



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 16 057 T2 2004.04.15**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 973 780 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 16 057.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP98/01890**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 922 631.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/043981**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.04.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **08.10.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.01.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.07.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.04.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 501/38**
C07D 295/20, A61K 31/545

(30) Unionspriorität:

54697	01.04.1997	AT
54797	01.04.1997	AT
54897	01.04.1997	AT

(73) Patentinhaber:

Biochemie Gesellschaft m.b.H., Kundi, AT

(74) Vertreter:

Spott & Weinmiller, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**ASCHER, Gerd, A-6250 Kundi, AT; WIESER, Josef,
A-6403 Polling, AT; SCHRANZ, Michael, A-1200
Wien, AT; LUDESCHER, Johannes, A-6252
Breitenbach, AT; HILDEBRANDT, Johannes,
A-2512 Oeynhausen, AT**

(54) Bezeichnung: **ANTIBAKTERIELLE SUBSTITUIERTE 7-ACYLAMINO-3-(METHYLHYDRAZONO)METHYL-CE-
PHALOSPORINE UND ZWISCHENPRODUKTE**

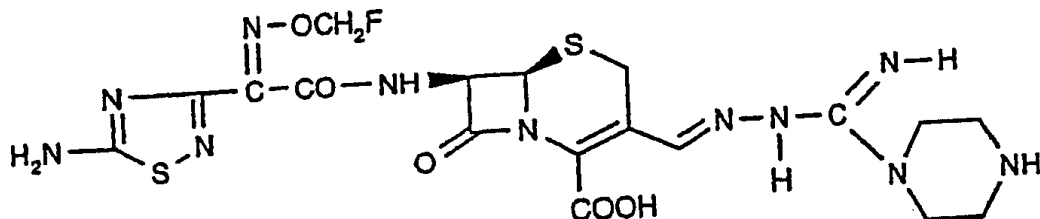
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

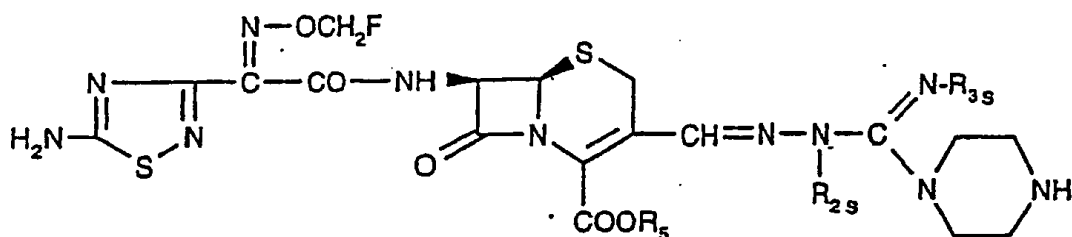
Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft gegen Mikroben wirksame Cephalosporine.

[0002] Aus WO 96 35 692 sind gegen Bakterien wirksame Cephalosporinverbindungen bekannt, die in Stellung 7 durch eine 2-(2-Aminothiazol-4-yl)alkoxyiminoacetamidogruppe oder eine 2-(2-Aminothiazol-4-yl)alkoxyiminoacetatamidogruppe substituiert sind und in Stellung 3 als Substituenten beispielsweise eine [(Heterocyclo)iminomethyl]hydrazono]methylgruppe aufweisen. Unter anderem wird darin eine Verbindung der folgenden Formel beschrieben



[0003] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel



worin

R_5 für Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl, Benzyl, (C_1-C_8) Alkoxybenzyl, Indanyl, Phthalidyl, (C_1-C_8) Alkoxymethyl, (C_1-C_6) Alkanoyloxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) Alkoxy-carbonyloxy (C_1-C_6) alkyl, Glycyloxymethyl, Phenylglycyloxymethyl oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl steht,

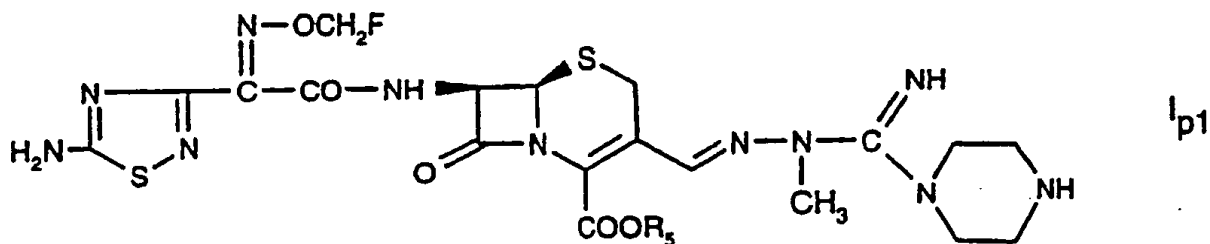
R_{2s} für (C_1-C_6) Alkyl, $Ar(C_1-C_6)$ alkyl, (C_2-C_6) Alkenyl oder (C_2-C_8) Alkinyl steht und

R_{3s} für Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl, $Ar(C_1-C_6)$ alkyl, (C_2-C_6) Alkenyl, (C_2-C_8) Alkinyl oder (C_3-C_8) Cycloalkyl steht, in freier Form oder in Form eines Salzes oder in Form eines Solvats.

[0004] Unter Aryl wird eine Arylgruppe mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, beispielsweise 12 Kohlenstoffatomen, verstanden, wie beispielsweise Phenyl oder Naphthyl. Die Angabe (C_3-C_8) Cycloalkyl schließt die Angabe (C_3-C_6) Cycloalkyl ein. Der Esteranteil R_5 ist ausgewählt aus C_1-C_6 Alkyl, wie C_1-C_4 Alkyl, Benzyl, (C_1-C_8) Alkoxybenzyl, wie 4-Methoxybenzyl, Indanyl, Phthalidyl, (C_1-C_8) Alkoxymethyl, wie Methoxymethyl, (C_1-C_6) Alkanoyloxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) Alkoxy-carbonyloxy (C_1-C_6) alkyl, Glycyloxymethyl, Phenylglycyloxymethyl oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl. Der Esteranteil beinhaltet auch Esteranteile, die mit der Gruppe COO- einen physiologisch hydrolysierbaren und annehmbaren Ester bilden, nämlich beispielsweise hydrolysierbare Estergruppen, wie sie auf dem Gebiet der Cephalosporine bekannt sind. Eine Verbindung der Formel I kann daher in Form eines physiologisch hydrolysierbaren und annehmbaren Esters vorliegen. Unter physiologisch hydrolysierbaren und annehmbaren Estern werden hierin Ester verstanden, bei denen die Gruppe COO- verestert ist und unter physiologischen Bedingungen zu einer Säure hydrolysierbar ist, die in den zu verabreichenden Dosen selbst physiologisch verträglich ist. Dieser Ausdruck ist daher so zu verstehen, dass hierdurch auch normale Prodrugformen definiert werden. Ein Esteranteil kann vorzugsweise eine Gruppe sein, die sich unter physiologischen Bedingungen leicht hydrolysieren lässt. Solche Ester können vorzugsweise oral verabreicht werden. Eine parenterale Verabreichung kann dann angezeigt sein, wenn der Ester selbst eine aktive Verbindung ist oder wenn er im Blut hydrolysiert wird. Eine Silylgruppe ist eine Silylschutzgruppe, beispielsweise eine herkömmliche Silylschutzgruppe, wie eine Trialkylsilylgruppe, beispielsweise die Trimethylsilylgruppe. Eine Abgangsgruppe beinhaltet beispielsweise eine Abgangsgruppe, die bei der beschriebenen Reaktionsart herkömmlich ist. Bei einer Acylierungsreaktion einer Aminogruppe kann beispielsweise ein Carbonsäurederivat, wie ein Carbonsäurehalogenid, ein (aktiver) Ester oder ein (gemischtes) Anhydrid, ein geeignetes Acylierungsmittel sein. Ein Kation beinhaltet ein Kation, das mit einer Verbindung der Formel I ein pharmazeutisch annehmbares Salz bilden kann, beispielsweise ein Metallsalz, wie Natrium oder Kalium, oder ein Ammalsalz, wie Trialkylamin, Procain, Dibenzylamin oder Benzylamin oder ein Ammoniumsalz.

[0005] Eine Verbindung der Formel Is beinhaltet eine derartige Verbindung, worin R_5 wie oben definiert ist, R_{2s} und R_{3s} unabhängig voneinander für C_1-C_6 Alkyl, wie C_1-C_4 Alkyl, $Ar(C_1-C_6)$ alkyl, wie $Ar(C_1-C_4)$ alkyl, (C_2-C_6) Alkenyl, wie (C_2-C_4) Alkenyl, oder (C_2-C_8) Alkinyl stehen und R_{3s} zusätzlich Wasserstoff oder (C_3-C_8) Cycloalkyl sein kann, sodass R_{2s} beispielsweise Alkyl, Alkenyl oder Alkyl bedeutet und R_{3s} beispielsweise für

Wasserstoff oder Alkyl steht, nämlich beispielsweise für eine Verbindung der folgenden Formel



worin R_5 wie oben definiert ist.

[0006] Eine Verbindung der Formel Is kann beispielsweise in freier Form oder in Form eines Salzes oder in Form eines Solvats vorliegen.

[0007] Zu Salzen gehören alle möglichen Salze, beispielsweise Säureadditionssalze, wie Hydrochloride, innere Salze, Metallsalze, quaternäre Salze und Aminsalze einer Verbindung der Formel Is. Zu Metallsalzen gehören beispielsweise die Salze von Natrium, Kalium, Calcium, Barium, Zink oder Aluminium, wobei die Salze von Natrium und Kalium bevorzugt sind. Zu Aminsalzen gehören beispielsweise die Salze von Trialkylamin, Procain, Dibenzylamin und Benzylamin. Ein Salz kann vorzugsweise ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer Verbindung der Formel Is sein.

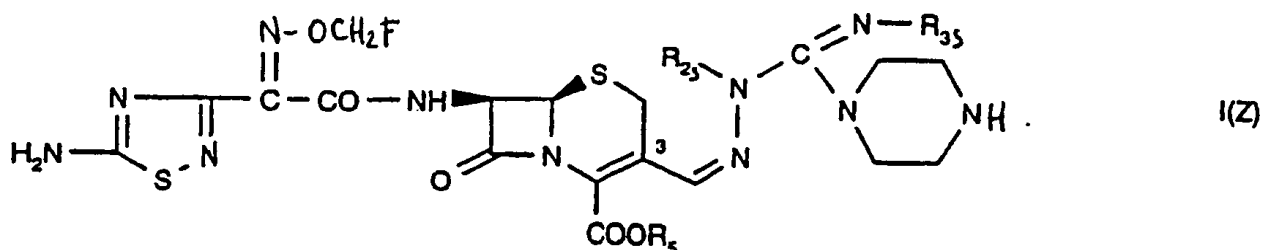
[0008] Ein Sivat beinhaltet ein Sivat mit einem organischen Lösemittel oder ein Sivat mit Wasser, wie ein Hydrat.

[0009] Eine Verbindung der Formel Is kann beispielsweise in Form eine Hydrochlorids, wie eines Monohydrochlorids, Dihydrochlorids oder Trihydrochlorids, beispielsweise in kristalliner Form und/oder in Form eines Solvats, wie eines Hydrats, vorliegen.

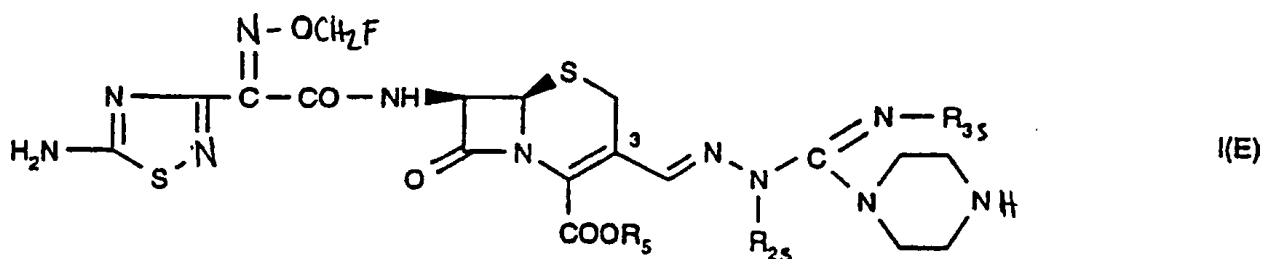
[0010] Eine freie Form einer Verbindung der Formel Is kann in die Form eines Salzes umgewandelt werden oder umgekehrt. Eine Sivatform einer Verbindung der Formel Is, die beispielsweise in freier Form oder in Form eines Salzes vorliegt, kann zu einer Nichtsivatform umgewandelt werden und umgekehrt.

[0011] Eine Verbindung der Formel Is schließt eine Verbindung der Formel Is in jeder Konfiguration ein, beispielsweise in irgendeiner möglichen stereoisomeren Form. Mischungen von stereoisomeren Formen können auch beispielsweise in herkömmlicher Weise aufgetrennt werden, wie durch Chromatographie oder fraktionierte Kristallisation. Die Konfiguration des Rests R_1 in der Gruppe $-C=NOCH_2F$ kann beispielsweise syn [(Z)] und anti [(E)] sein, wobei die beispielsweise vorherrschende Konfiguration syn [(Z)] bevorzugt ist, die beispielsweise die Form [(E)] nur in einer Menge von 0 bis 5%, beispielsweise 0 bis 2%, enthält.

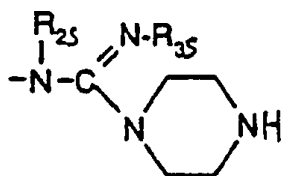
[0012] Eine Verbindung der Formel Is kann in Form eines Gemisches aus der 3(E)-Form und der 3(Z)-Form vorliegen oder beispielsweise überwiegend in der 3(Z)-Form vorhanden sein, wie dies der folgenden Formel entspricht



oder beispielsweise auch vorwiegend die 3(E)-Form haben, wie dies für die folgende Formel gilt

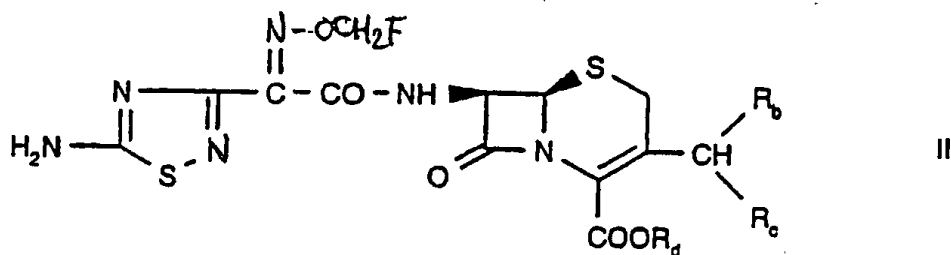


worin die Konfiguration der Gruppe



welche an das Stickstoffatom der Gruppe $-C=N$ in Stellung 3 des Ringsystems gebunden ist beispielsweise den Formen 3(E) und/oder 3(Z) entspricht. Eine Verbindung der Formel I kann beispielsweise überwiegend der Form 3(E) entsprechen, und daher die Form 3(Z) nur in einer Menge von 0 bis 5%, beispielsweise 0 bis 2%, enthalten, oder überwiegend die Form 3(Z) haben, sodass die Form 3(Z) dann nur in einer Menge von 0 bis 5%, beispielsweise 0 bis 2%, vorliegt. Eine Verbindung der Formeln Is und I_{p1} kann beispielsweise überwiegend der Form 3(E) entsprechen, sodass sie beispielsweise die Form 3(Z) nur in einer Menge von 0 bis 5%, beispielsweise 0 bis 2%, enthält.

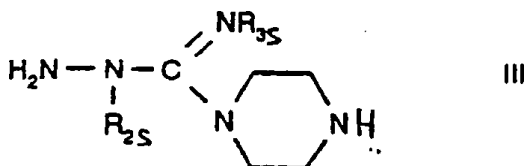
[0013] Eine Verbindung der Formel Is kann beispielsweise hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung



worin W, V und R₁ wie oben definiert sind und worin

α) R_b für Wasserstoff steht und R_c und R_d zusammen eine Bindung bedeuten oder

β) R_d für Wasserstoff, ein Kation, einen Esterteil R₅ oder eine Silylschutzgruppe steht und R_b und R_c zusammen für die Oxogruppe stehen, die beispielsweise in freier Form oder in Form eines Säureadditionssalzes vorliegt, mit einer Verbindung der Formel



worin R_{2s} und R_{3s} wie oben definiert sind, beispielsweise in freier Form oder in Form eines Säureadditionssalzes in beispielsweise geeigneter oder herkömmlicher Weise.

[0014] Die in einer Verbindung der Formel Is vorhandenen reaktiven Gruppen können durch Schutzgruppen geschützt sein, beispielsweise durch Schutzgruppen, wie sie auf dem Gebiet der Cephalosporine üblich sind.

[0015] Für den Schutz reaktionsfähiger Gruppen eignet sich beispielsweise die Technologie der Silylschutzgruppen in Gegenwart eines Lösemittels, das gegenüber Silylierungsmitteln inert ist, beispielsweise eines Chlorkohlenwasserstoffs, wie Dichlormethan, eines Nitrils, wie Acetonitril, eines Ethers, wie Tetrahydrofuran, eines dipolaren aprotischen Lösemittels, wie N,N-Dimethylformamid, oder eines Lösemittelsystems, wie eines Gemisches einzelner Lösemittel beispielsweise der oben beschriebenen Art. Die Schutzgruppen können entweder während der jeweiligen Umsetzung oder nach Beendigung der entsprechenden Reaktion in üblicher Weise abgespalten werden. Eine Verbindung der Formel Is, worin R₅ für Wasserstoff steht, kann in eine Verbindung der Formel Is, worin R₅ einen Esterteil bedeutet, umgewandelt werden und umgekehrt. Eine Verbindung der Formel Is kann beispielsweise in herkömmlicher Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Eine Verbindung der Formel Is lässt sich in freier Form oder in Form eines Salzes und/oder eines Hydrats erhalten. Eine Verbindung der Formel Is in freier Form kann in eine Verbindung der Formel Is in Form eines Salzes und/oder eines Hydrats umgewandelt werden und umgekehrt.

[0016] Das obige Verfahren kann wie folgt durchgeführt werden.

[0017] Eine Verbindung der Formel II kann mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt werden, beispielsweise in einem Lösemittel, beispielsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösemittel, wie Wasser, einem Gemisch aus Wasser und beispielsweise einem niederen Alkohol, beispielsweise einem (C₁-C₄) Alkohol oder Dioxan, oder in einem dipolaren aprotischen Lösemittel, beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Dimethylacetamid, gewünschtenfalls im Gemisch mit einem Alkohol und/oder mit Wasser, bei Temperaturen von -20°C bis 50°C. Der pH-Wert kann einem Optimum entsprechen, beispielsweise durch Zugabe einer organischen oder anorganischen Säure oder Base. Die Verbindung der Formel Is kann

isoliert und/oder gereinigt werden, beispielsweise unter Anwendung herkömmlicher Methoden, beispielsweise durch Zusatz eines Antilösemittels oder durch Chromatographie.

[0018] Die Ausgangsverbindungen sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise nach Analogieverfahren oder entsprechend der vorliegenden Beispiele. Ein Teil der Ausgangsverbindungen der vorliegenden Erfindung ist neu.

[0019] Zu einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung gehören die folgenden Verbindungen

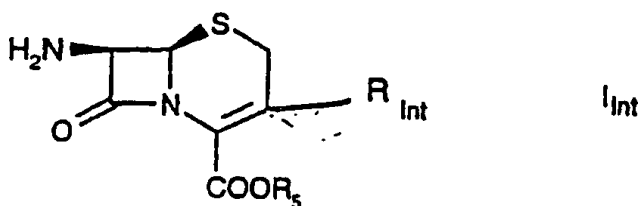
1-[(1-Ethylhydrazino)iminomethyl]piperazin

1-[(1-Allylhydrazino)iminomethyl]piperazin

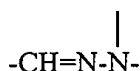
1-[(1-(4-Methoxybenzyl)hydrazino)iminomethyl]piperazin

1-[(1-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)hydrazino)iminomethyl]piperazin

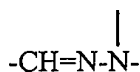
1-[(1-Methylhydrazino)(methylimino)methyl]piperazin beispielsweise in Form eines Salzes, wie eines Hydrochlorids, und/oder in Form eines Solvats, und hierzu gehören nach einem weiteren Aspekt auch Verbindungen der Formel



worin R_5 wie im Anspruch 1 definiert ist und R_{int} für die folgende Gruppe steht



worin die Gruppe =N- der terminalen Amingruppe der Hydrazinogruppe einer Verbindung entspricht, die aus der obigen Liste ausgewählt ist, und worin die Gruppe -N- gemäß einer Verbindung substituiert ist, die aus der obigen Liste ausgewählt ist, beispielsweise aus einer Hydrazinoverbindung der obigen Liste, bei welcher das Ringsystem über die terminale Amingruppe der Hydrazinogruppe an die Methylgruppe in Stellung 3 des Ring-systems gebunden ist, sodass die folgende Gruppe gebildet wird



worin die Gruppe



entsprechend einer Hydrazinoverbindung gemäß obiger Liste substituiert ist.

[0020] Die Verbindungen der Formel Is, welche im Folgenden als aktive Verbindungen der Erfindung bezeichnet werden, sind pharmakologisch wirksam und überraschend niedrig toxisch, sodass sie als Pharmazeutika verwendbar sind. Insbesondere zeigen die aktiven Verbindungen der Erfindung eine Wirksamkeit gegen Mikroben, beispielsweise eine antibakterielle Wirksamkeit, eine Wirksamkeit gegen aerob und anaerob wachsende Bakterien, beispielsweise gramnegative und grampositive Bakterien, wie Enterobacter, beispielsweise Enterobacter cloacae, Enterococcus, beispielsweise Enterococcus faecalis oder Enterococcus faecium, Moraxella, beispielsweise Moraxella catarrhalis, Haemophilus, beispielsweise Haemophilus influenza, Klebsiella, beispielsweise Klebsiella edwardsii oder Klebsiella pneumoniae, Streptococcus, beispielsweise Streptococcus pyogenes, Staphylococcus, beispielsweise Staphylococcus aureus MSSA (gegen Methicillin sensitive Stämme) oder Staphylococcus aureus MRSA (gegen Methicillin resistente Stämme), Escherichia, beispielsweise Escherichia coli, Proteus, beispielsweise Proteus mirabilis, Salmonella, beispielsweise Salmonella typhimurium, Serratia, beispielsweise Serratia marcescens, Pseudomonas, beispielsweise Pseudomonas aeruginosa, Pneumococci, beispielsweise Pneumococcus pneumoniae (gegen Penicillin sensitive und multidrugresistente Stämme) und zwar in vitro im Verdünnungsversuch mit Agar gegenüber Bakterien gemäß National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 1993,

– Dokument M7-A3, Band 13, Nr. 25, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically – 3. Auflage, Approved Standard, und

– Dokument M11-A3 für anaerobe Bakterien in einer Konzentration von 0,001 bis etwa 50 µg/ml (MHK), beispielsweise unter Verwendung von Stämmen unter Einschluss von Staphylococcus aureus (ATCC 29213 und ATCC 9144), Enterococcus faecalis (ATCC 29212), Haemophilus influenza (NTCC 49247 und NCTC 11931), Escherichia coli (ATCC 25922 und ATCC 35218), Klebsiella pneumoniae (NCTC 11228), Klebsiella

edwardsii (NCTC 10896) und *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853 und ATCC 25668), und in vivo durch Versuche an der septischen Maus gemäß der Versuchsbeschreibung Nr. 159 A-5 der Austrian Health Authorities (MA 58, Nr. 2968/95 vom 12. Oktober 1995), beispielsweise nach Verabreichung von Dosen von etwa 0,05 bis 50 mg/kg Körpergewicht, beispielsweise 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht (ED₅₀-Werte). Die hierzu verwendeten Mäuse sind beispielsweise infiziert mit einer ED 95% an *Staphylococcus aureus* (ATCC 4995), *Streptococcus pyogenes* (ATCC 29218) oder *Escherichia coli* (Δ 12 NFI Kultursammlung) und 1, 5 und 24 Stunden nach Infektion behandelt. Die ED 50% Werte, welche von etwa 0,2 bis 50 mg/kg Körpergewicht reichen, werden durch Probitanalyse der von den jeweiligen Verbindungen verabreichten Dosen berechnet. Die Wirksamkeit wird dabei aus der Anzahl der überlebenden Tiere pro Gruppe aus jeweils 8 Mäusen pro Dosis bis zum achten Tag nach Infektion bestimmt.

[0021] Die aktiven Verbindungen der Erfindung zeigen ein überraschendes Gesamtaktivitätsspektrum. So wurde beispielsweise ermittelt, dass der MHK-Wert ($\mu\text{g/ml}$) der Verbindung von Beispiel 1 beispielsweise gegen *Enterococcus faecalis* etwa 0,1 bis 0,4 beträgt, gegen *Staphylococcus aureus* (MSSA) bei etwa $< 0,125$ bis 0,8 liegt, gegen *Staphylococcus aureus*, welcher gegenüber Methicillin resistent ist, etwa 0,8 bis 6,4 beträgt und gegen *Pneumococcus*, welcher multidrugresistent ist, bei 0,4 liegt.

[0022] Die wirksamen Verbindungen der Erfindung sind daher zur Behandlung von Mikroben brauchbar, beispielsweise von bakteriellen Erkrankungen.

[0023] Für diese Indikation ist die jeweils geeignete Dosis natürlich beispielsweise abhängig von der jeweils verwendeten Verbindung der Formel Is, dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Art und Strenge des zu behandelnden Zustands. Im Allgemeinen ergeben sich jedoch bei größeren Tieren, beispielsweise beim Menschen, zufrieden stellende Ergebnisse bei täglichen Dosen im Bereich von etwa 0,05 bis 5 g, beispielsweise 0,1 bis etwa 2,5 g, einer aktiven Verbindung der Erfindung bei geeigneter Verabreichung, beispielsweise einer Verabreichung in unterteilten Dosen von bis zu 4 Mal täglich.

[0024] Eine wirksame Verbindung der Erfindung kann auf jedem herkömmlichen Weg verabreicht werden, beispielsweise oral, wie in Form von Tabletten oder Kapseln, oder parenteral in Form injizierbarer Lösungen oder Suspensionen, beispielsweise in zu Cefotaxim analoger Weise.

[0025] Die Verbindung 7-(((5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl)amino)-3-((imino-1-piperazinylmethyl)methylhydrazono)methyl-3-cephem-4-carbonsäure (Verbindung von Beispiel 1) ist die bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung für eine Anwendung als Mittel gegen Mikroben. Eine entsprechende Bestimmung hat beispielsweise ergeben, dass der MHK-Wert ($\mu\text{g/ml}$) der Verbindung von Beispiel 1 (geprüft in Form des Hydrochlorids) gegenüber beispielsweise *Haemophilus influenza* etwa $< 0,125$ bis 0,4 beträgt, wobei beispielsweise auch Cefotaxim dabei einen MHK-Wert ($\mu\text{g/ml}$) von etwa $< 0,125$ bis 0,4 aufweist. Daraus ergibt sich, dass die bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen größeren Tieren, wie beispielsweise Menschen, zwecks Behandlung von Erkrankungen durch Mikroben, beispielsweise bakteriellen Erkrankungen, in ähnlicher Weise und ähnlichen Dosen verabreicht werden können, wie dies für Cefotaxim herkömmlich ist.

[0026] Die Verbindung der Formel Is kann in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, beispielsweise eines Säureadditionssalzes oder eines Basenadditionssalzes oder der entsprechenden freien Form und gewünschtenfalls auch in Form eines Solvats verabreicht werden. Solche Salze/Solvate können größenordnungsmäßig genauso wirksam sein, wie die freien Formen.

[0027] Zur Erfindung gehören auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung der Formel Is gemäß Anspruch 1 in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in freier Form in Kombination mit wenigstens einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel enthalten.

[0028] Solche Zusammensetzungen lassen sich in herkömmlicher Weise herstellen.

[0029] Einheitsdosierungsformen können beispielsweise 10 mg bis zu etwa 1 g, beispielsweise 10 mg bis zu etwa 700 mg, wie etwa 500 mg, Wirkstoff enthalten.

[0030] Als Arzneimittel lassen sich die erfindungsgemäßen Wirkstoffe allein oder in geeigneten Arzneiformen zusammen mit anorganischen oder organischen, pharmakologisch inerten Hilfsstoffen verabreichen. Sie werden beispielsweise als Bestandteil von Kapseln oder Injektions- oder Instillationspräparationen verwendet, die eine Wirkstoffmenge enthalten, welche zur Erzielung eines optimalen Blutspiegels ausreicht, nämlich eine Wirkstoffmenge von etwa 10 bis 500 mg pro Kapsel. Bei einer solchen Anwendung ist die zu verabreichende Dosis abhängig von der verwendeten Verbindung und der Art der Verabreichung und auch der Art der Behandlung. Bei größeren Tieren lassen sich zufrieden stellende Ergebnisse durch Verabreichung in einer Tagesdosis von etwa 0,5 bis 6 g erhalten. Erforderlichenfalls kann diese Wirkstoffmenge auch in entsprechend kleineren Dosen 2 bis 4 Mal täglich oder in einer Form verabreicht werden, welche den Wirkstoff verzögert freigibt.

[0031] Zu einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung gehören Verbindungen der Formel Is oder Zusammensetzungen, welche Verbindungen der Formel Is enthalten, in Form pharmazeutisch annehmbarer Salze oder in freier Form in Kombination mit wenigstens einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel zwecks Anwendung als Pharmazeutika, beispielsweise als Antibiotika, und ferner auch die Verwendung von

Verbindungen der Formel Is oder von Zusammensetzungen, die eine Verbindung der Formel Is enthalten, in Form pharmazeutisch annehmbarer Salze oder in freier Form in Kombination mit wenigstens einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel als Pharmazeutika.

[0032] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen durch Mikroben, beispielsweise von Erkrankungen, die durch Bakterien hervorgerufen werden, welche ausgewählt sind aus Pseudomonas, Enterobacter, Enterococcus, Moraxella, Haemophilus, Klebsiella, Streptococcus, Staphylococcus, Escherichia, Proteus, Salmonella, Serratia oder Pneumococci, indem einem Patienten, der eine solche Behandlung braucht, eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel Is, beispielsweise in Form einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung, verabreicht wird, und auch die Verwendung von Verbindungen der Formel Is zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Erkrankungen durch Mikroben, nämlich beispielsweise von Erkrankungen, welche durch Bakterien hervorgerufen werden, die ausgewählt sind aus Pseudomonas, Enterobacter, Enterococcus, Moraxella, Haemophilus, Klebsiella, Streptococcus, Staphylococcus, Escherichia, Proteus, Salmonella, Serratia oder Pneumococci.

[0033] Die Erfindung wird im Folgenden anhand von Beispielen weiter erläutert, welche aber den Schutzzumfang nicht beschränken sollen, wobei alle darin angegebenen Temperaturen in °C zu verstehen sind. Die Bestimmungen der ¹H-NMR-Spektren erfolgten bei 200 MHz in DMSO-d₆.

Beispiel 1

7-(((5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl)amino)-3-((imino-1-piperaziniylmethyl)methylhydrazono)methyl-3-cephem-4-carbonsäure

a)

N-(1,4,5a,6-Tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-aceto(2,1-b)furo(3,4-d)(1,3)-thiazin-6-yl)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-2-(fluormethoxyimino)essigsäureamidhydroxylacton von 7-(((5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl)amino)-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure

[0034] Eine Suspension von 10 g 7-Amino-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure in einem Gemisch aus 220 ml Methylenchlorid und 80 ml Acetonitril wird bei 0°C mit 43 ml N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid gerührt. Die erhaltene klare Lösung wird mit 15,7 g (5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-2-fluormethoxyiminoessigsäurechlorid versetzt, und das Reaktionsgemisch wird etwa 1 Stunde bei etwa 0°C gerührt. Das Gemisch wird mit 1250 ml Acetonitril verdünnt, das 70 ml Wasser enthält. Das erhaltene Gemisch wird zur Einstellung eines pH-Werts auf 3,5 mit 12% wässrigem Ammoniak versetzt. Das Gemisch wird mit 2,5 l Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wird getrocknet und konzentriert. Das Konzentrat wird 1 Stunde bei 20°C mit 100 ml Acetonitril gerührt. Das hierbei in kristalliner Form ausfallende N-(1,4,5a,6-Tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-aceto(2,1-b)furo(3,4-d)(1,3)-thiazin-6-yl)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-2-(fluormethoxyimino)essigsäureamid wird abfiltriert und getrocknet.

b)

7-(((5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl)amino)-3(E)-((imino-1-piperaziniylmethyl)methylhydrazono)methyl-3-cephem-4-carbonsäure

[0035] 3,77

g

N-(1,4,5a,6-Tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-aceto(2,1-b)furo(3,4-d)(1,3)-thiazin-6-yl)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-2-(fluormethoxyimino)essigsäureamid werden in einem Gemisch aus 75 ml Acetonitril und 11 ml Wasser suspendiert und mit einer Lösung von 2 g 1-(1-Methylhydrazino)iminomethyl)piperazin in Form eines Dihydrochlorids in 4,5 ml 2N HCl behandelt. Das Reaktionsgemisch wird etwa 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt und dann unter weiterem Rühren in 600 ml Acetonitril gegossen. Die dabei in Form eines Trihydrochlorids ausfallende

7-(((5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl)amino)-3(E)-((imino-1-piperaziniylmethyl)methylhydrazono)methyl-3-cephem-4-carbonsäure wird abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und getrocknet.

c)


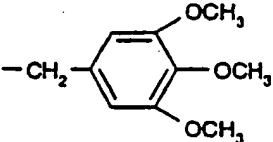
7-(((5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl)amino)-3(E)-((imino-1-piperaziniylmethyl)methylhydrazono)methyl-3-cephem-4-carbonsäure

[0036] 0,65 g der in Form eines Trihydrochlorids bei der Stufe b) erhaltenen rohen 7-(((5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl)amino)-3(E)-((imino-1-piperaziniylmethyl)methylhydrazono)methyl-3-cephem-4-carbonsäure werden in 2 ml Wasser gelöst, und die Lösung wird auf eine Säule gegeben, die mit 50 g RP-18^R (LiChrorep RP-18^R, Korngröße 40 bis 63 µm, Merck) gefüllt ist, und die

Säule wird mit Wasser (Fließrate 20 ml/min) eluiert. Durch analytische HPLC werden Fraktionen geprüft, wobei die Fraktionen, welche 7-(((5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl)amino)-3(E)-((imino-1-piperaziniylmethyl)methylhydrazono)-methyl-3-cephem-4-carbonsäure in Form eines Monohydrochlorids enthalten, bestimmt (HPLC), vereinigt und lyophilisiert werden.

[0037] Das im Beispiel 1 beschriebene Verfahren wird unter Verwendung entsprechender Verbindungen der Formeln II und III, worin R_{2s} , R_{3s} und R_5 die in der folgenden Tabelle angegebenen Bedeutungen haben, wiederholt, wodurch Verbindungen der Formel Ia erhalten werden, worin R_5 für H steht und R_{2s} und R_{3s} die in der folgenden Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen haben, erhalten werden, und zwar in der beschriebenen Salzform:

Tabelle 1

Beispiel	R_{2s}	R_{3s}	Salz
2	C_2H_5	H	HCl
3	CH_3	C_2H_5	HCl
4	$-CH_2CH=CH_2$	H	3HCl
5	CH_3	CH_3	HCl
6		H	3HCl
7		H	3HCl

[0038] Verbindungen, die als Ausgangsmaterial beim vorliegenden Verfahren brauchbar sind, können beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

Beispiel A

1-(1-Methylhydrazino)iminomethyl)piperazin

a) S-Methyl-2-methylisothiosemicarbazid

[0039] Eine Lösung von 239,8 g S-Methyl-2-methylisothiosemicarbazid in Form eines Hydroiodids in 100 ml Wasser wird auf eine Säule gegeben, die mit 1500 ml eines stark basischen Ionenaustauschers in der Chloridform (Amberlit IRA 420^R) gefüllt ist, und die Säule wird mit Wasser eluiert. Die Fraktionen, welche S-Methyl-2-methylisothiosemicarbazid in Form eines Hydrochlorids (HPLC) enthalten, werden lyophilisiert. Man behandelt das Lyophilisat mit Ether, isoliert durch Filtration und trocknet, wodurch man S-Methyl-2-methylisothiosemicarbazid in Form eines Hydrochlorids als einen weißen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 116°C (Isopropanol) erhält.

b) Benzylidenderivat von 4-Formyl-1-((1-methylhydrazino)iminomethyl)piperazin

[0040] Eine Lösung von 40,9 g S-Methyl-2-methylisothiosemicarbazid in Form eines Hydrochlorids in 350 ml Ethanol wird mit 30 g frischdestilliertem Formylpiperazin vermischt und etwa 39 Stunden unter Rückflusssieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit 26,4 ml Benzaldehyd vermischt und etwa 24 Stunden gerührt. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und getrocknet, wodurch man das Benzylidenderivat von 4-Formyl-1-((1-methylhydrazino)iminomethyl)piperazin in Form eines Hydrochlorids erhält.

c) 1-((1-Methylhydrazino)iminomethyl)piperazin

[0041] Man unterzieht 10 g des Benzylidenderivats von 4-Formyl-1-((1-methylhydrazino)iminomethyl)piperazin

zin in Form eines Hydrochlorids einer Abspaltung des Benzaldehyds durch Wasserdampfdestillation unter Zugabe von 48 ml 2N HCl. Die erhaltene wässrige Aufschlämmung wird eingeeengt, und der dabei erhaltene ölige Rückstand wird mit siedendem Ethanol behandelt. Die Ethanolphase wird unter Vakuum eingeeengt, wodurch man 1-((1-Methylhydrazino)iminomethyl)piperazin in Form eines Dihydrochlorids als weißen Feststoff erhält.

Beispiel B

1 [(1-Ethylhydrazino)iminomethyl]piperazin

a) Benzylidenderivat von 1-(Hydrazinoiminomethyl)piperazin

[0042] Der pH-Wert einer Lösung von 10,7 g des Benzylidenderivats von 1-(Hydrazinoiminomethyl)piperazin in Form eines Dihydrochlorids in 100 ml Wasser wird durch Zugabe von 8 N NaOH auf 10 eingestellt. Das erhaltene Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wird getrocknet und das Lösemittel verdampft, wodurch man das Benzylidenderivat von 1-(Hydrazinoiminomethyl)piperazin in Form eines amorphen Pulvers erhält.

b) Benzylidenderivat von 1-Formyl-4-(hydrazinoiminomethyl)piperazin

[0043] Man gibt 12,7 ml Essigsäureanhydrid tropfenweise zu 42 ml eiskalter Ameisensäure, rührt das Gemisch etwa 1 Stunde und versetzt es dann tropfenweise mit 16 g Benzylidenderivat von 1-(Hydrazinoiminomethyl)piperazin in 42 ml Ameisensäure. Das Gemisch wird etwa 2 Stunden bei 0°C belassen, worauf das Lösemittel verdampft wird. Der Rückstand wird mit Wasser behandelt, und der pH-Wert des erhaltenen Gemisches durch Zusatz von 10 N KOH auf pH 11 eingestellt. Das Gemisch wird mit Dichlormethan extrahiert, die Dichlormethanphase getrocknet und das Lösemittel verdampft. Hierdurch erhält man das Benzylidenderivat von 1-Formyl-4-(hydrazinoiminomethyl)piperazin in Form eines weißen Pulvers.

c) Benzylidenderivat von 1-[(1-Ethylhydrazino)iminomethyl]-4-formylpiperazin

[0044] Eine mit Eis gekühlte Lösung von 2 g des Benzylidenderivats von 1-Formyl-4-(hydrazinoiminomethyl)piperazin in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran wird mit 9,3 ml Bis(trimethylsilyl)lithiumamid (1M-Lösung in Tetrahydrofuran) behandelt und etwa 1 Stunde bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2,4 g Ethyliodid versetzt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird verdampft und der Rückstand durch eine so genannte Trockensäulenblitzchromatographie gereinigt. Eluiermittel: 1. Methanol, 2. 90% Methanol/10% Essigsäure.

[0045] Fraktionen, die das Benzylidenderivat von 1-[(1-Ethylhydrazino)iminomethyl]-4-formylpiperazin enthalten (Bestimmung durch analytische HPLC), werden vereinigt und durch Eindampfung vom Lösemittel befreit, wodurch man das Benzylidenderivat von 1-[(1-Ethylhydrazino)iminomethyl]-4-formylpiperazin in Form eines weißen Pulvers erhält.

d) 1-[(1-Ethylhydrazino)iminomethyl]piperazin

[0046] Man behandelt eine Lösung von 2,7 g des Benzylidenderivats von 1-[(1-Ethylhydrazino)iminomethyl]-4-formylpiperazin in 11,6 ml 2N HCl durch Wasserdampfdestillation. Durch anschließende Verdampfung des Wassers vom Reaktionsgemisch und Trocknung des Rückstands gelangt man zu 1-[(1-Ethylhydrazino)iminomethyl]piperazin in Form eines Dihydrochlorids als weißem Feststoff.

[0047] Das im Beispiel B beschriebene Verfahren wird unter Verwendung der entsprechenden Reaktanten wiederholt, wodurch man die folgenden Verbindungen erhält.

Beispiel C

1-[(1-Allylhydrazino)iminomethyl]piperazin (in Form eines Dihydrochlorids)

Beispiel D

1-[[1-(4-Methoxybenzyl)hydrazino]iminomethyl]piperazin (in Form eines Dihydrochlorids)

Beispiel E

s1-[[1-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)hydrazino]iminomethyl]piperazin (in Form eines Dihydrochlorids)

Beispiel F

1-[(1-Methylhydrazino)(methyylimino)methyl]piperazin

a) Benzylidenderivat von 1-Formyl-4-[hydrazino(methyylimino)methyl]piperazin

[0048] Man löst 37 g 1-Formyl-4-[hydrazino(methyylimino)methyl]piperazin in Form eines Hydrochlorids in einem Gemisch aus 80 ml Acetonitril und 185 ml Wasser und behandelt diese Lösung mit 30 g Benzaldehyd. Sodann wird das Gemisch etwa 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit Ether extrahiert. Hierauf wird das Wasser von der wässrigen Phase verdampft. Der erhaltene Rückstand wird mit Wasser behandelt, und das entstandene Gemisch mit 2N NaOH auf einen pH-Wert von 11 eingestellt. Das Gemisch wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase getrocknet, das Lösemittel verdampft und der Rückstand getrocknet, wodurch man das Benzylidenderivat von 1-Formyl-4-[hydrazino(methyylimino)methyl]piperazin als weißes Pulver erhält.

b) Benzylidenderivat von 1-Formyl-4-[(1-methylhydrazino)(methyylimino)methyl]piperazin

[0049] Eine Lösung von 1,62 g des Benzylidenderivats von 1-Formyl-4-[hydrazino(methyylimino)methyl]piperazin in 30 ml Acetonitril wird mit 4,56 g Methyljodid behandelt, und das Gemisch wird über Nacht auf Rückflusstemperatur gehalten. Das Lösemittel wird verdampft und der Rückstand etwa 1 Stunde bei Raumtemperatur mit 20 ml Wasser und 10 ml Amberlit IRA-400 (Cl)^R (Ionenaustauscherharz) gerührt. Das Gemisch wird filtriert. Die wässrige Lösung wird mit 2N NaOH auf pH 11 eingestellt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und durch Verdampfung des Lösemittels eingeengt. Das erhaltene Konzentrat wird in der im Beispiel B, c) beschriebenen Weise behandelt, wodurch man das Benzylidenderivat von 1-Formyl-4-[(1-methylhydrazino)-(methyylimino)methyl]-piperazin in Form eines weißen Pulvers erhält.

c) 1-[(1-Methylhydrazino)(methyylimino)methyl]piperazin

[0050] Man löst 1,14 g des Benzylidenderivats von 1-Formyl-4-[(1-methylhydrazino)(methyylimino)methyl]piperazin in 6 ml 2N HCl und behandelt diese Lösung dann wie im Beispiel B d) beschrieben, wodurch man 1-[(1-Methylhydrazino)(methyylimino)methyl]piperazin in Form eines Dihydrochlorids als weißen Feststoff erhält.

Beispiel G

[0051] Das im Beispiel F beschriebene Verfahren wird unter Verwendung der entsprechenden Reaktanten wiederholt, wodurch man zu 1-[(1-Methylhydrazino)(ethyylimino)methyl]piperazin (in Form eines Dihydrochlorids) gelangt.

Beispiel L

[6(R)-6 α ,7 β (Z)]-7-[[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(fluormethoxyimino)acetyl]amino]-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethylester

a) [6(R)-6 α ,7 β (Z)]-7-[[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(fluormethoxyimino)acetyl]amino]-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure

[0052] Man gibt 0,4 ml Hünig-Base tropfenweise zu einer Lösung von 1 g

N-(1,4,5a,6-Tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-6-yl)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-2-fluormethoxyimino)-essigsäureamid in 76 ml Acetonitril. Die erhaltene Lösung wird mit 0,38 g Natriumiodid behandelt, das in 5 ml Acetonitril gelöst ist. Die dabei in Form eines Natriumsalzes ausfallende [6(R)-6 α ,7 β (Z)]-7-[[5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(fluormethoxyimino)acetyl]amino]-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure wird abfiltriert und getrocknet.

b)

[6(R)-6 α ,7 β (Z)]-7-[[5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(fluormethoxyimino)acetyl]amino]-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethylester

[0053] Man behandelt 1 g [6(R)-6 α ,7 β (Z)]-7-[[5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(fluormethoxyimino)acetyl]amino]-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure in Form eines Natriumsalzes in 10 ml Dimethylacetamid bei 0°C unter Rühren mit einer Lösung von 0,65 g 1-Iodethylisopropylcarbonat in 4 ml Toluol und rührt das erhaltene Gemisch etwa 90 Minuten bei 0°C. Sodann wird dieses Gemisch mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum auf 10 ml eingeeengt. Das erhaltene Konzentrat wird in 120 ml n-Hexan eingeführt. Das dabei ausfallende Gemisch aus 2 Diastereoisomeren in einem Verhältnis von 1 : 1 von [6(R)-6 α ,7 β (Z)]-7-[[5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(fluormethoxyimino)acetyl]amino]-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure-1-(isopropoxycarbonyloxy)-ethylester wird abfiltriert, getrocknet und in Form eines Feststoffs erhalten.

¹H-NMR-Spektren

Beispiele

1: 3,25 (breit, 4H, -CH₂-N-CH₂-); 3,3 (s, 3H, N-CH₃); 3,60 und 4,28 (AB Quartett, J = 18 Hz, 2H, S-CH₂); 3,74 (breit, 4H, -CH₂-NH⁺-CH₂-); 5,28 (d, J = 5 Hz, 1H, β -Lactam-H); 5,78 (d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F); 5,91 (dd, J = 5 und 8,3 Hz, 1H, β -Lactam-H); 8,1 (s, 1H, CH=N); 9,04 (breites Singulett, 1H, NH); 9,35 (breites Singulett, 1H, NH); 9,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H, NH); 9,9 (breites Singulett 2H, NH₂).

2: 1,17, 6, J = 5 Hz, 3H, CH₃; 3,28, b, 4H, N-CH₂; 3,60 und 4,21, AB Quartett, J = 18 Hz, 2H, S-CH₂; 3,67, b, 4H, N-CH₂; 3,91, m, 2H, CH₂; 5,22, d, J = 5 Hz, 1H, β -Lactam-H; 5,82, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5,85, dd, J = 5 Hz und 8 Hz, 1H, β -Lactam-H; 8,35, b, 3H, 1H, CH=N und 2H, NH; 9,78, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

3: 1,18, 6, J = 5 Hz, 3H, CH₃; 3,30, b, 9H, 4H von NCH₂ und 2H von CH₂ und 3H von CH₃; 3,70, m, 5H, 4H von NCH₂ und 1H von S-CH₂; 4,10, Teil eines AB Quartetts, J = 18 Hz, 1H, S-CH₂; 5,32, d, J = 5 Hz, 1H, β -Lactam-H; 5,82, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5,95, dd, J = 5 Hz und 8 Hz, 1H, β -Lactam-H; 8,08, s, 1H, CH=N; 8,32, b, 1H, NH; 9,82, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

4: 3,30, b, 4H, N-CH₂; 3,58 und 4,25, AB Quartett, J = 18 Hz, 2H, S-CH₂; 3,73, b, 4H, N-CH₂; 4,30, m, 2H, N-CH₂; 5,26, m, 3H, 1H, β -Lactam-H; und 2H von CH₂=C; 5,64, Teil eines Dubletts, 1H, CH₂F; 5,90, m, 4H, 1H von CH₂-F und 1H von CH=C adn 1H, β -Lactam-H; 8,11, s, 1H, CH=N; 9,81, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

5: 90 und 03, 2s (2 : 1), 3H, N-3-CH₃; 3,33, b, 7H, 4H von -CH₂ und H₃, 3,64, b, 5H, 4H von NH₂ und 1H von S-CH₂; 4,15, Teil eines AB Quartetts; J = 18 Hz, 1H, S-CH₂; 5,21, d, J = 5 Hz, 1H, β -Lactam-H; 5,81, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5,83, dd, J = 5 Hz und J = 8 Hz, 1H, β -Lactam-H; 8,32, 3H, 1H von CH=N und 2H von NH; 9,79, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

6: 3,31, b, 4H, N-CH₂; 3,52 und 4,18, AB Quartett, J = 18 Hz, 2H, S-CH₂; 3,72, b, 7H, 4H von N-CH₂ und 3H von OCH₃; 4,95, AB Quartett, J = 17 Hz, 2H, CH₂; 5,14, d, J = 5 Hz, 1H, β -Lactam-H; 5,78, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5,77, dd, J = 5 Hz und 8 Hz, 1H, β -Lactam-H; 6,86–6,91, m, 2H, CH-aromatisch; 7,15–7,19, m, 2H, CH-aromatisch; 8,26, b, 2H, CH=N und NH; 8,40, b, 1H, NH; 9,74, d, J = 8 Hz; 1H, NH.

7: 3,34, b, 4H, N-CH₂; 3,57 und 4,23, AB Quartett, J = 18 Hz, 2H, S-CH₂; 3,64, s, 3H, OCH₃; 3,79, b, 10H, 4H von N-CH₂ und 6H von OCH₃; 5,03, AB Quartett; J = 17 Hz, 2H, CH₂; 5,27, d, J = 5 Hz, 1H, β -Lactam-H; 5,81, d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F; 5,92, dd, J = 5 Hz und 8 Hz, 1H, β -Lactam-H; 6,53, s, 2H, CH-aromatisch; 8,14, s, 1H, CH=N; 8,30, b, 2H, NH; 9,83, d, J = 8 Hz, 1H, NH.

Aa: 2,55 (s, 3H, S-CH₃); 3,45 (s, 3H, N-CH₃).

Ab: 3,4 (s, 3H, N-CH₃); 3,51 (m, 2H) und 3,58 (m, 6H, -CH₂-N-CH₂-); 7,45–7,48 (m, 3H, CH aromatisch); 7,81–7,85 (m, 2H, CH aromatisch); 8,10 (s, 1H, N-CH=O); 8,14 (s, 1H, CH=N); 9,0 (breites Singulett, 2H, N⁺H₂).

Ac: 3,16 (m, 7H, N-CH₃ und -CH₂-N-CH₂-); 3,61 (m, 4H, -CH₂-N⁺-CH₂-); 6,0 (breites Singulett, 3H, N⁺H₃); 8,3 (breites Singulett, 1H NH); 10,0 (breites Singulett, 2H, N⁺H₂).

B: 1,22, 6, J = 5 Hz, 3H, CH₃; 3,16, b, 4H, N-CH₂; 3,45, q, J = 5 Hz, 2H, CH₂; 3,65, b, 4H, N-CH₂; 10,14, b, 2H, NH.

C: 3,14, b, 4H, N-CH₂; 3,68, b, 4H, N-CH₂; 3,98–4,18, m, 2H, CH₂-C; 5,16–5,48, m, 2H, CH₂=C; 5,80–6,10, m, 1H, CH=C; 10,30, b, 2H, NH.

D: 3,19, b, 4H, N-CH₂; 3,67, b, 4H, N-CH₂; 3,77, s, 3H, O-CH₃; 4,59, s, 2H, N-CH₂; 6,90–7,02 und 7,25–7,38, m, je 2H, CH-aromatisch; 10,02, b, 2H, NH.

E: 3,20, b, 4H, N-CH₂; 3,67, b, 7H, 4H von N-CH₂ und 3H von O-CH₃; 3,81, s, 6H, O-CH₃; 4,59, s, 2H, N-CH₂; 6,69, s, 2H, CH-aromatisch; 9,96, b, 2H, NH.

F: 2,84, s 3H, CH₃; 3,18, b, 7H, 4H von N-CH₂ und 3H von CH₃; 3,63, b, 4H, N-CH₂; 10,13, b, 2H, NH.

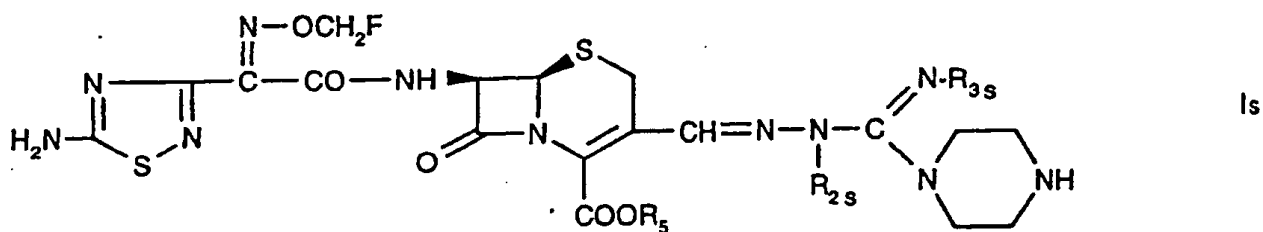
G: 1,20, t, J = 5 Hz, 3H, CH₃; 3,19, b, 9H, 4H von N-CH₂ und 3H von CH₃ und 2H von CH₂; 3,64, b, 4H, N-CH₂; 10,12, b, 2H, NH.

La: 3,32 und 3,70 (AB Quartett, J = 17 Hz, 2H, SCH₂); 5,22 (d, J = 5 Hz, 1H, β-Lactam-H); 5,82 (d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F); 5,86 (dd, J = 5 und 8,4 Hz, 1H, β-Lactam-H); 8,35 (breites Singulett, 2H, NH₂); 9,5 (s, 1H, CH=O); 9,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H, NH).

Lb: Diastereomer A: 1,21 (d, J = 6 Hz, 6H); 1,53 (d, J = 5,4 Hz, 3H, -O(CH₃)CH-O-); 3,67 (AB Quartett, J = 18,2 Hz, S-CH₂); 4,6–4,9 (m, 2H, -O-CH(CH₃)₂); 5,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H, β-Lactam-H); 5,8 (d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F); 6,04 (dd, J = 5,3 und 8,4 Hz, 1H, β-Lactam-H); 6,84 (q, 1H, O(CH₃)CH-O); 8,2 (breites Singulett, 2H, NH₂); 9,6 (s, 1H, CH=O); (breites Singulett, 2H, NH₂); 9,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H, NH). Diastereomer B: 1,23 (d, J = 6 Hz, 6H); 1,53 (d, J = 5,4 Hz, 3H, -O(CH₃)CH-O-); 3,68 (AB Quartett, J = 18,2 Hz, S-CH₂); 4,6–4,9 (m, 1H, -O-CH(CH₃)₂); 5,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H, β-Lactam-H); 5,8 (d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F); 6,08 (dd, J = 5,3 und 8,4 Hz, 1H, β-Lactam-H); 6,93 (q, 1H, O(CH₃)CH-O-); 9,6 (s, 1H, CH=O); 9,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H, NH).

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin

R₅ für Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, Benzyl, (C₁-C₈)Alkoxybenzyl, Indanyl, Phthalidyl, (C₁-C₈)Alkoxyethyl, (C₁-C₆)Alkanoyloxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)Alkoxyacetyloxy(C₁-C₆)alkyl, Glycyloxymethyl, Phenylglycyloxymethyl oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl steht,

R_{2s} für (C₁-C₆)Alkyl, Ar(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl oder (C₂-C₈)Alkyl steht und

R_{3s} für Wasserstoff, (C₁-C₆)Alkyl, Ar(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₈)Alkyl oder (C₃-C₈)Cycloalkyl steht in freier Form oder in Form eines Salzes oder in Form eines Solvats.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_{2s} für Methyl steht und R_{3s} für Wasserstoff steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, nämlich 7-(((5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl)amino)-3(E)-((imino-1-piperazinylmethyl)methylhydrazono)methyl-3-cephem-4-carbonsäure in Form eines Hydrochlorids.

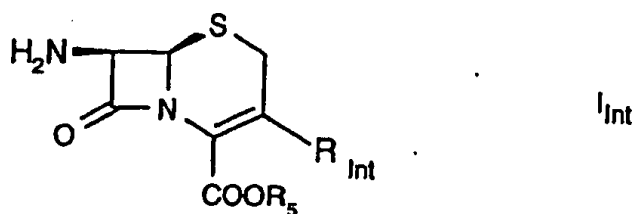
4. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, nämlich 7-(((5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl)amino)-3(E)-((imino-1-piperazinylmethyl)methylhydrazono)methyl-3-cephem-4-carbonsäure in Form eines Trihydrochlorids.

5. Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, welche besteht aus

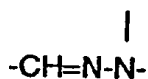
- 1-[(1-Ethylhydrazino)iminomethyl]piperazin,
- 1-[(1-Allylhydrazino)iminomethyl]piperazin,
- 1-[(1-(4-Methoxybenzyl)hydrazino)iminomethyl]piperazin,
- 1-[(1-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)hydrazino)iminomethyl]piperazin,
- 1-[(1-Methylhydrazino)(methylimino)methyl]piperazin und
- 1-[(1-Methylhydrazino)(ethylimino)methyl]piperazin.

6. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 5 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Is gemäß Definition von Anspruch 1.

7. Verbindung der Formel



worin R_5 für Wasserstoff, (C_1-C_6) Alkyl, Benzyl, (C_1-C_8) Alkoxybenzyl, Indanyl, Phthalidyl, (C_1-C_8) Alkoxyethyl, (C_1-C_6) Alkanoyloxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) Alkoxy-carbonyloxy (C_1-C_6) alkyl, Glycyloxymethyl, Phenylglycyloxymethyl oder $(5\text{-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl})$ methyl steht und R_{int} für die folgende Gruppe steht



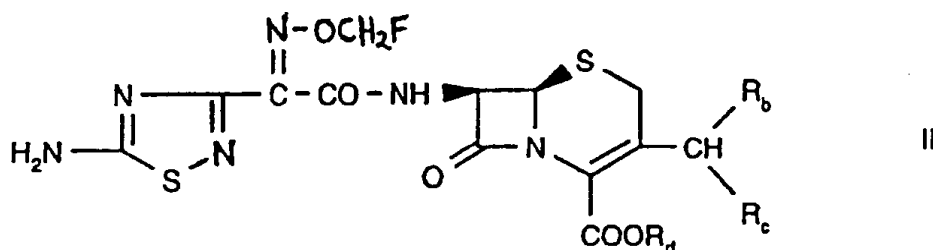
worin die Gruppe =N- der terminalen Aminogruppe der Hydrazinogruppe einer Verbindung nach Anspruch 5 entspricht und worin die Gruppe



gemäß einer Verbindung von Anspruch 5 substituiert ist.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel I_{int} gemäß Definition von Anspruch 7 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Is gemäß Definition von Anspruch 1.

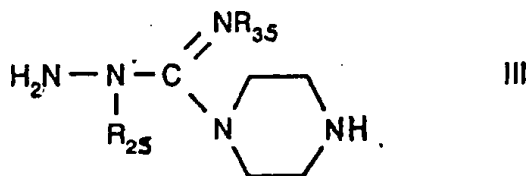
9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Is gemäß Definition von Anspruch 1, gekennzeichnet durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



worin entweder

α) R_b für Wasserstoff steht und R_c und R_d zusammen eine Bindung bedeuten oder

β) R_d für Wasserstoff, ein Kation, (C_1-C_6) Alkyl, Benzyl, (C_1-C_8) Alkoxybenzyl, Indanyl, Phthalidyl, (C_1-C_8) Alkoxyethyl, (C_1-C_6) Alkanoyloxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) Alkoxy-carbonyloxy (C_1-C_6) alkyl, Glycyloxymethyl, Phenylglycyloxymethyl oder $(5\text{-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl})$ methyl oder eine Silylschutzgruppe steht und R_b und R_c zusammen für die Oxogruppe stehen,



worin R_{2s} und R_{3s} wie im Anspruch 1 definiert sind, und Isolierung einer Verbindung der Formel Is mit einer Verbindung der Formel

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel Is gemäß Definition von Anspruch 1 in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in freier Form in Assoziation mit wenigstens einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel Is gemäß Definition nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung bakterieller Erkrankungen, die durch eine Bakteriengattung hervorgerufen werden, welche aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Pseudomonas, Enterobacter, Enterococcus, Moraxella, Haemophilus, Klebsiella, Streptococcus, Staphylococcus, Escherichia, Proteus, Sal-

DE 698 16 057 T2 2004.04.15

monella, Serratia und Pneumococcus.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen