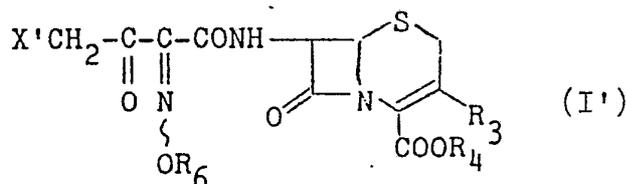
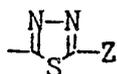


PATENTANSPRÜCHE

1. Cephalosporin-Derivat der Formel:

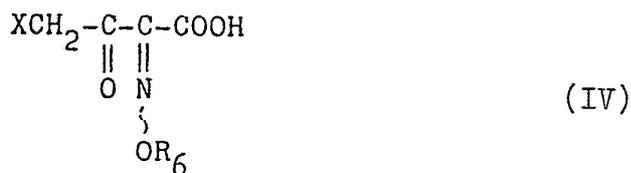


in der X' ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet, R₃ ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe, eine Thiolgruppe, Methylthio, eine Aminogruppe oder den Rest

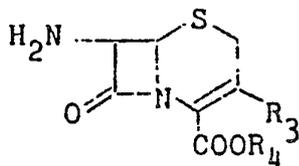


wobei Z Wasserstoff oder eine ggf. substituierte Hydroxyl-, Amino-, Thiol- oder Kohlenwasserstoffgruppe ist, oder -CH₂R₅ bedeutet, wobei R₅ ein Wasserstoffatom oder ein von einer nukleophilen Gruppe abgeleiteten Rest darstellt, -COOR₄ eine ggf. veresterte Carboxylgruppe ist und R₆ eine Alkylgruppe bedeutet, oder ein Salz davon.

2. Verfahren zur Herstellung des 7-(4-Halogen-3-oxo-2-alkoxyiminobutyrylamino)-cephalosporin-Derivats oder eines Salzes davon nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 4-Halogen-3-oxo-2-alkoxyiminobuttersäure der Formel:

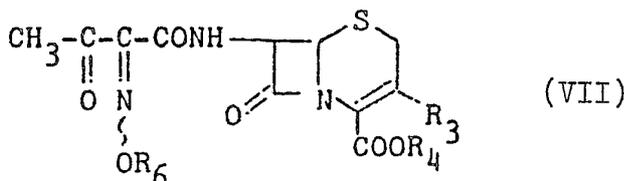


in der X ein Halogenatom bedeutet und R₆ die im Anspruch 1 definierte Bedeutung hat, oder ein reaktives Derivat davon mit einem 7-Aminocephalosporin-Derivat der Formel:



oder einem Salz davon umsetzt, worin R₃ und -COOR₄ die im Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben.

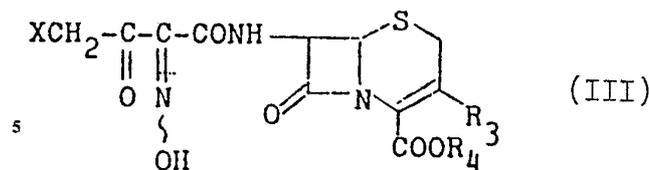
3. Verfahren zur Herstellung des 7-(4-Halogen-3-oxo-2-alkoxyiminobutyrylamino)-cephalosporin-Derivats oder eines Salzes davon nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 7-(3-Oxo-2-alkoxyiminobutyrylamino)-cephalosporin-Derivat der Formel:



in der R₃, -COOR₄ und R₆ die im Anspruch 1 definierten Bedeutungen besitzen, oder ein Salz davon halogeniert.

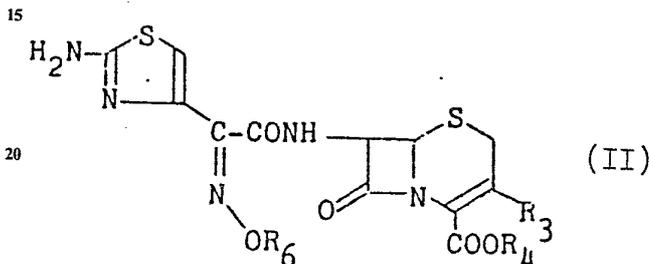
4. Verfahren zur Herstellung des 7-(4-Halogen-3-oxo-2-alkoxyiminobutyrylamino)-cephalosporin-Derivats oder eines Salzes davon nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 7-(4-Halogen-3-oxo-2-hydroxyiminobutyrylamino)-cephalosporin-Derivat der Formel:

2

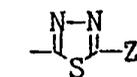


in der X ein Halogenatom bedeutet und R₃ und -COOR₄ die im Anspruch 1 definierte Bedeutung besitzen, oder ein Salz davon alkyliert.

5. Verfahren zur Herstellung eines 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-alkoxyiminoacetamido]-cephalosporin-Derivats der Formel:

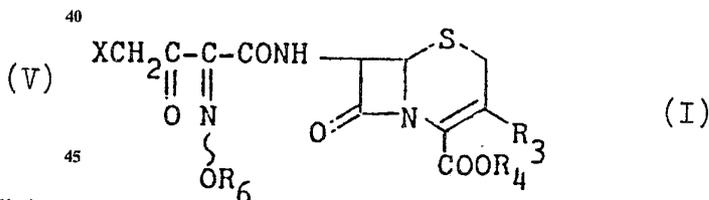


in der R₃ ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe, eine Thiolgruppe, Methylthio, eine Aminogruppe oder den Rest



wobei Z ein Wasserstoffatom oder eine ggf. substituierte Hydroxyl-, Amino-, Thiol- oder Kohlenwasserstoffgruppe ist, oder -CH₂R₅ bedeutet, wobei R₅ ein Wasserstoffatom oder ein von einer nukleophilen Gruppe abgeleiteten Rest

darstellt, -COOR₄ eine ggf. veresterte Carboxylgruppe bedeutet, und R₆ eine Alkylgruppe ist, oder eines Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man das 7-(4-Halogen-3-oxo-2-alkoxyiminobutyrylamino)-cephalosporin-Derivat der Formel:



in der X ein Halogenatom bedeutet, und R₃, -COOR₄ und R₆ die vorstehend angegebene Definition besitzen, oder ein Salz davon nach dem Verfahren des Patentanspruchs 2 hergestellt und es anschliessend mit Thioharnstoff umsetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung von 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

7. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung von 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure.

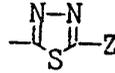
8. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung von 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-cephalosporansäure.

Die Erfindung betrifft ein Cephalosporin-Derivat der Formel (I')

einer nukleophilen Gruppe abgeleiteten Rest darstellt. Das hier verwendete Symbol R_5 bedeutet ein Wasserstoffatom oder einen von einer nukleophilen Gruppe abgeleiteten Rest. Der durch R_5 dargestellte Rest einer nukleophilen Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxylgruppe, eine Mercaptogruppe, eine niedere aliphatische Acyloxygruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die substituiert sein kann, beispielsweise Acetyloxy, Propionyloxy, 3-Oxobutyryloxy, 3-Carboxypropionyloxy, 3-Ethoxycarbonylpropionyloxy, 4-Carboxybutyryloxy usw.; eine ggf. substituierte aromatische Acyloxygruppe, beispielsweise Mandelyloxy, 2-Carboxybenzoyloxy, 2-(Carbomethoxycarbonyl)-benzoyloxy, 2-(Carbomethoxysulfamoyl)-benzoyloxy usw.; eine Carbamoyloxygruppe, Cyano, Azid, Amino, Carbamoylthio, Thiocarbamoyloxy, eine Carbamoyloxygruppe, dessen Aminogruppe geschützt ist (etwa eine N-Mono-, Di- und Trihalogenacetylcarbamoylgruppe, beispielsweise N-Chloracetylcarbamoyloxy, N-Dichloracetylcarbamoyloxy usw.; eine N-Chlorsulfonylcarbamoyloxygruppe, eine N-Trimethylsilylcarbamoyloxygruppe) und eine Phenylglycyloxygruppe. Diese Reste der nukleophilen Verbindungen können ferner durch im allgemeinen 1 oder 2 Substituenten substituiert sein, beispielsweise Alkylgruppen (etwa niedere Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl, Ethyl oder Propyl) oder Acylgruppen (beispielsweise niedere aliphatische Acylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Acetyl, Propionyl oder Butyryl; aromatische Acylgruppen, beispielsweise Benzoyl, p-Chlorbenzoyl, p-Methylbenzoyl, Mandeloyl usw.).

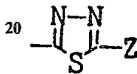
Andererseits kann der aus einer nukleophilen Gruppe abgeleitete Rest R_5 eine quaternäre Ammoniumgruppe oder ein heterocyclischer Ring sein, der über Schwefel ausserhalb des Ringes an die Methylgruppe in 3-Stellung gebunden ist. Der hier erwähnte heterocyclische Ring ist ein 5- oder 6-gliedriger Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, wobei der Stickstoff in Form eines Oxids vorliegen kann. Häufig verwendete heterocyclische Ringe sind folgende: Pyridyl, N-Oxidpyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, N-Oxidpyridazinyl, Pyrazolyl, Diazolyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, Oxazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1H-Tetrazolyl oder 2H-Tetrazolyl. Diese heterocyclischen Ringe können Substituenten am Ring tragen. Zu solchen Substituenten gehören niedere Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, oder Propyl, niedere Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methoxy, Ethoxy oder Propoxy, Halogenatome, beispielsweise Chlor oder Brom, Trihalogen-substituierte niedere Alkylgruppen, beispielsweise Trifluormethyl oder Trichlorethyl, Hydroxyl, Mercapto, Amino, Carboxyl, Carbamoyl, eine disubstituierte niedere Alkylamino- niedere Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Dimethylaminoethyl oder Dimethylaminomethyl und Carboxymethyl. Wenn diese Substituenten am heterocyclischen Ring vorhanden sind, ist die Zahl dieser Substituenten im allgemeinen 1 oder 2. Beispiele für die durch R_5 dargestellte quaternäre Ammoniumgruppe sind Pyridinium, 3-Methylpyridinium, 4-Methylpyridinium, 3-Chlorpyridinium, 3-Brompyridinium, 3-Jodpyridinium, 4-Carbamoylpyridinium, 4-(N-Hydroxymethylcarbamoyl)-pyridinium, 4-(N-Carbomethoxycarbonyl)-pyridinium, 4-(N-Cyancarbonyl)-pyridinium, 4-(Carboxymethyl)-pyridinium, 4-(Hydroxymethyl)-pyridinium, 4-(Trifluormethyl)-pyridinium, Chinolinium, Picolinium oder Lutidinium. Wenn R_5 Halogen, Alkoxy, Thiol oder Amino bedeutet, kann das vorstehend erwähnte Chlor oder Brom als Halogenatom verwendet werden. Typische Alkoxygruppen sind Methoxy und Ethoxy. Wenn R_5 den Rest

4



bedeutet, können die Substituenten an der Hydroxylgruppe, der Aminogruppe, der Thiogruppe oder der Kohlenwasserstoffgruppe (etwa eine Alkylgruppe; vorzugsweise mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isobutyl oder tert.-Butyl, eine Aralkylgruppe, beispielsweise Benzyl, eine Arylgruppe, beispielsweise Phenyl oder Naphthyl), die jeweils durch Z dargestellt ist, niedere Alkylgruppen, Acylgruppen, Aralkylgruppen oder Arylgruppen, wie vorstehend erwähnt, sein. Diese Substituenten können ferner durch eine Carboxylgruppe, eine Sulfogruppe, eine Hydroxylgruppe oder eine andere Gruppe substituiert sein.

Falls Z eine Aminogruppe ist, können ferner solche Gruppen umfasst sein, bei denen eine Pyrolidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe zusammen mit dem Stickstoffatom gebildet wird. Typische Beispiele für den Rest



sind folgende: 5-Acetylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 5-Amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 5,5-Dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl und 1,3,4-thiadiazol-2-yl.

Die durch $-\text{COOR}_4$ dargestellte Carboxylgruppe, die verestert sein kann, bedeutet eine Carboxylgruppe, ein anorganisches Salz davon, etwa ein Alkali- oder Erdalkalimetallsalz, beispielsweise das Natrium- oder Kaliumsalz oder ein organisches Salz, beispielsweise das Triethylaminsalz und ferner eine veresterte Carboxylgruppe. Beispiele für solche Ester sind Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, tert.-Amyl-, Benzyl-, p-Nitrobenzyl-, Alkanoyloxymethyl- (etwa Acetoxymethyl-, usw.), Di- oder Trialkylsilyl- (etwa Trimethylsilyl-, usw.), Alkoxy-, Benzhydryl-, 1-Indanyl-, Phthalidyl-, 5-Indanyl-, Phenacyl-, Phenyl-, p-Nitrophenyl-, Alkoxyalkyl-, (etwa Methoxymethyl-, Ethoxymethyl-), Alkenyl-, Trichlorethyl-, Methylsulfonylethyl-, Benzoylmethyl, Benzoyloxymethyl, t-Butyl-, Methoxybenzyl, Trityl-, Methylthiomethyl-, Pivaloyloxymethyl-, α -Acetoxybutyl- oder α -Acyloxy- α -substituierte Methyl-Ester, beispielsweise ein α -Ethoxycarbonyloxy- α -methyl-methylester. Diese Ester können vorzugsweise solche sein, die unter milden Bedingungen zu der freien Säure reagieren können, ohne dass der β -Laktamring geöffnet wird. Als Gruppen R_4 , die unter milden sauren oder alkalischen Bedingungen zu Wasserstoff umwandelbar sind, gehören beispielsweise folgende Diphenylmethyl, substituiertes Phenyl, niederes Alkylsulfonylethyl oder Pivaloyloxymethyl oder Gruppen, die durch eine Oxidations- oder Reduktionsreaktion eliminiert werden können, beispielsweise Trichlorethyl oder Benzyl. Die Verbindung (II) kann in Form eines Salzes mit einer anorganischen Säure, beispielsweise in Form eines Salzsäure-Salzes oder Bromwasserstoffsäure-Salzes vorliegen.

Als Alkylgruppe, die durch R_6 in den Formeln (I), (II), (IV), (VI) und (VII) dargestellt wird, können niedere Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl, Ethyl usw. verwendet werden.

Die Wellenlinie in den Formeln (I), (III), (IV), (VI) und (VII) zeigt an, dass die Gruppen OH oder OR₆ in entweder einer oder der anderen der beiden möglichen Konfigurationen, nämlich syn und anti vorliegen können, oder dass die jeweilige Gruppe in beiden Konfigurationen vorliegen kann.

Im folgenden seien die Reaktionen gemäss dem erfindungsgemässen Verfahren und zwar zunächst die Herstellung der Verbindung (I) durch Alkylierung der Verbindung (III) erläutert. Die Alkylierungsreaktion erfolgt im allgemeinen in

einem Lösungsmittel unter Eiskühlung oder bei etwa Raumtemperatur, und sie ist in den meisten Fällen innerhalb einiger Minuten bis einigen Stunden vollendet. Es kann irgendein Lösungsmittel angewandt werden, das sich bei der Reaktion inert verhält, beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol, Ethanol, Chloroform, Methylendichlorid, Ethylacetat, Butylacetat, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Wasser oder eine Mischung davon. Als Alkylierungsmittel kann ein Alkylhalogenid, beispielsweise Methyljodid, Methylbromid, Ethyljodid, Ethylbromid usw., Dimethylsulfat, Diethylsulfat, Diazomethan, Diazoethan oder Methyl-p-toluolsulfonat verwendet werden. Ausser wenn Diazomethan oder Diazoethan verwendet wird, wird die Verbindung (III) mit dem vorher genannten Alkylierungsmittel in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats, beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat usw. eines Alkalimetallhydroxids, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid usw. oder einer organischen Base, beispielsweise Triethylamin, Pyridin, Dimethylanilin usw. umgesetzt. Die so hergestellte Verbindung (I) kann durch Isolierung gemäss üblichen Verfahrensweisen gereinigt werden, und sie kann ferner ohne Isolierung als Ausgangsmaterial in der anschliessenden Reaktion eingesetzt werden.

Die Reaktion zur Herstellung der Verbindung (II) durch Umsetzung der Verbindung (I) mit Thioharnstoff erfolgt im allgemeinen in einem Lösungsmittel. Es kann irgendein Lösungsmittel verwendet werden, das sich bei der vorliegenden Reaktion inert verhält. Beispiele für solche Lösungsmittel sind Wasser, Methanol, Ethanol, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpiperidon und Mischungen davon. Die Umsetzung erfolgt unter Eiskühlung, bei Raumtemperatur oder unter Erhitzen. Üblicherweise wird der Thioharnstoff in einer Menge von 1 bis mehreren Äquivalenten der Verbindung (I) verwendet. Die Reaktionszeit beträgt 1 bis 48 h, vorzugsweise 1 bis 10 h. Die so hergestellte Verbindung (II) kann durch Isolierung gemäss den üblichen Verfahrensweisen, beispielsweise durch Konzentrierung, Konzentrierung unter reduziertem Druck, Kristallisation, Umkristallisation, Lösungsmittelextraktion, Aussalzen, fraktionierte Destillation, Destillation oder Chromatografie gereinigt werden.

Die Verbindung (IV) oder die Verbindung (VI) wird mit dem 7-Aminocephalosporin-Derivat (V) zu der Verbindung (I) oder der Verbindung (VII) reagieren gelassen. Die Verbindung (IV) oder die Verbindung (VI) wird als Acylierungsmittel der Aminogruppe in 7-Stellung der Verbindung (V) in freier Form oder in Form eines reaktiven Derivates davon verwendet. D.h. die Verbindung (IV) oder (VI) ist für die Acylierungsreaktion entweder in freier Form oder in Form eines reaktiven Derivates davon vorgesehen, beispielsweise als Alkali- oder Erdalkalimetallsalz der Carboxylgruppe (beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Calciumsalz), als Salz mit einem organischen Amin, beispielsweise Trimethylamin, Pyridin usw., als Säurehalogenid davon (beispielsweise Säurechlorid, Säurebromid usw.) als Säureanhydrid, als gemischtes Säureanhydrid, als aktives Amid oder als aktivierter Ester. Als aktivierter Ester kann ein p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Pentachlorphenylester, N-Hydroxysuccinimidester oder N-Hydroxyphthalimidester verwendet werden. Als gemischtes Säureanhydrid kann ein gemischtes Säureanhydrid mit einem Carbonsäuremonoester, beispielsweise Mono-Methylcarbonat, Mono-Isobutylcarbonat usw. oder ein gemischtes Säureanhydrid mit einer niederen Alkancarbonsäure, die durch ein Halogenatom oder durch Halogenatome substituiert sein kann, beispielsweise Pivalinsäure oder Trichloressigsäure, verwendet werden. Wenn die Verbindung (IV) oder (VI) in Form der freien Säure oder in Form des Salzes verwendet wird, soll ein

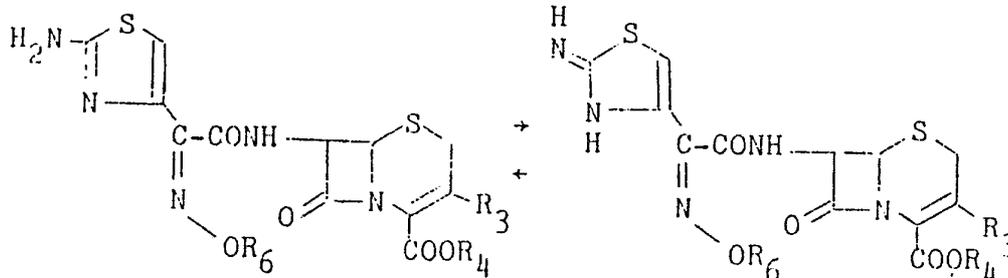
geeignetes Kondensationsmittel verwendet werden. Als Kondensationsmittel können verwendet werden N,N'-disubstituierte Carbodiimide, beispielsweise N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, Azolid-Verbindungen, beispielsweise N,N'-Carbo-
 5 nyldiimidazol oder N,N'-Thionylidiimidazol, beispielsweise N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin, Phosphoroxchlorid oder Alkoxyacetylen, 2-Halogenpyridiniumsalze (etwa 2-Chlorpyridiniummethyljodid, 2-Fluorpyridiniummethyljodid) usw. Wenn ein Kondensationsmittel verwendet
 10 wird, wird angenommen, dass die Reaktion über ein reaktives Derivat der Verbindung (IV) oder (VI) abläuft. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem geeigneten Lösungsmittel. Als Lösungsmittel werden häufig verwendet halogenierte Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Chloro-
 15 form, Methylendichlorid usw., ein Äther, beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan usw. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Aceton, Wasser oder eine Mischung davon. Die Verbindung (IV) oder (VI) wird im allgemeinen in einer Menge von etwa 1 bis einigen Molen je Mol der Verbindung
 20 (V) verwendet. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen im Bereich von -50 bis 40°C. Die Reaktionszeit liegt üblicherweise bei 10 min bis 48 h, vorzugsweise bei 30 min bis 10 h. Die so hergestellte Verbindung (I) wird durch die vorstehend beschriebenen herkömmlichen Verfahrensweisen isoliert. Die
 25 Verbindung (VII) kann in gleicher Weise durch übliche Verfahrensweisen isoliert werden, sie kann jedoch ferner als Ausgangsmaterial in der nachfolgenden Stufe eingesetzt werden.

Die üblicherweise für die Halogenierung von aktivem Wasserstoff in der organischen Chemie verwendete Umset-
 30 zung kann auch bei der Reaktion angewandt werden, bei der die Verbindung (VI) oder (VII) zur Verbindung (IV) oder (I) halogeniert wird. Als Halogenierungsmittel können beispielsweise Chlor, Brom, Sulfurylchlorid usw. verwendet werden. Manchmal kann die Umsetzung in einem Lösungs-
 35 mittel glatt ablaufen. Verwendbare Lösungsmittel sind Chloroform, Methylenchlorid, Dichlorethan, Dichlorethylen, Tetrachlorkohlenstoff, Essigsäure, Benzol, Toluol usw. Die Umsetzung kann unter Eiskühlung oder unter Erhitzung, jedoch üblicherweise bei einer Temperatur im Bereich von 0
 40 bis 60°C erfolgen. Die Reaktionszeit liegt im allgemeinen bei 5 min bis 48 h, vorzugsweise bei 10 min bis 10 h. Die resultierende Verbindung (IV) oder (I) kann durch Isolierung unter Anwendung üblicher Verfahrensweisen gereinigt werden. Die Verbindung (IV) kann als Ausgangsmaterial für die
 45 Umsetzung mit der Verbindung (V) in Form der Reaktionsmischung ohne Isolierung als solche eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäss verwendeten Ausgangsverbindungen, etwa die Ester von 3-Oxo-2-alkoxyiminobuttersäure, die durch die Formel (VI) dargestellt sind, sind beispielsweise
 50 in den folgenden Literaturstellen beschrieben: J. Indian Chem. Soc., 42, 677 (1965); J. Am. Chem. Soc., 60, 1328 (1938). Die Verbindung (VI) kann durch Eliminierung der Estergruppen aus den entsprechenden Estern unter üblichen Bedingungen für die Esterhydrolyse hergestellt werden.
 55 Gewöhnlich wird die Verbindung (VI) als Ausgangsmaterial ohne Reinigung für die Herstellung der Verbindung (IV) oder (VII) verwendet. Die andere Verbindung (III) kann gemäss der Verfahrensweise in Chem. Pharm. Bull., 25, 3117 (1977) oder einem ähnlichen Verfahren hergestellt werden. Das
 60 7-Aminocephalosporin-Derivat der Formel (V) kann gemäss den folgenden Literaturstellen hergestellt werden: DE-OS 4 614 78, DE-OS 2 607 064, DE-OS 2 619 242, Japanische Patentanmeldung Nr. 520 83/1975, (korrespondierend zu GB-PS 14 530 49 und DE-OS 2 439 880), DE-OS 2 460 331 u.
 65 DE-OS 2 460 332, Japanische Patentanmeldung Nr. 138 696/1976 (korrespondierend zu DE-OS 2 620 094), Japanische Patentanmeldung Nr. 129 590/1975 (korrespondierend zu GB-PS 15 035 81 und DE-OS 2 506 330), Japanische Patent-

anmeldung Nr. 954 85/1975 (korrespondierend zu US-PS 40 136 51 und DE-OS 2 620 308) und Japanische Patentanmeldung Nr. 108 087/1976 (korrespondierend zu DE-OS 2 606 192), J. Am. Chem. Soc., 96, 4986 (1974), Helv. Chim. Acta, 57, 1919 (1974), *ibid.* 57, 2044 (1974), *ibid.* 55, 423 (1972), *ibid.* 58, 2437 (1975), J. Am. Chem. Soc., 98, 2342 (1976), Helv. Chim. Acta, 55, 408 (1972), GB-PS 13 77 61 und DE-OS 2 151 567. Hierzu analoge Verfahren können ebenfalls verwendet werden.

Die so hergestellten Verbindungen (IV) und (VI) sind Zwi-



Aus Gründen der Bequemlichkeit ist die Verbindung (II) in Form des Thiazol-Typs dargestellt.

Typische Beispiele der erfindungsgemässen Verbindung (I) sind nachstehend aufgeführt:

7-(4-Brom-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(4-Chlor-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-4-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(4-Brom-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester;

7-(4-Brom-3-oxo-2-ethoxyiminobutrylamino)-cephalosporansäure;

7-(4-Brom-3-oxo-2-ethoxyiminobutrylamino)-cephalosporansäure;

7-(4-Chlor-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-cephalosporansäure;

7-(4-Brom-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-cephalosporansäure;

7-(4-Chlor-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(4-Chlor-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-[1-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(4-Brom-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(4-Chlor-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(4-Brom-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-desacetoxycephalosporansäure;

7-(4-Brom-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(5-acetamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(4-Chlor-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(4-Brom-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(4-Brom-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(5-dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(4-Brom-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(5-N-methylacetamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(4-Chlor-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-chlor-3-

schénverbindungen für die Synthese der neuen Verbindungen der Formel I'. Die Verbindungen der Formel I' sind als solche neue Cephalosporin-Derivate mit antibakterieller Wirksamkeit, von denen die Halogenderivate Zwischenverbindungen für die Synthese der Verbindung (II) darstellen.

Es wird angenommen, dass das durch die Formel (II) dargestellte Cephalosporin-Derivat durch die Struktur der tautomeren Isomeren, nämlich des 2-Aminothiazolisomeren und des 2-Iminothiazolin-Isomeren beschrieben werden kann:

cephem-4-carbonsäure;

7-(4-Brom-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(4-Chlor-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(4-Brom-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-methylthio-3-cephem-4-carbonsäure.

30

Typische Beispiele der erfindungsgemässen Verbindung (VII) sind nachstehend aufgeführt:

7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure;

35 Natrium 7-(3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-4-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat;

7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester;

40 7-(3-Oxo-2-ethoxyiminobutrylamino)cephalosporansäure;

7-(3-Oxo-2-ethoxyiminobutrylamino)cephalosporansäure-t-butylester;

7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)cephalosporansäure;

45 Natrium 7-(3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-cephalosporan;

7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-[1-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl-3-cephem-4-

50 carbonsäure;

7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure;

Natrium 7-(3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat;

7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-desacetoxycephalosporansäure;

7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(5-acetamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure;

60 7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(5-dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure;

65 7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-(5-N-methylacetamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure;

7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-methoxy-3-
cephem-4-carbonsäure;
7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-methoxy-3-
cephem-4-carbonsäure;
7-(3-Oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-3-methylthio-3-
cephem-4-carbonsäure.

Typische Beispiele der Verbindung (IV) sind folgende:

4-Brom-3-oxo-2-methoxyiminobuttersäure;
4-Chlor-3-oxo-2-methoxyiminobuttersäure;
4-Brom-3-oxo-2-ethoxyiminobuttersäure;
4-Chlor-3-oxo-2-ethoxyiminobuttersäure.

Die Erfindung wird nachstehend durch die Beispiele näher
erläutert:

Präparat 1

20,3 g Methyl 3-oxo-2-methoxyiminobutyrat werden in
100 ml Methanol gelöst und zu dieser Lösung werden 200 ml
einer wässrigen 1n-Natriumhydroxidlösung im Verlauf von
etwa 30 min unter Rühren tropfenweise zugesetzt. Im Verlauf
der Zugabe wird eine leichte Wärmetönung beobachtet. Nach
der tropfenweisen Zugabe wird die Mischung bei Zimmer-
temperatur eine weitere Stunde lang gerührt. Danach wurde
das Methanol unter reduziertem Druck abgedampft, und der
Rückstand wird mit Ethylacetat gewaschen. Die wässrige
Schicht wird mit Hilfe von 3n-Salzsäure unter Eiskühlung
auf pH 2,0 eingestellt, mit Natriumchlorid vermischt und mit
Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wird über
Magnesiumsulfat getrocknet und danach zur 3-Oxo-2-meth-
oxyiminobuttersäure in Form eines viskosen, öligen Produk-
tes konzentriert, das ferner aus Chloroform-n-Hexan zu farb-
losen Kristallen umkristallisiert wird. Ausbeute: 16,0 g,
Schmelzpunkt: 81 bis 82°C
NMR(CDC1₃): 2,40 ppm(3H, s, CH₃CO), 4,10 ppm(3H, s,
OCH₃), 10,87 ppm(1H, s, COOH)

Elementaranalyse für C₅H₇NO₄:

Ber.: C 41,38; H 4,86; N 9,65
Gef.: C 41,71; H 4,87; N 9,49

Präparat 2

Zu einer Lösung von 1,87 g Ethyl 3-oxo-2-ethoxyiminobu-
tyrat in 80 ml Methanol werden 40 ml einer wässrigen 1
n-Natriumhydroxidlösung tropfenweise hinzugesetzt. Nach
Beendigung der tropfenweisen Zugabe wird die Mischung bei
Raumtemperatur 1 h lang gerührt und die Mischung in
gleicher Weise wie in Präparat 1 aufgearbeitet, wobei ein
Rohprodukt von 3-Oxo-2-ethoxyiminobuttersäure in Form
von farblosen Kristallen erhalten wird. Ausbeute: 1,3 g.

NMR(CDC1₃): 1,35 ppm(3H, t, CH₂CH₃), 2,42 ppm(3H, s,
CH₃CO), 4,40 ppm(2H, q, CH₂CH₃), 7,82 ppm(1H, s,
COOH).

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 590 mg 3-Oxo-2-ethoxyiminobutter-
säure in 10 ml Methylenchlorid wird eine Lösung von 640 mg
Brom in 5 ml Methylenchlorid tropfenweise hinzugesetzt.
Die resultierende Mischung wird bei 40°C 30 min lang
gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Eiswasser gewa-
schen und anschliessend unter reduziertem Druck zu einem
Rohprodukt von 4-Brom-3-oxo-2-ethoxyiminobuttersäure
konzentriert. Ausbeute: 750 mg.

NMR(CDC1₃): 1,40 ppm(3H, t, CH₂CH₃), 4,37 ppm(2H, s,
BrCH₂), 4,45 ppm(2H, q, CH₂CH₃).

Beispiel 2

Zu einer Lösung von 7,0 g 3-Oxo-2-methoxyiminobutter-
säure in 50 ml Methylenchlorid wird eine kleine Menge einer
Lösung von 7,71 g Brom in 10 ml Methylenchlorid tropfen-
weise zugesetzt. Die Mischung wird in einem Wasserbad mit
50°C erhitzt. Wenn die Farbe des Broms zu verschwinden
beginnt, wird das Wasserbad entfernt und die restliche Brom-
lösung wird zu der Mischung bei Raumtemperatur in einer
solchen Rate tropfenweise zugesetzt, dass die Farbe des
Broms verschwindet. Wenn die Farbe des Broms nach der
tropfenweise Zugabe verschwunden ist, wird das Rühren
gestoppt und die resultierende Mischung wird unter redu-
ziertem Druck zu einem öligen Rohprodukt aus 4-Brom-3-
oxo-2-methoxyiminobuttersäure konzentriert. Ausbeute:
11,1 g.

NMR(CDC1₃): 4,17 ppm(3H, s, OCH₃), 4,37 ppm(2H, s,
BrCH₂).

Beispiel 3

Zu einer Lösung von 320 mg 3-Oxo-2-ethoxyiminobutter-
säure in 10 ml Methylenchlorid wird eine Lösung von 400 mg
Brom in 3 ml Methylenchlorid tropfenweise zugesetzt und die
resultierende Mischung wird bei Raumtemperatur 2 h lang
gerührt. Danach werden 500 mg Phosphorpentachlorid zu
der Reaktionsmischung hinzugegeben, und das Rühren wird
1 h lang bei Raumtemperatur fortgesetzt, wobei eine Lösung
von 4-Brom-3-oxo-2-ethoxyiminobuttersäurechlorid in Me-
thylenchlorid erhalten wird. Andererseits wird eine Lösung
von 660 mg t-Butyl 7-aminocephalosporan und 500 mg
Pyridin in 10 ml Methylenchlorid auf -30°C gekühlt und
unter Rühren wird zu der Lösung bei der angegebenen Tem-
peratur die vorstehend erhaltene Säurechloridlösung im Ver-
lauf von etwa 15 min tropfenweise zugesetzt. Nachdem die
tropfenweise Zugabe beendet ist, wird die Mischung auf Zim-
mertemperatur erwärmt und das Rühren der Mischung 2 h
lang fortgesetzt. Danach wird die Mischung unter redu-
ziertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird in Ethyl-
acetat gelöst, und die Ethylacetatschicht wird mit 3 n-Salz-
säure, anschliessend mit Wasser, danach mit einer wässrigen
5%-igen Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit
Wasser gewaschen und anschliessend getrocknet. Der nach
der Verdampfung des Ethylacetats erhaltene halb feste Rück-
stand wird mittels Silikagel chromatografisch gereinigt,
wobei t-Butyl 7-(4-brom-3-oxo-2-ethoxyiminobutrylamino)-
cephalosporan als flockiger Feststoff erhalten wird. Aus-
beute: 620 mg.

NMR(CDC1₃): 1,36 ppm(3H, t, CH₂CH₃), 1,50 ppm(9H, s,
-C(CH₃)₃), 2,05 ppm(3H, s, CH₃CO), 3,44 ppm(2H, q,
2-CH₂), 4,37 ppm(2H, q, CH₂CH₃), 4,55 ppm(2H, s, BrCH₂),
4,90 ppm(2H, q, 3-CH₂), 4,99 ppm(1H, d, 6-H), 5,83
ppm(1H, dd, 7-H), 7,12 ppm(1H, d, CONH).

Beispiel 4

Zu einer Lösung von 200 mg t-Butyl 7-(4-brom-3-oxo-2-
ethoxyiminobutrylamino)-cephalosporan in 5 ml Ethanol
werden 100 mg Thioharnstoff hinzugesetzt und die Mischung
wird 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das
Ethanol unter reduziertem Druck verdampft ist, werden
Ethylacetat und Wasser zu dem Rückstand hinzugesetzt und
die Mischung wird geschüttelt. Die Ethylacetatschicht wird
mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das nach der Ver-
dampfung des Ethylacetats erhaltene ölige Produkt wird mit
Hilfe von Silikagel chromatografisch gereinigt, wobei t-Butyl
7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-ethoxyiminoacetamidol]-
cephalosporan als flockiger Feststoff erhalten wird. Aus-
beute: 152 mg.

NMR(CDCl₃): 1,22 ppm(3H, t, CH₂CH₃), 1,43 ppm(9H, s, C(CH₃)₃), 1,97 ppm(3H, s, CH₃COO), 3,36 ppm(2H, q, 2-CH₂), 4,19 ppm(2H, q, CH₂CH₃), 4,82 ppm(2H, q, 3-CH₂), 4,93 ppm(1H, d, 6-H), 5,55 ppm(2H, bs, NH₂), 5,86 ppm(1H, dd, 7-H), 6,74 ppm(1H, s, Thiazol 5-H), 7,32 ppm(1H, d, CONH).

Beispiel 5

290 mg 3-Oxo-2-methoxyiminobuttersäure werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst. Zu der resultierenden Lösung wird eine Lösung von 220 mg Brom in 1 ml Methylenchlorid hinzugesetzt, und die Mischung wird bei Zimmertemperatur 1 h lang gerührt. Dann werden 500 mg Dicyclohexylcarbodiimid und 495 mg Benzhydryl 7-amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat zu der Reaktionsmischung hinzugesetzt, und die Mischung wird 3 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Verdampfung des Methylenchlorids unter reduziertem Druck wird Ethylacetat zu dem Rückstand hinzugesetzt. Die unlöslichen Bestandteile werden abfiltriert, und das Filtrat wird mit einer wässrigen 5%-igen Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen und anschliessend getrocknet. Das nach der Verdampfung des Ethylacetats erhaltene Ölprodukt wird mit Hilfe von Silikagel chromatografisch gereinigt, wobei 480 mg Benzhydryl 7-(4-brom-3-oxo-2-methoxyiminobutyrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat erhalten werden.

NMR(CDCl₃): 3,70 ppm(2H, s, 2-CH₂), 3,80 ppm(3H, s, N-CH₃), 4,11 ppm(3H, s, OCH₃), 4,29 ppm(2H, q, 3-CH₂), 4,53 ppm(2H, s, BrCH₂), 4,99 ppm(1H, d, 6-H), 5,85

ppm(1H, dd, 7-H), 6,88 ppm(1H, s, CH₂- 2)

7,31 ppm(10H, s,  2).

Beispiel 6

Nach Auflösung von 610 mg Benzhydryl 7-(4-brom-3-oxo-2-methoxyiminobutyrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat in einer Mischung von 20 ml Ethanol und 10 ml Tetrahydrofuran werden 304 mg Thioharnstoff zu der Lösung hinzugesetzt, und die resultierende Mischung wird bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt. Dann wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft, und der Rückstand wird in Ethylacetat aufgelöst, mit Wasser gewaschen und anschliessend getrocknet. Der nach der Verdampfung des Ethylacetats erhaltene Rückstand wird mit Hilfe von Silikagel chromatografisch gereinigt, wobei 540 mg Benzhydryl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat erhalten werden.

NMR(CDCl₃): 3,70 ppm(2H, s, 2-CH₂), 3,78 ppm(3H, s, N-CH₃), 3,97 ppm(3H, s, OCH₃), 4,28 ppm(2H, q, 3-CH₂), 5,02 ppm(1H, d, 6-H), 5,97 ppm(1H, dd, 7-H), 6,77 ppm(1H,

s, Thiazol 5-H), 6,90 ppm(1H, s, CH₂- 2),

7,31 ppm(10H, s,  2), 7,77 ppm(1H, d, CONH).

50 mg dieses Produkts werden zu einer Mischung von 0,5 ml Anisol und 2,5 ml Trifluoressigsäure hinzugesetzt. Die Mischung wird 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt und dann mit wasserfreiem Äther versetzt. Die resultierenden Niederschläge werden durch Filtration gesammelt. Die

Niederschläge werden in einer kleinen Menge einer wässrigen 5%-igen Natriumhydrogencarbonatlösung aufgelöst, und die Lösung wird durch eine mit Sephadex LH-20 gefüllten Säule geleitet (Sephadex LH-20 ist ein Warenzeichen der Pharmacia Fine Chemicals Co., Schweden), wobei 35 mg gereinigtes Natrium 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat erhalten werden.

10 NMR(D₂O): 3,59 ppm(2H, q, 2-CH₂), 3,93 ppm(3H, s, OCH₃), 3,98 ppm(3H, s, N-CH₃), 4,08 ppm(2H, q, 3-CH₂), 5,12 ppm(1H, d, 6-H), 5,72 ppm(1H, d, 7-H), 6,93 ppm(1H, s, Thiazol 5-H).

15 Beispiel 7

Eine Mischung von 250 mg Phosphorpentachlorid mit einer Lösung von 145 mg 3-Oxo-3-methoxyiminobuttersäure wird in Methylenchlorid bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt, wobei eine Lösung von 3-Oxo-2-methoxyiminobuttersäurechlorid erhalten wird. Andererseits wird eine Lösung von 495 mg Benzhydryl 7-amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 240 mg Pyridin in 10 ml Methylenchlorid auf -30°C gekühlt, zu der die vorstehend hergestellte Säurechloridlösung im Verlaufe von etwa 20 min tropfenweise zugesetzt wird. Nach Beendigung der tropfenweisen Zugabe wird die Mischung bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt und dann mit 100 ml Ethylacetat vermischt. Die Mischung wird mit Wasser, 1 n-Salzsäure, Wasser, einer wässrigen 5%-igen Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen, und anschliessend getrocknet. Der nach der Verdampfung des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird mit Hilfe von Silikagel chromatografisch gereinigt, wobei 440 mg Benzhydryl 7-(3-oxo-2-methoxyiminobutyrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat erhalten werden.

NMR(CDCl₃): 2,38 ppm(3H, s, CH₃CO), 3,72 ppm(2H, s, 2-CH₂), 3,80 ppm(3H, s, N-CH₃), 4,10 ppm(3H, s, OCH₃), 4,28 ppm(2H, q, 3-CH₂), 5,00 ppm(1H, d, 6-H), 5,88

ppm(1H, dd, 7-H), 6,88 ppm(1H, s, CH₂- 2),

6,92 ppm(1H, d, CONH), 7,31 ppm(10H, s,  2).

Beispiel 8

Eine Lösung von 160 mg 3-Oxo-2-ethoxyiminobuttersäure in 5 ml Methylenchlorid wird mit 250 mg Phosphorpentachlorid vermischt und bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt, wobei eine Lösung des Säurechlorides erhalten wird. Andererseits wird eine Lösung von 330 mg t-Butyl 7-aminocephalosporan und 240 mg Pyridin in 5 ml Methylenchlorid auf -50°C gekühlt, zu der die vorstehend hergestellte Säurechloridlösung tropfenweise zugesetzt wird. Die Mischung wird nach Vollendung der tropfenweisen Zugabe 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschliessend mit 100 ml Ethylacetat vermischt und mit Wasser, 3 n-Salzsäure, Wasser, einer wässrigen 5%-igen Hydrogencarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen, und anschliessend getrocknet. Der nach der Verdampfung des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird mit Hilfe von Silikagel chromatografisch gereinigt, wobei 340 mg t-Butyl 7-(3-oxo-2-ethoxyiminobutyrylamino)-cephalosporan erhalten werden.

NMR(CDCl₃): 1,34 ppm(3H, t, CH₂CH₃), 1,50 ppm(9H, s, C(CH₃)₃), 2,04 ppm(3H, s, CH₃COO), 2,37 ppm(3H, s,

CH₃CO), 3,42 ppm(2H, q, 2-CH₂), 4,33 ppm(2H, q, CH₂CH₃), 4,89 ppm(2H, q, 3-CH₂), 4,97 ppm(1H, d, 6-H), 5,83 ppm(1H, dd, 7-H), 6,84 ppm(1H, d, CONH).

Beispiel 9

Eine Lösung von 235 mg t-Butyl 7-(3-oxo-2-ethoxyimino-butrylamino)-cephalosporanat in 10 ml Methylchlorid wird auf 35°C erwärmt, und hierzu wird eine Lösung von 88 mg Brom in 3 ml Methylchlorid hinzugesetzt. Wenn die Farbe des Broms zu verschwinden beginnt, wird das Erhitzen gestoppt, und das Rühren wird bei Raumtemperatur fortgesetzt, bis die Mischung im wesentlichen entfärbt ist. Nachdem man die Reaktionsmischung mit Eiswasser geschüttelt hat, wird die Methylchloridschicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der nach der Verdampfung des Methylchlorids erhaltene Rückstand wird mit Hilfe von Silikagel chromatografisch gereinigt, wobei 190 mg t-Butyl-7-(4-brom-3-oxo-2-ethoxybutrylamino)-cephalosporanat erhalten werden. Es wurde gefunden, dass dieses Produkt mit dem Produkt des Beispiels 5 im Hinblick auf das NMR identisch ist.

Beispiel 10

Zu einer Mischung von 7 ml Wasser und 7 ml Aceton werden 419 mg 7-(4-Chlor-3-oxo-2-hydroxyiminobutrylamino)-cephalosporansäure hinzugesetzt.

In der gesamten Mischung werden 300 mg Natriumcarbonat unter Rühren und unter Eiskühlung aufgelöst, und anschliessend werden 600 mg Dimethylsulfat zu der resultierenden Lösung tropfenweise zugesetzt. Nach 30 min werden zu der Mischung weitere 300 mg Natriumcarbonat und weitere 300 mg Dimethylsulfat hinzugesetzt, und das Rühren wird weitere 30 min fortgesetzt. Zu der Reaktionsmischung werden dann 20 ml Eiswasser hinzugefügt, und der pH wird mit 10%-iger Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Anschliessend wird die Mischung mit Ethylacetat extrahiert, und die extrahierte Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei ein pulverförmiges Rohprodukt aus 280 mg 7-(4-Chlor-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-cephalosporansäure erhalten wird.

NMR(δ₆-DMSO): 2,00 ppm(3H, s, CH₃COO), 3,50 ppm(2H, bs, 2-CH₂), 4,01 ppm(3H, s, OCH₃), 4,76 ppm(2H, s, ClCH₂CO), 4,81 ppm(2H, q, 3-CH₂), 5,11 ppm(1H, d, 6-H), 5,73 ppm(1H, dd, 7-H), 9,53 ppm(1H, d, CONH).

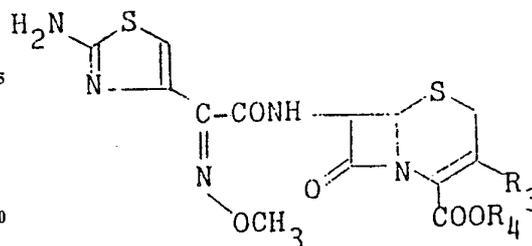
Beispiel 11

Eine Lösung von 210 mg 7-(4-Chlor-3-oxo-2-methoxyiminobutrylamino)-cephalosporansäure in 4 ml N,N-Dimethylacetamid wird mit 100 mg Thioharnstoff vermischt, und die resultierende Mischung wird bei Raumtemperatur 4 h lang gerührt. Zu der Reaktionsmischung werden 30 ml Äther hinzugesetzt, und das abgeschiedene ölige Produkt wird durch Dekantierung abgetrennt. Das ölige Produkt wird in einer wässrigen 5%-igen Natriumhydrogencarbonatlösung aufgelöst und unter Verwendung von Amberlite XAD-2 säulenchromatografisch gereinigt (Amberlite XAD-2 ist ein Warenzeichen von Rohm & Hass Co., USA). Es werden 141 mg Natrium 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-cephalosporanat als weisses Pulver erhalten.

NMR(D₂O): 2,07 ppm(3H, s, COCH₃), 3,53 ppm(2H, q, 2-CH₂), 3,98 ppm(3H, s, OCH₃), 4,75 ppm(2H, q, 3-CH₂), 5,21 ppm(1H, d, 6-H), 5,81 ppm(1H, d, 7-H), 7,01 ppm(1H, s, Thiazol 5-H).

Beispiel 12

In der folgenden Tabelle sind Beispiele der Verbindungen gezeigt, die gemäss den Verfahrensweisen unter Kombination der Beispiele 10 und 11, unter Kombination der Beispiele 5 und 6 und unter Kombination der Beispiele 8, 9 und 4 hergestellt wurden.



| Nr. | R ₃ | R ₄ | NMR (Lösungsmittel, ppm) |
|-----|--|----------------|---|
| 1 | -CH ₂ OCONH ₂ | Na | D ₂ O; 3,47(2H,q,2-CH ₂), 3,92(3H,s,OCH ₃), 4,68(2H,q,3-CH ₂), 5,27(1H,d,6-H), 5,72(1H,d,7-H), 6,95(1H,s,Thiazol 5-H) |
| 2 | -CH ₃ | Na | D ₂ O; 1,94(3H,s,3-CH ₃), 3,46(2H,q,2-CH ₂), 4,00(3H,s,OCH ₃), 5,17(1H,d,6-H), 5,76(1H,d,7-H), 6,99(1H,s,Thiazol 5-H) |
| 3 | | Na | D ₂ O; 2,57(3H,s,Thiadiazol 2-CH ₃), 3,52(2H,q,2-CH ₂), 3,95(3H,s,OCH ₃), 5,18(1H,d,6-H), 5,73(1H,d,7-H), 6,95(1H,s,Thiazol 5-H) |
| 4 | | Na | D ₂ O; 2,20(6H,s,N(CH ₃) ₂), 3,88(3H,s,OCH ₃), 5,10(1H,d,6-H), 5,66(1H,d,7-H), 6,90(1H,s,Thiazol 5-H) |
| 5 | -CH ₂ S-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ COONa | Na | D ₂ O; 3,56(2H,q,2-CH ₂), 3,96(3H,s,OCH ₃), 4,18(2H,s,-CH ₂ COONa), 5,20(1H,d,6-H), 5,74(1H,d,7-H), 6,97(1H,s,Thiazol 5-H) |

| Nr. | R ₃ | R ₄ | NMR (Lösungsmittel, ppm) |
|-----|------------------|----------------|--|
| 6 | | Na | D ₂ O; 3,55(2H,q,2-CH ₂), 3,96(3H,s,OCH ₃), 4,72(2H,s,-CH ₂ COONa), 5,18(1H,d,6-H), 5,72(1H,d,7-H), 6,95(1H,s,Thiazol 5-H) |
| 7 | | Na | D ₂ O; 2,60(3H,s,Pyridazin 6-CH ₃), 3,52(2H,q,2-CH ₂), 3,98(3H,s,OCH ₃), 5,21(1H,d,6-H), 5,76(1H,d,7-H), 6,95(1H,s,Thiazol 5-H) |
| 8 | | Na | D ₂ O; 2,48(3H,s,Oxadiazol 2-CH ₃), 3,55(2H,q,2-CH ₂), 4,02(3H,s,OCH ₃), 5,13(1H,d,6-H), 5,73(1H,d,7-H), 6,97(1H,s,Thiazol 5-H) |
| 9 | | | D ₂ O; 3,57(2H,q,2-CH ₂), 3,94(3H,s,OCH ₃), 5,21(1H,d,6-H), 5,72(1H,d,7-H), 6,94(1H,s,Thiazol 5-H), 7,95(1H,s,Thiazol 4-H) |
| 10 | | Na | D ₂ O; 2,26(3H,s,COCH ₃), 4,02(5H,bs,2-CH ₂ und OCH ₃), 5,37(1H,d,6-H), 5,92(1H,d,7-H), 7,01(1H,s,Thiazol 5-H) |
| 11 | Cl | Na | D ₂ O; 3,60(2H,q,2-CH ₂), 3,90(3H,s,OCH ₃), 5,20(1H,d,6-H), 5,71(1H,d,7-H), 7,04(1H,s,Thiazol 5-H) |
| 12 | OCH ₃ | Na | D ₂ O; 3,60(2H,q,2-CH ₂), 3,76(3H,s,3-OCH ₃), 4,01(3H,s, >N-OCH ₃), 5,24(1H,d,6-H), 5,66(1H,d,7-H), 7,06(1H,s,Thiazol 5-H) |
| 13 | SCH ₃ | Na | D ₂ O; 2,10(3H,s,SCH ₃), 3,62(2H,q,2-CH ₂), 3,95(3H,s,OCH ₃), 5,10(1H,d,6-H), 5,71(1H,d,7-H), 7,10(1H,s,Thiazol 5-H) |

s: Singulett, D: Dublett, t: Triplett
bs: breites Singulett, q: Quartett, m: Multiplet, dd: Doppel-Dublett