



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 652 129 A5

⑤ Int. Cl.4: C 07 D 501/20  
A 61 K 31/545

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

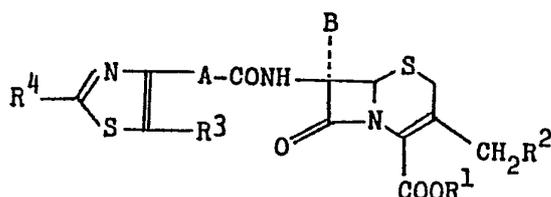
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

<p>⑳ Gesuchsnummer: 6202/81</p> <p>㉑ Anmeldungsdatum: 25.09.1981</p> <p>㉓ Priorität(en): 25.09.1980 JP 55-132253 12.11.1980 JP 55-158184 13.12.1980 JP 55-175263</p> <p>㉔ Patent erteilt: 31.10.1985</p> <p>㉕ Patentschrift veröffentlicht: 31.10.1985</p>	<p>㉗ Inhaber: Toyama Chemical Co., Ltd., Shinjuku-ku/Tokyo (JP)</p> <p>㉘ Erfinder: Sadaki, Hiroshi, Toyama-shi (JP) Narita, Hirokazu, Toyama-shi (JP) Imaizumi, Hiroyuki, Toyama-shi (JP) Konishi, Yoshinori, Takaoka-shi (JP) Inaba, Takihiko, Namerikawa-shi (JP) Hirakawa, Tatsuo, Higashitonami-gun/Toyama-ken (JP) Taki, Hideo, Sagamihara-shi (JP) Tai, Masaru, Toyama-shi (JP) Watanabe, Yasuo, Toyama-shi (JP) Saikawa, Isamu, Toyama-shi (JP)</p> <p>㉙ Vertreter: Ammann Patentanwälte AG Bern, Bern</p>
--	---

⑤④ Neue Cephalosporine, Verfahren zur Herstellung derselben.

⑤⑦ Neue Cephalosporine entsprechen der allgemeinen Formel



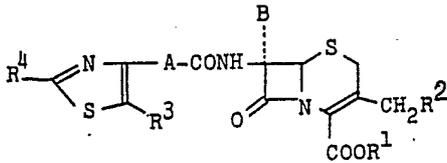
worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A und B die Bedeutung gemäss Patentanspruch 1 zukommt. Die Acylierung der Aminogruppe in 7-Stellung erfolgt durch Kondensation mit einer Verbindung der Formel



Diese Cephalosporine haben ein breites antibakterielles Spektrum. Sie sind gegen Lactamase erzeugende Bakterien stabil und haben eine niedrige Toxizität. Sie werden bei oraler und parenteraler Verabreichung vorzüglich absorbiert.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Cephalosporine der allgemeinen Formel oder ein Salz derselben:



wobei  $R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet; wobei  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe bedeutet, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist; wobei  $R^3$  ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet; wobei  $R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $-NHR^{18}$  bedeutet, worin  $R^{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl, Aryl-, Arylalkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei A eine Gruppe der Formel  $-CH_2-$  bedeutet oder eine Gruppe der Formel



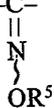
in der  $R^5$  ein Wasserstoff oder eine Alkylgruppe bedeutet und in der  $\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder als anti-Isomeres oder als Mischung derselben vorliegt; wobei B ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe bedeutet.

2. Cephalosporin oder ein Salz desselben nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass B ein Wasserstoffatom ist.

3. Cephalosporin oder Salz desselben nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe bedeutet.

4. Cephalosporin oder Salz desselben nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-CH_2-$  bedeutet.

5. Cephalosporin oder Salz desselben nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-C-$



bedeutet, wobei  $R^5$  und  $\sim$  die oben angegebene Bedeutung hat.

6. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel



bedeutet (syn-Isomeres).

7. Cephalosporin oder Salz desselben nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte Acylaminogruppe ist.

8. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-CH_2-$  ist.

9. Cephalosporin oder Salz desselben nach einem der An-

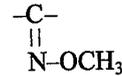
2

sprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-C-$



(I) ist, in der  $R^5$  und  $\sim$  die oben angegebene Bedeutung hat.

10. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel



15 bedeutet (syn-Isomeres).

11. Cephalosporin oder Salz desselben nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte aromatische heterocyclische Gruppe ist, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung angeknüpft ist.

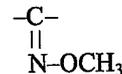
12. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-CH_2-$  ist.

13. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-C-$



ist, in der  $R^5$  und  $\sim$  die oben angegebene Bedeutung hat.

14. Cephalosporinsäure oder Salz desselben nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel



40 bedeutet (syn-Isomeres).

15. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist.

16. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass A für eine Gruppe der Formel  $-CH_2-$  steht.

17. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe ist, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist.

18. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe ist, welche gegebenenfalls substituiert sein kann mit mindestens einem Substituenten ausgewählt aus der folgenden Gruppe: Halogen, Alkyl-, Arylalkyl-, Aryl-, Alkenyl- Gruppe der Formel  $-OR^{19}$ , in der  $R^{19}$  für ein Wasserstoffatom, Alkyl oder eine Schutzgruppe steht, Oxo, Alkylthio, Nitro, Cyano, Gruppe der Formel  $-NHR^{20}$ , in der  $R^{20}$  für Wasserstoffatom, Alkyl oder eine Schutzgruppe steht, Dialkylamino, Acyl, Acylalkyl, Gruppe der Formel

$-COOR^{21}$ , in der  $R^{21}$  für ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe steht, Carbamoyl, Aminoalkyl, N-Alkylaminoalkyl, N,N-Dialkylaminoalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyaminoalkyl, Alkoxyalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl-

yl, Aralkoxycarbonylalkyl, Sulfoalkyl, Sulfo, Sulfamoylalkyl, Carbamoylalkyl, Carbamoylalkenyl und N-Hydroxycarbamoylalkyl.

19. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe ist, welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch mindestens einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkylthio, Amino, Acylamino, Alkoxycarbonyl und Alkoxycarbonylalkyl.

20. Cephalosporin oder ein Salz desselben nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> und B für Wasserstoffatome stehen.

21. Cephalosporin oder ein Salz desselben nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>4</sup> eine Gruppe der Formel -NHR<sup>18</sup> ist, in welcher R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom ist.

22. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine im lebenden Körper entfernbare esterbildende Gruppe ist.

23. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe ist, welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch mindestens einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkylthio, Amino, Acylamino, Alkoxycarbonyl und Alkoxycarbonylalkyl.

24. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel -C-



bedeutet, in der R<sup>5</sup> und ~ die oben angegebene Bedeutung hat.

25. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe ist, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist.

26. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe ist, welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch mindestens einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Alkyl, Aralkyl, Alkenyl, Gruppe der Formel -OR<sup>19</sup>, in der R<sup>19</sup> für ein Wasserstoffatom, Alkyl, oder eine Schutzgruppe steht, Oxo, Alkylthio, Nitro, Cyano, Gruppe der Formel -NHR<sup>20</sup>, in der R<sup>20</sup> für ein Wasserstoffatom, Alkyl oder eine Schutzgruppe steht, Dialkylamino, Acyl, Acylalkyl, Gruppe der Formel -COOR<sup>21</sup>, in der R<sup>21</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe steht, Carbamoyl, Aminoalkyl, N-Alkylaminoalkyl, N,N-Dialkylaminoalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyiminoalkyl, Alkoxyalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Aralkoxycarbonylalkyl, Sulfoalkyl, Sulfo, Sulfamoylalkyl, Carbamoylalkyl, Carbamoylalkenyl, N-Hydroxycarbamoylalkyl.

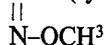
27. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 1,2,4-Triazolyl oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe ist, welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkylthio, Amino, Acylamino, Alkoxycarbonyl und Alkoxycarbonylalkyl.

28. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> und B für Wasserstoffatome stehen.

29. Cephalosporin oder ein Salz desselben nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>4</sup> eine Gruppe der Formel -NHR<sup>18</sup> ist, worin R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet.

30. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom ist oder eine im lebenden Körper entfernbare esterbildende Gruppe ist.

31. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel -C- ist (syn-Isomeres).



32. Cephalosporin oder Salz desselben nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> eine 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe ist, welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch mindestens einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Alkyl, Aryl, Alkylthio, Amino, Acylamino, Alkoxycarbonyl, und Alkoxycarbonylalkyl.

33. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-acetamido-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure oder deren Ester mit einer im lebenden Körper entfernbaren esterbildenden Gruppe oder deren Salz nach Anspruch 31.

34. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(furan-2-yl-carboxamido)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure oder deren Ester mit einer im lebenden Körper entfernbaren esterbildenden Gruppe oder deren Salz nach Anspruch 14.

35. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-acetamidomethyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure, deren Ester mit einer im lebenden Körper entfernbaren esterbildenden Gruppe oder deren Salz nach Anspruch 10.

36. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(4-hydroxybenzyl)- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure, deren Ester mit einer im lebenden Körper entfernbaren esterbildenden Gruppe oder deren Salz nach Anspruch 6.

37. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-carbonsäure oder deren Ester mit einer im lebenden Körper entfernbaren esterbildenden Gruppe oder deren Salz nach Anspruch 32.

38. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure oder deren Ester mit einer im lebenden Körper entfernbaren esterbildenden Gruppe oder deren Salz nach Anspruch 32.

39. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[1-(1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure oder deren Ester mit einer im lebenden Körper entfernbaren esterbildenden Gruppe oder deren Salz nach Anspruch 24.

40. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-amino-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure, deren Ester mit einer im lebenden Körper entfernbaren esterbildenden Gruppe oder deren Salz nach Anspruch 32.

41. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-acetamido-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure, deren Ester mit einer im lebenden Körper entfernbaren esterbildenden Gruppe oder deren Salz nach Anspruch 32.

42. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure, deren Ester mit einer im lebenden Körper entfernbaren esterbildenden Gruppe oder deren Salz nach Anspruch 32.

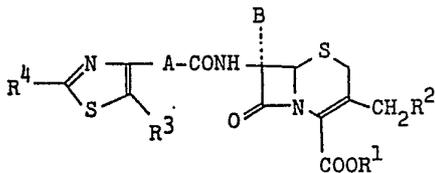
43. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-äthyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure, deren Ester mit einer im lebenden Körper entfernbaren esterbildenden Gruppe oder deren Salz nach Anspruch 32.

44. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,3,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure, deren Ester mit einer im lebenden Körper entfernbaren esterbildenden Gruppe oder deren Salz nach Anspruch 32.

45. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-acetamido-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure oder deren Ester mit einer im lebenden Körper entfernbaren esterbildenden Gruppe oder deren Salz nach Anspruch 32.

46. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure oder deren Ester mit einer im lebenden Körper entfernbaren esterbildenden Gruppe oder deren Salz nach Anspruch 32.

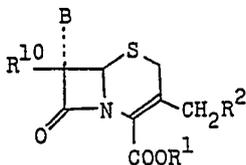
47. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporins der folgenden allgemeinen Formel oder eines Salzes desselben



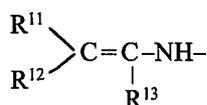
wobei  $R^1$  für ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe steht; wobei  $R^2$  für eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterozyklische Gruppe steht, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung angeknüpft ist oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist; wobei  $R^3$  für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom steht; wobei  $R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $-NHR^{18}$  bedeutet, worin  $R^{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei A eine Gruppe der Formel  $-CH_2-$  bedeutet oder eine Gruppe der Formel  $-C-$



in der  $R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und in der  $\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder als anti-Isomeres oder als Gemisch derselben vorliegt; wobei B ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes desselben



wobei  $R^{10}$  eine Aminogruppe bedeutet oder eine Gruppe der Formel



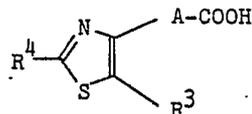
in der  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$ , welche gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoffatome oder für nicht an der Reaktion

4

teilnehmende organische Reste stehen oder eine Gruppe der Formel



bei der  $R^{14}$  und  $R^{15}$ , welche gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoffatome oder nicht an der Reaktion teilnehmende organische Reste stehen und wobei  $R^1$ ,  $R^2$  und B die oben angegebene Bedeutung haben mit einer Verbindung der Formel



wobei  $R^3$ ,  $R^4$  und A die oben angegebene Bedeutung haben oder mit einem reaktiven Derivat der Carboxylgruppe dieser Verbindung.

48. Verfahren nach Anspruch 47, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-CH_2-$  ist.

49. Verfahren nach Anspruch 47, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-C-$

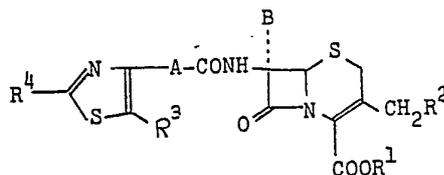


ist, wobei  $R^5$  und die Bindung  $\sim$  die in Anspruch 47 angegebene Bedeutung haben.

50. Verfahren nach einem der Ansprüche 48 oder 49, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe ist, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist.

51. Verfahren nach einem der Ansprüche 47 bis 50, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei  $-50^\circ\text{C}$  bis  $40^\circ\text{C}$  durchgeführt wird.

52. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporins der folgenden allgemeinen Formel oder eines Salzes desselben

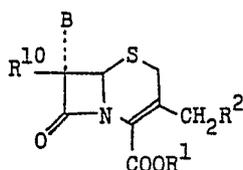


wobei  $R^1$  für ein Wasserstoffatom steht; wobei  $R^2$  für eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe steht, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung angeknüpft ist oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist; wobei  $R^3$  für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom steht; wobei  $R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $-NHR^{18}$  bedeutet, worin  $R^{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wo-

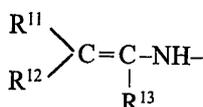
bei A eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-$  bedeutet oder eine Gruppe der Formel



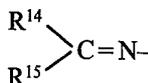
in der  $\text{R}^5$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und in der  $\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder anti-Isomeres oder als Gemisch derselben vorliegt; wobei B ein Wasserstoffatom oder eine niedrigere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



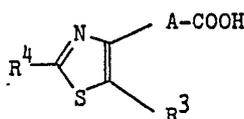
wobei  $\text{R}^{10}$  eine Aminogruppe bedeutet oder eine Gruppe der Formel



in der  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$  und  $\text{R}^{13}$ , welche gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoffatome oder für nicht an der Reaktion teilnehmende organische Reste stehen oder eine Gruppe der Formel



bei der  $\text{R}^{14}$  und  $\text{R}^{15}$ , welche gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoffatome oder nicht an der Reaktion teilnehmende organische Reste stehen und wobei  $\text{R}^1$  eine Schutzgruppe ist und  $\text{R}^2$  und B die oben angegebene Bedeutung haben mit einer Verbindung der Formel



wobei  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  und A die oben angegebene Bedeutung haben oder mit einem reaktiven Derivat der Carboxylgruppe dieser Verbindung, gefolgt von der Entfernung der Schutzgruppe.

53. Verfahren nach Anspruch 52, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-$  ist.

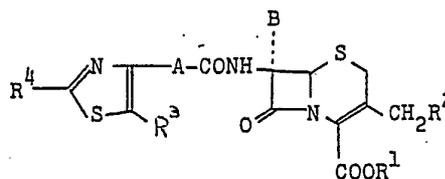
54. Verfahren nach Anspruch 52, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel



ist, in der  $\text{R}^5$  und die Bindung  $\sim$  die in Anspruch 52 angegebene Bedeutung haben.

55. Verfahren nach einem der Ansprüche 53 oder 54, dadurch gekennzeichnet, dass  $\text{R}^2$  eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)gruppe ist, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist.

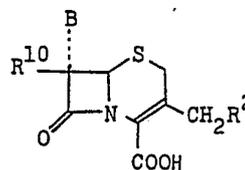
56. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporins der folgenden allgemeinen Formel oder eines Salzes desselben



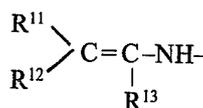
wobei  $\text{R}^1$  für eine Carboxylschutzgruppe steht; wobei  $\text{R}^2$  für eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe steht, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung angeknüpft ist oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist; wobei  $\text{R}^3$  für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom steht; wobei  $\text{R}^4$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $-\text{NHR}^{18}$  bedeutet, worin  $\text{R}^{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei A eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-$  bedeutet oder eine Gruppe der Formel



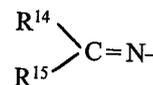
in der  $\text{R}^5$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und in der  $\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder anti-Isomeres oder als Gemisch derselben vorliegt; wobei B ein Wasserstoffatom oder eine niedrigere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



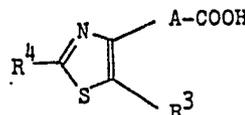
wobei  $\text{R}^{10}$  eine Aminogruppe bedeutet oder eine Gruppe der Formel



in der  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$  und  $\text{R}^{13}$ , welche gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoffatome oder für nicht an der Reaktion teilnehmende organische Reste stehen oder eine Gruppe der Formel



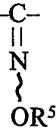
bei der  $\text{R}^{14}$  und  $\text{R}^{15}$ , welche gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoffatome oder nicht an der Reaktion teilnehmende organische Reste stehen und wobei  $\text{R}^2$  und B die oben angegebene Bedeutung haben mit einer Verbindung der Formel



wobei  $R^3$ ,  $R^4$  und A die oben angegebene Bedeutung haben oder mit einem reaktiven Derivat der Carboxylgruppe dieser Verbindung, gefolgt von einem Schutz der Carboxylgruppe.

57. Verfahren nach Anspruch 56, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-$  ist.

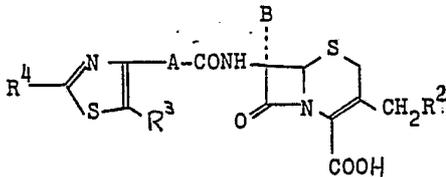
58. Verfahren nach Anspruch 56, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel



ist, in der  $R^5$  und die Bindung  $\sim$  die in Anspruch 56 angegebene Bedeutung haben.

59. Verfahren nach einem der Ansprüche 57 oder 58, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)gruppe ist, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist.

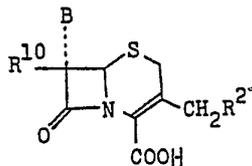
60. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporinsalzes der folgenden allgemeinen Formel



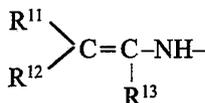
wobei  $R^2$  für eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe steht, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung angeknüpft ist oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist; wobei  $R^3$  für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom steht; wobei  $R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $-\text{NHR}^{18}$  bedeutet, worin  $R^{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei A eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-$  bedeutet oder eine Gruppe der Formel



in der  $R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und in der  $\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder anti-Isomeres oder als Gemisch derselben vorliegt; wobei B ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



wobei  $R^{10}$  eine Aminogruppe bedeutet oder eine Gruppe der Formel

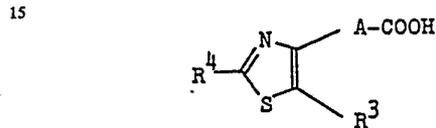


6

in der  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$ , welche gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoffatome oder für nicht an der Reaktion teilnehmende organische Reste stehen oder eine Gruppe der Formel



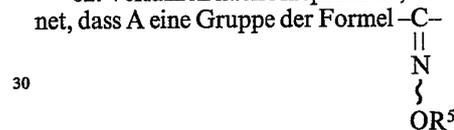
10 bei der  $R^{14}$  und  $R^{15}$ , welche gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoffatome oder nicht an der Reaktion teilnehmende organische Reste stehen und wobei  $R^2$  und B die oben angegebene Bedeutung haben mit einer Verbindung der Formel



20 wobei  $R^3$ ,  $R^4$  und A die oben angegebene Bedeutung haben oder mit einem reaktiven Derivat der Carboxylgruppe dieser Verbindung, gefolgt von der Umwandlung des Produktes in ein Salz.

25 61. Verfahren nach Anspruch 60, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-$  ist.

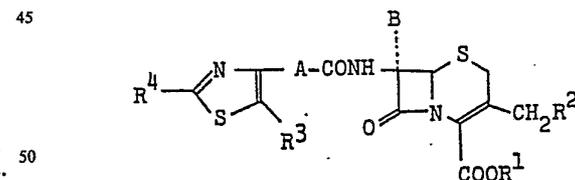
62. Verfahren nach Anspruch 60, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel



ist, in der  $R^5$  und die Bindung  $\sim$  die in Anspruch 60 angegebene Bedeutung haben.

35 63. Verfahren nach einem der Ansprüche 61 oder 62, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)gruppe ist, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist.

40 64. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporins der folgenden allgemeinen Formel oder eines Salzes desselben



55 wobei  $R^1$  für ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe steht; wobei  $R^2$  für eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe steht, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings

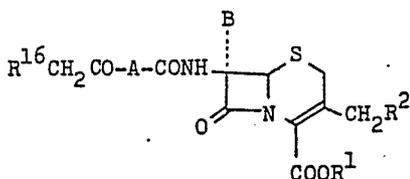
60 entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung angeknüpft ist oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist; wobei  $R^3$  für ein Wasserstoffatom

65 steht; wobei  $R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $-\text{NHR}^{18}$  bedeutet, worin  $R^{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutz-

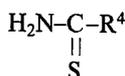
gruppe bedeutet; wobei A eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-$  bedeutet oder eine Gruppe der Formel  $-\text{C}-$



in der  $\text{R}^5$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und in der  $\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder als anti-Isomeres oder als Gemisch derselben vorliegt; wobei B ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



wobei  $\text{R}^{16}$  ein Halogenatom bedeutet und wobei  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , A und B die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



wobei  $\text{R}^4$  die oben angegebene Bedeutung hat.

65. Verfahren nach Anspruch 64, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-$  ist.

66. Verfahren nach Anspruch 64, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-\text{C}-$

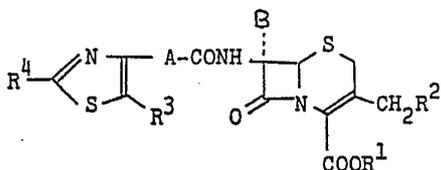


ist, in der  $\text{R}^5$  und die Bindung  $\sim$  die in Anspruch 64 angegebene Bedeutung haben.

67. Verfahren nach einem der Ansprüche 65 oder 66, dadurch gekennzeichnet, dass  $\text{R}^2$  eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)gruppe ist, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist.

68. Verfahren nach einem der Ansprüche 64 bis 67, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei  $0^\circ\text{C}$  bis  $100^\circ\text{C}$  durchgeführt wird.

69. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporins der folgenden allgemeinen Formel oder eines Salzes desselben

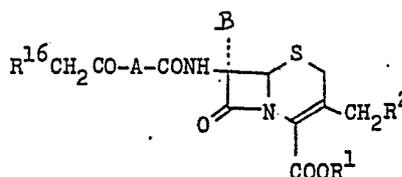


wobei  $\text{R}^1$  für ein Wasserstoffatom steht; wobei  $\text{R}^2$  für eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe steht, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung angeknüpft ist oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist; wobei  $\text{R}^3$  für ein Wasserstoffatom steht; wobei  $\text{R}^4$  ein Wasserstoffatom

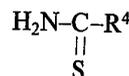
oder eine Gruppe der Formel  $-\text{NHR}^{18}$  bedeutet, worin  $\text{R}^{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei A eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-$  bedeutet oder eine Gruppe der Formel  $-\text{C}-$



10 in der  $\text{R}^5$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und in der  $\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder als anti-Isomeres oder als Gemisch derselben vorliegt; wobei B ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



20 worin  $\text{R}^{16}$  ein Halogenatom bedeutet und wobei  $\text{R}^1$  eine Schutzgruppe bedeutet und  $\text{R}^2$ , A und B die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



30 wobei  $\text{R}^4$  die oben angegebene Bedeutung hat, gefolgt von der Entfernung der Schutzgruppe.

70. Verfahren nach Anspruch 69, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-$  ist.

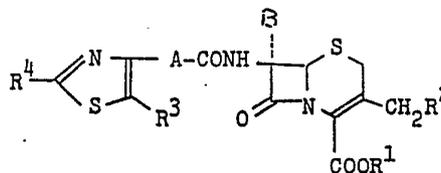
71. Verfahren nach Anspruch 69, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel  $-\text{C}-$



40 ist, wobei  $\text{R}^5$  und die Bindung  $\sim$  die in Anspruch 69 angegebene Bedeutung haben.

72. Verfahren nach einem der Ansprüche 70 oder 71, dadurch gekennzeichnet, dass  $\text{R}^2$  für eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)gruppe steht, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist.

50 73. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporins der folgenden allgemeinen Formel oder eines Salzes desselben

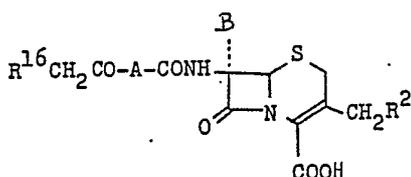


55 wobei  $\text{R}^1$  für eine Carboxylschutzgruppe steht; wobei  $\text{R}^2$  für eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe steht, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung angeknüpft ist oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist; wobei

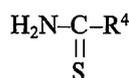
R<sup>3</sup> für ein Wasserstoffatom steht; wobei R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel -NHR<sup>18</sup> bedeutet, worin R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei A eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>- bedeutet oder eine Gruppe der Formel -C- in der R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe



bedeutet und in der ~ bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder als anti-Isomeres oder als Gemisch derselben vorliegt; wobei B ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



worin R<sup>16</sup> ein Halogenatom bedeutet und wobei R<sup>2</sup>, A und B die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



wobei R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung hat, gefolgt von einem Schutz der Carboxylgruppe.

74. Verfahren nach Anspruch 73, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>- ist.

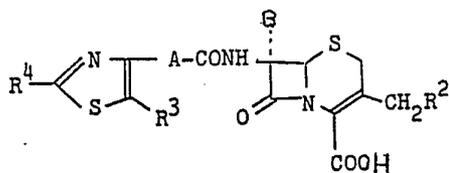
75. Verfahren nach Anspruch 73, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel -C-



ist, wobei R<sup>5</sup> und die Bindung ~ die in Anspruch 73 angegebene Bedeutung haben.

76. Verfahren nach einem der Ansprüche 74 oder 75, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe steht, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist.

77. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporinsalzes der folgenden allgemeinen Formel

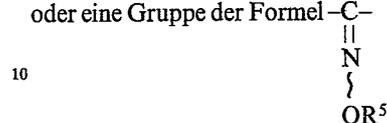


wobei R<sup>2</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe steht, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung angeknüpft ist oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Ce-

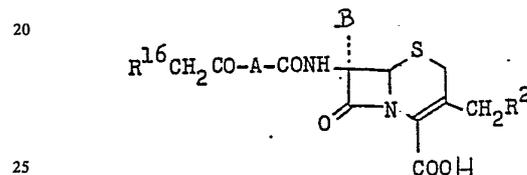
8

phemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist; wobei R<sup>3</sup> für ein Wasserstoffatom steht.

wobei R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel -NHR<sup>18</sup> bedeutet, worin R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei A eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>- bedeutet oder eine Gruppe der Formel -C-



in der R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und in der ~ bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder als anti-Isomeres oder als Gemisch derselben vorliegt; wobei B ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



worin R<sup>16</sup> ein Halogenatom bedeutet und wobei R<sup>2</sup>, A und B die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel

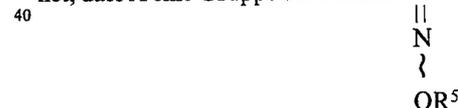


wobei R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung hat, gefolgt von der

Umwandlung des Produktes in ein Salz.

78. Verfahren nach Anspruch 77, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>- ist.

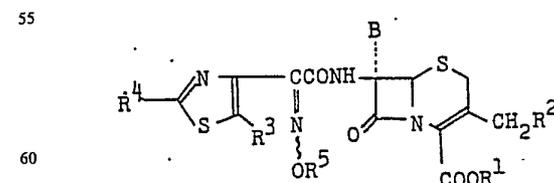
79. Verfahren nach Anspruch 77, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel -C-



ist, wobei R<sup>5</sup> und die Bindung ~ die in Anspruch 77 angegebene Bedeutung haben.

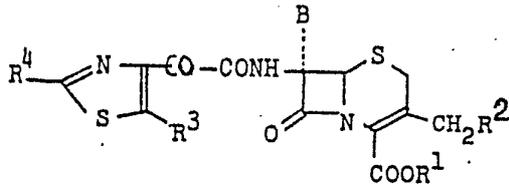
80. Verfahren nach einem der Ansprüche 78 oder 79, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe steht, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist.

81. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporins der folgenden allgemeinen Formel oder eines Salzes desselben



wobei R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet; wobei R<sup>2</sup> eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe bedeutet, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder falls die he-

terocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist; wobei  $R^3$  ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet; wobei  $R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $-NHR^{18}$  bedeutet, worin  $R^{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei  $R^3$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und die Bindung  $\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder als anti-Isomeres oder als Gemisch derselben vorliegt; wobei B ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben;



wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und B die oben erwähnte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben

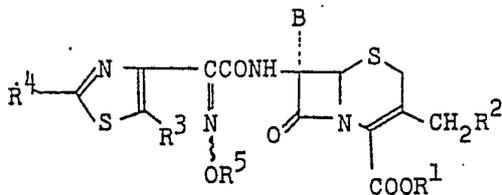


worin  $R^5$  die oben erwähnte Bedeutung hat.

82. Verfahren nach Anspruch 81, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  für eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)gruppe steht, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist.

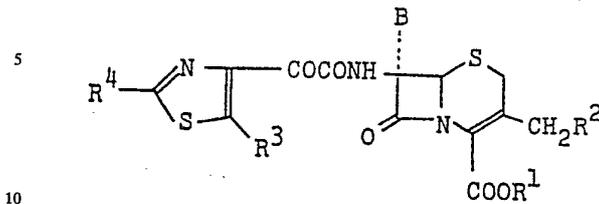
83. Verfahren nach einem der Ansprüche 81 oder 82, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei 0 °C bis 100 °C durchgeführt wird.

84. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporins der folgenden allgemeinen Formel oder eines Salzes desselben



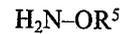
wobei  $R^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet; wobei  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe bedeutet, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist; wobei  $R^3$  ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet; wobei  $R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $-NHR^{18}$  bedeutet, worin  $R^{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei  $R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und die Bindung  $\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder als anti-Isomeres oder als Mischung derselben vorliegt; wobei B ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe be-

deutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



worin  $R^1$  eine Carboxylschutzgruppe bedeutet und  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und B die oben erwähnte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben

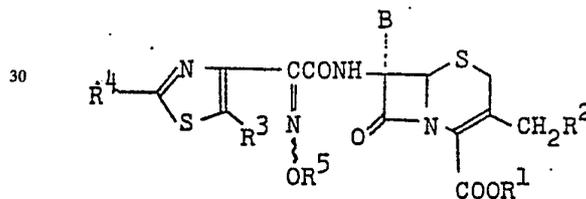
15



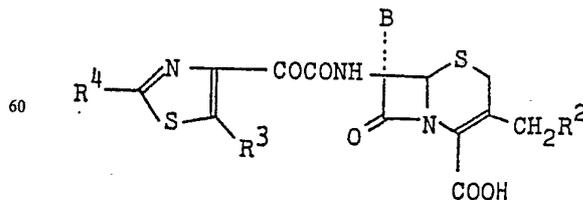
worin  $R^5$  die oben erwähnte Bedeutung hat, gefolgt von der Entfernung der Schutzgruppe.

85. Verfahren nach Anspruch 84, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  für eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)gruppe steht, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist.

86. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporins der folgenden allgemeinen Formel oder eines Salzes desselben



wobei  $R^1$  eine Carboxylschutzgruppe bedeutet; wobei  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe bedeutet, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist; wobei  $R^3$  ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet; wobei  $R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $-NHR^{18}$  bedeutet, worin  $R^{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei  $R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und die Bindung  $\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder als anti-Isomeres oder als Mischung derselben vorliegt; wobei B ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



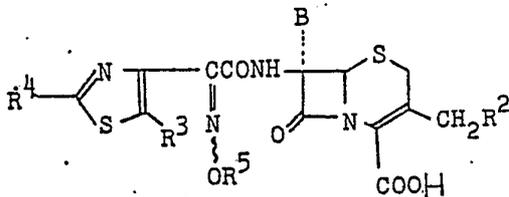
worin  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und B die oben erwähnte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



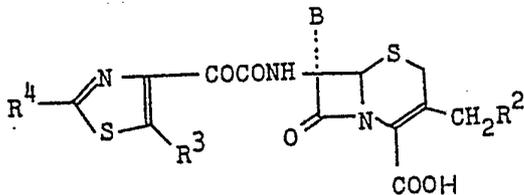
worin R<sup>5</sup> die oben erwähnte Bedeutung hat, gefolgt von einem Schutz der Carboxylgruppe.

87. Verfahren nach Anspruch 86, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)gruppe steht, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist.

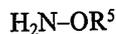
88. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporinsalzes der folgenden allgemeinen Formel



wobei R<sup>2</sup> eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe bedeutet, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist; wobei R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet; wobei R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel -NHR<sup>18</sup> bedeutet, worin R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und die Bindung  $\sim\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder als anti-Isomeres oder als Mischung derselben vorliegt; wobei B ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



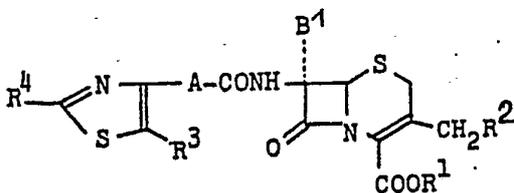
worin R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und B die oben erwähnte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



worin R<sup>5</sup> die oben erwähnte Bedeutung hat, gefolgt von der Umwandlung des Produktes in ein Salz.

89. Verfahren nach Anspruch 88, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)gruppe steht, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist.

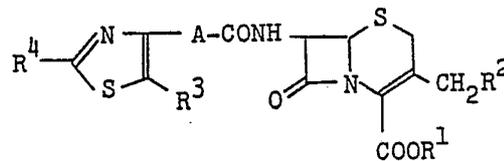
90. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporins der folgenden allgemeinen Formel oder eines Salzes desselben



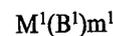
wobei R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet; wobei R<sup>2</sup> eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe bedeutet, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist; wobei R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet; wobei R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel -NHR<sup>18</sup> bedeutet, worin R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei A eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>- bedeutet oder eine Gruppe der Formel



in der R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und in der  $\sim\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder als anti-Isomeres oder als Mischung derselben vorliegt; wobei B<sup>1</sup> eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und A die oben erwähnte Bedeutung haben, mit einem niederen Alkoholat eines Alkalimetalls oder eines Erdalkalimetalls der Formel



wobei B<sup>1</sup> obige Bedeutung hat und M<sup>1</sup> ein Alkali- oder Erdalkalimetall ist und m<sup>1</sup> den Wert 1 oder 2 hat, in Gegenwart eines niederen Alkohols, gefolgt von der Umsetzung des Reaktionsproduktes mit einem Halogenierungsmittel.

91. Verfahren nach Anspruch 90, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>- ist.

92. Verfahren nach Anspruch 90, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel

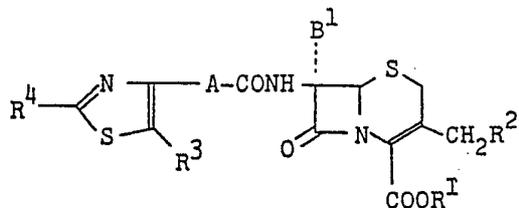


ist, wobei R<sup>5</sup> und die Bindung  $\sim\sim$  die Bedeutung gemäss Anspruch 90 haben.

93. Verfahren nach einem der Ansprüche 91 oder 92, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)gruppe steht, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist.

94. Verfahren nach einem der Ansprüche 90 bis 93, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei -120 °C bis -10 °C durchgeführt wird.

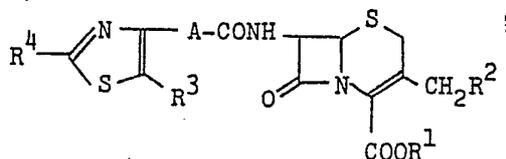
95. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporins der folgenden allgemeinen Formel oder eines Salzes desselben



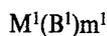
wobei R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet; wobei R<sup>2</sup> eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe bedeutet, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist; wobei R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet; wobei R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel -NHR<sup>18</sup> bedeutet, worin R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei A eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>- bedeutet oder eine Gruppe der Formel -C-



in der R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und in der  $\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder als anti-Isomeres oder als Mischung derselben vorliegt; wobei B<sup>1</sup> eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



worin R<sup>1</sup> eine Schutzgruppe bedeutet und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und A die oben erwähnte Bedeutung haben, mit einem niederen Alkoholat eines Alkalimetalls oder eines Erdalkalimetalls der Formel



wobei B<sup>1</sup> obige Bedeutung hat und M<sup>1</sup> ein Alkali- oder Erdalkalimetall ist und m<sup>1</sup> den Wert 1 oder 2 hat, in Gegenwart eines niederen Alkohols, gefolgt von der Umsetzung des Reaktionsproduktes mit einem Halogenierungsmittel, gefolgt von der Entfernung der Schutzgruppe.

96. Verfahren nach Anspruch 95, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>- ist.

97. Verfahren nach Anspruch 95, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel -C-

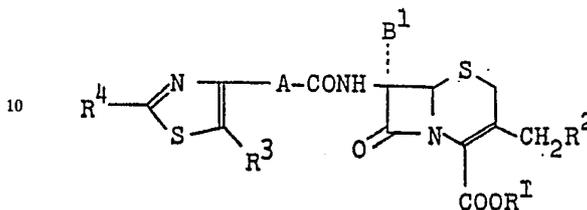


ist, wobei R<sup>5</sup> und die Bindung  $\sim$  die Bedeutung gemäss Anspruch 95 haben.

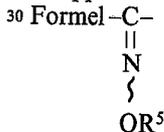
98. Verfahren nach einem der Ansprüche 96 oder 97, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-

gruppe steht, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist.

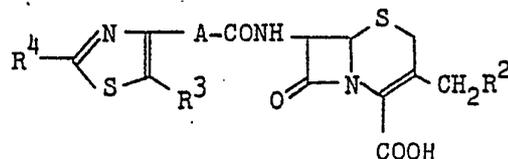
99. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporins der folgenden allgemeinen Formel oder eines Salzes desselben



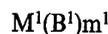
wobei R<sup>1</sup> eine Carboxylschutzgruppe bedeutet; wobei R<sup>2</sup> eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe bedeutet, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist; wobei R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet; wobei R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel -NHR<sup>18</sup> bedeutet, worin R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei A eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>- bedeutet oder eine Gruppe der



in der R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und in der  $\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder als anti-Isomeres oder als Mischung derselben vorliegt; wobei B<sup>1</sup> eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



worin R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und A die oben erwähnte Bedeutung haben, mit einem niederen Alkoholat eines Alkalimetalls oder eines Erdalkalimetalls der Formel



wobei B<sup>1</sup> obige Bedeutung hat und M<sup>1</sup> ein Alkali- oder Erdalkalimetall ist und m<sup>1</sup> den Wert 1 oder 2 hat, in Gegenwart eines niederen Alkohols, gefolgt von der Umsetzung des Reaktionsproduktes mit einem Halogenierungsmittel, gefolgt von einem Schutz der Carboxylgruppe.

100. Verfahren nach Anspruch 99, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>- ist.

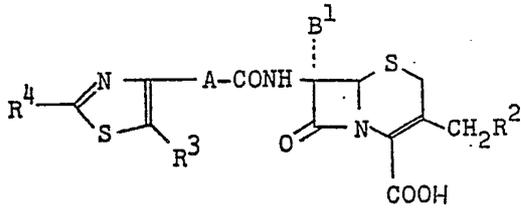
101. Verfahren nach Anspruch 99, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel -C-



ist, wobei R<sup>5</sup> und die Bindung  $\sim$  die Bedeutung gemäss Anspruch 99 haben.

102. Verfahren nach einem der Ansprüche 100 oder 101, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe steht, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist.

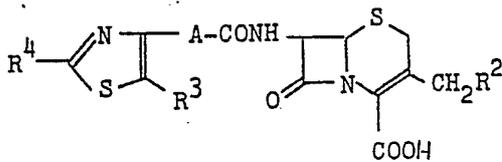
103. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporinsalzes der folgenden allgemeinen Formel



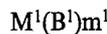
wobei R<sup>2</sup> eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, aromatische heterocyclische Gruppe bedeutet, wobei die aromatische heterocyclische Gruppe an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist; wobei R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet; wobei R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel -NHR<sup>18</sup> bedeutet, worin R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe bedeutet; wobei A eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>- bedeutet oder eine Gruppe der Formel



in der R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und in der  $\sim$  bedeutet, dass die Verbindung als syn-Isomeres oder als anti-Isomeres oder als Mischung derselben vorliegt; wobei B<sup>1</sup> eine niedere Alkoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Verbindung der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



worin R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und A die oben erwähnte Bedeutung haben, mit einem niederen Alkoholat eines Alkalimetalls oder eines Erdalkalimetalls der Formel



wobei B<sup>1</sup> obige Bedeutung hat und M<sup>1</sup> ein Alkali- oder Erdalkalimetall ist und m<sup>1</sup> den Wert 1 oder 2 hat, in Gegenwart eines niederen Alkohols, gefolgt von der Umsetzung des Reaktionsproduktes mit einem Halogenierungsmittel, gefolgt von der Umwandlung des Produktes in ein Salz.

104. Verfahren nach Anspruch 103, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>- ist.

105. Verfahren nach Anspruch 103, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Gruppe der Formel



ist, wobei R<sup>5</sup> und die Bindung  $\sim$  die Bedeutung gemäß Anspruch 103 haben.

106. Verfahren nach einem der Ansprüche 104 oder 105, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe steht, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung geknüpft ist.

107. Pharmazeutisches Mittel zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen des Menschen und von Tieren, gekennzeichnet durch eine antibakteriell wirksame Menge eines Cephalosporins oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes desselben nach einem der Ansprüche 1, 16, 24 oder 31 in Kombination mit einem pharmazeutisch akzeptablen inerten Verdünnungstoff oder Trägerstoff.

Die Erfindung betrifft neue Cephalosporine und Verfahren zur Herstellung der Cephalosporine.

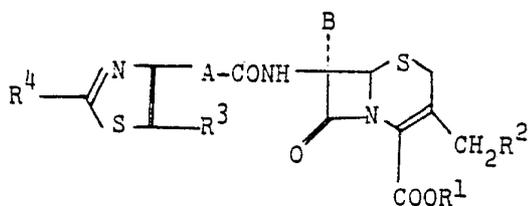
Die Erfinder haben umfangreiche Untersuchungen angestellt mit dem Ziel, Verbindungen mit einem breiten antibakteriellen Spektrum zu finden, welche eine ausgezeichnete antibakterielle Wirkung gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien zeigen und gegen  $\beta$ -Lactamase-erzeugende Bakterien stabil sind und welche eine niedrige Toxizität haben und gleichzeitig sowohl bei oraler als auch parenteraler Verabreichung gut absorbierbar sind und bei der Bekämpfung von menschlichen und tierischen Krankheiten eine ausgezeichnete therapeutische Wirkung zeigen. Es wurde gefunden, dass diese ausgezeichnete Eigenschaftskombination erreichbar ist mit neuen Cephalosporinen, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephem-Rings eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino- oder eine substituierte oder unsubstituierte aromatische heterozyklische Gruppe im besonderen eine Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe angeknüpft ist, wobei die aromatische heterozyklische Gruppe entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung angeknüpft ist oder falls die heterocyclische Gruppe die Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe ist über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist, sowie dadurch dass an die Aminogruppe in 7-Position die folgende Gruppe angeknüpft ist



wobei A, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die unten angegebene Bedeutung haben.

Es ist somit Aufgabe der Erfindung, neue Cephalosporine zu schaffen, welche die oben erwähnten chemischen Strukturmerkmale aufweisen. Ferner ist es Aufgabe der Erfindung, neue Cephalosporine mit einem breiten antibakteriellen Spektrum zu schaffen sowie neue Cephalosporine, welche gegenüber  $\beta$ -Lactamase-erzeugenden Bakterien stabil sind sowie neue Cephalosporine, welche eine niedrige Toxizität haben und bei oraler und parenteraler Verabreichung gut resorbiert werden sowie neue Cephalosporine, welche bei menschlichen und tierischen Erkrankungen eine ausgezeichnete therapeutische Wirkung zeigen.

Es ist ferner Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung der neuen Cephalosporine zu schaffen, die Zwischenstufen für die Herstellung der neuen Cephalosporine und Verfahren zur Herstellung der Zwischenstufen sind ebenfalls beschrieben. Bei den neuen Cephalosporinen der Erfindung handelt es sich um Verbindungen der Formel I sowie deren Salze



wobei  $R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet; wobei  $R^2$  eine substituierte oder unsubstituierte Aryl-, Acylamino-, oder eine substituierte oder unsubstituierte aromatische heterozyklische Gruppe bedeutet, wobei die aromatische heterozyklische Gruppe an die Exomethylengruppe an die 3-Position des Cephem-Rings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung angeknüpft ist oder falls die heterozyklische Gruppe die Triazolylgruppe oder die Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung angeknüpft ist; wobei  $R^3$  ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet; wobei  $R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine Aminogruppe bedeutet, welche gegebenenfalls substituiert sein kann; wobei A die Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-$  bedeutet oder eine Gruppe der Formel



in der  $R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und in der die Bindung  $\sim$  für das syn- oder anti-Isomere oder deren Gemisch steht und wobei B ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe bedeutet.

Die in der Beschreibung verwendeten allgemeinen Bezeichnungen haben – falls nichts anderes angegeben ist – die folgende Bedeutung: «Alkyl» bedeutet eine geradkettige oder verzweigt-kettige  $C_{1-14}$ -Alkylgruppe, z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Dodecyl oder dergleichen; «Alkoxy» steht für  $-\text{O}-\text{Alkyl}$  mit einer Alkylgruppe gemäss obiger Definition; der Ausdruck «nieder-Alkyl» steht für eine geradkettige oder verzweigt-kettige  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl oder dergleichen; der Ausdruck «nieder-Alkoxy» steht für  $-\text{O}-\text{nieder-Alkyl}$  mit einer niederen Alkylgruppe gemäss obiger Definition; der Ausdruck «Acyl» steht für  $C_{1-12}$ -Acyl, z.B. Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl, Naphthoyl, Pentancarboxyl, Cyclohexancarboxyl, Furoyl, Thenoyl oder dergleichen; der Ausdruck «Acyloxy» steht für  $-\text{O}-\text{Acyl}$  mit einer Acylgruppe gemäss obiger Definition; der Ausdruck «Alkylthio» steht für  $-\text{S}-\text{Alkyl}$  mit einer Alkylgruppe gemäss obiger Definition; der Ausdruck «Alkenyl» steht für  $C_{2-10}$ -Alkenyl, z.B. Vinyl, Allyl, Isopropenyl, 2-Pentenyl, Butenyl oder dergleichen; der Ausdruck «Alkinyl» steht für  $C_{2-10}$ -Alkinyl, z.B. Äthynyl, Propinyl oder dergleichen; der Ausdruck «Cycloalkyl» steht für  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder dergleichen; der Ausdruck «Alkadienyl» steht für  $C_{4-10}$ -Alkadienyl, z.B. 1,3-Butadienyl, 1,4-Hexadienyl oder dergleichen; der Ausdruck «Cycloalkenyl» steht für  $C_{5-7}$ -Cycloalkenyl, z.B. Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder dergleichen; der Ausdruck «Cycloalkadienyl» steht für  $C_{5-7}$ -Cycloalkadienyl, z.B. Cyclopentadienyl, Cyclohexadienyl oder dergleichen; der Ausdruck «Aryl» steht für z.B. Phenyl, Naphthyl, Indanyl oder dergleichen; der Ausdruck «Aralkyl» steht für Ar-niederalkyl, z.B. Benzyl, Phenäthyl, 4-Methylbenzyl, Naphthylmethyl oder dergleichen; der Ausdruck «heterozyklische Gruppe» bedeutet eine heterozyklische Gruppe mit mindestens einem Heteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, z.B. Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyr-

azolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Thiatriazolyl, Oxatriazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, 4-(5-Methyl-2-pyrrolinyl), 4-(2-Pyrrolinyl), N-Methylpiperidinyl, Chinolyl, Phenazinyl, 1,3-Benzodioxolanyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Cumarinyl oder dergleichen; der Ausdruck «Heterocycloalkyl» bedeutet eine Gruppe, bestehend aus einer heterozyklischen Gruppe gemäss obiger Definition und einer Alkylgruppe gemäss obiger Definition; der Ausdruck «Halogenatom» bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

In den obigen Formeln steht  $R^1$  für ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe. Es eignen sich alle Carboxylschutzgruppen, welche herkömmlicherweise auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine angewendet werden. Diese umfassen esterbildende Gruppen, welche entfernt werden können durch katalytische Reaktion, chemische Reaktion oder andere Behandlungen unter milden Bedingungen; esterbildende Gruppen, welche leicht im lebenden Körper entfernt werden können; andere bekannte esterbildende Gruppen, welche leicht durch Behandlung mit Wasser oder einem Alkohol entfernt werden können wie organische Silylgruppen, organische phosphorhaltige Gruppen, organische zinnhaltige Gruppen oder dergleichen.

Beispiele typischer Carboxylschutzgruppen werden im folgenden aufgezählt

(a) Alkylgruppen;

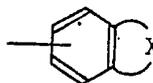
(b) Substituierte niedere Alkylgruppen, wobei mindestens einer der Substituenten aus der folgenden Gruppe von Substituenten ausgewählt ist: Halogen, Nitro, Carboalkoxy, Acyl, Alkoxy, Oxo, Cyano, Cyloalkyl, Aryl, Alkylthio, Alkylsulfanyl, Alkylsulfonyl, Alkoxy-carbonyl, 5-Alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl, 1-Indanyl, 2-Indanyl, Furyl, Pyridyl, 4-Imidazolyl, Phthalimido, Succinimido, Azetidino, Aziridino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino, Pyrrolyl, Pyrrolazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Thiatriazolyl, Oxatriazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Chinolyl, Phenazinyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Cumarinyl, N-nieder-Alkylpiperazino, 2,5-Dimethylpyrrolidino, 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidinyl, 4-Methylpiperidino, 2,6-Dimethylpiperidino, 4-(5-Methyl-2-pyrrolinyl), 4-(2-Pyrrolinyl), N-Methylpiperidinyl, 1,3-Benzodioxolanyl, Alkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Acylamino, Acylthio, Dialkylaminocarbonyl, Alkoxy-carbonylamino, Alkenyloxy, Aryloxy, Aralkyloxy, Alicyclo-oxy, Heterocyclo-oxy, Alkoxy-carbonyloxy, Alkenyloxy-carbonyloxy, Aryloxy-carbonyloxy, Aralkyloxy-carbonyloxy, Alicyclo-oxacarbonyloxy, Heterocyclo-oxy-carbonyloxy, Alkenyloxy-carbonyl, Aryloxy-carbonyl, Aralkyloxy-carbonyl, Alicyclo-oxy-ocarbonyl, Heterocyclo-oxy-carbonyl, Alkylanilino, und Alkylanilino, welches substituiert ist durch Halogen, nieder-Alkyl oder nieder-Alkoxy;

(c) Cycloalkylgruppen, nieder-Alkyl-substituierte Cycloalkylgruppen oder [2,2-di(nieder-Alkyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methylgruppen;

(d) Alkenylgruppen;

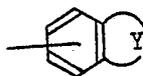
(e) Alinylgruppen;

(f) Phenyl- oder substituierte Phenylgruppen, wobei mindestens einer der Substituenten derselben ausgewählt ist aus den oben unter (b) angegebenen Substituenten; oder Arylgruppen der folgenden Formel



wobei X für eine Gruppe der folgenden Formeln steht –  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-$

CH = N-, -CH = CH-CH = CH-, -CO-CH = CH-CO- oder -CO-CO-CH = CH- oder substituierte Derivate derselben, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe der Substituenten, welche in Abschnitt (b) angegeben wurden; oder der Formel



wobei Y für eine niedere Alkylengruppe steht wie  $-(CH_2)_3-$  und  $-(CH_2)_4-$  oder substituierte Derivate derselben, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus den in Abschnitt (b) angegebenen Substituenten;

(g) Aralkylgruppen, welche substituiert sein können, wobei mindestens einer der Substituenten ausgewählt ist aus der Gruppe der Substituenten, welche in Abschnitt (b) angegeben sind;

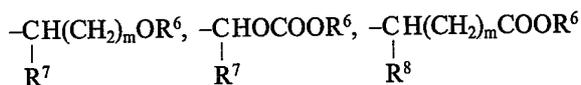
(h) heterozyklische Gruppen, welche substituiert sein können, wobei mindestens einer der Substituenten ausgewählt ist aus der Gruppe der Substituenten, die in Abschnitt (b) angegeben sind;

(i) alicyclische Indanyl- oder Phthalidylgruppen oder substituierte Derivate derselben, wobei es sich bei dem Substituenten um Halogen oder Methyl handelt; alicyclische Tetrahydronaphthylgruppen oder substituierte Derivate derselben, wobei es sich bei den Substituenten um Halogen oder Methyl handelt; Trityl Cholesteryl oder Bicyclo[4,4,0]-decyl.

(j) alicyclische Phthalidyliden-nieder-Alkylgruppen oder substituierte Derivate derselben, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen oder nieder-Alkoxy.

Bei den oben aufgezählten Carboxylschutzgruppen handelt es sich um typische Beispiele. Andere Schutzgruppen können ausgewählt werden aus den Schutzgruppen, welche genannt sind in den US-PS #en 3 499 909; 3 573 296 und 3 641 018, sowie den DE-OS'en 2 301 014; 2 253 287 und 2 337 105.

Unter diesen Carboxylschutzgruppen sind diejenigen bevorzugt, welche leicht im lebenden Körper entfernt werden können wie 5-nieder-Alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-nieder Alkylgruppen, Acyloxyalkylgruppen, Acylthioalkylgruppen, Phthalidylgruppen, Indanyl-, Phenyl-, substituierte oder unsubstituierte Phthalidyliden-nieder-alkylgruppen oder Gruppen der Formel



wobei  $R^6$  eine geradkettige oder verzweigt-kettigkettige substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Aryl-, Aralkyl-, alicyclische oder heterocyclische Gruppe bedeutet und wobei  $R^7$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet und wobei  $R^8$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder heterozyklische Gruppe bedeutet, oder - eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_n-COOR^6$ , wobei  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung hat und wobei n für 0, 1 oder 2 steht und m für 0, 1 oder 2.

Die oben erwähnten bevorzugten Carboxylschutzgruppen umfassen insbesondere 5-nieder-Alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-nieder Alkylgruppen wie 5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxo-4-yl-methyl, 5-Äthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-methyl, 5-Propyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-methyl, oder dergleichen; Acyloxyalkylgruppen wie Acetoxymethyl, Pivaloyloxymethyl, Propionylloxymethyl, Butyryloxymethyl, Isobutyryloxymethyl, Valeryloxymethyl, 1-Acetoxy-äthyl, 1-Acetoxy-n-propyl, 1-Pivaloxyloxy-äthyl, 1-Pivaloxyloxy-n-propyl oder dergleichen; Acylthioalkylgruppen wie Acetylthiomethyl, Pivaloylthiomethyl,

Benzoylthiomethyl, p-Chlorbenzoylthiomethyl, 1-Acetylthio-äthyl, 1-Pivaloylthio-äthyl, 1-Benzoylthio-äthyl, 1-(p-Chlorbenzoylthio)-äthyl oder dergleichen; Alkoxy-methylgruppen wie Methoxymethyl- Äthoxymethyl, Propoxymethyl, Isopropoxymethyl, Butyloxymethyl oder dergleichen; Alkoxy-carbonyloxymethylgruppen wie Methoxycarbonyloxymethyl, Äthoxycarbonyloxymethyl, Propoxycarbonyloxymethyl, Isopropoxycarbonyloxymethyl, n-Butyloxycarbonyloxymethyl, tert.-Butyloxycarbonyloxymethyl, 1-Methoxycarbonyloxy-äthyl, 1-Äthoxycarbonyloxy-äthyl, 1-Propoxycarbonyloxy-äthyl, 1-Isopropoxycarbonyloxy-äthyl, 1-Butyloxycarbonyloxy-äthyl oder dergleichen; Alkoxy-carbonylalkylgruppen wie Methoxycarbonylmethyl, Äthoxycarbonylmethyl und dergleichen; Phthalidyl; Indanyl; Phenyl; Phthalidyliden-alkylgruppen wie 2-(Phthalidyliden)-äthyl, 2-(5-Fluorphthalidyliden)-äthyl, 2-(6-Chlorphthalidyliden)-äthyl, 2-(6-Methoxyphthalidyliden)-äthyl oder dergleichen.

$R^2$  bedeutet eine der folgenden Gruppen, welche substituiert oder unsubstituiert sein kann: Aryl, Acylamino, aromatische heterozyklische Gruppen. Dabei ist die aromatische heterozyklische Gruppe an die Exomethylengruppe in der 3-Position des Cephem-Rings entweder über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung angeknüpft, oder falls die heterocyclische Gruppe, die Triazolylgruppe oder die Tetrazolylgruppe ist, an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung gebunden. Im folgenden wird die Acylaminogruppe wiedergegeben durch die Formel  $R^9CONH-$ , wobei  $R^9$  z.B. für Alkyl, Alkenyl, Alkadienyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkadienyl, Aryl, Aralkyl, eine heterozyklische oder eine heterozyklo-Alkylgruppe steht. Die aromatische heterozyklische Gruppe umfasst z.B. Furyl, Thienyl, Pyridyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Chinolyl, Isochinolyl oder dergleichen. Die Triazolylgruppe oder die Tetrazolylgruppe umfasst 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl und 1,2,3,4-Tetrazolyl. Es kommen alle Isomeren der Triazolylgruppen und Tetrazolylgruppen in Frage. Sie können mit jedem Stickstoffatom in ihrem Ring mit der Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings verbunden sein. Spezielle Beispiele sind 1-(1,2,3-Triazolyl), 2-(1,2,3-Triazolyl), 1-(1,2,4-Triazolyl), 2-(1,2,4-Triazolyl), 4-(1,2,4-Triazolyl), 1-(1,2,3,4-Tetrazolyl) und 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl).

Ferner können die Arylgruppe, die Acylaminogruppe, die aromatische heterozyklische Gruppe, welche für  $R^2$  stehen, gegebenenfalls substituiert sein durch mindestens einen Substituenten wie Halogen, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Alkenyl, Hydroxyl, Oxo, Alkoxy, Alkylthio, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Acylamino, Acyl, Acyloxy, Acylalkyl, Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Aminoalkyl, N-Alkylaminoalkyl, N,N-Dialkylaminoalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyiminoalkyl, Alkoxyalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Aralkoxy-carbonylalkyl, Sulfoalkyl, Sulfo, Sulfamoylalkyl, Sulfamoyl, Carbamoylalkyl, Carbamoylalkenyl, N-Hydroxycarbamoylalkyl oder dergleichen. Unter diesen Substituenten können Hydroxyl-, Amino- und Carboxylgruppen geschützt sein durch geeignete Schutzgruppen, welche auf diesem Gebiet üblich sind. Als Schutzgruppen für die Hydroxylgruppe kommen alle Gruppen in Frage, welche üblicherweise zum Schutz von Hydroxylgruppen verwendet werden, und zwar speziell leicht entfernbar Acylgruppen wie Benzoyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzoyloxycarbonyl, 4-Brombenzoyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzoyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzoyloxycarbonyl, 4-(Phenylazo)benzoyloxycarbonyl, 4-(4-Methoxyphenylazo)-benzoyloxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, 1,1-Dimethylpropoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-äthoxycarbonyl, 2,2,2-Tribromäthoxycarbonyl, 2-Furfuryloxycarbonyl, 1-Adamantylloxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, 3-Chinolyloxycarbonyl,

Acetyl, Trifluoracetyl oder dergleichen; sowie Benzyl, Trityl, Methoxymethyl, 2-Nitrophenylthio, 2,4-Dinitrophenylthio und dergleichen. Als Schutzgruppen für die Aminogruppe kommen alle Gruppen in Frage, welche üblicherweise zum Schutz von Aminogruppen eingesetzt werden, und zwar speziell leicht entfernbare Acyl- und Aralkylgruppen, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, 2,2,2-Tribromäthoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl p-Toluolsulfonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Brombenzyloxycarbonyl, (mono-, di- oder tri)-Chloracetyl, Trifluoracetyl, Formyl, tert.-Amyloxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-(Phenylazo)benzyloxycarbonyl, 4-(4-Methoxyphenylazo)benzyloxycarbonyl, Pyridin-1-oxid-2-yl-methoxycarbonyl, 2-Furyloxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, 1,1-di-Methylpropoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, Phthaloyl, Succinyl, 1-Adamantylloxycarbonyl, 8-Chinolyloxycarbonyl oder dergleichen, sowie leicht entfernbare Gruppen wie Trityl, 2-Nitrophenylsulfenyl, 2,4-Dinitrophenylsulfenyl, 2-Hydroxybenzyliden, 2-Hydroxy-5-chlorbenzyliden, 2-Hydroxy-1-naphthylmethyl, 3-Hydroxy-4-pyridylmethyl, 1-Methoxycarbonyl-2-propyliden, 1-Äthoxycarbonyl-2-propyliden, 3-Äthoxycarbonyl-2-butyliden, 1-Acetyl-2-propyliden, 1-Benzoyl-2-propyliden, 1-[N-(2-Methoxyphenyl)carbamoyl]-2-propyliden, 1-[N-(4-methoxyphenyl)carbamoyl]-2-propyliden, 2-Äthoxycarbonylcyclohexyliden, 2-Äthoxycarbonylcyclopentyliden, 2-Acetylcyclohexyliden, 3,3-Dimethyl-5-oxocyclohexyliden oder dergleichen sowie andere Schutzgruppen für die Aminogruppe wie di- oder tri-Alkylsilyl oder dergleichen. Als Schutzgruppe für die Carboxylgruppe kommen alle Gruppen in Frage, welche üblicherweise für den Schutz von Carboxylgruppen verwendet werden, und zwar speziell Gruppen wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Butyl, Benzyl, Diphenylmethyl, Trityl, p-Nitrobenzyl, p-Methoxybenzyl, Benzoylmethyl, Acetylmethyl, p-Nitrobenzoylmethyl, p-Brombenzoylmethyl, p-Methansulfonylbenzoylmethyl, Phthalimidomethyl, Trichloräthyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethylpropyl, Acetoxymethyl, Propionylloxymethyl, Pivaloyloxymethyl, 3-Methyl-3-butinyl, Succinimidomethyl, 1-Cyclopropyläthyl, Methylsulfenylmethyl, Phenylthiomethyl, Dimethylaminomethyl, Chinolin-1-oxid-2-yl-methyl, Pyridin-1-oxid-2-yl-methyl, Bis-(p-methoxyphenyl)-methyl oder dergleichen; nicht-metallische Verbindungen wie Titan-tetrachlorid; Silylverbindungen wie Dimethylchlorsilan gemäss der japanischen Offenlegungsschrift 7 073/71 und der holländischen Offenlegungsschrift 71 05259.

In der Formel I bedeutet  $R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $-NHR^{18}$ , worin  $R^{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische, heterocyclo-Alkyl-Gruppe oder eine Schutzgruppe wie sie üblicherweise auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine eingesetzt werden und zwar speziell Schutzgruppen für Aminogruppen wie sie für  $R^2$  erwähnt wurden.

Die Aminogruppe kann durch eine oder mehrere dieser Substituenten substituiert sein. Diese Schutzgruppen und Substituenten können zusätzlich durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein. Als Substituenten kommen dabei in Frage Halogen, Alkyl, Nitro, Hydroxyl, Alkoxy, Oxo, Thioxo, Alkylthio, Acylamino Acyl, Acyloxy, Aryloxy, Carboxyl, Carbamoyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonyl, Amino, Alkylamino, Aminoalkyl, N-Alkylaminoalkyl, Sulfoalkyl, Sulfo, Sulfamoyl, Carbamoylalkyl, Aryl, und heterozyklische Gruppen, wobei Beispiele für die heterozyklischen Gruppen Furyl, Thienyl oder dergleichen sind. Die Hydroxylgruppen, Aminogruppen und Carboxylgruppen, welche als Substituenten verwendet wer-

den, können zusätzlich durch eine zweckentsprechende Schutzgruppe geschützt sein. Dabei kommen alle üblichen Schutzgruppen in Frage einschliesslich z.B. Schutzgruppen für Hydroxylgruppen, Aminogruppen und Carboxylgruppen, wie sie für  $R^2$  erwähnt wurden.

A bedeutet die Gruppe der Formel  $-CH_2-$  oder  $-C$



wobei  $R^5$  für ein Wasserstoffatom steht oder für eine Alkylgruppe.

Die Oximverbindung, in der A die Gruppe der folgenden

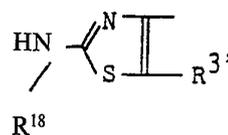
15 Formel  $-C-$



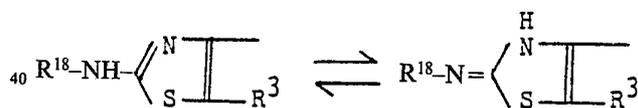
20  $OR^5$

bedeutet, (wobei  $R^5$  für ein Wasserstoffatom steht oder für eine Alkylgruppe und wobei die Bindung  $\sim$  für syn- oder anti-Isomeren oder deren Gemisch steht) kann sowohl in Form des syn-Isomeren, als auch in Form des anti-Isomeren oder in Form des Gemischs dieser beiden Isomeren vorliegen.

Bei der Gruppe



der Verbindung der Formel I existieren Tautomere, wenn  $R^{18}$  die obige Bedeutung hat, und zwar gemäss dem folgenden Gleichgewicht. Diese Tautomeren fallen ebenfalls in den Schutzzumfang der Erfindung:



Dabei haben  $R^3$  und  $R^{18}$  die angegebene Bedeutung.

Als Salze der Verbindung der Formel I kommen sowohl Salze der basischen Gruppe, als auch Salze der sauren Gruppe in Frage, welche üblicherweise auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine hergestellt werden. Speziell geeignet sind Salze mit Mineralsäuren wie Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure oder dergleichen; Salze organischer Carbonsäuren wie Oxalsäure, Bernsteinsäure, Ameisensäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder dergleichen; Salze von Sulfonsäuren wie Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluol-2-sulfonsäure, Toluol-4-sulfonsäure, Mesitylensulfonsäure (2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäure), Naphthalin-1-sulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure, Phenylmethansulfonsäure, Benzol-1,3-disulfonsäure, Toluol-3,5-disulfonsäure, Naphthalin-1,5-disulfonsäure, Naphthalin-2,6-disulfonsäure, Naphthalin-2,7-disulfonsäure, Benzol-1,3,5-trisulfonsäure, Benzol-1,2,4-trisulfonsäure, Naphthalin-1,3,5-trisulfonsäure oder dergleichen. Mit diesen Säuren werden Salze der basischen Gruppe erhalten. Ferner kommen in Frage Salze mit Alkalimetallen wie Natrium, Kalium oder dergleichen; Salze mit Erdalkalimetallen wie Calcium, Magnesium oder dergleichen; Ammoniumsalze; Salze mit stickstoffhaltigen organischen Basen wie Procain, Dibenzylamin, N-Benzyl- $\beta$ -phenäthylamin, 1-Ephenamin, N,N-Dibenzyläthylendiamin, Triäthylamin, Trimethylamin, Tributylamin, Pyridin, Dimethylanilin, N-Methylpiperidin, N-Methylmor-

pholin, Diäthylamin, Dicyclohexylamin oder dergleichen. Dabei handelt es sich um Salze der sauren Gruppe.

Ferner umfasst die Erfindung alle optischen Isomeren, alle racemischen Verbindungen und alle Kristallformen und Hydrate der Verbindungen der Formel I sowie deren Salze.

Unter den Verbindungen der Formel I sind solche bevorzugt, bei denen A für eine Gruppe der Formel



steht. Unter diesen wiederum sind Verbindungen bevorzugt, in denen R<sup>5</sup> für ein Wasserstoffatom steht oder für eine Methylgruppe. Wenn R<sup>3</sup> eine Methylgruppe ist so sind die syn-Isomeren besonders bevorzugt. Andere Beispiele bevorzugter Verbindungen sind diejenigen, bei denen R<sup>2</sup> eine substituierte oder unsubstituierte Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe bedeutet, welche an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephem-Rings gebunden ist. Unter diesen Verbindungen sind wiederum diejenigen bevorzugt, bei denen R<sup>2</sup> eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe, die substituiert oder unsubstituiert sein kann, bedeutet.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Tests typischer Vertreter der erfindungsgemässen Verbindungsklassen sollen im folgenden erläutert werden.

#### (1) Antibakterielle Aktivität

Es wird nach dem Standardverfahren der Japanese Chemotherapeutic Society (Chemotherapy, Band 23, Seiten 1–2 (1975)) gearbeitet. Die Bakterien werden in Heart-Infusionsbrühe (hergestellt von Eiken Kagakusha) bei 37 °C während 20 Stunden kultiviert. Eine so erhaltene Kultur wird in ein Heart-Infusions-Agar-Medium (Eiken Kagakusha) geimpft und wiederum während 20 Stunden bei 37 °C kultiviert. Danach wird der Wachstumszustand der Bakterien visuell untersucht. Die minimale Hemmkonzentration, bei der das Bakterienwachstum inhibiert wird, wird als MIC (µg/ml) bezeichnet. Die Menge der geimpften Bakterien beträgt 10<sup>4</sup> Zellen/Platte (10<sup>6</sup> Zellen/ml).

#### Testverbindungen:

(A) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-acetamido-1,2,4-triazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure\*

(B) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(furan-2-yl-carboxamidomethyl)-Δ<sup>3</sup>-cephem-carbonsäure

(C) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-acetamidomethyl-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure

(D) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(4-hydroxybenzyl)-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure

(E) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure

(F) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure

(G) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[1-(1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure

(H) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-amino-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure

(I) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-acetamido-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure

(J) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure

(K) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-äthyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure

(L) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure\*

(M) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(5-acetamido-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure und

(N) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure.

#### 30 Bemerkung

\*Diese Verbindungen wurden gemäss Beispiel 21 erhalten. Die Position der Bindung der 1,2,4-Triazolylgruppe ist nicht genau angegeben. Das 1,2,4-Triazol ist mit der Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung verknüpft. Es wurde jedoch nicht untersucht, welches der Stickstoffatome der 1,2,4-Triazolylgruppe mit der Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings verbunden ist. Darüberhinaus wird die Position des Substituenten an der 1,2,4-Triazolylgruppe angegeben unter Bezugnahme auf die Position des Substituenten der Ausgangsverbindung. Das Gleiche gilt im gesamten Beschreibungstext, soweit nicht festgestellt ist, welches der Stickstoffatome des 1,2,4-Triazols mit der Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings verbunden ist. Z.B. werden die für die Verbindungen, in denen die Exomethylengruppe der 3-Position des Cephemrings verbunden ist, mit 3-Methyl-1,2,4-triazol, 3-Methylthio-1,2,4-triazol, 3-Acetamido-1,2,4-triazol, 3-Chlor-1,2,4-triazol, 3-Äthoxycarbonyl-1,2,4-triazol oder dergleichen bezeichnet als «...-3-[(3-Methyl-1,2,4-triazolyl)methyl]...», «...-3-[(3-methylthio-1,2,4-triazolyl)methyl]...», «...-3-[(3-Acetamido-1,2,4-triazolyl)methyl]...», «...-3-[(3-Chlor-1,2,4-Triazolyl)methyl]...» oder «...-3-[(3-Äthoxycarbonyl-1,2,4-triazolyl)methyl]...». Die Nomenklatur der 1,2,3,4-Triazolyl-substituierten Verbindungen ist die gleiche wie im Falle der 1,2,4-Triazolyl-substituierten Verbindungen.

Tabelle 1: Antibakterielle Aktivität

Bakterien	Verbindung	Cephazolin	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						
			A	B	C	D	E	F	G
E. coli NIHJ		1.56	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$
E. coli TK3									
(Penicillinase erzeugendes Bakterium		25	0.39	0.39	0.39	1.56	0.78	$\leq 0.1$	0.39
Kl. pneumoniae Y-50		1.56	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	0.2	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$
Klebsiella spp Y-72		> 200	6.25	1.56	6.25	6.25	3.13	-	-
Kl. pneumoniae Y-41									
Ent. cloacae IID977		3.13	0.2	0.2	0.2	0.78	0.2	$\leq 0.1$	0.2
Ser. marcescens IID620		> 200	6.25	25	50	25	6.25	12.5	6.25
Pro. morgani T-216		> 200	0.78	0.2	1.56	3.13	3.13	0.39	1.56
Pro. mirabilis T-111		> 200	0.2	0.39	0.78	0.78	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	0.2
Pro. mirabilis T-100		6.25	0.2	0.2	0.39	0.78	0.39	$\leq 0.1$	0.2
Pro. vulgaris GN76		-	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	-	-
(Cephalosporinase erzeugendes Bakterium		> 200	3.13	0.78	6.25	1.56	6.25	0.78	0.78
Al. faecalis B-1		100	50	12.5	12.5	25	3.13	3.13	12.5
Aci. calcoaceticus A-6		200	25	25	12.5	6.25	50	6.25	25

Tabelle 1 (Forts.)

H	I	J	K	L	M	N
$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	0.39	0.39
0.78	0.39	0.39	0.39	0.39	1.56	1.56
0.2	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	0.2	$\leq 0.1$	0.78	0.39
-	-	-	-	-	-	-
0.39	0.2	$\leq 0.39$	0.78	0.39	0.78	0.78
12.5	-	-	-	-	-	-
0.78	-	-	-	-	-	-
0.78	-	-	-	-	-	-
0.39	$\leq 0.1$	0.2	0.78	0.78	0.78	0.78
-	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	0.39	0.39
1.56	-	-	-	-	-	-
12.5	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-

## (2) Orale Verabreichung

Jede Testverbindung wird Mäusen oral verabreicht (ICR, männlich, 4 Wochen alt), und zwar in einer Dosis von 2 mg/Tier. Die Menge der aus dem Urin zurückgewonnenen Verbindung wird untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Nach der Resorption im lebenden Körper werden alle Testverbindungen leicht von der Estergruppe befreit und man erhält die entsprechende freie Carbonsäure. Daher wird die mit dem Urin ausgeschiedene freie Carbon-

säure quantitativ analysiert und als die mit dem Urin ausgeschiedene Menge der Testverbindung angesehen.

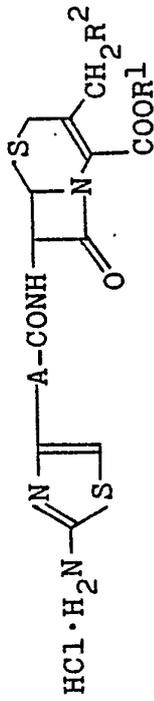
## Verabreichungsverfahren:

Die Testverbindung wird in 0,5% CMC-Lösung suspendiert und oral verabreicht.

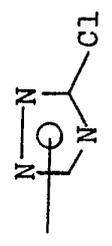
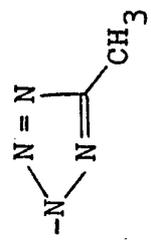
## 50 Verfahren der quantitativen Analyse:

Die quantitative Analyse wird nach einem Papierscheibenverfahren mit den Testbakterien der Tabelle 2 durchgeführt.

Tabelle 2



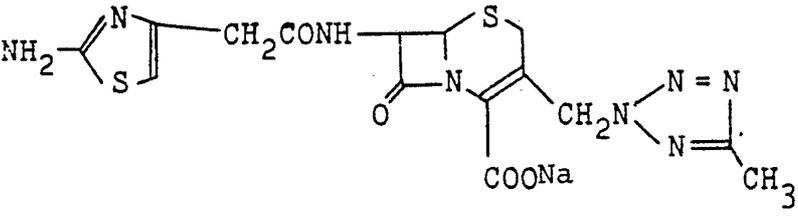
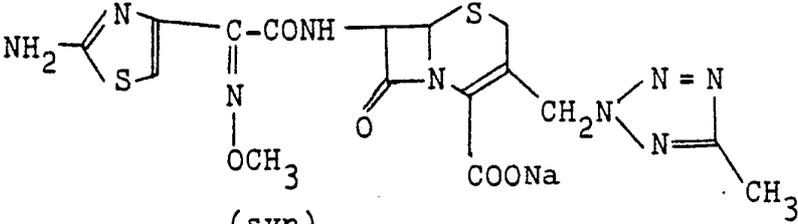
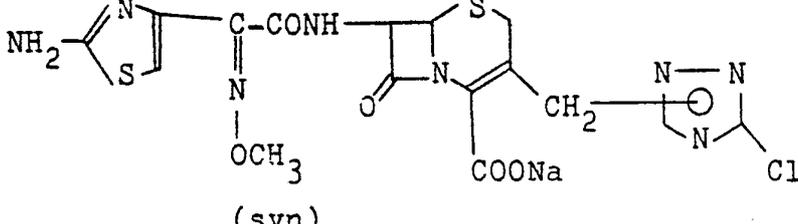
A	Verbindung		Gewinnung aus Urin (%)*	Testbakterium
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		
-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> OCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		45.1	M. luteus ATCC9341
-CH <sub>2</sub> -	"		32.0	"
-C- (syn)    N-OCH <sub>3</sub>	"	"	33.1	"
"	-CH-OCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	"	35.0	"

$\begin{array}{c} \text{-C-} \\    \\ \text{N-OCH}_3 \end{array} \quad (\text{syn})$	$\text{-CH}_2\text{OCOC(CH}_3)_3$		47.0	$\frac{\text{Kl. pneumo-}}{\text{niae}} \\ \text{ATCC10031}$
$\begin{array}{c} \text{-C-} \\    \\ \text{N-OH} \end{array} \quad (\text{syn})$	"		28.8	$\frac{\text{M. luteus}}{\text{ATCC9341}}$

Bemerkung: \* 0-4h; Durchschnittswert aus 5 Fällen

Tabelle 3

(3) Akute Toxizität  
Drei Testverbindungen werden Mäusen intravenös verabreicht (ICR, männlich, 3 Wochen alt). Die Ergebnisse der akuten Toxizität sind in Tabelle 3 angegeben.

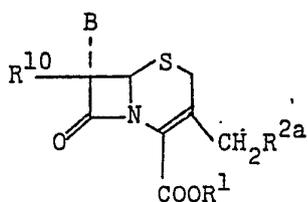
Testverbindung	LD <sub>50</sub> (g/kg)
	>3.0
 <p style="text-align: center;">(syn)</p>	>3.0
 <p style="text-align: center;">(syn)</p>	>3.0

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können Menschen und Tieren in Form der freien Säure verabreicht werden oder in Form der nicht-toxischen Salze oder der physiologisch verträglichen Ester, und zwar zum Zwecke der Behandlung oder Verhinderung von bakteriellen Infektionskrankungen. Es ist bevorzugt, die Verbindungen parenteral zu verabreichen, und zwar in Form der freien Säure oder in Form der nicht-toxischen Salze oder aber oral, und zwar in Form der physiologisch akzeptablen Ester. In diesen Fällen kann man die Wirkstoffe zu Präparaten verarbeiten, welche auf dem Gebiet der Cephalosporinanzneimittel üblich sind, z.B. Tabletten, Kapseln, Pulver, Granulat, Feingranulat, Sirup, Injektionsflüssigkeit (Tropfinfusionsflüssigkeit), Zäpfchen oder dergleichen. Bei der Herstellung dieser Präparate kann man – falls erforderlich – Verdünnungsmittel und/oder Additive zusetzen, und zwar Hilfsstoffe wie Stärke, Lactose, Saccharose, Calciumphosphat, Calciumcarbonat und dergleichen; Bindemittel wie Gummi arabicum, Stärke, kristalline Cellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose

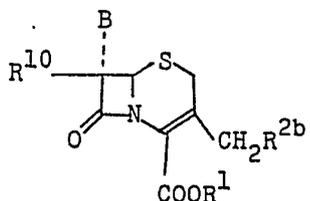
50 oder dergleichen; Gleitmittel wie Talkum, Magnesiumstearat oder dergleichen; und Sprengmittel wie Carboxymethylcalcium, Talkum oder dergleichen.

Bei der Verabreichung der Cephalosporinpräparate der Erfindung an Menschen werden die Dosis und die Anzahl der 55 wiederholten Verabreichungen je nach dem Krankheitszustand und nach anderen Bedingungen zweckentsprechend ausgewählt. Gewöhnlich wird das Mittel entweder oral oder parenteral verabreicht, und zwar in einer Dosis von etwa 50–5 000 mg der Cephalosporinverbindung der Erfindung 60 1–4 × pro Tag und pro erwachsene Person.

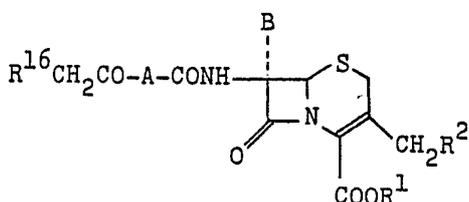
Die Erfindung ist nicht nur auf die Verbindungen der Formel I und ihre Salze gerichtet, sondern auch auf Verfahren zur Herstellung derselben, welche im folgenden erläutert werden sollen; es sind auch die Zwischenstufen der Formel IIIb, IV, 65 und V und deren Salze, welche im folgenden erläutert werden sollen, sowie die Verfahren zur Herstellung der Zwischenstufen der Formel IIIa und deren Salze, welche im folgenden erläutert werden sollen, beschrieben.



oder ein Salz derselben

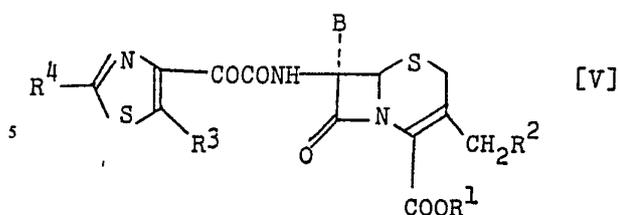


oder ein Salz derselben



oder ein Salz derselben

[IIIa]



10 oder ein Salz derselben

[IIIb]

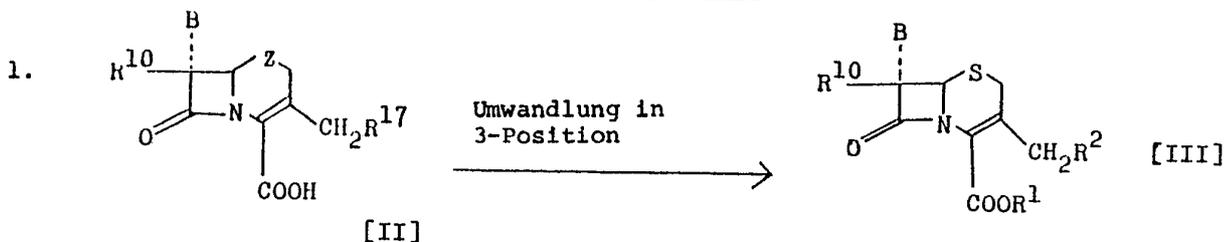
Dabei haben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A und B die oben angegebene Bedeutung.  $R^{2a}$  bezeichnet eine substituierte oder unsubstituierte Triazolylgruppe oder Tetrazolylgruppe, welche mit der Exomethylen-Gruppe in 3-Position des Cephemrings verbunden ist, und zwar über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung, wie anhand der Gruppe  $R^2$  erläutert.  $R^{2b}$  bedeutet eine substituierte oder unsubstituierte 1,2,4-Triazolyl- oder 2-(1,2,3,4-Tetrazolyl)-gruppe;  $R^{16}$  bedeutet ein Halogenatom; und  $R^{10}$  hat die oben angegebene Bedeutung.

[IV]

Das Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen wird weiter unten erläutert. Diese Verbindungen können z.B., nach der im nachfolgenden dargestellten Reaktionsroute hergestellt werden.

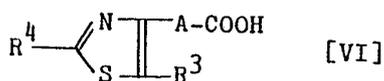
Die Zwischenstufen und ihre Salze haben an sich schon eine antibakterielle Aktivität. Sie sind jedoch besonders brauchbar als Verbindungen zur Herstellung von neuen Cephalosporinen z.B. der Formel I. Dies ergibt sich aus den nachfolgenden Reaktionswegen.

### Reaktionswege



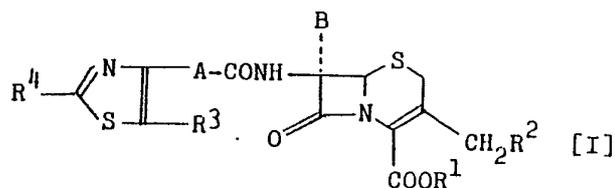
oder Derivate der Carboxylgruppe oder Salze derselben

oder deren Salze



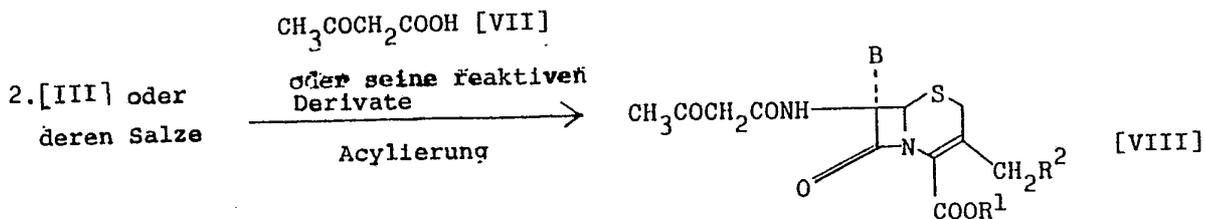
[VI]

oder seine reaktiven Derivate  
Acylierung  $\longrightarrow$

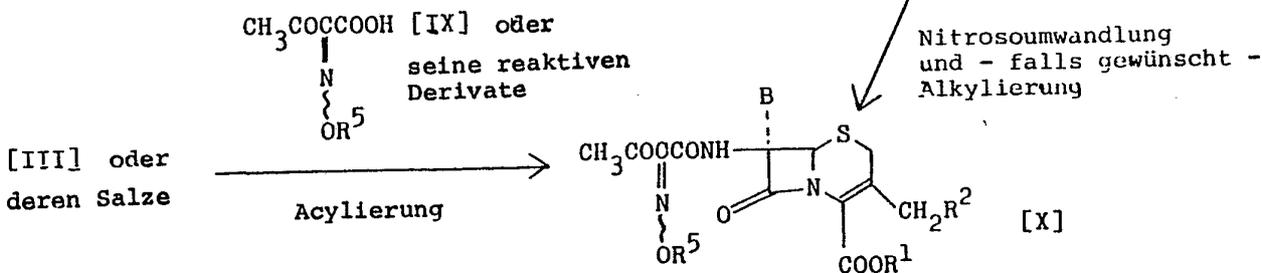


[I]

oder deren Salze

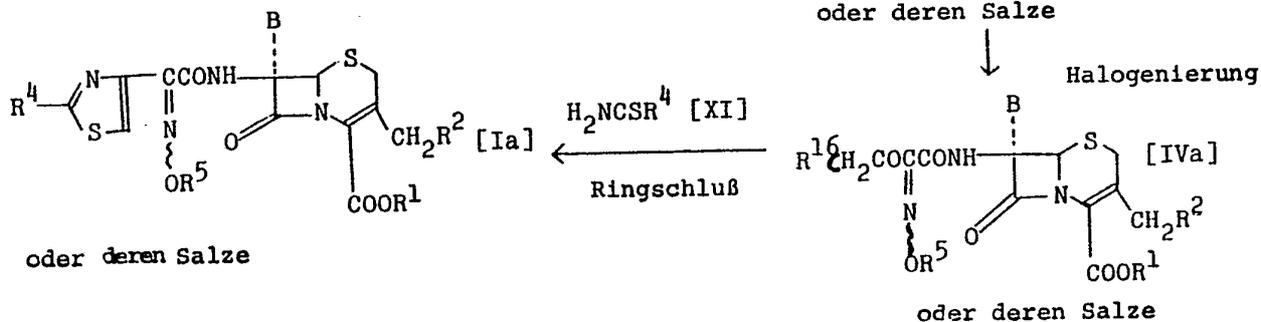


oder deren Salze



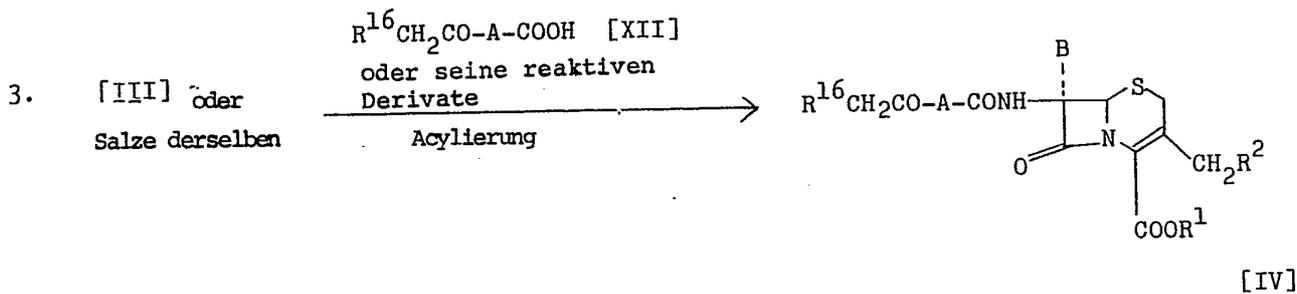
Nitrosoumwandlung und - falls gewünscht - Alkylierung

oder deren Salze

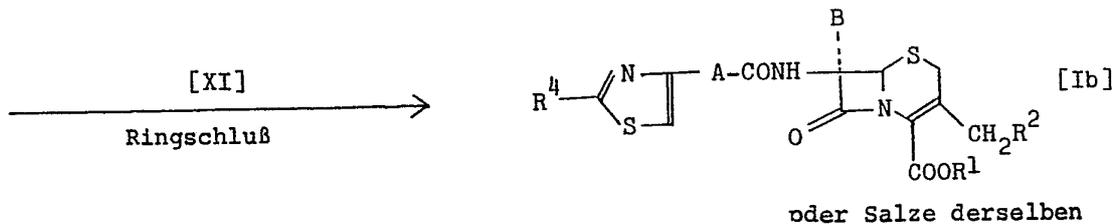


Halogenierung

oder deren Salze



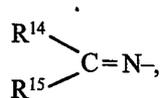
oder Salze derselben



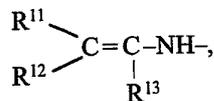
oder Salze derselben



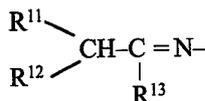
oder eine Gruppe der Formel



Die Gruppe der Formel



umschliesst auch das Isomere derselben, nämlich die Gruppe der Formel



Die Reste  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  und  $R^{15}$  können organische Reste sein, welche nicht an der Reaktion teilnehmen. Dabei kann es sich um substituierte oder unsubstituierte aliphatische, alicyclische, aromatische, araliphatische, heterozyklische Reste oder Acylreste handeln und von diesen seien insbesondere die folgenden Gruppen speziell erwähnt:

- (1) Aliphatische Reste: z.B. Alkylgruppen und Alkenylgruppen;
- (2) alicyclische Reste: z.B. Cycloalkylgruppen und Cycloalkenylgruppen;
- (3) aromatische Reste: z.B. Arylgruppen;
- (4) araliphatische Reste: z.B. Aralkylgruppen;
- (5) heterozyklische Reste: z.B. heterozyklische Gruppen;
- (6) Acylgruppen: Acylgruppen, welche von organischen Carbonsäuren abgeleitet werden können, z.B. von aliphatischen Carbonsäuren; alicyclischen Carbonsäuren; alicycloaliphatischen Carbonsäuren; aromatisch-substituierten aliphatischen Carbonsäuren; aromato-oxy-aliphatischen Carbonsäuren; aromato-thio-aliphatischen Carbonsäuren; heterozyklisch-substituierten aliphatischen Carbonsäuren; heterozyklisch-oxy-aliphatischen Carbonsäuren; oder heterozyklisch-thio-aliphatischen Carbonsäuren; organischen Carbonsäuren, in denen ein aromatischer Ring, eine aliphatische Gruppe oder eine alicyclische Gruppe mit der Carbonylgruppe über ein Sauerstoffatom, ein Stickstoffatom oder ein Schwefelatom verbunden ist; aromatische Carbonsäuren; heterozyklische Carbonsäuren; oder dergleichen.

Als aliphatische Carbonsäuren kommen in Frage Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Butansäure, Isobutansäure, Pentansäure, Methoxyessigsäure, Methylthioessigsäure, Acrylsäure, Crotonsäure oder dergleichen; als alicyclische Carbonsäuren kommen in Frage Cyclohexansäure oder dergleichen; als alicycloaliphatische Carbonsäuren kommen in Frage Cyclopentanessigsäure, Cyclohexanessigsäure, Cyclohexanpropionsäure, Cyclohexadienessigsäure und dergleichen.

Als aromatischer Rest in der oben erwähnten organischen Carbonsäure kommt eine der Arylgruppen in Frage, welche vorstehend beispielhaft erwähnt wurde; und als heterozyklischer Ring kommt einer derjenigen in Frage, welcher vorstehend beispielhaft erwähnt wurde.

Ferner können die einzelnen Gruppen, welche für die organischen Carbonsäuren erwähnt wurden, zusätzlich substituiert sein mit einem der folgenden Substituenten: Halogen, Hydroxyl, geschütztes Hydroxyl, Alkyl, Alkoxy, Acyl, Nitro,

Amino, geschütztes Amino, Carboxyl, geschütztes Carboxyl oder dergleichen.

Als Schutzgruppe für die Aminogruppe, die Hydroxyl- oder die Carbonylgruppe kommen die in Verbindung mit  $R^2$  erwähnten Schutzgruppen in Frage.

Es kommen folgende Derivate der Verbindung der Formel II an deren Carboxylgruppe in Frage:

(a) Ester: Ester, welche üblicherweise auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine hergestellt werden, und zwar insbesondere die in Bezug auf  $R^1$  erwähnten Ester.

(b) Anhydride der Carboxylgruppe mit N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid, Dimethylhydroxylamin, Diäthylhydroxylamin, 1-Hydroxypiperidin, Oxim oder dergleichen.

(c) Amide: Säureamide, N-substituierte Säureamide und N,N-disubstituierte Säureamide sind alle mitumfasst. Besonders erwähnt seien N-Alkylsäureamide wie N-Methylsäureamid, N-Äthylsäureamid oder dergleichen; N-Arylsäureamid wie N-Phenylsäureamid oder dergleichen; N,N-Dialkylsäureamide wie N,N-Dimethylsäureamid, N,N-Diäthylsäureamid, N-Äthyl-N-methylsäureamid oder dergleichen; Säureamide mit Imidazol, 4-substituiertem Imidazol, Triazolopyridon oder dergleichen.

Als Acyloxy- und Carbamoyloxygruppen für  $R^{17}$  kommen speziell Alkanoyloxygruppen in Frage wie Acetoxy, Propionyloxy, Butyryloxy oder dergleichen; Alkenoyloxygruppen wie Acrylyloxy oder dergleichen; Aroyloxygruppen wie Benzoyloxy, Naphthoxyloxy oder dergleichen; und die Carbamoyloxygruppe. Sie können durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein, z.B. durch Halogen, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyloxy, Acylamino, Hydroxyl, Carboxyl, Sulfamoyl, Carbamoyl, Carboalkoxycarbamoyl, Aroylcarbamoyl, Carboalkoxysulfamoyl, Aryl, Carbamoyloxy oder dergleichen.

In den oben erwähnten Substituenten für  $R^{17}$  können die Hydroxyl-, Amino-, und Carboxylgruppen geschützt sein durch herkömmliche Schutzgruppen. Als Schutzgruppen können die in Bezug auf  $R^2$  für Hydroxyl, Amino und Carboxyl genannten Schutzgruppen verwendet werden.

Die in dem obigen Reaktionsdiagramm genannten Salze umfassen sowohl Salze der sauren Gruppe, als auch Salze der basischen Gruppe. Speziell kommen die Salze in Frage, welche oben zur Erläuterung der Verbindung der Formel I erwähnt wurden.

Die Erfindung deckt ferner alle Isomeren der Zwischenstufen ab, z.B. syn- und anti-Isomere, Tautomere, optische Isomere oder dergleichen. Ferner deckt die Erfindung auch alle Mischungen und alle Kristallformen und Hydrate dieser Verbindung ab.

Im folgenden soll das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formeln I (einschliesslich Ia, Ib, Ic, Id und Ie), III (einschliesslich IIIa und IIIb), IV (einschliesslich IVa), V, VIII und X und deren Salze erläutert werden. Die Reaktionswege zur Herstellung dieser Verbindungen wurden im obigen Reaktionsdiagramm dargestellt.

(1) Umwandlungsreaktion in 3-Positionen

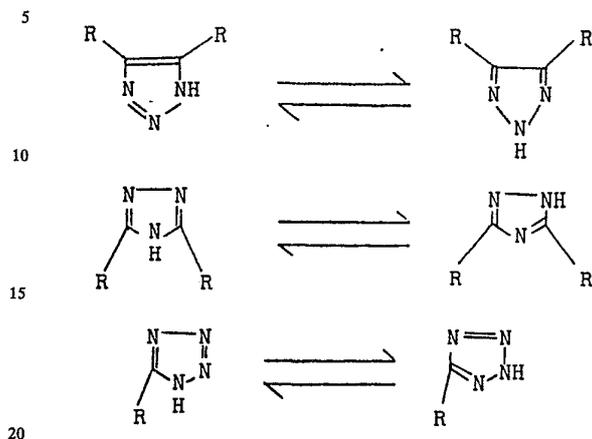
Bei der Umwandlungsreaktion in 3-Position des Reaktionswegs (1) können die in 7-Stellung substituierten oder unsubstituierten Amino-3-subst-methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäuren der Formel III (einschliesslich IIIa und IIIb (dies gilt auch im folgenden) sowie deren Salze hergestellt werden durch Umsetzung der Cephalosporansäure der Formel II oder eines Derivats der Carboxylgruppe derselben oder ein Salz derselben mit einer substituierten oder unsubstituierten aromatischen Kohlenwasserstoffverbindung, einer substituierten oder unsubstituierten Nitrilverbindung, einer substituierten oder unsubstituierten aromatischen heterozyklischen Verbindung im besonderen Triazol- oder Tetrazol-Verbin-

ung, welche an dem Kohlenstoffatom im Ring Substituenten tragen kann, in einem organischen Lösungsmittel in Anwesenheit einer Säure oder einer Säurenkomplexverbindung, wobei – falls erwünscht – nachfolgend die Schutzgruppe entfernt werden kann, oder die Carboxylgruppe geschützt werden kann oder die Carboxylgruppe in ein Salz umgewandelt werden kann. Ferner kann – falls erforderlich – der Substituent der 7-Aminogruppe nach einem herkömmlichen Verfahren entfernt werden, wobei die in 7-Position unsubstituierte Aminoverbindung erhalten wird.

Bei diesem Herstellungsverfahren kann die Verbindung der Formel II oder ihr Derivat an der Carboxylgruppe oder ihr Salz umgesetzt werden mit einem substituierten oder unsubstituierten aromatischen Kohlenwasserstoff unter Gewinnung einer Verbindung der Formel III oder eines Salzes derselben, wobei  $R^2$  die entsprechende aromatische Kohlenwasserstoffgruppe ist. In ähnlicher Weise kann eine Umsetzung durchgeführt werden mit einer substituierten oder unsubstituierten Nitrilverbindung unter Gewinnung einer Verbindung der Formel III oder eines Salzes derselben, wobei  $R^2$  die entsprechende Acylaminogruppe ist. In ähnlicher Weise kann die Umsetzung durchgeführt werden mit einer substituierten oder unsubstituierten aromatischen heterozyklischen Verbindung unter Gewinnung einer Verbindung der Formel III oder eines Salzes derselben, wobei  $R^2$  die entsprechende aromatische heterozyklische Gruppe bedeutet. In ähnlicher Weise kann die Umsetzung durchgeführt werden mit Triazol oder Tetrazol, welche an den Ringen-Kohlenstoffatomen Substituenten tragen können, und zwar unter Gewinnung einer Verbindung der Formel III oder eines Salzes derselben, wobei  $R^2$  für die entsprechende substituierte oder unsubstituierte Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe steht (eine Verbindung der Formel IIIa oder ein Salz derselben). In allen diesen Fällen wird die Umsetzung auf industriell einfache Weise durchgeführt und man erhält stets ein Produkt hoher Reinheit in hoher Ausbeute.

Als substituierten oder unsubstituierten aromatischen Kohlenwasserstoff, welcher bei dieser Reaktion eingesetzt wird, kann man einen aromatischen Kohlenwasserstoff verwenden, welcher der substituierten oder unsubstituierten aromatischen Kohlenwasserstoffgruppe für  $R^2$  entspricht, nämlich einen aromatischen Kohlenwasserstoff der Formel  $R^2H$ , wobei  $R^2$  für die bereits unter der allgemeinen Erläuterung des Restes  $R^2$  erwähnte substituierte oder unsubstituierte Kohlenwasserstoffgruppe steht. Als substituierte oder unsubstituierte Nitrilverbindung kommt in ähnlicher Weise eine Nitrilverbindung in Frage, welche der substituierten oder unsubstituierten Acylaminogruppe für  $R^2$  entspricht, nämlich eine Nitrilverbindung der Formel  $R^9CN$ , wobei  $R^9$  wie oben definiert ist. Als substituierte oder unsubstituierte aromatische heterozyklische Verbindung kommt in ähnlicher Weise eine aromatische heterozyklische Verbindung in Frage, welche der substituierten oder unsubstituierten aromatischen heterozyklischen Gruppe für  $R^2$  entspricht, nämlich eine aromatische heterozyklische Verbindung der Formel  $R^2H$ , wobei  $R^2$  wiederum die substituierte oder unsubstituierte aromatische heterozyklische Gruppe bedeutet, welche allgemein bei der Abhandlung von  $R^2$  erläutert wurde. Als Triazol oder Tetrazol, welche an den Ring-Kohlenstoffatomen substituiert sein können, kommen in ähnlicher Weise ein Triazol oder ein Tetrazol in Frage, welche der substituierten oder unsubstituierten Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe für  $R^2$  entspricht, nämlich ein Triazol oder Tetrazol der Formel  $R^2H$ , wobei  $R^2$  für die substituierte oder unsubstituierte Triazolylgruppe oder Tetrazolylgruppe steht, welche bei der allgemeinen Erläuterung von  $R^2$  erwähnt wurde.

Bei diesen Triazolen und Tetrazolen existieren die folgenden Tautomeren. Bei der Reaktion kann jedes dieser Isomeren und jedes Gemisch derselben eingesetzt werden.



Dabei steht R für ein Wasserstoffatom oder einen der unter  $R^2$  erwähnten Substituenten und die beiden Reste R können gleich oder verschieden sein.

Die Triazole und Tetrazole, welche gegebenenfalls an den Ring-Kohlenstoffatomen Substituenten tragen, können – falls erforderlich – in Form eines Salzes mit einer Base oder eines Salzes mit einer Säure bei der Reaktion eingesetzt werden. Als Basensalz oder als Säuresalz kommen die gleichen Salzformen in Frage wie sie auch bei den Salzen der Carboxylgruppe und der Aminogruppe in Zusammenhang mit den Salzen der Verbindungen der Formel I erwähnt wurden. Das Salz der Verbindung der Formel II kann zuvor isoliert werden und danach erst eingesetzt werden oder in situ bereit

35 werden. Als Säure oder als Säurekomplexverbindung kann man dann bei dieser Reaktion eine Protonensäure verwenden oder eine Lewis-Säure oder eine Komplexverbindung der Lewis-Säure. Als Protonensäure kommen z.B. in Frage: Schwefelsäuren, Sulfonsäuren und Supersäuren. Der Ausdruck «Supersäure» bezeichnet Säuren, welche stärker sind als 100%-ige Schwefelsäure. Zu diesen Supersäuren gehören einige Vertreter der Klasse der Schwefelsäuren und der Sulfonsäuren. Speziell kann man Schwefelsäure verwenden oder Chlorschwefelsäure oder Fluorschwefelsäure oder dergleichen (als Schwefelsäuren); oder Alkyl (mono- oder di-) Sulfonsäuren wie Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure oder dergleichen; oder Aryl (mono-, di- oder tri) Sulfonsäuren wie p-Toluolsulfonsäure oder dergleichen (als Sulfonsäuren); oder Perchlorsäure, magische Säure ( $FSO_3H-SbF_5$ ),  $FSO_3H-AsF_5$ ,  $CF_3SO_3H-SbF_5$ ,  $HF-BF_3$ ,  $H_2SO_4-SO_3$  oder dergleichen (als Supersäure). Als Lewis-Säure kommt z.B. Bortrifluorid in Frage. Als Komplexverbindung einer Lewis-Säure kann man Komplexsalze von Trifluorid mit Dialkyläthern verwenden wie Diäthyläther, di-n-Propyläther, di-n-Butyläther oder dergleichen; Komplexverbindungen von Bortrifluorid mit Aminen i.e. Äthylamin, n-Propylamin, n-Butylamin, Triäthanolamin oder dergleichen; Komplexverbindungen von Bortrifluorid mit Carbonsäureestern wie Äthylformiat, Äthylacetat oder dergleichen; Komplexsalze von Bortrifluorid mit aliphatischen Säuren wie Essigsäure, Propionsäure oder dergleichen; Komplexsalze von Bortrifluorid mit Nitrilen wie Acetonitril, Propionitril oder dergleichen.

Als organisches Lösungsmittel kann man bei diesen Umsetzungen alle organischen Lösungsmittel einsetzen, welche die Reaktion nicht nachteilig beeinflussen. Speziell kann man Nitroalkane verwenden wie Nitromethan, Nitroäthan, Nitropropan oder dergleichen; organische Carbonsäuren wie

Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Dichloressigsäure, Propionsäure oder dergleichen; Ketone wie Aceton, Methyläthylketon, Methylisobutylketon und dergleichen; Äther wie Diäthyläther, Diisopropyläther, Dioxan, Tetrahydrofuran, Äthylenglycoldimethyläther, Anisol oder dergleichen; Ester wie Äthylformiat, Diäthylcarbonat, Methylacetat, Äthylacetat, Äthylchloracetat, Butylacetat oder dergleichen; Nitrile wie Acetonitril, Butyronitril oder dergleichen; Sulfolane wie Sulfolan. Diese Lösungsmittel können jeweils einzeln oder im Gemisch von zwei oder mehreren Lösungsmitteln eingesetzt werden. Ferner können Komplexverbindungen zwischen diesen organischen Lösungsmitteln und Lewis-Säuren als Lösungsmittel eingesetzt werden. Die Menge der Säure oder der Komplexverbindung der Säure beträgt 1 Mol oder mehr pro Mol der Verbindung der Formel II oder des Derivats der Carboxylgruppe derselben oder des Salzes derselben. Die Menge kann je nach den Bedingungen variiert werden. Es ist besonders bevorzugt, die Säure oder die Komplexverbindung der Säure in einer Menge von 2–10 Mol pro Mol der letzteren Verbindung einzusetzen. Wenn man eine Komplexverbindung der Säure verwendet, so kann diese per se als Lösungsmittel verwendet werden, oder es kann ein Gemisch von zwei oder mehreren Komplexverbindungen verwendet werden.

Die Menge des aromatischen Kohlenwasserstoffs, der Nitrilverbindung, der aromatischen heterozyklischen Verbindung oder des Triazols oder Tetrazols (Reaktant der obigen Reaktion) beträgt 1 Mol oder mehr pro Mol der Verbindung der Formel II oder des Derivats der Carboxylgruppe desselben oder des Salzes derselben. Es ist insbesondere bevorzugt, eine Menge von 1,0–5,0 Mol pro Mol der letzteren Verbindung einzusetzen.

Die Umsetzung wird gewöhnlich bei einer Temperatur von 0 bis 80 °C durchgeführt und die Reaktionsdauer beträgt mehrere Minuten bis mehrere zehn Stunden. Wenn im Reaktionssystem Wasser vorliegt, so besteht die Gefahr einer unerwünschten Nebenreaktion, z.B. einer Lactonisierung der Ausgangsverbindung oder des Produkts oder einer Spaltung des  $\beta$ -Lactamrings. Daher sollte das Reaktionssystem vorzugsweise wasserfrei gehalten werden. Zur Erfüllung dieses Erfordernisses kann man dem Reaktionssystem ein zweckentsprechendes Dehydratisierungsmittel zusetzen, z.B. eine Phosphorverbindung wie Phosphorpentoxid, Polyphosphorsäure, Phosphorpentachlorid, Phosphortrichlorid, Phosphoroxchlorid oder dergleichen; oder ein organisches Silylierungsmittel wie N,O-Bis-(tri-methylsilyl)acetamid, Trimethylsilylacetamid, Trimethylchlorsilan, Dimethyldichlorsilan oder dergleichen; oder ein organisches Säurechlorid wie Acetylchlorid, p-Toluolsulfonylchlorid oder dergleichen; oder ein Säureanhydrid wie Essigsäureanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid oder dergleichen; oder ein anorganisches Trocknungsmittel wie wasserfreies Magnesiumsulfat, wasserfreies Calciumchlorid, Molekularsieb, Calciumcarbid oder dergleichen;

Wenn man als Ausgangsmaterial bei obiger Reaktion ein Derivat der Carboxylgruppe der Verbindung der Formel II einsetzt, so kann man in einigen Fällen je nach der Behandlung nach der Reaktion die entsprechende Verbindung der Formel III mit einer freien Carboxylgruppe in 4-Position des Cephemrings erhalten. Jedoch kann die entsprechende Verbindung der Formel III mit der freien Carboxylgruppe in 4-Position auch erhalten werden durch eine Gruppenentfernungreaktion, welche in üblicher Weise durchgeführt wird.

Wenn eine Verbindung der Formel III, bei der R<sup>1</sup> für ein Wasserstoffatom steht, nach dieser Reaktion erhalten wird, so kann diese in herkömmlicher Weise verestert werden oder in ein Salz umgewandelt werden. Wenn eine Verbindung nach

der Formel III, bei der R<sup>1</sup> für eine Estergruppe steht, erhalten wird, so kann diese einer Estergruppenentfernungreaktion in üblicher Weise unterworfen werden, wobei die Verbindung der Formel III erhalten wird, bei der R<sup>1</sup> für ein Wasserstoffatom steht. Letztere Verbindung kann nachfolgend in ein Salz oder in einen anderen Ester umgewandelt werden. Wenn eine Verbindung der Formel III hergestellt wird, bei der R<sup>1</sup> für eine salzbildende Gruppe steht, so kann diese Verbindung einer Entsalzungsreaktion in üblicher Weise unterworfen werden, wobei man die Verbindung der Formel III erhält, bei der R<sup>1</sup> für ein Wasserstoffatom steht und letztere Verbindung kann gegebenenfalls wieder in eine Verbindung umgewandelt werden, bei der R<sup>1</sup> für eine Estergruppe steht.

Wenn der Substituent am aromatischen Kohlenwasserstoff, an der Nitrilverbindung, an der aromatischen heterozyklischen Verbindung oder am Ring-Kohlenstoffatom des Triazols oder Tetrazols (welche als Reaktanten bei obiger Reaktion) eingesetzt werden, durch Hydroxyl, Amino oder Carboxyl substituiert ist, so kann die erwünschte Verbindung erhalten werden, indem man zunächst diese Gruppen mit den vorerwähnten Schutzgruppen schützt, und zwar vor Durchführung der Reaktion. Nachfolgend kann man nach beendeter Umsetzung die herkömmlichen Schutzgruppen entfernen, indem man die Schutzgruppenentfernungreaktion durchführt.

Wenn eine Verbindung der Formel III hergestellt wird, bei der R<sup>2</sup> eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe ist oder eine aromatische heterozyklische Gruppe, und zwar angeknüpft an die Exomethylengruppe in 3-Position des Cephemrings über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, so kann man zusätzlich zur oben erwähnten Reaktion zur Umwandlung der 3-Position ein bekanntes Verfahren einsetzen, bei dem man zunächst ein Penicillin als Ausgangsmaterial einer Öffnung des Thiazolidinrings unterwirft und danach die Reaktion mit 3-R<sup>2</sup>-Prop-2-nyl-bromid zur Eröffnung des Rings und danach einer Reihe von Reaktionen zur Bildung eines Dihydrothiadinrings (nämlich des Cephalosporinskeletts) (Japanische Offenlegungsschrift Nr. 5 393/75; J.M.C. 20, 1082 (1977); ebenda 20, 1086 (1977)).

Wenn man eine Verbindung der Formel III herstellt, bei der B für ein Wasserstoffatom steht, so kann diese in eine Verbindung der Formel III umgewandelt werden, bei der B für eine niedere-Alkoxygruppe steht, und zwar durch niedere-Alkoxylierung der 7 $\alpha$ -Position der Verbindung der Formel III in bekannter Weise (Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, Band 35, 568–574 (1977)).

#### (2) Acylierungsreaktion der Reaktionswege 1 bis 4

Die Acylierungsreaktionen der Reaktionswege 1 bis 4 können alle im wesentlichen in gleicher Weise durchgeführt werden. Bei diesen Acylierungsreaktionen wird eine Verbindung der Formel III oder ein Salz derselben, mit einer Verbindung der Formel VI, VII, IX, XII oder XIII oder ein reaktives Derivat derselben umgesetzt unter Bildung einer Verbindung der Formel I, IV, V, VIII oder X oder eines Salzes derselben.

Als reaktive Derivate der Verbindungen der Formeln VI, VII, IX, XII und XIII sollen speziell erwähnt werden Säurehalogenide, Säureanhydride, gemischte Säureanhydride, aktive Säureamide, aktive Ester und reaktive Derivate, welche durch Umsetzung der Verbindung der Formeln VI, VII, IX, XII oder XIII mit einem Vilsmeier-Reagens erhalten werden. Als gemischte Säureanhydride kommen insbesondere gemischte Säureanhydride mit Monoalkylcarbonaten wie Monoäthylcarbonat, Monoisobutylcarbonat oder dergleichen in Frage; gemischte Säureanhydride mit niederen Alkansäuren, welche gegebenenfalls durch Halogene substituiert sein können wie Pivalinsäure, Trichloressigsäure oder dergleichen. Als aktive Säureamide kommen z.B. in Frage N-Acylsaccharin, N-Acylimidazol, N-Acylbenzoylamid, N,N'-Dicyclohexyl-N-

acylharnstoff, N-Acylsulfonamid oder dergleichen. Als aktive Ester kommen in Frage z.B. Cyanomethylester, substituierte Phenylester, substituierte Benzylester, substituierte Thienylester oder dergleichen.

Als Vilsmeier-Reagens-Derivate kommen solche Derivate in Frage, welche erhalten werden durch Umsetzung eines Säureamids wie Dimethylformamid, N-N-Dimethylacetamid oder dergleichen mit einem Halogenierungsmittel wie Phosgen, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid, Phosphoroxchlorid, Phosphoroxbromid, Phosphor-pentachlorid, Trichlormethylchlorformiat, Oxalylchlorid oder dergleichen.

Wenn die Verbindung der Formel VI, VII, IX, XII oder XIII als freie Säure oder Salz eingesetzt wird, so kann man ein zweckentsprechendes Kondensationsmittel einsetzen. Als Kondensationsmittel kann man verwenden N,N'-disubstituierte Carbodiimide wie N,N-Dicyclohexylcarbodiimid oder dergleichen, Azolidverbindungen wie N,N'-Thionylidiimidazol oder dergleichen; Dehydratisierungsmittel wie N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydroxychinolin, Phosphoroxchlorid, Alkoxyacetylen oder dergleichen, 2-Halogenopyridiumsalze wie 2-Chlorpyridinium-methyljodid, 2-Fluorpyridinium-methyljodid und dergleichen.

Diese Acylierungsreaktionen werden im allgemeinen in einem zweckentsprechenden Lösungsmittel in Anwesenheit oder Abwesenheit einer Base durchgeführt. Als solches Lösungsmittel kann man häufig halogenierte Kohlenwasserstoffe verwenden, wie Chloroform, Methylendichlorid oder dergleichen; Äther wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder dergleichen; Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Aceton, Wasser, Mischungen derselben. Die eingesetzte Base kann eine anorganische Base sein wie Alkalihydroxid, Alkalihydrogencarbonat, Alkalicarbonat, Alkaliacetat oder dergleichen; ein tertiäres Amin wie Trimethylamin, Triäthylamin, Tributylamin, Pyridin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, Lutidin, Collidin oder dergleichen; ein sekundäres Amin wie Dicyclohexylamin, Diäthylamin oder dergleichen.

Die Menge der Verbindung der Formel VI, VII, IX, XII oder XIII oder des reaktiven Derivats derselben kann bei der Acylierungsreaktion der Reaktionswege 1 bis 4 gewöhnlich etwa 1 Mol bis mehrere Mole pro Mol der Verbindung der Formel III oder des Salzes derselben betragen. Die Reaktion wird gewöhnlich bei einer Temperatur im Bereich von  $-50$  bis  $+40$  °C durchgeführt. Die Reaktionsdauer beträgt gewöhnlich 10 Minuten bis 48 Stunden.

Bei der Acylierungsreaktion des Reaktionsweges (3), bei der A für  $-\text{CH}_2-$  steht, kann eine Verbindung der Formel IV, wobei A für  $-\text{CH}_2-$  steht oder ein Salz derselben, auch erhalten werden durch Umsetzung des Diketens und des Halogens gemäss dem Verfahren des Journal of the Chemical Society, 97, 1987 (1910), und nachfolgende Umsetzung des Reaktionsprodukts mit einer Verbindung der Formel III oder des Salzes derselben.

Wenn die bei den Acylierungsreaktionen der Reaktionswege 1 bis 4 erhaltene Verbindung eine Verbindung der Formeln I, IV, V, VIII oder X ist, bei denen  $\text{R}^1$  für eine Carboxylschutzgruppe steht, so kann die Verbindung in herkömmlicher Weise in die entsprechende Verbindung oder ein Salz derselben umgewandelt werden, bei der  $\text{R}^1$  Wasserstoff bedeutet; wenn es sich um eine Verbindung der Formeln I, IV, V, VIII oder X handelt, bei der  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet, so kann diese Verbindung in herkömmlicher Weise in die entsprechende Verbindung (oder in das Salz derselben) umgewandelt werden, bei der  $\text{R}^1$  für eine Carboxylschutzgruppe steht. Wenn es sich um ein Salz der Verbindung der Formel I, IV, V, VIII oder X handelt, so kann diese Verbin-

dung in herkömmlicher Weise in die entsprechende freie Verbindung umgewandelt werden.

Wenn bei diesen Acylierungsreaktionen unter den Gruppen  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^4$  eine gegenüber der Reaktion aktive Gruppe ist, so kann diese aktive Gruppe in üblicher Weise durch eine übliche Schutzgruppe geschützt werden, und zwar für die Zeit der Reaktion und diese Schutzgruppe kann nach der Reaktion in herkömmlicher Weise wieder entfernt werden.

Die Verbindungen der Formeln I, IV, V, VIII und X und ihre Salze können in üblicher Weise isoliert werden.

### (3) Nitrosobildungsreaktion

Wenn die Verbindung der Formel IV oder das Salz derselben, die bei der Acylierungsreaktion des Reaktionsweges (3) erhalten wird, eine Verbindung ist, bei der A für  $-\text{CH}_2-$  steht, so kann diese Verbindung einer Nitrosobildungsreaktion unterworfen werden, welche im folgenden näher erläutert wird, sowie gegebenenfalls einer nachfolgenden Alkylierungsreaktion, und zwar zur Umwandlung der Gruppe A in  $-\text{C}-$



gefolgt von einer Ringschlussreaktion.

Die Nitrosobildungsreaktion kann auf folgende Weise durchgeführt werden:

Die Reaktion der Verbindung der Formel VIII oder des Salzes derselben mit einem Nitrosobildungsreagens zur Umwandlung derselben in eine Verbindung der Formel X oder ein Salz derselben wird gewöhnlich in einem Lösungsmittel durchgeführt. Als Lösungsmittel dieser Art kann man Lösungsmittel verwenden, welche die Reaktion nicht nachteilig beeinflussen, z.B. Wasser, Essigsäure, Benzol, Methanol, Äthanol, Tetrahydrofuran oder dergleichen. Bevorzugte Beispiele von Nitrosobildungsreagentien sind salpetrige Säure und ihre Derivate wie Nitrosylhalogenide, z.B. Nitrosylchlorid, Nitrosylbromid oder dergleichen, Alkalimetallnitrite, z.B. Natriumnitrit, Kaliumnitrit oder dergleichen; Alkylnitrit wie Butylnitrit, Pentylnitrit oder dergleichen. Wenn man ein Salz einer salpetrigen Säure als Nitrosobildungsmittel verwendet, so wird die Umsetzung gewöhnlich in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Ameisensäure, Essigsäure oder dergleichen durchgeführt. Wenn man einen Ester einer salpetrigen Säure als Nitrosobildungsmittel verwendet, so kann man die Umsetzung in Gegenwart einer starken Base wie Alkalimetall-oxid durchführen. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch. Es ist jedoch bevorzugt, die Reaktion unter Kühlung oder bei Zimmertemperatur durchzuführen. Salze der Verbindungen der Formel X, bei denen  $\text{R}^5$  für ein Wasserstoffatom steht, können leicht in herkömmlicher Weise erhalten werden. Für diese Salze kann das Gleiche gelten wie für die Salze der Verbindungen der Formel I. Die so erhaltenen Verbindungen der Formel X, bei denen  $\text{R}^5$  für ein Wasserstoffatom steht sowie deren Salze können in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden. Es ist ferner möglich, diese Salze ohne Abtrennung als Ausgangsmaterialien für die nachfolgende Umsetzung einzusetzen.

### (4) Alkylierungsreaktion

Nach den oben erwähnten Nitrosobildungsreaktionen kann das Produkt einer Alkylierungsreaktion unterworfen werden, um die Verbindung der Formel X herzustellen, wobei  $\text{R}^5$  für eine Alkylgruppe steht. Die Alkylierungsreaktion kann nach üblichen Verfahren durchgeführt werden. Z.B. kann man diese Umsetzung innerhalb mehrerer Minuten bis mehrerer Stunden in den meisten Fällen beenden, wenn man die Umsetzung in einem Lösungsmittel unter Kühlung oder in der Nähe von Zimmertemperatur durchführt. Als Lösungs-

mittel kann man jedes diese Reaktion nicht verzögernde Lösungsmittel einsetzen, z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol, Äthanol, Chloroform, Methylendichlorid, Äthylacetat, Butylacetat, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Wasser oder dergleichen oder Mischungen derselben.

Als Alkylierungsmittel kann man z.B. Methyljodid, Methylbromid, Äthyljodid, Äthylbromid, Dimethylsulfat, Diäthylsulfat, Diazomethan, Diazoäthan, Methyl-p-toluolsulfonat oder dergleichen einsetzen. Wenn man als Alkylierungsmittel weder Diazomethan noch Diazoäthan einsetzt, so wird die Reaktion gewöhnlich in Gegenwart einer Base durchgeführt, z.B. in Gegenwart von Alkalimetallcarbonat wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat; Alkalimetallhydroxid wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Triäthylamin, Pyridin, Dimethylanilin oder dergleichen.

Salze der Verbindung der Formel X, wobei R<sup>5</sup> eine Alkylgruppe bedeutet, können leicht auf übliche Weise erhalten werden. Dabei kann es sich um die gleichen Salztypen handeln, welche auch bei der Erläuterung der Salze der Verbindungen der Formel I erwähnt wurden. Die so erhaltenen Verbindungen der Formel X, in denen R<sup>5</sup> für eine Alkylgruppe steht sowie die Salze derselben, können auf übliche Weise isoliert und gereinigt werden. Es ist ferner möglich, diese Verbindungen ohne vorherige Abtrennung als Ausgangsmaterialien bei der nachfolgenden Reaktion einzusetzen.

#### (5) Halogenierungsreaktion

Die Verbindung der Formel IVa oder ein Salz derselben wird erhalten durch Umsetzung der Verbindung der Formel X oder eines Salzes derselben mit einem Halogenierungsmittel gemäss Reaktionsweg 2. Als Halogenierungsmittel kann man Halogene verwenden wie Chlor, Brom, Jod oder dergleichen; Sulfurylhalogenide wie Sulfurylchlorid oder dergleichen; Halogenimidverbindungen wie N-Bromsuccinimid, N-Chlorsuccinimid oder dergleichen; Halogenpyridinkomplexe wie Pyridiniumhydrobromid-Perbromid oder dergleichen. Die Menge des Halogenierungsmittels liegt gewöhnlich bei 1 bis mehreren Molen pro Mol der Verbindung der Formel X oder des Salzes derselben. Die Reaktion wird gewöhnlich in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Aluminiumchlorid, Bortriflorid, Titantetrachlorid oder dergleichen durchgeführt. Als Lösungsmittel kann man jedes Lösungsmittel verwenden, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst und man kann z.B. Tetrahydrofuran verwenden oder Dioxan, Chloroform, Methylenchlorid, Benzol oder dergleichen, und zwar allein oder als Gemisch von zwei oder mehreren Lösungsmitteln. Die Reaktion kann unter Kühlen oder bei einer erhöhten Temperatur im Verlauf von 10 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

#### (6) Oximinierungsreaktion

Bei der Oximinierungsreaktion des Reaktionsweges (4) wird eine Verbindung der Formel V und ein Salz derselben mit einer Verbindung der Formel XIV oder einem Salz derselben umgesetzt unter Herstellung einer Verbindung der Formel Ic oder eines Salzes derselben. Das Salz der Verbindung der Formel XIV kann ein Salz der basischen Gruppe sein, wie es oben bereits erwähnt wurde. Diese Reaktion wird gewöhnlich in einem Lösungsmittel wie Wasser, einem Alkohol oder dergleichen durchgeführt oder in einem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst oder in einem Lösungsmittelgemisch. Gewöhnlich kann die Reaktion bei 0 bis 100 °C und vorzugsweise 10 bis 50 °C durchgeführt werden. Wenn man ein Salz der Verbindung der Formel XIV bei dieser Reaktion einsetzt, so wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer Base durchgeführt, einschliesslich einer anorganischen Base wie Alkalimetallhydroxid, (Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder dergleichen), Erdalkalimetallhydroxid (z.B. Magnesiumhydroxid, Calciumhydroxid

oder dergleichen), Alkalimetallcarbonat (z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder dergleichen), Erdalkalimetallcarbonat (z.B. Magnesiumcarbonat, Calciumcarbonat oder dergleichen), Alkalimetallhydrogencarbonat (z.B. Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat oder dergleichen), Erdalkalimetallphosphat (z.B. Magnesiumphosphat, Calciumphosphat oder dergleichen) und Alkalimetallhydrogenphosphat (z.B. Dinatriumhydrogenphosphat, Dikaliumhydrogenphosphat oder dergleichen) oder eine organische Base wie Alkalimetallacetat (z.B. Natriumacetat, Kaliumacetat oder dergleichen), Triäthylamin (z.B. Trimethylamin, Triäthylamin oder dergleichen), Picolin, N-Methylpyrrolidin, N-Methylmorpholin, 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]-5-nonen, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan, 1,5-Diazabicyclo[5,4,4]-7-undecen oder dergleichen.

#### (7) Ringschlussreaktion

Die Ringschlussreaktionen der Reaktionswege (2) und (3) können im wesentlichen in gleicher Weise durchgeführt werden. Eine Verbindung der Formel IV (einschliesslich IVa) oder ein Salz derselben wird mit einem Thioformamid oder einem Thioharnstoff der Formel XI umgesetzt unter Gewinnung einer Verbindung der Formel Ia oder Ib oder eines Salzes derselben. Diese Umsetzung wird gewöhnlich in einem Lösungsmittel durchgeführt. Als Lösungsmittel kann man jedes die Reaktion nicht verzögernde Lösungsmittel verwenden. Beispiele für brauchbare Lösungsmittel sind Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder dergleichen. Sie werden entweder alleine oder als Mischung von zwei oder mehreren Lösungsmitteln eingesetzt. Die Zugabe eines Säureabfangmittels ist nicht besonders notwendig, obgleich der Zusatz eines solchen Säurebindemittels in manchen Fällen die fortschreitende Reaktion glättet; dieses zugesetzte Mittel sollte jedoch das Cephalosporinskelett nicht verändern. Als säurebindendes Mittel kann man z.B. anorganische oder organische Basen einsetzen wie Alkalimetallhydroxide, Alkalimetallhydrogencarbonate, Triäthylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin oder dergleichen. Die Reaktion wird gewöhnlich bei 0 bis 100 °C und vorzugsweise 10 bis 50 °C durchgeführt. Gewöhnlich kann man eins bis mehrere Äquivalente eines Thioformamids oder eines Thioharnstoffs der Formel XI pro Äquivalent der Verbindung der Formel IV (einschliesslich IVa) einsetzen. Die Reaktionszeit beträgt gewöhnlich 1 bis 48 Stunden und vorzugsweise 1 bis 10 Stunden. Ferner kann man auch die Verbindungen der Formel Ia und Ib in die entsprechenden gewünschten Verbindungen unter Schutz der Carboxylgruppen, unter Entfernung derselben oder unter Salzbildung nach üblichen Verfahren umwandeln. Ferner kann man im Falle, dass R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> eine in Bezug auf die Reaktion aktive Gruppe tragen, diese aktive Gruppe mit einer herkömmlichen Schutzgruppe schützen, und zwar in jeder beliebigen Weise vor der Reaktion, worauf die Schutzgruppe nach der Reaktion wieder in üblicher Weise entfernt wird. Die angestrebten Verbindungen der Formel Ia oder Ib oder deren Salze können in üblicher Weise isoliert werden.

#### (8) Reaktionsweg (5)

Im Reaktionsweg (5) wird eine Verbindung der Formel Ie oder ein Salz derselben hergestellt aus einer Verbindung der Formel Id oder einem Salz derselben. Zu diesem Zweck wird eine Verbindung der Formel Id oder ein Salz derselben in gegenüber der Reaktion inertem Lösungsmittel aufgelöst oder suspendiert. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage Tetrahydrofuran, Dioxan, Äthylenglycoldiäthyläther, Methylenchlorid, Chloroform, Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Acetonitril, Methanol, Äthanol oder ein Gemisch derselben.

Zu der erhaltenen Lösung oder Suspension gibt man eine Verbindung der Formel /XV/ zusammen mit einem niederen

Alkohol. Das erhaltene Gemisch wird sodann umgesetzt und die Reaktionsmischung wird danach mit einem Halogenierungsmittel umgesetzt. Bei dieser Reaktion wird ein niedriger Alkohol im Überschuss eingesetzt und die Menge der Verbindung der Formel /XV/ beträgt vorzugsweise 2 bis 6 Äquivalente pro Äquivalent der Verbindung /Id/. Der Ausdruck «im Überschuss» bedeutet eine Menge von mehr als einem Äquivalent pro Äquivalent der Verbindung /Id/. Alle obigen Reaktionen werden bei  $-120$  bis  $-10$  °C und vorzugsweise  $-100$  bis  $-50$  °C durchgeführt. Die Reaktionsdauer beträgt 5 bis 30 Minuten. Die Umsetzung wird durch Ansäuern des Reaktionssystems terminiert.

Das bei der Umsetzung eingesetzte Halogenierungsmittel ist im allgemeinen bekannt als Quelle für positive Halogenatome wie  $\text{Cl}^+$ ,  $\text{BR}^+$  oder  $\text{I}^+$ . Beispiele solcher Halogenierungsmittel sind Halogene wie Chlor, Brom oder dergleichen; N-Halogenimide wie N-Chlorsuccinimid, N-Bromsuccinimid oder dergleichen; N-Halogenamide wie N-Chloracetamid, N-Chlorbromacetamid oder dergleichen; N-Halogensulfonamide wie N-Chlorbenzolsulfonamid, N-Chlor-p-toluolsulfonamid o. dergl. 1-Halogenbenzotriazol; 1-Halogenotriazin; organische Hypohalogenite wie tert.-Butylhypochlorit, tert.-Butylhypoiodit oder dergleichen; Halogenhydantoine wie N,N-Dibromhydantoin oder dergleichen. Unter diesen Halogenierungsmitteln ist tert.-Butylhypochlorit bevorzugt. Das Halogenierungsmittel wird in einer Menge eingesetzt, welche ausreicht zur Erzeugung einer Menge von positiven Halogenionen, die der Menge der Verbindung der Formel Id äquivalent ist.

Geeignete Säuren für die Terminierung der Reaktion sind diejenigen, welche bei Zusatz zu einer kalten Reaktionsmischung nicht zu einer Erstarrung des Reaktionsgemisches oder zu einem Gefrieren des Reaktionsgemisches zu einer schweren viskosen Mischung führen. Beispiele geeigneter Säuren sind 98% Ameisensäure, Eisessig, Trichloressigsäure und Methansulfonsäure.

Nach der Terminierung der Reaktion wird das überschüssige Halogenierungsmittel durch Behandlung mit einem Reduktionsmittel wie Trialkylphosphit, Natriumthiosulfat oder dergleichen beseitigt.

Wenn der Rest B in den Verbindungen der Formeln IVa, VIII und X des Reaktionsweges (2) und in den Verbindungen der Formel IV des Reaktionsweges (3) und in den Verbindungen der Formel V des Reaktionsweges IV ein Wasserstoffatom ist, (oder wenn ein Salz der Verbindung vorliegt), so ist es möglich, die Gruppe B in eine niedrigere Alkoxygruppe umzuwandeln, und zwar im gleichen Verfahren das bei obiger Alkoxylierungsreaktion des Reaktionsweges (5) beschrieben wurde. Dann wird das Produkt der nachfolgenden Reaktion unterworfen.

Man erkennt aus den vorstehend im Detail erläuterten Reaktionswegen, dass man die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel (I) und die Salze derselben sowie die Zwischenstufen der Formeln IIIb, IV und V und deren Salze und anderen neuen Zwischenstufen auf einfache Weise erhalten kann.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Referenzbeispielen, Herstellungsbeispielen und Beispielen für Arzneimittel erläutert.

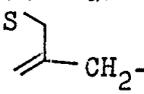
#### Referenzbeispiel 1

(1) In 15 ml wasserfreiem Acetonitril werden 2,72 g 7-Aminocephalosporansäure (7-ACA) suspendiert und die erhaltene Suspension wird mit 5,68 g Bortrifluorid-diäthyläther-komplex versetzt, wobei eine Lösung gebildet wird. Diese Lösung wird während 5 Stunden bei Zimmertemperatur umgerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird in 20 ml wässrigem Aceton (enthaltend 50 Vol.-% Wasser) aufgelöst und der pH wird unter Eiskühlung mit einer wässrigen Lösung von 28 Gew.-% Ammoniak auf 3,5 eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und aufeinanderfolgend mit 5 ml wässrigem Aceton, enthaltend 50 Vol.-% Wasser und 5 ml Aceton gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 2,14 g (Ausbeute 79%) 7-Amino-3-acetamidomethyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von  $155$  °C (Zersetzung)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1795, 1640, 1610, 1520

NMR ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ) ppm

2.37 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.82 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

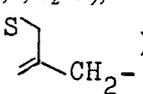
4.60 (2H, s, , 5.41 (2H, bs,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ )

(2) In 30 ml Methanol werden 2,71 g 7-Amino-3-acetamidomethyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure, erhalten in Stufe (1) suspendiert und zur Suspension gibt man 1,90 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat unter Bildung einer Lösung. Sodann werden 4 g Diphenyldiazomethan langsam zu der Lösung bei Zimmertemperatur gegeben und das erhaltene Gemisch wird bei dieser Temperatur während 30 Minuten umgerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird in einem gemischten Lösungsmittel von 20 ml Wasser und 20 ml Äthylacetat aufgelöst und der pH der Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat auf 7,0 eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, sorgfältig mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 2,84 g (Ausbeute 65%) Diphenylmethyl-7-amino-3-acetamidomethyl- $\Delta^3$ -4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von  $190$ – $194$  °C (Zersetzung)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1758, 1720, 1647

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm

1.87 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.59 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

3.65, 4.27 (2H, ABq,  $J = 14$  cps, ,

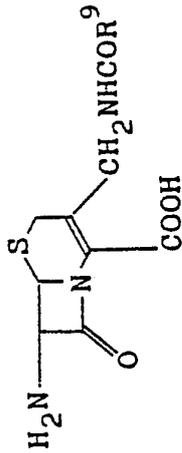
4.71 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 4.89 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.12 (1H, bs  $-\text{NHCO}-$ ), 6.90

(1H, s,  $-\text{COOH}$  , 7.36 (10H, s,   $\times 2$ ).

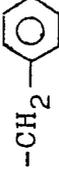
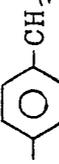
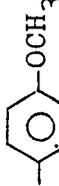
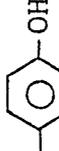
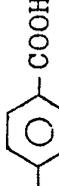
#### Referenzbeispiel 2

Die Umsetzungen des Referenzbeispiels 1.(1) werden wiederholt, wobei man jedoch Trifluoressigsäure als Reaktionslösungsmittel verwendet. Die Produkte sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

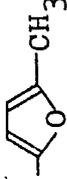
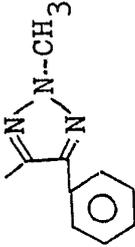
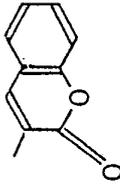
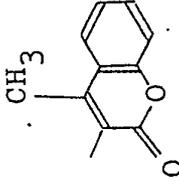
Tabelle 4



Ausgangsmaterial	Säure oder Säurekomplex	Produkt		
		R <sup>9</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR(KBr) cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>
Butyronitril	*BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	168-170 (zers.)	1795, 1635, 1610, 1520
2-Methylbutyronitril	"	CH <sub>3</sub>   -CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	170-172 (zers.)	1795, 1635, 1620, 1530
3-Äthoxypropionitril	"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	173-175 (zers.)	1800, 1640, 1610, 1530
Acrylonitril	"	-CH=CH <sub>2</sub>	165-167 (zers.)	1800, 1650, 1615, 1525
Cyanoessigsäure	"	-CH <sub>2</sub> COOH	192-195 (zers.)	1755, 1675, 1620, 1580

Benzyl-cyanid	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$		185-190 (Zers.)	1795, 1635, 1620, 1520
Äthyl-acetoacetat	"	$-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	185-190 (Zers.)	1785, 1730, 1610, 1530
Chlor-acetonitril	"	$-\text{CH}_2\text{Cl}$	185-190 (Zers.)	1790, 1650, 1610, 1520
2-Cyanofuran	"		200-204 (Zers.)	1780, 1630, 1590, 1510
Benzonitril	"		212-214 (Zers.)	1793, 1630, 1610, 1520
2-Cyanothiophen	"		189-190 (Zers.)	1795, 1620, 1530
p-Tolunitril	"		173-178 (Zers.)	1790, 1630, 1615, 1530
p-Anisonitril	"		188-193 (Zers.)	1790, 1620, 1595, 1530
p-Hydroxybenzonitril	"		182-184 (Zers.)	1795, 1625, 1600, 1530
p-Cyanobenzoessäure	"		178-183 (Zers.)	1800, 1700, 1630, 1530

Fortsetzung Tabelle 4

2-Cyano-5-methylfuran		188-190 (Zers.)	1780, 1630, 1600, 1530
2-Cyano-3-methylthiophen		175-178 (Zers.)	1790, 1630, 1610, 1530
2-Methyl-4-cyano-5-phenyl-1,2,3-triazol		193-195 (Zers.)	1790, 1660, 1610, 1530
3-Cyano-cumarin		197-199 (Zers.)	1790, 1710, 1640, 1600, 1530
3-Cyano-4-methylcumarin		210-212 (Zers.)	1790, 1710, 1640, 1600, 1530
** Acetonitril	-CH <sub>3</sub>	155 (Zers.)	1795, 1640, 1610, 1520

\* Bemerkungen: BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O bedeutet Bortriflorid-diäthylätherkomplex. Diese Abkürzung wird auch nachfolgend verwendet.

\*\* Die Reaktion wird in Acetonitril durchgeführt.

## Referenzbeispiel 3

Die Reaktionen und Behandlungen werden gemäss dem Referenzbeispiel 1-(2) durchgeführt, wobei Verbindungen gemäss Tabelle 5 erhalten werden.

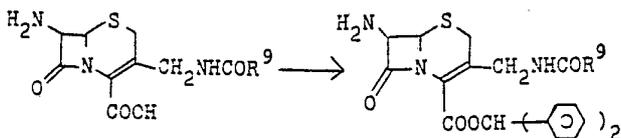


Tabelle 5

Verbindung R <sup>9</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>
	167–169 (Zers.)	1755, 1718, 1642
	192–195 (Zers.)	1755, 1720, 1625
	218–220 (Zers.)	1755, 1720, 1638

## Beispiel 1

(1) In 13 ml Sulfolan werden 2,72 g 7-ACA suspendiert und 14,2 g Bortrifluorid-diäthylätherkomplex und 1,0 g 5-Methyl-1,2,3,4-tetrazol werden zu der erhaltenen Suspension gegeben, worauf das gebildete Gemisch während 17 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt wird. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung in 15 ml Eiswasser gegossen. Der pH des Gemisches wird mit 28 Gew.-% wässrigem Ammoniak unter Eiskühlung auf 3,5 eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und nacheinander mit 5 ml Wasser und 5 ml Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,76 g eines Gemisches von 7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure und 7-Amino-3-[1-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure in Form von Kristallen.

(2) In 18 ml Methanol werden 1,76 g der Kristalle der Stufe (1) suspendiert und 1,13 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat werden zur Suspension gegeben, wobei eine Lösung erhalten wird. Sodann gibt man 4,6 g Diphenyldiazomethan langsam hinzu. Die erhaltene Mischung wird während 15 Minuten bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus 30 ml Äthylacetat und 30 ml Wasser aufgelöst und der pH der erhaltenen Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat auf 8 eingestellt. Dann wird die organische Schicht abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Wako Silicagel C-200; Entwicklerlösung, Benzol; Äthylacetat = 4:1 (Volumen)). Man erhält 0,79 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 157–160 °C (Zers.) und 0,14 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[1-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 92 °C (Zers.).

Diphenylmethyl-7-amino-3-[1-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carboxylat.

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: ν<sub>C=O</sub> 1770, 1725  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm  
 1.80 (2H, s, -NH<sub>2</sub>), 2.15 (3H, s, -CH<sub>3</sub>),  
 3.30 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4.70 (1H, d, J = 5 Hz, C<sub>6</sub>-H),

4.85 (1H, d, J = 5 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.00, 5.38 (2H, ABq, J = 16 Hz, ) , 6.90 (1H, s, -CH < ),

7.30 (10H, s, ) × 2).

Diphenylmethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carboxylat.

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: ν<sub>C=O</sub> 1770, 1720  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm  
 1.75 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>), 2.48 (3H, s, -CH<sub>3</sub>),  
 3.20 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4.70 (1H, d, J = 5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 4.87 (1H, d, J = 5 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.30,

5.72 (2H, ABq, J = 16 Hz, ) , 6.92 (1H,

s, -CH < ), 7.30 (10H, s, ) × 2).

(3) In ein Lösungsmittelgemisch von 0,5 ml Anisol und 5 ml Trifluoressigsäure gibt man unter Auflösung 0,462 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carboxylat und die erhaltene Lösung wird bei Zimmertemperatur während einer Stunde umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und 10 ml Wasser und 10 ml Äthylacetat werden zum Rückstand gegeben. Der pH wird mit einer wässrigen Lösung von 28 Gew.-% eingestellt und unter Eiskühlung auf 8 eingestellt. Dann wird die wässrige Schicht abgetrennt und der pH derselben wird unter Eiskühlung mit 2N-Salzsäure auf 3,5 eingestellt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, und aufeinanderfolgend mit 5 ml Wasser und 5 ml Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,26 g 7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 178 °C (Zers.).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: ν<sub>C=O</sub> 1790, 1610, 1530  
 NMR (CF<sub>3</sub>COOD) ppm  
 2.70 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.73 (2H, s, C<sub>2</sub>-H),  
 5.40 (2H, s, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H), 5.80, 6.12 (2H,

ABq, J = 16 Hz, ) .

In der gleichen Weise erhält man aus 0,462 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[1-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carboxylat als Reaktionsprodukt 0,25 g 7-Amino-3-[1-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 195 °C (Zers.).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: ν<sub>C=O</sub> 1795, 1615, 1530  
 NMR (CF<sub>3</sub>COOD) ppm  
 2.95 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.90 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H),  
 5.45 (2H, s, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H), 5.57, 5.92 (2H,

ABq, J = 16 Hz, ) .

## Beispiel 2

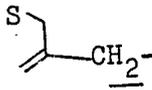
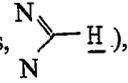
In 19 ml Trifluoressigsäure werden 2,72 g 7-ACA aufgelöst und 7,1 g Bortrifluorid-diäthylätherkomplexe und 0,75 g 1,2,4-Triazol werden zu der erhaltenen Lösung gegeben. Das erhaltene Gemisch wird während 7 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und 15 ml Wasser werden zu dem erhaltenen Rückstand gegeben.

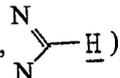
Der pH des gebildeten Gemisches wird unter Eiskühlung mit einer wässrigen Lösung von 28 Gew.-% Ammoniak auf 3,5 eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und aufeinanderfolgend mit 5 ml Wasser und 5 ml Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält 2,5 g 7-Amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 149 °C (Zers.)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1790, 1610, 1530

NMR ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ) ppm

4.00 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5.47 (4H, bs,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,

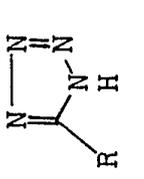
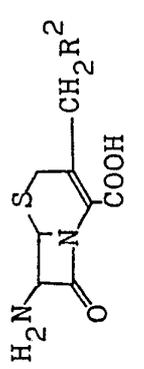
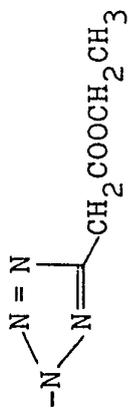
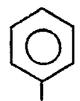
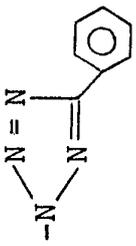
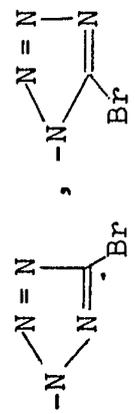
$\text{C}_7\text{-H}$ , , 8.70 (1H, s, )

9.80 (1H, s, )

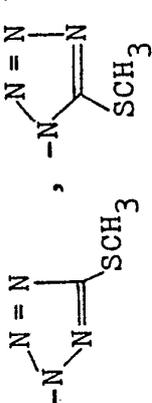
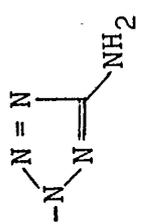
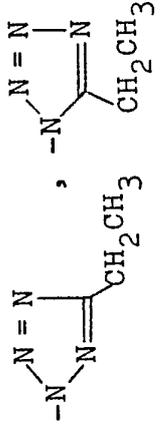
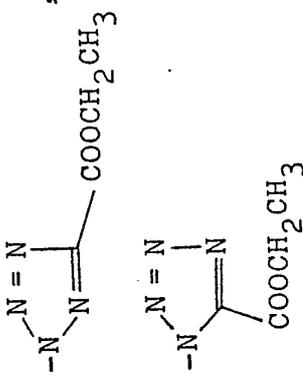
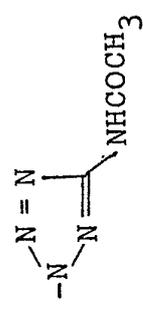
### Beispiel 3

Unter Einsatz der nachfolgenden Tetrazole werden die Reaktionen und Behandlungen in gleicher Weise wie in Beispiel 1-(1) oder Beispiel 2 durchgeführt, wobei Ergebnisse gemäss Tabelle 6 erhalten werden. Nachfolgend werden die Produkte der Tabelle 6 verestert. Danach werden sie wieder entestert, und zwar in gleicher Weise wie in den Beispielen 1-(2) und (3), wobei man die Ester der Carbonsäuren gemäss Tabelle 7 erhält.

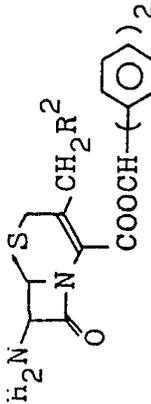
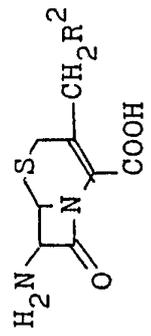
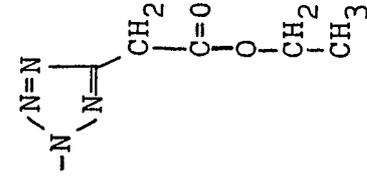
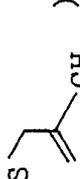
Tabelle 6

Ausgangsverbindung		Reaktionsverbindung					Rohprodukt	
		BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (g)	Lösungsmittel (ml)	Reaktionstemperatur (°C)	Reaktionszeit (h)	Ausbeute (g)		
7-ACA (g)	 (g)						 R <sup>2</sup>	
2.72	-CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> 1.72	7.1	CF <sub>3</sub> COOH 19	Zimmer-temperatur	7	0.8		
"	 1.6	"	"	"	"	0.85		
"	-H 0.77	"	Sulfolan 13	"	"	1.4*		
"	-Br 1.65	"	CF <sub>3</sub> COOH 19	"	"	2.2*		

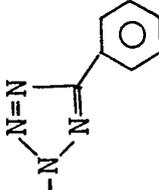
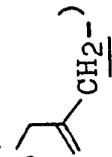
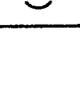
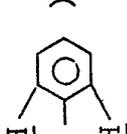
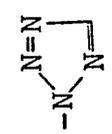
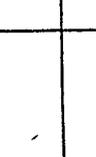
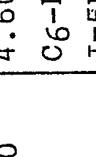
Fortsetzung Tabelle 6

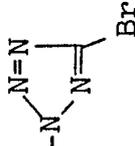
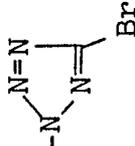
2.72	-SCH <sub>3</sub>	1.3	7.1	CF <sub>3</sub> COOH 19	Zimmer- tempe- rat.	7	2.0*	
"	-NH <sub>2</sub>	0.94	"	"	"	"	1.3	
"	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.08	14.2	Sulfo- lan 13	50	"	1.36*	
"	-COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.56	"	"	"	"	2.86*	
2.72	-NHCOCH <sub>3</sub>	1.4	7.1	CF <sub>3</sub> COOH 19	Room temp.	7	1.0	

Bemerkungen\* Diese werden erhalten in Form eines Gemisches der 1-substituierten und 2-substituierten Produkte. Diese Rohprodukte werden in gleicher Weise wie in Beispiel 1-(2) behandelt und umgesetzt, um die Ester der 1-substituierten und 2-substituierten Produkte zu isolieren. Die Eigenschaften dieser Verbindungen sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

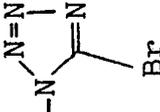
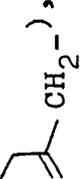
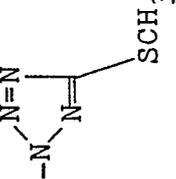
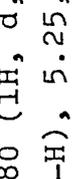
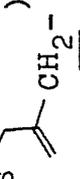
-R <sup>2</sup>					
	Schmelzpunkt (C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>	NMR (CF <sub>3</sub> COOD) ppm
	107 -110 (Zers.)	1770, 1725	1.20 (3H, t, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.88 (2H, bs, -NH <sub>2</sub> ), 3.14 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 3.85 (2H, s, -CH <sub>2</sub> COO-), 4.10 (2H, q, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.55 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 4.75 (1H, d, J=5Hz, C <sub>7</sub> -H), 5.27, 5.68 (2H, ABq, J=16Hz, S  ) 6.90 (1H, s, -CH<), 7.23 (10H, s,  x 2)	1795, 1735, 1610, 1535	1.35 (3H, t, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.67 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 4.20 (2H, s, -CH <sub>2</sub> COO-), 4.35 (2H, q, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 5.40 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 5.96 (2H, bs, S  )

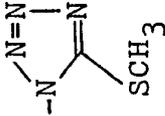
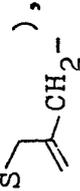
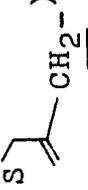
## Fortsetzung Tabelle 7

	73 -75 (Zers.)	1770, 1725	1.80 (2H, bs, -NH <sub>2</sub> ), 3.22 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 4.65 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 4.85 (1H, d, J=5Hz, C <sub>7</sub> -H), 5.35, 5.80 (2H, ABq J=16Hz, S  ), 6.90 (1H, s, -CH< ), 7.23 (15Hz, s,  x 3)	1790, 1610, 1530 171 (Zers.)	3.75 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 5.38 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 6.02 (2H, bs, S  ), 7.40-7.65 (3H, m,  ), 7.85-8.10 (2H, m,  )
	79 -83 (Zers.)	1770, 1720	1.85 (2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.12 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 4.60 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 4.80 (1H, d, J=5Hz, C <sub>7</sub> -H), 5.37, 5.80 (2H, ABq, J=16Hz, S  ),	1800, 1610, 1530 220 (Zers.)	3.70 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 5.40 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 6.03 (2H, bs, S  ), 8.80 (1H, s,  )

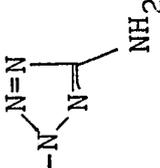
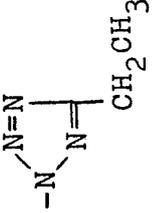
		<p>6.97 (1H, s, -CH&lt;),            7.30 (10H, s, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> x 2),            8.43 (1H, s, N=CH)</p>		
	<p>75-78            (zers.)</p>	<p>1.87 (2H, s, -NH<sub>2</sub>),            3.24 (2H, s, C2-H),            4.68 (1H, d, J=5Hz,            C6-H), 4.87 (1H, d,            J=5Hz, C7-H), 5.30,            5.77 (2H, ABq,            J=16Hz, -CH&lt;-CH<sub>2</sub>-),            6.92 (1H, s, -CH&lt;),            7.27 (10H, s,            -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> x 2)</p>	<p>165            (zers.)            1790,            1610,            1530</p>	<p>3.60 (2H, bs, C2-H),            5.40 (2H, s, C6-H,            C7-H), 5.94 (2H,            bs, -CH&lt;-CH<sub>2</sub>-)</p>

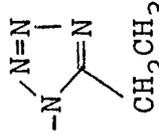
Fortsetzung Tabelle 7

	96-98 (Zers.)	1770, 1720	1.85 (2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.20 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 4.75 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 4.88 (1H, d, J=5Hz, C <sub>7</sub> -H), 5.03, 5.67 (2H, ABq,  J=16Hz, CH <sub>2</sub> -), 6.98 (1H, s, -CH<), 7.30 (10H, s,  x 2)	-	-	
	64-68 (Zers.)	1770, 1720	1.95 (2H, bs, -NH <sub>2</sub> ), 2.58 (3H, s, -SCH <sub>3</sub> ), 3.18 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 4.60 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 4.80 (1H, d, J=5Hz, C <sub>7</sub> -H), 5.25, 5.72 (2H, ABq, 	195 (Zers.)	1790, (Zers.)	2.68 (3H, s, -SCH <sub>3</sub> ), 3.62 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 5.28 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 5.80 (2H, s, 

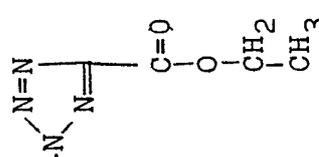
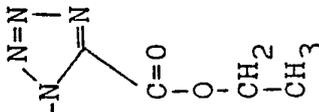
				<p>J=16Hz, ,          6.90 (1H, s, -CH&lt;math&gt;\langle&lt;/math&gt;),          7.25 (10H, s, -C&lt;math&gt;\langle&lt;/math&gt; x 2)</p>			
<p>158 -162 (zers.)</p>	<p>1760, 1710</p>	<p>1.75 (2H, bs, -NH&lt;math&gt;_2&lt;/math&gt;),          2.58 (3H, s, -SCH&lt;math&gt;_3&lt;/math&gt;),          3.10 (2H, s, C&lt;math&gt;_2&lt;/math&gt;-H),          4.60 (1H, d, J=5Hz,          C&lt;math&gt;_6&lt;/math&gt;-H), 4.80 (1H, d,          J=5Hz, C&lt;math&gt;_7&lt;/math&gt;-H), 4.97,          5.47 (2H, ABq,</p>	<p>174 (zers.)</p>	<p>1795, 1610 1530</p>	<p>2.87 (3H, s, -SCH&lt;math&gt;_3&lt;/math&gt;),          3.63 (2H, s, C&lt;math&gt;_2&lt;/math&gt;-H),          5.35 (2H, s, C&lt;math&gt;_6&lt;/math&gt;-H,          C&lt;math&gt;_7&lt;/math&gt;-H), 5.60 (2H, s,</p>		
	<p>158 -162 (zers.)</p>	<p>J=16Hz, ,          6.93 (1H, s, -CH&lt;math&gt;\langle&lt;/math&gt;),          7.25 (10H, s, -C&lt;math&gt;\langle&lt;/math&gt; x 2)</p>					

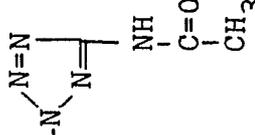
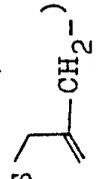
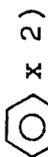
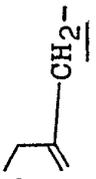
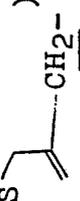
Fortsetzung Tabelle 7

	115 (zers.)	1770, 1720	<p>*3.10 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>), 3.43 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4.85 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.05 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.30 (2H, s, ) 6.06 (2H, bs, N-NH<sub>2</sub>), 6.90 (1H, s, -CH&lt;), 7.35 (10H, s,  x 2)</p>	195 (zers.)	1795, 1615, 1530	3.75 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 5.35 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 5.80 (2H, bs,  )
	142 -143 (zers.)	1775, 1725	<p>1.32 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.75 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>), 2.85 (2H, q, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.17 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4.67 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 4.82 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.27, 5.70 (2H, ABq, ) J=16Hz, )</p>	198 -202 (zers.)	1795, 1615, 1530	1.48 (3H, t, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.10 (2H, q, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.75 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 5.40 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 5.85, 6.10 (2H, ABq,  )

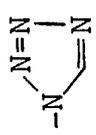
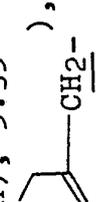
 <chem>C#N=[N+]</chem>			<p>6.93 (1H, s, -CH&lt;), 7.30 (10H, s, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> x 2)</p>		
	<p>82-83 (zers.)</p>	<p>1770, 1720</p>	<p>1.20 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.90 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>), 2.50 (2H, q, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.25 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4.70 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 4.90 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.02, 5.40 (2H, ABq, J=16Hz, ) 6.90 (1H, s, -CH&lt;), 7.28 (10H, s, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> x 2)</p>	<p>195 -197 (zers.)</p>	<p>1.57 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.30 (2H, q, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.83 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 5.40 (2H, s, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H), 5.53, 5.92 (2H, ABq, J=16Hz, S )</p>

Fortsetzung Tabelle 7

	165 -167 (zers.)	1775, 1735, 1710 :	1.38 (3H, t, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.72 (2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.25 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 4.32 (2H, q, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.70 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 4.82 (1H, d, J=5Hz, C <sub>7</sub> -H), 5.40, 5.90 (2H, ABq, J=16Hz, S  -CH <sub>2</sub> -), 6.90 (1H, s, -CH<), 7.30 (10H, s, -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - x 2)	158 (zers.)	1800, 1735, 1610, 1530	1.50 (3H, t, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.55, 3.90 (2H, ABq, J=18Hz, C <sub>2</sub> -H), 4.60 (2H, q, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 5.40 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 6.05 (2H, bs, S  -CH <sub>2</sub> -)
	140 -142 (zers.)	1770, 1735, 1720	1.42 (3H, t, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.80 (2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.20 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 4.45 (2H, q, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.70 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 4.85 (1H, d, J=5Hz, C <sub>7</sub> -H), 5.35,	142 (zers.)	1800, 1740, 1610, 1530	1.50 (3H, t, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.70 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 4.55 (2H, q, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 5.40 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 6.02 (2H, bs, S  -CH <sub>2</sub> -)

				<p>5.90 (2H, ABq, J=16Hz, )                      s, -CH&lt;), 6.90 (1H,  x 2)</p>	
	<p>106 1770, -108 (zers.) 1700</p>	<p>1.95 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>), 2.20 (3H, s, -COCH<sub>3</sub>), 3.20 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 4.67 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 4.82 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.32, 5.68 (2H, ABq, J=16Hz, )</p>	<p>179 (de- (zers.)</p>	<p>1790, 1690, 1610, 1530</p>	<p>2.42 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.70 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 5.40 (2H, s, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H), 5.94 (2H, bs, )</p>

Fortsetzung Tabelle 7

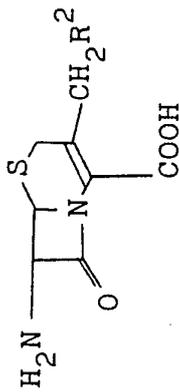
	147	1770,	<p>*3.30 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>), 3.47 (2H, bs, C2-H), 4.87 (1H, d, J=5Hz, C6-H), 5.04 (1H, d, J=5Hz, C7-H), 5.35 (2H, bs, ) , 6.91 (1H, s, &gt;CH-), 7.34 (10H, s,  x 2), 9.22 (1H, s, )</p>	-	-	-
	-150 (zers.)	1720				

Bemerkung \* Lösungsmittel für die Messung: d<sub>6</sub> DMSO

*Beispiel 4*

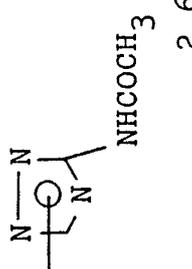
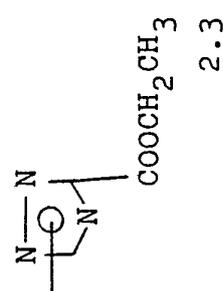
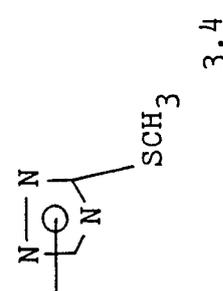
Unter Verwendung der nachstehenden Triazole werden die Reaktionen und Behandlungen in gleicher Weise durchgeführt wie in Beispiel 1-(1) oder Beispiel 2 unter Gewinnung von Verbindungen der Tabelle 8. Die Carbonsäuren werden gemäss Beispiel 1-(2) verestert, wobei die Verbindungen der Tabelle 9 erhalten werden. 2,72 g 7-ACA werden als Ausgangsmaterial eingesetzt.

Tabelle 8



Ausgangs- verbindung (g)	Verbindungs)		Schmelz- punkt (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : ν C=O	NMR( * CF <sub>3</sub> COOD ** CF <sub>3</sub> COOD+D <sub>2</sub> O ) ppm
	R <sup>2</sup>				
3-Methyl- 1,2,4- triazol 0.91		2.39	195 (zers.)	1790, 1610, 1530	** 2.60 (3H, s, -CH <sub>3</sub> ), 3.93 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 5.30 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 5.10, 5.75 (2H, ABq, J=16Hz, )
3-Chlor- 1,2,4- triazol 1.14		1.25	191 (zers.)	1790, 1610, 1530	* 3.75 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 5.40 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 5.47, 5.80 (2H, ABq, J=16Hz, ) , 8.50 (1H, s, )

Fortsetzung Tabelle 8

3-Acetamido- 1,2,4- triazol 2.52		150-155 (Zers.)	1795, 1680, 1610, 1540	* 2.43 (3H, s, -CH <sub>3</sub> ), 3.19 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 5.35 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 5.30-5.95 (2H, m, S  ) ( ), 9.45 (1H, s, N  ) CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>
3-Ethoxy- carbonyl- 1,2,4- triazol 1.55		176 (Zers.)	1795, 1720, 1610, 1530	** 1.50 (3H, t, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.72 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 4.65 (2H, q, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 5.35 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 5.95 (2H, bs, S  ) ( ), 8.65 (1H, s, N  ) CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>
3-Methyl- thio-1,2,4- triazol 1.3		147 (Zers.)	1770, 1605, 1530	* 2.75 (3H, s, -SCH <sub>3</sub> ), 4.00 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 5.40 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 5.23, 5.85 (2H, ABq, J=16Hz, S  ) ( ), 9.55 (1H, s, N  ) CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>

Fortsetzung Tabelle 8

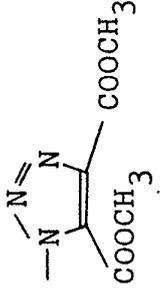
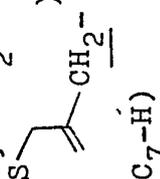
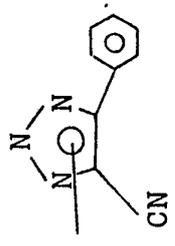
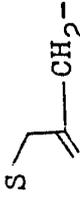
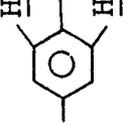
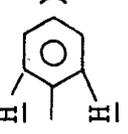
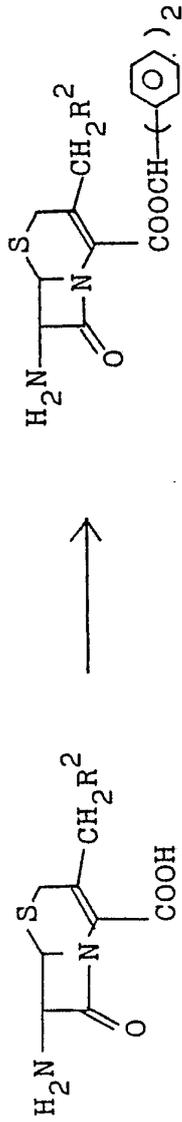
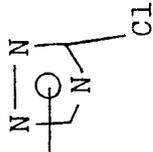
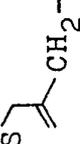
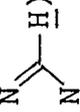
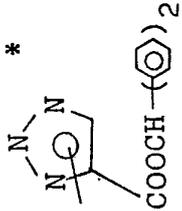
<p>4,5-Dimethoxy- carbonyl- 1,2,3- triazol 1.94</p>	 <p>2.0</p>	<p>161 (Zers,)</p>	<p>1795, 1725, 1610, 1530</p>	<p>* 3.55 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 4.10 (6H, s, -CH<sub>2</sub> x 2), 5.35 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>), 5.90 (2H, s, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H)</p> 
<p>4-Cyano-5- phenyl-1,2,3- triazol 1.9</p>	 <p>1.3</p>	<p>204 (Zers,)</p>	<p>2220, (ν CN) 1790, 1610, 1530</p>	<p>* 3.75 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 5.35 (2H, s, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H), 5.85 (2H, bs, S-CH<sub>2</sub>), 7.40-7.70 (3H, m, C<sub>6</sub>-H), 7.80-8.10 (2H, m, C<sub>7</sub>-H)</p>   

Tabelle 9

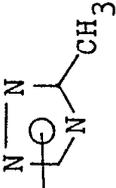
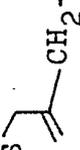
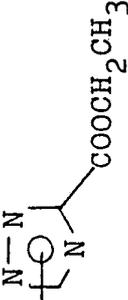
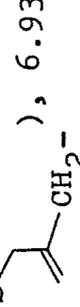
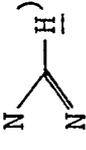
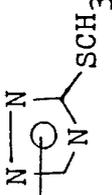
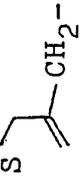


$-\text{R}^2$	Schmelzpunkt ( $^{\circ}\text{C}$ )	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$	NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm
	61-65 (zers.)	1775, 1720	<p>2.00 (2H, s, <math>-\text{NH}_2</math>), 3.43 (2H, s, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>), 4.70 (1H, d, <math>J=5\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 4.88 (1H, d, <math>J=5\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 5.00 (2H, s, <math>-\text{CH}_2-</math>), 6.95 (1H, s, <math>-\text{CH}=&gt;</math>), 7.30 (10H, s, <math>\text{C}_6\text{H}_5 \times 2</math>), 7.85 (1H, s, <math>\text{N}=\text{CH}-</math>), 8.07 (1H, s, <math>\text{N}=\text{CH}-</math>)</p>

Fortsetzung Tabelle 9

	79-82 (Zers,)	1770, 1720	<p>1.82 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>), 3.10 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4.55 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 4.72 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 4.70, 5.33 (2H, ABq, J=16Hz, S ) , 6.93 (1H, bs, -CH&lt; ), 7.30 (10H, s, - x 2), 7.70 (1H, s, </p>
<p>*</p> 	96-101 (Zers,)	1770, 1720	<p>2.33 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>), 2.78, 3.21 (2H, ABq, J=18Hz, C<sub>2</sub>-H), 4.71 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 4.90 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.32, 5.92 (2H, ABq, J=16Hz, S ) , 6.86 (2H, s, -CH&lt; x 2), 7.20 (20H, s,  x 4), 8.11 (1H, s, </p>

Fortsetzung Tabelle 9

	90 (zers.)	1770, 1720	<p>2.32 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.42 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4.70 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 4.85 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 4.90 (2H, s, ) , 6.90 (1H, s, &gt;CH-), 7.30 (10H, s,  x 2), 7.85 (1H, s, )</p>
	167-168	1770, 1720	<p>1.35 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.97, 3.30 (2H, ABq, J=18Hz, C<sub>2</sub>-H), 4.30 (2H, q, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.60 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 4.80 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.30, 5.80 (2H, ABq, J=16Hz, ) , 6.93 (1H, s, &gt;CH-), 7.30 (10H, s,  x 2), 7.88 (1H, s, )</p>
	80-84 (zers.)	1770, 1720	<p>1.90 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>), 2.50 (3H, s, -SCH<sub>3</sub>), 3.40 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4.65 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 4.80 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 4.85 (2H, s, ) , 6.95 (1H, s, &gt;CH-), 7.27 (10H, s,  x 2), 7.90 (1H, s, )</p>

Bemerkung: \* Diese Verbindung wird erhalten durch Umsetzung von 4-Carboxy-1,2,3-triazol als Ausgangsmaterial nach dem Verfahren des Beispiels 1-(1) und (2).

*Beispiel 5*

Die Umsetzung des Beispiels wird unter den Bedingungen

der Tabelle 10 durchgeführt, wobei man die in Tabelle 10 angegebenen Ergebnisse erhält.

Tabelle 10

Ausgangsmaterial		Reaktionsbedingungen				Veresterung des Rohprodukts*	
7-ACA (g)	5-Methyl-tetrazol (g)	Säure oder Säurekomplex (g)	Reaktionslösungsmittel (ml)	Reakt-temp. (°C)	Reakt-zeit (h)	Rohprodukt (g)	Ester von (a)*1 (g) Ester von (b)*2 (g)
2.72	1.0	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O 7.1	Sulfolan 13	50	4	1.9 * <sup>3</sup>	0.3/0.7
do.	do.	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O 14.2	Ethyl acetat 27	Raum-temp.	20	2.1 * <sup>3</sup>	0.95/0.15
do.	do.	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O 14.2	Nitromethan 27	do.	20	1.5 * <sup>3</sup>	0.63/0.1
do.	0.92	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O 7.1	Trifluoressigsäure 19	do.	7	1.5 * <sup>3</sup>	0.71/0.05
do.	1.0	Konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 2.5	Essigsäure 27	60	4	0.4 * <sup>3</sup>	0.1/0.03
2.72	1.26	BF <sub>3</sub> 3.39	Ethyl chloracetat 15	Raum-temp.	16	1.44 * <sup>4</sup>	–
do.	2.52	BF <sub>3</sub> 6.78	Ethyl chloracetat 30	do.	16	1.28 * <sup>4</sup>	–

## Bemerkung:

\*<sup>1</sup> (a): 7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure\*<sup>2</sup> (b): 7-Amino-3-[1-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure\*<sup>3</sup> Das Rohprodukt ist ein Gemisch von (a) und (b)\*<sup>4</sup> Das Rohprodukt besteht nur aus (a)\*<sup>5</sup> Das Rohprodukt wird der Umsetzung des Beispiel 1-(2) unterworfen, wobei der Benzhydylester von (a) sowie (b) erhalten wird.*Beispiel 6*

Die Umsetzung des Beispiels 2 wird unter den Bedingun-

gen der Tabelle 11 durchgeführt, wobei die in Tabelle 11 angegebenen Ergebnisse erhalten werden.

Tabelle 11

Ausgangsmaterial		Reaktionsbedingungen				Produkt		
7-ACA (g)	1,2,4-Triazol (g)	Säure oder Säurekomplex (g)	Reaktionslösungsmittel (ml)	Reakt-temp. (°C)	Reakt-zeit (h)	Name der Verbindung	Ausbeute (g)	Schmelzpunkt (°C)
2.72	0.75	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O 7.1	CH <sub>3</sub> CN 20	Raumtemperatur	7	7-Amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure	2.02	149 (Zers.)
do.	do.	do.	CHCl <sub>2</sub> COOH 8	do.	do.	do.	2.0	do. (do.)
do.	do.	Conc. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 5	do.	do.	do.	do.	0.34	do. (do.)
do.	do.	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H 9.6	CF <sub>3</sub> COOH 19	do.	do.	do.	1.31	do. (do.)
do.	do.	FSO <sub>3</sub> H 8	CH <sub>3</sub> COOH 25	do.	24	do.	1.12	do. (do.)
do.	do.	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H 12	CH <sub>3</sub> COOH 25	do.	do.	do.	1.05	do. (do.)
*2.88	0.76	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O 7.1	CF <sub>3</sub> COOH 23	do.	7	7-Amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure	1.77	do. (do.)

\*7-Amino-3-acetoxymethyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure-1-oxid wird als Ausgangsmaterial eingesetzt.

## Beispiel 7

Die Umsetzung des Beispiels wird wiederholt, wobei jedoch 7-ACA ersetzt wird durch die Ausgangsverbindungen der Tabelle 12. Man erhält die in Tabelle 12 angegebenen Produkte.

Tabelle 12

Ausgangsverbindung	Produkt	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>
p-Nitrobenzyl-7-amino-3-acetoxymethyl-Δ <sup>3</sup> -cephem-4-carboxylat	p-Nitrobenzyl-7-amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)methyl]-Δ <sup>3</sup> -cephem-4-carboxylat	114–116 (Zers.)	1770, 1708
Ethyl-7-amino-3-acetoxymethyl-Δ <sup>3</sup> -cephem-4-carboxylat	Ethyl-7-amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)methyl]-Δ <sup>3</sup> -cephem-4-carboxylat	68–72 (Zers.)	1770, 1720
Diphenylmethyl-7-amino-3-acetoxymethyl-Δ <sup>3</sup> -cephem-4-carboxylat	7-Amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)methyl]-Δ <sup>3</sup> -cephem-4-carboxylat	149 (Zers.)	1790, 1610, 1530

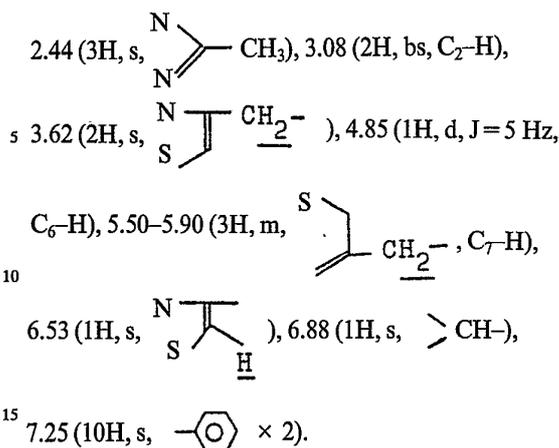
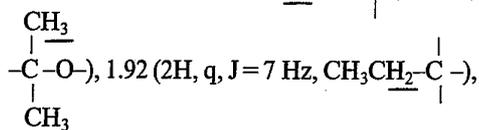
## Beispiel 8

(1) In 40 ml wasserfreiem Methylenchlorid werden 2,72 g 2-(2-tert.-Amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)essigsäure aufgelöst und 1,06 g N-Methylmorpholin werden zu der Lösung gegeben, worauf das Reaktionsgemisch auf –35 °C abgekühlt wird. Sodann gibt man 1,12 g Äthylchlorcarbonat hinzu. Die Umsetzung wird während 1,5 Stunden bei –35 bis –25 °C durchgeführt. Zum Reaktionsgemisch gibt man 4,62 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carboxylat. Dann wird die Umsetzung während 1 Stunde bei –30 bis –20 °C und sodann während 1 Stunde bei –10 bis +10 °C durchgeführt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird in einem Gemisch von 40 ml Äthylacetat und 30 ml Wasser aufgelöst. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit 30 ml Wasser vermischt und der pH wird mit 2N Salzsäure unter Eiskühlung auf 1,5 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit 30 ml Wasser vermischt, der pH wird mit Natriumhydrogencarbonat unter Eiskühlung auf 7,0 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben und die gebildeten Kristalle werden abfiltriert. Sie werden sorgfältig mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält 6,52 g (Ausbeute 91,1%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-tert.-Amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 103 bis 105 °C (Zers.)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: ν<sub>C=O</sub> 1780, 1720, 1675

NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm

0.90 (3H, t, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-C-), 1.48 (6H, s,



In 30 ml wasserfreiem Benzol werden 2,72 g 2-(2-tert.-Amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)essigsäure suspendiert und 2,54 g Oxazolylchlorid werden unter Eiskühlung zur Suspension gegeben, worauf die Mischung während 1 Stunde bei der gleichen Temperatur umgerührt wird. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der gebildete Rückstand wird in 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid aufgelöst. Die erhaltene Lösung wird in eine Lösung von 4,62 Diphenylmethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carboxylat und 1,21 g Dimethylanilin in 40 ml wasserfreiem Methylenchlorid bei –50 bis –45 °C anschliessend eingetropft. Nach dem Eintropfen wird die erhaltene Mischung während 30 Minuten bei –40 °C und während 30 Minuten bei –20 bis –10 °C und nochmals während 30 Minuten bei 0 °C umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene Rückstand wird in 40 ml Äthylacetat und 30 ml Wasser aufgelöst, worauf die organische Schicht abgetrennt wird. Diese wird sodann mit 30 ml Wasser versetzt und der pH der erhaltenen Mischung wird mit 2N Salzsäure unter Eiskühlung auf 1,5 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit 30 ml Wasser versetzt, worauf der pH der erhaltenen Mischung in Natriumhydrogencarbonat unter Eiskühlung auf 7,0 eingestellt wird. Die organische Schicht wird abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird sodann unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird in Diäthyläther aufgenommen, worauf die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert werden und sorgfältig mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet werden. Man erhält 6,69 g (Ausbeute 93,5%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 103 bis 105 °C (Zers.).

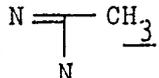
Die physikalischen Eigenschaften (IR und NMR) dieser Verbindung sind identisch mit der oben erhaltenen Verbindung.

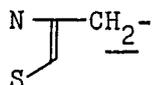
(2) In einem Lösungsmittelgemisch aus 32 ml Trifluoressigsäure und 10 ml Anisol werden 6,52 g Diphenylmethyl-7-[2-(2-tert.-Amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carboxylat der Stufe (1) aufgelöst. Die erhaltene Lösung wird bei Zimmertemperatur während 2 Stunden umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben und die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert und sorgfältig mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält 4,61 g (Ausbeute 92,1%) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-te-

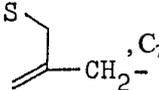
trazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 184 bis 187 °C (Zers.).

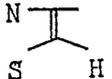
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1765, 1655, 1630

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

2.43 (3H, s, ) , 3.45 (4H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

) , 5.08 (1H, d,  $J=4$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ),

5.50–5.90 (3H, m, ) ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.37

(1H, s, ) , 8.96 (1H, d,  $J=8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

In gleicher Weise wird folgende Verbindung erhalten:

Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-acetamidomethyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure. Schmelzpunkt 153 bis 154 °C (Zers.)

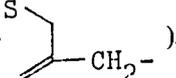
(3) In 50 ml Wasser werden 5,5 g Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure suspendiert und eine wässrige 1N Lösung von Natriumhydroxid wird langsam unter Eiskühlung zur Suspension gegeben. Das Reaktionsgemisch wird durch Säulenchromatographie mit Amberlite XAD-2 (Elutionsmittel: Wasser) gereinigt und das Eluat wird zur Trockne eingedampft. Man erhält 4,1 g (Ausbeute 88,4%) Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 182 bis 187 °C (Zers.).

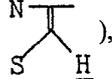
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1760, 1660, 1610

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

2.41 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.40 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

3.62 (2H, s, ) 4.93 (1H, d,  $J=5$  Hz,

$\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.25–6.02 (3H, m,  $\text{C}_7\text{-H}$ , ) ,

6.09 (1H, s, ) , 8.80 (1H, d,  $J=8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

In gleicher Weise wird die folgende Verbindung erhalten.

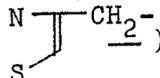
Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3acetamidomethyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat.

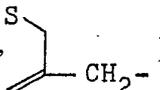
Schmelzpunkt 155–158 °C (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1755, 1680–1590

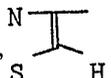
NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm

1.98 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ), 3.16, 3.56 (2H, ABq,

$J=16$  Hz,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.52 (2H, s, ) ,

3.84, 4.15 (2H, ABq,  $J=14$  Hz, ) ,

5.02 (1H, d,  $J=5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.57 (1H, d,  $J=5$  Hz,

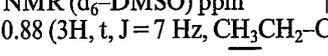
$\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.40 (1H, s, ) .

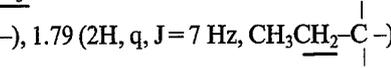
### Beispiel 9

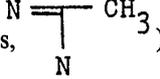
(1) In 30 ml wasserfreiem Methylchlorid werden 2,72 g 2-(2-tert.-Amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-essigsäure aufgelöst und 1,06 g N-Methylmorpholin werden hinzugegeben, worauf das Reaktionsgemisch auf  $-35$  °C abgekühlt wird. Dann gibt man 1,12 g Äthylchlorcarbonat hinzu und die Umsetzung wird während 1,5 Stunden bei  $-35$  bis  $-25$  °C durchgeführt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf  $-40$  °C abgekühlt. Andererseits werden 2,96 g 7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure in 30 ml wasserfreiem Methylchlorid suspendiert und 6,1 g N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid werden unter Eiskühlung zur Suspension gegeben. Dann wird das erhaltene Gemisch bei  $5$  bis  $10$  °C während 40 Minuten umgesetzt, bis es eine homogene Lösung wird. Die Lösung wird in das vorher hergestellte Reaktionsgemisch getropft, wobei die Temperatur bei  $-40$  bis  $-30$  °C gehalten wird. Nach dem Eintropfen wird die Mischung bei  $-30$  bis  $-20$  °C während 1 Stunde umgesetzt und bei  $-10$  °C bis  $+10$  °C während 1 Stunde. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und 40 ml Äthylacetat und 40 ml Wasser werden zum Rückstand gegeben, wobei letzterer aufgelöst wird. Der pH wird mit Natriumhydrogencarbonat unter Eiskühlung auf 7,5 eingestellt. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und mit 40 ml Äthylacetat vermischt und mit 2N Salzsäure unter Eiskühlung auf pH 2.0 eingestellt. Dann wird die organische Schicht abgetrennt, mit 30 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 5,07 g (Ausbeute 92,2%) 7-[2-(2-tert.-Amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 138 bis 142 °C (Zers.).

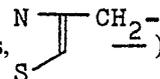
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1775, 1720, 1675

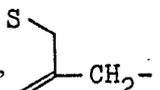
NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

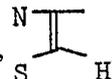
0.88 (3H, t,  $J=7$  Hz, ) , 1.40 (6H, s,

) , 1.79 (2H, q,  $J=7$  Hz, ) ,

2.45 (3H, s, ) , 3.46 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

3.54 (2H, s, ) , 5.08 (1H, d,  $J=5$  Hz,

$\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.61 (2H, s, ) , 5.77 (1H, d,

$J=5$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.76 (1H, s, ) , 8.75 (1H,

d,  $J=8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

(2) In ein Lösungsmittelgemisch aus 25 ml Trifluoressigsäure und 8 ml Anisol gibt man unter Auflösung 5,07 g 7-[2-(2-tert.-Amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure der Stufe (1). Die erhaltene Lösung wird bei Zimmertemperatur während 30 Minuten umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben. Sodann werden die gebildeten Kristalle abfiltriert und sorgfältig mit Diäthyläther ge-

waschen und getrocknet. Man erhält 4,72 g (Ausbeute 93,1%) des Trifluoressigsäuresalzes der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 184 bis 187 °C (Zers.).

Die physikalischen Eigenschaften (IR und NMR) dieser Verbindung sind identisch mit den Eigenschaften des Produkts des Beispiel 8-(2).

#### Beispiel 10

(1) Eine Lösung von 0,46 g Chlor in 5 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff wird bei -30 °C in eine Lösung von 0,55 g Diketen in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid eingetropt und das erhaltene Gemisch wird während 30 Minuten bei -30 bis -20 °C umgesetzt. Dabei erhält man eine Lösung des Säurechlorids. Andererseits werden 2,12 g N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid zu einer Suspension von 1,48 g 7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid unter Eiskühlung gegeben und die Umsetzung wird bei Zimmertemperatur während 1 Stunde gerührt, worauf das Reaktionsgemisch auf -40 °C abgekühlt wird. Dann wird die Säurechloridlösung tropfenweise bei der gleichen Temperatur zugegeben. Nach beendeter Eintropfung wird die Temperatur langsam erhöht und die Reaktion wird bei 0 bis 5 °C während 1 Stunde durchgeführt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird in 30 ml Äthylacetat und 20 ml Wasser aufgelöst. Dann wird die organische Schicht abgetrennt und aufeinanderfolgend mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert.

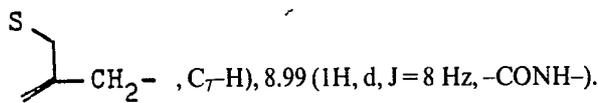
Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben und die gebildeten Kristalle werden abfiltriert, sorgfältig mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,85 g (Ausbeute 89,4%) 7-(4-Chlor-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 98 bis 101 °C (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1778, 1725, 1668

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

2.44 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.42 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.56 (2H, s, -COCH<sub>2</sub>CO-), 4.52 (2H, s, -ClCH<sub>2</sub>-),

5.08 (1H, d, J = 5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.31-5.89 (3H, m,

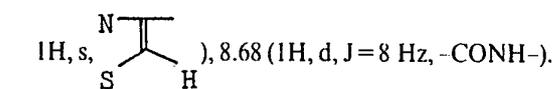
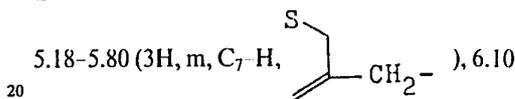
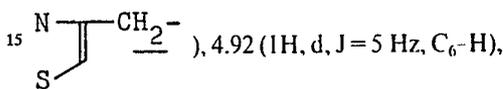


(2) In 5 ml N,N-Dimethylformamid werden 0,82 g 7-(4-Chlor-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure, erhalten in Stufe (1) aufgelöst und 0,167 g Thioharnstoff werden hinzugegeben. Die

Lösung wird während 2 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung in 5 ml Wasser gegeben und der pH wird mit Natriumhydrogencarbonat unter Eiskühlung auf 5.0 eingestellt. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und nacheinander mit Wasser, Aceton und Diäthyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,77 g (Ausbeute 88,3%) 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 203 bis 208 °C (Zers.).

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

2.34 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.40 (4H, bs, C<sub>2</sub>-H),



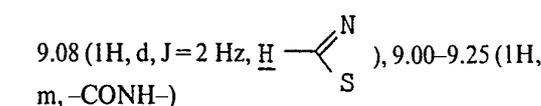
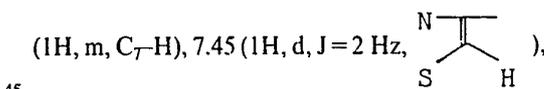
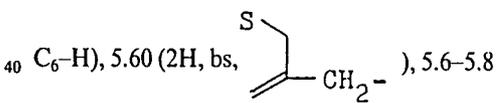
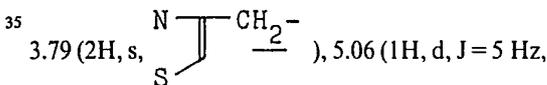
25 Durch Einsetzen von Thioformamid anstelle von Thioharnstoff wird die folgende Verbindung erhalten: 7-[2-(2-Thiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem

30 Schmelzpunkt von 140 bis 142 °C (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775, 1720, 1660

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

2.44 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.44 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H),

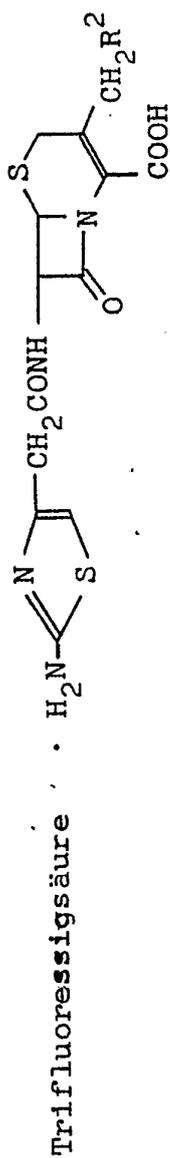


50

#### Beispiel 11

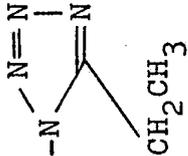
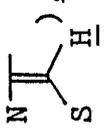
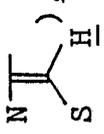
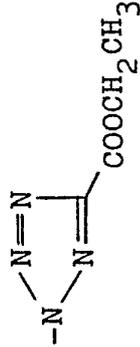
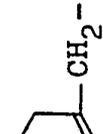
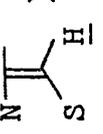
Die Ausgangsverbindungen der Tabelle 13 werden der Reaktion gemäss der Beispiele 8, 9 oder 10 unterworfen, wobei die in Tabelle 13 angegebenen Verbindungen erhalten werden.

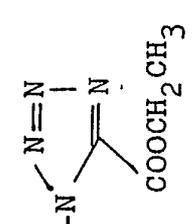
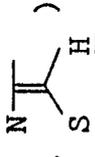
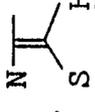
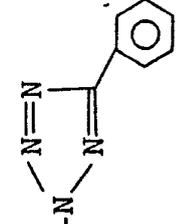
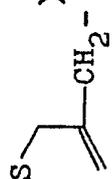
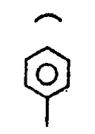
Tabelle 13



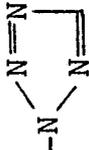
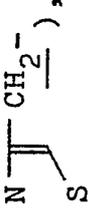
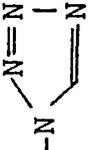
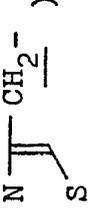
Verbindung	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : ν C=O	d <sub>6</sub> -DMSO*, CD <sub>3</sub> OD*** NMR (d <sub>6</sub> -DMSO+D <sub>2</sub> O**, CF <sub>3</sub> COOD****) ppm
R <sup>2</sup>			
	115 (Zers.)	1780, 1670, 1630	*1.27 (3H, t, J=7Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.84 (2H, q, J=7Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.20 - 3.80 (4H, m, C <sub>2</sub> -H, N-CH <sub>2</sub> -), 5.13 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 5.45 - 5.85 (3H, m, C <sub>7</sub> -H, CH <sub>2</sub> -), 6.53 (1H, s, N-CH <sub>2</sub> -)

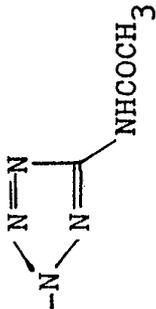
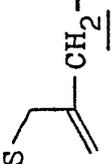
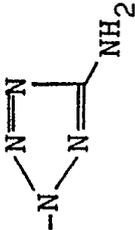
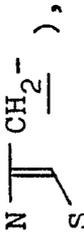
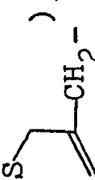
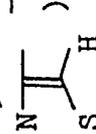
## Fortsetzung Tabelle 13

	<p>152 (Zers.)</p>	<p>1775, 1670, 1630</p>	<p>*1.30 (3H, t, J=7Hz, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 2.94 (2H, q, J=7Hz, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 3.45 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 3.56 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>), 5.12 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.25 - 5.85 (3H, m, C<sub>7</sub>-H, ), 6.56 (1H, s, ), 9.14 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>137-140 (Zers.)</p>	<p>1770, 1740, 1670, 1630</p>	<p>*1.36 (3H, t, J=7Hz, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 3.47 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.70 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>), 4.41 (2H, q, J=7Hz, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 5.08 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.50 - 5.80 (3H, m, C<sub>7</sub>-H, ), 6.48 (1H, s, )</p>

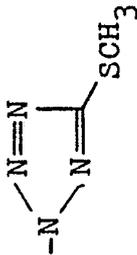
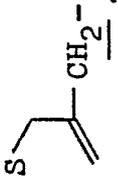
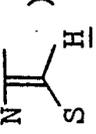
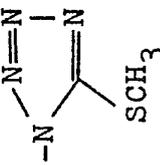
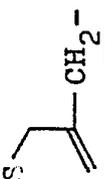
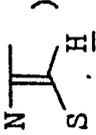
	<p>1775, 1740, 1670, 1630</p> <p>149-154 (Zers..)</p>	<p>*1.36 (3H, t, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.50 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.71 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-), 4.40 (2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.06 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.60 - 5.85 (3H, m, C<sub>7</sub>-H, ), 6.47 (1H, s, </p>
	<p>1770, 1670, 1630</p> <p>133 (Zers..)</p>	<p>*3.55 (4H, bs, C<sub>2</sub>-H, N-CH<sub>2</sub>-), 5.05 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.50 - 5.80 (3H, m, C<sub>7</sub>-H, ), 6.55 (1H, s, )</p>

## Fortsetzung Tabelle 13

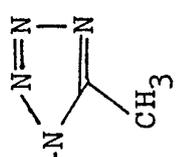
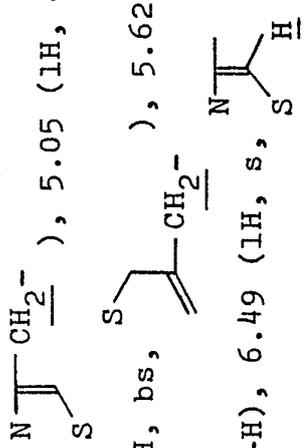
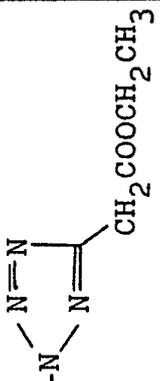
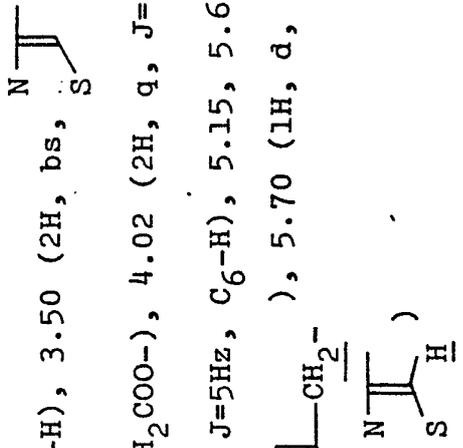
	<p>148 (Zers.)</p>	<p>1778, 1710, 1668</p>	<p>*3.44 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.56 (2H, bs, ) , 5.08 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.42 - 5.93 (3H, m, ) , 8.90 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 6.57 (1H, s, ) , 9.13 (1H, d, J=8Hz, -CONH-) s, </p>
	<p>100-102 (Zers.)</p>	<p>1780, 1710, 1670</p>	<p>*3.60 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.68 (2H, bs, ) , 5.06 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.30 - 5.85 (3H, m, ) , 9.15 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 6.59 (1H, s, ) , 9.17 (1H, d, J=8Hz, -CONH-) s, </p>

	<p>143 (Zers.)</p>	<p>1770, 1690, 1665, 1630</p>	<p>*2.10 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.50 (4H, bs, C<sub>2</sub>-H, ) (3H, m, , C<sub>7</sub>-H), 6.50 (1H, s, ), 9.05 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>185 (Zers.)</p>	<p>1770, 1665, 1630</p>	<p>**3.47 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.55 (2H, s, ) , 5.10 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.45 (2H, bs, ) , 5.70 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.55 (1H, s, )</p>

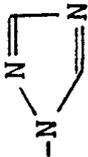
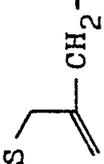
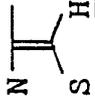
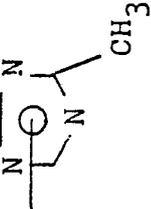
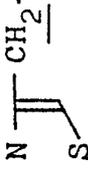
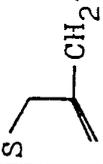
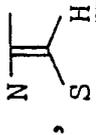
Fortsetzung Tabelle 13

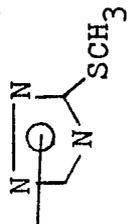
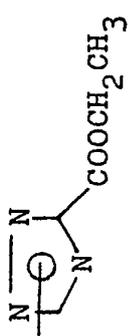
	<p>107 (Zers.)</p>	<p>1765, 1665, 1630</p>	<p>*2.60 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.55 (4H, bs, C<sub>2</sub>-H, ) , 5.05 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.50 - 5.80 (3H, m, C<sub>7</sub>-H, ) , 6.55 (1H, s, )</p>
	<p>107 (Zers.)</p>	<p>1776, 1665, 1630</p>	<p>**2.70 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.35 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.50 (2H, s, ) , 5.10 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.30 (2H, s, ) , 5.70 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.60 (1H, s, )</p>

Fortsetzung Tabelle 13

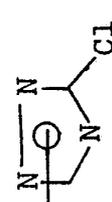
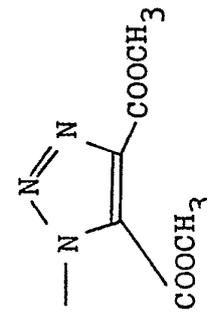
 <chem>CN1C=NN=N1</chem>	<p>150-153 (Zers.)</p>	<p>1770, 1665, 1630</p>	<p>*2.49 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.40 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 3.52 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-), 5.05 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.28 (2H, bs, S-CH<sub>2</sub>-), 5.62 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.49 (1H, s, N=C-H), 9.03 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p> 
 <chem>CC(=O)OCC1C=NN=N1</chem>	<p>120-123 (Zers.)</p>	<p>1765, 1730, 1665, 1630</p>	<p>*1.20 (3H, t, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.42 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.50 (2H, bs, N-CH<sub>2</sub>-), 4.00 (2H, s, -CH<sub>2</sub>COO-), 4.02 (2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.05 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.15, 5.65 (2H, ABq, J=14Hz, S-CH<sub>2</sub>-), 5.70 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.50 (1H, s, N=C-H)</p> 

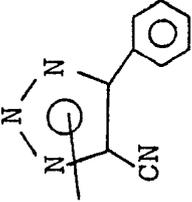
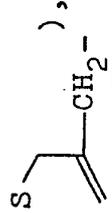
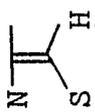
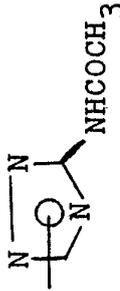
Fortsetzung Tabelle 13

	<p>119 (Zers..)</p>	<p>1770, 1660, 1630</p>	<p>*3.43 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.52 (2H, bs, ) , 5.02 - 5.35 (3H, m, C<sub>6</sub>-H, ) , 5.63 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.55 (1H, s, ) , 7.95 (1H, s, ) , 8.47 (1H, s, )</p>
	<p>144-146 (Zers..)</p>	<p>1765, 1665, 1630</p>	<p>*2.23 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.45 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.58 (2H, bs, ) , 5.05 - 5.20 (3H, m, C<sub>6</sub>-H, ) , 5.70 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.60 (1H, s, ) , 8.38 (1H, s, )</p>

	<p>133 (Zers.)</p>	<p>1765, 1665, 1630</p>	<p>**2.50 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.50 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.60 (2H, bs, N-CH<sub>2</sub>-), 5.05 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.10 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>-), 5.65 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.60 (1H, s, N=C-H), 8.40 (1H, s, N=C-H)</p>
	<p>155-158 (Zers.)</p>	<p>1765, 1725, 1660, 1630</p>	<p>*1.34 (3H, t, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.41 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.53 (2H, bs, N-CH<sub>2</sub>-), 4.38 (2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.10 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.50 - 5.85 (3H, m, C<sub>7</sub>-H, S-CH<sub>2</sub>-), 6.55 (1H, s, N=C-H), 8.14 (1H, s, N=C-H)</p>

## Fortsetzung Tabelle 13

	<p>140 (Zers.)</p>	<p>1765, 1665, 1630</p>	<p>**3.47 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.65 (2H, s, N-CH<sub>2</sub><sup>-</sup>), 5.10 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.10, 5.40 (2H, ABq, J=16Hz, S-CH<sub>2</sub><sup>-</sup>), 5.70 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.65 (1H, s, S-H), 8.02 (1H, s, N-H)</p>
	<p>137-140 (Zers.)</p>	<p>1775, 1730, 1640</p>	<p>*3.49 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.70 (2H, s, N-CH<sub>2</sub><sup>-</sup>), 3.82 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.87 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.06 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.32 - 5.85 (3H, m, S-CH<sub>2</sub><sup>-</sup>), 6.51 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 9.03 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

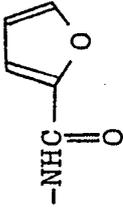
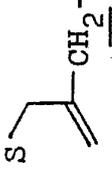
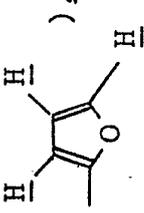
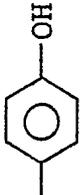
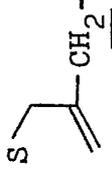
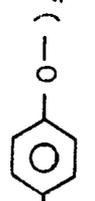
	<p>153 (Zers.)</p>	<p>1770, 1670, 1630</p>	<p>*3.55 (4H, bs, C<sub>2</sub>-H, ) , 5.05 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.50 - 5.80 (3H, m, C<sub>7</sub>-H, ) , 6.55 (1H, s, ) , 7.40 - 8.20 (5H, m, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)</p>
	<p>180 (Zers.)</p>	<p>1770, 1690, 1670, 1630</p>	<p>-</p>

Fortsetzung Tabelle 13

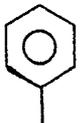
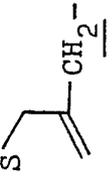
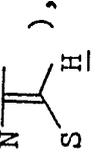
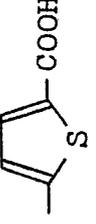
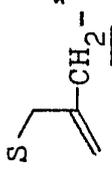
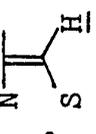
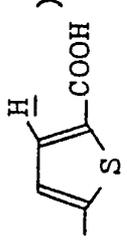
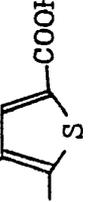
$\begin{array}{c} \text{Cl} \\   \\ \text{NHCCH}_2 \\    \\ \text{O} \end{array}$	124-125 (Zers.)	1770, 1660, 1630	<p>*3.50 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.55 (2H, s, <math>\text{N}-\text{CH}_2^-</math>),  3.91, 4.15 (2H, ABq, J=12Hz, <math>\text{S}-\text{CH}_2^-</math>), 4.10 (2H,  s, ClCH<sub>2</sub>-), 5.03 (1H, d, 5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.65 (1H, dd,  J=5Hz, J=8Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.53 (1H, s, <math>\text{N}-\text{CH}_2^-</math>), 9.01  (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{NHC}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	137-141 (Zers.)	1760, 1660, 1640	<p>*3.58 (2H, s, <math>\text{N}-\text{CH}_2^-</math>), 3.62, 3.84 (2H, ABq,  J=12Hz, C<sub>2</sub>-H), 4.18 - 4.53 (2H, m, <math>\text{S}-\text{CH}_2^-</math>),  5.05 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.67 (1H, dd, J=5Hz,  J=8Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.57 (1H, s, <math>\text{N}-\text{CH}_2^-</math>), 7.22 - 8.03  (5H, m, <math>-\text{C}_6\text{H}_5</math>), 8.60 - 8.92 (1H, m, <math>\text{CH}_2\text{NHCO}-</math>),  9.02 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

$\text{-NHC} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} (\text{CH}_2)_4 \text{CH}_3$	<p>105-108 (Zers..)</p>	<p>1765, 1660, 1640</p>	<p>*0.87 (3H, t, J=7Hz, <math>\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 1.05 - 1.70 (6H, m, <math>\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 2.08 (2H, t, J=7Hz, <math>\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 3.41 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.57 (2H, s, <math>\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2^- \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}</math>), 4.01 (2H, bs, <math>\text{S} \begin{array}{c} \text{CH}_2^- \\ \parallel \\ \text{CH}_2^- \end{array}</math>), 5.00 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.63 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.55 (1H, s, <math>\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}</math>), 8.10 (1H, bs, <math>\text{&gt;CH}_2\text{NHCO-}</math>)</p>
$\text{-NHC} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} (\text{CH}_2)_2 \text{CH}_3$	<p>114-116 (Zers..)</p>	<p>1765, 1660, 1640</p>	<p>*0.84 (3H, t, J=7Hz, <math>\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 1.18 - 1.82 (2H, m, <math>\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 2.05 (2H, t, J=7Hz, <math>\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 3.42 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.51 (2H, s, <math>\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2^- \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}</math>), 3.85 - 4.26 (2H, m, <math>\text{S} \begin{array}{c} \text{CH}_2^- \\ \parallel \\ \text{CH}_2^- \end{array}</math>), 5.01 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.70 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.50 (1H, s, <math>\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}</math>), 8.07 (1H, t, J=6Hz, <math>\text{&gt;CH}_2\text{NHCO-}</math>)</p>

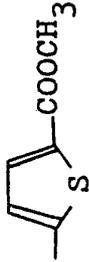
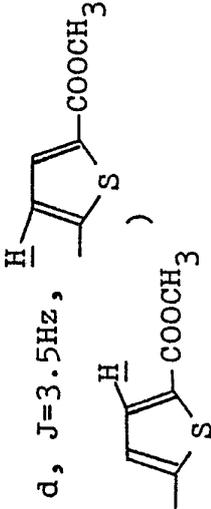
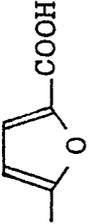
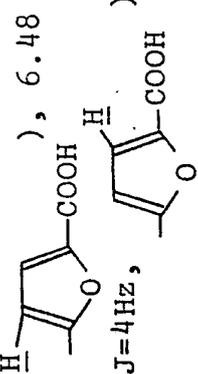
Fortsetzung Tabelle 13

	<p>175-176 (Zers.)</p>	<p>1780, 1710, 1665, 1660</p>	<p>*3.03 - 3.57 (6H, m, C<sub>2</sub>-H, , N-CH<sub>2</sub>-), 4.87 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.32 - 5.70 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 6.25 - 7.61 (4H, m, , N-CH=CH-S, H-), 8.20 (1H, bs, &gt;CH<sub>2</sub>NHCO-), 8.81 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>161-163 (Zers.)</p>	<p>1760, 1710 1620</p>	<p>*3.04 - 3.83 (6H, m, C<sub>2</sub>-H, , N-CH<sub>2</sub>-), 5.00 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.36 - 5.72 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 6.24 - 7.39 (5H, m, , N-CH=CH-S, H-), 8.96 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

Fortsetzung Tabelle 13

	<p>155 (Zers.)</p>	<p>1760, 1660, 1630</p>	<p>***3.43 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.86 (2H, s, ) , 4.20 (2H, m, ) , 5.22 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 6.05 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 6.62 (1H, s, ) , 7.22 (5H, bs, -)</p>
	<p>184 (Zers.)</p>	<p>1765, 1710, 1620</p>	<p>***3.12 - 4.12 (6H, m, C<sub>2</sub>-H, ) , 5.00 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.57 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.45 (1H, s, ) , 7.30 (1H, d, J=3.5Hz, ) , 7.52 (1H, d, J=3.5Hz, )</p>

Fortsetzung Tabelle 13

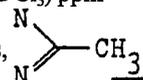
	<p>151-153 (Zers.)</p>	<p>1768, 1705 { 1620</p>	<p>***3.15, 3.48 (2H, ABq, J=18Hz, C<sub>2</sub>-H), 3.62 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-), 3.82 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.60, 4.03 (2H, ABq, J=15Hz, -CH<sub>2</sub>-), 5.08 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.68 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.54 (1H, s, N-CH<sub>2</sub>-), 7.53 (1H, d, J=3.5Hz, H), 7.67 (1H, d, J=3.5Hz, H)</p> 
	<p>183-187 (Zers.)</p>	<p>1765, 1710 { 1610</p>	<p>***3.45 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.64 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-), 3.90 (2H, bs, -CH<sub>2</sub>-), 4.92 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.51 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.19 (1H, d, J=4Hz, H), 6.48 (1H, s, N-CH<sub>2</sub>-), 6.97 (1H, d, J=4Hz, H)</p> 

## Beispiel 12

(1) Eine Lösung von 1,92 g Brom in 12 ml wasserfreiem Methylchlorid wird bei  $-30^{\circ}\text{C}$  in eine Lösung von 1,26 g Diketen in 20 ml wasserfreiem Methylchlorid eingetropt und die Umsetzung wird während 30 Minuten bei  $-30$  bis  $-20^{\circ}\text{C}$  durchgeführt. Dann wird das Reaktionsgemisch in eine Lösung von 4,62 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure und 4 g N,O-Bis-(trimethylsilyl)acetamid in 50 ml wasserfreiem Chloroform bei einer Temperatur von  $-30^{\circ}\text{C}$  oder darunter getropft. Nach dem Eintropfen wird das Gemisch bei  $-30$  bis  $-20^{\circ}\text{C}$  während 30 Minuten umgesetzt und sodann während 1 Stunde bei  $-10$  bis  $0^{\circ}\text{C}$ . Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird in 60 ml Äthylacetat und 60 ml Wasser aufgenommen. Die organische Schicht wird abgetrennt und nacheinander mit 30 ml Wasser und 30 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben und die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert und man erhält 5,92 g (Ausbeute 94,7% (Diphenylmethyl-7-(4-brom-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 82 bis  $85^{\circ}\text{C}$  (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1722, 1690–1650

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm

2.42 (3H, s, )<sub>3</sub>), 3.19 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

3.62 (2H, s,  $-\text{COCH}_2\text{CO}-$ ), 3.97 (2H, s,  $\text{BrCH}_2-$ ),  
4.86 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.20–6.0 (3H, m,

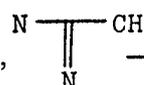
)<sub>2</sub>,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.89 (1H, s,  $> \text{CH}-$ ), 7.25

(10H, s,   $\times 2$ ), 7.91 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH}-$

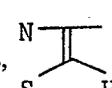
(2) In 30 ml N,N-Dimethylformamid werden 6,52 g Diphenylmethyl-7-(4-brom-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat und 1,67 g N-Phenylthioharnstoff aufgelöst und die Lösung wird während 2 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird mit Diäthyläther gewaschen und mit 100 ml Äthylacetat und 50 ml Wasser vermischt. Der pH der Mischung wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung unter Eiskühlung auf 7,5 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 5,9 g Diphenylmethyl-7-[2-(2-phenylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat als rohes Festprodukt. Ohne vorherige Reinigung wird dieses in 59 ml Anisol aufgelöst und danach gibt man 59 ml Trifluoressigsäure tropfenweise hinzu. Die Mischung wird sodann während 30 Minuten bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert und sorgfältig mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält das Trifluoressigsäuresalz von 7-[2-(2-Phenylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 165 bis  $169^{\circ}\text{C}$  (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775, 1660, 1625

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

2.42 (3H, s, )<sub>3</sub>), 3.47 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

5 3.53 (2H, s, )<sub>2</sub>), 5.07 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.59 (2H, bs, )<sub>2</sub>), 5.80 (1H,

10 dd,  $J = 5$  Hz,  $J = 8$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.53 (1H, s, )<sub>2</sub>),  
7.0–7.5 (5H, m, )<sub>2</sub>), 8.95 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ )

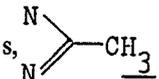
## Beispiel 13

In 27 ml N,N-Dimethylformamid werden 5,5 g 7-[2-tert.-Amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl]acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure des Beispiels 9-(1) aufgelöst. Dann gibt man 1 g Triäthylamin, 20 2,9 g Pivaloyloxymethyljodid unter Eiskühlung zur Lösung. Die erhaltene Mischung wird während 30 Minuten umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch in ein Lösungsmittelgemisch aus 250 ml Wasser und 250 ml Äthylacetat gegeben und der pH wird mit Natriumhydrogencarbonat auf 7,0 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 6,2 Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamido-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat als festes Rohprodukt. Ohne vorherige Reinigung wird dieses in 30 ml Trifluoressigsäure aufgelöst und die Lösung wird bei Zimmertemperatur während 30 Minuten umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und 80 ml Wasser und 80 ml Äthylacetat werden zum Rückstand gegeben, worauf der pH unter Eiskühlung mit Natriumhydrogencarbonat auf 7,0 eingestellt wird. Danach wird die organische Schicht abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und mit einer Lösung von 0,8 g trockenem Chlorwasserstoff in 20 ml Diäthyläther unter Rühren und unter Kühlung mit Eis versetzt, wobei ein weisses Pulver ausgeschieden wird. Dieses wird abfiltriert und sorgfältig mit Diäthyläther gewaschen und aus Äthylacetat umkristallisiert.

45 Man erhält 3,82 g des Hydrochlorids des Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 146 bis  $148^{\circ}\text{C}$  (Zers.).

50 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1782, 1750, 1670

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

1.15 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.46 (3H, s, )<sub>3</sub>),

55 3.51 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.62 (2H, s, )<sub>2</sub>),

5.15 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.26–5.79 (3H, m,

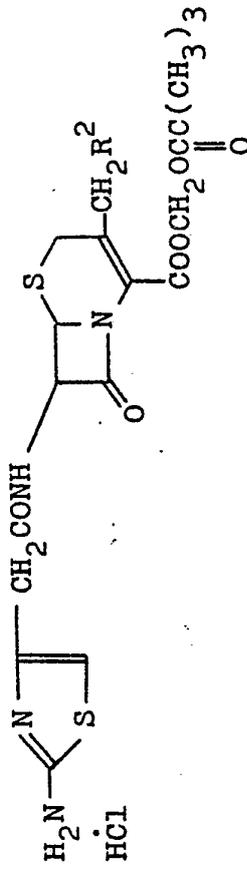
60 )<sub>2</sub>,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5.87 (2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ),

6.62 (1H, s, )<sub>2</sub>), 9.23 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

## Beispiel 14

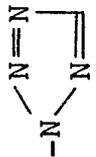
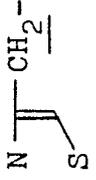
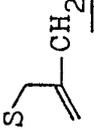
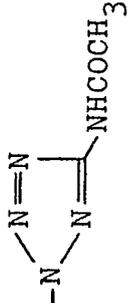
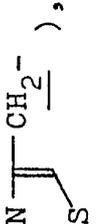
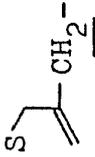
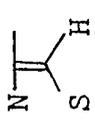
Die Ausgangsverbindungen der Tabellen 14 und 15 werden der Umsetzung gemäss Beispiel 13 unterworfen, wobei man die Verbindungen der Tabellen 14 und 15 erhält.

Tabelle 14

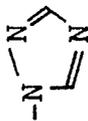
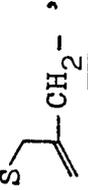
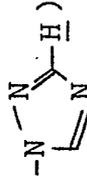
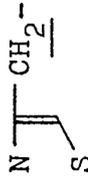
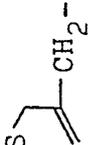
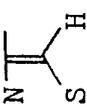


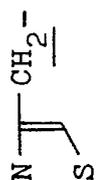
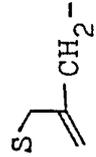
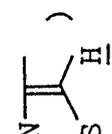
Verbindung	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>	NMR (*1 d <sub>6</sub> -DMSO, *2 CDCl <sub>3</sub> , *3 D <sub>2</sub> O) ppm
R <sup>2</sup>			
	124-127 (Zers.)	1780, 1750, 1670	<p>*1 1.15 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 (3H, t, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.83 (2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.52 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 3.62 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-), 5.14 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.46 - 6.00 (5H, m, -OCH<sub>2</sub>O-, C<sub>7</sub>-H), 6.06 (1H, s, d, J=8Hz, -CONH-), 9.22 (1H, s, -CONH-)</p>

Fortsetzung Tabelle 14

	112-115 (Zers.)	1780, 1750, 1670	<p>*1 1.17 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.32 - 3.86 (4H, m, C<sub>2</sub>-H, ) , 5.12 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.39 - 6.00 (5H, m, , C<sub>7</sub>-H, -OCH<sub>2</sub>O-), 6.59 (1H, s, ) , 8.88 (1H, s, ) , 9.19 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	165 (Zers.)	1780, 1750, 1680	<p>*2, *4 1.19 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.25 (3H, s, -COCH<sub>3</sub>), 3.20 - 3.65 (4H, m, C<sub>2</sub>-H, ) , 4.91 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.20 - 6.00 (5H, m, , OCH<sub>2</sub>O, C<sub>7</sub>-H), 6.18 (1H, s, )</p>

## Fortsetzung Tabelle 14

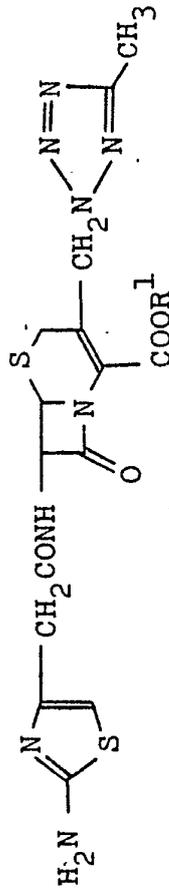
	<p>137-139 (Zers.)</p>	<p>1770, 1740, 1660</p> <p>*2, *4 1.29 (9H, s, <math>-\text{C}(\text{CH}_3)_3</math>), 3.24 - 3.60 (4H, m, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>, ) , 4.90 (1H, d, J=5Hz, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 5.15 (1H, m, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 5.70 - 5.95 (4H, m, ) , -OCH<sub>2</sub>O-, 6.14 (1H, s, ) , 7.81 (1H, s, )</p>
	<p>120-132 (Zers.)</p>	<p>1770, 1745, 1660</p> <p>*2, *4 1.13 (9H, s, <math>-\text{C}(\text{CH}_3)_3</math>), 3.16 (2H, s, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>), 3.41 (2H, s, ) , 3.72 (2H, d, J=15Hz, ) , 4.83 (1H, d, J=5Hz, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 5.40 - 6.00 (5H, m, <math>-\text{OCH}_2\text{O}-</math>, <math>-\text{NH}_2</math>, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 6.06 (1H, s, ) , 7.10 (5H, m, ) , 7.85 (1H, d, J=8Hz, <math>-\text{CONH}-</math>)</p>

$\text{-NHCCH}_3$ $\parallel$ $\text{O}$	<p>135-138 (Zers.)</p>	<p>1778, 1750, 1680 } 1620</p>	<p>*3 1.20 (9H, s, <math>-\text{C}(\text{CH}_3)_3</math>), 2.01 (3H, s, <math>-\text{COCH}_3</math>), 3.33 - 4.38 (6H, m, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>, , , 5.09 (1H, d, J=5Hz, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 5.64 (1H, d, J=5Hz, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 5.81 (2H, bs, <math>-\text{OCH}_2\text{O}-</math>), 6.64 (1H, s, )</p>
--	----------------------------	--	---

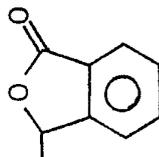
Bemerkung:

- \*1, \*2, \*3 Die jeweils angegebenen Lösungsmittel werden für die NMR-Messung verwendet.
- \*4 Die NMR-Daten wurden erhalten mit einer Verbindung, welche frei von HCl ist.

Tabelle 15



$R^1$	Schmelzpunkt ( $^{\circ}C$ )	IR (KBr) $cm^{-1}$ : $\nu_{C=O}$	NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm
$-CH_3$	131-133 (Zers.)	1780, 1725, 1665	2.45 (3H, s, $N-CH_3$ ), 3.40 - 3.70 (4H, m, $N-CH_2-$ ), 3.77 (3H, s, $-OCH_3$ ), 5.10 (1H, d, $J=5Hz$ , $C_6-H$ ), 5.50 - 5.85 (3H, m, $-CH_2-$ ), 6.25 (1H, s, $C_7-H$ ), 8.89 (1H, d, $J=8Hz$ , $-CONH-$ )

<p>*</p> 	<p>152-153 (Zers.)</p>	<p>1780, 1750, 1680</p>	<p>2.42 (3H, s, <math>\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2</math>), 3.45 - 3.80 (4H, m, <math>\text{N}=\text{C}(\text{CH}_2^-)_2</math>), 5.12 (1H, d, J=5Hz, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>), 5.45 - 5.90 (3H, m, <math>\text{S}-\text{CH}_2^-</math>), 6.60 (1H, s, <math>\text{N}=\text{C}(\text{H})-\text{S}</math>), 7.61 (1H, s, <math>\text{H}-\text{C}(\text{H})=\text{O}</math>), 7.55 - 8.00 (4H, m, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 9.25 (1H, d, J=7Hz, <math>-\text{CONH}-</math>)</p>
--	----------------------------	---------------------------------	---

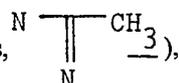
Bemerkung: \* Hydrochlorid

## Beispiel 15

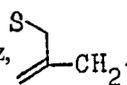
(1) Zu einer Suspension von 2,96 g 7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure in 15 ml N,N-Dimethylformamid werden 1,34 g Salicylaldehyd gegeben und die Mischung wird während 1 Stunde bei Zimmertemperatur umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis gekühlt und 0,96 g Triäthylamin und 2,42 g Pivaloyloxymethyljodid werden zugegeben. Sodann wird das erhaltene Gemisch während 20 Minuten umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung in ein Lösungsmittelgemisch aus 150 ml Wasser und 150 ml Äthylacetat gegeben. Der pH wird mit Natriumhydrogencarbonat auf 7,3 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit zwei Portionen von 100 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Isopropylalkohol wird zum Rückstand gegeben, die gebildeten Kristalle werden abfiltriert und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhält 273 g (Ausbeute 53,1%) Pivaloyloxymethyl-7-(2-hydroxybenzylidenamino)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 136 bis 137 °C (Zers.).

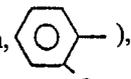
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1770, 1765–1750

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm

1.23 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.51 (3H, s, )

3.30 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5.08 (1H, d,  $J=5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ),  
5.32 (1H, d,  $J=5$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5.38, 5.82 (2H,

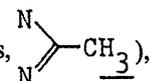
ABq,  $J=16$  Hz, )

5.91 (2H, bs,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 6.70–7.50 (4H, m, )

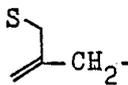
(2) Zu einem Lösungsmittelgemisch von 50 ml 4N Salzsäure und 25 ml Diäthyläther gibt man 5,14 g Pivaloyloxymethyl-7-(2-hydroxybenzylidenamino)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat der Stufe (1) unter Rühren während 1 Stunde bei 10 bis 15 °C. Dann wird die wässrige Schicht abgetrennt und mit zwei Portionen von 30 ml Diäthyläther gewaschen. Sodann werden 100 ml Diäthyläther zur wässrigen Schicht gegeben und der pH wird unter Eiskühlung mit einer wässrigen Lösung von 28 Gew.-% Ammoniak auf 7,0 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Sodann gibt man eine Lösung von 1 g trockenem Chlorwasser in 20 ml Diäthyläther unter Rühren und Eiskühlung zu, worauf weisses Pulver ausgeschieden wird. Dieses wird nach dem Abfiltrieren sorgfältig mit Diäthyläther gewaschen und aus Chloroform umkristallisiert. Man erhält 3,67 g (Ausbeute 82,2%) des Hydrochlorids des Pivaloyloxymethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylats mit einem Schmelzpunkt von 149 bis 151 °C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1773, 1741, 1730

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

1.18 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.44 (3H, s, )

3.60 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5.23 (2H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ),

5.62 (2H, s, )

$-\text{COOCH}_2\text{O}-$ )

(3) In 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird 1 g Diketen aufgelöst und eine Lösung von 0,85 g in Chlor in 9 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff wird bei  $-30$  °C eingetropfelt. Dann wird die Mischung während 30 Minuten bei  $-30$  bis  $-20$  °C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei  $-40$  °C in eine Lösung von 4,47 g des Hydrochlorids des Pivaloyloxymethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylats der Stufe (2) und 2,43 g N,N-Dimethylanilin in 50 ml wasserfreiem Methylenchlorid eingetropfelt. Nach dem Eintropfen wird die Temperatur langsam erhöht und die Mischung wird während 1 Stunde bei 0 bis 5 °C umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 50 ml Äthylacetat und 30 ml Wasser aufgenommen. Die organische Schicht wird abgetrennt und nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei ein öliges Produkt erhalten wird. Man gibt nun 15 ml N,N-Dimethylformamid hinzu, um das ölige Produkt aufzulösen. Zur Lösung gibt man 0,76 g Thioharnstoff und die Mischung wird während 2 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch in ein Lösungsmittelgemisch aus 150 ml Wasser und 150 ml Äthylacetat gegeben und der pH wird mit Natriumhydrogencarbonat auf 7,0 eingestellt. Dann wird die organische Schicht abgetrennt und unter wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingengt, bis das Volumen der organischen Schicht 50 ml erreicht. Sodann wird eine Lösung von trockenem Chlorwasserstoff in Diäthyläther unter Rühren und unter Eiskühlung hinzugegeben, wobei ein weisses Pulver ausgefällt wird. Dieses wird abfiltriert, sorgfältig mit Diäthyläther gewaschen und aus Äthylacetat umkristallisiert. Man erhält 4,4 g (Ausbeute 75,0%) des Hydrochlorids des Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylats mit einem Schmelzpunkt von 146 bis 148 °C (Zers.).

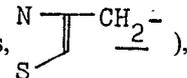
Die physikalischen Eigenschaften (IR und NMR) sind identisch mit denjenigen des Produkts des Beispiels 13.

## Beispiel 16

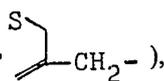
(1) Eine Acylierungsumsetzung wird in gleicher Weise wie in Beispiel 9-(1) folgende Verbindung erhalten wird:  
7-[2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure  
Schmelzpunkt: 120 bis 122 °C (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775, 1710, 1680, 1650

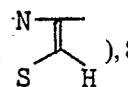
NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

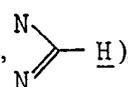
3.43 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.60 (2H, s, )

4.32 (2H, s,  $\text{ClCH}_2-$ ), 5.09 (1H, d,  $J=5$  Hz,

$\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.05, 5.39 (2H, ABq,  $J=15$  Hz, )

5.68 (1H, dd,  $J=5$  Hz,  $J=8$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.97 (1H,

s, )

8.03 (1H, s, )

8.95 (1H, d,  $J=8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ )  
(2) In 40 ml trockenem Methylenchlorid werden 2,13 g 7-[2-(2-chloracetamidothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure der Stufe

(1) suspendiert mit 0,01 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und 2,88 g Äthylvinyläther werden zur Suspension gegeben. Dann wird das erhaltene Gemisch dem Rückfluss unterworfen, wobei eine Lösung erhalten wird. Die Lösung wird auf  $-75^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit 4,48 ml (2,675 mMole/ml) einer methanolischen Lösung von Lithiumthiooxid versetzt. Nach dem Rühren während 5 Minuten werden 0,52 tert.-Butylhypochlorid hinzugegeben und die Mischung wird bei der gleichen Temperatur während 15 Minuten gerührt. Dann gibt man 0,48 g Essigsäure hinzu und die Temperatur wird auf  $-30^{\circ}\text{C}$  erhöht.

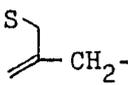
Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und 50 ml Äthylacetat und 40 ml Wasser zum Rückstand gegeben. Sodann wird der pH in 2N Salzsäure unter Eiskühlung auf 0,5 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Diäthyläther wird zu dem erhaltenen Rückstand gegeben und die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert. Man erhält 1,53 g (Ausbeute 68%) 7 $\beta$ -[2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)acetamido]-7 $\alpha$ -methoxy-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 145 bis  $150^{\circ}\text{C}$  (Zers.).

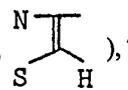
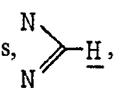
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1775, 1720, 1685, 1635

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

3.34 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.38 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ),

3.64 (2H, bs, , 4.31 (2H, s,

, 5.10–5.30 (3H, m,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,

6.91 (1H, s, , 7.96 (1H, s, ,

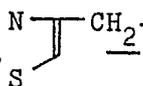
9.25 (1H, s,  $-\text{CONH}-$ ).

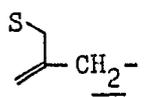
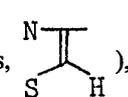
(3) In 7 ml N,N-Dimethylacetamid werden 1,40 g 7 $\beta$ -[2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)acetamido]-7 $\alpha$ -methoxy-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure und 0,3 g Thioharnstoff zur Lösung gegeben und die Reaktion wird während 10 Stunden bei Zimmertemperatur durchgeführt. Nach beendeter Reaktion werden 50 ml Diäthyläther zu der Reaktionsmischung gegeben und die überstehende Flüssigkeit wird abdekantiert. Es werden wiederum 50 ml Diäthyläther zum Rückstand gegeben und das gleiche Verfahren wird wiederholt. Sodann wird Wasser zum Rückstand gegeben, bis dieser zerfällt. Die Kristalle werden abfiltriert und getrocknet. Man erhält 0,65 g (Ausbeute 50%) des Hydrochlorids der 7 $\beta$ -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]-7 $\alpha$ -methoxy-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 151 bis  $156^{\circ}\text{C}$  (Zers.).

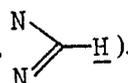
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1765, 1660, 1610

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

3.28 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.35 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ),

3.60 (2H, bs, , 5.05–5.30 (3H,

m,  $\text{C}_6\text{-H}$ , , 6.82 (1H, s, ,

7.95 (1H, s, ,

### Beispiel 17

(1) In 16 ml N,N-Dimethylacetamid werden 3,15 g 2-(2-tert.-Amyloxycarboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäure aufgelöst und 1,69 g Phosphoroxchlorid werden bei  $-20^{\circ}\text{C}$  eingetropft. Die erhaltene Mischung wird bei der gleichen Temperatur während 1,5 Stunden gerührt und sodann bei  $-30$  bis  $-20^{\circ}\text{C}$  in eine Lösung von 3,16 g 7-Amino-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure und 6,1 g N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid in 32 ml wasserfreiem Methylenechlorid getropft. Nach dem Eintropfen wird die Mischung während 1 Stunde bei dieser Temperatur umgesetzt, und sodann während 30 Minuten bei  $0$  bis  $10^{\circ}\text{C}$  und dann während 30 Minuten bei Zimmertemperatur. Nach beendeter Reaktion wird das Methylenechlorid unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird in ein Lösungsmittelgemisch aus 80 ml Wasser und 100 ml Äthylacetat gegeben. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit 80 ml Wasser versetzt, worauf der pH mit Natriumhydrogencarbonat auf 7,0 eingestellt wird. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und 80 ml Äthylacetat werden hinzugegeben. Sodann wird der pH mit 2N Salzsäure unter Eiskühlung auf 1,5 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und nacheinander mit 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben und die gebildeten Kristalle werden abfiltriert und man erhält 5,62 g (Ausbeute 91,8%) 7-[2-(2-tert.-Amyloxycarboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 198 bis  $200^{\circ}\text{C}$  (Zers.).

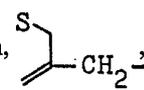
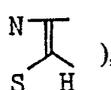
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1780, 1720, 1670

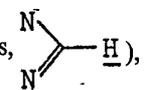
NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

0.89 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.44 (6H, s,

, 1.78 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.45

, (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.87 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.96–5.40

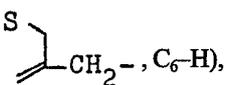
(3H, m, ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.82 (1H, dd,  $J=5$  Hz,  $J=8$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.24 (1H, s, ,

8.02 (1H, s, , 9.61 (1H, d,  $J=8$  Hz,

$-\text{CONH}-$ ), 11.79 (1H, bs,  $-\text{CONH}-$ )

(2) In 30 ml Trifluoressigsäure werden 5,62 g 7-[2-(2-tert.-Amyloxycarboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure der Stufe (1) aufgelöst. Die Umsetzung wird während 30 Minuten bei Zimmertemperatur durchgeführt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben und die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert und sorgfältig mit Äthyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält 5,23 g (Ausbeute 93,1%) des Trifluoressigsäuresalzes der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,3,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von  $162^{\circ}\text{C}$  (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1778, 1715, 1670, 1630  
 NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm  
 3.48 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.93 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ),

4.98–5.42 (3H, m, ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ),

5.78 (1H, dd,  $J=5$  Hz,  $J=8$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.91 (1H,

s, , 8.02 (1H, s, , 9.74 (1H,

d,  $J=8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ )

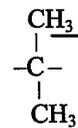
#### Beispiel 18

(1) In 40 ml wasserfreiem Methylenchlorid werden 3,15 g 2-(2-tert.-Amyloxy-carboxamidothiazol-3-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäure aufgelöst und 1,06 g N-Methylmorpholin werden hinzugegeben, worauf das Reaktionsgemisch auf  $-35^\circ\text{C}$  abgekühlt wird. Sodann gibt man 1,12 g Äthylchlorocarbonat hinzu und die erhaltene Mischung wird während 1,5 Stunden bei  $-35$  bis  $-25^\circ\text{C}$  umgesetzt. Sodann gibt man 4,62 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat zur Reaktionsmischung. Die erhaltene Mischung wird 1 Stunde bei  $-30$  bis  $-20^\circ\text{C}$  umgesetzt. Sodann wird die Temperatur langsam erhöht und die Reaktion wird zusätzlich während 3 Stunden bei Zimmertemperatur durchgeführt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Zum Rückstand gibt man 50 ml Äthylacetat und 50 ml Wasser, zur Auflösung desselben. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit 40 ml Wasser versetzt. Der pH wird mit 2N Salzsäure unter Eiskühlung auf 1,5 eingestellt. Dann wird die organische Schicht abgetrennt und 40 ml Wasser werden zugegeben, worauf der pH mit Natriumhydrogencarbonat unter Eiskühlung auf 7,0 eingestellt wird. Die organische Schicht wird abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben und die ausgefallten Kristalle werden abfiltriert und man erhält 7,06 g (Ausbeute 93,0%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 94 bis  $99^\circ\text{C}$  (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1790, 1725, 1685

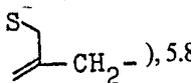
NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

0.87 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.44 (6H, s,

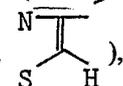
, 1.75 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),

2.4 (3H, s, , 3.46 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

3.81 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 5.15 (1H, d,  $J=5$  Hz,

$\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.47 (2H, bs, , 5.87 (1H,

dd,  $J=5$  Hz,  $J=8$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.84 (1H, s,  $>\text{CH}-$ ),

6.93–7.52 (11H, m,   $\times 2$ , ,)

9.61 (1H, d,  $J=8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ), 11.66 (1H, bs,  $-\text{CONH}-$ ).

(2) Die in Stufe (1) erhaltene Verbindung wird der gleichen Reaktion wie in Beispiel 8–(2) unterworfen, wobei die folgende Verbindung erhalten wird:

5,07 g (Ausbeute 91,9%) des Trifluoressigsäuresalzes der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure,

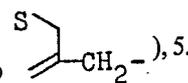
Schmelzpunkt: 123 bis  $125^\circ\text{C}$  (Zers.)

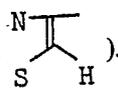
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1790, 1720, 1635

10 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm

2.45 (3H, s, , 3.44 (2H, bs,

15  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.99 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 5.10 (1H, d,  $J=5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.50, 5.81 (2H, ABq,  $J=14$  Hz,

, 5.80 (1H, d,  $J=5$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ),

20 6.93 (1H, s, ,)

(3) Die in Stufe (2) erhaltene Verbindung wird gemäß Beispiel 8–(3) umgesetzt, wobei die folgende Verbindung erhalten wird:

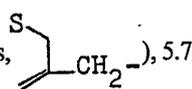
Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat. Schmelzpunkt: 183 bis  $187^\circ\text{C}$  (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1760, 1665, 1610

NMR ( $d_6$ -DMSO- $\text{D}_2\text{O}$ )

2.50 (3H, s, , 3.30 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

3.91 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 5.12 (1H, d,  $J=5$  Hz,

40  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.66 (2H, bs, , 5.74 (1H, d,

$J=5$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.83 (1H, s, ,)

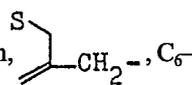
Nach dem gleichen Verfahren wird die folgende Verbindung erhalten:

Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat. Schmelzpunkt:  $168^\circ\text{C}$  (Zers.).

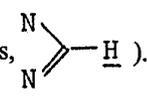
55 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1760, 1670, 1605

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm

3.30 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.97 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ),

60 4.93–5.60 (3H, m, ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ),

5.77 (1H, d,  $J=5$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.91 (1H, s,

65 , 7.96 (1H, s, ,)

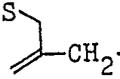
*Beispiel 19*

In 25 ml Wasser werden 6,13 g des Trifluoressigsäuresalzes der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure suspendiert. Zur Suspension gibt man unter Eiskühlung Natriumhydrogencarbonat, wobei der pH der Suspension auf 8,0 eingestellt wird. Dabei wird die Suspension in eine Lösung umgewandelt. Der pH wird sodann mit konzentrierter Salzsäure bei der gleichen Temperatur auf 2,5 eingestellt. Dabei werden Kristalle ausgefällt. Die Kristalle werden abfiltriert und sorgfältig mit Wasser gewaschen und dann mit Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält 4,71 g (Ausbeute 94,5%) 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von mindestens 200 °C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1765, 1660, 1625

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

3.44 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.85 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ),

5.20 (2H, bs, , 5.20 (1H, d,

$J = 6 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.78 (1H, dd,  $J = 6 \text{ Hz}$ ,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,

$\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.71 (1H, s, , 7.16 (2H, bs,

$-\text{NH}_2$ ), 8.04 (1H, s, , 9.60 (1H, d,

$J = 8 \text{ Hz}$ ,  $-\text{CONH}-$ ).

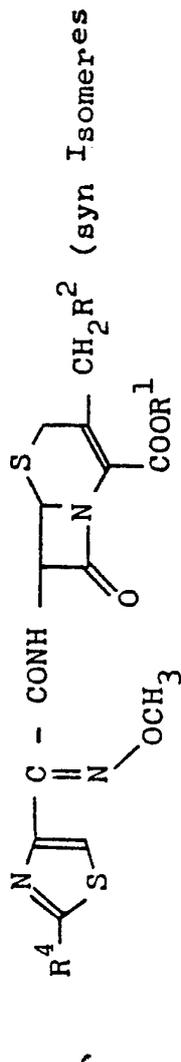
In gleicher Weise wird die folgende Verbindung erhalten:  
7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure. Schmelzpunkt:  $> 200 \text{ °C}$

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1765, 1660, 1625

*Beispiel 20*

Die Acylierungsreaktion wird gemäss Beispiel 17-(1) oder Beispiel 18-(1) durchgeführt, wobei die Verbindungen der Tabelle 16 erhalten werden.

Tabelle 16



$\text{-R}^1$	$\text{-R}^2$	$\text{R}^4$ -	Schmelzpunkt (°C)	IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$
-H		$\text{CH}_3$   $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C-OCONH-}$   $\text{CH}_3$	180-183 (Zers.)	1780, 1710, 1670
-H	-NHCOCH <sub>3</sub>	ClCH <sub>2</sub> CONH-	>200	1780, 1710, 1640
-H		ClCH <sub>2</sub> CONH-	47-150 (Zers.)	1780, 1720, 1650

Tabelle 16 (Forts.)

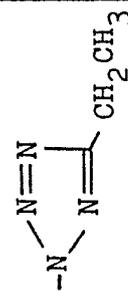
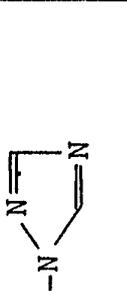
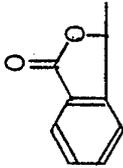
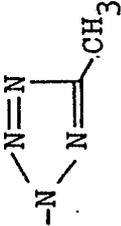
$\text{-CH} \left( \text{C}_6\text{H}_4 \right)_2$		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}-\text{OCONH}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	104-109 (Zers.)	1780, 1720, 1680
$\text{-CH} \left( \text{C}_6\text{H}_4 \right)_2$		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}-\text{OCONH}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	130-132 (Zers.)	1780, 1720, 1680
"	-NHCOCH <sub>3</sub>	"	163 (Zers.)	1780, 1720, 1680 } 1620
"		"	165-166	1780, 1720, 1680 } 1620

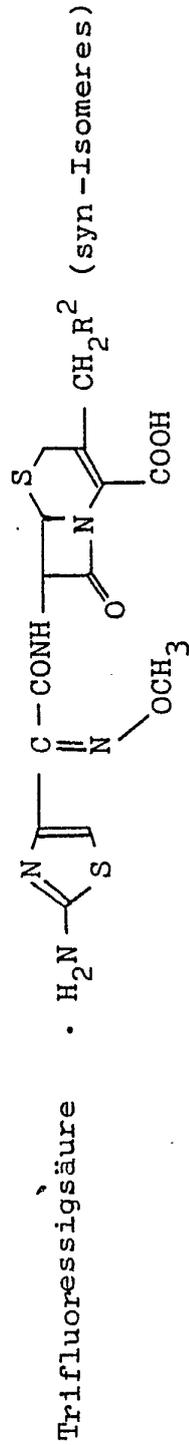
Tabelle 16 (Forts.)

"		"	98-105 (Zers.)	1780, 1723, 1680
"		"	94-101 (Zers.)	1775, 1720, 1670
		ClCH <sub>2</sub> CONH-	156-157 (Zers.)	1780, 1745, 1680, 1655

Beispiel 21

Die Umsetzung des Beispiels 17 oder des Beispiels 18 wird wiederholt, wobei man die Verbindungen der Tabelle 17 bzw. der Tabelle 18 erhält.

Tabelle 17



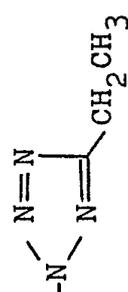
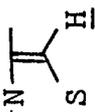
Verbindung	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>	NMR (d <sub>6</sub> -DMSO) ppm
 R <sup>2</sup>	153-159 (zers.)	1775, 1670, 1630	1.27 (3H, t, J=7Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.82 (2H, q, J=7Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.43 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 3.85 (3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 5.13 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 5.5 - 5.9 (3H, m,  ) 9.64 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Tabelle 17 (Forts.)

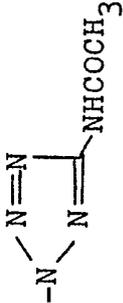
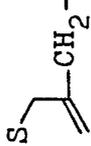
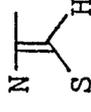
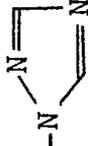
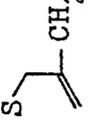
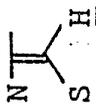
 <chem>CC(=O)Nc1nncn1</chem>	<p>1765, 1700, 1665, 1630</p> <p>156-159 (Zers.)</p>	<p>2.10 (3H, s, -COCH<sub>3</sub>), 3.44 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 3.82 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.14 (1H, d, J=6Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.55 - 5.85 (3H, m, , C<sub>7</sub>-H), 6.72 (1H, s, ) , 9.05 (1H, d, J=8Hz, -CONH-), 11.02 (1H, s, -CONH-)</p>
 <chem>c1nncn1</chem>	<p>1770, 1705, 1665, 1630</p> <p>135 (Zers.)</p>	<p>Lösungsmittel (CD<sub>3</sub>OD)</p> <p>3.50 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 3.98 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.00 - 5.50 (3H, m, , C<sub>6</sub>-H), 5.80 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 7.01 (1H, s, ) , 7.97 (1H, s, ) , 8.44 (1H, s, -N&lt;img alt="Chemical structure of a 1,2,4-diazole ring with a hydrogen atom at the 5-position" data-bbox="695 255 755 335"/&gt;)</p>

Tabelle 17 (Forts.)

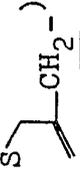
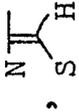
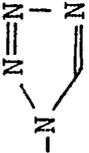
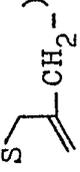
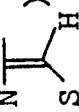
	<p>142 (Zers.)</p>	<p>1775, 1660, 1630</p>	<p>3.51 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.91 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.23 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.77 (2H, bs, )<sup>-</sup>, 5.85 (1H, dd, J=5Hz, J=7Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.85 (1H, s, )<sup>-</sup>, 7.93 (3H, bs, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8.95 (1H, s, )<sup>-</sup>), 9.76 (1H, d, J=7Hz, -CONH-)</p>
	<p>150 (Zers.)</p>	<p>1775, 1660, 1630</p>	<p>3.52 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.90 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.17 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.43 (2H, bs, )<sup>-</sup>, 5.81 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.29 (3H, bs, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6.81 (1H, s, )<sup>-</sup>), 9.31 (1H, s, )<sup>-</sup>), 9.67 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

Tabelle 17 (Forts.)

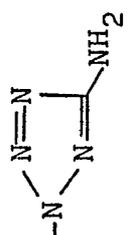
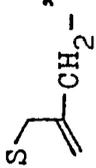
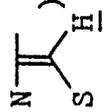
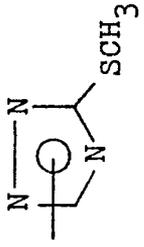
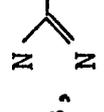
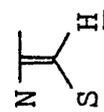
	121-125 (Zers.)	1775 1670 1630	<p>3.53 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.88 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.18 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.48 - 5.88 (3H, m, , C<sub>7</sub>-H), 6.83 (1H, s, , 9.66 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	181 (Zers.)	1775, 1710, 1665, 1630	<p>2.51 (3H, s, -SCH<sub>3</sub>), 3.50 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.93 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.96 - 5.34 (3H, m, , C<sub>6</sub>-H), 5.80 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.85 (1H, s, , 8.40 (1H, s, , 9.69 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

Tabelle 17 (Forts.)

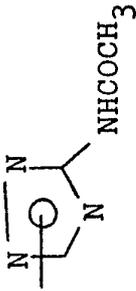
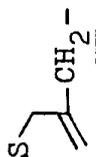
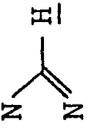
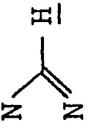
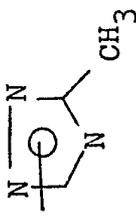
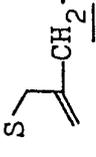
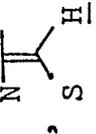
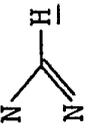
	168-180 (Zers.)	1775, 1710, 1680 1630	<p>2.02 (3H, s, -COCH<sub>3</sub>), 3.42 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.86 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.75 - 5.55 (3H, m, , C<sub>6</sub>-H), 5.68 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.76 (1H, s, , H), 8.24 (1H, s, , H), 9.60 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	141-144 (Zers.)	1778, 1710, 1670 1630	<p>Lösungsmittel (CD<sub>3</sub>OD) 2.39 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.56 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 4.03 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.92 - 5.37 (3H, m, , C<sub>6</sub>-H), 5.86 (1H, d, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 7.00 (1H, s, , H), 8.63 (1H, s, , H)</p>

Tabelle 17 (Forts.)

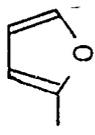
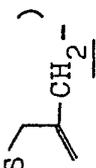
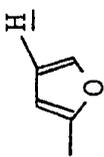
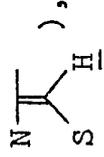
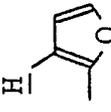
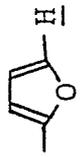
 -NHCO	183 (Zers.)	1778, 1710 ∫ 1630	<p>3.52 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.62 - 4.27 (2H, m, ) ,</p> <p>3.88 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.07 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H),</p> <p>5.75 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.54 (1H, dd, J=2Hz, J=4Hz, ) , 6.81 (1H, s, ) ,</p> <p>7.08 (1H, d, J=4Hz, ) , 7.73 (1H, d, J=2Hz, ) , 8.25 - 8.67 (1H, m, -NHCO-), 9.64 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
--	----------------	----------------------------	--

Tabelle 17 (Forts.)

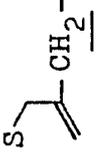
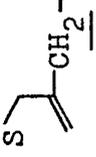
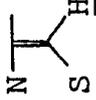
			1.85 (3H, s, -COCH <sub>3</sub> ), 3.42 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 3.86 (3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 3.60 - 4.21 (2H, m,  ) , 5.08 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 5.67 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C <sub>7</sub> -H), 6.79 (1H, s,  ) , 7.84 - 8.26 (1H, m, -NHCO-), 9.64 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
-NHCOCH <sub>3</sub>	166 (Zers.)	1775, 1710 1620	3.51 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 3.85 (3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 4.08 - 4.50 (2H, m,  ) , 5.09 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 5.71 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C <sub>7</sub> -H), 6.78 (1H, s,  ) , 7.20 - 7.98 (5H, m,  ) , 8.39 - 9.34 (4H, m, -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> , -NHCO-), 9.59 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
 -NHCO-	137-141 (Zersl)	1760, 1660, 1630	

Tabelle 17 (Forts.)

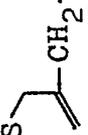
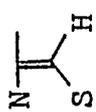
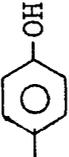
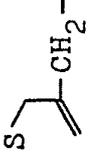
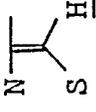
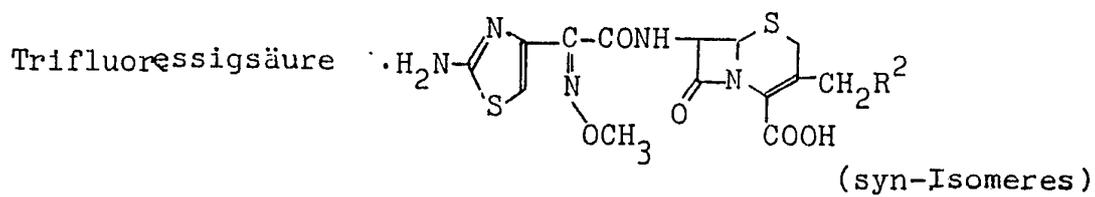
	155-159 (Zers.)	1770, 1710 ∫ 1620	3.09, 3.50 (2H, ABq, J=18Hz, C <sub>2</sub> -H), 3.50 - 4.16 (2H, m,  , 3.82 (3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 5.10 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 5.61 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C <sub>7</sub> -H), 6.73 (1H, s,  , 7.19 (5H, bs,  ), 9.57 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	165 (Zers.)	1770, 1710 ∫ 1630	3.05 - 4.14 (4H, m, C <sub>2</sub> -H,  , 3.82 (3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 5.10 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 5.65 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C <sub>7</sub> -H), 6.62, 7.01 (4H, ABq, J=8Hz,  -O-), 6.75 (1H, s,  , 9.55 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Tabelle 18



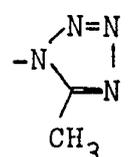
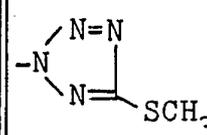
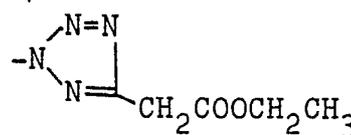
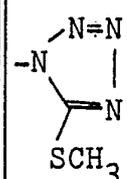
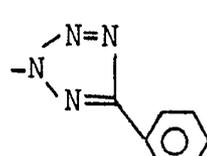
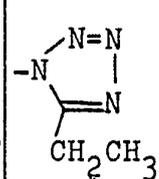
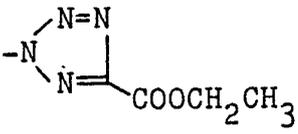
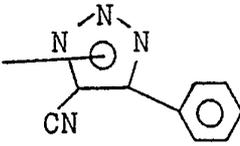
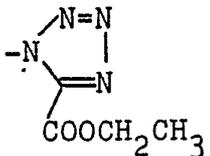
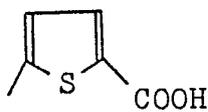
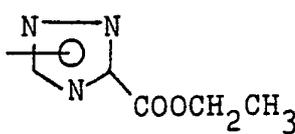
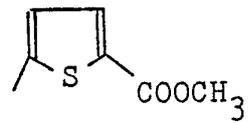
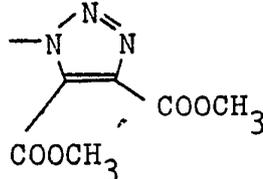
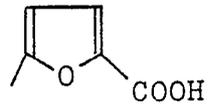
$R^2$	IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$	$R^2$	IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$
	1770, 1665, 1630		1770, 1665, 1630
	1770, 1730, 1665, 1630		1775, 1660, 1630
	1770, 1665, 1630		1775, 1665, 1630

Tabelle 18 (Forts.)

$R^2$	IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$	$R^2$	IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$
	1770, 1730, 1670, 1630		1775, 1670, 1630
	1775, 1740, 1670, 1630		1770, 1710 § 1620
	1775, 1725, 1660, 1630		1770, 1710 § 1620
	1775, 1730, 1665, 1630		1770, 1710 § 1620

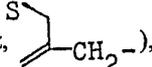
## Beispiel 22

(1) In 25 ml wasserfreiem Methylchlorid werden 2,2 g Diketen aufgelöst und eine Lösung von 1,85 g Chlor in 20 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff wird bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  in die erhaltene Lösung getropft. Die gebildete Lösung wird bei  $-30$  bis  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  während 30 Minuten umgerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei einer Temperatur von  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  oder darunter in eine Lösung von 9,63 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat und 4 g Bis(trimethylsilyl)acetamid in 100 ml wasserfreiem Methylchlorid eingetroppft, worauf die Mischung bei  $-30$  bis  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  während 30 Minuten und sodann während 1 Stunde bei 0 bis  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  umgesetzt wird. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Äthylacetat und 80 ml Wasser aufgelöst. Die organische Schicht wird abgetrennt und nacheinander mit 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Diisopropyläther wird zum Rückstand gegeben und die gebildeten Kristalle werden abfiltriert. Man erhält 10,7 g (Ausbeute 89,2%). Diphenylmethyl-7-(4-chlor-3-oxobutyramido)-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 73 bis  $75\text{ }^{\circ}\text{C}$

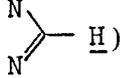
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1780, 1725, 1690–1650

NMR ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm

3.19 (2H, bs,  $\text{C}_2$ -H), 3.50 (2H, s,  $-\text{COCH}_2\text{CO}-$ ), 4.12 (2H, s,  $\text{ClCH}_2$ ), 4.88 (1H, d,  $J = 5\text{ Hz}$ ,

$\text{C}_6$ -H), 4.82, 5.35 (2H, ABq,  $J = 15\text{ Hz}$ , )

5.72 (1H, d,  $J = 5\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_7$ -H), 6.90 (1H, s,  $>\text{CH}-$ ),

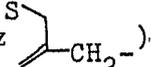
7.26 (10H, s,   $\times 2$ ), 7.71 (1H, s, )

(2) In 40 ml Essigsäure werden 6 g Diphenylmethyl-7-(4-chlor-3-oxobutyramido)-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat aufgelöst und eine Lösung von 1 g Natriumnitrit in 6 ml Wasser wird in die erhaltene Lösung während 1 Stunde unter Eiskühlung eingetroppft. Sodann wird die Mischung bei Zimmertemperatur während 2 Stunden umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch in 600 ml Wasser eingeführt, wobei Kristalle ausgeschieden werden. Diese werden abfiltriert und sorgfältig mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 5,24 g (Ausbeute 83,3%) Diphenylmethyl-7-(4-chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 93 bis  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

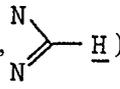
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1780, 1720, 1700–1650

NMR ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm

3.20 (2H, bs,  $\text{C}_2$ -H), 4.59 (2H, s,  $\text{ClCH}_2$ ), 4.93 (1H, d,  $J = 5\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6$ -H), 4.79, 5.16 (2H,

ABq,  $J = 16\text{ Hz}$ , )

$\text{C}_7$ -H), 6.90 (1H, s,  $>\text{CH}-$ ), 7.24 (10H, s,

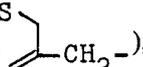
  $\times 2$ ), 7.71 (1H, s, )

(3) In 35 ml N,N-Dimethylformamid werden 6,29 g Diphenylmethyl-7-(4-chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat aufgelöst. Unter Kühlen der Lösung mit Eis gibt man 1,5 g Natriumcarbonat und 2,1 g Dimethylsulfat hinzu. Dann wird die Mischung während 1 Stunde bei 5 bis  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch in 600 ml Wasser gegeben und die gebildeten Kristalle werden abfiltriert und durch Säulenchromatographie gereinigt (Wako Silicagel C-200; Entwicklerlösungsmittel, Benzol: Äthylacetat = 9:1). Man erhält 2,7 g (Ausbeute 42%) Diphenylmethyl-7-(4-chlor-2-(syn)-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 102 bis  $104\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Zers.).

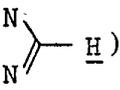
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1782, 1720, 1690, 1670

NMR ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm

3.20 (2H, bs,  $\text{C}_2$ -H), 4.05 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ), 4.50 (2H, s,  $\text{ClCH}_2$ ), 4.95 (1H, d,  $J = 5\text{ Hz}$ ,

$\text{C}_6$ -H), 4.82, 5.36 (2H, ABq,  $J = 15\text{ Hz}$ , )

5.85 (1H, d,  $J = 5\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_7$ -H) 6.95 (1H, s,  $>\text{CH}-$ ),

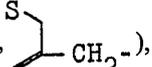
7.35 (10H, s,   $\times 2$ ), 7.72 (1H, s, )

(4) In 48 ml N,N-Dimethylformamid werden 6,43 g Diphenylmethyl-7-(4-chlor-2-(syn)-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat und 1 g Thioharnstoff aufgelöst. Die erhaltene Lösung wird während 2 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung in ein Lösungsmittelgemisch von 600 ml Wasser und 600 ml Äthylacetat gegeben. Der pH wird mit Natriumhydrogencarbonat auf 6,7 eingestellt und die organische Schicht wird abgetrennt. Die wässrige Schicht wird zusätzlich mit zwei Portionen von 300 ml Äthylacetat extrahiert. Die organischen Schichten werden vereinigt und mit zwei Portionen von 800 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben und die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert. Man erhält 5,87 g (Ausbeute 88%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 155 bis  $157\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1781, 1725, 1672

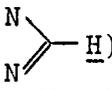
NMR ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm

3.20 (2H, bs,  $\text{C}_2$ -H), 3.86 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.99 (1H, d,  $J = 5\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6$ -H), 4.82, 5.41 (2H,

ABq,  $J = 16\text{ Hz}$ , )

$\text{C}_7$ -H), 6.62 (1H, s, )

$>\text{CH}-$ ), 7.28 (10H, s,   $\times 2$ ), 7.71 (1H, s,

)

(5) In ein Lösungsmittelgemisch aus 35 ml Trifluoressigsäure und 10 ml Anisol werden 6,65 g Diphenylmethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat gegeben. Die erhaltene Lösung wird bei Zimmertemperatur

während 1 Stunde umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert und sorgfältig mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält 5,71 g (Ausbeute 93,2%) des Trifluoressigsäuresalzes der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 162 °C (Zers.).

Die physikalischen Eigenschaften (IR und NMR) dieser Verbindung sind identisch mit den physikalischen Eigenschaften des Beispiels 17-(2).

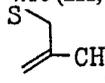
#### Beispiel 23

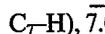
(1) In 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden 2,24 g 4-Brom-3-oxo-2-methoxyiminobuttersäure, 2,0 g 1-Oxybenzotriazol und 4,62 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat aufgelöst und die Lösung wird auf 5 °C abgekühlt. Sodann gibt man 2,5 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und das erhaltene Gemisch wird bei der gleichen Temperatur während 30 Minuten und sodann bei Zimmertemperatur während 5 Stunden umgesetzt. Nach beendeter Reaktion werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Lösungsmittel wird vom Filtrat unter vermindertem Druck abfiltriert. Zum Rückstand gibt man 40 ml Äthylacetat und eine kleine Menge unlöslicher Bestandteile wird abfiltriert. Danach wird die Äthylacetatlösung nacheinander mit einer Lösung von 5 Gew.-% Natriumhydrogencarbonat in Wasser und mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Wako Silikagel C-200; Entwicklerlösungsmittel, Benzol: Äthylacetat = 9:1) gereinigt. Man erhält 3,65 g (54,6% Ausbeute) Diphenylmethyl-7-(4-brom-2-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 91-94 °C (Zersetzung).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1720, 1680

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

3.55 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.84 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.16 (2H, s,  $\text{BrCH}_2$ ), 4.99-5.53 (3H, m,

, 5.87 (1H, dd,  $J = 5 \text{ Hz}, J = 8 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.06 (1H, d,  $\text{CH}$ ), 7.40 (10H, bs,

  $\times 2$ ), 8.04 (1H, s,  $\text{N}=\text{CH}$ ), 10.01 (1H, d,

$J = 8 \text{ Hz}$ ,  $-\text{CONH}-$ ).

In gleicher Weise kann die folgende Verbindung erhalten werden:

Diphenylmethyl-7-(4-brom-2-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat. Schmelzpunkt: 80-82 °C (Zersetzung)

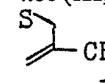
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1720, 1680

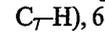
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm:

2.41 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.16 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

4.00 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.25 (2H, s,  $\text{BrCH}_2$ ),

4.88 (1H, d,  $J = 5 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.38 (2H, bs,

, 5.78 (1H, dd,  $J = 5 \text{ Hz}, J = 8 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.81 (1H, s,  $\text{CH}$ ), 7.18 (10H, bs,

  $\times 2$ ), 9.10 (1H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  $-\text{CONH}-$ ).

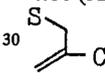
#### Beispiel 24

In 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden 1,45 g 3-Oxo-2-methoxyiminobuttersäure, 2,0 g 1-Oxybenzotriazol und 4,62 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat aufgelöst und die Lösung wird auf 5 °C abgekühlt. Dann gibt man 2,5 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und das erhaltene Gemisch wird bei der gleichen Temperatur während 30 Minuten und sodann bei Zimmertemperatur während 5 Stunden umgesetzt. Nach beendeter Umsetzung werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit 40 ml Äthylacetat versetzt und eine kleine Menge unlöslicher Bestandteile wird abfiltriert. Danach wird das Filtrat nacheinander mit einer Lösung von 5 Gew.-% Natriumhydrogencarbonat in Wasser und mit Wasser gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200; Entwicklerlösungsmittel, Benzol: Äthylacetat = 8:1) gereinigt. Man erhält 3,7 g (Ausbeute 62,8%) Diphenylmethyl-7-(2-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 102-103 °C (Zersetzung)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775, 1740, 1670

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

2.31 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ), 3.47 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4.00 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.90-5.40 (3H, m,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,

, 5.89 (1H, dd,  $J = 8 \text{ Hz}, J = 5 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ),

6.93 (1H, s,  $-\text{CH}$ ), 7.30 (10H, s,   $\times 2$ ),

7.95 (1H, s,  $\text{N}=\text{CH}$ ), 9.43 (1H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,

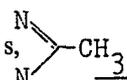
$-\text{CONH}-$ ).

In gleicher Weise wird die folgende Verbindung erhalten:

Diphenylmethyl-7-(2-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat. Schmelzpunkt: 88-90 °C (Zersetzung)

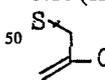
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775, 1720, 1685, 1670

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

2.27 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ), 2.37 (3H, s, ,

3.46 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.93 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ),

5.10 (1H, d,  $J = 5 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.42 (2H, bs,

, 5.82 (1H, dd,  $J = 5 \text{ Hz}, J = 8 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ),

6.82 (1H, s,  $\text{CH}$ ), 7.17 (10H, bs,   $\times 2$ ),

9.27 (1H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  $-\text{CONH}-$ ).

#### Beispiel 25

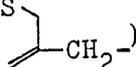
(1) In 90 ml wasserfreiem Methylenchlorid werden 2,96 g 7-Amino-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure suspendiert und 2,02 g Triäthylamin und 1,7 g Diketen werden über Eiskühlung zur Suspension gegeben, worauf die Mischung während 4 Stunden bei 5-10 °C umgesetzt wird. Nach beendeter Reaktion werden 100 ml Wasser zum Reaktionsgemisch gegeben und die wässrige Schicht wird abgetrennt. Sodann werden 100 ml Äthylacetat zu der wässrigen Schicht gegeben und der pH derselben wird mit 2 N Salzsäure auf 1,0 eingestellt. Nach Entfernung einer geringen Menge unlöslicher Bestandteile wird die organische Schicht

abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Unter Rühren werden etwa 1,6 g Diphenyldiazomethan langsam hinzugegeben und die erhaltene Mischung wird während etwa 30 Minuten umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Isopropyläther wird zum Rückstand gegeben und die gebildeten Kristalle werden abfiltriert und sorgfältig mit Isopropyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält 3,3 g (Ausbeute 60,4%) Diphenylmethyl-7-(3-oxobutyramido)-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 75–77 °C (Zersetzung).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775, 1720, 1670

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

2.17 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ), 3.48 (4H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,

$-\text{COCH}_2\text{CO}-$ ), 5.00–5.40 (3H, m,  $\text{C}_6\text{-H}$ , , 5.86 (1H, dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.99 (1H,

s,  $-\text{CH} <$ ), 7.36 (10H, s,   $\times 2$ ),

8.03 (1H, s, ,  $\text{H}$ ), 9.12 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

In gleicher Weise wird die folgende Verbindung hergestellt:

Diphenylmethyl-7-(3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat. Schmelzpunkt: 84–86 °C (Zers.)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1720, 1670

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

2.06 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ), 2.31 (3H, s, ,  $\text{CH}_3$ ),

3.34 (2H, s,  $-\text{COCH}_2\text{CO}-$ ), 3.46 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

5.00 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.31 (2H, bs,

, 5.63 (1H, dd,  $J = 5$  Hz,  $J = 8$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ),

6.71 (1H, s,  $> \text{CH}-$ ), 7.06 (10H, bs,   $\times 2$ ),

8.75 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

(2) Das gemäss Stufe (1) erhaltene Diphenylmethyl-7-(3-oxobutyramido)-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat wird gemäss Beispiel 22-(2) umgesetzt, wobei man Diphenylmethyl-7-(2-hydroxyimin-3-oxobutyramido)-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 108–110 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1720, 1680

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

2.32 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ), 3.44 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

4.90–5.40 (3H, m,  $\text{C}_6\text{-H}$ , , 5.88 (1H,

dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.94 (1H, s,  $-\text{CH} <$ ),

7.33 (10H, s,   $\times 2$ ), 8.00 (1H, s, ,  $\text{H}$ ),

9.30 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ), 12.82 (1H, s,

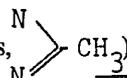
$= \text{N-OH}$ ).

In gleicher Weise kann die folgende Verbindung hergestellt werden:

Diphenylmethyl-7-(2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat. Schmelzpunkt: 102–105 °C (Zers.)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1720, 1680

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

2.25 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ), 2.35 (3H, s, ,  $\text{CH}_3$ ),

3.44 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5.05 (1H, d,  $J = 5$  Hz,

$\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.37 (2H, bs, ,  $\text{CH}_2$ ), 5.76 (1H, dd,

$J = 5$  Hz,  $J = 8$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.71 (1H, s,  $> \text{CH}-$ ),

7.11 (10H, bs,   $\times 2$ ), 9.04 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

(3) Diphenylmethyl-7-(2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat und Diphenylmethyl-7-(2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat, welche gemäss (2) erhalten wurden, werden gemäss Beispiel 22-(3) umgesetzt, wobei man Diphenylmethyl-7-(2-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 102–103 °C (Zersetzung) und Diphenylmethyl-7-(2-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 88–90 °C (Zersetzung) erhält.

Die physikalischen Daten (IR und NMR) dieser Verbindungen sind identisch mit denjenigen der Verbindungen des Beispiels 24.

#### Beispiel 26

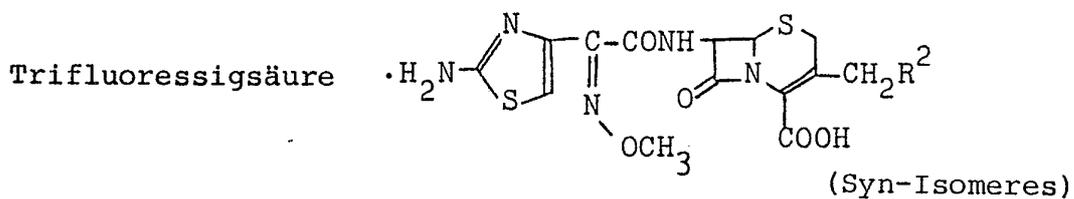
In 120 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 5,89 g Diphenylmethyl-7-(2-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat aufgelöst und 1,34 g Aluminiumchlorid werden hinzugegeben. Zur Lösung gibt man sodann 5,00 g Pyridiniumhydrobromid-perbromid bei Zimmertemperatur und die erhaltene Mischung wird bei dieser Temperatur während 30 Minuten gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird mit 50 ml Äthylacetat und 50 ml Wasser versetzt. Eine kleine Menge unlöslicher Bestandteile wird abfiltriert und die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Sodann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Wako Silicagel C-200; Entwicklerlösungsmittel, Benzol:Äthylacetat = 9:1). Man erhält 4,13 g (Ausbeute 61,8%) Diphenylmethyl-7-[4-brom-2-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 80–82 °C (Zersetzung).

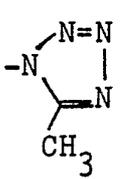
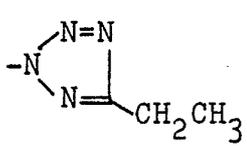
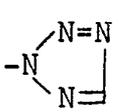
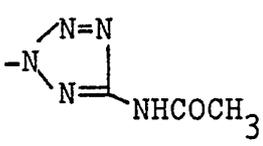
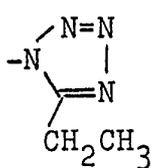
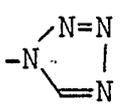
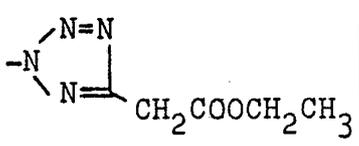
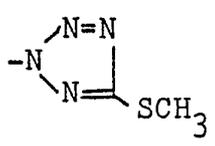
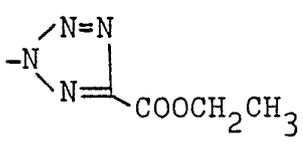
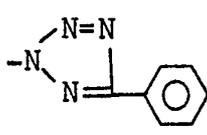
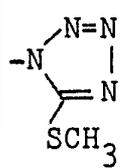
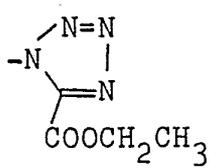
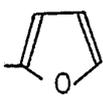
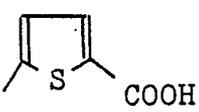
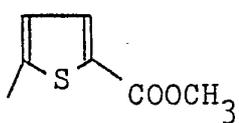
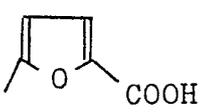
#### Beispiel 27

Der Umsetzung des Beispiels 22 werden verschiedene Ausgangsmaterialien unterworfen, wobei man die entstehenden Verbindungen gemäss Tabelle 19 erhält.

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind identisch mit denjenigen der Verbindungen des Beispiels 21.

Tabelle 19



$R^2$	$\cdot R^2$	$R^2$
		
		
		
		
$-NHCOCH_3$	$-NHCO$ 	$-NHCO$ 
		

Fortsetzung Tabelle 19

R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>

50

## Beispiel 28

(1) In 40 ml Essigsäure werden 6,25 g Diphenylmethyl-7-(4-brom-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat gemäss Beispiel 12-(1) aufgelöst und die Lösung wird tropfenweise mit einer Lösung von 1 g Natriumnitrit in 6 ml Wasser unter Eiskühlung im Verlauf 1 Stunde versetzt. Sodann wird die Umsetzung bei Zimmertemperatur während 2 Stunden durchgeführt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch in 600 ml Wasser gegeben, wobei Kristalle ausgeschieden werden. Diese werden abfiltriert und sorgfältig mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 5,43 g (Ausbeute 83,0%) Diphenylmethyl-7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat

mit einem Schmelzpunkt von 97–100 °C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1720, 1695–1650

NMR  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:

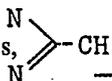
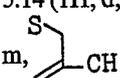
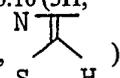
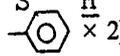
2.49 (3H, s, ), 3.23 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),  
 55 4.42 (2H, s,  $\text{BrCH}_2\text{-}$ ), 4.92 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.32, 5.70 (2H, ABq,  $J = 16$  Hz, ),  
 60 5.78 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.89 (1H, s,  $\text{>CH-}$ ),  
 7.23 (10H, s,  $\times 2$ ), 9.10 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $\text{-CONH-}$ ).

(2) In 35 ml N,N-Dimethylacetamid werden 6,54 g Diphenylmethyl-7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat und 1 g Thioharnstoff wird hinzugegeben. Die Lösung wird während 2 Stunden bei Zimmertemperatur um-

gesetzt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung in ein Gemisch aus 500 ml Wasser und 500 ml Äthylacetat gegeben. Der pH-Wert der Mischung wird mit Natriumcarbonat auf 7,0 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und die wässrige Schicht wird zusätzlich mit zwei Portionen von 200 ml Äthylacetat extrahiert. Die organischen Schichten werden vereinigt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Sodann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Wako Silicagel c-200; Entwicklerlösungsmittel, Chloroform: Methanol = 20:1) gereinigt, wobei man 3,2 g (Ausbeute 70,5%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 164 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1730, 1670

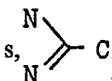
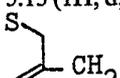
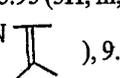
NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

2.40 (3H, s, , 3.41 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),  
5.14 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.20–6.10 (3H, m, ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.63 (1H, s, ,  
6.90 (1H, s,  $\text{CH-}$ ), 7.28 (10H, s,   $\times 2$ ),  
9.46 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH-}$ ).

(3) In einem gemischten Lösungsmittel aus 32 ml Trifluoressigsäure und 10 ml Anisol werden 6,31 g Diphenylmethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat aufgelöst und die Lösung wird während 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben. Die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert und sorgfältig mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält 5,33 g (Ausbeute 92,1%) des Trifluoressigsäuresalzes der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 175 °C (Zersetzung).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1770, 1680–1630

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

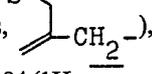
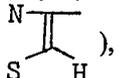
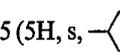
2.43 (3H, s, , 3.41 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),  
5.13 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.26–5.95 (3H, m, ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.67 (1H, s, ,  
9.48 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH-}$ ).

In gleicher Weise können die folgenden Verbindungen erhalten werden:

Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-benzyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure. Schmelzpunkt: 139 °C (Zers.)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1760, 1710, 1660

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

3.40 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.89 (2H, bs, ,  
5.18 (1H, d,  $J = 4$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.50–5.84 (1H, m,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.89 (1H, s, ,  
7.25 (5H, s, ).

8.20–9.95 (4H, m,  $-\text{N}^{\oplus}\text{H}_3$ ,  $-\text{CONH-}$ ).

Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-acetamidomethyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775, 1710–1620

(4) Das Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-acetamidomethyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure gemäss Stufe (3) wird der Umsetzung gemäss Beispiel 8-(3) unterworfen, wobei die folgende Verbindung erhalten wird:

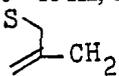
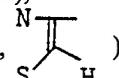
Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-acetamidomethyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat

Schmelzpunkt:  $> 200$  °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1750, 1680, 1665, 1605

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm value:

1.98 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ), 3.29, 3.62 (2H, ABq,  $J = 18$  Hz,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.86, 4.20 (2H, ABq,  $J = 14$  Hz,

, 5.11 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ),  
5.76 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.84 (1H, s, ).

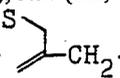
#### Beispiel 29

(1)–(i) In 13 ml N,N-dimethylacetamid werden 2,49 g 2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-glyoxyssäure aufgelöst und die Lösung wird tropfenweise mit 3,07 g Phosphoroxchlorid bei  $-20$  °C versetzt. Das erhaltene Gemisch wird bei  $-20$  bis  $-10$  °C während 1 Stunde umgesetzt und 4,62 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat werden zugegeben. Die erhaltene Mischung wird während 30 Minuten bei  $-20$  °C bis  $-10$  °C während 30 Minuten bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung in ein Lösungsmittelgemisch aus 40 ml Wasser und 60 ml Äthylacetat gegeben. Dann wird der pH mit Natriumhydrogencarbonat auf 7,0 eingestellt und die organische Schicht wird abgetrennt, mit 30 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck abgetrennt und der Rückstand wird mit Diäthyläther aufgenommen. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert. Man erhält 6,35 g (Ausbeute 91,6%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-chloracetamidothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 115–119 °C.

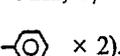
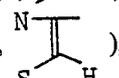
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1720, 1670

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

2.46 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.62 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),  
4.47 (2H, s,  $\text{ClCH}_2\text{-}$ ), 5.37 (1H, d,  $J = 5$  Hz,

$\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.63 (2H, bs, ,  
6.06 (1H,

dd,  $J = 5$  Hz,  $J = 8$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.07 (1H, s,  $\text{CH-}$ ),

7.41 (10H, bs,   $\times 2$ ), 8.52 (1H, s, ,

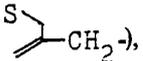
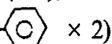
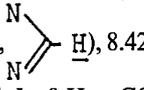
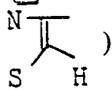
10.07 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH-}$ ).

In gleicher Weise wird die folgende Verbindung erhalten: Diphenylmethyl-7-[2-(2-chloracetamidothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat. Schmelzpunkt: 121–123 °C (Zers.)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775, 1720, 1663

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

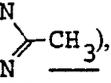
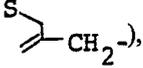
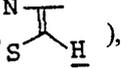
3.52 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4.43 (2H, s,  $\text{ClCH}_2\text{-}$ ),

4.94–5.57 (3H, m,  $\text{C}_6\text{-H}$ , ,  
 5.98 (1H, dd,  $J = 5$  Hz,  $J = 8$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.00 (1H,  
 s,  $\text{>CH-}$ ), 7.07–7.67 (10H, m,   $\times 2$ ),  
 7.99 (1H, s, , 8.42 (1H, s, ,  
 9.93 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH-}$ ).

(1)-ii) In 13 ml N,N-Dimethylacetamid werden 2,49 g 2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-glyoxyssäure aufgelöst. Bei  $-20^\circ\text{C}$  werden 3,07 g Phosphoroxchlorid dazugetropf. Das resultierende Gemisch wird bei dieser Temperatur 1 h gerührt und anschliessend bei  $-30^\circ\text{C}$  bis  $-20^\circ\text{C}$  in eine Lösung von 3,26 g 7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure und 6,09 g N,O-Bis(trimethylsilyl)-acetamid in 33 ml wasserfreiem Methylenchlorid eingetropf. Nach dem Zutropfen wird das Gemisch 1 h bei dieser Temperatur reagieren lassen, anschliessend 30 min bei  $0-10^\circ\text{C}$  und anschliessend 30 min bei Zimmertemperatur. Nach Beendigung der Reaktion wird das Methylenchlorid durch Destillation unter verringertem Druck entfernt und der auf diese Weise erhaltene Rückstand wird in ein gemischtes Lösungsmittel von 50 ml Wasser und 50 ml Äthylacetat gegeben. Die organische Schicht wird anschliessend abgetrennt und 50 ml Wasser werden zugegeben. Daraufhin wird der pH mit Natriumhydrogencarbonat auf 7,0 eingestellt. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und 50 ml Äthylacetat werden zugegeben. Anschliessend wird der pH mit 2 N Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung auf 1,5 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt, nacheinander mit 30 ml Wasser und 30 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Anschliessend wird das Lösungsmittel durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Es wird Diäthyläther zu dem Rückstand gegeben und die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt. Man erhält 4,25 g (Ausbeute 80,6%) 7-[2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von  $141-145^\circ\text{C}$  (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775, 1720–1680, 1665

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

2.48 (3H, s, ,  
 3.57 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),  
 4.52 (2H, s,  $\text{ClCH}_2$ -),  
 5.33 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ),  
 5.78 (2H, bs, ,  
 5.99 (1H, dd,  $J = 5$  Hz,  $J = 8$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ),  
 8.64 (1H, s, ,  
 10.21 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH-}$ )

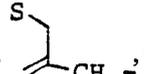
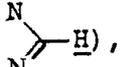
Auf die gleiche oben beschriebene Weise wird die folgende Verbindung erhalten:

7-[2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazol)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure, Schmelzpunkt:  $162-164^\circ\text{C}$  (Zers.)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775, 1720–1680, 1665

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

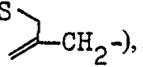
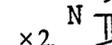
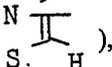
3.57 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),  
 4.51 (2H, s,  $\text{ClCH}_2$ -),

5.08–5.59 (3H, m,  $\text{C}_6\text{-H}$ , ,  
 8.19 (1H, s, ,  
 8.57 (1H, s, ,  
 10.07 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH-}$ ).

(2) In 30 ml Methanol werden 0,84 g Methoxyaminhydrochlorid aufgelöst und 0,76 g Triäthylamin zugegeben. Dann werden 3,46 g des Diphenylmethyl-7-[2-(2-chloracetamidothiazol-4-yl)glyoxyamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat der Stufe (1) hinzugegeben. Die erhaltene Mischung wird während 3 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und 30 ml Wasser und 30 ml Äthylacetat werden zum Rückstand gegeben, worauf die organische Schicht abgetrennt wird. Diese wird sodann mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Zum Rückstand gibt man Diäthyläther und die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert. Man erhält 2,80 g (Ausbeute 77,6%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von  $129-132^\circ\text{C}$  (Zersetzung).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1720, 1675

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

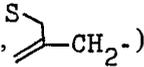
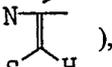
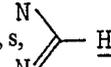
2.44 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.53 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),  
 3.88 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.38 (2H, s,  $\text{ClCH}_2$ -),  
 5.26 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.55 (2H, bs,  
, 5.96 (1H, dd,  $J = 5$  Hz,  $J = 8$  Hz,  
 $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.92 (1H, s,  $\text{>CH-}$ ), 7.00–7.63 (11H,  
 m,   $\times 2$ , , 9.73 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH-}$ ).

In gleicher Weise wird die folgende Verbindung erhalten:

Diphenylmethyl-7-[2-(2-chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat. Schmelzpunkt:  $120-124^\circ\text{C}$  (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1720, 1675

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

3.50 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.90 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ),  
 4.41 (2H, s,  $\text{ClCH}_2$ -), 4.99–5.41 (3H, m,  
 $\text{C}_6\text{-H}$ , , 5.98 (1H, dd,  $J = 5$  Hz,  $J = 8$  Hz,  
 $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.96 (1H, s,  $\text{>CH-}$ ), 7.03–7.67 (11H,  
 m,   $\times 2$ , , 7.99 (1H, s, ,  
 9.73 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH-}$ ).

(3) In 10 ml N,N-Dimethylformamid werden 2,0 g Diphenylmethyl-7-[2-(2-chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat gemäss Stufe (2) aufgelöst und 0,27 g Thioharnstoff werden hinzugegeben, worauf die Mischung während 3 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt wird, worauf nach beendeter Reaktion die Reaktionsmischung in ein gemischtes Lösungsmittel aus 20 ml Wasser

und 30 ml Äthylacetat eingegossen wird, worauf der pH mit Natriumhydrogencarbonat auf 7 eingestellt wird. Die organische Schicht wird abgetrennt und nacheinander mit 15 ml Wasser und 15 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben und die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert. Man erhält 1,45 g (Ausbeute 81,0%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 102–105 °C (Zersetzung).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1778, 1720, 1660

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

2.43 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.45 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),  
3.84 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 5.29 (1H, d,  $J = 5$  Hz,

$\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.52 (2H, bs,  $\text{CH}_2$ ), 5.93 (1H, dd,  $J = 5$  Hz,  $J = 8$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.78 (1H, s,  $\text{H}$ ),  
6.91 (1H, s,  $>\text{CH}$ ), 7.32 (10H, bs,  $\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$ ),

9.64 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

In gleicher Weise wird die folgende Verbindung erhalten:  
Diphenylmethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat. Schmelzpunkt: 118–122 °C (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775, 1720, 1660

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

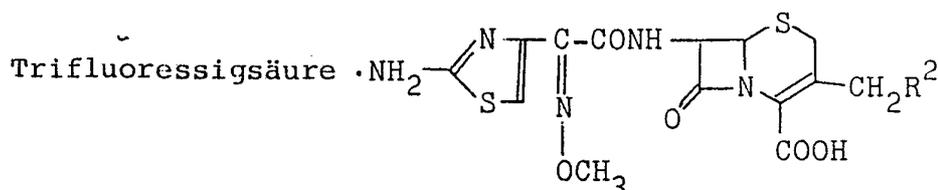
3.42 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.84 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ,

10 4.99–5.39 (3H, m,  $\text{CH}_2$ ), 5.92 (1H, dd,  $J = 5$  Hz,  $J = 8$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.77 (1H, s,  $\text{H}$ ),  
6.97 (1H, s,  $>\text{CH}$ ), 7.34 (10H, bs,  $\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$ ),

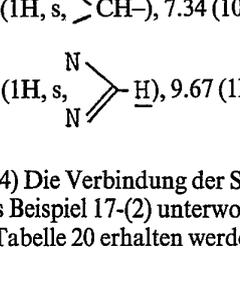
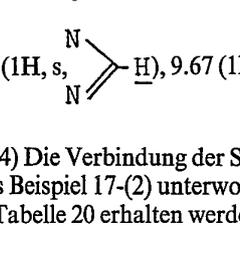
15 8.01 (1H, s,  $\text{H}$ ), 9.67 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

20 (4) Die Verbindung der Stufe (3) wird der Umsetzung gemäss Beispiel 17-(2) unterworfen, wobei die Verbindungen der Tabelle 20 erhalten werden.

Tabelle 20



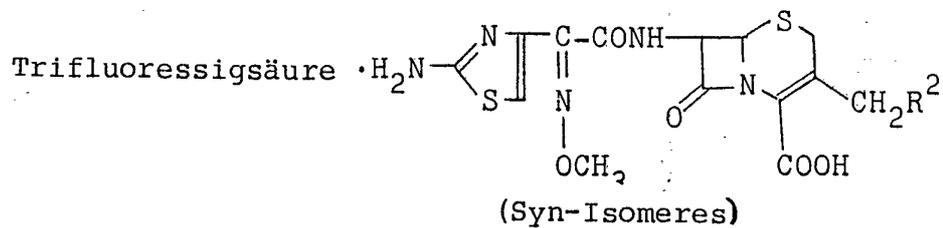
(Syn-Isomeres)

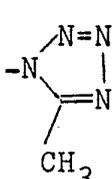
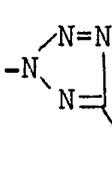
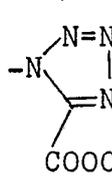
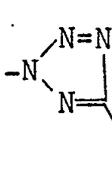
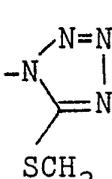
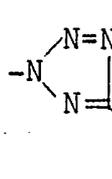
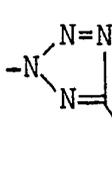
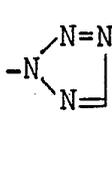
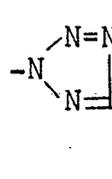
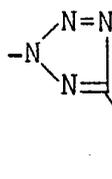
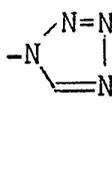
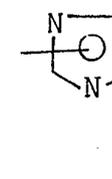
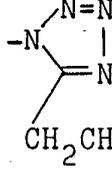
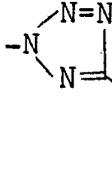
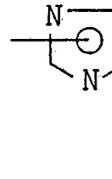
Verbindung ( $\text{R}^2$ )	Schmelzpunkt ( $^{\circ}\text{C}$ )
	123–125 (Zers.)
	162 (Zers.)

Beispiel 30

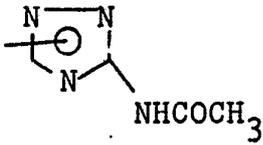
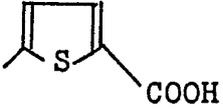
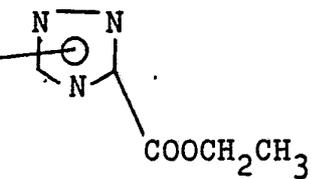
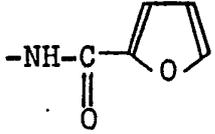
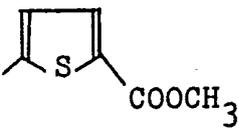
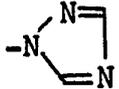
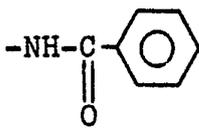
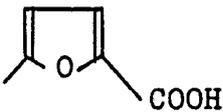
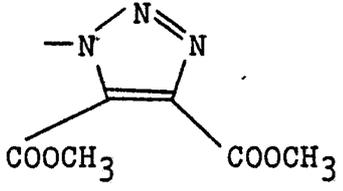
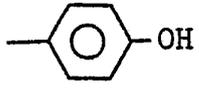
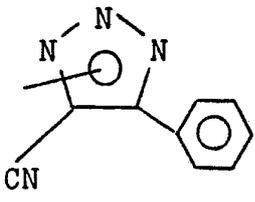
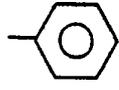
Der Umsetzung des Beispiels 29 werden verschiedene Ausgangsverbindungen unterworfen, wobei man die Verbindungen der Tabelle 21 erhält.

Tabelle 21



$\text{R}^2$	$\text{R}^2$	$\text{R}^2$
		
		
		
		
		

Fortsetzung Tabelle 21

R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>
	-NHCOCH <sub>3</sub>	
		
		
		
		

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind identisch mit denjenigen der Verbindungen des Beispiels 21.

#### Beispiel 31

(1) In 50 ml wasserfreiem Methylchlorid werden 3,70 g 2-[2-(Benzyloxycarboxamido)-5-chlorthiazol-4-yl]-2-(syn)-methoxyiminoessigsäure aufgelöst und 1,06 g N-methylmorpholin werden zur Lösung gegeben, worauf die Reaktionsmischung auf -35 °C abgekühlt wird. Dann gibt man 1,12 g Äthylchlorcarbonat hinzu und das erhaltene Gemisch wird bei -30 bis -20 °C während 2 Stunden umgesetzt, worauf

eine Lösung von 4,37 g Diphenylmethyl-7-amino-3-acetamidomethyl-Δ<sup>3</sup>-cephem-4-carboxylat in 50 ml wasserfreiem Chloroform eingetropt wird. Das erhaltene Gemisch wird bei -20 bis -10 °C während 1 Stunde umgesetzt und dann bei Zimmertemperatur während 3 Stunden. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird in 50 ml Äthylacetat und 40 ml Wasser aufgelöst, worauf die organische Schicht abgetrennt wird. Wiederum werden 40 ml Wasser zur organischen Schicht gegeben und der pH derselben wird mit 2 N Salzsäure unter Eiskühlung auf 1,5 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit wasserfreiem Magne-

siumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben. Die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert und man erhält 6,50 g (Ausbeute 82,4%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-(benzyloxy-carboxamido)-5-chlorthiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäure]-3-acetamidomethyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 132–136 °C (Zersetzung).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1720, 1680–1640

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

1.85 (3H, s,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 3.51 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),



3.71–4.35 (2H, m,  $\text{S}-\text{CH}_2-$ ), 3.89 (3H, s,

$-\text{OCH}_3$ ), 5.14 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.21 (2H,

s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5.86 (1H, dd,  $J = 5$  Hz,  $J = 8$  Hz,

$\text{C}_7\text{-H}$ , 6.88 (1H, s,  $>\text{CH}-$ ), 6.98–7.67 (15H, m,  $\text{C}_6\text{-H} \times 3$ ), 7.78–3.21 (1H, m,  $-\text{NHCO}-$ ),

9.69 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

(2) In 15 ml Anisol werden 0,79 g Diphenylmethyl-7-[2-(2-benzyloxy-carboxamido)-5-chlorthiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-acetamidomethyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat aufgelöst und 1,33 g Aluminiumchlorid werden zur erhaltenen Lösung unter Eiskühlung gegeben, worauf das erhaltene Gemisch während 2 Stunden bei 5–10 °C umgesetzt wird. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch

zu 30 ml Eiswasser gegeben und der pH wird mit Natriumhydrogencarbonat auf 7,5 eingestellt. Sodann werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert. Das Filtrat wird mit 30 ml Äthylacetat gewaschen und mit 50 ml Methyläthylketon versetzt, worauf der pH mit 2 N Salzsäure auf 2,0 eingestellt wird. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit 30 ml gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben. Die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert und man erhält 0,37 g (Ausbeute 75,7%) 7-[2-(2-Amino-5-chlorthiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-acetamidomethyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 148–152 °C (Zersetzung).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1770, 1710, 1680–1620

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

1.83 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ), 3.42 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

3.84 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.70–4.22 (2H, m,

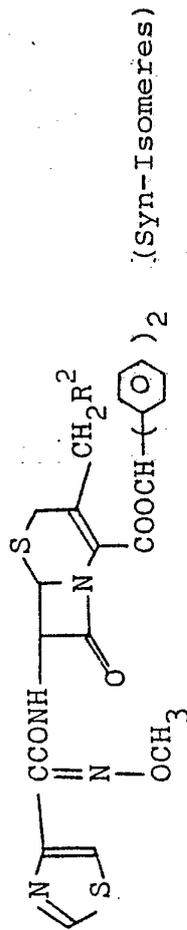
$\text{S}-\text{CH}_2-$ ), 5.02 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ),

5.67 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.85–8.21 (1H, m,  $-\text{NHCO}-$ ), 9.46 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

### Beispiel 32

(1) Die Umsetzung des Beispiels 18-(1) und (2) wird wiederholt, wobei jedoch 2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäure eingesetzt wird anstelle der 2-(Thiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäure. Es werden die in den Tabellen 22 und 23 angegebenen Verbindungen erhalten.

Tabelle 22



-R <sup>2</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) ppm Wert:
	102-104 (zers.)	1785, 1730, 1680	3.14 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 3.90 (3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 4.77, 5.34 (2H, ABq, J=15Hz, ), 4.94 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 5.88 (1H, dd, J=5Hz, J=8.5Hz, C <sub>7</sub> -H), 6.82 (1H, s, >CH-), 7.18 (10H, bs,  x 2), 7.54 (1H, d, J=2Hz, S N=C-H), 7.59 (1H, s, ), 8.11 (1H, d, J=8.5Hz, ..CONH-), 8.53 (1H, d, J=2Hz, H-C=S)

Fortsetzung Tabelle 22

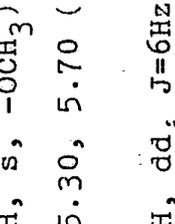
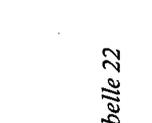
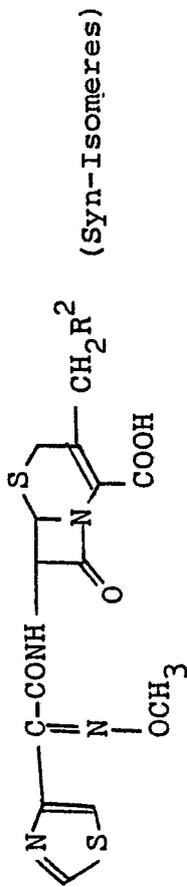
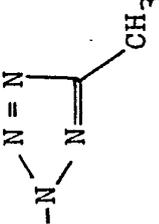
	<p>106-109 (zers.)</p>	<p>1780, 1730, 1630</p>	<p>2.44 (3H, s, <math>\text{N}=\text{N}-\text{CH}_2-</math>), 3.20 (2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>),  3.98 (3H, s, <math>-\text{OCH}_3</math>), 4.97 (1H, d, <math>J=6\text{Hz}</math>,  <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 5.30, 5.70 (2H, ABq, <math>J=15\text{Hz}</math>, ) ,  5.92 (1H, dd; <math>J=6\text{Hz}</math>, <math>J=8\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 6.89 (1H,  s, <math>&gt;\text{CH}-</math>), 7.25 (10H, bs, ) x 2), 7.65 (1H,  d, <math>J=2\text{Hz}</math>, ) , 7.74 (1H, d, <math>J=8\text{Hz}</math>, <math>-\text{CONH}-</math>),  8.67 (1H, d, <math>J=2\text{Hz}</math>, )</p>
--	----------------------------	---------------------------------	---

Tabelle 23



-R <sup>2</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>	NMR (d <sub>6</sub> -DMSO) ppm Wert:
	130-140 (zers.)	1780, 1715, 1670	3.39 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 3.83 (3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 4.88 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 5.12 (2H, bs, CH <sub>2</sub> ), 5.79 (1H, dd, J=5Hz, J=8.5Hz, C <sub>7</sub> -H), 7.83 (1H, d, J=2Hz, ), 7.93 (1H, ), 9.02 (1H, d, J=2Hz, ), 9.56 (1H, d, J=8.5Hz, -CONH-)

 <chem>CN1C=NC(=S)N1</chem>	<p>129-134 (zers.).</p>	<p>1780, 1720, 1675</p>	<p>2.44 (3H, s, <math>\overline{\text{N}}-\text{CH}_3</math>), 3.41 (2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>),          3.86 (3H, s, <math>-\text{OCH}_3</math>), 5.14 (1H, d, <math>J=5\text{Hz}</math>,  <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 5.60 (2H, bs, <math>\overline{\text{CH}_2}</math>), 5.81 (1H, dd,  <math>J=5\text{Hz}</math>, <math>J=8.5\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 7.86 (1H, d, <math>J=2\text{Hz}</math>,  <math>\overline{\text{N}}-\text{H}</math>), 9.07 (1H, d, <math>J=2\text{Hz}</math>, <math>\overline{\text{H}}-\text{C}=\overline{\text{N}}</math>), 9.63 (1H,          d, <math>J=8.5\text{Hz}</math>, <math>-\text{CONH}-</math>)</p>
--	-----------------------------	---------------------------------	--

## Beispiel 33

(1) In 30 ml N,N-Dimethylformamid werden 6,13 g 7-[2-(2-tert.-Amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure aufgelöst und 1 g Triäthylamin und 2,9 g Pivaloyloxymethyljodid werden unter Eiskühlung zur erhaltenen Lösung gegeben, worauf das gebildete Gemisch während 30 Minuten umgesetzt wird. Nach beendeter Umsetzung wird die Reaktionsmischung in ein Lösungsmittelgemisch aus 300 ml Wasser und 300 ml Äthylacetat eingegossen und der pH-Wert wird mit Natriumhydrogencarbonat auf 7,0 eingestellt. Dann wird die organische Schicht abgetrennt, nacheinander mit 100 ml Wasser und 100 ml gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Sodann wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck abgetrennt. Diisopropyläther wird zum Rückstand gegeben und die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert und sorgfältig mit Diisopropyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält 6,6 g (Ausbeute 90,8%) Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1790, 1750, 1720, 1675

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm:

0,96 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,30 (9H, s,

$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,57 (6H, s,  $\text{C}-\text{CH}_3$ ), 1,91 (2H,

q,  $J=7$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,33 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

4,02 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,89–5,34 (3H, m,

$\text{S}-\text{CH}_2-$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,70–6,27 (3H, m,  $-\text{COOCH}_2-$ ,

$\text{C}_7\text{-H}$ ), 7,14 (1H, s,  $\text{N}-\text{H}$ ), 7,90 (1H, s,

$\text{N}-\text{H}$ ), 9,31 (1H, d,  $J=8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

(2) In 33 ml Trifluoressigsäure werden 6,6 g Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat aufgelöst und die erhaltene Lösung wird während 30 Minuten bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und 80 ml Wasser und 80 ml Äthylacetat werden zum Rückstand gegeben, worauf der pH der erhaltenen Lösung mit Natriumhydrogencarbonat unter Eiskühlung auf 7,0 eingestellt wird. Die organische Schicht wird abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Eine Lösung von Trockenchlorwasserstoff in Diäthyläther wird unter Eiskühlung und unter Rühren hinzugegeben, worauf sich ein weißes

Pulver abscheidet. Dieses wird abfiltriert und sorgfältig mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält 5,2 g (Ausbeute 88,2%) des Hydrochlorids des Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 134–136 °C (Zersetzung).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1790, 1755, 1680

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

1,17 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3,49 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ),

<sup>10</sup> 3,93 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,95–5,40 (3H, m,

$\text{S}-\text{CH}_2-$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,60–6,02 (3H, m,  $-\text{COOCH}_2-$ ,

<sup>15</sup>  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6,91 (1H, s,  $\text{N}-\text{H}$ ), 8,00 (1H, s,

$\text{N}-\text{H}$ ), 8,83 (1H, d,  $J=9$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

<sup>20</sup> N

## Beispiel 34

(1) In 20 ml N,N-Dimethylformamid werden 2,96 g 7-Amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure suspendiert. Dann wird die Suspension durch Zugabe von 1,1 g Triäthylamin unter Eiskühlung in eine Lösung verwandelt. Danach gibt man 2,7 g Pivaloyloxymethyljodid zur Lösung und das erhaltene Gemisch wird während 1 Stunde bei 0–5 °C umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung in eine Lösungsmittelmischung aus 250 ml Wasser und 200 ml Äthylacetat gegeben und der pH derselben wird mit Natriumhydrogencarbonat auf 7,0 eingestellt. Nach Entfernen der unlöslichen Bestandteile wird die organische Schicht abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach dem Waschen des Rückstandes mit Diäthyläther wird dieser in 30 ml Äthylacetat aufgelöst und eine Lösung von 1 g trockenem Chlorwasserstoff in 30 ml Diäthyläther wird zur erhaltenen Lösung unter Eiskühlung und unter Rühren gegeben. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und sorgfältig mit Diäthyläther gewaschen und aus Chloroform umkristallisiert. Man erhält 2,72 g (60,9% Ausbeute) des Hydrochlorids des Pivaloyloxymethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 149–151 °C (Zersetzung).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1773, 1741, 1730

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

1,18 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2,44 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ),

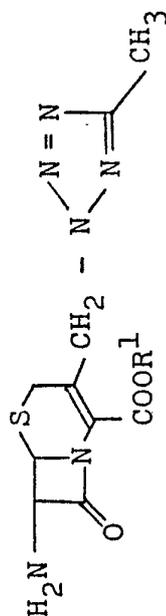
<sup>50</sup> 3,60 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5,23 (2H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,

$\text{C}_7\text{-H}$ ), 5,62 (2H, s,  $\text{S}-\text{CH}_2-$ ), 5,78–5,92

(2H, m,  $-\text{COOCH}_2\text{O}-$ ).

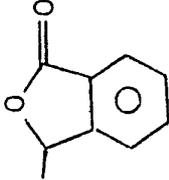
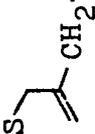
<sup>55</sup> Man kann nach dem Verfahren dieses Beispiels aus verschiedensten Ausgangsmaterialien die Verbindungen der Tabellen 24 und 25 erhalten.

Tabelle 24

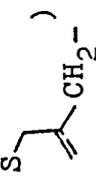


Verbindung	Schmelzpunkt (°C)	IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$	NMR ( $\text{CDCl}_3$ ** ) ppm $\text{CD}_3\text{OD}$ ***	Bemerkungen
$\text{R}^1$ $\text{-CHOCOCH}_2\text{CH}_3$ $\text{  }$ $\text{O}$ $\text{CH}_3$	-	1775, 1758	$\text{d}_6$ -DMSO* 1.28 (3H, t, J=7Hz, $\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.58 (3H, d, J=6Hz, $\text{>CHCH}_3$ ), 2.02 (2H, bs, $\text{-NH}_2$ ), 2.51 (3H, s, $\text{-CH}_3$ ), 3.33 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4.20 (2H, q, J=7Hz, $\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.90 (2H, bs, $\text{C}_6\text{-H}$ , $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5.61 (2H, bs, $\text{CH}_2$ ), 6.69 - 7.06 (1H, m, $\text{>CHCH}_3$ ) **	Säulenchromatographie (Wako Silicagel C-200; Entwicklerlösungsmittel, Benzol: Äthylacetat = 3:1)

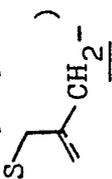
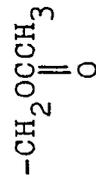
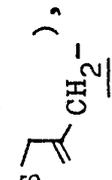
## Fortsetzung Tabelle 24

	98-101	1788, 1740	<p>1.80 (2H, s, -NH<sub>2</sub>), 2.42 (1.5H, s, -CH<sub>3</sub>), 2.49 (1.5H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.27 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 3.30 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 4.62 - 4.95 (2H, m, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H), 5.30, 5.65 (2H, ABq, J=17Hz, ), 7.37 (0.5H, s, ≡CH), 7.42 (0.5H, s, ≡CH), 7.54 - 7.87 (4H, m, )</p>	<p>säulenchromatographie (Wako Silicagel C-200; Entwicklerlösungsmittel, Benzol: Äthylacetat = 3:1)</p>
**				

## Fortsetzung Tabelle 24

<p>****</p> $\begin{array}{c} \text{---CHOCC(CH}_3\text{)}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<p>135-137 (Zers.)</p>	<p>1800, 1735</p>	<p>1.14 (9H, s, <math>-\text{C}(\text{CH}_3)_3</math>), 1.47 (3H, d, <math>J=6\text{Hz}</math>, <math>&gt;\text{CH}-\text{CH}_3</math>), 2.44 (3H, s, <math>\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)</math>), 3.49 (2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>), 4.36 (1H, d, <math>J=6\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 5.06 (1H, d, <math>J=6\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 5.50 (2H, bs, ) , 6.80 (1H, q, <math>J=6\text{Hz}</math>, <math>&gt;\text{CH}-\text{CH}_3</math>), 7.03 (3H, bs, <math>\text{H}_3\text{N}^+</math>) *</p>	<p>Oxalsäure wird zur Äthylacetat- lösung gege- ben, wobei Oxalat gebil- det wird.</p>
--	----------------------------	-----------------------	---	--

Fortsetzung Tabelle 24

**** -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	125-130 (zers.)	1790, 1780	1.18 (3H, t, J=7Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.47 (3H, s, -CH <sub>3</sub> ), 3.27 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 3.55 (2H, q, J=7Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 5.08 - 5.68 (6H, m, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H, -COOCH <sub>2</sub> O-,  ) ***	Oxalsäure wird zur Äthylacetat- lösung gege- ben, unter Bildung von Oxalat.
**** -CH <sub>2</sub> OCCH <sub>3</sub> 	107-110 (zers.)	1785, 1735	2.08 (3H, s, -OCCH <sub>3</sub> ), 2.45 (3H, s,  ) C <sub>2</sub> -H), 3.50 (2H, bs, C <sub>6</sub> -H), 4.96 (1H, d, J=6Hz, C <sub>6</sub> -H), 5.11 (1H, d, J=6Hz, C <sub>7</sub> -H), 5.58 (2H, bs,  ) 5.82 (2H, s, -COOCH <sub>2</sub> O-), 7.66 (3H, bs, H <sub>3</sub> N <sup>+</sup> ) *	"

Fortsetzung Tabelle 24

**** $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ $\parallel$ $\text{O}$	117-120	1780, 1750	0.87 (3H, t, J=7Hz, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 1.00 - 1.90 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.30 - 2.54 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.47 (3H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 3.52 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4.96 (1H, d, J=6Hz, $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.14 (1H, d, J=6Hz, $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5.42 (2H, bs, $\text{S}-\text{CH}_2$ ), 5.74 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 7.66 (3H, bs, $\text{H}_3\text{N}^+$ ) *	Oxalsäure wird zur Äthylacetat- lösung geze- hen, unter Bildung von Oxalat.
--	---------	---------------	--	---

## Fortsetzung Tabelle 24

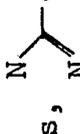
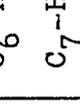
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{—CHOCO(CH}_2)_3\text{CH}_3 \\    \\ \text{O} \end{array}$	-	1780, 1758	<p>0.92 (3H, t, J=6Hz, <math>-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3</math>), 1.12 - 1.70 (4H, m, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 1.60 (3H, d, J=6Hz, <math>&gt;\text{CH}-\text{CH}_3</math>), 1.89 (2H, s, <math>-\text{NH}_2</math>), 2.52 (3H, s, <math>\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3</math>), 3.32 (2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>), 4.14 (2H, t, J=6Hz, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 4.78 (1H, d, J=5Hz, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 4.91 (1H, d, J=5Hz, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 5.44, 5.77 (2H, ABq, J=15Hz, <math>\text{S} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array}</math>), 6.96 (1H, q, J=6Hz, <math>&gt;\text{CH}-\text{CH}_3</math>)</p>	<p>Säulenchro- matographie (Wako Silicagel C-200; Ent- wicklerlösungs- mittel, Benzol: Äthylacetat = 5:1)</p>
---	---	---------------	---	---

\*\*

## Fortsetzung Tabelle 24

<p>****</p> <p><math>-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3</math></p>	<p>118-120 (zers.).</p>	<p>1800, 1700</p>	<p>0.87 (3H, t, J=7Hz, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 1.10 - 1.75 (4H, m, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 2.48 (3H, s, <math>\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3</math>), 3.52 (2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>), 3.64 (2H, t, J=7Hz, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 5.00 (1H, d, J=5Hz, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 5.17 (1H, d, J=5Hz, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 5.44 (2H, s, <math>-\text{OCH}_2\text{O}-</math>), 5.64 (2H, s, <math>\text{S}=\text{C}-\text{CH}_2-</math>), 7.83 (3H, bs, <math>-\text{NH}_3^+</math>) #</p>	<p>Oxalsäure wird zur Äthylacetat- lösung gegeben, unter Bildung von Oxalat.</p>
--	-----------------------------	-----------------------	---	--

Fortsetzung Tabelle 24

$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC(CH}_3\text{)}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	<p>1770, 1750</p>	<p>1.55 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  1.66 (3H, d, J=6Hz, &gt;CH-CH<sub>3</sub>),  2.20 (2H, s, -NH<sub>2</sub>), 2.60 (3H,   s, N-CH<sub>3</sub>), 3.44 (2H, bs,  C<sub>2</sub>-H), 4.98 (1H, d, J=5Hz,  C<sub>6</sub>-H), 5.11 (1H, d, J=5Hz,  C<sub>7</sub>-H), 5.80 (2H, bs, CH<sub>2</sub>-),  7.10 (1H, q, J=6Hz, &gt;CH-CH<sub>3</sub>)  **</p>
---	---	-----------------------	--

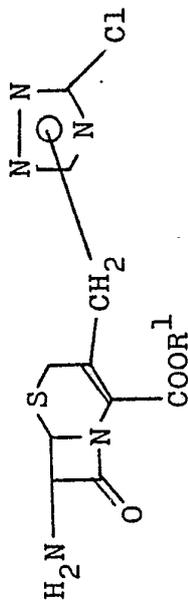
\*\*\* Oxalat..

## Fortsetzung Tabelle 24

Verbindung R <sup>1</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : $\nu_{C=O}$
$\begin{array}{c} \text{****} \\ \text{-CHOCC(CH}_3)_3 \\   \\ \text{CH}_2\text{O} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	136 - 138 (Zers.)	1810, 1780, 1740
$\begin{array}{c} \text{-CHOCC(CH}_3)_3 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-	1790 ) 1720
$\begin{array}{c} \text{-CHOC-C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	1775, 1735
$\begin{array}{c} \text{-CHOCO-C}_6\text{H}_{11} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	1780, 1752
$\begin{array}{c} \text{-CHOCO-C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	1782, 1770

\*\*\*\* Oxalat

Tabelle 25



Verbindung	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$	$^{\text{d}}_6$ -DMSO*1 NMR (CDCl <sub>3</sub> *2) ppm	Bemerkungen
R <sup>1</sup>				
#3  -CH <sub>2</sub> OCC(=O)CH <sub>3</sub>	152-155 (zers.)	1803, 1750	1.13 (9H, s, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 3.39 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 4.90 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 5.10 (2H, bs, S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -), 5.72 (1H, d, J=5Hz, C <sub>7</sub> -H), 6.28 (3H, bs, H <sub>3</sub> N <sup>+</sup> ), 7.89 (1H, s, N-H) *1	Oxalsäure wird zur Äthylacetatlösung gegeben, unter Bildung von Oxalat.

## Fortsetzung Tabelle 25

<p>*  <math>\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{—CHOC(=O)CH}_2\text{CH}_3 \end{array}</math></p>	146-148	1778, 1720	<p>1.27 (3H, t, J=7Hz, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_3</math>),  1.57 (3H, d, J=6Hz, <math>&gt;\text{CHCH}_3</math>),  3.22 (2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>), 4.17 (2H,  q, J=7Hz, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 4.70 (1H,  d, J=5Hz, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 4.86 (1H, d,  J=5Hz, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 4.91, 5.51 (2H,  ABq, J=15Hz, <math>\text{S} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \end{array}</math>), 6.85  (1H, q, J=6Hz, <math>&gt;\text{CH-CH}_3</math>), 7.73  (1H, s, <math>\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{H} \\ \diagdown \end{array} \text{N}</math>)  #2</p>	<p>Säulenchro- matographie (Wako Silicagel); C-200; Ent- wicklerlösungs- mittel, Benzol: Äthylacetat = 3:1).</p>
*4				

Fortsetzung Tabelle 25

<p>*  <math>\begin{array}{c} \text{-CHOCOCH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}</math></p>	67-70	<p>1780, 1760</p>	<p>1.32 (3H, t, J=7Hz, <math>\text{-CH}_2\text{CH}_3</math>),  1.59 (3H, d, J=6Hz, <math>\text{&gt;CH-CH}_3</math>),  1.86 (2H, s, <math>\text{-NH}_2</math>), 3.20 (2H, s, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>), 4.20 (2H, q, J=7Hz, <math>\text{-CH}_2\text{CH}_3</math>), 4.72 (1H, d, J=5Hz, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 4.87 (1H, d, J=5Hz, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 4.99, 5.52 (2H, ABq, J=15Hz, <math>\text{S} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \end{array}</math>), 6.95 (1H, q, J=6Hz, <math>\text{&gt;CH-CH}_3</math>), 7.75 (1H, s, <math>\begin{array}{c} \text{N} \\   \\ \text{C}=\text{H} \\   \\ \text{N} \end{array}</math>)  #2</p>	<p>Säulenchromatographie (Wako Silicagel C-200; Entwicklerlösungsmittel, Benzol: Äthylacetat = 3:1)</p>
<p>*5</p>				

Fortsetzung Tabelle 25

<p>*3</p> <p><math>-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3</math></p>	<p>128-135</p>	<p>1773, 1720</p>	<p>0.90 (3H, t, <math>J=7\text{Hz}</math>, <math>-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3</math>),  1.15 - 1.71 (4H, m,  <math>-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 3.30 - 3.65  (4H, m, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>),  4.95 .. 5.40 (6H, m, <math>-\text{OCH}_2\text{O}-</math>,  <math>\text{C}_6\text{-H}</math>, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>, ,  , 8.84 (3H,  <math>\oplus</math>  bs, <math>-\text{NH}_3</math>)</p>	<p>Oxalsäure wird zur Äthylacetatlösung gegeben, unter Bildung von Oxalat.</p>
--	----------------	-----------------------	--	--

\*

Fortsetzung Tabelle 25

*3			<p>1.17 (9H, s, <math>-C(CH_3)_3</math>),  1.50 (3H, d, <math>J=6\text{Hz}</math>,  <math>\begin{array}{c} -\text{CH}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}</math>), 3.49 (2H, bs,  <math>C_2\text{-H}</math>), 4.97-5.19 (4H,  m, <math>C_6\text{-H}</math>, <math>C_7\text{-H}</math>, <math>\begin{array}{c} \text{S} \\   \\ \text{CH}_2 \end{array}</math>),  6.70-7.08 (1H, m,  <math>\begin{array}{c} -\text{CH}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}</math>), 8.04 (1H, s,  <math>\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \end{array}</math>)</p>	Oxal- säure wird zur Äthyl- acetat- lösung unter Bild- ung von Oxalat gege- ben
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \\    \\ \text{O} \end{array}$	132 -136	1782, 1740	*1	

- \* 1 Optisches Isomeres
- \* 3 Oxalat
- \* 4 obere Komponente
- \* 5 untere Komponente

*Beispiel 35*

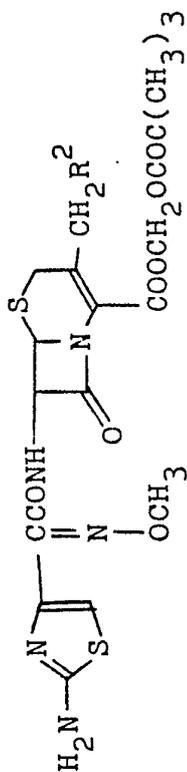
Zu einer Lösungsmittelmischung von 8 ml wasserfreiem Methylenchlorid und 2,2 ml N,N-Dimethylacetamid gibt man 3,7 g Phosphoroxchlorid bei 0-5 °C. Die erhaltene Mischung wird während 30 Minuten bei Zimmertemperatur umgesetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf -15 bis -10 °C abgekühlt und 2,4 g 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäure werden hinzugegeben und die erhaltene Mischung wird bei dieser Temperatur während 20 Minuten umgesetzt. Sodann wird eine Lösung von 4,47 g des Hydrochlorids des Pivaloyloxymethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat und von 1,01 g Triäthylamin in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid in die erhaltene Reaktionsmischung bei -10 °C eingetropft. Nach dem Eintropfen wird die Mischung während 30 Minuten bei -10 °C und während 30 Minuten bei 0 °C und dann während 30 Minuten bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und 50 ml Wasser und 50 ml Äthyl-

acetat werden zum Rückstand gegeben. Dann wird der pH mit Natriumhydrogencarbonat auf 7,0 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und nacheinander mit 30 ml Wasser und 30 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und Diäthyläther wird zum Rückstand gegeben. Die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert. Man erhält 5,1 g (86% Ausbeute) Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl)- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 127-128 °C (Zersetzung).  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1780, 1743, 1675

*Beispiel 36*

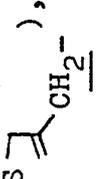
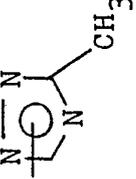
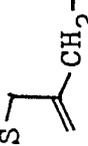
Die Umsetzung der Beispiele 22, 29, 33, 35 oder 42 wird mit verschiedenen Ausgangsmaterialien durchgeführt, wobei man die in den Tabellen 26, 27 bzw. 28 angegebenen Verbindungen erhält.

Tabelle 26

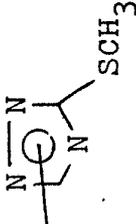
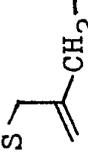
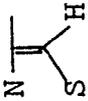
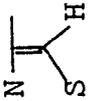
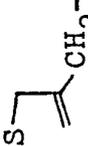
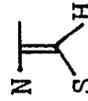


Verbindung	Schmelzpunkt (°C)	IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$	NMR( $d_6$ -DMSO) ppm
R <sup>2</sup>			
	144-148 (zers.)	1790, 1750, 1675	<p>1.17 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.46 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>),</p> <p>3.55 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.96 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.19 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.39 - 6.00 (5H, m, ), 6.96 (1H, s, -CONH-), 9.84 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

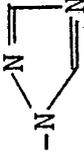
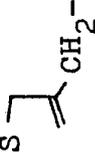
Fortsetzung Tabelle 26

<p style="text-align: center;">*</p> 	<p style="text-align: center;">119-123 (Zers.)</p>	<p style="text-align: center;">1780, 1740, 1670</p>	<p>1.15 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.18, 3.60 (2H, ABq, J=18Hz, C<sub>2</sub>-H), 3.58 - 4.22 (2H, m, , S), 3.93 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.17 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.48 - 6.02 (3H, m, -OCH<sub>2</sub>O-, C<sub>7</sub>-H), 6.92 (1H, s, , S), 7.21 (5H, bs, -) , 9.85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).</p>
<p style="text-align: center;">*</p> 	<p style="text-align: center;">144-146 (Zers.)</p>	<p style="text-align: center;">1780, 1745, 1660</p>	<p>1.16 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.39 (3H, s, , S), 3.56 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.88 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.85 - 5.46 (3H, m, , S), 5.52 - 6.01 (3H, m, -OCH<sub>2</sub>O-, C<sub>7</sub>-H), 6.86 (1H, s, , S), 7.80 (1H, s, , S), 9.74 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

Fortsetzung Tabelle 26

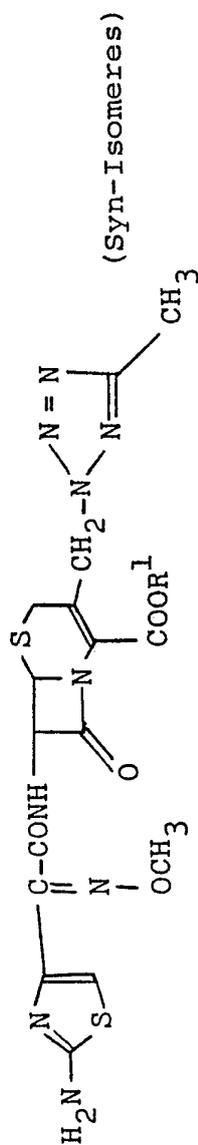
<p style="text-align: center;">*</p> 	<p style="text-align: center;">135-137 (zers.)</p>	<p style="text-align: center;">1785, 1745, 1672</p>	<p>1.17 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.49 (3H, s, -SCH<sub>3</sub>), 3.52 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.93 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.87 - 5.38 (3H, m, , C<sub>6</sub>-H), 5.50 - 6.05 (3H, m, -OCH<sub>2</sub>O-, C<sub>7</sub>-H), 6.92 (1H, s, , 8.50 (1H, s, , 9.80 (1H, d, J=8Hz, -CONH-))</p>
<p style="text-align: center;">-NHCOCH<sub>3</sub></p>	<p style="text-align: center;">133-135 (zers.)</p>	<p style="text-align: center;">1780, 1740, 1680 { 1620</p>	<p>1.16 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.81 (3H, s, -COCH<sub>3</sub>), 3.46 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.61 - 4.18 (2H, m, , 3.80 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.05 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.48 - 6.00 (3H, m, -COOCH<sub>2</sub>-, C<sub>7</sub>-H), 6.66 (1H, s, , 7.12 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>), 7.78 - 8.09 (1H, m, -NHCO-), 9.45 (1H, d, J=8Hz, -CONH-))</p>

Fortsetzung Tabelle 26

	130-132 (zers.)	1780, 1745, 1665	<p>1.21 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.50 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H),  3.90 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.88 - 5.30 (3H, m,  , C<sub>6</sub>-H), 5.64 - 6.04 (3H, m, -COOCH<sub>2</sub><sup>-</sup>,  , 7.83 (1H, s, N-H),  8.37 (1H, s, N-H), 9.46 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
---	--------------------	------------------------	--

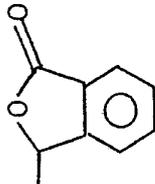
Bemerkung: \* Hydrochlorid

Tabelle 27



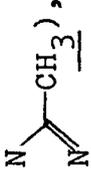
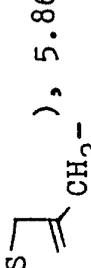
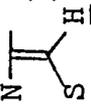
R <sup>1</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>	NMR (d <sub>6</sub> -DMSO) ppm
-CH <sub>3</sub>	154 (Zers.)	1785, 1730, 1655	2.48 (3H, s, N-CH <sub>3</sub> ), 3.53 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 3.81 (3H, s, -COOCH <sub>3</sub> ), 3.96 (3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 5.23 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 5.61 (2H, bs, CH <sub>2</sub> ), 5.83 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C <sub>7</sub> -H), 6.95 (1H, s, N-CH <sub>2</sub> -H), 9.88 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

## Fortsetzung Tabelle 27

$-\text{CH}_2\text{OCCH}_3$ 	121-124 (zers.)	1780, 1745, 1670	<p>2.10 (3H, s, <math>-\text{OCCH}_3</math>), 2.46 (3H, s, <math>\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2</math>),  3.52 (2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>), 3.82 (3H, s, <math>-\text{OCH}_3</math>), 5.19  (1H, d, <math>J=5\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 5.59 (2H, bs, <math>\text{S}=\text{C}(\text{CH}_2^-)</math>),  5.78 (1H, dd, <math>J=5\text{Hz}</math>, <math>J=8\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 5.83 (2H, s,  <math>-\text{COOCH}_2\text{O-}</math>), 6.69 (1H, s, <math>\text{N}=\text{C}(\text{H})</math>), 7.12 (2H, bs,  <math>-\text{NH}_2</math>), 9.55 (1H, d, <math>J=8\text{Hz}</math>, <math>-\text{CONH-}</math>)</p>
*	166-168 (zers.)	1775, 1745, 1665	<p>2.41 (3H, s, <math>\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2</math>), 3.58 (2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>),  3.93 (3H, s, <math>-\text{OCH}_3</math>), 5.19 (1H, d, <math>J=5\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>),  5.62 (2H, bs, <math>\text{S}=\text{C}(\text{CH}_2^-)</math>), 5.78 (1H, dd, <math>J=5\text{Hz}</math>,  <math>J=8\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 6.88 (1H, s, <math>\text{N}=\text{C}(\text{H})</math>), 7.62 (1H, s,  <math>\text{H}-\text{C}(\text{O})</math>), 7.67 - 8.00 (4H, m, ) , 9.80  (1H, d, <math>J=8\text{Hz}</math>, <math>-\text{CONH-}</math>)</p>

$\begin{array}{c} \text{-CHOCC(CH}_3\text{)}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	127-130 (zers.)	1780, 1740, 1675	<p>1.14 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (3H, d, J=5.5Hz, &gt;CH-CH<sub>3</sub>), 2.45 (3H, s, N=C-CH<sub>3</sub>), 3.48 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.82 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.19 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.54 (2H, bs, S-CH=CH<sub>2</sub>), 5.83 (1H, dd, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.69 (1H, s, N=C-H), 6.86 (1H, q, J=5.5Hz, &gt;CH-CH<sub>3</sub>), 7.11 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>), 9.56 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
$\begin{array}{c} \text{-CHOCOCH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	130-136 (zers.)	1780, 1775, 1665	<p>1.20 (3H, t, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.51 (3H, d, J=6Hz, &gt;CH-CH<sub>3</sub>), 2.45 (3H, s, N=C-CH<sub>3</sub>), 3.55 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.85 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.16 (2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.20 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.55 (2H, bs, S-CH=CH<sub>2</sub>), 5.81 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.72 (1H, s, N=C-H), 6.81 (1H, q, J=6Hz, &gt;CH-CH<sub>3</sub>), 9.60 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

Fortsetzung Tabelle 27

$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	148-152 (Zers.)	1785, 1730, 1675	<p>0.88 (3H, t, <math>J=7\text{Hz}</math>, <math>-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3</math>), 1.05 - 1.75 (4H, m, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 2.45 (3H, s, , 3.45 (2H, t, <math>J=7\text{Hz}</math>, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 3.55 (2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>), 3.87 (3H, s, <math>-\text{OCH}_3</math>), 5.23 (1H, d, <math>J=5\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 5.43 (2H, s, <math>-\text{COOCH}_2\text{O}-</math>), 5.62 (2H, bs, , 5.86 (1H, dd, <math>J=5\text{Hz}</math>, <math>J=8\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 6.74 (1H, s, , 9.63 (1H, d, <math>J=8\text{Hz}</math>, <math>-\text{CONH}-</math>))</p>
--	--------------------	------------------------	--

## Fortsetzung Tabelle 27

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	107-108	1780, 1760, 1670	<p>0.87 (3H, t, J=7Hz, <math>-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3</math>), 1.0 - 1.7 (4H, m, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 2.25 - 2.55 (2H, m, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 2.45 (3H, s, <math>\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)</math>), 3.33 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.85 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.20 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.58 (2H, bs, <math>\text{S}-\text{C}(\text{CH}_2^-)</math>), 5.88 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 5.73 - 5.97 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 6.70 (1H, s, <math>\text{N}=\text{C}(\text{H})-\text{S}</math>), 7.18 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>), 9.60 (1H, d, J=9Hz, -CONH-)</p>
---	---------	------------------------	---

## Fortsetzung Tabelle 27

$\begin{array}{c} \text{---CHOCO(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	125-130 (zers.)	1780, 1760, 1667	<p>0.87 (3H, t, J=6Hz, <math>-\text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3</math>), 1.15 - 1.70 (4H, m, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 1.53 (3H, d, J=6Hz, <math>\text{&gt;CH-CH}_3</math>), 2.46 (3H, s, <math>\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)</math>), 3.54 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.86 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.11 (2H, t, J=6Hz, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 5.23 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.59 (2H, bs, <math>\text{S}=\text{C}(\text{CH}_2\text{---})</math>), 5.85 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.76 (1H, s, <math>\text{N}=\text{C}(\text{H})</math>), 6.81 (1H, q, J=6Hz, <math>\text{&gt;CH-CH}_3</math>), 9.65 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
---	--------------------	------------------------	---

## Fortsetzung Tabelle 27

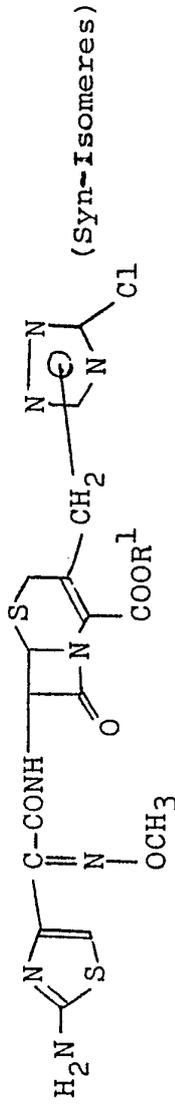
$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC(CH}_3)_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	128-135	1780, 1755, 1665	<p>1.41 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.51 (3H, d, J=7Hz, &gt;CH-CH<sub>3</sub>), 2.50 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 3.56 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.92 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.29 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.63 (2H, bs, S-CH<sub>2</sub>-), 5.92 (1H, dd, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 6.84 (1H, s, N=C-H), 6.91 (1H, q, J=7Hz, &gt;CH-CH<sub>3</sub>), 9.75 (1H, d, J=8Hz, -NHCO-)</p>
$\begin{array}{c} \text{-CH-O-C-C(CH}_3)_3 \\   \quad    \quad   \\ \text{CH}_2 \quad \text{O} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	140-142 (Zers.)	1785, 1745, 1675	

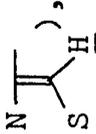
Fortsetzung Tabelle 27

$\begin{array}{c} \text{-CH-O-C-C(CH}_3\text{)}_3 \\   \quad \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{O} \end{array}$	153-157 (Zers.)	1785, 1745, 1680
$\begin{array}{c} \text{-CH-O-C-C}_6\text{H}_5 \\   \quad \parallel \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \end{array}$	125 (Zers.)	1780, 1740, 1675
$\begin{array}{c} \text{-CH-O-C-C(CH}_3\text{)}_3^* \\   \quad \parallel \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \end{array}$	150-160 (Zers.)	1793, 1742, 1675
$\begin{array}{c} \text{-CH-O-C-O-C}_6\text{H}_{11} \\   \quad \parallel \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \end{array}$	137-140	1782, 1750, 1670
$\begin{array}{c} \text{-CH-O-C-O-C}_6\text{H}_5 \\   \quad \parallel \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \end{array}$	-	1780, 1770, 1680
$\text{-C}_6\text{H}_4 \quad **$	123-129 (Zers.)	1780, 1740, 1665
$\begin{array}{c} \text{-C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	168 (Zers.)	1780, 1740, 1675
$\text{-CH}_2\text{OCOC(CH}_3\text{)}_3$	127-128 (Zers.)	1780, 1743, 1675

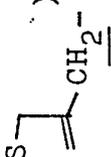
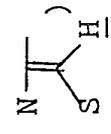
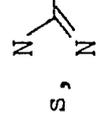
Bemerkung: \* Hydrochlorid  
\*\* Trifluoressigsäuresalz

Tabelle 28



R <sup>1</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>	NMR (d <sub>6</sub> -DMSO) ppm
-CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	125-130	1780, 1722, 1670	<p>0.87 (3H, t, J=7Hz, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 1.15 - 1.58 (4H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.45 (2H, bs, C2-H)</p> <p>3.48 (2H, t, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.83 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.10 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.25 (1H, dd, J=5Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.30 (2H, s, -COOCH<sub>2</sub>O-),</p> <p>5.41 (2H, bs, , 6.71 (1H, s, , 9.57 (1H, d, J=8Hz, -CONH-))</p>

Fortsetzung Tabelle 28

<p>* <math>\begin{array}{c} \text{-CHOCOCH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}</math></p> <p>*1</p>	133-135	1778, 1755, 1670	<p>1.23 (3H, t, J=7Hz, <math>\text{-CH}_2\text{CH}_3</math>), 1.52 (3H, d, J=5Hz, <math>\text{&gt;CH-CH}_3</math>), 3.49 (2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>), 3.84 (3H, s, <math>\text{-OCH}_3</math>), 4.19 (2H, q, J=7Hz, <math>\text{-CH}_2\text{CH}_3</math>), 4.95 - 5.52 (3H, m, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>, , 5.81 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 6.71 (1H, s, , 6.76 (1H, q, J=5Hz, <math>\text{&gt;CH-CH}_3</math>), 7.16 (1H, bs, <math>\text{-NH}_2</math>), 8.04 (1H, s, , 9.60 (1H, d, J=8Hz, <math>\text{-CONH-}</math>)</p>
--	---------	------------------------	---

Bemerkung: \* Optisches Isomeres

\* 1 Die obere Komponente der Tabelle 24 wird als Ausgangsverbindung verwendet.

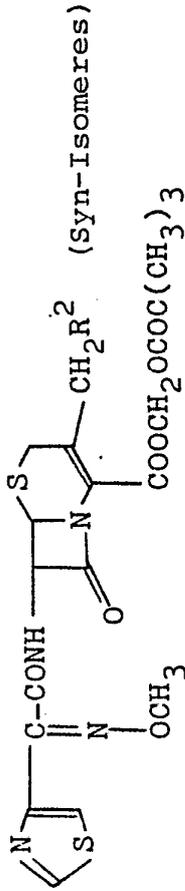
Fortsetzung Tabelle 28

<p style="text-align: center;">**</p> <p style="text-align: center;"><math>-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3</math></p>	<p style="text-align: center;">134 -136 (Zers.)</p>	<p style="text-align: center;">1790, 1755, 1680</p>	<p>1.17 (9H, s, <math>-\text{C}(\text{CH}_3)_3</math>),  3.49 (2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>),  3.93 (3H, s, <math>-\text{OCH}_3</math>),  4.95 - 5.40 (3H, m, <math>\text{CH}_2\text{-}</math>),  <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 5.60-6.02 (3H, m, <math>-\text{COOCH}_2\text{-}</math>, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 6.91 (1H, s, <math>\text{N}=\text{C}-\text{H}</math>), 8.00 (1H, s, <math>\text{N}=\text{C}-\text{H}</math>), 8.83 (1H, d, <math>J=9\text{Hz}</math>, <math>-\text{CONH-}</math>)</p>
<p style="text-align: center;"><math>-\text{CH}-\text{OC}-\text{C}(\text{CH}_3)_3</math></p> <p style="text-align: center;"><math>\text{CH}_3 \quad \text{O}</math></p>	<p style="text-align: center;">145 -147</p>	<p style="text-align: center;">1780, 1742, 1670</p>	<p>1.17 (9H, s, <math>-\text{C}(\text{CH}_3)_3</math>),  1.52 (3H, d, <math>J=6\text{Hz}</math>, <math>-\text{CH}-</math>),  <math>\text{CH}_3</math>  3.54 (2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>),  3.92 (3H, s, <math>-\text{OCH}_3</math>),  4.98-5.50 (3H, m, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>, <math>\text{CH}_2\text{-}</math>),  5.87 (1H, dd, <math>J=5\text{Hz}</math>, <math>J=8\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>),  6.85 (1H, s, <math>\text{N}=\text{C}-\text{H}</math>), 6.97-  7.24 (1H, m, <math>-\text{CH}-</math>) 8.24  <math>\text{CH}_3</math>  (1H, s, <math>\text{N}=\text{C}-\text{H}</math>), 9.78 (1H, d, <math>J=8\text{Hz}</math>, <math>-\text{CONH-}</math>)</p>

Bemerkung: \*\* Hydrochlorid

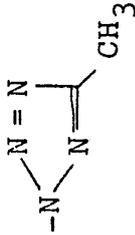
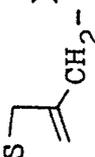
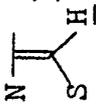
Beispiel 37  
 Das Beispiel 33-(1) wird wiederholt, wobei die Verbindung gemäss Tabelle 29 hergestellt wird.

Tabelle 29



-R <sup>2</sup>	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) ppm
	65-81 (zers.)	1785, 1750, 1675	1.20 (9H, s, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 3.25 (2H, bs, C <sub>2</sub> -H), 3.98 (3H, s, -OCH <sub>3</sub> ), 5.00, 5.45 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5.03 (1H, d, J=5Hz, C <sub>6</sub> -H), 5.84 (2H, s, -OCH <sub>2</sub> O-), 5.91 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C <sub>7</sub> -H), 7.68 (1H, d, J=2Hz, ), 7.75 (1H, s, ), 7.93 (1H, d, J=8Hz, -CONH-), 8.77 (1H, d, J=2Hz,  )

Fortsetzung Tabelle 29

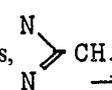
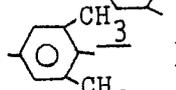
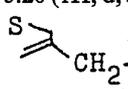
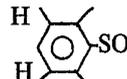
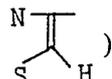
	71-81 (zers.)	1785, 1745, 1675	<p>1.20 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.47 (3H, s, ) ,</p> <p>3.30 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H), 3.98 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>),</p> <p>5.04 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.39, 5.76 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5.85 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-),</p> <p>5.94 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C<sub>7</sub>-H), 7.69 (1H, d, J=2Hz, ) , 7.91 (1H, d, J=8Hz, -CONH-),</p> <p>8.77 (1H, d, J=2Hz, )</p>
---	------------------	------------------------	---

## Beispiel 38

Eine Lösung von 2,5 g Mesitylensäuredihydrat in 20 ml Äthylacetat wird zu einer Lösung von 5,93 g Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat in 50 ml Äthylacetat gegeben. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Äthylacetat gewaschen und getrocknet. Man erhält 7,39 g (93,2% Ausbeute) Mesitylensäuresalz von Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 218–220 °C (Zersetzung).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1782, 1745, 1680

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

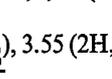
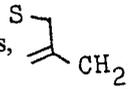
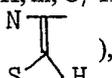
1.15 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.14 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -)  
 2.43 (3H, s, ) $\text{CH}_3$ ), 2.53 (6H, s, )  
 3.52 (2H, bs,  $\text{C}_2$ -H), 3.93 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ),   
 5.20 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6$ -H), 5.56 (2H, bs, )  
 5.78 (1H, dd,  $J = 5$  Hz,  $J = 8$  Hz,  $\text{C}_7$ -H),  
 5.85 (2H, s,  $-\text{COOCH}_2\text{O}-$ ), 6.50 (3H, bs,  $\text{H}_3\text{N}^{\oplus-}$ ),  
 6.75 (2H, s, ) $\text{SO}_3^-$ ), 6.93 (1H, s, )  
 9.81 (1H, d,  $J = 8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

## Beispiel 39

Unter Einsatz von Pivaloyloxymethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat wird die Umsetzung gemäss der Arbeitsweise des Beispiels 12-(1) und des Beispiels 28-(1) und (2) durchgeführt, wobei man Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat erhält. Diese Verbindung wird in Äthylacetat mit einer Lösung von trockenem Chlorwasserstoff in Diäthyläther behandelt, wobei man das Hydrochlorid des Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 142–145 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1785, 1750, 1675

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:

1.20 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.49 (3H, s, )  
 3.55 (2H, bs,  $\text{C}_2$ -H), 5.26 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6$ -H), 5.63 (2H, bs, )  
 5.78–5.95 (3H, m,  $\text{C}_7$ -H,  $-\text{COOCH}_2\text{O}-$ ),  
 6.84 (1H, s, )  
 9.76 (1H, d,  $J = 7$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ).

## Arzneimittel 1

Es wird die Arzneimittelzusammensetzung gemäss nachstehender Tabelle gewählt. Der Hauptbestandteil wird zunächst mit der Laktose vermischt und verrieben. Zu dieser Mischung gibt man sodann eine wässrige Lösung von Hydroxypropylcellulose. Das erhaltene Gemisch wird geknetet und getrocknet und pulverisiert. Das erhaltene Pulver wird mit Magnesiumstearat, welches zuvor mit Stärke verrieben

wurde, vermischt. Dann wird das erhaltene Gemisch tablettiert.

## Zusammensetzung

Hydrochlorid des Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat	130 mg
Laktose	20 mg
Stärke	44 mg
Hydroxy-propylcellulose	5,4 mg
Magnesiumstearat	0,6 mg
	200 mg/Tabl.

Unter Einsatz anderer Verbindungen anstelle des obigen

Wirkstoffs können in ähnlicher Weise Tabletten hergestellt werden.

## Arzneimittel 2

Gemäss nachstehender Zusammensetzung werden das Magnesiumstearat und ein Teil der Stärke vermischt und verrieben und das erhaltene Produkt wird mit der restlichen Stärke vermischt sowie mit Hydroxypropylcellulose und dem Wirkstoff. Die erhaltene Mischung wird sodann gemäss herkömmlicher Kapselherstellungsverfahren in Kapseln gefüllt:

## Zusammensetzung

Hydrochlorid des Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat	136 mg
Stärke	54 mg
Hydroxypropylcellulose	6 mg
Magnesiumstearat	4 mg
	200 mg/Kaps.

Unter Verwendung anderer Verbindungen anstelle des obigen Wirkstoffs können in ähnlicher Weise Kapseln hergestellt werden.

## Arzneimittel 3

Gemäss nachfolgender Zusammensetzung wird der Wirkstoff zuvor mit Laktose vermischt und verrieben. Zur erhaltenen Mischung gibt man eine wässrige Lösung von Hydroxypropylcellulose. Die erhaltene Mischung wird geknetet und getrocknet und pulverisiert. Das Pulver wird mit Magnesiumstearat vermischt, welches zuvor mit Stärke verrieben wurde. Dann wird die erhaltene Mischung tablettiert.

## Zusammensetzung

Mesitylensäuresalz des Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat	130 mg
Laktose	20 mg
Stärke	44 mg
Hydroxypropylcellulose	5,4 mg
Magnesiumstearat	0,6 mg
	200 mg/Tabl.

Bei Verwendung anderer Wirkstoffe anstelle des oben erwähnten Wirkstoffs können Tabletten in ähnlicher Weise erhalten werden.

## Arzneimittel 4

Gemäss nachfolgender Zusammensetzung wird eine Teilmenge der Stärke mit dem Magnesiumstearat vermischt und verrieben und das erhaltene Gemisch wird mit der restlichen Stärkemenge vermischt sowie mit der Hydroxypropylcellulose und dem Wirkstoff. Die erhaltene Mischung wird nach herkömmlichen Verfahren zu Kapseln verarbeitet.

## Zusammensetzung

Mesitylsulfonsäuresalz des Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat	136 mg
Stärke	54 mg
Hydroxypropylcellulose	6 mg
Magnesiumstearat	4 mg
	200 mg/Kaps.

Bei Einsatz anderer Verbindungen anstelle des obigen Wirkstoffs kann man in ähnlicher Weise Kapseln herstellen.

## Arzneimittel 5

Eine Mischung von Natriumhydrogencarbonat mit 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure wird in herkömmlicher Weise behandelt zur Herstellung eines gefriergetrockneten, sterilisierten Natriumsalzes. 1 g (Potenz) des Natriumsalzes wird in 20 ml physiologischer Salzlösung aufgelöst, wobei eine Injektionslösung erhalten wird.

## Arzneimittel 6

1 g (Potenz) des gefriergetrockneten Produkts gemäss Arzneimittel 5 wird in 4 ml einer 0,5%igen (Gew./Vol.) wässrigen Lösung von Lidocainhydrochlorid aufgelöst, wobei eine verdünnte Injektionslösung erhalten wird.

## Arzneimittel 7

1 g (Potenz) des gefriergetrockneten Produkts gemäss Arzneimittel 5 wird in 20 ml einer 5%igen Lösung von Glukose aufgelöst, wobei wiederum eine Injektionsflüssigkeit erhalten wird.

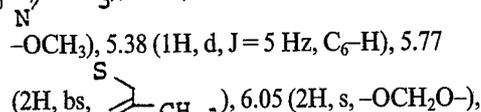
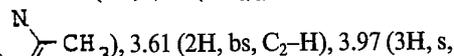
Auch die anderen Verbindungen (freie Carbonsäuren) der Erfindung gemäss Formel I können zu den entsprechenden gefriergetrockneten Produkten (Natriumsalze) oder Injektionsflüssigkeiten gemäss den Arbeitsweisen für die Arzneimittel 5-7 verarbeitet werden.

## Beispiel 40

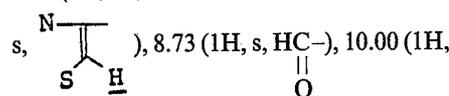
(1) In 5 ml N,N-Dimethylacetamid werden 2,4 g 2-(2-Formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäure aufgelöst und 1,7 g Phosphoroxchlorid werden bei einer Temperatur von  $-10$  bis  $-5$  °C zu der resultierenden Lösung getropft. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch bei einer Temperatur von  $-5$  bis  $0$  °C während 1 h umgesetzt. Andererseits werden 5 g des Oxalsäuresalzes von Pivaloyloxymethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat in 35 ml Äthylacetat suspendiert und die resultierende Suspension bei  $-30$  °C mit 1,01 g Triäthylamin versetzt. Dem resultierenden Gemisch wird das obige Reaktionsgemisch tropfenweise bei einer Temperatur von  $-30$  bis  $-20$  °C zugesetzt und das resultierende Gemisch wird 1 h bei der gleichen Temperatur umgesetzt. Nach der Umsetzung werden 12 ml Wasser zugegeben und die organische Schicht wird abgetrennt. Anschliessend werden 12 ml Wasser zugesetzt und der pH wird mit Natriumhydrogencarbonat auf 4,0 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Daraufhin wird das Lösungsmittel durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Dem Rückstand wird Diäthyläther zugesetzt, und die Kristalle werden durch Filtration gesammelt. Man erhält 5,65 g (Ausbeute 91%) Pivaloyloxy-

methyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 132 bis 135 °C.

- IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1785, 1752, 1680  
 NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm:  
 1.20 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.51 (3H, s,



- 6.11 (1H, dd,  $J=5$  Hz,  $J=8$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.60 (1H,

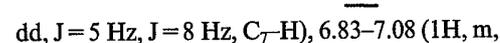
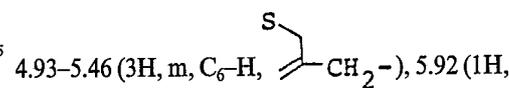
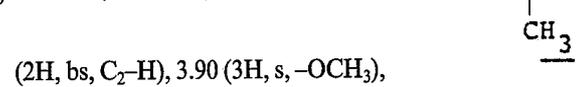


- d,  $J=8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ), 12.63 (1H, bs,  $\text{CONH}$ ).

Auf gleiche Weise werden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1-Pivaloyloxyäthyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat (umkristallisiert aus Methanol); Schmelzpunkt: 151 bis 154 °C  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1785, 1745, 1680  
 NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

- 1.17 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.53 (3H, d,  $J=6$  Hz,  $-\text{CH}-$ ), 3.50



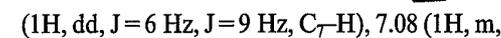
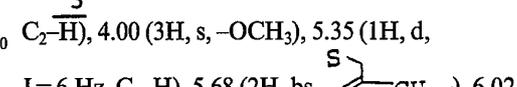
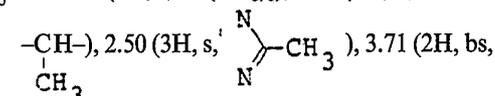
- 40  $-\text{CH}-$ ), 7.40 (1H, s,  $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{H} \\ \diagdown \\ \text{S} \end{array}$ ), 8.04 (1H, s,  $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{H} \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array}$ ),

- 8.50 (1H, s,  $\text{HC}=\text{O}$ ), 9.75 (1H, d,  $J=8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ),

- 45  $\text{O} \begin{array}{c} || \\ \text{C} \end{array}$   
 12.64 (1H, bs,  $-\text{CONH}-$ ).

1-Pivaloyloxyäthyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat (umkristallisiert aus Methanol); Schmelzpunkt: 203 bis 205 °C (Zers.)

- IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1790, 1750, 1725, 1680  
 NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm  
 1.18 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.53 (3H, d,  $J=6$  Hz,



- 65  $-\text{CH}-$ ), 7.58 (1H, s,  $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{H} \\ \diagdown \\ \text{S} \end{array}$ ), 8.70 (1H, s,  $\text{HC}=\text{O}$ ),

9.99 (1H, d, J=9 Hz, -CONH-), 12.70 (1H, bs, -CONH-).

(2) In 66 ml Methanol werden 6,55 g des 1-Pivaloyloxy-äthyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylats suspendiert und 4,2 ml 12N Chlorwasserstoffsäure werden unter Eiskühlung zugesetzt. Anschliessend wird das resultierende Gemisch 2 h bei einer Temperatur von 5 bis 10 °C umgesetzt. Nach der Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in 660 ml Wasser gegossen. Anschliessend wird der pH mit Natriumhydrogencarbonat auf 5,0 eingestellt und die auf diese Weise abgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt. Man erhält 5,73 g (Ausbeute 91,4%) 1-Pivaloyloxyäthyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)-methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 145 bis 147 °C.

Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat; Schmelzpunkt: 127 bis 128 °C (Zers.).

1-Pivaloyloxyäthyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat; Schmelzpunkt: 127 bis 130 °C (Zers.).

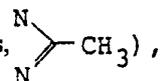
Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind identisch mit denen der in Beispiel 36 erhaltenen Produkte.

#### Beispiel 41

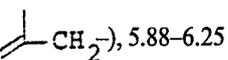
(1) In 6 ml N,N-Dimethylacetamid werden 1,72 g 2-Amino-4-yl-glyoxylsäure suspendiert und 3,3 g Phosphoroxchlorid werden bei -20 °C tropfenweise zu der resultierenden Suspension gegeben. Danach wird das resultierende Gemisch 3 h bei -5 °C umgesetzt. Andererseits werden 5 g des Oxalsäuresalzes von Pivaloyloxymethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert und 1,01 g Triäthylamin werden bei -30 °C der resultierenden Suspension zugesetzt. Das resultierende Gemisch wird bei einer Temperatur von -30 bis -20 °C in das obige Reaktionsgemisch eingetroppt und das resultierende Gemisch wird 1 h bei der gleichen Temperatur umgesetzt und anschliessend 30 min bei einer Temperatur von -10 bis 0 °C. Nach der Umsetzung wird das Methylenchlorid durch Destillation unter verringertem Druck entfernt und dem Rückstand werden 60 ml Wasser und 60 ml Äthylacetat zugesetzt. Anschliessend wird der pH mit Natriumhydrogencarbonat auf 4,0 eingestellt und die unlöslichen Stoffe werden entfernt. Daraufhin wird die organische Schicht abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird anschliessend durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (Entwicklerlösungsmittel: Benzol:Äthylacetat = 2:1). Man erhält 3,5 g (Ausbeute 62,1%) Pivaloyloxymethyl-7-[(2-aminothiazol-4-yl)-glyoxyamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 99 bis 102 °C (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1785, 1745, 1685, 1660

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

1.21 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.54 (3H, s, ) ,

3.65 (2H, bs,  $\text{CH}_2$ -H), 5.40 (1H, d, J=5 Hz,

$\text{C}_6$ -H), 5.81 (2H, bs, ) , 5.88-6.25

(3H, m,  $\text{C}_7$ -H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 7.59 (2H, bs,  $-\text{NH}_2$ ),

8.07 (1H, s, ) , 10.10 (1H, d, J=9 Hz, -CONH-).

Auf die gleiche Weise werden die folgenden Verbindungen erhalten:

1-Pivaloyloxyäthyl-7-[(2-aminothiazol-4-yl)-glyoxyamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat; Schmelzpunkt: 106 bis 109 °C (Zers.).

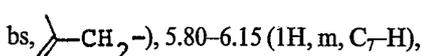
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1740, 1680, 1660

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

1.18 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.56 (3H, d, J=6 Hz,

$-\text{CH}-$ ), 2.51 (3H, s, ) , 3.61 (2H, bs,

$\text{C}_2$ -H), 5.38 (1H, d, J=5 Hz,  $\text{C}_6$ -H), 5.74 (2H,

bs, ) , 5.80-6.15 (1H, m,  $\text{C}_7$ -H),

6.90-7.25 (1H, m,  $-\text{CH}-$ ), 7.54 (2H, bs,

) ,

$-\text{NH}_2$ ), 8.03 (1H, s, ) , 10.07 (1H, d, J=9 Hz,

$-\text{CONH}-$ ).

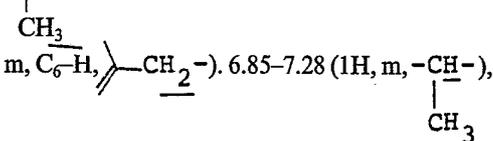
1-Pivaloyloxyäthyl-7-[(2-aminothiazol-4-yl)-glyoxyamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)-methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat. Schmelzpunkt: 111° bis 114 °C (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1740, 1680, 1660

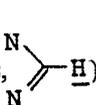
NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

1.19 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.56 (3H, d, J=6 Hz,

$-\text{CH}-$ ), 3.57 (2H, bs,  $\text{C}_2$ -H), 5.17-5.52 (3H,

) , 6.85-7.28 (1H, m,  $-\text{CH}-$ ),

7.55 (2H, bs,  $-\text{NH}_2$ ), 8.03 (1H, s, ) , 8.24

(1H, s, ) , 9.85 (1H, d, J=9 Hz, -CONH-).

(2) In 25 ml N,N-Dimethylacetamid werden 5,64 g Pivaloyloxymethyl-7-[(2-aminothiazol-4-yl)-glyoxyamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat aufgelöst und 1,67 g Methoxyaminhydrochlorid werden unter Eiskühlung zugesetzt. Anschliessend wird das resultierende Gemisch 12 h bei einer Temperatur von 15 bis 20 °C umgesetzt. Nach der Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in ein Lösungsmittelgemisch aus 250 ml Wasser und 250 ml Äthylacetat gegeben und der pH wird mit Natriumhydrogencarbonat auf 4,0 eingestellt. Daraufhin wird die organische Schicht abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Dem Rückstand wird Diäthyläther zugesetzt. Die sich dabei bildenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt. Man erhält 4,7 g (Ausbeute 84,7%) Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 127 bis 128 °C (Zers.).

Auf gleiche Weise werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

1-Pivaloyloxyäthyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-

methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat; Schmelzpunkt: 127 bis 130 °C (Zers.).

1-Pivaloyloxyäthyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat; Schmelzpunkt: 145 bis 147 °C.

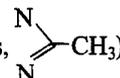
Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind identisch mit denen der in Beispiel 36 erhaltenen Produkte.

#### Beispiel 42

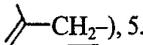
(1) In 6,6 ml N,N-Dimethylacetamid werden 2,2 g 2-Formamidothiazol-4-yl-glyoxylsäure suspendiert und 1,8 g Phosphoroxchlorid werden bei -20 °C in die resultierende Suspension eingetropfelt. Anschliessend wird das resultierende Gemisch 2 h bei der gleichen Temperatur umgesetzt. Andererseits werden 5 g des Oxalsäuresalzes von Pivaloyloxymethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert und 1,01 g Triäthylamin werden der resultierenden Suspension bei -30 °C zugesetzt. Das resultierende Gemisch wird tropfenweise dem obigen Reaktionsgemisch bei einer Temperatur von -30 bis -20 °C zugesetzt und das resultierende Gemisch wird 1 h bei der gleichen Temperatur umgesetzt. Nach der Umsetzung wird das Methylenchlorid durch Destillation unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand mit 70 ml Wasser und 70 ml Äthylacetat versetzt. Anschliessend wird der pH mit Natriumhydrogencarbonat auf 3,5 eingestellt und die unlöslichen Stoffe werden entfernt. Daraufhin wird die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und anschliessend über wasserfreiem Mangesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Dem Rückstand wird Diäthyläther zugesetzt und die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt. Man erhält 4,74 g (Ausbeute 80,1%) Pivaloyloxymethyl-7-[(2-formamidothiazol-4-yl)-glyoxyamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 129 bis 132 °C (Zers.).

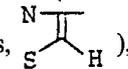
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1785, 1755, 1695, 1670

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm values:

1.16 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.47 (3H, s, )

3.57 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5.29 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ),

5.65 (2H, bs, )

$\text{C}_7\text{-H}$ ),  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 8.44 (1H, s, )

8.59 (1H, s,  $\text{HC}-$ ), 9.95 (1H, d,  $J = 9$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ), 12.87 (1H,

bs,  $-\text{CONH}-$ ).

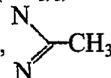
Auf gleiche Weise werden die folgenden Verbindungen erhalten:

1-Pivaloyloxyäthyl-7-[(2-formamidothiazol-4-yl)-glyoxyamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat; Schmelzpunkt: 136 bis 139 °C (Zers.)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1785, 1740, 1690, 1665

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

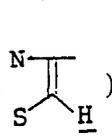
1.19 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.56 (3H, d,  $J = 6$  Hz,

$-\text{CH}-$ ), 2.53 (3H, s, )

$\text{C}_2\text{-H}$ ), 5.42 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.75 (2H,

bs, )

$\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.95-7.35 (1H, m,  $-\text{CH}-$ ), 8.68 (1H,

5 )

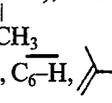
$J = 9$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ), 12.82 (1H, bs,  $-\text{NHCO}-$ ).

10 1-Pivaloyloxyäthyl-7-[(2-formamidothiazol-4-yl)glyoxyamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazol-4-yl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat; Schmelzpunkt: 141 bis 143 °C (Zers.)

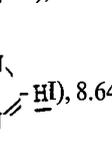
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1785, 1745, 1690, 1665

15 NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

1.20 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.56 (3H, d,  $J = 6$  Hz,  $-\text{CH}-$ ), 3.61 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5.17-5.50 (3H,

20 )

$\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.93-7.30 (1H, m,  $-\text{CH}-$ ), 8.26 (1H, s,

25 )

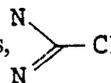
10.18 (1H, d,  $J = 9$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ), 12.97 (1H, bs,  $-\text{NHCO}-$ ).

30 (2) In 25 ml N,N-Dimethylacetamid werden 5,92 g Pivaloyloxymethyl-7-[(2-formamidothiazol-4-yl)-glyoxyamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat aufgelöst und 1,67 g Methoxyaminhydrochlorid werden der resultierenden Lösung unter Eiskühlung zugesetzt. Danach wird das resultierende Gemisch bei einer Temperatur

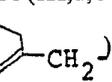
35 von 15 bis 20 °C während 3 h umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in ein gemischtes Lösungsmittel aus 250 ml Wasser und 250 ml Äthylacetat gegeben und die organische Schicht wird abgetrennt und mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und danach über wasserfreiem Mangesiumsulfat getrocknet. Anschliessend wird das Lösungsmittel durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Dem Rückstand wird Diäthyläther zugesetzt und die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt. Man erhält 5,27 g (Ausbeute 84,9%) Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 132 bis 135 °C.

40 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1785, 1752, 1680

50 NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

1.20 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.51 (3H, s, )

55 3.61 (2H, bs,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.97 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 5.38 (1H, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.77 (2H, bs,

)

60 dd,  $J = 5$  Hz,  $J = 8$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.60 (1H, s, )

8.73 (1H, s,  $\text{HC}-$ ), 10.00 (1H, d,  $J = 8$  Hz,

65  $-\text{CONH}-$ ), 12.63 (1H, bs,  $\text{CONH}$ ).

Auf gleiche Weise werden die folgenden Verbindungen erhalten:

1-Pivaloyloxyäthyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazol-yl)-methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat (umkristallisiert aus Methanol); Schmelzpunkt: 151 bis 154 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1785, 1745, 1680

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

1.17 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.53 (3H, d,  $J=6$  Hz,  $-\text{CH}-$ ), 3.50 (2H, bs,  $\text{C}_2-\text{H}$ ), 3.90 (3H, s,

$\text{CH}_3$ ), 4.93–5.46 (3H, m,  $\text{C}_6-\text{H}$ ),  $\text{CH}_2$ ),

5.92 (1H, dd,  $J=5$  Hz,  $J=8$  Hz,  $\text{C}_7-\text{H}$ ), 6.83–7.08 (1H, m,  $-\text{CH}-$ ), 7.40 (1H, s, N

8.04 (1H, s, N), 8.50 (1H, s, HC-),

9.75 (1H d,  $J=8$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ), 12.64 (1H, bs,  $-\text{CONH}-$ ).

1-Pivaloyloxyäthyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat (umkristallisiert aus Methanol); Schmelzpunkt: 203 bis 205 °C (Zers.)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1790, 1750, 1725, 1680

NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm

1.18 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.53 (3H, d,  $J=6$  Hz,  $-\text{CH}-$ ), 2.50 (3H, s, N

$\text{CH}_3$ ), 3.71 (2H, bs,  $\text{C}_2-\text{H}$ ), 4.00 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 5.35 (1H, d,

$J=6$  Hz,  $\text{C}_6-\text{H}$ ), 5.68 (2H, bs,  $\text{CH}_2$ ),

6.02 (1H, dd,  $J=6$  Hz,  $J=9$  Hz,  $\text{C}_7-\text{H}$ ), 7.08 (1H,

m,  $-\text{CH}-$ ), 7.58 (1H, s, N), 8.70 (1H, s,

HC-), 9.99 (1H, d,  $J=9$  Hz,  $-\text{CONH}-$ ), 12.70 (1H,

bs,  $-\text{CONH}-$ ).

(3) In 66 ml Methanol werden 6.55 g 1-Pivaloyloxyäthyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat suspendiert und 4,2 ml 12N Chlorwasserstoffsäure werden unter Eiskühlung zugesetzt. Danach wird das resultierende Gemisch 2 h bei einer Temperatur von 5 bis 10 °C umgesetzt. Nach der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in 660 ml Wasser gegossen. Daraufhin wird der pH mit Natriumhydrogencarbonat auf 5,0 eingestellt und die dabei ausfallenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt. Man erhält 5,73 g (Ausbeute 91,4%) 1-Pivaloyloxyäthyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chlor-1,2,4-triazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 145 bis 147 °C.

15 Auf gleiche Weise werden die folgenden Verbindungen erhalten:

Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)] $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat; Schmelzpunkt: 127 bis 128 °C (Zers.).

1-Pivaloyloxyäthyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat; Schmelzpunkt: 127 bis 130 °C (Zers.).

25 Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind mit denjenigen der in Beispiel 36 erhaltenen Produkte identisch.

#### Beispiel 43

30 (1) Auf gleiche Weise wie in Beispiel 22, 29, 33, 35 oder 42 wird die folgende Verbindung erhalten:

Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-äthoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 99 bis 102 °C (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1785, 1745, 1675, 1615.

(2) Unter Verwendung der oben unter (1) erhaltenen Verbindung wird die folgende Verbindung auf gleiche Weise wie in Beispiel 38 erhalten:

40 Mesitylsulfonsäuresalz von Pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-äthoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- $\Delta^3$ -cephem-4-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von mehr als 190 °C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1780, 1745, 1680.