharmazeutischen Formulierung in Verbindung oder gemischt mit pharmazeutischen Trägern für die orale oder parenterale Verabreichung eingesetzt werden. Geeignete Träger sind beispielsweise Gelatine, Lactose, Glucose, Natriumchlorid, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Pflanzenöl oder andere bekannte Arzneimittelträger. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, wie Tabletten, Granulate oder Kapseln, oder in flüssiger Form, wie Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Sie können sterilisiert werden und/oder weitere Hilfsmittel, wie Stabilisatoren, Netzmittel oder Emulgiermittel enthalten.
Die Ausgangsverbindung II der vorliegenden Erfindung kann beispielsweise gemäß dem Verfahren der EP-A 147 181 hergestellt werden. Die Ausgangsverbindung III kann beispielsweise durch Umsetzung einer 7-Aminocephalosporansäure oder eines Salzes davon mit der Verbindung V in der gleichen Weise wie es für die Umsetzung der Verbindungen IV und V beschrieben ist hergestellt werden. Andererseits kann die Verbindung IV beispielsweise durch Umsetzung der Verbindung II mit einer 7-Aminocephalosporinverbindung der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der X^1 und R^4 die vorstehend angegebene Bedeutung haben, gemäß dem Verfahren der EP-A 101 265 hergestellt werden.
Die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung I und die Ausgangsverbindungen II und IV können aufgrund des asymmetrischen Kohlenstoffatoms in der Gruppe der Formel (a)



(a)

in der das Sternchen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom bedeutet, in Form von optischen Isomeren vorliegen. Die vorliegende Erfindung umfaßt beide optischen Isomeren und eine racemische Modifikation davon.
In der Beschreibung und in den Ansprüchen bedeuten die Begriffe „Niederalkyl", „Niederalkoxy", „Niederalkanoyl" und „Niederalkylen" Alkyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkanoylreste mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und Alkylenreste mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1
(1) 2,2g (Z)-2-(2-Tritylaminothiazol-2-yl)-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-essigsäuredihydrat werden in einem Gemisch von 9,5ml Dimethylacetamid und 14,5ml Methylenchlorid gelöst. Das Gemisch wird auf −20°C abgekühlt und unter Rühren bei −15 bis −20°C tropfenweise mit 2,45g Phosphoroxychlorid versetzt. Das Gemisch wird 10 Minuten bei −5°C gerührt und dann auf −35°C abgekühlt. Die erhaltene Lösung wird mit Lösung A bezeichnet.
Weiterhin werden 1,92g 7β-Amino-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat-hydrojodiddihydrat in 19ml Äthanol suspendiert und unter Rühren mit 12ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird auf −20°C abgekühlt und tropfenweise mit 8,8ml Triäthylamin versetzt. Das Gemisch wird bei −20°C gerührt, bis es klar wird, und dann auf −35°C abgekühlt.
Die vorstehend erhaltene Lösung A wird zugegeben und das Gemisch heftig gerührt. Das Gemisch wird 10 Minuten bei −15°C bis −20°C gerührt und dann tropfenweise mit 20ml 6N Schwefelsäure versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 2,7g 7β-[(Z)-2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat erhalten.
(2) Das vorstehend erhaltene Produkt wird in 20ml 88%iger Ameisensäure gelöst und bei Raumtemperatur 20 Minuten gerührt. Unlösliche Stoffe werden abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther versetzt. Das erhaltene Pulver wird abfiltriert, in50ml Wasser gelöst und über eine Säule mit einem nichtionischen Adsorptionsharz (hergestellt von Mitsubishi Chemical Industrie Ltd. unter dem Namen „Diaion CHP-20P", nachstehend mit „CHP-20P" bezeichnet) gegeben. Die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthalten, werden gesammelt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei 1,5g 7β[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat erhalten werden.
F. 180 bis 195°C (Zers.)
NMR-Spektrum (D_2O + CF_3COOD)δ:
2,0–2,7 (2H, m), 3,20 (1H, d, J = 18Hz), 3,2–3,6 (2H, m), 3,63 (1H, d, J = 18Hz), 3,88 (3H, s), 5,03 (1H, t, J = 7Hz), 5,07 (1H, d, J = 14Hz), 5,22 (1H, d, J = 5Hz), 5,37 (1H, d, J = 14Hz), 5,77 (1H, d, J = 5Hz), 7,00 (1H, s), 7,10 (1H, br. s), 7,80 (2H, br. s)

Beispiel 2
(1) Ein Gemisch aus 1,8ml Wasser und 5,25g Natriumjodid wird auf 80°C erwärmt und mit 0,95g 3-Formylamino-5-methoxypyridin und 1,34g 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamino]-cephalosporansäure versetzt. Das Gemisch wird 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit 30ml Wasser versetzt, und die unlöslichen Stoffe werden abfiltriert. Das Filtrat wird über eine Säule mit CHP-20P gegeben. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und mit 25%iger wäßriger Methanollösung eluiert. Die Fraktionen, die das

gewünschte Produkt enthalten, werden gesammelt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton versetzt und das erhaltene Pulver abfiltriert und getrocknet. Es werden 360 mg 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-formylamino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat erhalten.
F. 164 bis 175°C (Zers.)
NMR-Werte (D_2O)δ:
2,1–2,6 (2H, m), 3,0–3,8 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,93 (1H, t, J = 8Hz), 5,13 (1H, d, J = 14Hz), 5,19 (1H, d, J = 5Hz), 5,50 (1H, d, J = 14Hz), 5,72 (1H, d, J = 5Hz), 6,72 (1H, s), 7,87 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,41 (1H, br. s), 8,90 (1H, br. s)
(2) Ein Gemisch aus 260 mg 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-formylamino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat und 6 ml 5%iger Salzsäure wird 45 Minuten bei 40°C gerührt. Das Gemisch wird gekühlt und mit einem Anionenaustauscherharz (hergestellt von Rohm & Haas Co., USA, unter dem Namen „Amberlite IRA-93", nachstehend mit „IRA-93" bezeichnet) auf einen *p*H-Wert von etwa 4,8 eingestellt. Das Harz wird abfiltriert und das Filtrat über eine Säule mit CHP-20P gegeben. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und mit 30%iger wäßriger Methanollösung eluiert. Die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthalten, werden gesammelt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton versetzt. Das erhaltene Pulver wird abfiltriert, wobei 102 mg 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat erhalten werden. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieses Produktes sind identisch mit denen des Produktes, das in Beispiel 1–(2) erhalten wurde.

Beispiel 3
Ein Gemisch von 2 ml Dimethylformamid und 2 ml Wasser wird auf 75 bis 80°C erwärmt und mit 8 g Natriumjodid und 1,6 g 2-Methylthiopyridin versetzt. Das Gemisch wird mit 2,0 g 7β-[(Z)-2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-cephalosporansäure versetzt und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit 40 ml Wasser versetzt und dann unter Eiskühlung mit 6N H_2SO_4 auf einen *p*H-Wert von 1 eingestellt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen, wobei als Rohprodukt 7β-[(Z)-2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(2-methylthio-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat erhalten wird. Das Rohprodukt wird in 12 ml 88%iger Ameisensäure gelöst und das Gemisch dann 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit 40 ml Wasser versetzt und die unlöslichen Stoffe abfiltriert. Das Filtrat wird mit Diäthyläther gewaschen und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 40 ml Wasser gelöst und die Lösung mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung auf einen *p*H-Wert von 6,0 eingestellt. Die unlöslichen Stoffe werden abfiltriert und das Filtrat an einer Säule von CHP-20 chromatographiert. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und anschließend mit wäßriger 25%iger Methanollösung eluiert. Die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthalten, werden gesammelt und unter vermindertem Druck bei einer Temperatur von unter 40°C zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton versetzt und das erhaltene Pulver filtriert, wobei 200 mg 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(2-methylthio-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat erhalten werden.
IRv_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1780, 1690
NMR-Werte (D_2O)δ:
2,0–2,7 (2H, m), 2,76 (3H, s), 3,1–3,6 (4H, m), 4,96 (1H, t, J = 7Hz), 5,13 (1H, d, J = 5Hz), 5,18 (1H, d, J = 15Hz), 5,65 (1H, d, J = 15Hz), 5,75 (1H, d, J = 5Hz), 6,83 (1H, s), 7,4–7,8 (2H, m), 8,0–8,3 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 7Hz)

Beispiel 4
Ein Gemisch aus 0,4 ml Dimethylformamid und 3,2 ml Wasser wird auf 75 bis 80°C erwärmt und mit 9,44 g Natriumjodid und 1,41 g 3-Methylthiopyridin versetzt. Das Gemisch wird mit 2,41 g 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-cephalosporansäure versetzt und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Nach der Umsetzung wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit 80 ml Aceton versetzt und das Gemisch dann gerührt. Das unlösliche Pulver wird abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Das so erhaltene Pulver wird mit 40 ml Wasser versetzt und das Gemisch dann mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung auf einen *p*H-Wert von 6 eingestellt. Die unlöslichen Stoffe werden abfiltriert und das Filtrat an einer Säule mit CHP-20 chromatographiert. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und mit einer wäßrigen 25%igen Methanollösung eluiert. Die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthalten, werden gesammelt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei 750 mg 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-methylthio-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat als Pulver erhalten werden.
NMR-Werte (D_2O)δ:
2,1–2,9 (2H, m), 2,64 (3H, s), 3,0–3,9 (4H, m), 5,03 (1H, t, J = 7Hz), 5,25 (1H, d, J = 15Hz), 5,28 (1H, d, J = 5Hz), 5,60 (1H, d, J = 15Hz), 5,82 (1H, d, J = 5Hz), 6,90 (1H, s), 7,7–8,0 (1H, m), 8,1–8,4 (1H, m), 8,5–8,7 (1H, m), 8,82 (1H, s)

Beispiel 5
(1) Ein Gemisch aus 50 ml Wasser und 140 g Natriumjodid wird auf 75 bis 80°C erwärmt und mit 26 g 3-Formylamino-5-methoxypyridin und 36,6 g 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-cephalosporansäure versetzt. Das Gemisch wird 30 Minuten bei 80°C gerührt. Das Gemisch wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 1000 ml Aceton versetzt. Das erhaltene Pulver wird abfiltriert, wobei als Rohprodukt 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-formylamino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat erhalten wird.
(2) Das vorstehend erhaltene Produkt wird in 1,2 Liter 5%iger Salzsäure gelöst und unlösliche Stoffe werden abfiltriert. Das Filtrat wird 1 Stunde bei 40°C gerührt und mit einer wäßrigen Natriumhydroxidlösung unter Rühren und Kühlen bei *p*H-Wert auf 4,5 eingestellt. Die Lösung wird dann unter vermindertem Druck auf ein Volumen von etwa 500 ml konzentriert. Die konzentrierte Lösung wird über eine Säule mit CHP-20P gegeben. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und mit einer wäßrigen 30%igen Methanollösung eluiert. Die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthalten, werden gesammelt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei 8,1 g 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat erhalten werden.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieses Produktes sind identisch mit denen des Produktes, die in Beispiel 1-(2) erhalten wurden.

Beispiel 6

(1) Ein Gemisch aus 3,6 ml Wasser und 10,5 g Natriumjodid wird auf 80 °C erwärmt und mit 1,7 g 3-Formylamino-2-methylpyridin und 2,68 g 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-cephalosporansäure versetzt. Das Gemisch wird 30 Minuten bei 80 bis 82 °C gerührt und dann unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit 100 ml Aceton versetzt. Das erhaltene Pulver wird filtriert und in 80 ml Wasser gelöst. Unlösliche Stoffe werden abfiltriert und das Filtrat über eine Säule mit CHP-20 P gegeben. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und mit 25%iger wäßriger Methanollösung eluiert. Die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthalten, werden gesammelt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-formylamino-2-methyl-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat erhalten wird.

(2) Das vorstehend erhaltene Produkt wird in 10 ml 5%iger Salzsäure gelöst und das Gemisch dann 40 Minuten bei 40 °C gerührt. Das Gemisch wird mit IRA-93 auf einen *p*H-Wert von 4,5 eingestellt. Das Harz wird abfiltriert und das Filtrat über eine Säule mit CHP-20 P gegeben. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und mit 30%iger wäßriger Methanollösung eluiert. Die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthalten, werden gesammelt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton versetzt. Das erhaltene Pulver wird abfiltriert, wobei 320 mg 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-2-methyl-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat erhalten werden.

F. 178 bis 185 °C (Zers.)

NMR-Werte (D_2O)δ:

2,0–2,7 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,9–3,6 (4H, m), 4,95 (1H, t, J = 7Hz), 5,13 (1H, d, J = 5Hz), 5,18 (1H, d, J = 15Hz), 5,52 (1H, d, J = 15Hz), 5,73 (1H, d, J = 5Hz), 6,81 (1H, s), 7,2–7,6 (2H, m), 7,90 (1H, m)

Beispiel 7 und 8

Aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen werden gemäß dem in Beispiel 1-(1) beschriebenen Verfahren die folgenden Verbindungen erhalten.

(7) 7β-[(Z)-2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(2-methylthio-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat

IRν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1775, 1675

NMR-Werte (DMSO-d_6) δ:

2,1–2,5 (2H, m), 3,12 (3H, s), 2,7–3,4 (4H, m), 4,60 (1H, t, J = 7Hz), 5,00 (1H, d, J = 5Hz), 5,4–5,9 (3H, m), 6,60 (1H, s), 7,2 (15H), 7,6–8,0 (1H, m), 8,1–8,4 (1H, m), 8,6–8,9 (2H, m), 9,3–9,6 (1H, m)

(8) 7β-[(Z)-2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat

F. 180 bis 195 °C (Zers.)

IRν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1780, 1695

NMR-Werte (DMSO-d_6) δ:

2,1–2,4 (2H, m), 2,9–3,3 (4H, m), 4,8–5,3 (3H, m), 5,05 (1H, d, J = 5Hz), 5,5–5,7 (1H, m), 6,59 (1H, s), 7,16 (15H, s), 7,45–7,60 (1H, m), 7,75–7,8 (1H, m), 7,9–8,2 (2H, m)

Beispiele 9 und 10

Aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen werden gemäß dem in Beispiel 1-(2) beschriebenen Verfahren die folgenden Verbindungen erhalten.

(9) 7β-[(Z)-2-(2-Aminothizaol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(2-methylthio-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Produktes sind identisch mit denen des Produkts, das in Beispiel 3 erhalten wurde.

(10) 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat

IRν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1770, 1690, 1660

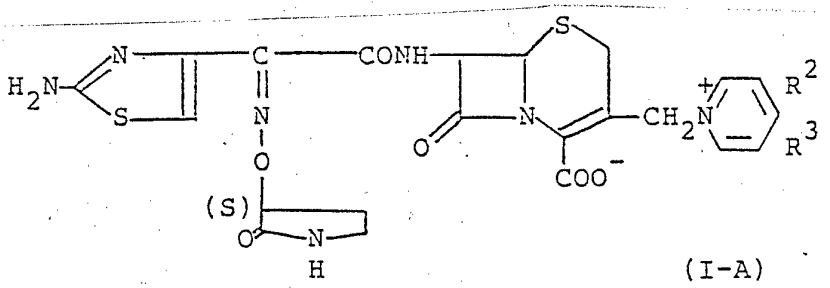
NMR-Werte (D_2O – CD_3OD + CF_3CO_2D) δ:

2,2–2,7 (2H, m), 3,2–3,5 (2H,m), 3,21 (1,H, d, J = 18Hz), 3,67 (1H, d, J = 18Hz), 4,95 (1H, t, J = 7Hz), 5,11 (1H, d, J = 15Hz), 5,21 (1H, d, J = 5Hz), 5,55 (1H, d, J = 15Hz), 5,82 (1H, d,J = 5Hz), 6,95 (1H, s), 7,5–7,6 (2H, m), 7,9–8,2 (2H, m)

Beispiele 11 bis 26

Aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen werden gemäß dem Verfahren von Beispiel 2 die Verbindungen der Tabelle I erhalten.

Tabelle I



(I-A)

Anm.: Die Verbindung (I-A) hat (Z)-Konfiguration.
(S) bedeutet, daß das C-Atom (S)-Konfiguration hat.

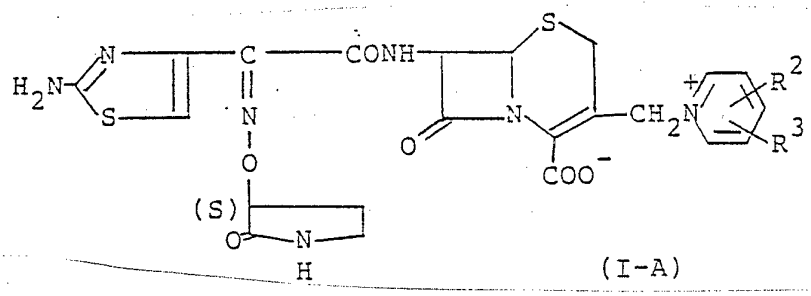
Bsp. Nr.	Verbindung (I-A) R^2 & R^3	Eigenschaften
11	R^2 = 3–NHCHO R^3=4–CH_3	F. 162–170 °C (Zers.) NMR (D_2O) δ: 2,0–2,75 (2 H,m), 2,50 (3 H, s), 3,0–3,85 (4 H, m), 4,93 (1 H, t, J = 8 Hz), 5,14 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,18 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,48 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,73 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,78 (1 H, s), 7,74 (1 H, d, J = 6 Hz), 8,13 (1 H, s), 8,47 (1 H, d, J = 6 Hz), 9,37 (1 H, s)
12	R^2=3–NH_2 R^3=4–CH_3	F. 180–190 °C (Zers.) NMR (D_2O) δ: 2,0–2,7 (2 H, m), 2,29 (3 H, s), 2,9–3,7 (4 H, m), 4,97 (1 H, t, J = 8 Hz), 4,9–5,5 (2 H, m), 5,19 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,75 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,83 (1 H, s), 7,43 (1 H, d, J = 6 Hz), 7,92 (1 H, d, J = 6 Hz), 8,60 (1 H, s)
13	R^2=3–NHCHO R^3=5–SCH_3	F. 168–175 °C (Zers.) NMR (D_2O) δ: 2,1–2,7 (2 H,m), 2,71 (3 H, s), 3,2–3,9 (4 H, m), 5,12 (1 H, t, J = 8 Hz), 5,25 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,35 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,75 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,93 (1 H, d, J = 5 Hz), 7,10 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 8,72 (1 H, br, s), 9,05–9,25 (2 H, m)
14	R^2=3–NH_2 R^3=5–SCH_3	F. 180–190 °C (Zers.) NMR (D_2O–CF_3CO_2D) δ: 2,1–2,7 (2 H, m), 2,56 (3 H, s), 3,35 (1 H, d, J = 18 Hz), 3,3–3,7 (2 H, m), 3,75 (1 H, d, J = 18 Hz), 5,13 (1 H, t, J = 9 Hz), 5,20 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,32 (1H, d, J = 5 Hz), 5,62 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,88 (1 H, d, J = 5 Hz), 7,16 (1 H, s), 7,45 (1 H, s), 7,96 (2 H, br, s),
15	R^2=3–NHCHO R^3=5–Br	F. 160–170 °C (Zers.) NMR (D_2O–CD_3CN) δ: 2,3–2,9 (2 H, m), 3,45 (1 H, d, J = 17 Hz), 3,4–3,8 (2 H, m), 3,90 (1 H, d, J = 17 Hz), 5,23 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,45 (1 H, d, J = 14 Hz), 5,49 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,92 (1 H, d, J = 14 Hz), 6.08 (1 H, d, J = 5 Hz), 7,19 (1 H, s), 8,71 (1 H, s), 9.50 (1 H, d, J = 2 Hz), 9,30 (1 H, d, J = 2 Hz), 9,73 (1 H, d, J = 2 Hz)
16	R^2=3–NH_2 R^3=5–Br	F. 177–185 °C (Zers.) NMR (D_2O–CF_3CO_2D) δ: 2,1–2,9 (2 H, m), 3,38 (1 H, d, J = 18 Hz), 3,4–3,7 (2 H, m), 3,80 (1 H, d, J = 18 Hz), 5,16 (1 H, t, J = 9 Hz), 5,25 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,36 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,70 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,92 (1 H, d, J = 5 Hz), 7,20 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 2 Hz), 8,2–8,4 (2 H, m)
17	R^2=3–NHCHO R^3=4–SCH_3	F. 170–190 °C (Zers.) NMR (D_2O + CD_3CN) δ: 2,1–2,7 (2 H, m), 2,75 (3 H, s), 3,17 (1 H, d, J = 18 Hz), 3,72 (1 H, d, J = 18 Hz), 3,2–3,7 (2 H, m), 5,00 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,10 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,25 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,48 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,81 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,90 (1 H, s), 7,74 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,40 (1 H, s), 8,55 (1 H, d, J = 8 Hz), 9,10 (1 H, s)
18	R^2=3–NH_2 R^3=4–SCH_3	F. 185–200 °C (Zers.) NMR (D_2O + CD_3CH) δ: 2,3–2,8 (2 H, m), 2,95 (3 H, s), 3,4–3,8 (2 H, m) 3,35 (1 H, d, J = 15 Hz), 3,83 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,18 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,22 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,25 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,45 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,02 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,95 (1 H, s), 7,68 (1 H, d, J = 5 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,28 (1 H, d, J = 5 Hz)
19	R^2=3–NHCHO R^3=H	IRν_{Max}^{KBr} (cm^{-1}): 1770, 1690, 1610 NMR (D_2O) δ: 2,1–2,8 (2 H, m), 3,15–3,85 (4 H, m), 5,03 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,1–5,8 (2 H, m), 5,30 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,86 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,93 (1 H, s), 7,9–8,1 (1 H, m), 8,3–8,5 (1 H, m), 8,40 (1 H, m), 8,65–8,75 (1 H, m), 9,4–9,5 (1 H, br. s)
20	R^2=3–NH_2 R^3=H	IRν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1770, 1690, 1660 NMR (D_2O – CD_3OD + CF_3CO_2D) δ: 2,2–2,7 (2 H, m), 3,2–3,5 (2 H, m), 3,21 (1 H, d, J = 18 Hz), 3,67 (1 H, d, J = 18 Hz), 4,95 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,11 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,21 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,55 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,82 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,95 (1 H, s), 7,5–7,6 (2 H, m), 7,9–8,2 (2 H, m)
21	R^2=2–CH_3 R^3=5–NH_2	F. 170–178 °C (Zers.) NMR (D_2O) δ: 2,0–2,85 (2 H, m), 2,61 (3 H, s), 3,0–3,7 (4 H, m), 5,03 (1 H, t, J = 6 Hz), 5,15 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,25 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,45 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,84 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,93 (1 H, s), 7,4–7,7 (2 H, m), 8,08 (1 H, m)

Bsp. Nr.	Verbindung (I-A) R^2 & R^3	Eigenschaften
22	R^2=3–NH_2	F. Das Produkt beginnt sich bei 175 °C zu zersetzen.
	R^3=5–NH_2	NMR (D_2O + CD_3CN) δ: 2,1–2,6 (2 H, m), 3,02 (1 H, d, J = 18 Hz), 3,47 (1 H, d, J = 18 Hz), 3,1–3,5 (2 H, m), 4,81 (1 H, d, J = 14 Hz), 4,88 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,09 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,12 (1 H, d, J = 14 Hz), 5,67 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,81 (1 H, s), 6,67 (1 H, t, J = 2 Hz), 7,40 (2 H, d, J = 2 Hz)
23	R^2=3–NH_2	F. 160–165 °C (Zers.)
		IRv_{Max}^{KBr} (cm^{-1}): 1 760, 1 690, 1 580–1 640
	R^3=5–COOH	NMR (D_2O + CD_3CN + CF_3CO_2D) δ: 2,20–2,80 (2 H, m), 3,20–3,60 (2 H, m), 3,30 (1 H, d, J = 18 Hz), 3,70 (1 H, d, J = 18 Hz), 5,07 (1 H, t, J = 9 Hz), 5,23 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,29 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,70 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,89 (1 H, d, J = 5 Hz), 7,13 (1 H, s), 8,18 (br.s, 1 H), 8,37 (br.s, 1 H) 8,61 (br.s, 1 H)
24	R^2=3–NH_2	F. 170–175 °C (Zers.)
		IRv_{Max}^{KBr} (cm^{-1}): 1 770, 1 690
	R^3=5–CH_2OH	NMR (D_2O + CF_3CO_2D) Q: 2,20–2,75 (2 H, m), 3,35–3,68 (2 H, m), 3,30 (1 H, d, J = 18 Hz), 3,75 (1 H, d, J = 18 Hz), 4,78 (2 H, s), 5,15 (1 H, t, J = 8 Hz), 5,23 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,36 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,68 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,92 (1 H, d, J = 5 Hz), 7,21 (1 H, s), 7, 65–5,75 (1 H, m), 8,10–8,20 (2 H, m)
25	R^2=3–NH_2	F. 176–181 °C (Zers.)
		IRv_{Max}^{KBr} (cm^{-1}): 1 775, 1 690, 1 595–1 640
	R^3=5–$CONH_2$	NMR (D_2O + CF_3CO_2D) δ: 2,10–2,75 (2 H, m), 3,35–3,60 (2 H, m), 3,20–3,39 (2 H, m), 5,16 (1 H, t, J = 9 Hz), 5,25–5,81 (2 H, m), 5,35 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,91 (1 H, d, J = 5 Hz), 7,20 (1 H, s), 8,01–8,11 (1 H, m), 8,38–8,49 (1 H, m), 8,50–8,60 (1 H, m)
26	R^2=3–NH_2	F. 160–170 °C (Zers.)
		IRv_{Max}^{KBr} (cm^{-1}): 1 770, 1 690, 1 610
	R^3=5–Cl	NMR (D_2O + CD_3CN) δ: 2,10–2,60 (2 H, m), 3,20–3,50 (2 H, m), 3,08–3,75 (2 H, m), 4,90 (1 H, t, J = 9 Hz), 4,80–5,50 (2 H, m), 5,13 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,72 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,86 (1 H, s), 7,52–7,61 (1 H, m), 8,18–8,25 (2 H, m)
27	R^2=3–CH_2OH	F. 180–190 °C (Zers.)
		NMR (D_2O) δ:
	R^3=5–OCH_3	2,1–2,7 (2 H, m), 3,17 (1 H, d, J = 18Hz), 3,1–3,7 (2 H, m), 3,65 (1 H, d, J = 18 Hz), 3,97 (3 H, s), 4,78 (2 H, s), 4,98 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,22 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,23 (1 H, d, J = 14 Hz), 5,52 (1 H, d, J = 14 Hz), 5,77 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,83 (1 H, s), 7,91 (1 H, br, s), 8.45 (1 H, br.s), 8.55 (1 H, br.s)
28	R^2=3–$CONH_2$	F. 165–180 °C (Zers.)
		NMR (D_2O + CF_3COOD) δ:
	R^3=5–OCH_3	2,1–2,7 (2 H, m), 3,15–3,90 (4 H, m), 4,10 (3 H, s), 5,10 (1 H, t, J = 8 Hz), 5,29 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,35 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,75 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,84 (1 H,d, J = 5 Hz), 7,10 (1 H, s), 8,35–9,0 (3 H, m)
29	R^2=3–F	F. 175–190 °C (Zers.)
		NMR (D_2O) δ:
	R^3=	2,0–2,6 (2 H, m), 3,2–3,8 (4 H, m), 4,93 (1 H,t, J = 7 Hz), 5,17 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,28 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,57 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,73 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,89 (1 H, s), 7,8–9,0 (4 H, m)
30	R^2= 3–$NHCOCH_2OH$	F. 180–200 °C (Zers.)
		NMR (D_2O) δ:
	R^3=H	2,1–2,7 (2 H, m), 3,15 (1 H, d, J = 18 Hz),3,1–3,6 (2 H, m), 3,63 (1 H, d, J = 18 Hz), 4,22 (2 H, s), 4,83 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,18 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,32 (1 H, d, J = 7 Hz), 5,54 (1 H, d, J = 7 Hz), 5,74 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,79 (1 H, s), 7,86 (1 H, d, d, J = 8 Hz, J = 6 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,75 (1 H, d, J = 6 Hz), 9.33 (1 H, br.s)

Beispiele 31 bis 60

Aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen werden gemäß den Verfahren der Beispiele 3 oder 4 die Verbindungen der Tabelle II erhalten.

Tabelle II



(I-A)

Anm.: Die Verbindung (I-A) hat (Z)-Konfiguration.
(S) bedeutet, daß das C-Atom (S)-Konfiguration hat.

Bsp. Nr.	Verbindung (I-A) R^2 & R^3	Eigenschaften
31	R^2=4–SCH_3 R^3=H	IRv_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1 780 NMR (D_2O) δ: 2,0–2,7 (2 H, m), 2,49 (3 H, s), 3,0–3,8 (4 H, m), 4,89 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,00 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,08 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,43 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,64 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,88 (1 H, s), 7,47 (2 H, d, J = 7 Hz)
32	R^2=4–SCH_2CH_2OH R^3=H	IRv_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1 780, 1 690, 1 610 NMR (D_2O + CF_3CO_2D) δ: 2,2–2,5 (2 H, m), 2,9–3,5 (6 H, m), 3,68 (2 H, t, J = 6 Hz), 4,6–5,0 (2 H, m), 5,02 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,40 (1 H, d, J = 14 Hz), 5,60 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,82 (1 H, s), 7,48 (2 H, br.d, J = 6 Hz), 8,19 (2 H, d, J = 6 Hz)
33	R^2=4–SCH_2COOH R^3=H	IRv_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1 770, 1 690, 1 610 NMR (D_2O) δ: 2,0–2,6 (2 H, m), 3,10 (1 H, d, J = 18 Hz), 3,15–3,55 (2 H, m), 3,56 (1 H, d, J = 18 Hz), 3,80 (2 H, s), 4,8–5,4 (3 H, m), 5,15 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,72 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,80 (1 H, s), 7,53 (2 H, d, J = 5 Hz), 8,36 (2 H, d, J = 5 Hz)
34	R^2=3–SO_2NH_2 R^3=H	IRv_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1 775, 1 690, 1 610 NMR (D_2O + CD_3OD + CF_3CO_2D) δ: 2,1–2,6 (2 H, m), 3,0–3,4 (2 H, m), 3,10 (1 H, d, J = 17 Hz), 3,58 (1 H, d, J = 17 Hz), 4,81 (1 H, t, J = 8 Hz), 5,02 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,16 (1 H, d, J = 14 Hz), 5,60 (1 H, d, J = 14 Hz), 5,61 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,84 (1 H, s), 8,01 (1 H, d, d, J = 8,6 Hz), 8,70 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,93 (1 H, d, J = 6 Hz), 9,25 (1 H, s)
35	R^2=3–SO_3Na R^3=H	IRv_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1 785, 1 690, 1 620 NMR (D_2O) δ: 2,1–2,6 (2 H, m), 3,07–3,75 (4 H, m), 4,95 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,19 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,30 (1 H, d, J = 18Hz), 5,65 (1 H, t, J = 18 Hz), 5,77 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,90 (1 H, s), 8,09 (1 H, d, d, J = 9,6 Hz), 8,71 (1 H, d, J = 9 Hz), 8,96 (1 H, d, J = 6 Hz), 9,23 (1 H, s)
36	R^2=4–SO_2CH_3 R^3=H	IRv_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1 775, 1 690, 1 610 NMR (D_2O + CD_3OD + CF_3CO_2D) δ: 2,1–2,8 (2 H, m), 3,1–3,8 (4 H, m), 3,42 (3 H, s), 4,98 (1 H, t, J = 8 Hz), 5,2–5,8 (2 H, m), 5.22 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,80 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,96 (1 H, s), 8,49 (2 H, d, J = 6 Hz), 9,31 (2 H, d, J = 6 Hz)
37	R^2=3–$NHCOCH_3$ R^3=H	IRv_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1 775, 1 690, 1 610 NMR (D_2O) δ: 2,16 (3 H, s), 2,1–2,8 (2 H, m), 2,9–3,8 (4 H, m), 4,92 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,17 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,2–5,8 (2 H, m), 5,73 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,73 (1 H, s), 7,6–7,9 (1 H, m), 8,0–8,3 (1 H, m), 8,4–8,7 (1 H,m), 9,27 (1 H, s)
38	R^2=3–NH_2 R^3=H	IRv_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1 770, 1 690, 1 660 NMR (D_2O + CD_3OD + CF_3CO_2D) δ: 2,2–2,7 (2 H, m), 3,2–3,5 (2 H, m), 3,21 (1 H, d, J = 18 Hz), 3,67 (1 H, d, J = 18 Hz), 4,95 (1 H, t, J = 7 Hz), 5.11 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,21 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,55 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,82 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,95 (1 H, s), 7,5–7,6 (2 H, m), 7,9–8,2 (2 H, m)
39	R^2=3–$NHCONH_2$ R^3=H	F. 167–200 °C (Zers.) IRv_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1 770, 1 690, 1605 NMR (D_2O + CF_3CO_2D) δ: 1,9–2,8 (2 H, m), 3,0–3,9 (4 H, m), 4,94 (1 H, t, J = 8 Hz), 5,0–5,9 (2 H, m), 5,15 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,82 (1 H, d, J = 5 Hz), 6.94 (1 H, s), 7,5–8,5 (3 H, m), 9,10 (1 H, br.s)

40	R^2=4–CH_3 R^3 = H	NMR (D_2O) δ: 2,0–2,8 (2 H, m), 2,60 (3 H, s), 3,l–3,6 (2 H, m), 3,15 2,0–2,8 (2H,m), 2,60 (3H, s), 3,1–3,6 (2H, m), 3,15 (1 H, d, J = 17 Hz), 3,62 (1 H, d, J = 17 Hz), 4,92 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,21 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,27 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,43 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,76 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,84 (1 H, s), 7,73 (2 H, d, J = 6 Hz), 8,60 (2 H, d, J = 6 Hz)
41	R^2=2–CH_3 R^3=H	NMR (D_2O) δ: 2,1–2,7 (2 H, m), 2,73 (3 H, s), 3,1–3,6 (4 H, m), 4,90 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,11 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,17 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,42 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,69 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,78 (1 H, s), 7,5–7,8 (2 H, m), 8,0–8,3 (1 H, m), 8,52 (1 H, br d, J = 6 Hz)
42	R^2=3–Ch_3 R^3=H	NMR (D_2O) δ: 2,0–2,6 (2 H, m), 2,45 (3 H, s), 3,0–3,7 (4 H, m), 4,90 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,13 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,15 (1 H, d, J = 16 Hz), 5,42 (1 H, d, J = 16 Hz), 5,70 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,80 (1 H, s), 7,67,79 (1 H, m), 8,0–8,3 (1 H, m), 8,4–8,7 (2 H, m)
43	R^2=3–CH_2CH_3 R^3=H	NMR (D_2O) δ: 1,27 (3 H, t, J = 7 Hz), 2,1–2,6 (2 H, m), 2,83 (2 H, q, J = 7 Hz), 3,1–3,6 (4 H, m), 4,95 (1 H, t, J = 7 Hz), 4,9–5,6 (2 H, m), 5,18 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,73 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,82 (1 H, s), 7,79 (1 H, d, d, J = 8,5 Hz), 8,22 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,59 (1 H, d, J = 5 Hz), 8,63 (1 H, s)
44	R^2=4–CH_2–CH_3 R^3=H	NMR (D_2O) δ: 1,28 (3 H, t, J = 8 Hz), 2,1–2,6 (2 H, m), 2,88 (2 H, q, J = 8 Hz), 3,1–3,6 (4 H, m), 4,95 (1 H, t, J = 8 Hz), 4,9–5,6 (2 H, m), 5,18 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,72 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,80 (1 H, s), 7,70 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 8,59 (2 H, d, J = 8 Hz)
45	R^2=2–CH_3 R^3=3–CH_3	NMR (D_2O) δ: 2,1–2,8 (2 H, m), 2,45 (3 H, s), 2,68 (3 H, s), 3,0–3,6 (4 H, m), 4,95 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,15 (1 H, d, J = 5Hz), 5,25 (1 H, d, J = 16 Hz), 5,55 (1 H, d, J = 16 Hz), 5,75 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,83 (1 H, s), 7,85 (1 H, br, d, J = 7 Hz), 7,08 (1 H, d, J = 7 Hz), 8,41 (1 H, d, J = 7 Hz)
46	R^2=3–CH_3 R^3=4–CH_3	NMR (D_2O) δ: 2,0–2,7 (2 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,48 (3 H, s), 3,0–3,7 (4 H, m), 4,97 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,1–5,5 (2 H, m), 5,19(1 H, d, J = 5 Hz), 6,82 (1 H, s), 7,65 (1 H, d, J = 7 Hz), 8,4–8,6 (2 H, m)
47	R^2=3–CH_3 R^3=5–CH_3	NMR (D_2O) δ: 2,1–2,6 (2 H, m), 2,38 (6 H, s), 2,9–3,7 (4 H, m), 4,89 (1 H, t, J = 7 Hz), 4,8–5,5 (2 H, m), 5,11 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,68 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,72 (1 H, s), 7,91 (1 H, s), 8,33 (2 H, s)
48	$R^2 + R^3$= 2,3-trimethylene	NMR (D_2O) δ: 2,0–2,7 (4 H, m), 2,9–3,6 (8 H, m), 4,6–5,6 (3 H, m), 5,13 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,74 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,79 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, J = 6,5 Hz), 8,04 (1 H, d, J = 6 Hz), 8,35 (1 H, d, J = 5 Hz)
49	R^2=2–SCH_2CH_3 R^3=H	IRν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1 780, 1 690, 1 610 NMR (D_2O) δ: 1,40 (3 H, t, J = 3 Hz), 2,1–2,6 (2 H, m), 3,0–3,5 (6 H, m), 4,92 (1 H, d, J = 7 Hz), 5,08 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,13 (1 H, t, J = 15 Hz), 5,54 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,70 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,80 (1 H, s), 7,35–7,6 (1 H, m), 7,69 (1 H, d, J = 7 Hz), 7,95–8,2 (1 H, m), 8,50 (1 H, d, J = 6 Hz)
50	R^2=2–$SC_2H_4NHCOHO$ R^3=H	IRν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1 775, 1 690, 1 610 NMR (D_2O) δ: 2,05–2,65 (2 H, m), 3,05–3,75 (8 H, m), 4,91 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,09 (1 H, t, J = 5 Hz), 5,13 (1 H, t, J = 15 Hz), 5,47 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,70 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,80 (1 H, s), 7,5–8,25 (3 H, m), 7, 90 (1 H, s), 8,55 (1 H, d, J = 6 Hz)
51	R^2=3–$N(CH_3)_2$ R^3=H	IRν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1 775, 1 690, 1 610 NMR (D_2O + CF_3CO_2D) δ: 2,1–2,7 (2 H, m), 3,00 (6 H, m), 3,1–3,8 (4 H, m), 5,01 (1 H, t, J = 8 Hz), 5,15 (1 H, t, J = 18 Hz), 5,23 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,63 (1 H, d, J = 18 Hz), 5,76 (1 H, d, J = 5 Hz), 7,03 (1 H, s), 7,5–7,7 (2 H, m), 7,75–8,1 (2 H, m)
52	R^2=CHO 3–N–CH_3 R^3=H	IRρ_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1 770, 1 685, 1 610 NMR (D_2O) δ: 2,05–2,65 (2 H, m), 3,05–3,75 (8 H, s), 3,30 (3 H, s), 3,2–3,7 (4 H, m), 4,95 (1 H, t, J = 8 Hz), 5,20 (1 H, t, J = 5 Hz), 5,2–5,7 (2 H, m), 5,74 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,85 (1 H, s), 7,8–9,4 (5 H, m)
53	R^2=3–$NHCH_3$ R^3=H	IRρ_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1 770, 1 685, 1 620 NMR (D_2O + CF_3CO_2D) δ: 2,1–2,7 (2 H, m), 2,83 (3 H, m), 3,26 (1 H, t, J = 18 Hz), 3,3–3,6 (2 H, m), 3,70 (1 H, t, J = 18 Hz), 5,06 (1 H, d, J = 8 Hz), 5,15 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,27 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,63 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,81 (1 H, d, J = 5 Hz), 7,08 (1 H, s), 7,5–7,65 (2 H, m), 7,8–8,0 (2 H, m)
54	R^2 =3-$NHSO_2CH_3$ R^3 = H	IRν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1770, 1690, 1610, 1150 NMR (D_2O + CF_3CO_2D) δ: 2,1–2,7 (2 H, m), 3,24 (3 H, s), 3,2–3,75 (4 H, m), 5,03 (1 H, d, J = 8 Hz), 5,2–5,9 (2 H, m), 5,26 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,82 (1 H, d, J = 5 Hz), 7,05 (1 H, s), 7,8–8,85 (4 H, m)

55	R^2 = 4–NH_2 R^3 = H	IR ν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1775, 1690, 1610, NMR (D_2O + CF_3CO_2D) δ: 2,1–2,6 (2 H, m), 3,2–3,7 (4 H, m), 4,95 (1 H, t, J = 8 Hz), 5,0–5,6 (2 H, m), 5,15 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,70 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,96 (1 H, s), 7,7–7,9 (2 H, m), 8,3–8,6 (2 H, m)
56	R^2 = 3–Cl R^3 = H	IR ν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1775, 1690, 1610, NMR (D_2O) δ: 2,0–2,6 (2 H, m), 3,1–3,5 (4 H, m), 4,95 (1 H, t, J = 8 Hz), 5,14 (1 H, d, J = 16 Hz), 5,74 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,83 (1 H, s), 7,8–8,1 (1 H, m), 8,3–8,6 (1 H, m), 8,7–8,9 (1 H, m), 9,04 (1 H, d, J = 2 Hz)
57	R^2 = 3CH_2NHCHO R^3 = H	IR ν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1775, 1680 NMR (D_2O) δ: 2,1–2,6 (2 H, m), 3,1–3,6 (4 H, m), 4,55 (2 H, s), 4,90 (1 H, t, J = 8 Hz), 5,0–5,6 (2 H, m), 5,15 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,70 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,85 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 7,8–8,8 (4 H, m)
58	R^2 = 3–CH_2NH_2 R^3 = H	IR ν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1770, 1685, 1610, NMR (D_2O) δ: 2,1–2,7 (2 H, m), 3,18 (1H, d, J = 18 Hz), 3,25–3,50 (2 H, m), 3,66 (1 H, d, J = 18 Hz), 4,42 (2 H, s) 4,96 (1 H, t, J = 8 Hz), 5,20 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,32 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,56 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,75 (1 H, d, J = 5 Hz), 6,89 (1 H, s), 7,9–8,2 (1 H, m), 8,4–8,6 (1 H, m), 8,8–8,9 (1 H, m), 9,00 (1 H, s)
59	R^2 = 3–OCH_3 R^3 = H	IR ν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1775, 1690, 1610, NMR (D_2O) δ: 2,20 (3 H, s), 2,1–2,9 (2 H, m), 3,1–3,8 (4 H, m), 4,26 (2 H, s), 5,09 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,32 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,4–5,85 (2 H, m), 5,88 (1 H, d, J = 5 Hz), 7,00 (1 H, s), 7,8–8,1 (2 H, m), 8,3–8,6 (1 H, m), 8,7–8,9 (1 H, m)
60	R^2 = 3–OCH_3 R^3 = H	IR ν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1775, 1685, 1605, NMR (D_2O) δ: 2,2–3,0 (2 H, m), 3,1–4,1 (4 H, m), 4,16 (3 H, s), 5,17 (1 H, t, J = 7 Hz), 5,40 (1 H, t, J = 17 Hz), 5,42 (1 H, d, J = 5 Hz) 5,70 (1 H, d, J = 17 Hz), 5,95 (1 H, d, J = 5 Hz), 7,01 (1 H, s), 7,8–8,3 (2 H, m), 8,5–8,7 (1 H, m), 8,7–8,9 (1 H, m)

Beispiel 61

(1) 1,65 g (Z)-2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-essigsäuredihydrat werden in 6 ml Dimethylacetamid gelöst und tropfenweise bei –25°C mit 1,84 g Phosphoroxychlorid versetzt. Das Gemisch wird auf –30°C gekühlt. Die erhaltene Lösung wird mit Lösung A bezeichnet.

Andererseits werden 1,43 g p-Methoxybenzyl-7β-amino-3-chlormethyl-3-cephem-4-carboxylat-p-toluolsulfonat in 6 ml Dimethylacetamid gelöst und bei –20°C mit 2,61 g Pyridin versetzt. Anschließend wird die Lösung auf –30°C abgekühlt. Das Gemisch wird zur vorstehend erhaltenen Lösung A gegeben und dann 10 Minuten gerührt. Das Gemisch wird in 100 ml Eiswasser gegossen und unlösliche Stoffe abfiltriert. Die so erhaltenen Stoffe werden in Essigsäureäthylester gelöst, mit wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und dann unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Silikagel gereinigt, wobei als Lösungsmittel Chloroform:Tetrahydrofuran = 2:1 eingesetzt wird. Die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthalten, werden gesammelt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther versetzt und das erhaltene Pulver abfiltriert. Es werden 1,46 g p-Methoxybenzyl-7β-[(Z)-2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-chlormethyl-3-cephem-4-carboxylat erhalten.

F. 153 bis 155°C

IR ν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 1790, 1700, 1605

NMR-Werte ($CDCl_3$) δ:

2,20–2,60 (2 H, m), 3,20–3,80 (4 H, m), 3,73 (3 H, s), 4,30 (1 H, d, J = 12 Hz), 4,56 (1 H, d, J = 12 Hz), 4,92 (1 H, d, J = 5 Hz), 4,96 (1 H, t, J = 9 Hz), 5,14 (2 H, s), 5,81 (1 H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz), 5,81 (1 H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz), 6,70 (1 H, s), 6,80 (2 H, d, J = 9 Hz), 7,20 (15 H, s), 7,25 (2 H, d, J = 9 Hz), 8,66 (1 H, d, J = 9 Hz)

(2) 800 mg p-Methoxybenzyl-7β-[(Z)-2-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-chlormethyl-3-cephem-4-carboxylat und 450 mg Natriumjodid werden in 5 ml Aceton gelöst und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit einer Lösung von 165 mg 3-Formylamino-2-methylpyridin in 20 ml Aceton unter Eiskühlung versetzt und dann 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und der erhaltene Feststoff abfiltriert, wobei 1 g p-Methoxybenzyl-7β-[(Z)-2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-formylamino-2-methyl-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat als Rohprodukt erhalten wird. Das so erhaltene Produkt wird in einem Gemisch aus 2 ml Trifluoressigsäure und 1 ml Anisol gelöst und die Lösung dann 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit 20 ml Wasser und 20 ml Essigsäureäthylester versetzt und die wäßrige Lösung dann abgetrennt. Die wäßrige Lösung wird mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung auf einen *p*H-Wert von 5 eingestellt und die erhaltene Lösung über eine Säule mit CHP-20P gegeben. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und mit einer wäßrigen 25%igen Methanollösung eluiert. Die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthalten, werden gesammelt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton versetzt und das erhaltene Pulver abfiltriert, wobei 140 mg 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-2-methyl-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat erhalten werden.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Produktes sind identisch mit denen des Produktes, das gemäß Beispiel 6-(2) erhalten wurde.

Herstellung der Ausgangsverbindungen

Herstellungsbeispiel 1

9,5 g Natriumjodid werden in 3,7 ml Wasser bei 75 bis 80 °C gelöst und mit 4,8 g 3-Formylamino-5-methoxypyridin und 3,8 g 7-Formylamino-cephalosporansäure versetzt. Das Gemisch wird 30 Minuten bei 80 °C gerührt. Das Gemisch wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Aceton versetzt. Das erhaltene Pulver wird abfiltriert und in 15 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 10 ml 25%iger Salzsäure-Methanollösung versetzt. Das Gemisch wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung unter Kühlung auf einen *p*H-Wert von 3,0 eingestellt. Das Gemisch wird mit 4,0 g Natriumjodid versetzt und gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 2,8 g 7β-Amino-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylat-hydrojodiddihydrat erhalten.
F. 174 bis 179 °C (Zers.).
Aus der entsprechenden Verbindung wird gemäß dem vorstehend beschriebenen Verfahren die folgende Verbindung erhalten.
7β-Amino-3-[(2-methylthio-1-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylathydrojodid
IRν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 3400, 3300, 1780, 1620
NMR-Werte (D_2O + CF_3CO_2D) δ:
2,80 (3 H, s), 3,48 (2 H, s), 2 H, s), 5,16 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,29 (1 H, d, J = 5 Hz), 5,45 (1 H, d, J = 16 Hz), 5,63 (1 H, d, J = 16 Hz), 7,57 (1 H, d, d, d, J = 7,6, 1 H), 7,78 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,19 (1 H, d, d, d, J = 8,7, 1 Hz), 8,54 (1 H, d, d, J = 6, 1 Hz)

Herstellungsbeispiel 2

20 g Natriumjodid werden in 8 ml heißem Wasser gelöst und mit 8,13 g 3-Formamidopyridin und 8 g 7-Formylamino-cephalosporansäure versetzt. Die Lösung wird 30 Minuten bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 50 ml Methanol und anschließend bei 15 °C mit 22,2 g konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Gemisch wird 30 Minuten bei 35 °C gerührt. Nach dem Abkühlen werden unlösliche Stoffe abfiltriert und das Filtrat mit Pyridin auf einen *p*H-Wert von 4 eingestellt. Der Niederschlag wird filtriert und getrocknet, wobei 6,14 g 7β-Amino-3-[(3-amino-pyridino)-methyl]-3-cephem-4-carboxylathydrojodid erhalten werden.
F. 160 bis 180 °C (Zers.)
IRν_{Max}^{Nujol} (cm^{-1}): 3400, 3300, 3200, 1790, 1630
NMR (D_2O-CF_3CO_2D) δ:
3,40 (1 H, d, J = 15 Hz), 3,73 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,20 (1 H, d, J = 15 Hz), 5,68 (1 H, d, J = 15 Hz) 5,2–5,4 (2 H, m), 7,5–7,7 (2 H, m), 7,9–8,2 (2 H, m)