



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 501/04
C 07 D 501/20

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



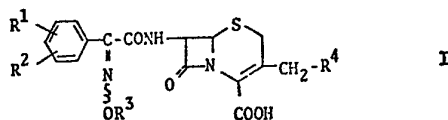
(12) **PATENTSCHRIFT** A5

631 716

(21) Gesuchsnummer:	1362/76	(73) Inhaber:	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka (JP)
(22) Anmeldungsdatum:	04.02.1976		
(30) Priorität(en):	04.02.1975 JP 50-15191 27.03.1975 JP 50-37647 21.04.1975 JP 50-48833 23.06.1975 JP 50-78294 07.07.1975 JP 50-83867	(72) Erfinder:	Takao Takaya, Sakai (JP) Takashi Masugi, Toyonaka (JP) Hisashi Takasugi, Suminoe-ku/Osaka (JP) Hiromu Kochi, Sakai (JP)
(24) Patent erteilt:	31.08.1982		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	31.08.1982	(74) Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

(54) **Verfahren zur Herstellung neuer 7-(alpha,alpha-Disubstituierte-acetamido)-3-substituierte-3-cephem-4-carbonsäuren.**

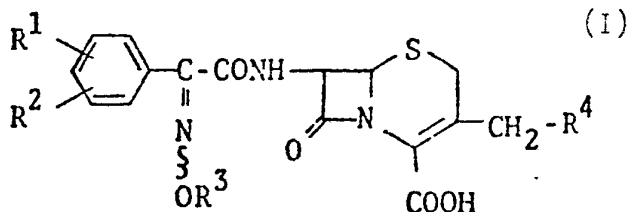
(57) Die Verbindungen der Formel:



werden durch Umsetzung einer 7-Amino-3-(R⁴-methyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure oder bestimmter Derivate derselben an der Amino- oder Carboxygruppe mit einer 2-(R¹, R²-Phenyl)-2-(R³-oxyimino)-essigsäure oder einem reaktiven funktionellen Derivat oder einem Salz derselben hergestellt. Die Symbole R¹, R², R³ und R⁴ sind im Anspruch 1 definiert. Wenn R³ für Acyl steht, kann die erhaltene Verbindung durch Hydrolyse entacyliert werden. Die Verbindungen und ihre Salze besitzen eine antibakterielle Wirkung; sie können zur Behandlung von Infektionskrankheiten verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer 7-(α,α -Disubstituierte-acetamido)-3-substituierte-3-cephem-4-carbonsäure der Formel



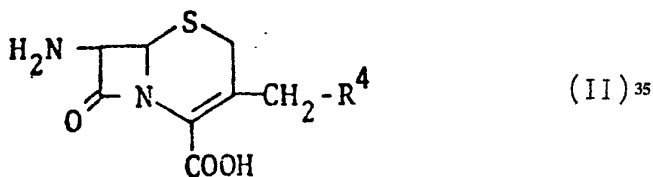
worin die Symbole die folgenden Bedeutungen haben:

R¹ ist niederes Alkyl, niederes Alkoxy, niederes Alkylthio Halo(niederes)alkyl, Hydroxy, Ar(niederes)alkoxy, Acyl-amino, Acyloxy, niederes Alkylamino, Carboxy, verestertes Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, niederes Alkylamino(niederes)-alkyl, Carboxy(niederes)alkyl oder verestertes Carboxy(nie-deres)alkyl,

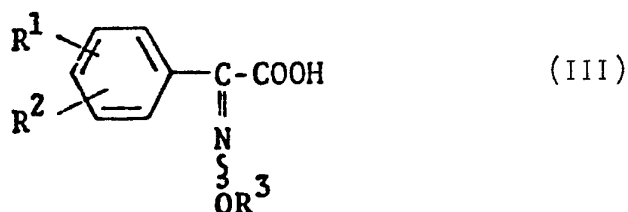
R² ist Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, niederes Alkoxy oder Acylamino,

R³ ist Wasserstoff oder Acyl, und

R⁴ ist Wasserstoff, niederes Alkanoyloxy, Carbamoyloxy, das durch niederes Alkyl, Aryl oder eine Schutzgruppe für Amino substituiert sein kann, oder eine Heterocyclylthio-gruppe, die niederes Alkyl tragen kann, und deren Salze und Ester der Carboxygruppe, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 7-Amino-3-substituierte-3-cephem-4-carbonsäure der Formel



worin R⁴ die gleiche Bedeutung wie oben hat, oder ein Säure-additionssalz oder ein Silylderivat der Aminogruppe oder ein Salz oder einen Ester der Carboxygruppe dieser Verbindung oder ein Isocyanat, ein Isothiocyanat oder eine Schiff'sche Base der Aminogruppe dieser Verbindung mit einem Aldehyd oder einem Keton, mit einer α,α -disubstituierten Essigsäure der Formel:



worin R¹, R² und R³ die gleichen Bedeutungen wie oben haben, oder einem reaktiven funktionellen Derivat oder einem Salz davon umgesetzt, und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz der Carboxygruppe überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltene Verbindung in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, worin R¹ niederes Alkyl, niederes Alkoxy, niederes Alkylthio, Halo(niederes)alkyl, Hydroxy, Ar(niederes)alkoxy, Acylamino oder Sulfamoyl, R² Wasserstoff, Halogen, Nitro, niederes Alkoxy oder Acylamino, R³ Wasserstoff oder Acyl

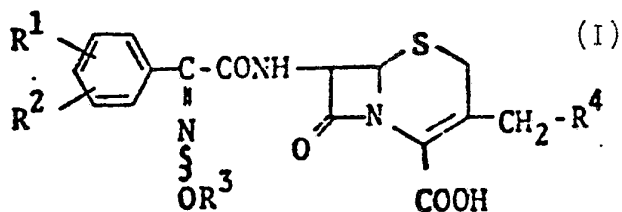
und R⁴ Wasserstoff, niederes Alkanoyloxy, Carbamoyloxy oder eine Heterocyclylthiogruppe, die niederes Alkyl tragen kann, bedeuten.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man von der erhaltenen Verbindung der Formel I, worin R³ eine Acylgruppe darstellt, diese Acylgruppe durch Hydrolyse abspaltet.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 7-(α,α -Disubstituierte-acetamido)-3-substituierte-3-cephem-4-carbonsäuren, deren Ester der Carboxy-
gruppe und Salze, insbesondere pharmazeutisch annehmbare Salze. Diese Verbindungen besitzen eine wertvolle antibakterielle Aktivität.

In der deutschen Offenlegungsschrift Nr. 2 204 060 der Inhaberin wird eine allgemeine Formel gegeben, welche die im folgenden definierten Verbindungen mitumfasst. Letztere Verbindungen werden aber nicht nur hier erstmals geoffenbart, sondern sie erweisen sich auch weitaus wirksamer in bezug auf antibakterielle Wirkung als die in der erwähnten DE-OS spezifisch beschriebenen Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung ist also ein Verfahren zur Herstellung von 7-(α,α -Disubstituierte-acetamido)-3-substituierte-3-cephem-4-carbonsäuren der Formel:

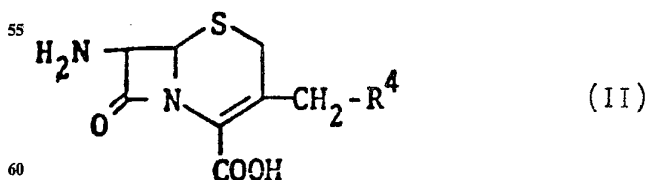


worin die Symbole die folgenden Bedeutungen haben: R¹ ist niederes Alkyl, niederes Alkoxy, niederes Alkylthio Halo(niederes)alkyl, Hydroxy, Ar(niederes)alkoxy, Acyl-amino, Acyloxy, niederes Alkylamino, Carboxy, verestertes Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, niederes Alkylamino(niederes)-alkyl, Carboxy(niederes)alkyl oder verestertes Carboxy(nie-deres)alkyl,

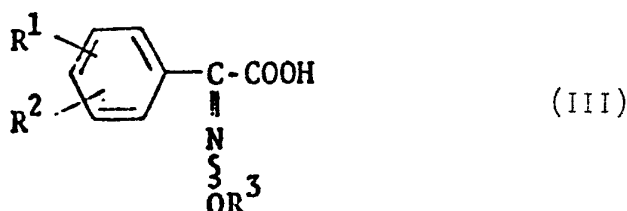
R² ist Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, niederes Alkoxy oder Acylamino,

R³ ist Wasserstoff oder Acyl, und

R⁴ ist Wasserstoff, niederes Alkanoyloxy, Carbamoyloxy das durch niederes Alkyl, Aryl oder eine Schutzgruppe für Amino substituiert sein kann, oder eine Heterocyclylthio-gruppe, die niederes Alkyl tragen kann, und deren Ester und Salze der Carboxygruppe, insbesondere pharmazeutisch annehmbare Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 7-Amino-3-substituierte-3-cephem-4-carbonsäure der Formel:



worin R⁴ die gleiche Bedeutung wie oben hat, oder ein Säure-additionssalz oder ein Silylderivat der Aminogruppe oder ein Salz oder einen Ester der Carboxygruppe dieser Verbindung oder ein Isocyanat, ein Isothiocyanat oder eine Schiff'sche Base der Aminogruppe dieser Verbindung mit einem Aldehyd oder einem Keton, mit einer α,α -disubstituierten Essigsäure der Formel:



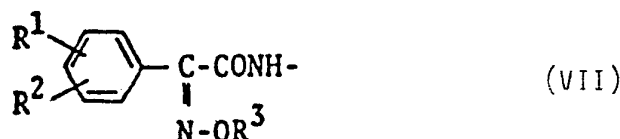
worin R^1 , R^2 und R^3 die gleichen Bedeutungen wie oben haben, oder einem reaktiven funktionellen Derivate oder einem Salz davon umgesetzt.

Gewünschtenfalls kann von der erhaltenen Verbindung, worin R^3 eine Acylgruppe darstellt, diese Acylgruppe durch Hydrolyse abgespalten werden. Ferner kann die erhaltene Verbindung in ein Salz, insbesondere ein pharmazeutisch annehmbares Salz, nach bekannten Verfahren überführt werden.

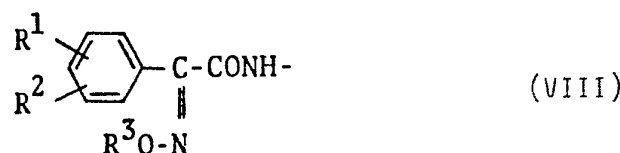
Die Verbindungen der Formel I umfassen jeweils das Syn-Isomer, Anti-Isomer und Gemische davon.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet der Ausdruck «niederer» im Zusammenhang mit Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppen solche mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, ganz besonders bevorzugt 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, sofern nichts anderes angegeben ist.

Der Ausdruck «Syn-Isomer» bezeichnet ein geometrisches Isomer, das durch die folgende allgemeine Formel dargestellt werden kann:



und «Anti-Isomer» bedeutet ein anderes geometrisches Isomer, dass durch die folgende allgemeine Formel



dargestellt werden kann.

Geeignete Beispiele für niederes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei das Alkyl verzweigt sein kann, sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl oder Hexyl. Bevorzugt sind Gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Beispiele für niederes Alkoxy sind Gruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die verzweigt sein können, z.B. Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Pentyloxy oder Hexyloxy. Bevorzugt sind Gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Beispiele für niederes Alkylthio sind Gruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die verzweigt sein können, z.B. Methylthio, Äthylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert.-Butylthio, Pentylthio oder Hexylthio. Bevorzugt sind Gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere Gruppen mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Beispiele für Halo(niederer)alkyl sind Gruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, z.B. Mono-(oder Di- oder Tri)halo(niederer)alkyl wie Chlormethyl, Chloräthyl, Bromäthyl, Dichlormethyl, Dibrompropyl, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Trichlorbutyl oder Tribromhexyl. Bevorzugt sind Gruppen mit 1 bis 4, und insbesondere mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Beispiele für Ar(niederer)alkoxy sind Gruppen mit 7–19 Kohlenstoffatomen, z.B. Tolylmethoxy, Xylolmethoxy, Diphenylmethoxy, Trityloxy oder Phenyl(niederer)alkoxy wie Benzyloxy, Phenäthylloxy oder Phenylhexyloxy. Bevorzugt sind Gruppen mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen und insbesondere bevorzugt sind Gruppen mit 7 bis 8 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Beispiele für Acylamino sind Aminogruppen mit einer Acylgruppe, wie nachfolgend erläutert wird, und insbesondere niederes Alkansulfonamido mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie Mesylamino, Äthansulfonamido, Propan-sulfonamido, Butansulfonamido oder Hexansulfonamido. Besonders bevorzugt sind Gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und insbesondere solche mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Beispiele für Acyloxy sind Hydroxygruppen mit Acylgruppen, wie sie nachfolgend erläutert werden.

Geeignete Beispiele für niederes Alkylamino sind Aminogruppen, die die oben erwähnten niederen Alkylgruppen enthalten.

Geeignete Beispiele für verestertes Carboxy sind substituiertes oder unsubstituiertes niederes Alkoxy-carbonyl oder Aryloxy-carbonyl, wie sie weiter unten im Zusammenhang mit der Definition von Acyl beschrieben sind.

Geeignete Beispiele für niederes Alkylamino(niederer)alkyl sind die oben erwähnten niederen Alkylgruppen, die die oben erwähnten niederen Alkylaminogruppen enthalten.

Geeignete Beispiele für Carboxy(niederer)alkyl sind die oben erwähnten niederen Alkylgruppen, die Carboxy enthalten.

Geeignete Beispiele für verestertes Carboxy(niederer)alkyl sind die oben erwähnten niederen Alkylgruppen, die die oben erwähnten veresterten Carboxygruppen enthalten.

Geeignete Beispiele für Halogene sind Chlor, Brom, Fluor und Jod.

Geeignete Beispiele für Acyl sind niederes Alkanoyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Pivaloyl, Hexanoyl, usw., und insbesondere solche mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen;

Cyclo(niederer)alkancarboxyl, z.B. Cyclopropan-carboxyl, Cyclobutan-carboxyl, Cyclopentan-carboxyl, Cyclohexan-carboxyl, usw.; niederes Alkenoyl, z.B. Acryloyl, Crotonoyl, usw.;

Aroyl mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen, z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, 4-Isopropylbenzoyl, usw., insbesondere solche mit 7 bis 8 Kohlenstoffatomen;

niederer Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, 1,1-Dimethylpropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Pentyl-oxycarbonyl, Hexyloxy-carbonyl, usw., und zwar insbesondere solche mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen;

Aryloxy-carbonyl, z.B. Phenoxy-carbonyl, Tolyloxy-carbonyl, Xylyloxy-carbonyl, usw.;

niederer Alkansulfonyl, z.B. Mesyl, Äthansulfonyl, Propan-sulfonyl, Butansulfonyl, Hexansulfonyl, usw.;

Arensulfonyl, z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl, usw.;

Heterocyclooxycarbonyl, z.B. 8-Chinolyloxy-carbonyl, usw.;

Pyridyloxy-carbonyl, usw.;

Heterocyclooxycarbonyl, z.B. Thenoyl, Furoyl, Nicotinoyl, Isonicotinoyl, usw.;

Carbamoyl, Arylcarbamoyl, z.B. Phenylcarbamoyl, Tolyl-carbamoyl, usw.;

niederer Alkylcarbamoyl, z.B. Methylcarbamoyl, Äthyl-carbamoyl, usw.;

niederer Alkylthiocarbamoyl, z.B. Methylthiocarbamoyl, Äthylthiocarbamoyl, usw., und

Arylthiocarbamoyl, z.B. Phenylthiocarbamoyl, Tolythiocarbamoyl, usw.

Die oben erwähnten Acylgruppen können an gewünschten Positionen mindestens einen Substituenten enthalten wie Aryl, z.B. Phenyl, Toly, usw., oben erwähntes Aroyl, Halogen, Cyano, Cyclo(niederes)alkyl, z.B. Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, usw., oben erwähntes niederes Alkoxy, niederes Alkylthio, z.B. Methylthio, Äthylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Pentylthio, Hexylthio, usw., oben erwähntes niederes Alkoxy-carbonyl, Amino, Hydroxy, niederes Alkanoyloxy, z.B. Acetoxy, Propionyloxy, usw., Aryloxy, z.B. Phenoxy, Tolyloxy, Xylyloxy, usw., Arylthio, z.B. Phenylthio, Tolythio, Xylythio, usw., Heterocyclus, z.B. Thienyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Oxadiazolyl, Benzothiazolon-3-yl, usw., Heterocycloxy, z.B. Pyridyloxy usw., Heterocyclithio, z.B. Thiadiazolylthio, usw., niederes Alkyl, z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, usw., Nitro, Phenylazo, oben erwähntes niederes Alkanesulfonyl, niederes Alkanesulfonamido oder niederes Alkanoylamino, z.B. Acetamido, Propionamido, usw.

Wenn die Acylgruppen zwei oder mehr Substituenten aufweisen, können diese gleich oder verschieden sein.

Die oben erwähnten Substituenten Aryl, Aryloxy, Arylthio und heterocyclische Gruppen können ausserdem an beliebigen Positionen eine oder mehrere der oben erwähnten Substituenten enthalten wie niederes Alkoxy, Halogen, niederes Alkyl oder Nitro.

Bevorzugte Beispiele für Acyl mit den oben erwähnten Substituenten sind Mono (oder Di- oder Tri)halo(niederes)alkanoyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, z.B. Chloracetyl, Chlorpropionyl, Chlorbutyryl, Dichloracetyl, Difluoracetyl, Dichlorhexanoyl, Trifluoracetyl, Trichloracetyl usw., oder niederes Alkanoyl substituiert durch ein Schwefelatom enthaltend ungesättigte 5-gliedrige heteromonocyclische Gruppen, beispielsweise niederes Alkanoyl substituiert durch Thienyl, z.B. Thienylacetyl, Thienylpropionyl, Thienylhexanoyl, usw., und in diesem Fall enthält das niedere Alkanoyl vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatome.

Geeignete Beispiele für niederes Alkanoyloxy sind Gruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie Formyloxy, Acetoxy, Propionyloxy, Butyryloxy, Isobutyryloxy, Valeryloxy, Pivaloyloxy oder Hexanoyloxy. Bevorzugt sind Gruppen mit 1 bis 4 und besonders bevorzugt Gruppen mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Beispiele für Carbamoyloxy mit niederem Alkyl sind niederes Alkylcarbamoyloxy mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen wie Methylcarbamoyloxy, Äthylcarbamoyloxy, Propylcarbamoyloxy oder Hexylcarbamoyloxy. Bevorzugt sind Gruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Beispiele für Carbamoyloxy mit Aryl sind Arylcarbamoyloxy mit 7 bis 8 Kohlenstoffatomen wie Phenylcarbamoyloxy oder Tolycarbamoyloxy.

Geeignete Beispiele für Schutzgruppen für Amino des Carbamoyloxy sind Acylgruppen wie Halo(niederes)alkanoyl mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, z.B. Chloracetyl, Dichloracetyl, Trichloracetyl, Trifluoracetyl, usw., oder ähnliche Gruppen.

Geeignetes Heterocyclthio sind gesättigte oder ungesättigte monocyclische oder polycyclische Heterocyclithio-Gruppen, die mindestens ein Heteroatom wie Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff usw. enthalten.

Geeignete Beispiele für Heterocyclthio sind solche, die eine heterocyclische Gruppe enthalten, wie ein ungesättigter 5-gliedriger heteromonocyclischer Rest enthaltend ein

Schwefelatom und 1 bis 3 Stickstoffatome, z.B. Thiazolyl, Isothiazolyl, Thiadiazolyl (z.B. 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, usw.), usw.;

eine ungesättigte 5-gliedrige heteromonocyclische Gruppe 5 enthaltend ein Sauerstoffatom und 1 bis 3 Stickstoffatome, z.B. Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, (z.B. 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, usw.), usw.,

eine ungesättigte 5-gliedrige heteromonocyclische Gruppe 10 enthaltend 2 bis 4 Stickstoffatome, z.B. Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl (z.B. 4H-1,2,4-Triazolyl, 1H-1,2,3-Triazolyl, 2H-1,2,3-Triazolyl, usw.), Tetrazolyl (z.B. 1H-Tetrazolyl, 2H-Tetrazolyl, usw.), usw.;

eine ungesättigte mit einem Benzolring kondensierte heterocyclische Gruppe enthaltend Stickstoff-, Schwefel- und/ 15 oder Sauerstoff-Atome, z.B. Benzothiazolyl, Benzimidazolyl oder Benzoxazolyl;

oder ein Rest eines ungesättigten 6-gliedrigen heteromonocyclischen N-Oxides enthaltend 1 bis 3 Stickstoffatome, z.B. Pyridin-1-oxid, usw.

20 Diese heterocyclischen Gruppen können gewünschtenfalls substituiert sein durch niederes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, usw., und zwar vorzugsweise mit Gruppen enthaltend 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 25 bis 2 Kohlenstoffatome.

Geeignete Beispiele für Ester der Carboxygruppe sind niedere Alkylester wie Methylester, Äthylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, tert.-Butylester, tert.-Pentylester, usw.;

30 niedere Alkansulfonyl(niederes)alkylester, wie 2-Mesylyl-äthylester, 3-Mesylylpropylester, usw.;

Halo(niederes)alkylester, wie Trichlormethylester, 2-Jodäthylester, 2,2,2-Trichloräthylester, usw.;

Ar(niederes)alkylester, die enthalten können niederes

35 Alkoxy, Nitro oder Hydroxy, wie Benzylester, 4-Methoxybenzylester, 4-Nitrobenzylester, Phenäthylester, Diphenylmethylester, Bis(methoxyphenyl)methylester, 3,4-Dimethoxybenzylester, 4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butylbenzylester, usw.;

Aroyl(niederes)alkylester, wie Phenacylester, Toluoylmeth- 40 ylester, usw.;

niedere Alkoxy(niederes)alkylester, wie Methoxymethylester oder Äthoxymethylester, usw.;

niedere Alkanoyl(niederes)alkylester, wie Acetonylester, Propionylmethylester, usw.;

45 Cyclo(niederes)alkyl(niederes)alkylester, wie 1-Cyclopropyläthylester, 2-Cyclopropylpropylester, usw.;

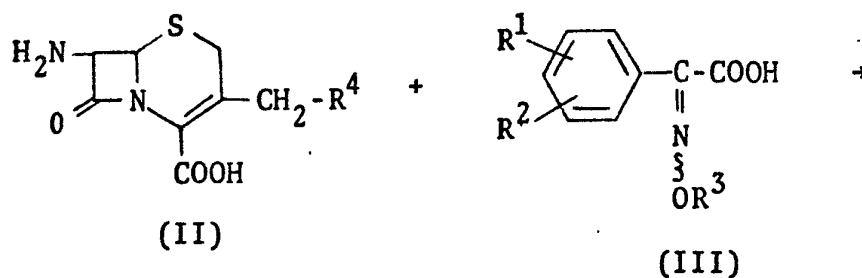
niedere Alkenylester, wie Allylester, Isopropenylester, usw.;

niedere Alkynylester, wie Äthynylester, Propynylester, 50 usw.;

oder niedere Alkanoyloxy(niederes)alkylester mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie Acetoxymethylester, Propionyloxymethylester, Butyryloxyäthylester, Pivaloyloxymethylester, Hexanoyloxyhexylester, usw., und bevorzugt solche mit 2 bis 55 7 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Beispiele für pharmazeutische annehmbare Salze sind anorganische Salze wie Alkalimetallsalze (z.B. Natriumsalze oder Kaliumsalze), und Erdalkalimetallsalze (z.B. Kalziumsalze oder Magnesiumsalze), oder Salze mit 60 einer organischen Base wie Trimethylamin, Triäthylamin, Dicyclohexylamin, Arginin usw.

Das Verfahren zur Herstellung der gewünschten Verbindungen der Formel I, deren Ester und Salze der Carboxygruppe, insbesondere pharmazeutisch annehmbaren Salzen, 65 kann durch das folgende Formelschema dargestellt werden:



Von den α, α -disubstituierten Essigsäuren der Formel III, die gemäss der Erfindung als Ausgangsprodukt verwendet werden, kann beispielsweise die 2-Hydroxyimino-2-(3-mesylamino)-4-hydroxyphenyl-essigsäure (Syn-Isomer) hergestellt werden durch Reduktion von 3-Nitro-4-benzyloxyacetophenon, Reaktion des erhaltenen 3-Amino-4-benzyloxyacetophenon mit Mesylchlorid, Oxidation des erhaltenen 3-Mesylamino-4-benzyloxyacetophenon, Umsetzung der erhaltenen 3-Mesylamino-4-benzyloxyphenylglyoxylsäure mit Säure und Umsetzung der erhaltenen 3-Mesylamino-4-hydroxyphenylglyoxylsäure mit Hydroxylamin.

2-Pivaloyloxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) kann hergestellt werden durch Umsetzung von 3-Hydroxyphenylglyoxylsäure mit Hydroxylamin und Reaktion der erhaltenen 2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) mit Pivaloylchlorid.

Andere Verbindungen der Formel III können nach ähnlichen Verfahren wie oben beschrieben hergestellt werden. Bei dieser Herstellung der Ausgangsverbindungen kann im Falle der Umsetzung einer substituierten Glyoxylsäure mit Hydroxylamin in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen usw. das Syn-Isomer, Anti-Isomer oder ein Gemisch davon erhalten werden. Wenn die erhaltene Hydroxyimino-Verbindung acyliert wird, kann eine Isomerisierung zwischen den Syn- und Anti-Isomeren stattfinden.

Ebenfalls geeignet als Ausgangsprodukte nebst der Carbonsäure der Formel II sind das Isocyanat, das Isothiocyanat oder die Schiff'sche Base oder das tautomere Isomer vom Enamin-Typ, das gebildet wird durch Umsetzung der Aminogruppe mit einer Aldehydverbindung wie Acetaldehyd, Isopentaldehyd, Benzaldehyd, Salicylaldehyd, Phenylacetaldehyd, p-Nitrobenzaldehyd, m-Chlorbenzaldehyd, p-Chlorbenzaldehyd, Hydroxynaphthoaldehyd, Furfural, Thiophenecarbaldehyd, oder einer Ketonverbindung wie Aceton, Methyläthylketon, Methylisobutylketon, Acetylaceton, Äthylacetoacetat, usw.

Geeignete Ester der Carboxygruppe der Verbindung II können die gleichen sein, wie sie für die Verbindung I angegeben wurden.

Die Salze der Verbindung II können die Salze der Carboxygruppe sein, z.B. Salze mit anorganischen Basen wie Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze) oder Erdalkalimetallsalze (z.B. Kalzium- oder Magnesiumsalze), oder Salze mit organischen Basen wie Trimethylamin, Triäthylamin, Dicyclohexylamin usw. Die Salze können auch solche der Aminogruppe sein, z.B. Salze mit anorganischen Säuren

(z.B. Salzsäure oder Schwefelsäure) oder Salze mit organischen Säuren (z.B. Essigsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure).

Die Verbindungen der Formel III können als Syn-Isomer, Anti-Isomer oder Gemisch vorliegen.

Die Salze der Verbindungen der Formel III können Salze mit anorganischen Basen sein wie Alkalimetallsalze, z.B.

30 Natrium- oder Kaliumsalze, oder Erdalkalimetallsalze, z.B. Kalzium- oder Magnesiumsalze, oder Salze mit einer organischen Base wie Trimethylamin, Triäthylamin, Dicyclohexylamin usw.

Geeignete reaktive funktionelle Derivate der Carboxygruppe der Verbindung III können beispielsweise Säurehalogenide, Säureanhydride, aktivierte Amide, aktivierte Ester sein. Bevorzugt sind es Säurechloride; Säureazide; gemischte Säureanhydride mit einer Säure wie Dialkylphosphorsäuren, Phenylphosphorsäure, Diphenylphosphorsäure, Dibenzylphosphorsäure, halogenierte Phosphorsäuren, Dialkylphosphorige Säuren, schweflige Säure, Thioschwefelsäure, Schwefelsäure, Alkylkohlsäuren, aliphatische Carbonsäuren, z.B. Pivalinsäure, Pentansäure, Isopentansäure, 2-Äthylbuttersäure, Trichloressigsäure usw., aromatische Carbonsäuren, z.B. Benzoesäure usw., oder symmetrische Säureanhydride;

Säureamide mit Imidazol, 4-substituiertem Imidazol, Dimethylpyrazol, Triazole oder Tetrazole; oder

50 Ester, z.B. Cyanomethylester, Methoxymethylester, Vinyl-ester, Propargylester, p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, Methansulfonylphenylester, Phenylazophenylester, Phenylthioester, p-Nitrophenylthioester, p-Cresylthioester, Carboxymethylthioester, Pyranylester, Pyridylester, Piperidylester, 8-Chinolylthioester oder Ester mit N,N-Dimethylhydroxylamin, 1-Hydroxy-2-(1H)-pyridon, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid-1-hydroxybenzotriazol, 1-Hydroxy-6-chlorbenzotriazol, usw. Das geeignete reaktive Derivat kann vom Fachmann in gewünschter Weise ausgewählt werden in Abhängigkeit von der Art der α, α -disubstituierten Essigsäure der Formel III, die im jeweiligen Fall eingesetzt wird.

Gemäss dem Verfahren der Erfindung kann die Verbindung der Formel II vorher mit einer Silylverbindung, z.B. 65 Chlortrimethylsilan oder Bis(trimethylsilyl)acetamid umgesetzt werden, wobei ein Silylderivat der Verbindung II an der Carboxygruppe oder der Amino- und Carboxy-Gruppe erhalten wird. Dieses wird der Reaktion mit der Verbindung

der Formel III oder deren reaktivem Derivat an der Carboxygruppe oder Salz unterworfen. Diese Verfahrensweise fällt ebenfalls unter das Verfahren gemäss der Erfindung.

Die Reaktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel wie Wasser, Aceton, Dioxan, Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Äthylenchlorid, Tetrahydrofuran, Äthylacetat, Dimethylformamid, Pyridin oder irgendeinem anderen organischen Lösungsmittel durchgeführt, dass die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Von diesen Lösungsmitteln können die hydrophilen Lösungsmittel in Mischung mit Wasser eingesetzt werden.

Wenn die α , α -disubstituierte Essigsäure der Formel III in Form der freien Säure oder als Salz für diese Reaktion eingesetzt wird, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholinoäthylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-(4-diäthylaminocyclohexyl)carbodiimid, N,N'-Diäthylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, N,N'-Carbonyldi(2-methylimidazol), Pentamethylenketen-N-cyclohexylimin, Diphenylketen-N-cyclohexylimin, Alkoxyacetylen, 1-Alkoxy-1-chloräthylen, Trialkylphosphit, Äthylpolyphosphat, Isopropylpolyphosphat, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Triphenylphosphin, N-Äthyl-benzisoxazoliumsalz, N-Äthyl-5-phenyl-isoxazolium-3'-sulfonat, Vilsmeier-Reagenz wie (Chlormethylen)dimethylammoniumchlorid usw. ausgeführt.

Die Reaktion kann auch in Gegenwart einer Base, z.B. einer anorganischen Base wie einem Alkalimetallhydroxid, Alkalimetallbicarbonat oder Alkalimetallcarbonat, oder einer organischen Base wie Trialkylamin, N,N-Dialkylbenzylamin, Alkalimetallalkoxid, N,N-Dialkylanilin oder Pyridin durchgeführt werden. Wenn die Base oder das Kondensationsmittel eine Flüssigkeit ist, kann es auch als Lösungsmittel verwendet werden. Die Reaktionstemperatur ist nicht besonders kritisch, und die Reaktion wird in der Regel unter Kühlung oder bei Umwelttemperatur ausgeführt.

In der Acylierungsreaktion kann bei Verwendung der Verbindung der Formel III als Ausgangsprodukt, worin R^3 eine Acylgruppe ist, gelegentlich entweder die gewünschte Verbindung der Formel I erhalten werden, worin R^3 eine Acylgruppe oder Wasserstoff darstellt, und zwar in Abhängigkeit von der Art der Acylgruppe für R^3 , den Reaktionsbedingungen usw. Wenn eine Verbindung der Formel II als Ausgangsprodukt verwendet wird, worin R^4 eine Carbamoyloxygruppe mit einer Schutzgruppe für die Aminogruppe ist, kann gelegentlich entweder die gewünschte Verbindung der Formel I erhalten werden, worin R^4 eine Carbamoyloxygruppe mit einer Schutzgruppe für die Aminogruppe oder eine Carbamoyloxygruppe darstellt, je nach den Reaktionsbedingungen.

Wenn bei der Acylierungsreaktion eine Verbindung der Formel I erhalten wird, worin R^3 eine Acylgruppe ist, kann sie einer Reaktion zur Entfernung der Acylgruppe R^3 unterworfen werden, um eine Verbindung der Formel I zu liefern, worin R^3 Wasserstoff bedeutet. Bei dieser Reaktion zur Entfernung der Acylgruppe R^3 kann die Carbamoyloxygruppe, die eine Schutzgruppe an der Aminogruppe trägt, in die freie Carbamoyloxygruppe übergeführt werden.

Zur Entfernung der Acylgruppe können beispielsweise die folgenden Verfahren angewandt werden. Es kann eine Base verwendet werden, z.B. eine anorganische Base wie ein Alkalimetallhydroxid, z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid usw., ein Alkalimetallbicarbonat, z.B. Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat usw. oder ein Alkalimetallcarbonat, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat usw., eine organische Base wie ein Alkalimetallalkoxid, z.B. Natriummethoxid,

Natriumäthoxid usw., ein Trialkylamin, z.B. Trimethylamin, Triäthylamin, usw., Triäthanolamin, N,N-Dimethylanilin, N,N-Dimethylbenzylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin. Die Eliminierungsreaktion kann auch ausgeführt werden unter Verwendung von Silicagel, basischem oder saurem Aluminiumoxid, basischem oder saurem Ionenaustauscherharz, Thioharnstoff, Trifluoressigsäure, Trifluoressigsäure-Anisol, Kupfer-Dimethylformamid, Zink-Dimethylformamid, Zink-Essigsäure, Zink-Ameisensäure, Trifluoressigsäure-Zink, usw. Die Eliminierungsreaktion wird in der Regel in Wasser, einem hydrophilen Lösungsmittel oder einem Gemisch davon durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht besonders kritisch, und die Reaktion wird vorzugsweise bei Umwelttemperatur oder unter Kühlung durchgeführt.

Bei der Umsetzung der Verbindung der Formel II mit der Verbindung der Formel III oder bei der Reaktion zur Entfernung der Acylgruppe können das Syn- oder Anti-Isomer der Verbindung der Formel III ganz oder teilweise isomerisiert werden in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen, der Art der Acylgruppe usw., und die Derivate an der Carboxygruppe oder die Salze der Verbindung der Formel II können in ihre freie Form übergeführt werden im Verlaufe dieser Reaktion oder durch eine Nachbehandlung.

Die Ausgangsprodukte der Formeln II und III und die gewünschten Verbindungen der Formel I, deren Derivate an der Carboxygruppe und pharmazeutisch annehmbare Salze sind sämtlich verhältnismässig instabile Verbindungen, die im Verlaufe der Reaktion leicht zersetzt werden können. Es ist deshalb wünschenswert, die Reaktion und die Isolierung der Produkte unter milden Bedingungen durchzuführen.

Wenn die erhaltenen Verbindungen der Formel I freie Säuren sind, können diese in üblicher Weise in deren Salze, insbesondere pharmazeutisch annehmbare Salze übergeführt werden.

Die Verbindungen der Formel I besitzen eine hohe antibakterielle Wirkung und hemmen das Wachstum einer grossen Zahl von Mikroorganismen einschliesslich Gramm-Positiven und Gramm-Negativen Bakterien. Zur pharmazeutischen Verabreichung werden die Cephalosporin-Verbindungen mit Vorteil in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet, die diese Verbindungen in Mischung mit pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoffen wie organischen oder anorganischen festen oder flüssigen Vehikeln, die geeignet sind zur oralen, parenteralen oder äusseren Anwendung. Die pharmazeutischen Zubereitungen können in fester Form, z.B. Kapseln, Tabletten, Dragees, Salben oder Suppositorien vorliegen, oder in flüssiger Form wie Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen. Falls gewünscht können die Zubereitungen Hilfsstoffe, Stabilisatoren, Netz- oder Emulgiermittel, Puffer oder andere übliche Zusatzstoffe enthalten.

Die Dosis der Verbindungen schwankt in Abhängigkeit vom Alter und dem Zustand des Patienten. Eine durchschnittliche Einheitsdosis beträgt etwa 50 mg, 100 mg, 250 mg oder 500 mg an Verbindungen der Formel I. Es wurde gefunden, dass derartige Dosen wirksam sind zur Behandlung von Krankheiten, die durch bakterielle Infektionen verursacht sind. Im allgemeinen können täglich Mengen zwischen etwa 1 mg und etwa 1000 mg oder sogar noch grössere Mengen verabreicht werden.

Nachfolgend werden einige Test-Daten hinsichtlich der antimikrobiellen Aktivität für einige Verbindungen angegeben.

65 Versuchsverbindungen

(1) 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-mesylaminophenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer).

(2) 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-mesylaminophenyl)acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer).

(3) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-mesylaminophenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer).

(4) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-mesylaminophenyl)acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer).

(5) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer).

Versuchsmethode

Die antibakterielle Aktivität in Vitro wurde nach der zweifach-agar-Platten-Verdünnungsmethode wie nachfolgend beschrieben ermittelt.

Eine Schleife einer Übernachtskultur des jeweiligen Teststammes in Trypticase-Sojabrühe (10^8 lebende Zellen pro ml) wurden auf Herzinfusionsagar (HI-agar) gestrichen, der abgestufte Konzentrationen des Antibiotikums enthielt. Die minimale Hemmkonzentration (MIC) wird angegeben in $\mu\text{g/ml}$ nach 20stündiger Inkubierung bei 37°C .

Versuchsergebnisse

Testbakterium	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Versuchsergebnisse				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Sh. flexneri 2a	1.56	3.13	3.13	6.25	12.5
E. coli 351	3.13	6.25	6.25	6.25	25
Kl. pneumoniae 417	1.56	3.13	3.13	6.25	6.25

Anhand der folgenden Beispiele wird die Erfindung weiter erläutert.

Herstellung von Ausgangsverbindungen

Herstellungsbeispiel 1

1. Ein Gemisch aus 3-Nitro-4-benzyloxyacetophenon (40 g), 99%igem Äthanol (800 ml) und Wasser (300 ml) wurde auf 80°C erwärmt. Zum Gemisch wurde Natriumsulfid-Nonahydrat (80 g) unter Rühren während einer Stunde gegeben. Dann wurde das Gemisch 3 Stunden unter Rühren am Rückfluss erhitzt. Unter vermindertem Druck bei 40°C wurde das Reaktionsgemisch auf ein Volumen von 300 ml konzentriert. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 3-Amino-4-benzyloxyacetophenon (25.5 g), F. 113 bis 114°C erhalten wurde.

2. Eine Lösung von Mesylchlorid (6.3 g) in trockenem Methylenchlorid (20 ml) wurde während 30 Minuten tropfenweise unter Rühren und Eiskühlung zu einer Lösung von 3-Amino-4-benzyl-oxyacetophenon (12 g) und trockenem Pyridin (8.0 g) in trockenem Methylenchlorid (100 ml) gegeben, und das Gemisch wurde bei Umwelttemperatur 4 Stunden gerührt. Unter vermindertem Druck bei 40°C wurde das Reaktionsgemisch konzentriert, und zum Rückstand wurde konzentrierte Salzsäure gegeben, bis die Lösung den pH-Wert 1,0 hatte. Der ausgefallene Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 3-Mesylamino-4-benzyloxyacetophenon (15.4 g), F. 124 bis 127°C erhalten wurde.

3. Ein Gemisch aus 3-Chlor-4-hydroxyacetophenon (11.9 g), Benzylchlorid (9.35 g), Kaliumcarbonat (14.5 g) und Dimethylformamid (60 ml) wurde 1 Stunde bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser (150 ml)

gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand (18 g) aus Äthanol (160 ml) umkristallisiert, wobei 3-Chlor-4-benzyloxyacetophenon (13.2 g), F. 110 bis 112°C erhalten wurde.

4. 3-Trifluormethylanilin (81.15 g) wurde in einer Lösung von Wasser (100 ml) und Eis (200 g) suspendiert, und dazu wurde bei 0°C konzentrierte Salzsäure (115 ml) gegeben. Zum Gemisch wurde bei -4 bis 3°C tropfenweise eine Lösung von Natriumnitrit (35 g) in Wasser (50 ml) gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt, und dann wurde eine Lösung von Natriumacetat-Trihydrat (44 g) in Wasser (70 ml) zugefügt. Andererseits wurden Acetaldoxim (45 g), Cuprisulfat (25 g), Natriumthiosulfat (2 g) und Natriumacetat-Trihydrat (330 g) zu Wasser (400 ml) gegeben, und das erhaltene Gemisch wurde gerührt. Die obige Diazoniumsalzlösung wurde bei 5 bis 15°C hier zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde 1 Stunde gerührt. Zur Lösung wurde konzentrierte Salzsäure (460 ml) gegeben. Dann wurde die Reaktionslösung 3 Stunden unter Rühren am Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde der Wasserdampfdestillation unterworfen, und das Destillat wurde mit Äthylacetat extrahiert. Nachdem der Extrakt getrocknet worden war, wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck destilliert, wobei 3-Trifluormethylacetophenon (31.6 g), Kp. 65 bis $68^\circ\text{C}/7$ bis 8 mm Hg erhalten wurde.

50 I.R. Spektrum (Nujol)
 1685 cm^{-1}

Herstellungsbeispiel 2

1. Seleniumdioxid-Pulver (12.6 g) wurde während 10 Minuten zu einer Lösung von 3-Chlor-4-benzyloxyacetophenon (19.7 g) in trockenem Pyridin (100 ml) unter Rühren bei 100°C gegeben, und das Gemisch wurde 3 Stunden bei der gleichen Temperatur gerührt. Ausfallendes Selen wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser (150 ml) gelöst, und die Lösung wurde mit Äther gewaschen. Die wässrige Lösung wurde unter Kühlung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei 3-chlor-4-benzyloxyphenylglyoxylsäure (15.9 g), F. 134 bis 135°C erhalten wurde.

2. Die folgenden Verbindungen wurden in gleicher Weise wie im Herstellungsbeispiel 2-1 erhalten.

(1) 3-Nitro-4-benzyloxyphenylglyoxylsäure, F. 161 bis 164°C .

(2) 3-Mesylamino-4-benzyloxyphenylglyoxylsäure, F. 165 bis 167°C (Zers.).

(3) 4-Mesylaminophenylglyoxylsäure, F. 100 bis 101°C .

(4) 3-Mesylaminophenylglyoxylsäure, F. 111 bis 113°C .

(5) m-Tolylglyoxylsäure, F. 68 bis 69°C .

(6) 3-Trifluormethylphenylglyoxylsäure, F. 89 bis 91°C .

(7) 3-Sulfamoylphenylglyoxylsäure, F. 132 bis 138°C .

(8) p-Cumenylglyoxylsäure

I.R. Spektrum (Film)

60 $1735, 1678\text{ cm}^{-1}$

(9) 4-Propoxyphenylglyoxylsäure, F. 61 bis 64°C .

Herstellungsbeispiel 3

1. Ein Gemisch aus 3-Nitro-4-benzyloxyphenylglyoxylsäure (30 g), konzentrierter Salzsäure (90 ml) und Essigsäure (120 ml) wurde 3 Stunden bei 100°C gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde unter Kühlung Eiswasser (600 ml) gegeben, und das Gemisch wurde mit Äthylacetat extrahiert. Der

Extrakt wurde mit Eiswasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wurde aus einem Gemisch aus Benzol:Äther:Petroläther (2:1:4) umkristallisiert. Die Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit Benzol gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet, wobei 3-Nitro-4-hydroxyphenylglyoxylsäure (19.0 g), F. 139 bis 140.5°C erhalten wurde.

2. Die folgenden Verbindungen wurden in gleicher Weise wie im Herstellungsbeispiel 3-1 beschrieben hergestellt.

(1) 3-Mesylamino-4-hydroxyphenylglyoxylsäure, F. 163 bis 165°C.

(2) 3-Chlor-4-hydroxyphenylglyoxylsäure, F. 114 bis 116°C.

Herstellungsbeispiel 4

1. Zu einer Lösung von Natriumbicarbonat (5.56 g) in Wasser (200 ml) wurde unter Rühren und Kühlung 3-Hydroxyphenylglyoxylsäure (11 g) zugefügt und gelöst. Andererseits wurde Hydroxylaminhydrochlorid (4.60 g) zu einer Lösung von Natriumbicarbonat (5.56 g) in Wasser (70 ml) unter Rühren bei der gleichen Temperatur zugegeben und gelöst. Die so erhaltene Lösung wurde unter Rühren und Kühlung zu der zuerst erhaltenen Lösung gegeben. Das Gemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und ausgesalzen. Dann wurde die Reaktionslösung mit Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel abdestilliert worden war, wurde der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Die Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, wobei 2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (5 g) erhalten wurde.

I.R. Spektrum (Nujol)
3200–3350, 1700 cm⁻¹

2. 4-Mesylaminophenylglyoxylsäure (6 g) und Natriumbicarbonat (2.1 g) wurden in Wasser (75 ml) gelöst. Dazu wurde tropfenweise eine Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid (1.75 g) und Natriumbicarbonat (2.1 g) in Wasser (25 ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 22 Stunden bei Umweltemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Äther gewaschen und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Dann wurde mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde gewaschen, getrocknet und mit Aktivkohle behandelt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Petroläther umkristallisiert, wobei 2-Hydroxyimino-2-(4-mesylaminophenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (4.0 g), F. 155 bis 156°C (Zers.) erhalten wurde.

3. 4-Mesylaminophenylglyoxylsäure (7 g) und eine 2n-methanolische Lösung von Hydroxylamin (70 ml) wurden 4 Stunden am Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in einer wässrigen 1n-Natronlauge (70 ml) gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit Äther gewaschen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und dann mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde gewaschen, getrocknet und mit Aktivkohle behandelt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wobei 2-Hydroxyimino-2-(4-mesylaminophenyl)-essigsäure (Anti-Isomer) (5.39 g), F. 158 bis 159°C (Zers.) erhalten wurde.

4. p-Tolylglyoxylsäure (5.3 g) und eine 2n-methanolische Lösung von Hydroxylamin (153.2 ml) wurden nacheinander 30 Minuten bei Umweltemperatur, 30 Minuten bei 50°C und 3.5 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Methanol wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde unter Eiskühlung in einer wässrigen 2n-Natronlauge (31.6 ml) gelöst, und die erhaltene

Lösung wurde 3× mit Äther gewaschen. Die Lösung wurde unter Kühlung mit 10%iger Salzsäure angesäuert. Nach dem Aussalzen wurde 3× mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur Ätherschicht wurde eine wässrige Lösung von Natriumbicarbonat gegeben, um den pH-Wert auf 7.5 einzustellen. Danach wurde er nacheinander jeweils auf pH 4, 3, und 1 eingestellt und mit Äther extrahiert. Die Extrakte aus den Lösungen mit pH 3 und pH 1 wurden vereinigt und 2× mit einer wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen und getrocknet. Zur Ätherlösung wurde Benzol (100 ml) gegeben, und das Lösungsmittel wurde bis auf ein Volumen von 30 ml abdestilliert. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, wobei 2-Hydroxyimino-2-(p-tolyl)essigsäure (Anti-Isomer) (2.94 g), F. 151°C (Zers.) erhalten wurde.

I.R. Spektrum (Nujol)
3175–3000, 1695 cm⁻¹

5. Die folgenden Verbindungen wurden in gleicher Weise wie im Herstellungsbeispiel 4-1 beschrieben erhalten.

(1) 2-Hydroxyimino-2-(p-tolyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 149°C (Zers.).

(2) 2-Hydroxyimino-2-(4-methylthiophenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 139 bis 140°C (Zers.).

(3) 2-Hydroxyimino-2-(m-tolyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 150°C (Zers.).

(4) 2-Hydroxyimino-2-(2-methoxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 129 bis 132°C.

(5) 2-Hydroxyimino-2-(3-sulfamoylphenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 162°C (Zers.).

(6) 2-Hydroxyimino-2-(p-cumenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 146°C (Zers.).

(7) 2-Hydroxyimino-2-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3250–3350, 1710 cm⁻¹

(8) 2-Hydroxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 170 bis 171.5°C (Zers.).

(9) 2-Hydroxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 162°C (Zers.).

(10) 2-Hydroxyimino-2-(3-mesylamino-4-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 94 bis 95°C (Zers.).

6. 3-Mesylaminophenylglyoxylsäure (4.9 g) und eine 1n-methanolische Lösung von Hydroxylamin (50 ml) wurden 15 Minuten bei 80 bis 85°C am Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde in gleicher Weise wie im Herstellungsbeispiel 4-3 beschrieben behandelt, wobei 2-Hydroxyimino-2-(3-mesylaminophenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (3.9 g) erhalten wurde.

I.R. Spektrum (Nujol)
3300, 3250, 1702 cm⁻¹

7. Die folgenden Verbindungen wurden in gleicher Weise wie im Herstellungsbeispiel 4-6 beschrieben erhalten.

(1) 2-Hydroxyimino-2-(4-benzyloxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 162 bis 164°C.

(2) 2-Hydroxyimino-2-(3-methoxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 149 bis 150°C.

(3) 2-Hydroxyimino-2-(2-methoxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 129 bis 132°C.

(4) 2-Hydroxyimino-2-(3-trifluormethylphenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 164°C (Zers.).

(5) 2-Hydroxyimino-2-(4-methoxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 135 bis 137°C (Zers.).

(6) 2-Hydroxyimino-2-(4-propoxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 126°C (Zers.).

8. 3-Methoxyphenylglyoxylsäure (2.16 g) und eine 2n-methanolische Lösung von Hydroxylamin (30 ml) wurden 4.5 Stunden am Rückfluss erhitzt und dann in gleicher Weise wie im Herstellungsbeispiel 4-3 beschrieben nachbehandelt, wobei 2-Hydroxyimino-2-(3-methoxyphenyl)essigsäure (Anti-Isomer), (2.09 g), F. 149 bis 150°C erhalten wurde.

9. 3-Hydroxyphenylglyoxylsäure (3.32 g) und eine 1n-methanolische Lösung von Hydroxylamin (45 ml) wurden 25 Minuten unter Rühren am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in gleicher Weise wie im Herstellungsbeispiel 4-3 beschrieben nachbehandelt, wobei ein Gemisch aus Syn- und Anti-Isomer von 2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (2.9 g) erhalten wurde.

I.R. Spektrum (Nujol)
3200, 1700 cm⁻¹

Herstellungsbeispiel 5

1. Dichloracetylchlorid (6 g) wurde in trockenem Methylenchlorid (20 ml) suspendiert, und zur Suspension wurde unter Eiskühlung 2-Hydroxyimino-2-(4-mesyaminophenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (2.8 g) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Dann wurde Äther (40 ml) portionsweise zugegeben, um die unlösliche Substanz zu lösen. Dann wurde Petroläther (50 ml) zugefügt. Nachdem dieses Gemisch gerührt worden war, wurde der ausgefallene Niederschlag durch Filtration gesammelt und mit Petroläther gewaschen, wobei 2-Dichloracetoxyimino-2-(4-mesyaminophenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (3.7 g) erhalten wurde.

I.R. Spektrum (Nujol)
3300, 1780, 1730 cm⁻¹

2. Dichloracetylchlorid (6.12 g) wurde in trockenem Methylenchlorid (50 ml) gelöst. Dazu wurde bei einer Temperatur unter 5°C 2-Hydroxyimino-2-(2-methoxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (2.7 g) gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 45 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Nachdem das Methylenchlorid abdestilliert worden war, wurde zum Rückstand Petroläther gegeben und es wurde gerührt. Der durch Dekantieren des Gemisches erhaltene ölige Rückstand wurde unter Kühlung aus Petroläther kristallisiert, wobei ein Gemisch von Syn- und Anti-Isomer der 2-Dichloracetoxyimino-2-(2-methoxyphenyl)essigsäure (3.37 g) erhalten wurde. Diese Substanz wurde ohne weitere Reinigung als Ausgangsverbindung für die nachfolgend beschriebene Acylierungsreaktion eingesetzt.

3. Dichloracetylchlorid (8.14 g) wurde in Methylenchlorid (25 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde unter Kühlung und Rühren 2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (2.5 g) gegeben, und das erhaltene Gemisch wurde dann 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde Petroläther gegeben, und der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt. Nach gründlichem Waschen mit Petroläther wurde 2-Dichloracetoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (3.57 g) erhalten.

I.R. Spektrum (Nujol)
3450, 1765, 1740 cm⁻¹

4. 2-(2-Thienyl)acetylchlorid (4.88 g) wurde in Tetrahydrofuran (20 ml) gelöst. Dazu wurde bei Raumtemperatur 2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-

Isomer) (5 g) gegeben. Nachdem eine Stunde bei der gleichen Temperatur gerührt worden war, wurde zur Reaktionslösung Petroläther gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und gründlich mit Petroläther gewaschen, wobei 2-[2-(2-Thienyl)-acetoxyimino]-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (7.3 g) erhalten wurde.

I.R. Spektrum (Nujol)
3400, 1730–1740 cm⁻¹

5. Dichloracetylchlorid (5.3 g), trockenes Methylenchlorid (22 ml) und 2-Hydroxyimino-3-phenylpropionsäure (Anti-Isomer) (2.15 g) wurden in ähnlicher Weise wie im Herstellungsbeispiel 5-3 beschrieben behandelt, wobei 2-Dichloracetoxyimino-3-phenylpropionsäure (Anti-Isomer) (2.9 g) erhalten wurde. Diese Verbindung wurde ohne weitere Reinigung als Ausgangsstoff für die nachfolgend beschriebene Acylierungsreaktion eingesetzt.

6. 2-Hydroxyimino-2-(3-sulfamoylphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (1.2 g) wurde unter Rühren zu einer Lösung von Dichloracetylchlorid (12 ml) in trockenem Äther (10 ml) unter Eiskühlung gegeben. Dann wurde das Gemisch 30 Minuten bei Umwelttemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde konzentriert. Zum Rückstand wurde Petroläther gegeben, um den Rückstand auszuwaschen, wobei 2-Dichloracetoxyimino-2-(3-sulfamoylphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (1.6 g) erhalten wurde. Diese Substanz wurde ohne weitere Reinigung als Ausgangsstoff für die nachfolgend beschriebene Acylierungsreaktion eingesetzt.

7. Dichloracetylchlorid (11.6 g), trockenes Methylenchlorid (20 ml) und 2-Hydroxyimino-2-(3-methoxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (3.2 g) wurden in ähnlicher Weise wie im Herstellungsbeispiel 5-3 beschrieben behandelt, wobei 2-Dichloracetoxyimino-2-(3-methoxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (2.9 g) erhalten wurde. Diese Verbindung wurde ohne weitere Reinigung als Ausgangsstoff für die nachfolgend beschriebene Acylierungsreaktion eingesetzt.

8. Dichloracetylchlorid (14.7 g) wurde in Methylenchlorid (50 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde 2-Hydroxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyphenyl)essigsäure (5.65 g) (Syn-Isomer) unter Eiskühlung gegeben. Nachdem Äther (10 ml) zugefügt worden war, wurde die Lösung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung Petroläther gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und gründlich mit Petroläther gewaschen, wobei 2-Dichloracetoxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (6.1 g) erhalten wurde. Diese Verbindung wurde ohne weitere Reinigung für die nachfolgend beschriebene Acylierungsreaktion eingesetzt.

9. 2-Hydroxyimino-2-(3-mesyamino-4-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (1.37 g) und Dichloracetylchlorid (0.9 g) wurden in ähnlicher Weise wie im Herstellungsbeispiel 5-3 beschrieben behandelt, wobei 2-Dichloracetoxyimino-2-(3-mesyamino-4-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (1.9 g) erhalten wurde. Diese Verbindung wurde ohne weitere Reinigung für die nachfolgend beschriebene Acylierungsreaktion eingesetzt.

10. Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise wie in den Herstellungsbeispielen 5-3 und 5-4 beschrieben hergestellt.

(1) 2-Dichloracetoxyimino-2-(p-tolyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 106 bis 108°C (Zers.).

(2) 2-Dichloracetoxyimino-2-(4-methylthiophenyl)essigsäure (Syn-Isomer).

I.R. Spektrum (Nujol)
1770, 1745 cm⁻¹

(3) 2-Dichloracetoxyimino-2-(4-benzyloxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
1760, 1735 cm⁻¹

(4) 2-Dichloracetoxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3350, 1755, 1730 cm⁻¹

(5) 2-Dichloracetoxyimino-2-(3-mesylaminophenyl)essigsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3250, 3200, 1772, 1655, 1635 cm⁻¹

(6) 2-Dichloracetoxyimino-2-(m-tolyl)essigsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
1787, 1751 cm⁻¹

(7) 2-Dichloracetoxyimino-2-(3-trifluormethylphenyl)essigsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
1792, 1722 cm⁻¹

(8) 2-Dichloracetoxyimino-2-(4-methoxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
1780, 1725 cm⁻¹

(9) 2-Dichloracetoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (Gemisch von Syn- und Anti-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3400, 1760, 1730 cm⁻¹

(10) 2-Dichloracetoxyimino-2-(p-cumenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 115°C (Zers.).

(11) 2-Dichloracetoxyimino-2-(4-propoxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 118°C (Zers.).

(12) 2-Benzoyloxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3350, 1735, 1725 cm⁻¹

(13) 2-Dichloracetoxyimino-2-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3450, 1795, 1705 cm⁻¹

(14) 2-Dichloracetoxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3400, 1780, 1700 cm⁻¹

(15) 2-Pivaloyloxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 123 bis 126°C (Zers.).

(16) 2-Benzoyloxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer), F. 140 bis 142°C (Zers.).

Beispiel 1

(A) 2-Dichloracetoxyimino-2-(4-mesylaminophenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (2.33 g) wurde in trockenem Methylenchlorid (20 ml) suspendiert. Dazu wurde unter Eiskühlung 5 Phosphorpentachlorid (1.77 g) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann abdestilliert, wobei Kristalle erhalten wurden. Andererseits wurde 7-Amino-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (1.65 g) und Bis(trimethylsilyl)acetamid (2.1 g) in trockenem Methylenchlorid (20 ml) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf -30°C abgekühlt. Dann wurden die oben erhaltenen Kristalle des Säurechlorides 10 nacheinander in kleinen Mengen zugegeben. Nachdem 30 Minuten bei der gleichen Temperatur und 30 Minuten bei 15 -10°C gerührt worden war, wurde die Reaktionslösung wieder auf -30°C gekühlt, und dann wurden 10 ml Wasser zugegeben. Das Methylenchlorid wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Zum Rückstand wurden Wasser und Äthylacetat gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 20 gründlich geschüttelt, und unlösliche Stoffe wurden abfiltriert. Zu dem die 7-[2-Dichloracetoxyimino-2-(4-mesylaminophenyl)acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer) enthaltendem Filtrat wurde tropfenweise unter Eiskühlung eine gesättigte wässrige 25 Lösung von Natriumbicarbonat gegeben. Der pH-Wert wurde auf 7.5 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde mit verdünnter Salzsäure auf pH 5 eingestellt und dann mit Äthylacetat gewaschen. Dann wurde die wässrige Schicht mit verdünnter Salzsäure auf pH 2 eingestellt und mit Äthylacetat 30 extrahiert. Nachdem der Extrakt mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet worden war, wurde er mit Aktivkohle behandelt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Äther pulverisiert, durch Filtration 35 gesammelt und getrocknet, wobei 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-mesylaminophenyl)acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer) (1.75 g) erhalten wurde.

40 I.R. Spektrum (Nujol)
3250, 1770, 1705, 1660 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)

ppm 11.50 (1H, s)
45 9.95 (1H, s)
9.60 (1H, d, J=9Hz)
9.50 (1H, s)
7.50 (2H, d, J=9Hz)
7.20 (2H, d, J=9Hz)
50 5.80 (1H, dd, J=5,9Hz)
5.20 (1H, d, J=5Hz)
4.35 (2H, AB_q, J=13Hz)
3.75 (2H, AB_q, J=18Hz)
2.95 (3H, s)

55

(B) Ein Gemisch aus Dimethylformamid (1.33 g) und Phosphoroxychlorid (2.55 g) wurde eine Stunde auf 40°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde dazu Methylenchlorid (30 ml) gegeben und abdestilliert. Zum Rückstand wurde 60 Äthylacetat (30 ml) gegeben. Dann wurde dazu unter Rühren und Eiskühlung 2-Dichloracetoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (5.3 g) gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde dann bei der gleichen Temperatur 45 Minuten gerührt. Auf der anderen Seite wurden 7-Amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (4.96 g) und Bis(trimethylsilyl)acetamid (9.21 g) in Äthylacetat (50 ml) gelöst und unter Kühlung gerührt. Dazu wurde die oben erhaltene Lösung bei etwa -15 bis etwa -10°C

gegeben. Nachdem eine Stunde bei der gleichen Temperatur gerührt worden war, wurde zu der Reaktionslösung Wasser gegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert, und vom Filtrat wurde die Äthylacetatschicht abgetrennt. Nachdem die wässrige Schicht ausgesalzen worden war, wurde sie mit Äthylacetat extrahiert. Die beiden Äthylacetatschichten wurden vereinigt. Zum Extrakt enthaltend 7-[2-Dichloracetoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer) wurde Wasser gegeben. Dann wurde eine wässrige Lösung von Natriumbicarbonat zugefügt, um den pH-Wert auf 6 bis 6.5 einzustellen. Nachdem 30 Minuten gerührt worden war, wurde die wässrige Schicht weiterhin behandelt wie im Beispiel 1 (A) beschrieben, wobei 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer) (5.12 g) erhalten wurde.

I.R. Spektrum (Nujol)
3300, 1780, 1720, 1670 cm^{-1}

N.M.R. Spektrum (d_6 -Dimethylsulfoxid, δ)
ppm 11.6 (1H, s)
9.6 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
6.7–7.5 (4H, m)
5.85 (1H, dd, $J=5, 9\text{Hz}$)
5.17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4.36 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$)
3.96 (3H, s)
3.77 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$)

Die so erhaltene 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer) wurde in üblicher Weise in das Natriumsalz übergeführt, wobei Natrium-7-[2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (Syn-Isomer) erhalten wurde.

I.R. Spektrum (Nujol)
3200–3500, 1760, 1660, 1595 cm^{-1}

N.M.R. Spektrum (D_2O , δ)
ppm 6.7–7.5 (4H, m)
5.75 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
5.1 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4.1 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$)
3.91 (3H, s)
3.55 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$)

(C) 2-Dichloracetoxyimino-2-(3-mesylaminophenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (3.0 g) wurde in trockenem Methylenchlorid (30 ml) suspendiert, und dazu wurde unter Eiskühlung Phosphorpentachlorid (2.02 g) gegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Zum Rückstand wurde Benzol gegeben und dann abdestilliert. Dann wurde zu diesem Rückstand ein Gemisch von Benzol und Petroläther gegeben. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit dem gleichen Lösungsmittel gewaschen. Auf der anderen Seite wurden 7-Amino-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (2.7 g) und Bis(trimethylsilyl)acetamid (3.3 g) in Methylenchlorid (50 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurden bei -40°C die oben erhaltenen Kristalle des Säurechlorides gegeben. Die Reaktionstemperatur wurde allmählich während einer Stunde unter Rühren auf -2 bis 0°C erhöht. Dann wurde bei -40°C Wasser zugefügt. Dann wurden ausserdem Wasser und Äthylacetat zugefügt, und die unlöslichen Stoffe

wurden abfiltriert. Es schieden sich eine wässrige Schicht und eine Äthylacetatschicht ab. Die wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschichten wurden vermischt, gewaschen und auf 60 ml eingengt. Eine wässrige Lösung von Natriumbicarbonat wurde unter Rühren und Kühlen zur konzentrierten Lösung enthaltend 7-[2-Dichloracetoxyimino-2-(3-mesylaminophenyl)acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure gegeben. Die so erhaltene Lösung (pH 7.5) wurde 5 Minuten gerührt. Die wässrige Schicht wurde in ähnlicher Weise wie im Beispiel 1 (A) beschrieben behandelt, wobei 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-mesylaminophenyl)acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer) (1.7 g) erhalten wurde.

I.R. Spektrum (Nujol)
3200, 1770, 1710, 1660 cm^{-1}

N.M.R. Spektrum (d_6 -Dimethylsulfoxid, δ)
ppm 11.76 (1H, s)
9.88 (1H, s)
9.66 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
9.58 (1H, s)
7.0–7.80 (4H, m)
5.87 (1H, dd, $J=5, 9\text{Hz}$)
5.19 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4.43 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$)
3.51 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$)
3.00 (3H, s)

(D) 2-Dichloracetoxyimino-2-(4-methylthiophenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (3.54 g) wurde in trockenem Methylenchlorid (30 ml) suspendiert, und dazu wurde unter Eiskühlung Phosphorpentachlorid (2.3 g) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel abdestilliert worden war, wurden 2× nacheinander Benzol zugefügt und jeweils wieder danach abdestilliert. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid (15 ml) gelöst. Auf der anderen Seite wurden 7-Amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (3.28 g) und Natriumbicarbonat (3.36 g) in einer Mischung von Wasser (92 ml) und Aceton (46 ml) gelöst. Dazu wurde die oben erhaltene Lösung des Säurechlorides tropfenweise unter Rühren während eines Zeitraumes von 5 Minuten bei -5 bis 0°C zugefügt. Nachdem bei der gleichen Temperatur 30 Minuten gerührt worden war, wurde die Reaktionslösung mit Benzol gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit 10%iger Salzsäure unter Kühlen auf pH 5.5 eingestellt und dann mit Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Schicht wurde dann mit 10%iger Salzsäure auf pH 2 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Äther pulverisiert, durch Filtration gesammelt und getrocknet, wobei 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-methylthiophenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer) (0.55 g) erhalten wurde.

I.R. Spektrum (Nujol)
3250, 1775, 1720, 1670 cm^{-1}

N.M.R. Spektrum (d_6 -Dimethylsulfoxid, δ)
ppm 11.55 (1H, s)
9.65 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
7.45 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
7.35 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
5.78 (1H, dd, $J=5, 9\text{Hz}$)

5.15 (1H, d, J=5Hz)
 4.33 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.97 (3H, s)
 3.75 (2H, AB_q, J=18Hz)
 2.50 (3H, s)

(E) Dimethylformamid (0.4 g), Phosphoroxchlorid (0.81 g), Methylenchlorid (20 ml), Äthylacetat (10 ml) und 2-[2-(2-Thienyl)acetoxyimino]-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (1.68 g) wurden nach dem in Beispiel 1 (B) beschriebenen Verfahren behandelt, wobei eine Äthylacetatlösung erhalten wurde. Auf der anderen Seite wurden 7-Amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (1.64 g) und Bis(trimethylsilyl)acetamid (3.55 g) in Äthylacetat (20 ml) gelöst und bei -20°C gerührt. Dazu wurde die oben erhaltene Lösung gegeben. Dann wurde das Reaktionsgemisch bei der gleichen Temperatur eine Stunde gerührt. Wasser wurde zugefügt, und das Gemisch wurde 10 Minuten gerührt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat extrahiert. Die beiden Äthylacetatschichten wurden vereinigt. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einer Mischung von Diisopropyläther und Äther pulverisiert, durch Filtration gesammelt und gewaschen, wobei 7-[2-(2-Thienyl)acetoxyimino]-2-(3-hydroxyphenyl)-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer) (2.2 g) erhalten wurde.

I.R. Spektrum (Nujol)
 3150–3200, 1770, 1720, 1670 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 10.12 (1H, d, J=9Hz)
 6.8–7.6 (7H, m)
 5.94 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5.26 (1H, d, J=5Hz)
 4.38 (2H, AB_q, J=13Hz)
 4.18 (2H, s)
 3.97 (3H, s)
 3.81 (2H, AB_q, J=18Hz)

(F) Dimethylformamid (0.31 g) und Phosphoroxchlorid (0.69 g) wurden 30 Minuten auf 40°C erwärmt. Zum Gemisch wurde Benzol gegeben und dann entfernt. Der Rückstand wurde in Äthylacetat (7 ml) suspendiert, und zur Suspension wurde tropfenweise unter Rühren und Kühlung auf -10 bis -20°C 2-Dichloracetoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (1.24 g) in gekühltem Äthylacetat (6 ml) gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Auf der anderen Seite wurde eine Lösung von 7-Amino-3-trichloracetylcarbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (1.05 g) und Bis(trimethylsilyl)acetamid (2.04 g) in Äthylacetat (10 ml) gerührt und auf -10 bis -20°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde tropfenweise während 5 Minuten die oben erhaltene Äthylacetatlösung gegeben, und das Gemisch wurde 2 Stunden bei der gleichen Temperatur gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde Wasser (10 ml) gegeben, und die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt. Zur Äthylacetatlösung enthaltend 7-[2-Dichloracetoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-trichloracetylcarbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer) wurde Wasser (10 ml) gegeben. Das Gemisch wurde durch Zugabe von Natriumbicarbonat auf pH 7.5 eingestellt und 30 Minuten bei Umwelttemperatur gerührt. Die wässrige Schicht wurde nach dem im Beispiel 1 (A) beschriebenen Verfahren nachbehandelt, wobei 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-

hydroxyphenyl)acetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer) (600 mg) erhalten wurde. Diese Säure wurde in konventioneller Weise in ihr Natriumsalz übergeführt, wobei Natrium-7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (Syn-Isomer) (500 g) erhalten wurde.

I.R. Spektrum (Nujol)
 3200–3500, 1765, 1660, 1595 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (D₂O, δ)
 ppm 7.0–7.25 (4H, m)
 5.85 (1H, d, J=5Hz)
 5.20 (1H, d, J=5Hz)
 4.7 (2H, AB_q, J=20Hz)
 3.52 (2H, AB_q, J=17Hz)

(G) Dimethylformamid (0.9 g) und Thionylchlorid (1.47 g) wurden 30 Minuten bei 40°C gerührt. Dann wurde das Gemisch zur Trockne eingengt. Zum Rückstand wurde trockener Äther gegeben, und das Lösungsmittel wurde wiederum unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid (30 ml) gelöst, und dazu wurde unter Kühlung 2-Dichloracetoxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomer) (3.6 g) gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 30 Minuten bei -10°C gerührt. Dann wurde die Lösung auf -20°C abgekühlt. Auf der anderen Seite wurde 7-Aminocephalosporansäure (3.05 g) in Methylenchlorid (40 ml) suspendiert, und dann wurde dazu Bis(trimethylsilyl)acetamid (6.83 g) gegeben. Zur so erhaltenen Lösung wurde tropfenweise während 5 Minuten bei -20°C die oben erhaltene Lösung gegeben. Nachdem die Reaktionslösung 3 Minuten bei -10°C gerührt worden war, wurde das Methylenchlorid unter vermindertem Druck bei Umwelttemperatur abdestilliert, wobei ein Rückstand enthaltend 7-[2-Dichloracetoxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]cephalosporansäure (Syn-Isomer) erhalten wurde. Dazu wurden Wasser (30 ml) und Äthylacetat (50 ml) gegeben. Ausserdem wurde dann eine wässrige Lösung von Natriumbicarbonat zugefügt, um den pH-Wert auf 8 einzustellen. Diese Lösung wurde 5 Minuten gerührt, und die wässrige Schicht wurde abgetrennt. Dazu wurde 5%ige Salzsäure gegeben, um den pH-Wert auf 6.5 einzustellen, und die wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat gewaschen. Dann wurde der pH-Wert der wässrigen Schicht auf 2 eingestellt, und diese Schicht wurde nacheinander mit Äthylacetat (100 ml und 50 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden gesammelt und nacheinander mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde mit einer Mischung von Äther und Diisopropyläther gewaschen. Das Pulver wurde durch Filtration gesammelt und getrocknet, wobei 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]cephalosporansäure (Syn-Isomer) (2.8 g) erhalten wurde.

I.R. Spektrum (Nujol)
 3250, 1770, 1715, 1655 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.76 (1H, s)
 10.10 (1H, d, J=9Hz)
 7.33 (2H, d, J=9Hz)
 6.71 (2H, d, J=9Hz)
 5.80 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5.13 (1H, d, J=5Hz)

4.80 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.54 (2H, breit d)
 2.00 (3H, s)

(H) Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise wie in den Beispielen 1 (A) bis (G) beschrieben erhalten.

(1) 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-mesylaminophenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3250, 1770, 1705, 1660 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.55 (1H, s)
 9.95 (1H, s)
 9.65 (1H, d, J=9Hz)
 7.50 (2H, d, J=9Hz)
 7.21 (2H, d, J=9Hz)
 5.95 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5.18 (1H, d, J=5Hz)
 4.31 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.90 (3H, s)
 3.72 (2H, AB_q, J=18Hz)
 3.02 (3H, s)

(2) 7-[2-Hydroxyimino-2-(p-tolyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer), F. 102°C (Zers.).

I.R. Spektrum (Nujol)
 3260, 1770, 1710, 1665 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.48 (1H, s)
 9.58 (1H, d, J=8Hz)
 7.43 (2H, d, J=7Hz)
 7.10 (2H, d, J=7Hz)
 5.82 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5.16 (1H, d, J=5Hz)
 4.30 (2H, AB_q, J=14Hz)
 3.92 (3H, s)
 3.70 (2H, AB_q, J=15Hz)
 2.31 (3H, s)

(3) 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-benzyloxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3250, 1780, 1710, 1670 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.45 (1H, s)
 9.67 (1H, d, J=9Hz)
 7.55 (2H, d, J=8Hz)
 7.42 (5H, s)
 7.10 (2H, d, J=8Hz)
 5.82 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5.23 (1H, d, J=5Hz)
 5.20 (2H, s)
 4.35 (2H, AB_q, J=13Hz)
 4.00 (3H, s)
 3.75 (2H, AB_q, J=18Hz)

(4) 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-

(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3250, 1770, 1710, 1660 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.25 (1H, s)
 9.57 (1H, d, J=9Hz)
 7.43 (2H, d, J=9Hz)
 6.80 (2H, d, J=9Hz)
 5.85 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5.17 (1H, d, J=5Hz)
 4.32 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.95 (3H, s)
 3.73 (2H, AB_q, J=18Hz)

(5) Natrium-7-[2-Hydroxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3250, 1770, 1710, 1660 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (D₂O, δ)
 ppm 7.5 (2H, d, J=9Hz)
 6.9 (2H, d, J=9Hz)
 5.85 (1H, d, J=5Hz)
 5.16 (1H, d, J=5Hz)
 4.2 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.95 (3H, s)
 3.6 (2H, AB_q, J=18Hz)

(6) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-mesylaminophenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer), F. 145–147°C (Zers.).

I.R. Spektrum (Nujol)
 3250, 1775, 1710, 1665 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 12.11 (1H, s)
 9.80 (1H, s)
 9.55 (1H, d, J=9Hz)
 6.95–7.70 (4H, m)
 5.82 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5.13 (1H, d, J=5Hz)
 4.28 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.86 (3H, s)
 3.67 (2H, AB_q, J=18Hz)
 2.95 (3H, s)

(7) 7-[2-Hydroxyimino-2-(m-tolyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3250, 1775, 1710, 1665 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.62 (1H, s)
 9.66 (1H, d, J=8Hz)
 7.1–7.6 (4H, m)
 5.88 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5.20 (1H, d, J=5Hz)
 4.33 (2H, AB_q, J=15Hz)
 3.93 (3H, s)
 3.74 (2H, AB_q, J=20Hz)
 2.32 (3H, s)

(8) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-methoxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3250, 1770, 1710, 1660 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)

ppm 11.63 (1H, s)
9.65 (1H, d, J=9Hz)
7.10 (4H, m)
5.82 (1H, dd, J=5,9Hz)
5.13 (1H, d, J=5Hz)
4.30 (2H, AB_q, J=13Hz)
3.92 (3H, s)
3.72 (3H, s)
3.70 (2H, AB_q, J=18Hz)

(9) 7-[2-Hydroxyimino-2-(2-methoxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Gemisch von Syn- und Anti-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3300, 1775, 1715, 1670 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)

ppm 11.95 (1H, s)
11.7 (1H, s)
9.05 (1H, d, J=9Hz)
8.5 (1H, d, J=9Hz)
7.25-7.55 (4H, m)
6.9-7.2 (4H, m)
5.75 (2H, 2Xdd, J=5,9Hz)
5.1 (2H, d, J=5Hz)
4.3 (4H, AB_q, J=13Hz)
3.93 (6H, s)
3.76 (3H, s)
3.73 (4H, AB_q, J=18Hz)
3.71 (3H, s)

(10) 7-(2-Hydroxyimino-3-phenylpropionamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Anti-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3270, 1770, 1710, 1665 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)

ppm 12.19 (1H, broad s)
8.47 (1H, d, J=8Hz)
7.25 (5H, s)
5.73 (1H, dd, J=6,8Hz)
5.10 (1H, d, J=6Hz)
4.34 (2H, AB_q, J=14Hz)
3.94 (3H, s)
3.86 (2H, s)
3.71 (2H, AB_q, J=20Hz)

(11) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-trifluormethylphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3200, 1770, 1710, 1665 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)

ppm 12.00 (1H, s)
9.76 (1H, d, J=9Hz)

7.55-8.05 (4H, m)
5.88 (1H, dd, J=5,9Hz)
5.20 (1H, d, J=5Hz)
4.33 (2H, AB_q, J=13Hz)
4.00 (3H, s)
3.75 (2H, AB_q, J=18Hz)

(12) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-trifluormethylphenyl)acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3200, 1770, 1705, 1660 cm⁻¹

15 N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)

ppm 11.90 (1H, s)
9.75 (1H, d, J=9Hz)
9.56 (1H, s)
7.55-8.00 (4H, m)
5.86 (1H, dd, J=5,9Hz)
5.21 (1H, d, J=5Hz)
4.47 (2H, AB_q, J=13Hz)
3.73 (2H, AB_q, J=18Hz)

25 (13) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-sulfamoylphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
30 3250, 1765, 1705, 1675 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)

ppm 11.95 (1H, s)
9.73 (1H, d, J=8Hz)
7.58-8.30 (4H, m)
7.47 (2H, s)
5.86 (1H, dd, J=5,8Hz)
5.18 (1H, d, J=5Hz)
4.32 (2H, AB_q, J=13Hz)
40 3.93 (3H, s)
3.72 (2H, AB_q, J=20Hz)

(14) 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-methoxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3250, 1775, 1705, 1660 cm⁻¹

50 N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)

ppm 11.4 (1H, s)
9.65 (1H, d, J=9Hz)
7.55 (2H, d, J=9Hz)
7.0 (2H, d, J=9Hz)
55 5.87 (1H, dd, J=5,9Hz)
5.20 (1H, d, J=5Hz)
4.35 (2H, AB_q, J=13Hz)
3.93 (3H, s)
3.80 (3H, s)
3.75 (2H, AB_q, J=18Hz)

(15) 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-methoxyphenyl)acetamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3250, 1775, 1710, 1660 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.68 (1H, s)
 9.7 (1H, d, J=9Hz)
 7.57 (2H, d, J=9Hz)
 7.0 (2H, d, J=9Hz)
 5.89 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5.02 (1H, d, J=5Hz)
 4.23 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.72 (2H, AB_q, J=18Hz)
 2.69 (3H, s)

(16) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Gemisch von Syn- und Anti-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3250, 1770, 1710, 1670 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 12.0 (1H, s)
 11.5 (1H, s)
 9.6 (1H, d, J=9Hz)
 9.0 (1H, d, J=9Hz)
 7.0 (8H, m)
 5.8 (2H, m)
 5.15 (2H, m)
 4.3 (4H, AB_q, J=13Hz)
 3.92 (6H, s)
 3.7 (4H, AB_q, J=18Hz)

(17) 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3250, 1770, 1710, 1660 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.17 (1H, s)
 9.5 (1H, d, J=9Hz)
 7.35 (2H, d, J=8Hz)
 6.75 (2H, d, J=8Hz)
 5.8 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5.15 (1H, d, J=5Hz)
 4.35 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.68 (2H, AB_q, J=18Hz)
 2.67 (3H, s)

(18) 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3250, 1770, 1710, 1660 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.13 (1H, s)
 9.5 (1H, d, J=9Hz)
 9.41 (1H, s)
 7.3 (2H, d, J=9Hz)
 6.7 (2H, d, J=9Hz)
 5.72 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5.12 (1H, d, J=5Hz)
 4.38 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.65 (2H, AB_q, J=18Hz)

(19) 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3200, 1770, 1710, 1660 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 5 ppm 11.25 (1H, s)
 9.5 (1H, d, J=9Hz)
 7.38 (2H, d, J=8Hz)
 6.8 (2H, d, J=8Hz)
 5.81 (1H, dd, J=5,9Hz)
 10 5.15 (1H, d, J=5Hz)
 4.30 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.68 (2H, AB_q, J=18Hz)

(20) 7-[2-Hydroxyimino-2-(p-cumenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer), F. 143°C, (Zers.).

I.R. Spektrum (Nujol)
 3250, 1770, 1710, 1665 cm⁻¹

20 N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.36 (1H, s)
 9.48 (1H, d, J=8Hz)
 7.40 (2H, d, J=9Hz)
 25 7.19 (2H, d, J=9Hz)
 5.76 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5.11 (1H, d, J=5Hz)
 4.16 (2H, AB_q, J=14Hz)
 3.86 (3H, s)
 30 3.67 (2H, AB_q, J=18Hz)
 2.86 (1H, quintet, J=6Hz)
 1.17 (6H, d, J=6Hz)

(21) 7-[2-Hydroxyimino-2-(p-tolyl)acetamido]-3-(pyridin-1-oxide-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer), F. 158°C (Zers.).

I.R. Spektrum (Nujol)
 3250, 1775, 1670 cm⁻¹

40 N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.55 (1H, s)
 9.66 (1H, d, J=8Hz)
 8.35 (1H, d, J=6Hz)
 45 7.0-7.9 (3H, m)
 7.50 (2H, d, J=7Hz)
 7.26 (2H, d, J=7Hz)
 5.83 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5.27 (1H, d, J=5Hz)
 50 4.13 (2H, AB_q, J=16Hz)
 3.62 (2H, AB_q, J=21Hz)
 2.32 (3H, s)

(22) 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-propoxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer), F. 141°C (Zers.).

I.R. Spektrum (Nujol)
 3300, 1780, 1720, 1672 cm⁻¹

60 N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.29 (1H, s)
 9.53 (1H, d, J=8Hz)
 7.44 (2H, d, J=9Hz)
 65 6.92 (2H, d, J=9Hz)
 5.80 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5.13 (1H, d, J=5Hz)
 4.28 (2H, AB_q, J=14Hz)

3.92 (2H, t, J=7Hz)
 3.88 (3H, s)
 3.68 (2H, AB_q, J=18Hz)
 1.72 (2H, sextet, J=7Hz)
 0.95 (3H, t, J=7Hz)

(23) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3270, 1770, 1720, 1660 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.68 (1H, s)
 9.65 (1H, d, J=9Hz)
 6.7-7.5 (4H, m)
 5.85 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5.23 (1H, d, J=5Hz)
 4.4 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.75 (2H, AB_q, J=18Hz)
 2.75 (3H, s)

(24) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3200, 1770, 1710, 1660 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.5 (1H, breit s)
 9.57 (1H, d, J=9Hz)
 9.5 (1H, s)
 6.7-7.45 (4H, m)
 5.85 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5.16 (1H, d, J=5Hz)
 4.42 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.7 (2H, AB_q, J=18Hz)

(25) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3250, 1760, 1710, 1660 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.65 (1H, s)
 9.6 (1H, d, J=9Hz)
 6.7-7.5 (4H, m)
 5.8 (1H, dd, J=5,6Hz)
 5.15 (1H, d, J=5Hz)
 3.5 (2H, AB_q, J=18Hz)
 2.95 (3H, s7)

(26) 7-[2-Benzoyloxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3300, 1785, 1740, 1720, 1670 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 10.15 (1H, d, J=9Hz)
 8.95 (2H, d, J=8Hz)
 7.65 (5H, m)
 6.95 (2H, d, J=8Hz)
 6.03 (1H, dd, J=5.9Hz)

5.23 (1H, d, J=5Hz)
 4.35 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.95 (3H, s)
 3.75 (2H, AB_q, J=18Hz)

5

(27) Natrium-7-[2-hydroxyimino-2-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (Syn-Isomer)

¹⁰ I.R. Spektrum (Nujol)
 3200-3400, 1770, 1660, 1590 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (D₂O, δ)
 ppm 6.6-7.3 (3H, m)
¹⁵ 5.8 (1H, d, J=5Hz)
 5.15 (1H, d, J=5Hz)
 4.15 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.93 (3H, s)
 3.82 (3H, s)
²⁰ 3.53 (2H, AB_q, J=18Hz)

(28) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

²⁵ I.R. Spektrum (Nujol)
 3200-3400, 1780, 1710, 1665 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
³⁰ ppm 11.45 (1H, s)
 9.65 (1H, d, J=9Hz)
 7.45 (1H, s)
 7.4 (1H, dd, J=2,9Hz)
 7.0 (1H, dd, J=2,9Hz)
³⁵ 5.85 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5.20 (1H, d, J=5Hz)
 4.32 (2H, AB_q, J=14Hz)
 4.00 (3H, s)
 3.75 (2H, AB_q, J=18Hz)

40

(29) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

⁴⁵ I.R. Spektrum (Nujol)
 3300-3400, 2300-2500, 1770-1780, 1720, 1665, 1620, 1540, 1320 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (D₂O+NaHCO₃, δ)
⁵⁰ ppm 7.96 (1H, d, J=2Hz)
 7.50 (1H, dd, J=2,10Hz)
 6.66 (1H, d, J=9Hz)
 5.79 (1H, d, J=4Hz)
 5.15 (1H, d, J=5Hz)
⁵⁵ 4.15 (2H, AB_q, J=12Hz)
 3.97 (3H, s)
 3.60 (2H, AB_q, J=12Hz)

(30) 7-[2-Hydroxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

⁶⁰ I.R. Spektrum (Nujol)
 3250, 1780, 1680, 1652 cm⁻¹

⁶⁵ N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.24 (1H, s)
 9.52 (1H, d, J=8Hz)
 7.43 (2H, d, J=9Hz)

6.82 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)
 5.78 (1H, dd, $J=5,8\text{Hz}$)
 5.14 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 3.46 (2H, AB_q, $J=17\text{Hz}$)
 2.04 (3H, s)

(31) Natrium-7-[2-hydroxyimino-2-(3-mesyloxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (KBr)
 3600, 3400, 3200–3300, 1920–1930, 1770, 1660, 1620, 1350, 1150 cm^{-1}

N.M.R. Spektrum (D_2O , δ)
 ppm 7.5 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)
 6.84 (1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$)
 6.60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 5.70 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)
 5.00 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)
 4.3 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)
 2.25 (3H, s)

(32) 7-[2-Benzoyloxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3200–3400, 1780, 1720–1760, 1670 cm^{-1}

N.M.R. Spektrum (d_6 -Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 10.12 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 8.03 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
 6.9–7.8 (6H, m)
 6.0 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
 5.22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4.3 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3.9 (3H, s)
 3.71 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(33) 7-[2-Pivaloyloxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3200–3300, 1760–1780, 1670 cm^{-1}

N.M.R. Spektrum (d_6 -Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 10.0 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 6.9–7.4 (4H, m)
 5.9 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
 5.18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4.31 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3.95 (3H, s)
 3.75 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(34) 7-[2-Äthoxycarbonyloxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3200–3350, 1775, 1730, 1680 cm^{-1}

N.M.R. Spektrum (d_6 -Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 10.16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 7.30–7.70 (4H, m)
 5.90 (1H, dd, $J=5,8\text{Hz}$)
 5.21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

4.04–4.58 (4H, m)
 3.92 (3H, s)
 3.74 (2H, AB_q, $J=17\text{Hz}$)
 1.30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

5

(35) 7-[2-Acetoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

10 I.R. Spektrum (Nujol)
 3250–3450, 1760–1780, 1720, 1670 cm^{-1}

N.M.R. Spektrum (d_6 -Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 10.0 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 15 6.9–7.75 (4H, m)
 5.92 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
 5.25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4.32 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3.95 (3H, s)
 20 3.79 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)
 2.25 (3H, s)

(36) Pivaloyloxymethyl 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3300, 1780, 1750, 1660 cm^{-1}

30 N.M.R. Spektrum (d_6 -Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.28 (1H, s)
 9.60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 6.64–7.36 (4H, m)
 5.60–6.0 (3H, m)
 35 5.18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4.30 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3.94 (3H, s)
 3.74 (2H, AB_q, $J=17\text{Hz}$)
 1.16 (9H, s)

40

(37) Pivaloyloxymethyl 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (Syn-Isomer)

45 I.R. Spektrum (Nujol)
 3300, 1780, 1760, 1665 cm^{-1}

N.M.R. Spektrum (d_6 -Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.49 (1H, s)
 50 9.45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 6.6–7.3 (4H, m)
 5.66–5.9 (3H, m)
 5.1 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 3.5 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)
 55 2.01 (3H, s)
 1.13 (9H, s)

(38) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

60 I.R. Spektrum (Nujol)
 3450, 3350, 3250, 2400–2600, 1770, 1725, 1655, 1620, 1535, 1375 cm^{-1}

65

N.M.R. Spektrum (d_6 -Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.72 (1H, s)
 9.63 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

7.96 (1H, d, J=2Hz)
 7.74 (1H, dd, J=2,8Hz)
 7.24 (1H, d, J=8Hz)
 6.57 (2H, s)
 5.82 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5.20 (1H, d, J=5Hz)
 4.74 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.52 (2H, AB_q, J=18Hz)

(39) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)-acetamido]-3-carbamoylmethyl-3-cephem-4-carbonsäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3450, 3250–3350, 1770, 1705, 1660, 1595 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.56 (1H, s)
 9.60 (1H, d, J=8Hz)
 7.46 (1H, d, J=2Hz)
 7.36 (1H, dd, J=2,8Hz)
 7.00 (1H, d, J=8Hz)
 6.59 (2H, s)
 5.80 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5.18 (1H, d, J=5Hz)
 4.73 (2H, AB_q, J=15Hz)
 3.54 (2H, AB_q, J=18Hz)

(40) 7-[2-Hydroxyimino-2-(p-tolyl)acetamido]cephalosporansäure (Syn-Isomer), F. 76°C (Zers.).

I.R. Spektrum (Nujol)
 3290, 1780, 1725, 1665 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.65 (1H, breit s)
 9.65 (1H, d, J=8Hz)
 7.47 (2H, d, J=8Hz)
 7.21 (2H, d, J=8Hz)
 5.87 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5.21 (1H, d, J=5Hz)
 4.86 (2H, AB_q, J=14Hz)
 3.59 (2H, AB_q, J=18Hz)
 2.33 (3H, s)
 2.05 (3H, s)

(41) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]cephalosporansäure (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3460, 3200, 1780, 1720, 1650 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.65 (1H, s)
 9.6 (1H, d, J=9Hz)
 6.7–7.4 (4H, m)
 5.85 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5.18 (1H, d, J=5Hz)
 4.87 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.57 (2H, AB_q, J=18Hz)
 2.0 (3H, s)

(42) Natrium-7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]cephalosporanat (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3200, 1760, 1720, 1650, 1585 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (D₂O, δ)
 ppm 7.45–6.92 (4H, m)
 5.85 (1H, d, J=5Hz)
 5.18 (1H, d, J=5Hz)
 4.77 (2H, AB_q, J=11Hz)
 3.49 (2H, AB_q, J=17Hz)
 2.12 (3H, s)

(43) 7-[2-Hydroxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyphenyl)-acetamido]cephalosporansäure (Syn-Isomer), F. 131 bis 133°C (Zers.).

I.R. Spektrum (Nujol)
 3300, 3200, 2300–2500, 1770, 1720, 1710, 1650, 1620, 1535, 15 1320 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)
 ppm 11.78 (1H, s)
 9.70 (1H, d, J=8Hz)
 8.00 (1H, d, J=2Hz)
 7.78 (1H, dd, J=2,8Hz)
 7.23 (1H, d, J=8Hz)
 5.90 (1H, dd, J=4,6Hz)
 5.22 (1H, d, J=6Hz)
 4.90 (2H, AB_q, J=13Hz)
 25 3.60 (2H, AB_q, J=18Hz)
 2.02 (3H, s)

(44) Natrium-7-[2-hydroxyimino-2-(3-mesylamino-4-hydroxyphenyl)acetamido]cephalosporanat (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3600, 3300–3400, 3200, 1765, 1720, 1660, 1600, 1320, 1150 cm⁻¹

35 N.M.R. Spektrum (D₂O, δ)
 ppm 7.60 (1H, d, J=2Hz)
 7.40 (1H, dd, J=2,8Hz)
 7.00 (1H, d, J=8Hz)
 5.88 (1H, d, J=6Hz)
 40 5.20 (1H, d, J=6Hz)
 4.7 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3.57 (2H, AB_q, J=18Hz)
 3.10 (3H, s)
 2.10 (3H, s)

(45) Natrium-7-[2-hydroxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)acetamido]cephalosporanat (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 50 3400–3450, 3200, 1765, 1720, 1660, 1620, 1600 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (D₂O, δ)
 ppm 7.6 (1H, d, J=2Hz)
 7.3 (1H, dd, J=2,8Hz)
 55 6.85 (1H, d, J=8Hz)
 5.85 (1H, d, J=6Hz)
 5.20 (1H, d, J=6Hz)
 2.1 (3H, s)

60 (46) 7-[2-Pivaloyloxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]cephalosporansäure (Syn-Isomer), Pulver, dessen Natriumsalz, Pulver.

(47) Acetoxymethyl 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]cephalosporanat (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
 3300, 1720–1780, 1660 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)

ppm 11.52 (1H, s)
9.55 (1H, d, J=8Hz)
6.7–7.3 (4H, m)
5.7–5.97 (3H, m)
5.19 (1H, d, J=5Hz)
4.78 (2H, AB_q, J=13Hz)
3.62 (2H, AB_q, J=18Hz)
2.11 (3H, s)
2.08 (3H, s)

(48) Pivaloyloxymethyl 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]cephalosporanat (Syn-Isomer)

I.R. Spektrum (Nujol)
3300, 1780, 1745, 1660 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid, δ)

ppm 11.26 (1H, s)
9.60 (1H, d, J=8Hz)
6.60–7.40 (4H, m)
5.65–6.00 (3H, m)

5.20 (1H, d, J=5Hz)
4.76 (2H, AB_q, J=13Hz)
3.65 (2H, breit s)
2.05 (3H, s)
5 1.16 (9H, s)

(49) Pivaloyloxymethyl 7-[2-pivaloyloxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetamido]cephalosporanat (Syn-Isomer)

10 I.R. Spektrum (Nujol)
3300, 1790, 1750, 1670 cm⁻¹

N.M.R. Spektrum (d₆-Aceton, δ)

ppm 8.9 (1H, d, J=9Hz)
15 6.9–7.42 (4H, m)
5.7–7.2 (3H, m)
5.3 (1H, d, J=5Hz)
4.9 (2H, AB_q, J=14Hz)
3.69 (2H, AB_q, J=20Hz)
20 2.03 (3H, s)
1.3 (9H, s)
1.21 (9H, s)