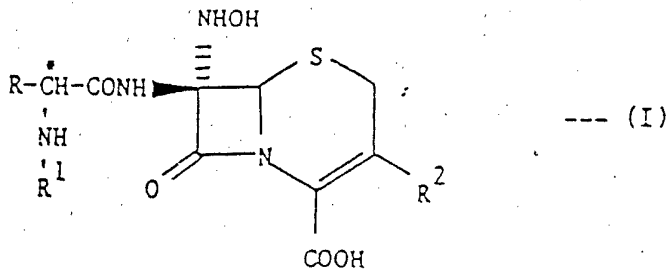


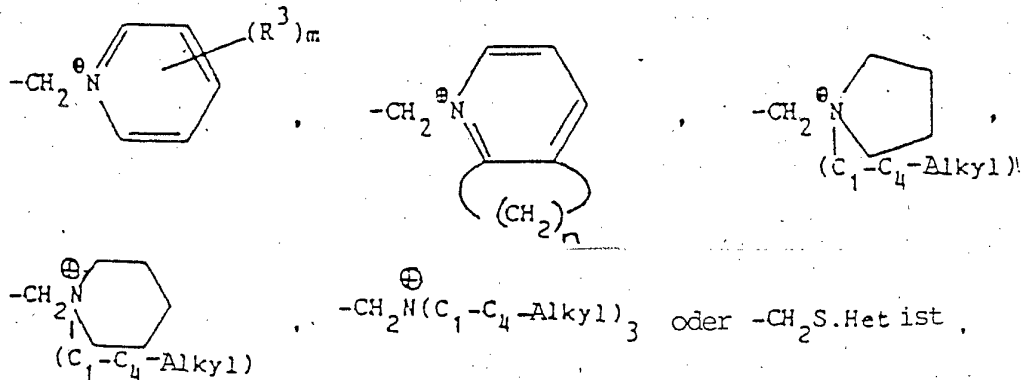


**Erfindungsanspruch:**

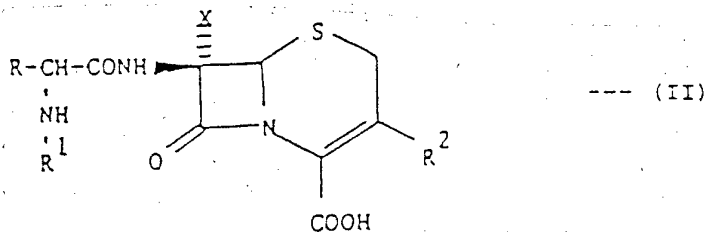
1. Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporins der Formel



oder eines Salzes oder Esters hiervon, worin R Phenyl, substituiertes Phenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl,  $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH(OSO}_3\text{H)-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH(OCH}_3\text{)-}$  oder eine gegebenenfalls substituierte aromatische 5- oder 6gliedrige heterocyclische Gruppe mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen, jedes unabhängig ausgewählt unter O, S und N;  $\text{R}^2\text{-CH}_2\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{OCONH}_2$ ,  $\text{-Cl}$ ,  $\text{-F}$ ,  $\text{-OCH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{N}_3$  oder eine Gruppe der Formel



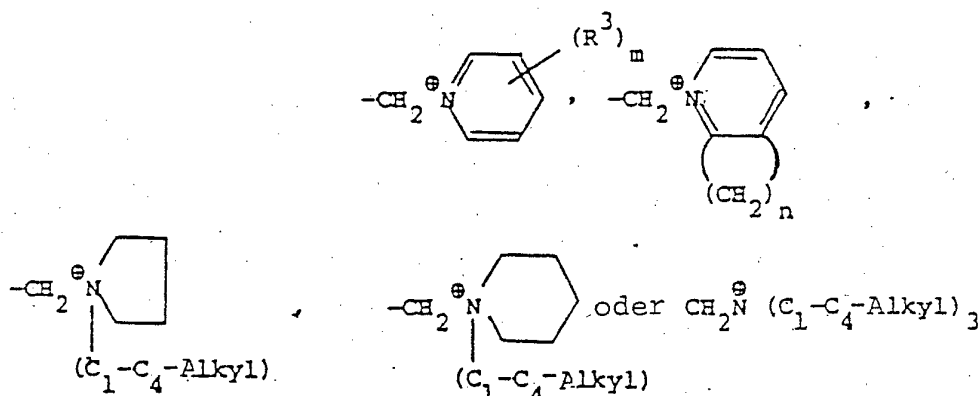
worin jeweils  $\text{R}^3$  unabhängig H oder  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  ist, m 1 oder 2 ist, n 3 oder 4 ist und Het eine gegebenenfalls substituierte 5- oder 6gliedrige heterocyclische Gruppe mit bis zu 4 Heteroatomen ist, ausgewählt unter O, S und N, wobei die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls an einen gegebenenfalls substituierten Benzolring oder an eine weitere 5- oder 6gliedrige heterocyclische Gruppe mit bis zu 4 Heteroatomen, ausgewählt unter O, S und N, kondensiert ist, und  $\text{R}^1$  eine Gruppe der Formel  $\text{-CONR}^4\text{R}^5$  oder  $\text{-COR}^6$  ist, worin entweder  
 (a)  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  jeweils unabhängig H oder  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{Alkyl}$  sind,  
 (b)  $\text{R}^4$  H oder  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  und  $\text{R}^5$  eine gegebenenfalls substituierte 5- oder 6gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe mit 1 oder 2 Stickstoffatomen ist oder  
 (c)  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, eine gegebenenfalls substituierte 5- oder 6gliedrige heterocyclische Gruppe mit 1 oder 2 N-Atomen bilden und  
 $\text{R}^6$  gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder eine substituierte oder unsubstituierte, gegebenenfalls Benzo-kondensierte 5- oder 6gliedrige heterocyclische Gruppe oder die Gruppe  $\text{-CH}_2\text{NH-C(=NH)}$  (4-pyridyl) ist, **gekennzeichnet durch** Umsetzen einer Verbindung der Formel (II)



oder eines O-geschützten oder Carboxy-geschützten Derivats hiervon, worin  $\text{R}$ ,  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  wie oben definiert sind und X  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylthio}$ , Phenylthio oder Benzylthio ist, mit Hydroxylamin oder einem Säureadditionssalz oder O-geschützten Derivat hiervon und in Gegenwart von Quecksilber-, Silber-, Thallium-, Blei- oder Kupferionen, dem gegebenenfalls eine oder mehrere der folgenden Stufen folgt bzw. folgen:

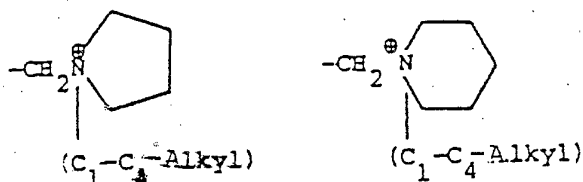
- (a) Umwandlung einer Verbindung der Formel (II), worin  $\text{R}^2\text{-CH}_2\text{OCOCH}_3$  ist, in eine Verbindung, in der  $\text{R}^2\text{-CH}_2\text{SHet}$  ist, worin „Het“ wie oben definiert ist, durch Umsetzen mit einem Thiol der Formel  $\text{HSHet}$  oder mit einem Salz hiervon;

(b) Umwandlung einer Verbindung, worin  $R^2-CH_2OCOCH_3$  ist, in eine Verbindung, in der  $R^2$



ist, worin  $R^3$ ,  $m$  und  $n$  wie oben definiert sind, durch Umsetzen mit dem geeigneten tertiären Amin;

(c) Umwandlung einer Verbindung, worin  $R^2-CH_2OCOCH_3$  ist, in eine Verbindung, in der  $R^2$  oder  $-CH_2N^+(C_1-C_4-Alkyl)_3$  ist, durch Umsetzen mit Pyrrolidin, Piperidin oder einem sekundären Amin der Formel  $(C_1-C_4-$



$Alkyl)_2NH$ , gefolgt von einer Quaternisierung mit einem  $C_1-C_4$ -Alkylhalogenid;

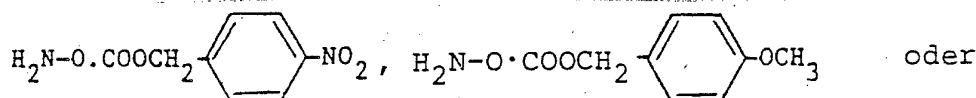
(d) Umwandlung einer Verbindung, worin  $R^2-CH_2OCOCH_3$  ist, in eine Verbindung, worin  $R^2-CH_2N_3$  ist, durch Umsetzen mit einem Alkalimetallazid;

(e) Entfernen irgendwelcher O- oder Carboxy-Schutzgruppen;

(f) Umwandlung einer Verbindung der Formel (I) in ein Salz und

(g) Umwandlung einer Säure der Formel (I) in einen Ester durch Verestern.

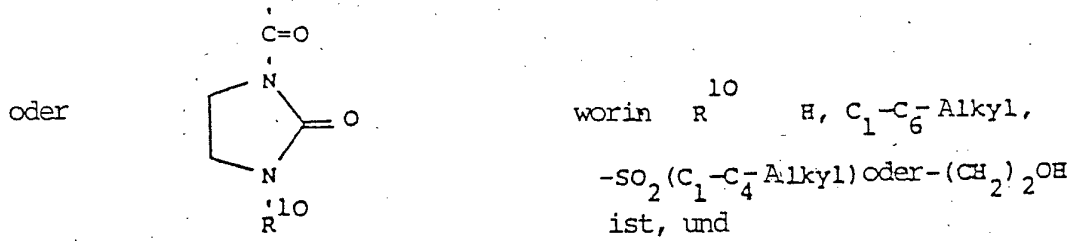
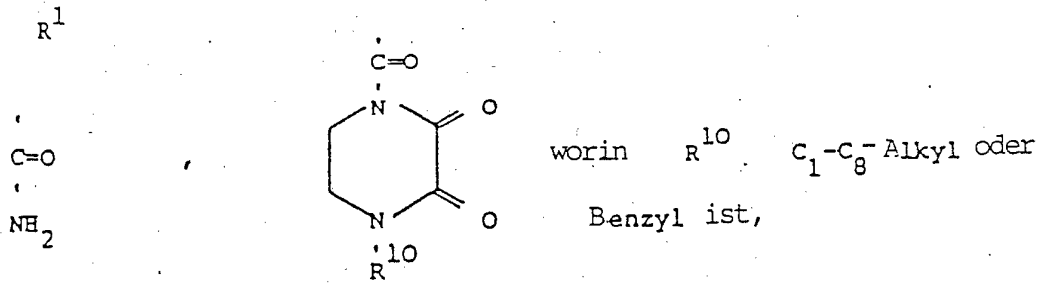
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Carboxy-geschützte Derivat der Verbindung der Formel (II) ein Benzhydryl- oder t-Butylester hiervon ist.
3. Verfahren nach Punkt 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß entweder die Benzhydryl-Gruppe in Stufe (e) durch Behandeln mit Anisol und Aluminiumchlorid oder mit Trifluoressigsäure entfernt wird oder daß die t-Butylgruppe durch Behandeln mit Trifluoressigsäure entfernt wird.
4. Verfahren nach irgend einem der vorhergehenden Punkte, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein O-geschütztes Derivat von Hydroxylamin verwendet wird, wobei das O-geschützte Derivat die Formel  $H_2N-OSiMe_3$ ,  $H_2N-OSiMe_2tBu$ ,  $H_2N-OSiPh_2tBu$ ,  $H_2N-OSi(C_1-C_4-Alkyl)_3$ ,  $H_2N-O-Benzyl$ ,  $H_2N-O-COO-Benzyl$ ,  $H_2N-O-COOtBu$ ,  $H_2N-O-COOCH_2CCl_3$ ,  $H_2N-O-COOCH_2CH=CH_2$ ,  $H_2N-OCH_2CH=CH_2$ ,



$H_2N-O-COOCH_2CH_2Si(CH_3)_3$  hat.

5. Verfahren nach Punkt 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Derivat  $H_2N-OSiMe_2t-Bu$  oder  $H_2N-OSiPh_2t-Bu$  ist.
6. Verfahren nach Punkt 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß die O-Schutzgruppe in Stufe (e) durch Behandeln mit wäßriger Salzsäure entfernt wird.
7. Verfahren nach irgendeinem der vorhergehenden Punkte, **gekennzeichnet dadurch**, daß (a) X Methylthio ist und (b) die Verbindung der Formel (II) mit Quecksilber(II)-ionen und dann mit dem Hydroxylamin oder dessen Säureadditionssalz oder O-geschütztem Derivat umgesetzt wird.
8. Verfahren nach irgendeinem der vorhergehenden Punkte 1 bis 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß es zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) herangezogen wird, worin
  - (a) R Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Benzyloxycarbonyl-oxyphenyl, 3,4-Dihydroxyphenyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl,  $CH_3CH(OH)-$ ,  $CH_3CH(OCH_3)-$  oder  $CH_3CH(OSO_2OH)-$  ist,

(b)



(c)  $R^2-CH_2OCOCH_3$ ,  $-CH_2OCONH_2$ ,  $-CH_2N_3$ , oder eine Gruppe der Formel:



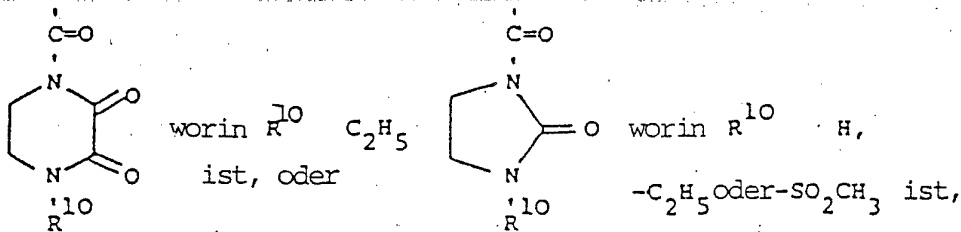
oder  $-CH_2SHet$  ist, worin „Het“ eine Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Oxadiazolyl-, Triazinyl-, Thiadiazolyl-, Benzoxazolyl-, Benzothiazolyl- oder Tetrazolopyridazinyl-Gruppe ist, alle gegebenenfalls substituiert durch  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy, Halogen, Oxo oder eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_pR^{16}$ , worin p 0, 1, 2 oder 3 und  $R^{16}-COOH$ ,  $-OSO_2OH$ ,  $-SO_2OH$ ,  $-PO_3H_2$  oder  $-OH$  ist, mit der Maßgabe, daß p nicht Null ist, wenn Het Tetrazolyl ist.

9. Verfahren nach Punkt 8, **gekennzeichnet dadurch**, daß Het am benachbarten S-Atom über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Rings hängt und (i) Thiadiazolyl, gegebenenfalls substituiert durch  $C_1-C_4$ -Alkyl oder 2-Hydroxyethyl (ii) Tetrazolyl, gegebenenfalls substituiert durch  $C_1-C_4$ -Alkyl, Carboxymethyl, Sulfomethyl, 2-Hydroxyethyl oder 2-(Hydroxysulfonyloxy)ethyl, (iii) Thiazolyl, gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 Substituenten, jeweils ausgewählt unter  $C_1-C_4$ -Alkyl und Carboxymethyl, (iv) Isothiazolyl, gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 Substituenten, jeweils ausgewählt unter Hydroxy und Carboxy, (v) Benzothiazolyl oder Benzoxazolyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy,  $C_1-C_4$ -Alkoxy oder Halogen, (vi) Tetrazolopyridazinyl, gegebenenfalls substituiert durch Carboxy, (vii) Triazinyl, gegebenenfalls substituiert durch  $C_1-C_4$ -Alkyl und/oder durch 1 oder 2 Oxo- oder Hydroxygruppen, oder (viii) Triazolyl, gegebenenfalls substituiert durch Carboxymethyl, ist.

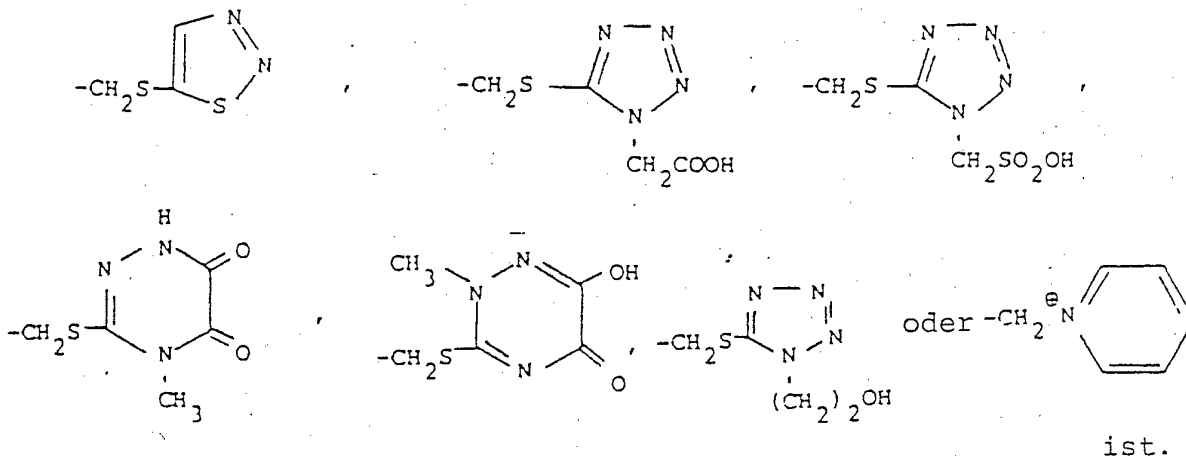
10. Verfahren nach Punkt 9, **gekennzeichnet dadurch**, daß es zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) herangezogen wird, worin

(a) R unsubstituiertes Phenyl oder  $CH_3CH(OH)-$  ist,

(b)  $R^1$  eine Gruppe der Formel

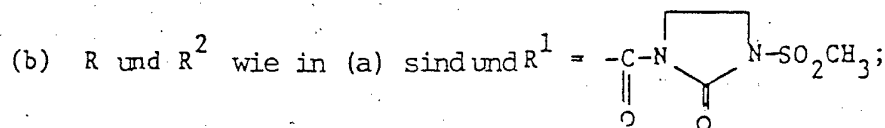
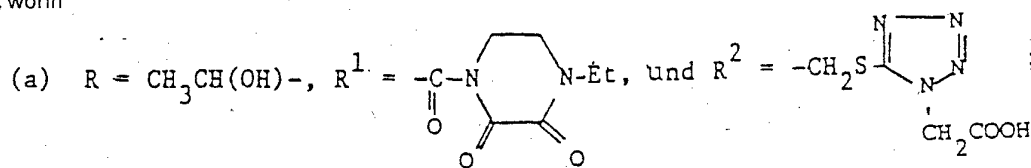


und (c)  $R^2$  eine Gruppe der Formel:



ist.

11. Verfahren nach Punkt 10, **gekennzeichnet dadurch**, daß es zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) herangezogen wird, worin



und (c)  $R = \text{Ph}$ ,  $R^1$  wie in (a) ist und  $R^2 =$  Pyridiniummethyl.

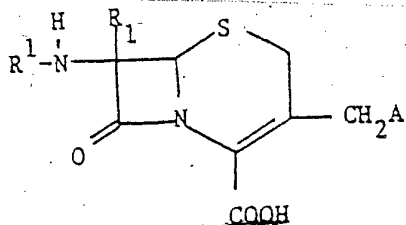
12. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Verbindung der Formel (I), wie in Punkt 1 beansprucht, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder in vivo hydrolysierbarer Ester hiervon, worin  $R$  anders ist als  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OSO}_3\text{H})-$  oder  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)-$  und worin  $R^2$  anders ist als  $-\text{CH}_2\text{N}_3$  oder  $-\text{CH}_2\text{SHet}$ , wenn Het die heterocyclische, an einen gegebenenfalls substituierten Benzolring oder an die weitere heterocyclische Gruppe kondensierte Gruppe ist, hergestellt wird.

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Diese Erfindung bezieht sich auf Cephalosporin-Antibiotika und insbesondere auf Cephalosporine mit einem 7 $\alpha$ -Hydroxyamino-Substituenten.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die US-PS 4297488 beschreibt Cephalosporin-Antibiotika der Formel

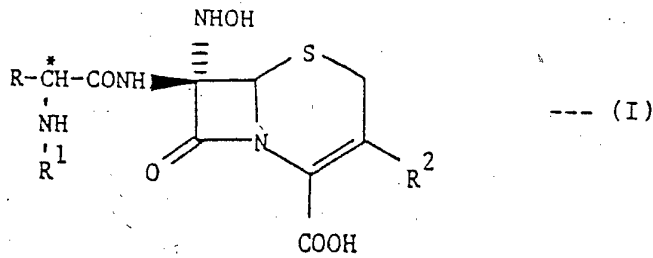


worin  $R^1$  eine Acylgruppe bedeutet, A einen organischen Rest oder eine organische Gruppe bedeutet und  $R_1$  einen Wasserstoff-ersetzenden Rest oder Gruppe bedeutet, und deren Derivate, wie Ester, Amide und Salze.  $R_1$  in der obigen Formel kann z. B. eine „Stickstoff-gebundene Gruppe“ sein, wofür ein spezieller Fall „ $-\text{NR}_3\text{OH}$ “ ist, worin „ $R_3R_2$ “ (was eine geradkettige oder verzweigte  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylgruppe ist) oder Wasserstoff bedeutet“. In dieser Beschreibung sind keine Verbindungen mit  $R_1$  als „ $-\text{NR}_3\text{OH}$ “ als Beispiele angegeben.

### Ziel und Darlegung des Wesens der Erfindung

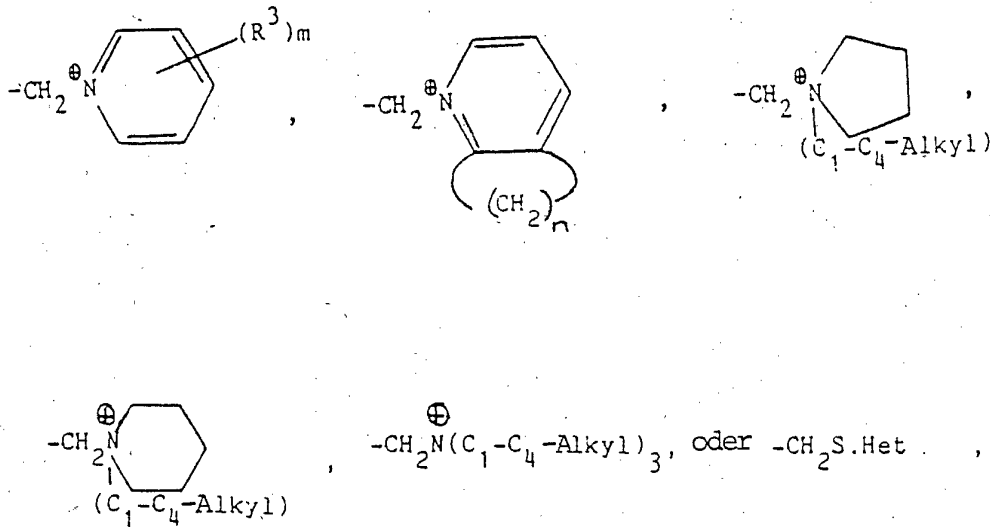
Wir haben eine Gruppe von 7 $\alpha$ -Hydroxyamino-cephalosporinen gefunden, die unerwartet gute antibakterielle Eigenschaften, insbesondere gegenüber gramnegativen Organismen, und Aktivität gegenüber  $\beta$ -Lactamase produzierenden Bakterienstämmen besitzen.

So liefert die vorliegende Erfindung Cephalosporin-Antibiotika der Formel



und deren Salze und Ester, worin R Phenyl, substituiertes Phenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl,  $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH(OSO}_3\text{H)-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH(OCH}_3\text{)-}$  oder eine gegebenenfalls substituierte aromatische 5- oder 6gliedrige heterocyclische Gruppe mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen ist, jeweils unabhängig ausgewählt unter O, S und N;

$\text{R}^2\text{-CH}_2\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{OCONH}_2$ ,  $\text{-Cl}$ ,  $\text{-F}$ ,  $\text{-OCH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{N}_3$  oder eine Gruppe der Formel



ist, worin jeweils  $\text{R}^3$  unabhängig H oder  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  ist, m 1 oder 2 ist; n 3 oder 4 ist und Het eine gegebenenfalls substituierte 5- oder 6gliedrige heterocyclische Gruppe mit bis zu 4 Heteroatomen, ausgewählt unter O, S und N, ist, wobei die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls an einen gegebenenfalls substituierten Benzolring oder eine weitere 5- oder 6gliedrige heterocyclische Gruppe mit bis zu 4 Heteroatomen, ausgewählt unter O, S und N, kondensiert ist; und  $\text{R}^1$  eine Gruppe der Formel  $\text{-CONR}^4\text{R}^5$  oder  $\text{-COR}^6$  ist, worin entweder

- (a)  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  jeweils unabhängig H oder  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  sind,
- (b)  $\text{R}^4$  H oder  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  und  $\text{R}^5$  eine gegebenenfalls substituierte 5- oder 6gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe mit 1 oder 2 Stickstoffatomen ist, oder
- (c)  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, eine gegebenenfalls substituierte 5- oder 6gliedrige heterocyclische Gruppe mit 1 oder 2 N-Atomen bilden und

$\text{R}^6$  gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder eine substituierte oder unsubstituierte, gegebenenfalls Benzo-kondensierte 5- oder 6gliedrige heterocyclische Gruppe oder die Gruppe  $\text{-CH}_2\text{NH-C(=NH)}$  (4-Pyridyl) ist.

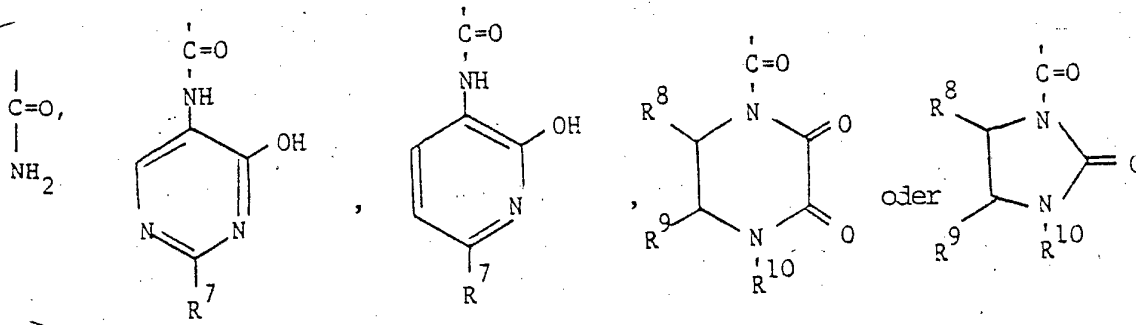
Wenn R substituiertes Phenyl ist, ist es vorzugsweise Phenyl substituiert durch 1, 2 oder 3 Substituenten, jeder unabhängig ausgewählt unter  $\text{-OH}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})\text{CO-O-}$ , Halogen,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{-NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$ ,  $\text{-NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$ ,  $\text{-NH}_2$ ,  $\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$ ,  $\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{-COOH}$ ,  $\text{-CONH}_2$ ,  $\text{-CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$ ,  $\text{-CON}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{-COO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$  und Benzyloxycarbonyloxy.

Typische Beispiele für R als substituiertes Phenyl sind 4-Hydroxyphenyl, 3,4-Dihydroxyphenyl, 3,4-Diacetoxyphenyl, 3-Chlorphenyl und 4-Benzyloxycarbonyloxyphenyl.

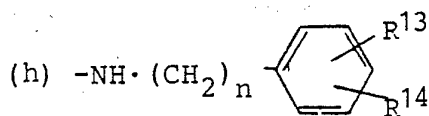
Wenn R die gegebenenfalls substituierte aromatische 5- oder 6gliedrige heterocyclische Gruppe ist, sind typische Beispiele 2- und 3-Thienyl, 2-Amino-4-thiazolyl und 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl.

Vorzugsweise ist R Phenyl, 3,4-Dihydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Benzyloxycarbonyloxyphenyl, 2- oder 3-Thienyl,  $\text{CH}_3\text{CH(OH)-CH}_2\text{CH(OCH}_3\text{)-}$  oder  $\text{CH}_3\text{CH(OSO}_2\text{-OH)-}$ .

Wenn  $\text{R}^1\text{-CONR}^4\text{R}^5$  ist, ist es bevorzugt eine Gruppe der Formel



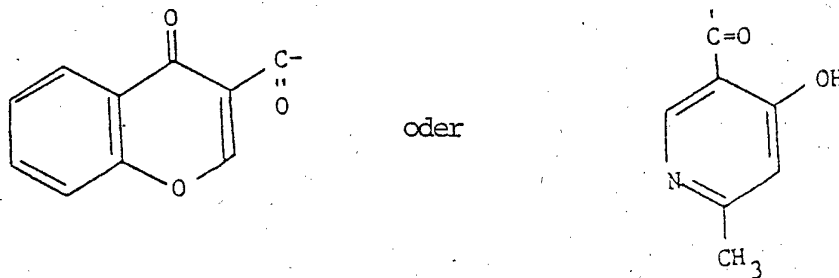
worin R<sup>7</sup> ausgewählt ist unter (a) Wasserstoff, (b) Cyclopropyl, (c) Hydroxy, (d) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, (e) -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (f) -NHR<sup>11</sup>, worin R<sup>11</sup> H, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, gegebenenfalls eine Doppel- oder Dreifachbindung enthaltend, oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, (g) -NH-alk-R<sup>12</sup>, worin alk eine gerad- oder verzweigt-kettige C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylengruppe und R<sub>12</sub> -OH, -SH, -CN, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NH-CHO, -NH-COCH<sub>3</sub>, -NHCONH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH-, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-COCH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -SO-CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -COOH oder -COOCH<sub>3</sub> ist,



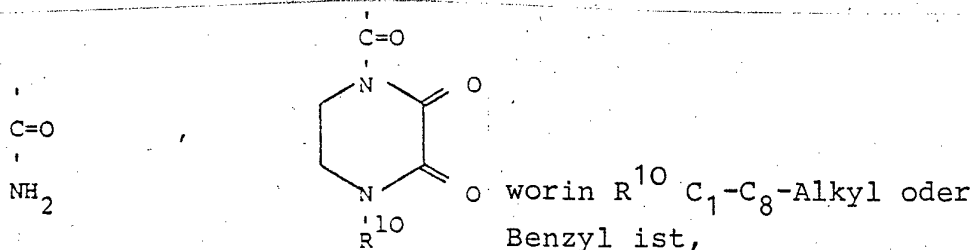
worin n 0 oder 1 ist und R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> jeweils unabhängig H, Halogen, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, -NHCO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), -NHCONH<sub>2</sub>, -NHCONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), NHCON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)SO<sub>2</sub>NH-, -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), -O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S-CH<sub>3</sub>-SOCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> bedeuten und (i) -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>15</sup>, worin n 0 oder 1 und R<sup>15</sup> ein substituierter oder unsubstituierter 5- oder 6gliedriger Heterocyclus mit 1 oder 2 identischen oder verschiedenen Heteroatomen, ausgewählt unter O, S und N, ist;

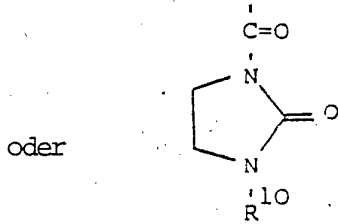
R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils unabhängig H oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl sind oder zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- bedeuten; und R<sup>10</sup> H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), Phenyl, Benzyl, -N=CH-(2-Furyl), -N=CH-(3,4-Dihydroxyphenyl) oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH ist. Bevorzugte, durch R<sub>15</sub> wiedergegebene heterocyclische Gruppen sind Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyrimidinyl, alle gegebenenfalls substituiert durch z. B. Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Nitro, Cyano, Amino, -NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfanyl, -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), -CONH<sub>2</sub>, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder -SO<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>.

R<sup>6</sup> ist vorzugsweise entweder eine Phenylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 Substituenten, jeder ausgewählt unter -OH und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, oder es ist eine 5- oder 6gliedrige, O oder N enthaltende heterocyclische Gruppe, gegebenenfalls Benzo-kondensiert und gegebenenfalls substituiert durch -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NH<sub>2</sub> oder Oxo. Wenn R<sup>1</sup> -COR<sup>6</sup> ist, ist es vorzugsweise eine Gruppe der Formel



Wenn R<sup>1</sup> -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ist, ist es vorzugsweise eine Gruppe der Formel





worin  $R^{10}$  H,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  
 $-SO_2$  ( $C_1$ - $C_4$ -Alkyl) oder  
 $-(CH_2)_2OH$  ist.

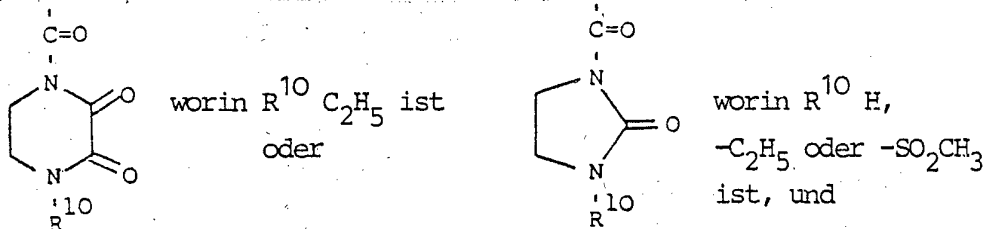
Wenn  $R^2 -CH_2SHet$  ist, ist „Het“ vorzugsweise eine gegebenenfalls substituierte Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Oxadiazolyl-, Triazinyl-, Thiadiazolyl-, Benzoxazolyl-, Benzothiazolyl- oder Tetrazolopyridazinyl-Gruppe. Bevorzugte Substituenten sind  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Halogen, Oxo oder eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_pR^{16}$ , worin p 0, 1, 2 oder 3 ist und  $R^{16} -COOH$ ,  $-OSO_2OH$ ,  $-SO_2OH$ ,  $-PO_3H_2$  oder  $-OH$  ist, mit der Maßgabe, daß p nicht 0 ist, wenn Het Tetrazolyl ist. Mit Hydroxy- und Oxo-Substituenten kann natürlich Tautomerie auftreten. „Halogen“ bedeutet F, Cl, Br oder J.

Die bevorzugteren „Het“-Gruppen hängen an dem benachbarten S-Atom über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Rings und sind (i) Thiadiazolyl, gegebenenfalls substituiert durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder 2-Hydroxyethyl, (ii) Tetrazolyl, gegebenenfalls substituiert durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Carboxymethyl, Sulfomethyl, 2-Hydroxyethyl oder 2-(Hydroxysulfonyloxy)ethyl, (iii) Thiazolyl, gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 Substituenten, jeder ausgewählt unter  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und Carboxymethyl, (iv) Isothiazolyl, gegebenenfalls substituiert durch 1 oder 2 Substituenten, jeweils ausgewählt unter Hydroxy und Carboxy, (v) Benzothiazolyl oder Benzoxazolyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy oder Halogen, (vi), Tetrazolopyridazinyl, gegebenenfalls substituiert durch Carboxy, (vii) Triazinyl, gegebenenfalls substituiert durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und/oder durch 1 oder 2 Oxo- oder Hydroxygruppen, und (viii) Triazolyl, gegebenenfalls substituiert durch Carboxymethyl.

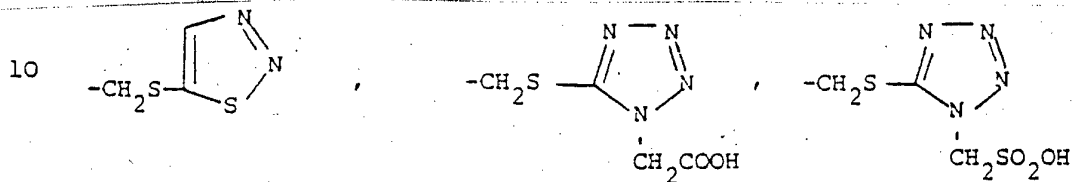
Die bevorzugten, durch „Het“ wiedergegebenen Einzelgruppen sind die in den speziellen Beispielen gegebenen. Abgesehen von  $-CH_2SHet$ , sind die bevorzugten, durch  $R^2$  wiedergegebenen Gruppen  $-CH_2OCOCH_3$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2N_3$  und eine Gruppe der Formel

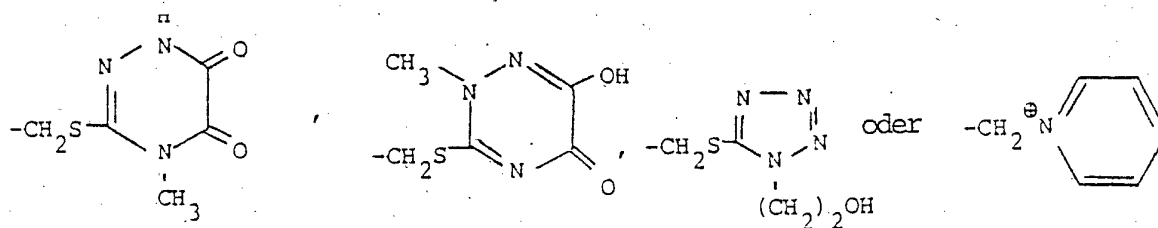


In den am meisten bevorzugten Verbindungen der Formel (I) sind die Substituenten wie folgt:  
 (a) R ist unsubstituiertes Phenyl oder  $CH_3CH(OH)-$   
 (b)  $R^1$  ist eine Gruppe der Formel



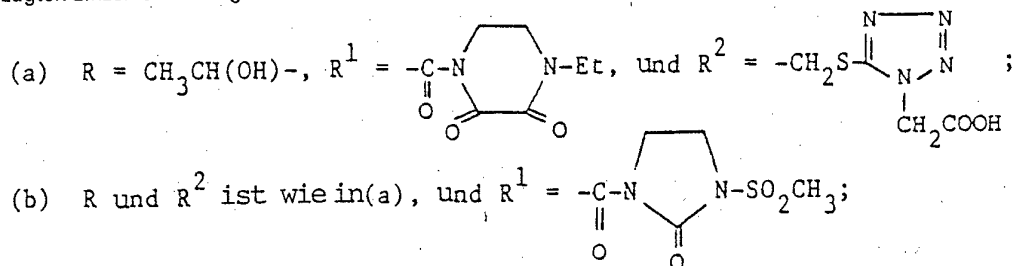
(c)  $R^2$  ist eine Gruppe der Formel





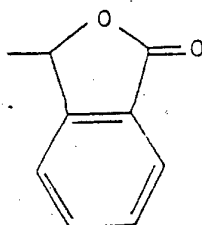
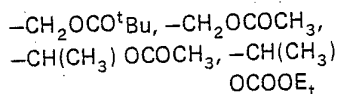
ist.

Die bevorzugten Einzelverbindungen der Formel (I) haben die folgenden Substituenten:

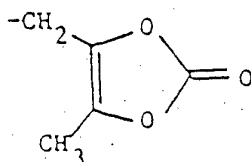


und (c)  $R = \text{Ph}$ ,  $R^1$  ist wie in (a) und  $R^2$  ist Pyridiniummethyl.

Die Salze und Ester (einschließlich in vivo hydrolysierbare Ester) der Verbindungen der Formel (I) sind den Fachleuten gut bekannt. Diese Salze schließen nicht nur Salze mit  $-\text{COOH}$ , sondern auch mit  $-\text{OSO}_2\text{OH}$  und  $-\text{SO}_2\text{OH}$  ein. Die bevorzugten Salze sind die Natrium- und Kaliumsalze und die Triethylammoniumsalze. Einige der Verbindungen können natürlich in zwitterionischer Form vorkommen. Die bevorzugten in vivo hydrolysierbaren Ester sind solche der Formel



und



Die bevorzugten Ester, die als Zwischenstufen brauchbar sind, sind die t-Butyl- und Benzylhydril-Ester.

Im allgemeinen ist die DL- und D-Form an dem mit Stern gekennzeichneten Kohlenstoffatom der Verbindungen der Formel (I) oder wenn eine von Threonin abgeleitete Seitenkette vorliegt, die 2R, 3S-Form bevorzugt.

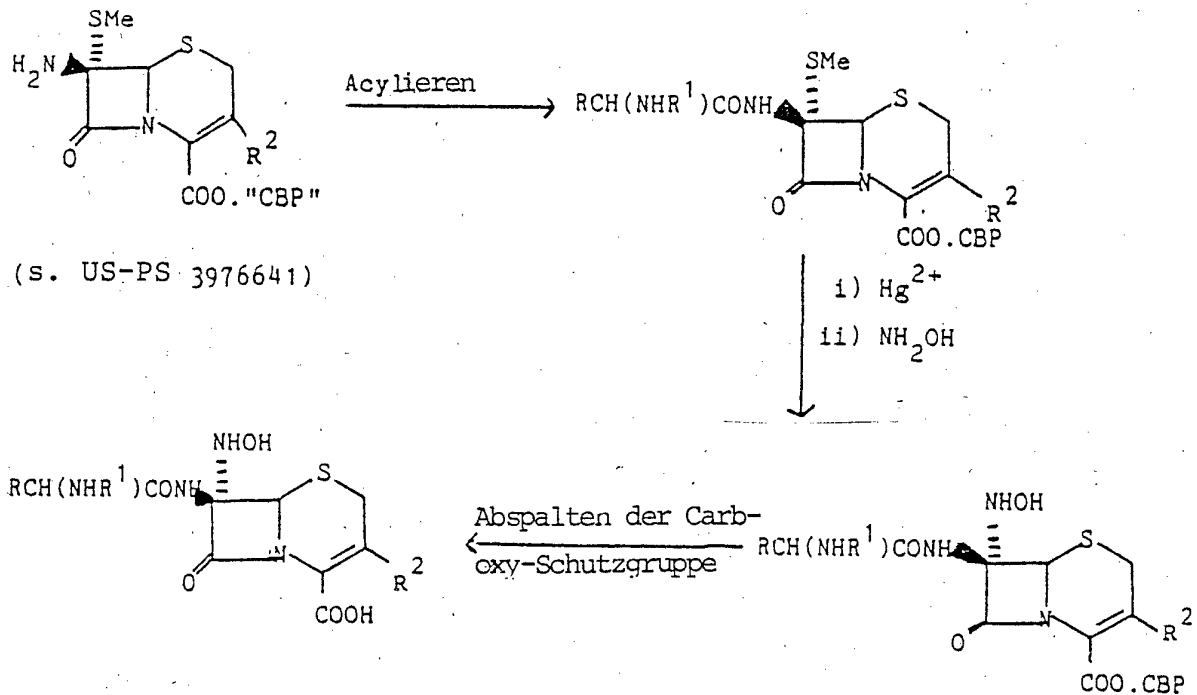
Die Verbindungen der Formel (I) werden vorzugsweise durch Ersatz von  $-\text{S}\cdot\text{CH}_3$  in der 7 $\alpha$ -Stellung durch  $-\text{NHOH}$  hergestellt. Dies kann an den 7 $\alpha$ -Methylthio-7 $\beta$ acylamino-Verbindungen geschehen, d. h. nach Durchführung der Acylierung zur Einführung der Gruppe  $\text{RCH}(\text{NHR}^1)\text{CO}-$ , oder an Verbindungen, die keine Acylgruppe in der  $\beta$ -Stellung haben. Der gewünschte 3-Substituent kann vor oder nach Vorliegen des Hydroxyamino-Substituenten eingeführt werden. Ferner können irgendwelche O- oder Carboxy-Schutzgruppen abgespalten werden, bevor oder nachdem die  $-\text{NHOH}$ -Gruppe in Stellung ist.

Typischerweise wird der Hydroxyamino-Substituent durch Umsetzen der geeigneten Methylthio-Verbindung mit einem Quecksilber(II)-Salz, z. B. Quecksilber(II)trifluoacetat, Quecksilber(II)chlorid oder Quecksilber(II)acetat, und vorzugsweise mit Quecksilber(II)acetat, bei tiefer Temperatur, z. B.  $-50^\circ\text{C}$ , in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z. B.

Dimethylformamid (DMF) eingeführt. Hydroxylamin (vorzugsweise aus Hydroxylamin-Hydrochlorid/Triethylamin erzeugt) wird, wieder typischerweise in DMF, zugesetzt und die Lösung langsam von  $-20^\circ\text{C}$  auf  $+20^\circ\text{C}$  erwärmt. Ein Säureadditionssalz von Hydroxylamin, z. B. das Hydrochlorid, kann anstelle von Hydroxylamin selbst verwendet werden. Das 7 $\alpha$ -Hydroxyamino-Produkt kann dann in herkömmlicher Weise isoliert werden.  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -Alkylthio-, Phenylthio- oder Benzylthio-Derivate können anstelle der Methylthio-Ausgangsmaterialien eingesetzt werden. Ähnlich können Metallsalze (z. B. Acetate), wie Silber-, Thallium-, Blei- oder Kupfersalze anstelle von Quecksilber(II)-Salzen eingesetzt werden.

Die 7 $\alpha$ -Methylthio-Verbindungen sind entweder bekannte Verbindungen oder können in herkömmlicher Weise hergestellt werden. Typische Wege zu den Verbindungen der Formel (I) sind schematisch wie folgt veranschaulicht:

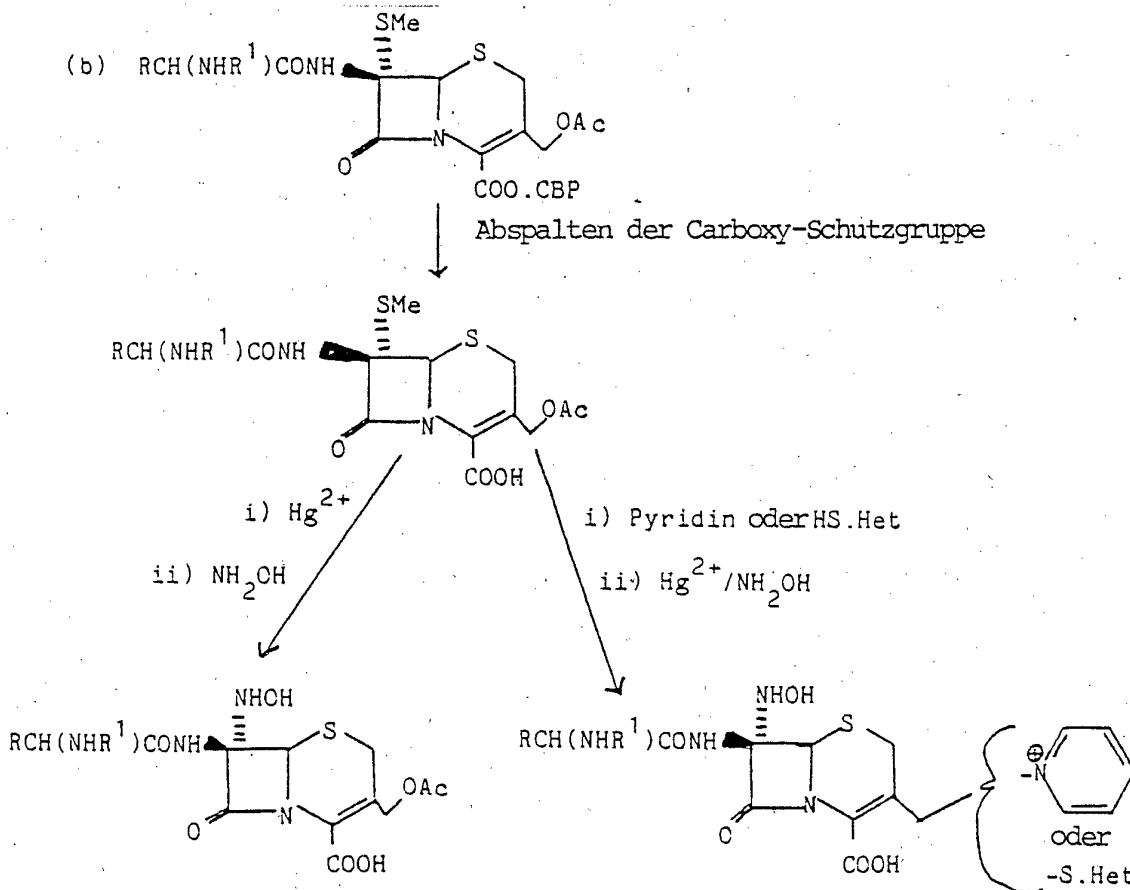
(a)

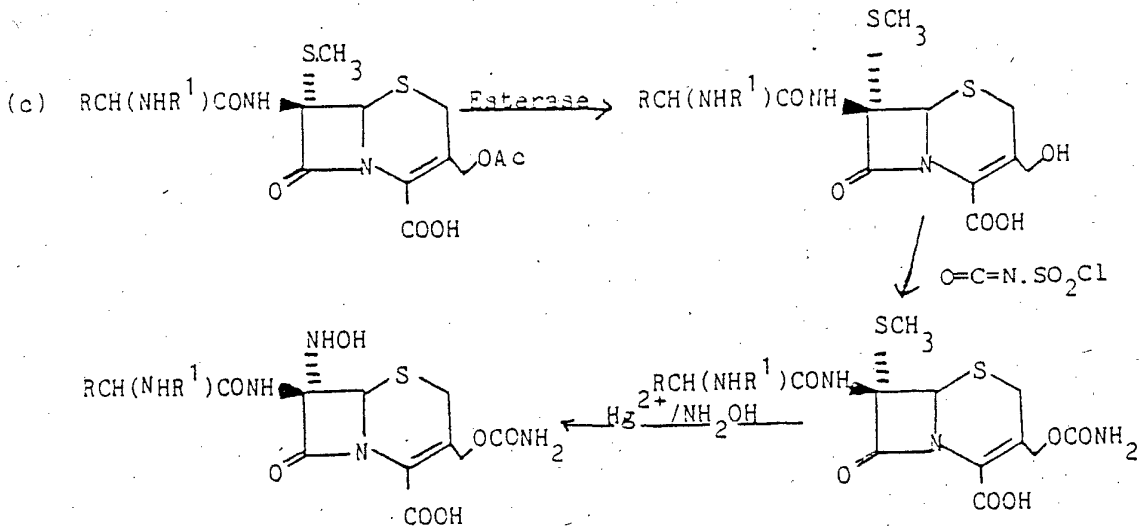


(s. US-PS 3976641)

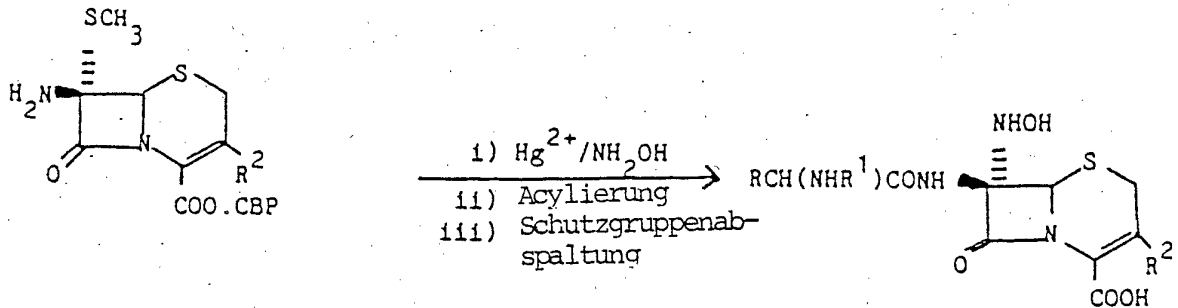
"CBP" = eine Carboxy-Schutzgruppe

Modifizieren in 3-Stellung (z. B.  $-CH_2OAc$  zu  $-CH_2SHet$ ) kann, wenn gewünscht, vor oder nach Einführung des Hydroxyamino-Substituenten erfolgen.





and (d)



(s. z.B. GB-PS 1526793).

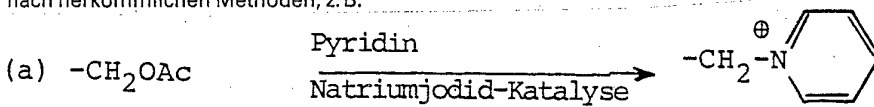
Verbindungen, in denen  $\text{R}^2 - \text{CH}_2\text{N}_3$  ist, können durch Umwandeln von  $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$  in  $-\text{CH}_2\text{N}_3$  unter Verwendung eines Alkalimetallazids, z. B. Natriumazid, hergestellt werden.

Jede Hydroxy-Schutzgruppe, wenn vorhanden, kann wieder vor oder nach Einführen der Hydroxyamino-Gruppe abgespalten werden.

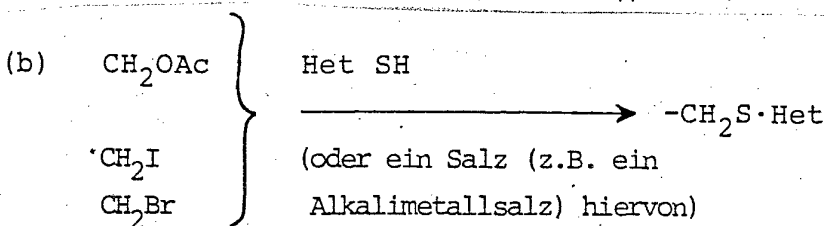
Abgesehen von der Einführung der Hydroxyamino-Gruppe sind alle obigen Schritte herkömmlich (siehe z. B. die veröffentlichte GB-Patentanmeldung 2107307A oder US-PS 4297488).

Die Acylierung erfolgt typischerweise unter Verwendung eines Säurechlorids oder -bromids der Säure  $\text{RCH(NHR}^1\text{)COOH}$  oder eines O-geschützten Derivats von ihr. Alternativen sind natürlich aktivierte Ester, gemischte Anhydride. Die Reaktion erfolgt typischerweise bei tiefer Temperatur ( $-10^\circ$  bis  $0^\circ\text{C}$ ) in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z. B. Dichlormethan. Wenn ein Säurehalogenid verwendet wird, ist die Gegenwart eines Säure-bindenden Mittels, wie Pyridin oder Triethylamin, bevorzugt.

Viele herkömmliche Carboxy-Schutzgruppen (CBP's) können verwendet werden, z. B. t-Butyl, Benzhydryl, Benzyl, p-Methoxybenzyl und p-Nitrobenzyl. Diese können alle nach herkömmlichen Maßnahmen abgespalten werden. Die bevorzugten Schutzgruppen sind t-Butyl, was typischerweise mit Trifluoressigsäure abgespalten wird, und Benzhydryl, was typischerweise mit Anisol/ $\text{AlCl}_3$  oder Trifluoressigsäure abgespalten wird. Modifizierungen in 3-Stellung des Cephalosporin-Rings erfolgen nach herkömmlichen Methoden, z. B.



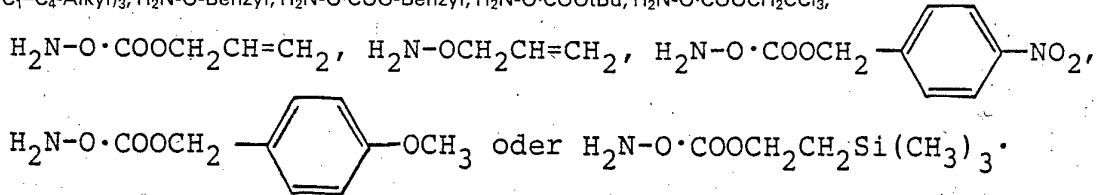
(ebenso für alle Verbindungen, in denen  $\text{R}^2$  eine quaternäre Gruppe enthält)



(andere geeignete austretende Gruppen als -OAc, I oder Br können verwendet werden).

Die C<sub>3</sub>-Acetoxymethyl-Gruppe kann mit dem Thiol in Gegenwart einer Lewis-Säure, wie Bortrifluorid, wenn gewünscht, umgesetzt werden (s. J 55020724).

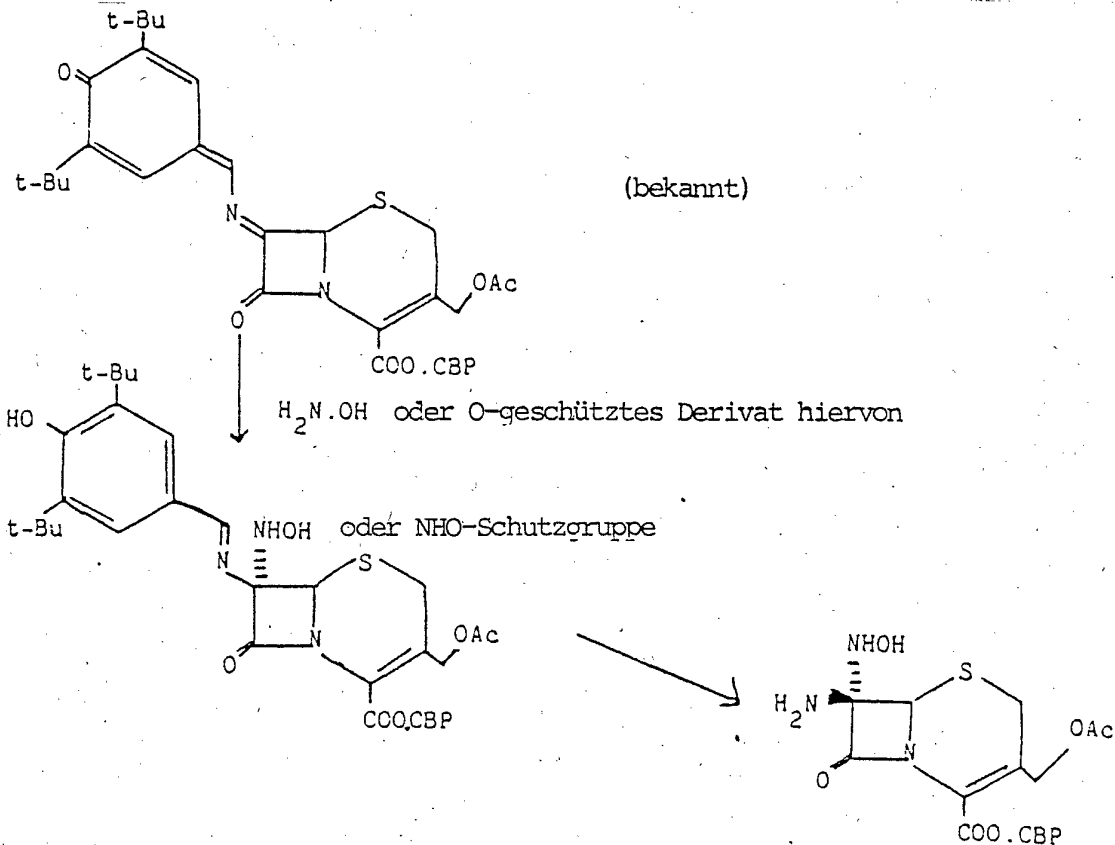
Es sollte erwähnt werden, daß am Sauerstoff geschützte Derivate von Hydroxylamin anstelle von Hydroxylamin bei der Bildung der -NHOH-Gruppe verwendet werden können, wie Derivate einschließlich H<sub>2</sub>N-OSiMe<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>N-OSiMe<sub>2</sub>tBu, H<sub>2</sub>N-OSiPh<sub>2</sub>tBu, H<sub>2</sub>N-OSi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>N-O-Benzyl, H<sub>2</sub>N-O-COO-Benzyl, H<sub>2</sub>N-O-COOtBu, H<sub>2</sub>N-O-COOCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>,



Die O-Schutzgruppen können in herkömmlicher Weise abgespalten werden.

Wenn gewünscht, können die gleichen O-Schutzgruppen zum Schutz der Hydroxy-Gruppen von CH<sub>3</sub>CH(OH)- (s. R) und irgendwelcher Hydroxy- oder Hydroxyalkyl-Substituenten verwendet werden. Die bevorzugten O-Schutzgruppen sind t-Butyldiphenylsilyl und t-Butyldimethylsilyl, abgespalten mit wäßriger Flußsäure.

Die Salze und in vivo hydrolysierbare Ester können in herkömmlicher Weise hergestellt werden. Eine Alternativmethode zur Einführung von Hydroxyamino kann wie folgt dargestellt werden:



Zur Verabreichung an den Menschen bei der heilenden oder prophylaktischen Behandlung bakterieller Infektionen liegen parenterale Dosierungen der Verbindungen typischerweise im Bereich von 100 mg bis 8 g täglich für einen durchschnittlichen erwachsenen Patienten (70 kg) und am üblichsten von 1 g bis 4 g täglich. So werden für einen typischen erwachsenen Patienten individuelle parenterale Formulierungen 0,5 bis 2 g aktiver Verbindung in einem geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten. In der Praxis wird der Arzt die tatsächliche Dosierung bestimmen, die für einen Einzelpatienten am geeignetsten sein wird, und sie wird mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des besonderen Patienten variieren. Die obigen Dosierungen sind beispielhaft für den Durchschnittsfall, es kann aber natürlich Einzelfälle geben, bei denen höhere oder niedrigere Dosierungsbereiche von Vorteil sind, und solche liegen im Rahmen der Erfindung.

Für die Anwendung beim Menschen können die Verbindungen der Formel (I) parenteral im Gemisch mit einem pharmazeutischen Verdüner verabreicht werden, ausgewählt im Hinblick auf den beabsichtigten Verabreichungsweg und pharmazeutische Standardpraxis. Sie können intravenös, intramuskulär oder subkutan injiziert werden. Sie werden am besten in Form einer sterilen, wäßrigen Lösung verwendet, die andere Substanzen enthalten kann, z. B. genügend Salze oder Glucose, um die Lösung mit Blut isotonisch zu machen, und die Lösung kann auch ein Anästhetikum, wie Lignocain, enthalten.

So liefert in einem weiteren Aspekt die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung mit einer Verbindung der Formel (I) oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz hiervon oder in vivo hydrolysierbarem Ester, zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder Träger.

Die Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Antibiotika und/oder  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren, wie Sulbactam, verabreicht werden.

Die Erfindung liefert auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder in vivo hydrolysierbaren Ester hiervon zur Verwendung in der Medizin, insbesondere zur Verwendung als Antibiotikum.

Die Erfindung liefert auch ein Verfahren zum Behandeln einer bakteriellen Infektion in einem menschlichen Patienten, das das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder in vivo hydrolysierbaren Esters hiervon an den Patienten umfaßt.

Die Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch akzeptable Salze und in vivo hydrolysierbare Ester sind Antibiotika, die unerwartet hohe Aktivität besitzen. Sie sind insbesondere aktiv gegenüber gramnegative Organismen, wie *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morganii*, *Providentia stuartii*, *Providentia rettgeri*, *Haemophilus influenzae* und *Bacterioides fragilis*.

Die folgenden Beispiele, in denen alle Temperaturen in °C sind, veranschaulichen die Erfindung:

## Ausführungsbeispiele

### Beispiel 1

#### **7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

##### **(a) t-Butyl-7 $\beta$ -amino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat**

7 $\beta$ -Amino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-ylthio)methyl]ceph-3-em-4-carbonsäure (2,0g) wurde in trockenem Dichlormethan (50 ml) suspendiert und mit O-t-Butyl-N,N'-diisopropylisoharnstoff (4,0g) in Dichlormethan (20 ml) über 5 min behandelt. Nach 6 h wurde die Lösung filtriert und das Filtrat mit gesättigtem Natriumbicarbonat (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde (über MgSO<sub>4</sub>) getrocknet und im Vakuum zur Titelverbindung als einem braunen Schaum (1,6g) eingedampft.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,53 (s, 9H), 3,45 und 3,68 (ABq, J = 16, 2H), 4,08 und 4,18 (ABq, J = 12, 2H), 4,95 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).

##### **(b) t-Butyl-7 $\beta$ -phenylimino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat**

t-Butyl-7 $\beta$ -amino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat (1,6g) wurde in Methanol (50 ml) gelöst und mit Benzaldehyd (0,44g) über Nacht behandelt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand in Ethylacetat gelöst. Dies wurde mit wässrigem Natriummetabisulfat, Wasser gewaschen, (über MgSO<sub>4</sub>) getrocknet und zu einem braunen Schaum (1,7g) eingedampft.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,53 (s, 9H), 3,40 und 3,68 (ABq, J = 16, 2H), 4,05 und 4,22 (ABq, J = 13, 2H), 5,16 (d, J = 4, 1H), 5,44 (d, J = 4, 1H), 7,4–7,8 (m, 5H), 8,54 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

##### **(c) t-Butyl-7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -methylthio-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat**

t-Butyl-7 $\beta$ -phenylimino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat (1,7g) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (50 ml) gelöst und unter Stickstoff auf -70°C gekühlt. Eine Lösung von Kalium-t-butylat (400 mg) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde in einer Portion zugesetzt und 5 min gerührt. Methylthiomethansulfonat (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, 435  $\mu$ l) wurde zugegeben und das Gemisch 3 h auf 0°C erwärmt. Eine pH 6,5-Pufferlösung (150 ml) wurde zugegeben und das ganze mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden (über MgSO<sub>4</sub>) getrocknet und im Vakuum zu einem braunen Öl eingedampft, das an Siliciumdioxidgel chromatographiert wurde (Dichlormethan/Ethylacetat 3:1), um das 7 $\alpha$ -Methylthioimin (1,2g) zu ergeben. Dieses wurde in Ether (50 ml) gelöst und mit einer Lösung von p-Toluol-sulfonsäure im Mindestvolumen Aceton behandelt. Nach 30 min bei Raumtemperatur und 30 min bei 0°C wurde das p-Toluolsulfonsäuresalz der Titelverbindung abfiltriert. Dieses Salz wurde zwischen gesättigtem Natriumbicarbonat und Ethylacetat verteilt und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, (über MgSO<sub>4</sub>) getrocknet und im Vakuum zur Titelverbindung eingedampft.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,40 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 3,5 und 3,72 (ABq, J = 15, 2H), 4,18 (ABq, J = 6, 2H), 5,01 (s, 1H), 8,9 (s, 1H).

##### **(d) t-Butyl-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonyl-amino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthio-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat**

t-Butyl-7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -methylthio-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat (0,20g) in Dichlormethan (5 ml) wurde auf -20°C gekühlt und über eine Minute tropfenweise mit einer Lösung von D-2-[4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino]-2-phenyl-acetylchlorid (0,17g) in Dichlormethan (2 ml) behandelt. Pyridin (40  $\mu$ l) wurde während 0,5 min zugesetzt, die Lösung konnte sich über 2 h auf 0°C erwärmen, wurde mit 1%iger Salzsäure (20 ml), gesättigtem Natriumbicarbonat (20 ml) gewaschen und (über MgSO<sub>4</sub>) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Siliciumdioxidgel/Dichlormethan: Ethylacetat 7:3), um die Titelverbindung (0,23g) zu ergeben.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,22 (t, J = 7, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 3,54–3,62 (m, 4H), 3,95–4,31 (m, 6H), 4,89 (s, 1H), 5,60 (d, J = 6, 1H), 7,38–7,51 (m, 5H), 8,51 (s, 1H), 10,00 (d, J = 6, 1H).

##### **(e) -Butyl-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonyl-amino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat**

t-Butyl-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonyl-amino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthio-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat (0,23g) in Dimethylformamid (DMF) (3 ml) wurde unter Stickstoff auf -50°C gekühlt, dann nacheinander mit einer Lösung von Quecksilber(II)acetat (0,105g) in Dimethylformamid (1 ml) und Hydroxylamin-Hydrochlorid (0,03g) in Dimethylformamid (1 ml) behandelt. Das Gemisch wurde über 1 h auf 0°C erwärmt und zu Ethylacetat (50 ml) gegeben. Die Lösung wurde mit Wasser (5 x 30 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Siliciumdioxidgel, Dichlormethan/Ethylacetat-Gradient) gereinigt, um die Titelverbindung (0,20g) zu ergeben.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,15 (t, J = 6, 3H), 1,5 (s, 9H), 2,95 und 3,08 (ABq, J = 15, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,92–4,2 (m, 4H), 5,23 (s, 1H), 5,6 (d, J = 6, 1H), 7,3–7,7 (m, 5H), 8,5 (s, 1H), 10,08 (d, J = 6, 1H).

(f) **7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

t-Butyl-7β-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat (0,20 g) wurde in Trifluoressigsäure (3 ml) gelöst und konnte 10 min reagieren, bevor im Vakuum eingedampft wurde. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (20 ml) aufgenommen und mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden mit Ethylacetat rückgewaschen und mit Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Die angesäuerte Lösung wurde mit Ethylacetat (3 x 30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden gewaschen, (über MgSO<sub>4</sub>) getrocknet und im Vakuum zur Titelverbindung (0,06 g) eingedampft. IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δ = 1,08 (t, J = 6, 3H), 3,2–3,6 (m, 6H), 3,8–4,0 (m, 2H), 4,10 und 4,23 (ABq, J = 13, 2H), 5,05 (s, 1H), 5,65 (d, J = 7, 1H), 7,2–7,5 (m, 5H), 8,85 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,90 (d, J = 7, 1H).

### Beispiel 2

**7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminocephalosporansäure**

(a) t-Butyl-7β-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthiocephalosporan t-Butyl-7β-7α-methylthiocephalosporan (1,86 g) in Dichlormethan (25 ml) wurde auf -10°C gekühlt und über 1 min tropfenweise mit einer Lösung von D-2-[4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino]-2-phenylacetylchlorid (1,86 g) in Dichlormethan (5 ml) behandelt. Pyridin (440 µl) wurde über 1 min zugesetzt und die Lösung 30 min bei -10°C gerührt, dann mit 1%iger Salzlösung (50 ml), gesättigtem Natriumbicarbonat (50 ml) gewaschen und (über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert (Siliciumdioxidgel, Dichlormethan/Ethylacetat 1:1), um die Titelverbindung (3,1 g) zu ergeben.

IR (KBr) 1790 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,16 (t, J = 7, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,85–3,75 (m, 6H), 3,8–4,2 (m, 2H), 4,67 und 5,03 (ABq, J = 13, 2H), 4,84 (s, 1H), 5,72 (d, J = 7, 1H), 7,1–7,6 (m, 5H), 7,66 (Brs, NH), 9,95 (d, J = 7, NH).

(b) **t-Butyl-7β-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminocephalosporan**

t-Butyl-7β-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthiocephalosporan (1,35 g) in Dimethylformamid (8 ml) wurde unter Stickstoff auf -50°C gekühlt, dann nacheinander mit einer Lösung von Quecksilber(II)acetat (0,64 g) in Dimethylformamid (3 ml) behandelt, gefolgt von einer Lösung von Hydroxylamin in Dimethylformamid, hergestellt aus Hydroxylamin-Hydrochlorid (0,14 g), Triethylamin (278 µl) und Dimethylformamid (4 ml). Das Gemisch über 30 min auf -20°C erwärmt und zu Ethylacetat (100 ml) gegeben. Diese Lösung wurde mit Wasser (3 x 50 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das hergestellte Rohprodukt (1,05 g) wurde durch Chromatographie gereinigt (Siliciumdioxidgel, Dichlormethan/Ethylacetat-Gradient), um die Titelverbindung (950 mg), Schmp. 147° (Zers.) zu ergeben.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,20 (t, J = 7, 3H), 1,53 (s, 9H), 2,08 (s, 3H), 2,95 und 3,29 (ABq, J = 17, 2H), 3,4–3,65 (m, 4H), 3,85–4,13 (m, 2H), 4,78 und 4,95 (ABq, J = 13, 2H), 5,23 (s, 1H), 5,52 (d, J = 6, 1H), 6,58 (d, J = 3, 1H, Austausch), 6,86 (brs, 1H, Austausch), 7,3–7,65 (m, 5H), 8,63 (brs, NH), 10,0 (d, J = 6, NH).

gef.: C 52,37 H 5,54 N 12,40%

für C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>S ber.: C 52,72 H 5,45 N 12,72%

(c) **7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminocephalosporansäure**

t-Butyl-7β-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminocephalosporan (660 mg) wurde in Trifluoressigsäure (3 ml) gelöst und konnte 5 min vor dem Eindampfen im Vakuum reagieren. DC-Überwachung zeigte unvollständige Reaktion an, und die Reaktion wurde mit frischer Trifluoressigsäure (3 ml) wiederholt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan/Tetrachlorkohlenstoff, 1:1, aufgenommen und am Rotationsverdampfer eingedampft. Dieses Eindampfen wurde wiederholt, und schließlich wurde das Produkt mit trockenem Diethylether verrieben, um die Titelverbindung als nahezu weißen Feststoff (485 mg) zu ergeben.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO d<sub>6</sub>) δ = 1,1 (t, 3H, J = 6), 2,1 (s, 3H), 3,1–3,65 (m, 6H), 3,85–3,98 (m, 2H), 4,62 und 4,90 (ABq, J = 12, 2H), 5,04 (s, 1H), 5,72 (d, J = 7, 1H), 6,52 (brs, 1H), 7,25–7,55 (m, 5H), 8,20 (s, 1H), 9,56 (s, NH), 9,84 (COOH), 9,88 (d, J = 7, NH).

### Beispiel 3

**7β-[DL-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-(2-thienylacetamido)-7α-hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

(a) **t-Butyl-7β-[DL-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-(2-thienyl)acetamido]-7α-methylthio-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat**

Das 7α-Methylthiocephem (aus Beispiel 1 (c)) (0,30 g) wurde in die Titelverbindung (0,37 g) nach der Methode von Beispiel 1 (d) unter Verwendung des geeigneten Säurechlorids umgewandelt.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,25 (t, J = 6, 3H); 1,50 (s, 9H), 2,25 und 2,33 (2s, 3H), 3,5–3,7 (m, 6H), 4,0–4,3 (m, 4H), 4,9 + 4,93 (2s, 1H), 5,9 (d, 1H, J = 6), 7,0–7,40 (m, 3H), 8,55 (s, 1H), 9,9 (d, J = 6, 1H).

(b) **t-Butyl-7β-[DL-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-[(2-thienyl)acetamido]-7α-hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat**

t-Butyl-7β-[DL-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-(2-thienyl)acetamido]-7α-methylthio-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat (0,37 g) wurde in die Titelverbindung nach der Methode von Beispiel 1 (e) umgewandelt.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,24 (t, J = 6, 3H), 1,42 (s, 9H), 3,2–3,8 (m, 6H), 3,9–4,4 (m, 4H), 5,26 + 5,30 (2s, 1H), 5,61 (d, J = 6, 1H), 6,9–7,3 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 10,02 (d, J = 6, 1H).

**(c) 7 $\beta$ -[DL-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-(2-thienyl)acetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

t-Butyl-7 $\beta$ -[DL-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonyl-amino)-2-(2-thienyl)acetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat (0,25 g) wurde in die Titelverbindung nach der Methode von Beispiel 1 (f) (0,05 g) umgewandelt.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,06 (t, J = 6, 3H), 3,2–3,8 (m, 8H), 4,0–4,3 (m, 2H), 5,09 und 5,11 (2s, 1H), 5,96 (d, J = 6, 1H), 6,94–7,47 (m, 3H), 8,12 (1H), 8,87 und 8,89 (2s, 1H), 9,53 und 9,58 (2s, 1H), 9,8 (d, J = 6, 1H).

**Beispiel 4****7 $\beta$ -[D-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure****(a) t-Butyl-7 $\beta$ -[D-(4-benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthio-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Das 7 $\alpha$ -Methylthiocephem (aus Beispiel 1 (c)) (0,38 g) wurde in die Titelverbindung (0,32 g) nach der Methode von Beispiel 1 (d) unter Verwendung des geeigneten Säurechlorids umgewandelt.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,47 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 3,38–3,6 (m, 4H), 3,8–4,4 (m, 4H), 4,7 (s, 2H), 4,96 (s, 1H), 5,45 (d, J = 6, 1H), 7,29–7,50 (m, 1 OH), 8,51 (s, 1H), 9,93 (d, J = 6, 1H).

**(b) t-Butyl-7 $\beta$ -[D-(4-benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat**

t-Butyl-7 $\beta$ -[D-(4-benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonyl-amino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthio-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat (0,32 g) wurde in die Titelverbindung (0,21 g) nach der Methode von Beispiel 1 (e) umgewandelt.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,42 (s, 9H), 2,85 und 2,95 (ABq, J = 13, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,8–4,3 (m, 4H), 4,65 und 4,73 (ABq, 2H, J = 14), 5,27 (s, 1H), 5,6 (d, J = 6; 1H), 7,29–7,6 (m, 1 OH), 8,49 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,1 (d, J = 6, 1H).

**(c) 7 $\beta$ -[D-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

t-Butyl-7 $\beta$ -[D-(4-benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonyl-amino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat (0,21 g) wurde mit Trifluoressigsäure in der Weise von Beispiel 1(f) behandelt, um die Titelverbindung (0,13 g) zu ergeben.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 3,2 und 3,5 (ABq, J = 13, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,85 (br.s, 2H), 4,12 und 4,25 (ABq, 2H, J = 12), 4,55 (s, 2H), 5,07 (s, 1H), 5,7 (d, J = 6, 1H), 7,2–7,5 (m, 1 OH), 8,85 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,9 (d, J = 6, 1H).

**Beispiel 5****7 $\beta$ -[DL-2-(4-Methyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure****(a) t-Butyl-7 $\beta$ -[DL-2-(4-methyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthio-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-carboxylat**

t-Butyl-7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -methylthio-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat und D-2-[4-Methyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino]-2-phenylacetylchlorid (Australisches Patent AU 518792: 22. Oktober 1981) wurden nach der Methode von Beispiel 1 (d) miteinander umgesetzt; um die Titelverbindung zu ergeben.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,46 (s, 9H), 2,02 und 2,24 (2x s, 3H, DL), 3,12 (s, 3H), 3,3 → 3,7 (m, 4H), 4,0 → 4,3 (m, 4H), 4,85 und 4,87 (2x s, 1H, DL), 5,60 (d, 1H, J = 7,0), 7,35 → 7,55 (m, 5H), 8,50 und 8,52 (2x s, 1H), 9,96 (d, 1H, J = 7,0).

**(b) t-Butyl-7 $\beta$ -[DL-2-(4-methyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonyl-amino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat**

Umsetzen der 7 $\alpha$ -Methylthio-Verbindung aus Teil (a) mit Quecksilber(II)acetat und Hydroxylamin-Hydrochlorid nach der Methode von Beispiel 2 (b) ergab die Titelverbindung.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,41 und 1,46 (2x s, 9H), 3,10 und 3,13 (2x s, 3H), 3,2 → 3,7 (m, 4H), 3,8 → 4,2 (m, 4H), 5,23 und 5,27 (2x s, 1H), 5,60 (d, 1H, J = 7,0), 7,3 → 7,6 (m, 5H), 8,01 (s, 1H), 8,49 und 8,51 (2x s, 1H), 10,05 (d, 1H, J = 7,0).

**(c) 7 $\beta$ -[DL-2-(4-Methyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Abspaltung der Schutzgruppe des Cephem-t-butylesters aus Teil (b) mit Trifluoressigsäure nach der Methode von Beispiel 2 (c) ergab die Titelverbindung.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 2,92 (s, 3H), 3,1 → 3,7 (m, 4H), 3,8 → 3,9 (m, 2H), 4,1 → 4,3 (m, 2H), 5,05 und 5,08 (2x s, 1H), 5,67 (m, 1H), 7,2 → 7,5 (m, 5H), 8,30 (s, 1H), 8,84 und 8,82 (2x s, 1H), 9,83 (m, 1H).

**Beispiel 6****7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure, Natriumsalz****(a) 7 $\beta$ -[(D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido)-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporansäure**

Der t-Butylester (aus Beispiel 2a) (1 g) wurde in Trifluoressigsäure (3 ml) gelöst. Nach 5 min bei Raumtemperatur wurde die Trifluoressigsäure im Vakuum entfernt. DC-Überwachung zeigt unvollständige Reaktion an, und der Vorgang wurde wiederholt. Der Rückstand nach dem Entfernen von Trifluoressigsäure wurde in Dichlormethan/Tetrachlorkohlenstoff (1:1-Gemisch, 20 ml) gelöst und eingedampft. Letztliches Verreiben mit Diethylether (10 ml) lieferte die Titelverbindung als nahezu weißen Feststoff (825 mg).

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO d<sub>6</sub>) δ = 1,1 (t, J = 6, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,2–3,65 (m, 6H), 3,8–4,0 (m, 2H), 4,65 und 4,97 (2H, ABq, J = 13), 5,1 (s, 1H), 5,67 (d, J = 7, 1H), 7,25–7,55 (m, 5H), 9,69 (s, NH), 9,84 (d, J = 7, NH), 13,77 (brs, COOH).

**(b) 7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-7α-methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

Eine Lösung von 7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl-carbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthiocephalosporansäure (1,2g) und 5-Mercapto-1-methyltetrazol (0,45g) in 1,2-Dichlorethan (75 ml) wurde 3h unter Stickstoff rückflußgekocht. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und die Titelverbindung filtriert und im Vakuum getrocknet (0,32g).

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ = 1,10 (t, J = 6, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,3–3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,18 und 4,40 (2H, ABq, J = 13), 5,05 (s, 1H), 5,66 (d, J = 7, 1H), 7,3–7,5 (m, 5H), 9,68 (s, NH), 9,83 (d, J = 7, NH).

**(c) 7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyamino-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure, Natriumsalz**

Das 7α-Methylthiocephem aus obigem Teil (b) (0,29g) in Dimethylformamid (20 ml) wurde auf –60°C gekühlt, und eine Lösung von Quecksilber(II)acetat (137 mg) in Dimethylformamid (5 ml) wurde zugesetzt. Nach 3 min wurde eine Suspension von Hydroxylamin-Hydrochlorid (30 mg) und Triethylamin (120 μl) in Dimethylformamid (5 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde auf 20°C erwärmt und 1 h gerührt. Ethylacetat und gesättigte Salzlösung wurden zugesetzt und das Gemisch mit 2 n Salzsäure auf pH 2 angesäuert und durch „Hyflo“ (eingetragenes Warenzeichen) filtriert. Die organische Schicht wurde abgetrennt und gründlich mit Salzlösung gewaschen, (über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert und mit wässrigem Natriumbicarbonat neutralisiert (pH 7,5), dann gefriergetrocknet, um die Titelverbindung zu ergeben (56 mg).

IR (KBr) 1765 cm<sup>-1</sup>.

NMR (D<sub>2</sub>O) δ = 1,21 (t, J = 7, 3H), 3,5–3,8 (m, 6H), 3,9–4,3 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 7,4–7,6 (m, 5H).

**Beispiel 7**

**7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyamino-3-(pyridiniummethyl)ceph-3-em-4-carboxylat**

**(a) 7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthio-3-(pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat**

7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthiocephalosporansäure (Beispiel 6a) (1,86g) wurde in Wasser (10 ml) gelöst, das Natriumbicarbonat (250 mg) enthielt, dann wurden Kaliumjodid (7,4g) und Pyridin (750 μl) zugegeben. Die Lösung wurde 90 min auf 70°C erwärmt, dann gekühlt und im Vakuum auf 5 ml eingeeengt. Dies wurde mit Aceton (50 ml) verdünnt und an Siliciumdioxid (75 g) chromatographiert, wobei mit Aceton/Wasser (3:1) eluiert wurde, um die rohe Titelverbindung (1,2g) zu liefern. Dieses Material wurde in Wasser (5 ml) gelöst, durch „Hyflo“ filtriert und gefriergetrocknet, um die Titelverbindung (650 mg) zu liefern.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO d<sub>6</sub>) δ = 1,08 (t, J = 7,5, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,85 und 3,00 (ABq, J = 17, 2H, C(2)-CH<sub>2</sub>), 3,4 (q, J = 7,5, 2H), 3,5–4,0 (m, 4H), 4,95 (s, H), 5,13 und 5,56 (ABq, J = 12,5, 2H), 5,65 (d, J = 8,5, 1H), 7,2–7,5 (m, 5H), 8,1–9,45 (m, 5H), 9,6 (s, NH), 9,8 (d, J = 8,5, NH).

**(b) 7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonyl)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyamino-3-(pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat**

Das Produkt von Beispiel 7a (640 mg) wurde in trockenem Dimethylformamid (6 ml) gelöst und unter Stickstoff auf –50°C gekühlt. Eine Lösung von Quecksilber(II)acetat (350 mg) in Dimethylformamid (2 ml) wurde zugegeben, gefolgt von einer Aufschlammung von Hydroxylamin-Hydrochlorid (77 mg) und Triethylamin (153 μl) in Dimethylformamid (1 ml). Die Reaktion wurde 30 min bei –50°C und 30 min bei –20°C gerührt, dann mit Aceton (50 ml) verdünnt und über Siliciumdioxid chromatographiert. Elution mit Aceton/Wasser (3:1) lieferte das Rohprodukt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wurde das Produkt erneut in Wasser (5 ml) gelöst, durch „Hyflo“ filtriert und gefriergetrocknet, um die Titelverbindung (300 mg) zu ergeben.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO d<sub>6</sub>) δ = 1,13 (t, J = 7,5, 3H), 2,84 und 2,96 (ABq, J = 16, C(2)-CH<sub>2</sub>), 3,3–4,0 (m, 6H), 5,0 (s, 1H, C(6)-H), 5,1 und 5,6 (ABq, J = 13,5, 2H), 5,7 (d, J = 8,5, 1H, Ø-CH-NH), 6,35 (s, 1H, Austausch), 7,2–7,6 (m, 5H), 8,1–9,4 (m, 6H, Pyridin + 1H, Austausch), 9,55 (s, NH), 9,9 (d, J = 8,5, NH).

**Beispiel 8**

**3-(2,3-Cyclopentenopyridiniummethyl)7β-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminoceph-3-em-4-carboxylat**

**(a) 3-(2,3-Cyclopentenopyridiniummethyl)-7β-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthio-ceph-3-em-4-carboxylat**

Die obige Verbindung wurde aus dem Produkt von 6(a) nach der in Beispiel 7a beschriebenen Methode unter Verwendung von 2,3-Cyclopentenopyridin anstelle von Pyridin hergestellt.

IR (KBr) 1775 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ = 1,1 (t, J = 7,1, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,8–4,0 (m, 14H), 4,92 (s, 1H, C(6)-H), 5,25 und 5,36 (ABq, J = 14,4, 2H), 5,66 (d, J = 7,2, 1H Ø-CH-NH), 7,1–7,7 (m, 5H), 7,8–9,2 (m, 3H), 9,67 (s, NH), 9,82 (d, J = 7,2, NH).

**(b) 3-(2,3-Cyclopentenopyridiniummethyl)-7β-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminoceph-3-em-4-carboxylat**

Das Produkt aus Beispiel 8(a) (140 mg) wurde in trockenem Dimethylformamid (5 ml) gelöst und unter Stickstoff auf –50°C gekühlt. Eine Lösung von Quecksilber(II)acetat (72 mg) in Dimethylformamid (0,5 ml) wurde zugegeben, gefolgt von einer Aufschlammung von Hydroxylamin-Hydrochlorid (14 mg) und Triethylamin (29 μl) in Dimethylformamid (1 ml). Die Reaktion

wurde 30 min bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann mit Diethylether (100 ml) verdünnt und das Rohprodukt filtriert und mit Diethylether (50 ml) gewaschen. Das Produkt wurde in Wasser (25 ml) aufgeschlämmt und Schwefelwasserstoff 10 min durch die Suspension gepert. Die Aufschlämmung wurde filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet, um die Titelverbindung (95 mg) zu ergeben.

IR (KBr)  $1770\text{ cm}^{-1}$ .

NMR (DMSO- $D_6$ )  $\delta = 1,1$  (t, J = 7,1, 3H), 3,1–4,0 (brm, 14H), 4,9 (s, 1H, C(6)-H), 5,1–5,4 (brm, 2H), 5,7 (d, J = 7,2, 1H,  $\text{O-CH-NH}$ ), 6,4 (s, 1H, Austausch), 7,2–7,6 (m, 5H), 8,15 (s, 1H, Austausch), 7,9, 8,35 und 9,15 (m, 3H, Pyridin), 9,5–9,6 (brs, NH), 9,88 (d, J = 7,2, NH).

#### Beispiel 9

**3-[(1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamino]-7 $\alpha$ -hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

**(a) 3-[(1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporansäure (Beispiel 6(a)) (1,3 g) wurde in Wasser (20 ml) gelöst, das Natriumbicarbonat (565 mg) enthielt, dann wurde 1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-thiol (403 mg) zugesetzt. Die Lösung wurde 6 h auf  $65^{\circ}\text{C}$  unter einer Stickstoffatmosphäre erwärmt, dann gekühlt und mit entfärbender Aktivkohle (0,5 g) 0,5 h gerührt. Nach Filtrieren wurde die Lösung auf  $5^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert, mit Wasser (10 ml) gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung (1,05 g) zu ergeben.

IR (KBr)  $1775\text{ cm}^{-1}$ .

NMR (DMSO- $D_6$ )  $\delta = 1,09$  (t, J = 7, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,25–3,70 (m, 6H), 3,87–3,95 (m, 2H), 4,14 und 4,52 (ABq, J = 13, 2H), 5,01 (s, 1H), 5,26 und 5,35 (ABq, J = 18, 2H), 5,65 (d, J = 7, 1H), 7,28–7,50 (m, 5H), 9,69 (s, NH), 9,82 (d, J = 7, NH).

J = 7, NH).

**(b) 3-[(1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

Das 7 $\alpha$ -Methylthiocephem (aus Beispiel 9(a)) (144 mg) in Dimethylformamid (3 ml) wurde auf  $-60^{\circ}\text{C}$  gekühlt und nacheinander mit Lösungen von Quecksilber(II)acetat (127 mg) in Dimethylformamid (1 ml), Hydroxylamin-Hydrochlorid (15,3 mg) in Dimethylformamid (1 ml) und Triethylamin (31  $\mu\text{l}$ ) behandelt. Die anfallende klare Lösung wurde über 1 h auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt und langsam unter Rühren zu Diethylether (100 ml) gegeben. Nach dem Filtrieren wurde der Ether-feuchte Feststoff in Methanol (15 ml) suspendiert und mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Das Gemisch wurde filtriert und unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid (10 ml) verrieben, um die Titelverbindung als weißen Feststoff (98 mg) zu ergeben.

IR (KBr)  $1775\text{ cm}^{-1}$ .

NMR (DMSO- $D_6$ )  $\delta = 1,09$  (t, J = 7, 3H), 3,05–3,82 (m, 6H), 3,85–4,00 (m, 2H), 4,12 und 4,46 (ABq, J = 13, 2H), 4,98 (s, 1H), 5,22–5,28 (m, 2H) 5,69 (d, J = 7, 1H), 6,51 (brs, 1H), 7,22–7,54 (m, 5H), 8,17 (s, 1H), 9,55 (s, NH), 9,87 (d, J = 7, NH).

#### Beispiele 10 bis 13

Die folgenden Verbindungen der Formel (I) wurden aus den geeigneten Ausgangsmaterialien nach der in Beispiel 9, Teilen (a) und (b) beschriebenen Methoden hergestellt.

Beispiel und Stereochemie der Seitenkette	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
10 2R, 3S-	CH <sub>3</sub> CH(OH)-		
11 2R, 3S-	CH <sub>3</sub> CH(OH)-		
12 2R, 3S-	CH <sub>3</sub> CH(OH)-		
13 D-	Ph-		

Beispiel und Stereochemie der Seitenkette	I.R. (KBr) cm <sup>-1</sup>	N.M.R. (DMSO-d <sub>6</sub> )
10 2R, 3S-	1775	δ = 1.1–1.22 (m, 6H); 3.2–3.6 (m, 6H); 3.9 (m, 2H); 4.15 und 4.5 (ABq, 2H, J = 15); 4.36 (m, 2H); 5.02 (d, 1H, J = 4); 5.08 (s, 1H); 6.38 (s, 1H); 7.75 (d, 1H, J = 10); 7.93 (s, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.56 (d, 1H, J = 10); 8.89 (s, 1H); 9.28 (d, 1H, J = 7).
11	1775	δ = 1.05–1.1 (m, 6H); 3.18–3.7 (m, 6H); 3.9 (m, 2H); 4.1 und 4.52 (ABq, 2H, J = 14); 4.34 (m, 2H); 5.02 (breit.s, 1H); 5.09 (s, 1H); 6.4 (breit.s, 1H); 7.93 (s, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.9 (s, 1H); 9.27 (d, 1H, J = 7).
12	1780	δ = 1.05–1.12 (m, 6H); 2.22 (s, 3H); 3.2–3.78 (m, 8H); 3.9 (m, 2H); 4.02 und 4.41 (ABq, 2H, J = 14); 5.02 (breit.s, 1H); 5.06 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.89 (s, 1H); 9.28 (d, 1H, J = 7).
13	1780	δ = 1.07 (t, J = 7, 3H); 2.19 (s, 3H); 3.06–3.52 (m, 6H); 3.72 (s, 2H); (m, 2H); 3.95 und 4.41 (ABq, J = 13, 2H); 4.97 (s, 1H); 5.65 (d, J = 7, CHNH); 6.46 (brs., 1H); 7.28–7.44 (m, 5H); 8.13 (s, 1H); 9.52 (s, 1H); 9.85 (d, J = 7, NH).

**Beispiel 14**

**3-[2,5-Dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl]thiomethyl]-7β-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl-carbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

**(a) 3-[[2,5-Dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl]thiomethyl]-7β-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthiocephalosporansäure**

7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthiocephalosporansäure (Beispiel 6 (a)) (619mg) in Wasser (20 ml) gelöst, das Natriumbicarbonat (185 mg) enthielt, dann wurde 2,5 Dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-thiol (191 mg) zugesetzt. Die Lösung wurde 5h unter einer Stickstoffatmosphäre auf 65°C erwärmt, unter Zugabe von 5%iger wäßriger Natriumbicarbonatlösung nach Bedarf, um den pH bei 6,0–6,5 zu halten. Nach dem Kühlen auf 5°C wurde konzentrierte Salzsäure bis zum pH2 zugegeben und das Gemisch filtriert. Waschen mit Wasser (2 ml), gefolgt von Trocknen unter Vakuum ergab die Titelverbindung (531 mg).

IR (KBr) 1775cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO- $D_6$ )  $\delta$  = 1,09 (t, J = 7, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,20–3,75 (m, 6H), 3,59 (s, 3H), 3,85–3,97 (m, 2H), 4,06 und 4,35 (ABq, J = 13, 2H), 5,05 (s, 1H), 5,65 (d, J = 7, 1H), 7,22–7,56 (m, 5H), 9,67 (s, NH), 9,82 (d, J = 7, NH).

(b) **3-[2,5-Dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl]thiomethyl]-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-ceph-3-em-4-carbonsäure**

wurde aus 7 $\alpha$ -Methylthiocephem von Teil (a) unter Anwendung der Methode von Beispiel 9(b) hergestellt.

IR (KBr) 1775  $cm^{-1}$ .

NMR (DMSO- $D_6$ )  $\delta$  = 1,09 (t, J = 7, 3H), 3,05–3,75 (m, 6H), 3,59 (s, 3H), 3,83–3,97 (m, 2H), 4,03 und 4,33 (ABq, J = 13, 2H), 5,03 (s, 1H), 5,69 (d, J = 7, 1H), 6,52 (brs, 1H), 7,20–7,56 (m, 8,18 (s, 1H), 9,55 (s, NH), 9,87 (d, J = 7, NH).

#### Beispiel 15

**3-[(5,6-Dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl]-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

(a) **3-[(5,6-Dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl]-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporansäure (Beispiel 6 (a)) (619 mg) wurde mit 5,6-Dioxo-4-methyl-1,4,5,6-Tetrahydro-1,2,4-triazin-3-thiol (191 mg) ähnlich wie in Beispiel 14(a) beschrieben, behandelt um die Titelverbindung (470 mg) zu ergeben.

IR (KBr) 1775  $cm^{-1}$ .

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 1,09 (t, J = 7, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,29 (m, 6H), 3,91 (m, 2H), 3,97 und 4,16 (ABq, J = 13, 2H), 5,06 (s, 1H), 5,65 (d, J = 7, 1H), 7,35–7,48 (m, 5H), 9,69 (s, 1H), 9,83 (d, J = 7, 1H), 12,45 (s, 1H).

(b) **3-[(5,6-Dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl]-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

Die Titelverbindung (330 mg) wurde aus dem 7 $\alpha$ -Methylthiocephem des obigen Teils (a) (420 mg) nach der Methode von Beispiel 9(b) hergestellt.

IR (KBr) 1780  $cm^{-1}$ .

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 1,09 (t, J = 7, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,24–3,57 (m, 6H), 3,89 (m, 2H), 3,94 und 4,13 (ABq, J = 13, 2H), 5,03 (s, 1H), 5,70 (d, J = 7, 1H), 7,28–7,47 (m, 5H), 9,56 (s, 1H), 9,87 (d, J = 7, 1H), 12,43 (s, 1H).

#### Beispiel 16

**7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[[1-(2-hydroxyethyl)-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

(a) **7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-(1-(2-hydroxyethyl)-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporansäure (Beispiel 6(a)) (1,18 g) wurde mit 1-(2-Hydroxyethyl)-1H-tetrazol-5-thiol (835 mg) in ähnlicher Weise wie der in Beispiel 6(b) beschriebenen behandelt, um die Titelverbindung (810 mg) zu ergeben.

IR (KBr) 1780  $cm^{-1}$ .

NMR (DMSO- $D_6$ )  $\delta$  = 1,09 (t, J = 7,5, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,31–3,65 (m, 6H), 3,75 (t, J = 5, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,16 und 4,42 (ABq, J = 13, 2H), 4,32 (t, J = 5, 2H), 5,01 (s, 1H), 5,65 (d, J = 7, 1H), 7,28–7,47 (m, 5H), 9,68 (s, 1H), 9,83 (d, J = 7, 1H).

(b) **7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[[1-(2-hydroxyethyl)-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

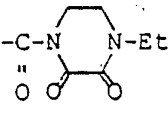
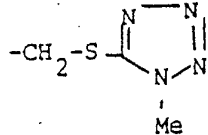
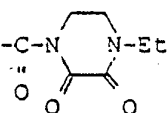
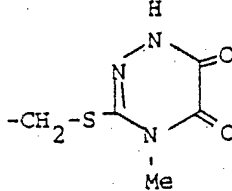

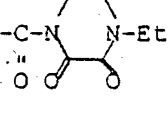
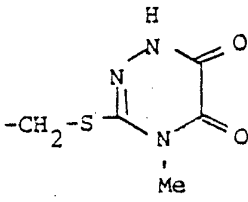
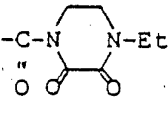
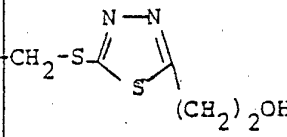
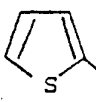
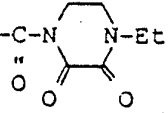
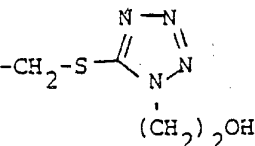
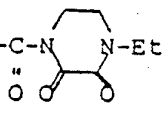
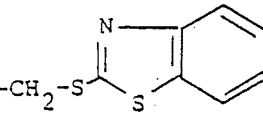
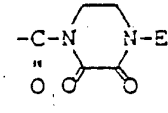
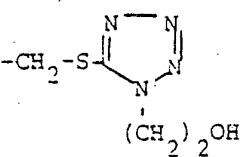
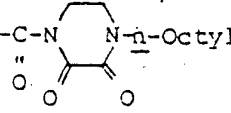
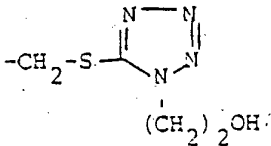
Die Titelverbindung (160 mg) wurde aus dem 7 $\alpha$ -Methylthiocephem (aus obigem Beispiel 16(a)) (200 mg) durch Behandeln mit Quecksilber(II)acetat und Hydroxylamin-Hydrochlorid, wie in Beispiel 9(b) beschrieben, hergestellt.

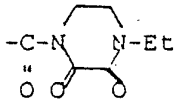
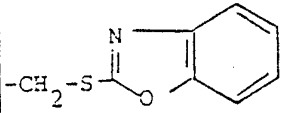
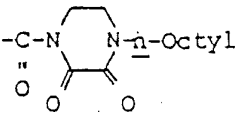
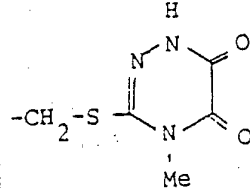
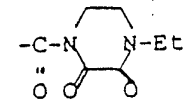
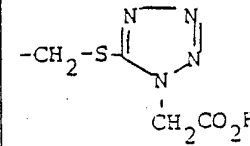
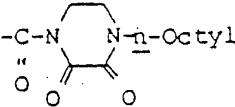
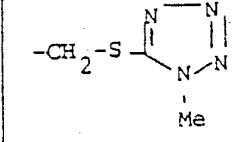
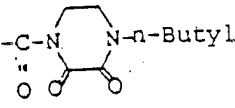
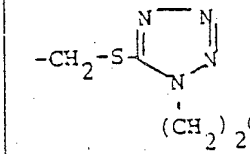
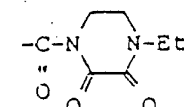
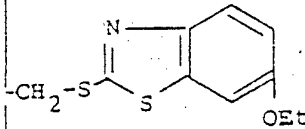
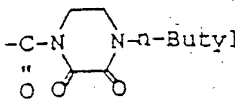
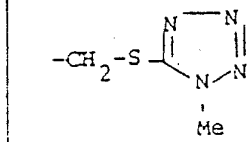
IR (KBr) 1775  $cm^{-1}$ .

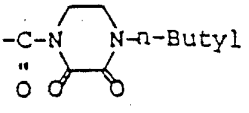
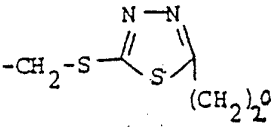
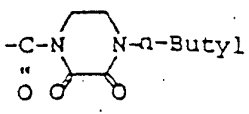
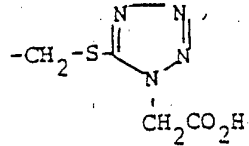
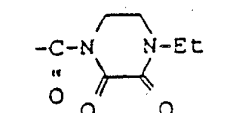
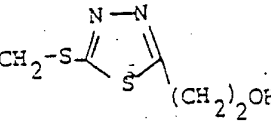
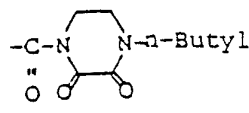
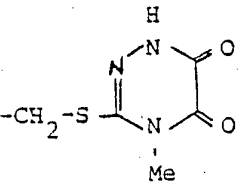
NMR (DMSO- $D_6$ )  $\delta$  = 1,09 (t, J = 7, 3H), 3,24–3,62 (m, 6H), 3,74 (t, J = 5, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,13 und 4,42 (ABq, J = 13, 2H), 4,33 (t, J = 5, 2H), 5,00 (s, 1H), 5,70 (d, J = 7, 1H), 7,25–7,49 (m, 5H), 8,19 (breites s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,89 (d, J = 7, 1H), 10,27 (breites s, 1H).

#### Beispiele 17 bis 35

Die folgenden Verbindungen der Formel (I) wurden aus den geeigneten Ausgangsmaterialien unter Anwendung der Methoden von Beispiel 16, Teilen (a) und (b), hergestellt. In Teil (a) erfolgte allgemein Rückfluß für 14 bis 16 h (CBZ = Benzyloxycarbonyl).

Beispiel und Stereochemie der Seitenkette	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
17 2R, 3S-	CH <sub>3</sub> CH(OH)-		
18 2R, 3S-	CH <sub>3</sub> CH(OH)-		
19 DL-	CBZ-O- 		
20 D-	Ph-		
21 DL-			
22 D-	Ph-		
23 2R, 3S-	CH <sub>3</sub> CH(OH)-		
24 D-	Ph-		

Beispiel und Stereochemie der Seitenkette	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
25 D-	Ph-		
26 D-	Ph-		
27 2R, 3S-	CH <sub>3</sub> CH(OH)-		
28 2R, 3S-	CH <sub>3</sub> CH(OH)-		
29 2R, 3S-	CH <sub>3</sub> CH(OH)-		
30 D-	Ph-		
31 2R, 3S-	CH <sub>3</sub> CH(OH)-		

Beispiel und Stereochemie der Seitenkette	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
32 2R, 3S-	CH <sub>3</sub> CH(OH)-		
33 2R, 3S-	CH <sub>3</sub> CH(OH)-		
34 2R, 3S-	CH <sub>3</sub> CH(OH)-		
35 2R, 3S-	CH <sub>3</sub> CH(OH)-		

Beispiel und Stereochemie der Seitenkette	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$	NMR (DMSO- $d_6$ )
172R, 3S-	1777	$\delta = 1.1$ (m, 6H); 3.32–3.76 (m, 6H); 3.91 (s, 3H); 3.97 (m, 2H); 4.15 und 4.35 (ABq, 2H, J = 12); 4.31 (m, 2H); 5.05 (s, 1H); 8.88 (s, 1H); 9.27 (d, 1H, J = 6).
182R, 3S-	1775	$\delta = 1.08$ (m, 6H); 3.27 (s, 3H); 3.29–4.14 (m, 1OH); 4.36 (m, 2H); 5.09 (s, 1H); 8.91 (s, 1H); 9.28 (d, 1H, J = 9).
19DL-	1775	$\delta = 1.07$ (t, J = 7, 3H); 3.24 und 3.26 (2 $\times$ s, 3H); 3.20–3.67 (m, 6H); 3.82–4.13 (m, 4H); 5.00 und 5.06 (2 $\times$ s, C <sub>6</sub> -H); 5.23 und 5.24 (2 $\times$ s, 2H); 5.70 (d, J = 7, CHNH); 7.18–7.50 (m, 9H); 8.12 (brs., 1H); 9.50 und 9.56 (2 X s, 1H); 9.83 und 9.86 (2 $\times$ d, J = ), NH).
20D-	1778	$\delta = 1.15$ (t, 3H, J = 6); 2.95 (t, 2H, J = 6); 3.00–3.95 (m, 10H); 4.10 und 4.48 (ABq, 2H, J = 15); 5.01 (s, 1H); 5.68 (d, 1H, J = 6); 7.10–7.50 (m, 5H); 9.52 (s, 1H); 9.83 (d, 1H, J = 6).
21DL-	1780	$\delta = 1.08$ (t, 3H, J = 6); 3.25–4.05 (m, 10H); 4.10–4.44 (m, 4H); 5.01 und 5.03 (2 $\times$ s, 1H, D und L-Formen); 5.97 (m, 1H); 6.90–7.55 (m, 3H); 9.67 und 9.69 (2 $\times$ s, 1H, D und L NH); 9.79 (m, 1H).
22D-	1780	$\delta = 1.05$ (t, J = 3 Hz, 3H); 3.1–3.65 (m, 6H); 3.85 (m, 2H); 4.12 und 4.73 (ABq., J = 12 Hz, 2H); 4.98 (s, 1H); 5.65 (d, J = 6 Hz, 1H); 6.48 (s, 1H); 7.24–7.45 (m, 8H); 7.85 (d, J = 12 Hz, 1H); 7.99 (d, J = 12 Hz, 1H); 8.13 (s, 1H); 9.53 (s, 1H); 9.84 (d, J = 6 Hz, 1H).
232R, 3S-	1775	$\delta = 1.05$ –1.15 (m, 6H); 3.35–4 (m, 10H); 4.1–4.4 (m, 6H); 5.05 (s, 1H); 8.9 (s, 1H); 9.25 (d, 1H, J = 7).
24D-	1780	$\delta = 0.85$ (t, J = 7, 3H); 1.24 (s, 1OH); 1.48 (brs. 2H); 3.25 und 3.57 (ABq, J = 18, 2H); 3.33–3.38 (m, 2H); 3.53 (m, 2H); 3.72 (m, 2H); 3.86 (m, 2H); 4.18 und 4.41 (ABq, J = 12, 2H); 4.32 (m, 2H); 4.97 (s, 1H); 5.08 (brs., 1H); 5.68 (d, J = 8, CHNH); 6.50 (brs., 1H); 7.29–7.45 (m, 5H); 8.18 (s, 1H); 9.42 (brs., 1H); 9.54 (s, 1H); 9.86 (d, J = 8, NH).
25D-	1780	$\delta = 1.06$ (t, J = 6 Hz, 3H); 3.53 (m, 2H); 3.25–3.45 (m, 4H); 3.88 (m, 2H); 4.13 und 5.62 (ABq, J = 12 Hz, 2H); 5.00 (s, 1H); 5.66 (d, J = 6 Hz, 1H); 6.50 (Aust.); 7.24–7.63 (m, 10H); 8.15 (Aust.); 9.54 (Aust.); 9.86 (d, J = 6 Hz, 1H).
26D-	1780	$\delta = 0.83$ (t, J = 6, 3H); 1.22 (s, 10H); 1.46 (s, 2H); 3.23 (s, 3H); 3.25–3.58 (m, 6H); 3.86 (m, 2H); 3.90 und 4.08 (ABq, J = 12, 2H); 4.99 (s, 1H); 5.66 (d, J = 8, CHNH); 5.64 (brs., 1H); 6.48 (s, 1H); 7.25–7.44 (m, 5H); 8.16 (s, 1H); 9.54 (s, 1H); 9.78 (brs., 1H); 9.85 (d, J = 8, N).
272R, 3S-	1777	$\delta = 1.06$ (m, 6H); 3.20–3.61 (m, 6H); 3.91 (m, 2H); 4.15 und 4.38 (ABq, 2H, J = 15); 4.36 (m, 2H); 4.93 (s, 1H); 5.26 (s, 2H); 8.09 (s, 1H); 8.89 (s, 1H); 9.26 (d, 1H, J = 6).
282R, 3S-	1775	$\delta = 0.83$ (t, J = 6, 3H); 1.06 (d, J = 6, 3H); 1.23 (m, 10H); 1.47 (m, 2H); 3.0–4.0 (m, 8H und s, 3H ( $\delta = 3.9$ ); 4.10–4.40 (m, 3H); 5.02 (m, 2H); 6.40 (s, NH); 8.10 (s, NH-OH); 8.88 (s, NH); 9.30 (d, J = 6, NH).
292R, 3S-	1778	$\delta = 0.86$ (t, 3H, J = 7.5); 1.07 (d, 3H, J = 6); 1.25 (m, 2H); 1.47 (m, 2H); 3.23–3.77 (m, 8H); 3.89 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 4.14 und 4.36 (ABq, 2H, J = 12); 4.22 (t, 2H, J = 6); 5.04 (s, 1H); 6.41 (breit. s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.89 (s, 1H); 9.27 (d, 1H, J = 6).
30D-	1780	$\delta = 1.04$ (t, J = 6 Hz, 3H); 1.32 (t, J = 6 Hz, 3H); 3.35 (ABq, J = 4 Hz, 2H); 3.52 (br, 2H); [breit. HOD Peak verdeck. Protonen zwischen 3.9–4.8]; 4.98 (s, 1H); 5.64 (d, J = 6 Hz, 1H); 7.03–7.73 (m, 9H); 9.53 (s, 1H); 9.84 (d, J = 6 Hz, 1H).
312R, 3S-	1778	$\delta = 0.86$ (t, 3H, J = 7.5); 1.07 (d, 3H, J = 6); 1.25 (m, 2H); 1.47 (m, 2H); 3.32–4.10 (m, 8H); 3.91 (s, 3H); 4.14 und 4.34 (ABq, 2H, J = 12); 4.33 (m, 2H); 5.05 (s, 1H); 8.89 (s, 1H); 9.27 (d, 2H, J = 6).
322R, 3S-	1777	$\delta = 0.86$ (t, 3H, J = 7.5); 1.07 (d, 3H, J = 6); 1.24 (m, 2H); 1.47 (m, 2H); 3.13 (t, 2H, J = 4.5); 3.34–3.74 (m, 6H); 3.89 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 4.16 und 4.48 (ABq, 2H, J = 15); 4.34 (m, 2H); 5.01 (d, 1H, J = 3); 5.07 (s, 1H); 6.41 (breit. s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.89 (s, 1H); 9.27 (d, 1H, J = 6).
342R, 3S-	1780	$\delta = 1.11$ (m, 6H); 2.80–4.10 (m, 12H); 4.15 und 4.45 (ABq, 2H, J = 15); 4.31 (m, 2H); 5.05 (s, 1H); 8.88 (s, 1H); 9.31 (d, 1H, J = 6).
352R, 3S-	1778	$\delta = 0.87$ (t, 3H, J = 6); 1.08 (d, 3H, J = 6); 1.25 (m, 2H); 1.46 (m, 2H); 3.26 (s, 3H); 3.33–3.72 (m, 6H); 3.90–4.13 (m, 4H); 4.35 (m, 2H); 5.03 (m, 1H); 5.07 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 9.27 (d, 1H, J = 9).

**Beispiel 36****7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyamino-3-[(1-kaliumsulfomethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**[Kaliumsulfomethyl = -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>O<sup>⊖</sup>K<sup>⊕</sup>]**(a) 7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthio-3-[(1-kaliumsulfomethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Tetrabutylammonium-Hydrogensulfat (1,65 g) wurde zu einer Suspension von 1-Sulfomethyltetrazol-5-thiol-Natriumsalz (1,05 g) in 1,2-Dichlorethan (30 ml) bei Raumtemperatur gegeben und das Gemisch 15 min gerührt. Filtrieren ergab eine klare, farblose Lösung von 1-Sulfomethyltetrazol-5-thiol-tetrabutyl-ammoniumsulfat, das zu einer Suspension von 7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthiocephalosporansäure (Beispiel 6 (a)) (1,0 g) in 1,2-Dichlorethan (200 ml) gegeben wurde, und das Gemisch wurde auf Rückflußtemperatur erwärmt. Die anfallende klare Lösung wurde unter Rückfluß 17 h gerührt, gekühlt, filtriert und unter Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in Aceton (100 ml) aufgenommen, und eine Lösung von Kaliumnonafluorbutansulfonat (1,64 g) in Aceton (20 ml) wurde zugesetzt und die anfallende Aufschlammung 15 min gerührt. Das Aceton wurde dekantiert, der Feststoff wurde mit Aceton (3 × 50 ml) gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung (1,04 g) zu ergeben.

IR (KBr) 1776 cm<sup>-1</sup>.NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ = 1,09 (t, J = 7, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,36–3,64 (m, 6H), 3,92 (m, 2H), 4,05 und 4,47 (ABq, J = 13, 2H), 4,94–5,10 (m, 3H), 5,65 (d, J = 7, 2H), 7,31–7,47 (m, 5H), 9,68 (s, 1H), 9,82 (d, J = 7, 1H).**(b) 7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyamino-3-[(1-kaliumsulfomethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat, Triethylammoniumsalz**

Die Titelverbindung (124 mg) wurde aus dem 7α-Methylthiocephem (aus Beispiel 36 (a)) (200 mg) nach der in Beispiel 9(b) beschriebenen Methode hergestellt, ausgenommen, daß jeweils zwei Äquivalente Hydroxylamin-Hydrochlorid und Triethylamin verwendet wurden.

IR (KBr) 1775 cm<sup>-1</sup>.NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ = 1,09 (t, J = 7, 3H), 1,20 (t, J = 7, 9H), 3,09 (q, J = 7, 6H), 3,19–3,63 (m, 6H), 3,91 (m, 2H), 4,03 und 4,43 (ABq, J = 13, 2H), 4,97–5,06 (m, 3H), 5,68 (d, J = 7, 1H), 7,29–7,48 (m, 5H), 8,16 (breit, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,88 (d, J = 7, 1H).**Beispiel 37****7β-[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-methoxybutanamido]-7α-hydroxyamino-3-[1-kaliumsulfomethyltetrazol-5-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure****(a) 7β-[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-methoxybutanamido]-3-(1-kaliumsulfomethyl-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-7α-methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

7β-[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-methoxybutanamido]-7α-methylthiocephalosporansäure wurde in die Titelverbindung unter Anwendung der Methode von Beispiel 36 (a) unter Einsatz geeigneter Ausgangsmaterialien umgewandelt.

IR 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR 300 MHz (DMSO) δ = 1,05–1,17 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 3,1–3,92 (m, 9H), 3,25 (s, 3H), 4,08 und 4,43 (ABq, 2H, J = 7 Hz), 4,4–4,5 (m, 3H), 9,23 (d, 1H, J = 6 Hz), 9,27 (s, 1H).

**(b) 7β-[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-methoxybutanamido]-7α-hydroxyamino-3-[(1-kaliumsulfomethyltetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Das 7α-Methylthiocephalosporin aus Teil (a) wurde unter Anwendung der Methode von Beispiel 9 (b) in die Titelverbindung umgewandelt.

IR 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR 300 MHz (DMSO), δ = 1–1,1 (m, 6H), 3–3,95 (m, 9H), 3,24 (s, 3H), 4,06 und 4,38 (ABq, 2H, J = 8 Hz), 4,42–4,5 (m, 1H), 4,9–5,04 (m, 3H), 9,02 (s, H), 9,24 (d, 1H, J = 6 Hz).

**Beispiel 38****7β-[D-2-Ureido-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminocephalosporansäure****(a) Benzhydryl-7β-[D-2-ureido-2-phenylacetamido]-7α-methylthiocephalosporanat**

D-2-Amino-4-phenyl-5(4H)-oxazolone-Hydrochlorid wurde aus D-Phenylglycin unter Anwendung der allgemeinen, von Breuter et al. in J. Antibiotics, 31 (6), 546, (1978) beschriebenen Methode hergestellt.

IR (Nujol) 1870, 1720 br. cm<sup>-1</sup>.

Das Oxazolone-Hydrochlorid (2,12 g) wurde zu einer (-60°C) kalten Lösung von Benzhydryl-7β-amino-7α-methylthiocephalosporanat (1,94 g) und Propylenoxid (3,5 ml) in Dichlormethan (20 ml) und Dimethylformamid (20 ml) gegeben. Nach 3 h Rühren bei dieser Temperatur wurde die Suspension über 0,5 h auf -20°C erwärmt, was eine klare Lösung ergab.

Ethylacetat (100 ml) und Wasser (100 ml) wurden zugegeben, die wäßrige Schicht abgetrennt und mit Ethylacetat (50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 5%igem wäßrigem Natriumbicarbonat (50 ml), 0,01 m Salzsäure (50 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum ergab ein gelbes Öl, das durch Kieselgel-Chromatographie (Dichlormethan/Ethylacetat-Gradient) gereinigt wurde, um die Titelverbindung als weißen Feststoff nach Verreiben mit Dichlormethan (25 ml) zu ergeben (1,08 g).

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.**(b) Benzhydryl-7β-[D-2-ureido-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminocephalosporanat**

Das 7α-Methylthiocephem (aus Beispiel 38 (a)) (330 mg) in Dimethylformamid (5 ml) wurde auf -55°C gekühlt und mit einer Lösung von Quecksilber(II)acetat (159 mg) in Dimethylformamid (1 ml), gefolgt von Hydroxylamin-Hydrochlorid (38 mg) in Dimethylformamid (1 ml), behandelt. Die Lösung wurde nach 1 h unter Rühren auf 0°C erwärmt, dann zu Ethylacetat (50 ml) und Wasser (25 ml) gegeben. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 × 25 ml) gewaschen, getrocknet und unter Vakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Kieselgelchromatographie (Dichlormethan/Ethylacetat-Gradient) gereinigt, um die Titelverbindung (225 mg) zu ergeben.

IR (KBr) 1775 cm<sup>-1</sup>.

**(c) 7 $\beta$ -[D-2-Ureido-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-cephalosporansäure**

Der Benzhydylester (aus Beispiel 38 (b)) (220 mg) in Dichlormethan (5 ml), Anisol (220 mg) enthaltend, wurde auf  $-65^{\circ}\text{C}$  vorgekühlt und mit einer Lösung von Aluminiumchlorid (135 mg) in Nitromethan (1 ml) behandelt. Die anfallende dunkelbraune Suspension wurde 10 min bei dieser Temperatur gerührt, dann zu gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat (15 ml) und Ethylacetat (25 ml) gegeben. Nach Filtrieren wurde die wäßrige Schicht abgetrennt und mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Extraktion mit Ethylacetat ( $3 \times 25$  ml), gefolgt von trockenem Abdampfen des Lösungsmittels und Verreiben mit Dichlormethan, ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (52 mg).

IR (KBr)  $1770\text{ cm}^{-1}$ .

NMR (DMSO- $D_6$ )  $\delta = 2,13$  (s, 3H), 3,32 und 3,62 (ABq, J = 17, 2H), 4,70 und 4,98 (ABq, J = 13, 2H), 5,17 (s, 1H), 5,64 (d, J = 7, 1H), 5,82 (s, NH $_2$ ), 6,61 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7, NH), 7,30–7,63 (m, 5H), 8,27 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 13,78 (brs, 1H).

**Beispiel 39****7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure****(a) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

Eine Lösung von 7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporansäure (Beispiel 6 (a)) (0,50 g) und 5-Mercapto-2-methyl-1,3,4-thiadiazol (0,20 g) in 1,2-Dichlorethan (50 ml) wurde 4 h unter Stickstoff rückflußgekocht. Das Gemisch wurde gekühlt und ein wenig unlösliches Material abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat (50 ml) und gesättigter Natriumbicarbonatlösung (50 ml) verteilt. Die gesättigte Natriumbicarbonatschicht wurde mit Ethylacetat ( $2 \times 25$  ml) gewaschen und mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat ( $2 \times 50$  ml) extrahiert, mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet, um nach Eindampfen einen gelben Feststoff (0,42 g) zu ergeben.

IR (KBr)  $1780\text{ cm}^{-1}$ .

NMR (Aceton- $D_6$ )  $\delta = 1,17$  (t, J = 7, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 3,2–3,85 (m, 6H), 3,85–4,16 (m, 2H), 4,18 und 4,62 (2H, ABq, J = 13), 4,92 (s, 1H), 5,7 (d, J = 7, 1H), 7,15–7,8 (m, 5H), 8,45 (s, 1H), 9,84 (d, J = J, NH).

**(b) Benzhydryl-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carboxylat**

Zu einer Lösung von 7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carbonsäure (0,42 g) in Dichlormethan (20 ml) bei Raumtemperatur wurde überschüssiges Diphenyldiazomethan unter Rühren gegeben. Nach 0,5 h wurde die sich ergebende blaßrosafarbende Lösung eingedampft, um einen gelben Schaum (0,16 g) zu ergeben.

IR (KBr)  $1780\text{ cm}^{-1}$ .

NMR (DMSO  $D_6$ )  $\delta = 1,14$  (t, J = 6, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 3,2–3,55 (m, 6H), 3,80–4,20 (m, 2H), 4,22 und 4,6 (2H, ABq, J = 13), 4,85 (s, 1H), 5,64 (d, J = 7, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,1–7,55 (m, 15H), 9,85 (d, J = 7, NH).

**(c) Benzhydryl-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl-carbonylamino)-2-phenyl-acetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylat**

Zu einer Lösung von Benzhydryl-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenyl-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-carboxylat (0,276 g) in DMF (20 ml) bei  $-60^{\circ}\text{C}$  unter Stickstoff wurde eine Lösung von Quecksilber(II)acetat (0,103 g) in Dimethylformamid (5 ml) unter Rühren gegeben. Nach 5 min wurde eine Lösung von Hydroxylamin-Hydrochlorid (0,023 g) in Dimethylformamid (2 ml) zugegeben und das Gemisch eine Stunde bei  $0^{\circ}\text{C}$  gerührt. Wasser (50 ml) und Ethylacetat (50 ml) wurden zugegeben und das Rühren 15 min fortgesetzt. Das Gemisch wurde filtriert und die Ethylacetat-Schicht abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, um ein gelbes Öl zu ergeben. Erneutes Eindampfen aus Dichlorethan ergab das Produkt als weißen Schaum (0,26 g).

IR (KBr)  $1780\text{ cm}^{-1}$ .

NMR (CDCl $_3$ )  $\delta = 1,23$  (t, J = 7, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,9–3,64 (m, 6H), 3,75–3,95 (m, 2H), 4,28 und 4,52 (2H, ABq, J = 13), 5,22 (s, 1H), 5,5 (d, J = 7, 1H), 6,45 (brs, H), 6,8 (s, 1H), 7,0–7,55 (m, 15H), 8,4 (brs, 1H), 9,82 (d, J = 7, NH).

**(d) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Zu einer Lösung von Benzhydryl-7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenyl-acetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-ceph-3-em-4-carboxylat (0,260 g) in Dichlormethan (5 ml) bei  $-70^{\circ}\text{C}$  unter Stickstoff wurde Anisol (0,20 g) gegeben, gefolgt von einer Lösung von Aluminiumchlorid (0,124 g) in Nitromethan (2 ml) unter Rühren. Nach 5 min wurden Ethylacetat (40 ml) und gesättigte Natriumbicarbonatlösung (40 ml) zugegeben und 15 min bei  $0^{\circ}\text{C}$  weiter gerührt. Nach dem Filtrieren durch „Hyflo“ wurde die Natriumbicarbonat-Schicht abgetrennt und mit Ethylacetat (20 ml) gewaschen und mit

konzentrierter Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat ( $3 \times 20$  ml) extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen lieferte das Produkt als weißen Feststoff (66 mg).

IR (KBr)  $1780\text{ cm}^{-1}$ .

NMR (DMSO  $D_6$ )  $\delta = 1,1$  (t, J = 7, 3H), 2,7 (s, 3H), 3,2–3,65 (m, 6H), 3,85–3,95 (m, 2H), 4,15 und 4,5 (2H, ABq, J = 13), 5,05 (s, 1H), 5,70 (d, J = 7, 1H), 6,51 (brs, 1H), 7,28–7,52 (m, 5H), 8,18 (s, 1H), 9,56 (s, NH), 9,90 (d, J = 7, NH).

**Beispiel 40****7 $\alpha$ -Hydroxyamino-7 $\beta$ -[DL-2-(2-methyl-4-hydroxypyrid-5-yl-carbonylamino)-2-phenylacetamido]cephalosporansäure****(a) Benzhydryl-7 $\beta$ -[DL-2-(2-methyl-4-hydroxypyrid-5-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporan**

Benzhydryl-7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporan (507 mg) in Dichlormethan (30 ml) wurde auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlt und eine Minute mit einer Lösung von D-2-[2-Methyl-4-hydroxypyrid-5-ylcarbonylamino]-2-phenylacetylchlorid (333 mg) in Dichlormethan (10 ml) tropfenweise behandelt. Pyridin (85  $\mu\text{l}$ ) wurde während 1 min zugegeben, und die Lösung wurde 1 h bei  $-10^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann mit 1%iger Salzsäure (50 ml), gesättigtem Natriumbicarbonat (50 ml) gewaschen und (über  $\text{MgSO}_4$ )

getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand an Siliciumdioxidgel unter Eluieren mit Methanol/Ethylacetat, 1:9, chromatographiert, um die Titelverbindung (130 mg) zu ergeben.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ = 2,02 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,2–3,4 (m, 2H), 4,62–5,14 (m, 3H), 5,72 (d, J = 6, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,15–7,75 (m, 15H), 8,38 (d, J = 6, 1H), 10,86 (s, 1H), 11,43 (d, J = 6, 1H).

(b) 7β-[DL-2-(2-Methyl-4-hydroxypyrid-5-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthiocephalosporansäure wurde aus dem Produkt von Beispiel 40a nach der in Beispiel 39 (d) beschriebenen Methode hergestellt.

IR (KBr) 1776 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ = 2,05 und 2,06 (2 × s, 3H), 2,22 und 2,26 (2 × s, 3H), 3,2–3,8 (m, 2H), 4,6–5,05 (m, 2H), 5,05 und 5,06 (2 × s, 1H), 5,82 + 5,9 (2 × d, J = 7Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,22–7,53 (m, 5H), 8,22–8,32 (m, 1H), 9,6–9,65 (m, 1H), 11,18 und 11,21 (2 × d, J = 7Hz, 1H), 12,18 (s, 1H), 13,75 (brs, 1H).

(c) 7α-Hydroxyamino-7β-[DL-2-(2-methyl-4-hydroxypyrid-5-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]cephalosporansäure

Die Titelverbindung (88 mg) wurde aus dem 7α-Methylthiocephem (Beispiel 40 [b]) (100 mg) nach der zuvor im Beispiel 9 (b) beschriebenen Methode hergestellt.

IR (KBr) 1770 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ = 2,02 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,16–3,58 (m, 2H), 4,58–4,95 (m, 2H), 5,0 und 5,06 (2 × s, 1H, 6-H), 5,9 und 5,98 (2 × d, J = 7Hz, 1H), 6,27 und 6,4 (2 × s, 1H), 7,22–7,56 (m, 5H), 8,06 und 8,13 (2 × s, 1H), 8,27 und 8,29 (2 × s, 1H), 9,29 und 9,45 (2 × s, 1H), 11,18–11,35 (m, 1H), 12,43 (brs, 1H).

### Beispiele 41 und 42

Diese Verbindungen der Formel (I) wurden aus den geeigneten Ausgangsmaterialien unter Anwendung der in Beispiel 40, Teilen (a) bis (c), beschriebenen Methode hergestellt.

Beispiel und Stereochemie der Seitenkette	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
41 DL-			-CH <sub>2</sub> OAc
42 DL-			-CH <sub>2</sub> OAc

Beispiel und Stereochemie der Seitenkette	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>	NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
41 DL-	1778	δ = 1.09 (m, 2H); 2.04 und 2.06 (2 × s, 3H, D und L OCOCH); 3.18–3.54 (m, 6H); 3.86–3.98 (m, 2H); 4.58–5.02 (m, 2H); 5.08–5.14 (2 × s, 1H, D und L (6H)); 5.95–6.00 (m, 1H); 6.69–7.54 (m, 3H); 8.15 und 8.22 (2 × s, 1H, D- und L-Formen); 9.55 und 9.58 (2 × s, 1H); D- und L-Formen); 9.75–9.84 (m, 1H).
42 DL-	1784	δ = 1.11 (m, 3H); 2.05 und 2.06 (2 × s, 3H, D- und L-Formen); 3.25–3.70 (m, 6H); 3.92 (m, 2H); 4.61–4.98 (m, 2H); 5.06 und 5.09 (2 × s, 1H, DL-Formen); 5.68 (m, 1H); 7.11 (m, 1H); 7.48 (m, 2H); 7.96 (s, 1H); 9.46 und 9.54 (2 × s, 1H, DL-Formen); 9.76 (m, 1H).

### Beispiel 43

7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyamino-3-[(1-(2-kaliumsulfoxyethyl)-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure

[2-Kaliumsulfoxyethyl] = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>O<sup>⊖</sup>K<sup>⊕</sup>

(a) 7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthio-3-[(1-(2-kaliumsulfoxyethyl)-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure

Eine Lösung von 7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[(1-(2-hydroxyethyl)-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-7α-methylthioceph-3-em-4-carbonsäure (Beispiel 16 [a]) (300 mg), unter Stickstoff bei 0°C gerührt, wurde mit einer Lösung von Dimethylformamid-Schwefeltrioxid-Komplex (hergestellt aus Trimethylsilylchlorosulfonat und Dimethylformamid) (1,5 ml) behandelt. Das Gemisch wurde 20 min gerührt, in eine 0,5 n Lösung von

Kaliumhydrogenorthophosphat (50 ml) gegossen und die Lösung mit Methylenchlorid (2 × 50 ml) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (289 mg) behandelt und mit Methylenchlorid (2 × 50 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde mit 0,5 n Kaliumdihydrogen-orthosphosphat-Lösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in Aceton (20 ml) aufgenommen und eine Lösung von Kalium-nonafluorbutansulfonat (288 mg) in Aceton (10 ml) zugetropft, um einen weißen Niederschlag zu ergeben. Diethylether (100 ml) wurde zugesetzt, um weiteren Niederschlag zu ergeben, der durch Filtrieren abgetrennt und unter Vakuum getrocknet wurde, um die Titelverbindung (270 mg) zu ergeben.

IR (KBr) 1778 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ = 1,08 (t, J = 7, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,20–3,75 (m, 6H), 3,93 (m, 2H), 4,13 (m, 3H), 4,47 (m, 3H), 5,03 (s, 1H), 5,66 (d, J = 7, 1H), 7,30–7,55 (m, 5H), 9,77 (s, 1H), 9,85 (d, J = 7, 1H).

**(b) 7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonyl)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyamino-3-[(1-(2-kaliumsulfoxyethyl)-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Die Titelverbindung (19 mg) wurde aus dem 7α-Methylthiocephem (Beispiel 43[a]) (260 mg) nach der zuvor in Beispiel 9(b) beschriebenen Methode hergestellt.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ = 1,09 (t, J = 7, 3H), 3,23–3,66 (m, 6H), 3,92 (m, 2H), 4,12 (m, 3H), 4,51 (m, 3H), 5,01 (s, 1H), 5,72 (d, J = 7, 1H), 7,27–7,55 (m, 5H), 9,60 (s, 1H), 9,89 (d, J = 7, 1H).

#### Beispiel 44

**7β-[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-(kaliumsulfoxy)-butanamido]-7α-hydroxyaminocephalosporansäure**

**(a) 7β[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-kaliumsulfoxy]-butanamido]-7α-methylthiocephalosporansäure**

Die Titelverbindung (195 mg) wurde aus 7β-[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-hydroxybutanamido]-7α-methylthiocephalosporansäure (330 mg) und Dimethylformamid-Schwefeltrioxid-Komplex nach der Methode von Beispiel 43(a) hergestellt.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,06 (t, 3H, J = 4,5), 1,18 (d, 3H, J = 6), 2,00 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,2–3,4 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,64 und 4,98 (ABq, 2H, J = 15), 4,80 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,24 (d, 1H, J = 6).

**(b) 7β-[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-(kaliumsulfoxy)-butanamido]-7α-hydroxyaminocephalosporansäure**

Die Titelverbindung (115 mg) wurde aus dem 7α-Methylthiocephem von Beispiel 44(a) (182 mg) nach der Methode von Beispiel 9(b) hergestellt.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,06 (t, 3H, J = 4,5), 1,18 (d, 3H, J = 6), 2,01 (s, 3H), 3,21–3,63 (6H), 3,91 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,65 und 4,97 (ABq, 2H, J = 15), 4,68 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,23 (d, 1H, J = 6).

#### Beispiel 45

**3-Acetoxyethyl-7β-[DL-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl-carbonylamino)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-7α-hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure-Natriumsalz**

**(a) Benzhydryl-3-acetoxyethyl-7β-[DL-2-(4-benzyloxycarbonyloxyphenyl)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-acetamido]-7α-methylthioceph-3-em-4-carboxylat**

D-2-(4-Benzyloxycarbonyloxyphenyl)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)essigsäure (1,25 g) in Dichlormethan (20 ml) wurde mit Oxalylchlorid (1,36 g) behandelt, nach 5 min gefolgt von Dimethylformamid (1 Tropfen). Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung zur Trockne eingedampft, der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Dichlormethan und Tetrachlorkohlenstoff gelöst und erneut eingedampft. Das anfallende Säurechlorid in Dichlormethan (5 ml) wurde über 2 min zu einer vorgekühlten (-60°C) Lösung von Benzhydryl-7β-amino-7α-methylthiocephalosporan (1,3 g) und Propylenoxid (3 ml) in Dichlormethan (20 ml) getropft. Nach einer Stunde bei -60°C wurde die Lösung über 2 h auf 20°C gebracht, konnte dann 18 h bei Raumtemperatur stehen. Ethylacetat (100 ml) wurde zugegeben und die Lösung von 5%igem wäßrigem Natriumbicarbonat (20 ml), gefolgt von 0,01 m Salzsäure (50 ml) gewaschen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels ergab das Rohprodukt, das nach Chromatographie an Siliciumdioxidgel (unter Eluieren mit Dichlormethan/Ethylacetat-Gradient) die Titelverbindung (1,1 g) lieferte.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,21 (t, J = 7, 3H); 2,02, 2,04, 2,07 und 2,26 (4 × s, 6H, SCH<sub>3</sub> und OCOCH<sub>3</sub>); 3,18–3,63 (m, 6H); 3,93–4,16 (m, 2H); 4,86 und 5,12, 4,89 und 5,12 (2 × ABq, J = 14, 2H); 4,89 und 4,92 (2 × s, 1H); 5,26 und 5,27 (2 × s, 2H); 5,50–5,58 (m, 1H), 6,57 und 6,66 (2 × s, NH); 6,88 (s, 1H); 7,15–7,56 (m, 19H); 9,98 (d, J = 7, NH).

**(b) Benzhydryl-3-acetoxyethyl-7β-[DL-2-(4-benzyloxycarbonyloxyphenyl)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-acetamido]-7α-hydroxyaminoceph-3-em-4-carboxylat**

Diese Verbindung wurde aus dem 7α-Methylthiocephem (Beispiel 45[a]) (1,1 g) nach der für Beispiel 38(b) beschriebenen Methode hergestellt. Kieselgel-Chromatographie (unter Eluieren mit Dichlormethan/Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,95 g).

IR (KBr) 1775 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,07–1,22 (m, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,68 und 3,07 (2H, ABq, J = 14), 3,27–3,63 (m, 4H), 3,78–4,14 (m, 2H), 4,80–5,35 (m, CH<sub>2</sub>OAc, OCH<sub>2</sub>Ph, C<sub>6</sub>-H und 1H Aust.), 5,53–5,65 (m, CHNH), 6,85–7,65 (m, 19H), 8,02 (s, NH), 8,15 und 8,80 (2 brs, 1H Aust.), 10,08 (d, J = 7, NH).

**(c) 3-Acetoxyethyl-7β[DL-2-(4-benzyloxycarbonyloxyphenyl)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)acetamido]-7α-hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

Der Benzhydrylester (0,95 g), in der vorigen Stufe erhalten, wurde mit Aluminiumchlorid-Anisol behandelt, wie für Beispiel 38(c) beschrieben. Das Rohprodukt wurde mit Diethylester (15 ml) verrieben, um die Titelverbindung (545 mg) zu liefern.

IR (KBr) 1765 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO- $D_6$ )  $\delta$  = 1,09 (t, J = 7, 3H), 2,02 und 2,04 (2  $\times$  s, OCOCH<sub>3</sub>), 3,08–3,66 (m, 6H), 3,84–4,00 (m, 2H), 4,63 und 4,92, 4,67 und 4,95 (2H, 2ABq, J = 14), 5,05 und 5,11 (2  $\times$  s, C<sub>6</sub>-H), 5,29 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 5,73 (d, J = 7, CHNH), 6,55 (brs, 1H), 7,23–7,62 (m, 9H), 8,11 und 8,21 (2  $\times$  s, 1H), 9,52 und 9,58 (2  $\times$  s, 1H) 9,88 und 9,93 (2 d, J = 7, NHCH).

**(d) 3-Acetoxyethyl-7 $\beta$ -[DL-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure, Natriumsalz**

Die Cephalosporansäure (300 mg) aus dem vorigen Beispiel wurde in einer Lösung aus Natriumhydrogencarbonat (33,6 mg) in Wasser (15 ml) bis zum Lösen gerührt. 10% Palladium-auf-Kohlenstoff (100 mg) wurden zugesetzt und das Gemisch unter 0,689 bar (10 psi) Wasserstoff bei Raumtemperatur 0,5 h geschüttelt. Filtrieren, gefolgt von Lyophilisieren ergab die Titelverbindung als amorphen Feststoff (215 mg).

IR (KBr) 1765 cm<sup>-1</sup>.

NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 1,21 (t, J = 7, 3H), 2,08 und 2,11 (2  $\times$  s, OCOCH<sub>3</sub>), 3,10–3,82 (m, C<sub>2</sub>-2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und Piperazin-CH<sub>2</sub>), 3,92–4,15 (m, Piperazin-CH<sub>2</sub>), 4,62–5,15 (m, CH<sub>2</sub>OAc und C<sub>6</sub>-H), 5,43 und 5,47 (2  $\times$  s, CHNH), 6,85–7,50 (m, 4H).

**Beispiel 46**

**7 $\beta$ -[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-hydroxybutanamido]-7 $\alpha$ -hydroxyaminocephalosporansäure**

**(a) Benzhydryl-7 $\beta$ -[2-(R)-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-hydroxybutanamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporan**

2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-hydroxybuttersäure (11,4 g) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 cm<sup>3</sup>) suspendiert und N-Methylpiperidin (3,93 g) wurde zugesetzt, um die Suspension in eine Lösung überzuführen. Die Lösung wurde unter Stickstoff auf -20°C gekühlt und Ethylchloroformiat (4,2 g) wurde zugesetzt. Das Gemisch wurde 30 min gerührt, und eine Lösung von Benzhydryl-7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporan (19,2 g) in Methylenchlorid (30 cm<sup>3</sup>) wurde zugesetzt. Das Gemisch konnte Raumtemperatur erreichen, wurde 64 h gerührt, mit 0,2 n Salzsäure (2  $\times$  50 cm<sup>3</sup>) und gesättigter Natriumbicarbonatlösung (2  $\times$  50 cm<sup>3</sup>) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, eluiert mit 5% Methanol in Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung (15,8 g) zu ergeben.

IR (KBr Preßling) 1737 cm<sup>-1</sup>, 1715 cm<sup>-1</sup>, 1688 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO)  $\delta$  = 1,13 (t, 3H, J = 7), 1,30 (d, 3H, J = 6), 2,05 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,46 (m, 6H), 4,10 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,93 und 5,15 (ABq, 2H, J = 12), 4,96 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,27–7,48 (m, 10H), 7,99 (s, 1H), 9,58 (d, 1H, J = 9).

**(b) 7 $\beta$ -[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-hydroxybutanamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporansäure**

Die Titelverbindung (2,5 g) wurde aus dem Produkt von Beispiel 46(a) (5,0 g) unter Anwendung der Methode von Beispiel 39(d) hergestellt.

IR (KBr Preßling) 1778 cm<sup>-1</sup>, 1711 cm<sup>-1</sup>, 1675 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  = 1,07 (m, 6H), 2,00 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,33–3,61 (m, 6H), 3,90 (m, 3H), 4,33 (m, 1H), 4,64 und 4,94 (ABq, 2H, J = 13), 5,05 (s, 1H), 5,07 (d, 1H, J = 6), 9,15 (s, 1H), 9,26 (d, 1H, J = 6).

**(c) 7 $\beta$ -[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-hydroxybutanamido]-7 $\alpha$ -hydroxyaminocephalosporansäure**

Das 7 $\alpha$ -Methylthiocephem (aus Beispiel 46(b)) (250 mg) wurde nach der Methode von Beispiel 9(b) in die Titelverbindung (142 mg) umgewandelt.

IR (KBr) 1776 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  = 1,10 (m, 6H), 2,07 (s, 3H), 3,2–4,2 (m, 9H), 4,35 (m, 1H), 4,61 und 4,90 (ABq, 2H, J = 10), 5,10 (s, 1H), 8,91 (s, 1H) 9,30 (d, 1H, J = 7).

**Beispiel 47**

**7 $\alpha$ -Hydroxyamino-7 $\beta$ -[D-2-[2-oxoimidazolidin-1-ylcarbonylamino]-2-phenylacetamido]cephalosporansäure**

**(a) Diphenylmethyl-7 $\alpha$ -methylthio-7 $\beta$ -[D-2-(2-oxoimidazolidin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]cephalosporan**

Diphenylmethyl-7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporan (0,48 g) in trockenem Dichlormethan (5 ml) wurde auf -20°C gekühlt und über 1 min mit einer Lösung von D-2-(2-oxoimidazolidin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetylchlorid (0,26 g) in trockenem Dichlormethan (2 ml) behandelt. Pyridin (80  $\mu$ l) wurde über 1 min zugesetzt, und die Reaktion konnte sich auf +10°C über 30 min erwärmen. Die Lösung wurde dann mit 1%iger Salzsäure (20 ml), gesättigtem Natriumbicarbonat (20 ml) gewaschen und (über MgSO<sub>4</sub>) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 7:3), um die Titelverbindung (0,37 g) zu ergeben.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lsg.) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,98 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,4–3,6 (m, 4H), 3,9–4,1 (m, 2H), 4,95–5,15 (ABq, J = 13 Hz, 2H), 5,2 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,2–7,6 (m, 15H), 9,1 (tr, 1H).

**(b) Diphenylmethyl-7 $\alpha$ -hydroxyamino-7 $\beta$ -[D-2-(2-oxoimidazolidin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]cephalosporan**

Diphenylmethyl-7 $\alpha$ -methylthio- $\beta$ -[D-2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)carbonylamino]-2-phenylacetamido]cephalosporan (0,37 g) wurde in trockenem DMF (5 ml) gelöst, unter Stickstoff auf -50°C gekühlt und nacheinander mit einer Lösung von Quecksilber(II)acetat (170  $\mu$ g) in DMF (1 ml), gefolgt von Hydroxylamin-Hydrochlorid in DMF (1 ml), behandelt. Das Gemisch konnte sich über 1,5 h auf 0°C erwärmen und wurde dann zu Ethylacetat (50 ml) gegeben. Die Lösung wurde mit Wasser (5  $\times$  50 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (Kieselgel/ Dichlormethan:Ethylacetat, 6:4), um die Titelverbindung (0,31 g) zu ergeben.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung) 1790 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 2,03 (s, 3H), 2,75 und 2,98 (ABq, J = 16, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,8–4,1 (m, 2H), 4,85–5,1 (m, 2H), 5,4 (s, 1H), 5,6 (s, 1H Austausch), 5,7 (d, J = 6,1 H), 6,2 (s, 1H Austausch), 6,9 (s, 1H), 7,1–7,6 (m, 15H), 8,7 (s, 1H Austausch), 9,3 (d, J = 6, 1H).

**(c) 7 $\alpha$ -Hydroxyamino-7 $\beta$ -[D-2-(2-oxoimidazolidin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]cephalosporansäure** wurde aus dem Produkt von Beispiel 47(b) (85 mg) nach der Methode von Beispiel 38(c) hergestellt.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  = 2,07 (s, 3H), 3,18 und 3,45 (ABq, J = 16 Hz, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,57 und 4,86 (ABq, 2H, J = 12), 5,0 (s, 1H), 5,62 (d, J = 6, 1H), 6,5 (s, 1H), 7,2–7,6 (m, 5H), 8,15 (s, 1H), 9,10 (d, J = 6, 1H), 9,45 (s, 1H).

**Beispiel 48**

**7 $\beta$ -[DL-2-(4-Benzoyloxycarbonyloxyphenyl)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)acetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

**(a) 3-Acetoxyethyl-7 $\beta$ -[DL-2-(4-Benzoyloxycarbonyloxyphenyl)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

Der Benzhydrylester (aus Beispiel 45[a]) (4,67 g) wurde mit Aluminiumchlorid und Anisol behandelt, wie zuvor für Beispiel 39(d) beschrieben, was die Titelverbindung (3,1 g) als weißen Feststoff ergibt.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,07 (t, J = 7, 3H), 1,89, 2,01, 2,03 und 2,21 (4  $\times$  s, 6H; SCH<sub>3</sub> und OCOCH<sub>3</sub>), 3,22–3,64 (m, 6H), 3,87–3,91 (m, 2H), 4,64 und 4,95, 4,67 und 5,00 (2  $\times$  ABq, J = 13, 2H), 5,09 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,66 (d, J = 7, 1H), 7,23–7,51 (m, 9H), 9,74 (s, 1H), 9,85 und 9,92 (2  $\times$  d, J = 7, 1H).

**(b) 7 $\beta$ -[DL-2-(4-Benzoyloxycarbonyloxyphenyl)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)acetamido]-3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

Das 3-Acetoxyethylcephem (aus Beispiel 48[a]) (335 mg) und 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol (116 mg) in 1,2-Dichlorethan wurden unter Stickstoff 6 h auf Rückfluß erwärmt. Das Gemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Isopropanol (10 ml) verrieben, um die Titelverbindung (325 mg) zu ergeben.

IR (KBr) 1775 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,07 (t, J = 7, 3H), 1,87 und 2,21 (2  $\times$  s, SCH<sub>3</sub>), 3,32–3,82 (m, 6H), 3,88 (m, 2H), 3,91 und 3,94 (2  $\times$  s, 3H), 4,12–4,42 (m, CH<sub>2</sub>OAc), 5,05 und 5,06 (2  $\times$  s, C<sub>6</sub>-H), 5,27 (s, 2H), 5,67 (d, J = 7, CHNH), 7,25–7,52 (m, 9H), 9,74 (s, 1H), 9,85 und 9,91 (2  $\times$  d, J = 7, NH).

**(c) 7 $\beta$ -[DL-2-(4-Benzoyloxycarbonyloxyphenyl)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)acetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure**

Diese Verbindung wurde aus dem 7 $\alpha$ -Methylthiocephem (Beispiel 48[b]) (320 mg) nach der für Beispiel 9(b) beschriebenen Methode hergestellt. Verreiben des Rohprodukts mit Isopropanol (10 ml) ergab die Titelverbindung (270 mg).

IR (KBr) 1775 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,07 (t, J = 7, 3H), 3,23–3,72 (m, 6H), 3,89 (m, 2H), 3,91 und 3,94 (2  $\times$  s, 3H), 4,11 und 4,34, 4,17 und 4,35 (2  $\times$  ABq, J = 14, 2H), 4,99 und 5,05 (2  $\times$  s, 1H), 5,26 und 5,27 (2  $\times$  s, 2H), 5,70 und 5,71 (2  $\times$  d, J = 7, CHNH), 6,55 (brs, 1H), 7,22–7,52 (m, 9H), 8,06 und 8,17 (2  $\times$  s, 1H), 9,48 und 9,55 (2  $\times$  s, 1H), 9,85 und 9,88 (2  $\times$  d, J = 7, NH).

**Beispiel 49**

**7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[[1,3,4-thiadiazol-2-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure, Natriumsalz**

**(a) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[[1,3,4-thiadiazol-2-yl]thiomethyl]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporansäure (Beispiel 6[a]) (1,0 g) wurde mit 2-Mercapto-1,3,4-thiadiazol (0,38 g) in ähnlicher Weise wie der in Beispiel 39(a) beschriebenen behandelt, um die Titelverbindung (0,45 g) zu ergeben.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,08 (t, J = 7, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,10–3,71 (m, 6H), 3,81–4,00 (m, 2H), 4,20 und 4,59 (ABq, J = 13, 2H), 5,06 (s, 1H), 5,66 (d, J = 7, 1H), 7,25–7,56 (m, 5H), 9,56 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,84 (d, J = 7, NH).

**(b) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[[1,3,4-thiadiazol-2-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure, Natriumsalz**

Das Titel-Salz (285 mg) wurde aus dem 7 $\alpha$ -Methylthiocephem (aus obigem Beispiel 49[a]) (400 mg) durch Behandeln mit Quecksilber(II)acetat und Hydroxylamin hergestellt, wie in Beispiel 9(b) beschrieben. Das Natriumsalz wurde dann durch Behandeln der Säure mit Natriumbicarbonat (36 mg) in Wasser, gefolgt von Gefriertrocknen, erhalten.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 1,19 (t, J = 6, 3H), 3,11–4,63 (m, 10H), 5,08 (s, 1H), 5,52 (s, 1H) 7,39–7,62 (m, 5H), 9,38 (s, 1H).

**Beispiel 50**

**3-Acetoxyethyl-7 $\alpha$ -hydroxyamino-7 $\beta$ -[D-2-(3-methansulfonyl-2-oxoimidazolidin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-ceph-3-em-4-carbonsäure**

**(a) Benzhydryl-3-acetoxyethyl-7 $\beta$ -[D-2-(3-methansulfonyl-2-oxoimidazolidin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carboxylat**

Eine Suspension von D-2-(3-Methansulfonyl-2-oxoimidazolidin-1-ylcarbonylamino)-2-phenyllessigsäure (1,18 g) in Dichlormethan (25 ml) wurde mit Pyridin (280  $\mu$ l) behandelt. Nach 5 min Rühren bei Raumtemperatur wurde die fast klare Lösung auf –60°C gekühlt und Trichloracetylchlorid (387  $\mu$ l) zugegeben. Die Lösung wurde dann allmählich über 1 h auf –40°C erwärmt, erneut auf –60°C gekühlt und eine Lösung von Benzhydryl-7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporan (1,67 g) in Dichlormethan (5 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über 1 h auf Raumtemperatur erwärmt, weitere 18 h gerührt und dann mit Wasser (2  $\times$  30 ml) gewaschen. Trocknen mit anschließendem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum ergab das Rohprodukt, das nach Chromatographie an Kieselgel (unter Elution mit Dichlormethan/Ethylacetat-Gradienten) die Titelverbindung als hellgelben Feststoff (815 mg) lieferte.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 2,02 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,24–3,34 (m, 2H); 3,88–3,93 (m, 4H); 4,85 und 5,09 (ABq, J = 14, 2H); 4,92 (s, 1H); 5,50 (d, J = 7, CHNH); 6,53 (s, NH); 6,89 (s, 1H); 7,29–7,48 (m, 15H); 8,85 (d, J = 7, CHNH).

**(b) 3-Acetoxyethyl-7 $\beta$ -[D-2-(3-methansulfonyl-2-oxoimidazolidin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

Der Benzhydrylester dervorhergehenden Stufe (50[a]) (403 mg) wurde mit Aluminiumchlorid und Anisol behandelt, wie zuvor für Beispiel 39(d) beschrieben. Erneutes Eindampfen des Rohprodukts aus 2:1 Dichlormethan/Tetrachlorkohlenstoff lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff (255 mg).

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 2,10 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,26 und 3,47 (ABq, J = 18, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,91–3,92 (m, 4H), 4,89 und 5,15 (ABq, J = 13, 2H), 5,01 (s, 1H), 5,57 (d, J = 7, CHNH), 7,22–7,65 (m, 6H, CONH und C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9,15 (d, J = 7, NH).

**(c) 3-Acetoxyethyl-7 $\alpha$ -hydroxyamino-7 $\beta$ -[D-2-(3-methansulfonyl-2-oxoimidazolidin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-ceph-3-em-4-carbonsäure**

Das 7 $\alpha$ -Methylthiocephem aus dem vorhergehenden Beispiel (50 [b]) (250 mg) wurde mit Quecksilber(II)acetat und Hydroxylamin-Hydrochlorid behandelt, wie zuvor für Beispiel 9 [b] beschrieben. Verreiben des Rohprodukts mit Isopropanol (3 ml) ergab die Titelverbindung (166 mg).

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,98 (s, 3H), 3,16 und 3,48 (ABq, J = 18, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,67–3,81 (m, 4H), 4,56 und 4,86 (ABq, J = 12, 2H), 5,01 (s, 1H), 5,64 (d, J = 7, CHNH), 6,49 (s, 1H), 7,26–7,43 (m, 5H), 8,17 (s, 1H), 8,77 (d, J = 7, NH), 9,51 (s, 1H).

**Beispiel 51**

**7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-azidomethylceph-3-em-4-carbonsäure**

**(a) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthio-3-azidomethylceph-3-em-4-carbonsäure**

7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporansäure (0,880 g) wurde in einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat (20 ml) gelöst und mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt. Lithiumazid (0,105 g) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei 60°C gerührt. Das Gemisch konnte sich abkühlen, wurde mit Ethylacetat (100 ml) überlagert und auf pH 2 eingestellt. Die Schichten wurden getrennt, die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert und die organischen Schichten wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Siliciumdioxid (Gradientenelution Isopropylalkohol/Essigsäure/Dichlormethan) chromatographiert. Auffangen und Eindampfen der geeigneten Fraktionen ergab die Titelverbindung (0,340 g).

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,06 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,2–3,6 (m, 6H), 3,89 (m, 2H), 3,98 und 4,29 (ABq, J = 14 Hz, 2H), 5,07 (s, 1H), 5,63 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,28–7,48 (m, 6H), 9,69 (s, 1H), 9,80 (d, J = 6 Hz, 1H).

**(b) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-azidomethylceph-3-em-4-carbonsäure**

Das 7 $\alpha$ -Methylthiocephem (aus obigem Beispiel 51 [a]) (0,230 g) in Dimethylformamid (4 ml) wurde auf –60°C gekühlt. Eine Lösung von Quecksilber(II)acetat (0,266 g) in Dimethylformamid (2 ml) wurde zugegeben, sofort gefolgt von Hydroxylamin-Hydrochlorid (0,030 g) in Dimethylformamid (2 ml) und Triethylamin. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 h gerührt, wobei die Temperatur auf +10°C steigen konnte. Das Gemisch wurde dann zu Ether (400 ml) getropft und der Feststoff abfiltriert und in Methanol (40 ml) suspendiert. Schwefelwasserstoff wurde 10 min unter Rühren durch die Suspension geperlt, das Gemisch durch „Hyflo“ (Warenzeichen) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, was die Titelverbindung (0,205 g) ergab.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,06 (t, J = 6 Hz, 3H), 3,10–3,55 (m, 6H), 3,88 (m, 2H), 3,94 und 4,23 (ABq, J = 12 Hz, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,67 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,30–7,50 (m, 5H), 7,84 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,87 (d, J = 6 Hz, 1H).

**Beispiel 52**

**7 $\beta$ -[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyaminocephalosporansäure**

**(a) Benzhydryl-7 $\beta$ -[D-2-(4-benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporanat**  
Benzhydryl-7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporanat (1,38 g) in Dichlormethan (25 ml) wurde auf –30°C gekühlt und über 1 min tropfenweise mit einer Lösung von D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetylchlorid (1,22 g) in Dichlormethan (25 ml) behandelt. Pyridin (237  $\mu$ l) wurde während 1 min zugegeben und die Lösung über 30 min gerührt, während die Temperatur auf 0°C steigen konnte, dann mit 2 n Salzsäure (50 ml), gesättigter Natriumbicarbonat- (50 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 ml) gewaschen. Das Reaktionsgemisch wurde dann (über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel), Dichlormethan/Ethylacetat, um die Titelverbindung (1,3 g) zu ergeben.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 2,04 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,28 und 3,38 (ABq, J = 13, 2H), 3,35–3,52 (m, 2H), 3,84–4,10 (m, 2H), 4,63 und 4,72 (ABq, J = 12, 2H), 4,63 und 4,71 (ABq, J = 10, 2H), 4,95 (s, 1H), 5,58 (d, J = 7, 1H), 6,82 (s, NH), 6,90 (s, 1H), 7,18–7,68 (m, 20H), 9,98 (d, J = 7, NH).

**(b) Benzhydryl-7 $\beta$ -[D-2-(4-benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl-carbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyaminocephalosporanat**

Die Titelverbindung (0,36 g) wurde aus dem 7 $\alpha$ -Methylthiocephem (aus obigem Beispiel 52 [a]) (0,85 g) ähnlich der Arbeitsweise von Beispiel 38 (b) hergestellt.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 2,09 (s, 3H), 2,78 und 3,02 (ABq, J = 12, 2H), 3,24–3,48 (m, 2H), 3,72–4,04 (m, 2H), 4,58 und 4,72 (ABq, 2H), 4,88 und 4,98 (ABq, J = 12, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,54 (d, J = 6, 1H), 6,67 (brs, NH), 6,92 (s, 1H), 7,04 (brs, 1H, Aust.) 6,99–7,64 (m, 20H), 8,72 (brs, 1H Aust.), 10,04 (d, J = 6, NH).

**(c) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyaminocephalosporansäure**

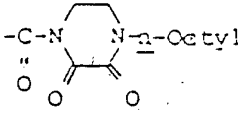
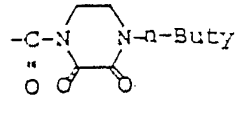
Die Titelverbindung (95 mg) wurde aus dem Benzhydrylester (aus obigem Beispiel 52 [b]) (360 mg) ähnlich der Arbeitsweise von Beispiel 38 (c) hergestellt.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 2,02 (s, 3H), 3,21–3,65 (m, 4H), 3,81–4,01 (m, 2H), 4,61 und 4,91 (ABq, J = 12, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,07 (s, 1H), 5,71 (d, J = 6, 1H), 6,54 (brs, 1H, Aust.), 7,24–7,58 (m, 1 OH), 8,21 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,90 (d, J = 6, NH).

**Beispiele 53 und 54**

Die folgenden Verbindungen der Formel (I) wurden aus den geeigneten Ausgangsmaterialien unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 52, Teilen (a) und (b), hergestellt.

Beispiel und Stereochemie der Seitenkette	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
53 D-	Ph-		-CH <sub>2</sub> -OAc
54 D-	Ph-		-CH <sub>2</sub> -OAc

Beispiel und Stereochemie der Seitenkette	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>	NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
53 D-	1780	δ = 0.88 (t, J = 6, 3H); 1.16–1.40 (m, 1 OH); 1.42–1.64 (m, 2H); 2.02 (s, 3H); 3.08–3.68 (m, 6H); 3.79–4.06 (m, 2H); 4.60 und 4.89 (ABq, J = 12, 2H); 5.04 (s, 1H); 5.70 (d, J = 6, 1H); 6.52 (br.s., 1H); 7.23–7.59 (m, 5H); 8.20 (s, 1H); 9.56 (s, 1H); 9.88 (d, J = 6, NH).
54 D-	1780	δ = 0.87 (t, J = 6, 3H); 1.18–1.26 (m, 2H); 1.39–1.59 (m, 2H); 1.99 (s, 3H); 3.05–3.69 (m, 6H); 3.78–4.02 (m, 2H); 4.56 und 4.87 (ABq, J = 12, 2H); 5.02 (s, 1H); 5.66 (d, J = 6, 1H); 6.49 (s, 1H); 7.14–7.61 (m, 5H); 8.18 (s, 1H); 9.54 (s, 1H); 9.85 (d, J = 6, NH).

**Beispiel 55****7β-[D-2-(3-Ethyl-2-oxo-imidazolidin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminocephalosporansäure****(a) Benzhydryl-7β-[D-2-(3-ethyl-2-oxo-imidazolidin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthiocephalosporanat**

Eine Lösung von D-2-[3-Ethyl-2-oxo-imidazolidin-1-ylcarbonylamino]phenyllessigsäure (0,800 g) (DE-OS 2152968) und Pyridin (0,208 ml) in Dichlormethan (24 ml) wurde auf -40°C gekühlt und Trichloracetylchlorid (0,288 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min gerührt, auf -60°C gekühlt und Benzhydryl-7β-amino-7α-methylthiocephalosporanat (1,28 g) in Dichlormethan (24 ml) über 3 min zugegeben. Das Gemisch wurde 1 h gerührt, wobei es sich auf +20°C erwärmen konnte, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (20 ml) gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie über Siliciumdioxid gereinigt. Elution erfolgte mit Dichlormethan/Ethylacetat (4:1), und Auffangen und Eindampfen geeigneter Fraktionen lieferte die Titelverbindung (1,24 g).

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,19 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,29–3,50 (m, 6H), 3,90 (m, 2H), 4,89 und 5,15 (ABq, J = 12 Hz, 2H), 4,96 (s, 1H), 5,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,30–7,53 (m, 15H), 9,22 (d, J = 6 Hz, NH).

**(b) 7β-[D-2-(3-Ethyl-2-oxo-imidazolidin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthiocephalosporansäure**

Das Benzhydryl-cephalosporanat (0,83 g) (aus Beispiel 55 [a]) in trockenem Dichlormethan (560 ml) wurde auf -60°C gekühlt. Anisol (0,715 ml) wurde zugesetzt, gefolgt von Aluminiumtrichlorid (0,440 g) in Nitromethan (2 ml). Das Gemisch wurde 20 min gerührt und dann zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (30 ml) und Ethylacetat (300 ml) verteilt. Das Gemisch wurde durch „Hyflo“ (Warenzeichen) filtriert, die wäßrige Schicht wurde abgetrennt, mit Ethylacetat (50 ml) gewaschen, mit n-Butanol/Ethylacetat (1:3) (200 ml) überschichtet und mit 2 n Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Die Schichten wurden getrennt, die wäßrige Schicht wieder mit n-Butanol/Ethylacetat (150 ml) extrahiert, die organischen Schichten wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um die Titelverbindung (0,34 g) zu ergeben.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,17 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,20–3,50 (m, 7H), 3,83 (m, 2H), 4,89 und 5,15 (ABq, J = 13 Hz, 2H), 5,04 (s, 1H), 5,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,36–7,53 (m, 5H), 7,97 (s, NH), 9,60 (d, J = 6 Hz, NH).

**(c) 7β-[D-2-(3-Ethyl-2-oxo-imidazolidin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminocephalosporansäure**

Die Verbindung aus der vorhergehenden Stufe (55 [b]) wurde mit Hydroxylamin in ähnlicher Weise wie die Methode von 51 (b) umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

IR (KBr) 1775 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,08 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 3,20–3,50 (m, 6H), 3,62 (m, 2H), 4,57 und 4,86 (ABq, J = 13 Hz, 2H), 4,99 (s, 1H), 5,63 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,43 (s, NH), 7,26–7,42 (m, 6H), 8,13 (s, OH), 9,08 (d, J = 6 Hz, NH), 9,46 (s, OH).

**Beispiel 56****7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)acetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyaminocephalosporansäure****(a) Diphenylmethyl-7 $\beta$ -[DL-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-(3,4-diacetoxyphenyl)acetamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporanat**

DL-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-(3,4-diacetoxyphenyl)essigsäure [EP 0071395, Beispiel 18(b)], (2,3 g) wurde mit Trichloracetylchlorid (0,96 g), Triethylamin (740  $\mu$ l) und Diphenylmethyl-7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporanat (2,56 g) ähnlich der Arbeitsweise von Beispiel 50 (a) behandelt, um die rohe Titelverbindung zu ergeben. Chromatographie über Siliciumdioxid (20 g) unter Eluieren mit einem n-Hexan/Ethylacetat-Gradienten lieferte die reine Titelverbindung (1,6 g).

IR (Film) 1775  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,1 (t, J = 7, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,25 (m, 9H), 3,0–4,2 (m, 8H), 4,6–5,1 (m, 3H), 5,8 + 6,2 (d + brs, J = 6, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0–7,6 (m, 13H), 7,9 und 8,1 (2x s, NH), 9,7–10,1 (m, NH) · (60 MHz).

**(b) Diphenylmethyl-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-(3,4-diacetoxyphenyl)acetamido]-7 $\alpha$ -t-butylidiphenylsilyloxyaminocephalosporanat****Isomer 1**

Das 7 $\alpha$ -Methylthiocephem (aus Beispiel 56 (a)) (0,6 g) in Dimethylformamid (10 ml) wurde unter Stickstoff auf  $-50^\circ\text{C}$  gekühlt und nacheinander mit einer Lösung von Quecksilber(II)-acetat (0,24 g) in Dimethylformamid (1 ml), gefolgt von einer Lösung von O-(t-Butyldiphenylsilyl)hydroxylamin (siehe Beispiel 60 a) (0,2 g) in Dimethylformamid (1 ml) behandelt. Das Gemisch wurde über 0,5 h auf  $20^\circ\text{C}$  erwärmt und zu Ethylacetat (100 ml) gegeben. Diese Lösung wurde mit Wasser (3  $\times$  50 ml) gewaschen, (über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat-Gradient) gereinigt, um zwei getrennte Isomere zu ergeben.

Isomer 1 (0,2 g) (D-Isomer, zuerst eluiert)

IR (KBr) 1780  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,05 (s, 9H), 1,2 (t, J = 6, 3H), 1,65 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{O}$ ), 2,07 (s, 3H), 2,3 (2  $\times$  s, 6H), 2,95 und 3,18 (2H, ABq, J = 14), 3,35–3,6 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 4,7 (s, 1H), 4,9 und 5,1 (2H, ABq, J = 13), 5,75 (d, J = 7, 1H), 6,65 (s, NH), 6,95 (s, 1H), 7,1–7,8 (m, 24H), 10,15 (d, J = 7, NH).

Nur „Isomer 1“, die D-Form, wurde in den nachfolgenden Stufen, in den Teilen (c) und (d) ausgeführt, weiter verarbeitet. „Isomer 2“, zuletzt eluiert, wurde verworfen.

**(c) Diphenylmethyl-7 $\beta$ -[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-(3,4-diacetoxyphenyl)acetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyaminocephalosporansäure**

Das D-Isomer („Isomer 1“), Produkt von Beispiel 56 (b), (0,55 g) in Acetonitril (10 ml) wurde unter Rühren auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Wässrige Flußsäure (40%) (4 ml) wurde zugegeben, und nach einer Stunde wurde das Gemisch mit Ethylacetat (100 ml) und Wasser (50 ml) verdünnt. Gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat wurde bis pH 7 zugesetzt und die organische Phase abgetrennt, mit Salzsäure gewaschen und (über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft, um das Rohprodukt (0,43 g) zu ergeben, das durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat-Gradient) gereinigt wurde, um die Titelverbindung (0,27 g) zu liefern.

IR (Film) 1770  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,25 (t, J = 7, 3H), 1,6 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{O}$ ), 2,05 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,55 und 3,15 (2H, ABq, J = 16), 3,4–3,7 (m, 4H), 3,95–4,2 (m, 2H), 4,95 und 5,2 (2H, ABq, J = 13), 5,45 (s, 1H), 5,65 (d, J = 6, 1H), 6,7 (s, NH), 6,9–6,95 (m, 2H), 7,0–7,5 (m, 13H), 8,9 (brs, NH), 10,2 (d, J = 6, NH).

**(d) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)acetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyaminocephalosporansäure**

Der Diphenylmethyl-ester aus Teil (c) (0,25 g) in Dichlormethan (5 ml) und Anisol (181  $\mu$ l) wurde unter Stickstoff auf  $-60^\circ\text{C}$  gekühlt. Eine Lösung von Aluminiumtrichlorid (0,224 g) in Nitromethan (2 ml) wurde über 2 min unter raschem Rühren zugetropft, und nach 1,0 h wurde das Gemisch mit Ethylacetat (50 ml) und 2 m Salzsäure (25 ml) verdünnt. Die Ethylacetatschicht wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (2  $\times$  5 ml), die mit NaCl gesättigt war, rückextrahiert, mit Ethylacetat/Tetrahydrofuran (1:1, 50 ml) überschichtet und mit 2 m Salzsäure auf pH 1,5 angesäuert. Der organische Extrakt wurde (über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (0,12 g) in verdünnter Natriumbicarbonatlösung (5 ml) wurde auf pH 8,5 eingestellt, 0,5 h gerührt, mit NaCl gesättigt, mit Ethylacetat/Tetrahydrofuran (1:1, 50 ml) überschichtet und das Gemisch mit 2 m Salzsäure auf pH 1,5 angesäuert. Der organische Extrakt wurde (über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) getrocknet und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung (60 mg) zu liefern.

IR (KBr) 1775  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 1.10 (t, J = 6, 3H); 2.18 (s, 3H); 3.2–3.4 (m, 4H) und HOD; 3.55 (m, 2H); 3.9 (m, 2H); 4.65 und 4.9 (2H, ABq, J = 12); 5.1 (s, 1H); 5.4 (d, J = 6, 1H); 6.65 und 6.9 (m, 3H, Ar); 8.85 (s, NH); 9.9 (d, J = 6, NH).

**Beispiel 57****7 $\beta$ -[D-2-(2,3-Dioxo-4-n-octylpiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure****(a) 3-Acetoxy-methyl-7 $\beta$ -[D-2-(2,3-dioxo-4-n-octylpiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

Der Benzhydrylester von Beispiel 53 (a) (1,45 g) in Dichlormethan (50 ml), Anisol (1,44 g) enthaltend, wurde auf  $-5^\circ\text{C}$  gekühlt und Trifluoressigsäure (5 ml) über 2 min zugetropft. Nach 2 h Rühren bei  $0^\circ\text{C}$  wurde Toluol (50 ml) zugegeben und die Lösung im Vakuum unter  $25^\circ\text{C}$  zur Trockne eingedampft. Weiteres Toluol (50 ml) wurde zugesetzt und die Lösung erneut in der gleichen Weise eingedampft. Verreiben des Rückstands mit Diethylether (100 ml) ergab die Titelverbindung als blaßgelben Feststoff (970 mg).

IR (KBr) 1785  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 0.85 (t, J = 7, 3H); 1.24 (s, 1OH); 1.48 (brs., 2H); 2.00 (s, 3H); 3.24–3.53 (m, 6H); 3.86–3.89 (m, 2H); 4.61 und 4.93 (ABq, J = 18; 2H); 5.07 (s, 1H); 5.62 (d, J = 8, 1H); 7.18–7.45 (m, 5H); 9.67 (s, 1H); 9.81 (d, J = 8, 1H).

**(b) 7 $\beta$ -[D-2-(2,3-Dioxo-4-n-octylpiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

Reaktion des in der vorhergehenden Stufe erhaltenen 3-Acetoxy-methylcephems (422 mg) mit 1-Methyl-1H-tetrazol-5-thiol (83 mg) nach der für Beispiel 6 (b) beschriebenen Arbeitsweise ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (123 mg).

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0.83 (t, J = 7, 3 H); 1.22 (s, 1 OH); 1.46 (brs., 2 H); 2.18 (s, 3 H); 3.30 (brs., 2 H); 3.35 und 3.60 (ABq, J = 18, 2 H); 3.52 (brs., 2 H); 3.82–3.86 (m, 2 H); 3.88 (s, 3 H); 4.12 und 4.36 (ABq, J = 13, 2 H); 5.01 (s, 1 H); 5.60 (d, J = 8, CHNH); 7.27–7.44 (m, 5 H); 9.66 (s, 1 H); (d, J = 7, NH).

**(c) 7 $\beta$ -[D-2-(2,3-Dioxo-4-n-octylpiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Die Titelverbindung (107 mg) wurde aus dem 7 $\alpha$ -Methylthiocephem von Teil (b) (120 mg) durch Umsetzen mit Quecksilber(II)acetat und Hydroxylamin-Hydrochlorid und Triethylamin, wie zuvor für Beispiel 9 (b) beschrieben, hergestellt.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0.85 (t, J = 7, 3 H); 1.24 (m, 1 OH); 1.48 (m, 2 H); 3.26 und 3.57 (ABq, J = 18, 2 H); 3.31–3.38 (m, 2 H); 3.46–3.52 (m, 2 H); 3.86–3.90 (m, 2 H); 3.90 (s, 3 H); 4.10 und 4.37 (ABq, J = 13, 2 H); 4.99 (s, 1 H); 5.66 (d, J = 8, CHNH); 6.55 (brs., 1 H); 7.27–7.45 (m, 5 H); 8.18 (s, 1 H); 9.54 (s, 1 H); 9.60 (brs., 1 H); 9.86 (d, J = 7, NH).

**Beispiel 58****7 $\beta$ -[2-(R)-(4-n-Butyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-hydroxybutanamido]-7 $\alpha$ -hydroxyaminocephalosporansäure****(a) Benzhydryl-7 $\alpha$ -[2-(R)-(4-n-butyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-hydroxybutanamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporanat**

2-(R)-(4-n-Butyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-hydroxybuttersäure (3,25 g) und Benzhydryl-7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporanat (5,0 g) wurden nach der Methode von Beispiel 46 (a) gekuppelt, um die Titelverbindung (3,23 g) zu ergeben.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1783 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0.94 (m, 3 H); 1.2–1.60 (m, 7 H); 2.05 (s, 3 H); 2.35 (s, 3 H); 3.41 (m, 6 H); 4.11 (m, 2 H); 4.50 (m, 2 H) 4.93 und 5.16 (ABq, 2 H, J = 15); 4.96 (s, 1 H); 6.89 (s, 1 H); 7.27–7.49 (m, 1 OH); 7.88 (s, 1 H); 9.59 (d, 1 H, J = 6).

**(b) 7 $\beta$ -[2-(R)-(4-n-Butyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-hydroxybutanamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporansäure**

Die Titelverbindung (2,9 g) wurde aus dem Benzhydrylester (3,8 g) von Teil (a) unter Anwendung der Arbeitsweise von Beispiel 57 (a) hergestellt.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0.88 (t, 3 H, J = 7); 1.08 (m, 3 H); 1.27 (q, 2 H, J = 7); 1.49 (m, 2 H); 2.02 (s, 3 H); 2.26 (s, 3 H); 3.34–3.63 (m, 6 H); 3.90–4.12 (m, 2 H); 4.33 (m, 2 H); 4.64 und 4.95 (ABq, 2 H, J = 13); 5.07 (s, 1 H); 9.16 (s, 1 H); 9.27 (d, 1 H, J = 6).

**(c) 7 $\beta$ -[2-(R)-(4-n-Butyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-hydroxybutanamido]-7 $\alpha$ -hydroxyaminocephalosporansäure**

Die Titelverbindung (220 mg) wurde aus dem Produkt von Teil (b) (300 mg) nach der Methode von Beispiel 9 (b) hergestellt.

IR (KBr) 1778 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0.87 (t, 3 H, J = 7.5); 1.07 (m, 3 H); 1.26 (m, 2 H); 1.47 (m, 2 H); 2.01 (s, 3 H); 3.28–3.54 (m, 6 H); 3.89 (m, 2 H); 4.33 (m, 2 H); 4.61 und 4.89 (ABq, 2 H, J = 15); 5.09 (s, 1 H); 8.88 (s, 1 H); 9.27 (d, 1 H, J = 6).

**Beispiel 59****7 $\beta$ -[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl]-7 $\alpha$ -hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

**(a) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporansäure**  
Benzhydryl-7 $\beta$ -[D-2-(4-benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporanat (Beispiel 52 (a)) (1,5 g) wurde mit Aluminiumchlorid (0,72 g) und Anisol (1,17 g) in ähnlicher Weise wie in Beispiel 38 (c) beschrieben behandelt, um die Titelverbindung (0,96 g) zu ergeben.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1.98 (s, 3 H); 2.19 (s, 3 H); 3.07–3.69 (m, 4 H); 3.78–3.98 (m, 2 H); 4.58 (s, 2 H); 4.60 und 4.92 (ABq, J = 12, 2 H); 5.06 (s, 1 H); 5.62 (d, J = 6, 1 H); 7.14–7.66 (m, 1 OH); 9.67 (s, 1 H); 9.81 (d, J = 9, NH).

**(b) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

Die Titelverbindung (0,29 g) wurde aus dem Produkt von Teil (a) (0,31 g) nach der in Beispiel 14 (a) beschriebenen Methode aus geeigneten Ausgangsmaterialien hergestellt.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 2.21 (s, 3 H); 3.11–3.67 (m, 4 H); 3.25 (s, 3 H); 3.78–3.99 (m, 2 H); 3.95 und 4.12 (ABq, J = 12, 2 H); 4.95 (s, 2 H); 5.04 (s, 1 H); (d, J = 6, 1 H); 7.17–7.58 (m, 1 OH); 9.69 (s, 1 H); 9.82 (d, J = 6, NH).

**(c) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -tert.-butyldiphenylsilyloxyamino-3-[(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Das 7 $\alpha$ -Methylthiocephem aus Teil (b) (330 mg) in Dimethylformamid (5 ml) wurde auf –50°C gekühlt und nacheinander mit einer Lösung von Quecksilber(II)acetat (162 mg) in Dimethylformamid (1 ml) und O-(t-Butyldiphenylsilyl)hydroxylamin in Dimethylformamid (2 ml) behandelt. Die anfallende klare Lösung wurde 1 h auf 0°C erwärmt und langsam zu Diethylether (200 ml) unter Rühren gegeben. Nach dem Filtrieren wurde der Ether-feuchte Feststoff in Methanol (20 ml) suspendiert und mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Das Gemisch wurde filtriert und unter Vakuum eingedampft. Verreiben des Rückstands mit Isopropanol ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (50 mg).

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0.97 (s, 9 H); 2.95–3.66 (m, 4 H); 3.24 (s, 3 H); 3.81–3.92 (m, 2 H); 3.96 und 4.09 (ABq, J = 12, 2 H); 4.58 (s, 2 H); 5.01 (s, 1 H); 5.74 (d, J = 6, 1 H); 7.02 (s, 1 H); 7.02–7.79 (m, 2 OH); 9.85 (d, J = 6, NH); 9.91 (s, 1 H).

**(d) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[[5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]thiomethyl]-7 $\alpha$ -hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

Das 7 $\alpha$ -tert.-Butyldiphenylsilyloxyaminocephem aus Teil (c) (50 mg) wurde mit 40%igem wäßrigem Fluorwasserstoff eine Stunde bei 0°C behandelt. Eindampfen im Vakuum und Verreiben des Rückstands mit Isopropanol ergab die Titelverbindung (38 mg).

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 3.24 (s, 3H); 2.98–3.64 (m, 4H); 3.82–3.94 (m, 2H); 3.92 und 4.09 (ABq, J = 12, 2H); 4.59 (s, 2H); 5.02 (s, 1H); 5.68 (d, J = 6, 1H); 7.17–7.58 (m, 1OH); 8.19 (s, 1H); 9.58 (s, 1H); 9.87 (d, J = 6, NH).

**Beispiel 60****7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[[5-chlorbenzothiazol-2-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure****(a) O-tert.-Butyldiphenylsilylhydroxylamin**

Hydroxylamin-Hydrochlorid (3,48 g) und Triethylamin (7 ml) wurden 0,25 h in DMF (50 ml) bei 0°C gerührt. tert.-Butyldiphenylsilylchlorid (13 ml) wurde zugegeben und das Gemisch 1 h gerührt. Das Gemisch wurde zwischen Pentan (500 ml) und Wasser (100 ml) verteilt, die Schichten getrennt und die wäßrige Phase mit Ethylacetat (2  $\times$  100 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Pentan (20 ml) verrieben, was die reine Titelverbindung als weißen Feststoff (4,04 g), Schmp. 85–87°C, ergab.

Analyse für C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Si, %:

gef.:	C 70,67	H 7,78	N 4,87
ber.:	C 70,84	H 7,75	N 5,17

**(b) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthio-3-[[5-chlorbenzothiazol-2-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Diese Verbindung wurde in ähnlicher Weise wie nach der in Beispiel 6 (b) beschriebenen Methode unter Verwendung von 5-Chlor-2-mercaptobenzothiazol und dem gleichen Cephem hergestellt.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,05 (t, J = 6 Hz, 3H); 2,18 (s, 3H); 3,35 (m, 3H); 3,52 (m, 2H); 3,63 (1/2 ABq, J = 18 Hz, 1H); 3,86 (m, 2H); 4,09 und 4,84 (ABq, J = 12 Hz, 2H); 5,03 (s, 1H); 5,60 (d, J = 6 Hz, 1H); 7,26–7,43 (m, 7H); 7,91 (s, 1H); 8,02 (d, J = 6 Hz, 1H); 9,65 (s, 1H); 9,80 (d, J = 6 Hz, 1H).

**(c) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -tert.-butyldiphenylsilyloxyamino-3-[[5-chlorbenzothiazol-2-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Das 7 $\alpha$ -Methylthiocephem aus Teil (b) in Dimethylformamid (3 ml) wurde auf –60°C gekühlt. Eine Lösung von Quecksilber-(II)acetat (0,200 g) in Dimethylformamid wurde zugesetzt, unmittelbar gefolgt von einer Lösung von O-tert.-Butyldiphenylsilylhydroxylamin (0,185 g) in Dimethylformamid (3 ml). Das Reaktionsgemisch wurde 0,75 h gerührt, wobei es sich auf +20°C erwärmen konnte. Das Gemisch wurde dann zu einem 2:1-Gemisch aus Ether/Petrolether (300 ml) getropft, der Feststoff abfiltriert und in Methanol (30 ml) suspendiert.

Schwefelwasserstoff wurde 0,20 h unter Rühren durch die Suspension geperlt, das Gemisch durch „Hyflo“ (Warenzeichen) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde über Siliciumdioxid chromatographiert. Elution erfolgte mit Dichlormethan und einem zunehmenden Verhältnis von 1:1 Isopropylalkohol/Essigsäure (bis zu 3% Isopropylalkohol, 3% Essigsäure). Auffangen und Eindämpfen geeigneter Fraktionen ergab die Titelverbindung (0,225 g).

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0,94–1,06 (m, 12H); 3,15–3,45 (m, 4H); 3,50 (m, 2H); 3,82 (m, 2H); 4,07 und 4,90 (ABq, J = 12 Hz, 2H); 4,91 (s, 1H); 5,72 (d, J = 6 Hz, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,27–7,65 (m, 17H); 7,93 (s, 1H); 8,00 (d, J = 6 Hz, 1H); 9,81 (d, J = 6 Hz, 1H); 9,85 (s, 1H).

**(d) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[[5-chlorbenzothiazol-2-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Das 7 $\alpha$ -tert.-Butyldiphenylsilyloxyaminocephem aus Teil (c) (0,200 g) in Acetonitril (3 ml) wurde auf 0°C gekühlt und mit 40%iger Flußsäure (1 ml) 0,5 h behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt und gründlich mit gesättigter Salzlösung (4  $\times$  50 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Ether (2  $\times$  30 ml) verrieben und die Titelverbindung als weißer Feststoff (95 mg) abfiltriert.

IR (KBr) 1775 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,07 (t, J = 6 Hz, 3H); 3,20 und 3,58 (ABq, J = 15 Hz, 2H); 3,3–3,45 (m, 2H); 3,53 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 4,08 und 4,79 (ABq, J = 12 Hz, 2H); 4,98 (s, 1H); 5,65 (d, J = 6 Hz, 1H); 6,46 (s, 1H); 7,23–7,43 (m, 7H); 7,91 (s, 1H); 8,02 (d, J = 6 Hz, 1H); 8,12 (s, 1H); 9,52 (s, 1H); 9,85 (d, J = 6 Hz, 1H).

**Beispiel 61****7 $\beta$ -[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure****(a) 7 $\beta$ -[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl]-7 $\alpha$ -methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

Eine Lösung von 7 $\beta$ -[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl-carbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporansäure (Beispiel 59 [a]) (0,31 g) und 5-Mercapto-1-methyl-1H-tetrazol (0,16 g) in 1,2-Dichlorethan (10 ml) wurde unter Stickstoff 8 h rückflußgekocht. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und die Titelverbindung abfiltriert und im Vakuum (0,15 g) getrocknet.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 2,18 (s, 3H); 3,37 und 3,61 (ABq, J = 12, 2H); 3,42–3,52 (m, 2H); 3,78–3,99 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 4,13 und 4,36 (ABq, J = 12, 2H); 4,58 (s, 2H); 5,02 (s, 1H); 5,61 (d, J = 6, 1H); 7,18–7,54 (m, 10H); 9,67 (s, 1H); 9,81 (d, J = 9, NH).

**(b) 7β-[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-t-butylidiphenylsilyloxyamino-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Das 7α-Methylthiocephem (aus Beispiel 61 [a]) (131 mg) in Dimethylformamid (5 ml) wurde auf -20°C gekühlt und nacheinander mit Quecksilber(II)acetat (68 mg) und O-t-Butyldiphenylsilylhydroxylamin (58 mg) behandelt. Die anfallende klare Lösung wurde 1 h auf Raumtemperatur erwärmt und Ethylacetat (75 ml) zugesetzt. Die Lösung wurde mit 2 n Salzsäure (4 × 25 ml) und gesättigtem Natriumchlorid (2 × 25 ml) gewaschen, (über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) getrocknet und im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung (169 mg) als gelben Feststoff zu ergeben.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0,94 (m, 9H); 3,04–3,61 (m, 4H); 3,76–3,97 (m, 2H); 3,87 (s, 3H); 4,14 und 4,32 (ABq, J = 12, 2H); 4,57 (s, 2H); 4,98 (s, 1H); 5,71 (d, J = 6, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,17–7,82 (m, 20H); 9,84 (d, J = 9, NH); 9,89 (s, 1H).

**(c) 7β-[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyamino-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

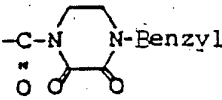
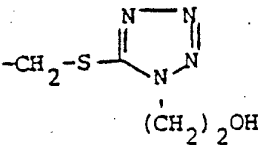
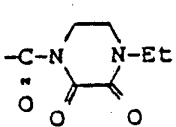
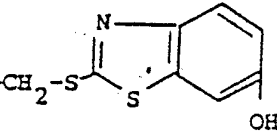
Die Titelverbindung (85 mg) wurde aus dem Produkt von Beispiel 61 (b) (169 mg) nach der in Beispiel 59 (d) beschriebenen Methode hergestellt.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,95–3,68 (m, 4H); 3,75–3,99 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 4,09 und 4,33 (ABq, J = 12, 2H); 4,57 (s, 2H); 4,98 (s, 1H); 5,66 (d, J = 6, 1H); 7,08–7,58 (m, 10H); 8,18 (brs., 1H); 9,52 (s, 1H); 9,86 (d, J = 9, NH).

**Beispiele 62 bis 68**

Die folgenden Verbindungen der Formel (I) wurden aus den geeigneten Ausgangsmaterialien unter Anwendung der Methode von Beispiel 61, Teilen (a) bis (c), hergestellt.

Beispiel und Stereochemie der Seitenkette	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
62 D-	Ph-		
63 D-	Ph-		

Beispiel und Stereochemie der Seitenkette	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
64 D-	Ph-		
65 D-	Ph-		
66 D-	Ph-		
67 D-	Ph-		
68 D-	Ph-		

Beispiel und Stereochemie der Seitenkette	I.R. (KBr) cm <sup>-1</sup>	N.M.R. (DMSO-d <sub>6</sub> )
62 D-	1785	δ = 2,85-4,01 (m, 8 H); 4,09 und 4,38 (ABq, J = 12, 2 H); 4,21-4,37 (m, 2 H); 4,57 (s, 2 H); 4,96 (s, 1 H); 5,66 (d, J = 6, 1 H); 7,12-7,61 (m, 10 H); 9,53 (s, 1 H); 9,86 (d, J = 9, NH);
63 D-	1780	δ = 1,06 (t, J = 6 Hz, 3 H); 3,19 (1/2 ABq, J = 18 Hz, 1 H); 3,23-3,52 (m, 5 H); 3,87 (m, 2 H); 4,09 und 4,64 (ABq, 12 Hz, 2 H); 4,99 (s, 1 H); 5,66 (d, J = 6 Hz, 1 H); 6,87-7,66 (m, 10 H); 9,54 (s, 1 H); 9,79 (br. 1 H); 9,86 (d, J = 6 Hz, NH).
64 D-	1780	δ = 2,84-4,01 (m, 6 H); 4,13 und 4,74 (ABq, J = 12, 2 H); 4,59 (s, 2 H); 5,00 (s, 1 H); 5,66 (d, J = 9, 1 H); 7,04-7,62 (m, 12 H); 7,87 (d, J = 6, 1 H); 8,01 (d, J = 6, 1 H); 8,18 (brs. 1 H); 9,54 (s, 1 H); 9,87 (d, J = 6, NH).
65 D-	1785	δ = 2,67 (s, 3 H); 3,22 und 3,56 (ABq, J = 12, 2 H); 3,42-3,56 (m, 2 H); 3,76-3,99 (m, 2 H); 4,10 und 4,47 (ABq, J = 15, 2 H); 4,59 (s, 2 H); 5,01 (s, 1 H); 5,67 (d, J = 9, 1 H); 6,99-7,61 (m, 10 H); 9,55 (s, 1 H); 9,88 (d, J = 6, NH).
66 D-	1785	δ = 3,02-3,87 (m, 4 H); 3,89-3,97 (m, 2 H); 4,10 und 4,44 (ABq, J = 15, 2 H); 4,58 (s, 2 H); 4,94 (s, 1 H); 5,25 und 5,29 (ABq, J = 12, 2 H); 5,66 (d, J = 6, 1 H); 7,03-7,58 (m, 10 H); 9,53 (s, 1 H); 9,86 (d, J = 6, NH).
67 D-	1785	δ = 1,02 (t, J = 6, 3 H); 3,08-3,78 (m, 6 H + HOD); 3,87 (m, 2 H); 4,06 und 4,42 (ABq, J = 12, 2 H); 4,97 (s, 1 H); 5,67 (d, J = 6, 1 H); 7,12-7,58 (m, 5 H) 7,61-7,78 (m, 2 H); 9,56 (s, 1 H); 9,86 (d, J = 6, NH).
68 D-	1785	δ = 1,05 (t, J = 6, 3 H); 2,48 (s, 3 H); 2,98-3,63 (m, 6 H); 3,87 (m, 2 H); 4,13 und 4,56 (ABq, J = 15, 2 H); 5,00 (s, 1 H); 5,66 (d, J = 9, 1 H); 7,16-7,57 (m, 5 H); 8,17 (brs. 1 H); 9,53 (s, 1 H); 9,86 (d, J = 9, NH).

## Beispiel 69

**3-[(1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-7β-[(2R,3S)-3-hydroxy-2-(2-oxo-3-methansulfonylimidazolidin-1-ylcarbonylamino)butanamido]-7α-hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure****(a) (2R,3S)-3-Hydroxy-2-(2-oxo-3-methansulfonylimidazolidin-1-ylcarbonylamino)butansäure**

D-Threonin (5,0 g) wurde in Wasser (50 ml) suspendiert und mit 2 m wäßriger Natriumhydroxidlösung bis pH 10 behandelt, wodurch eine klare Lösung entstand. Der pH wurde dann mit konzentrierter Salzsäure wieder auf 7,5 eingestellt und die noch klare Lösung auf 15 °C gekühlt. 3-Methansulfonyl-2-oxoimidazolidin-1-carbonylchlorid (9,5 g) wurde dann über 2 min portionsweise zugegeben, unter gleichzeitiger Zugabe von 2 m wäßrigem Natriumhydroxid, um den pH bei 6,0 bis 7,5 zu halten. Danach wurde Aceton (30 ml) zugesetzt, um eine klare Lösung zu ergeben, die dann bei Raumtemperatur 1 h gerührt wurde, während der pH noch bei 6,0 bis 7,5 gehalten wurde. Nach Abdampfen des Acetons im Vakuum wurde der wäßrige Rückstand mit Ethylacetat extrahiert, und die organischen Extrakte wurden verworfen. Der pH der wäßrigen Phase wurde dann mit konzentrierter Salzsäure auf 1,5 eingestellt und das Gemisch mit 3 × 50 ml-Portionen Ethylacetat/Tetrahydrofuran (1:1) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft, um die Titelverbindung als weißen Feststoff (7,3 g) zu ergeben.

IR (KBr) 1735 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,08 (d, J = 6, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,72–3,85 (m, 4H), 4,11–4,21 (m, 2H), 8,21 (d, J = 8, NH).

**(b) Benzhydryl-3-acetoxymethyl-7β-[(2R,3S)-3-hydroxy-2-(2-oxo-3-methansulfonylimidazolidin-1-ylcarbonylamino)-butanamido]-7α-methylthioceph-3-em-4-carboxylat**

Das Produkt der vorhergehenden Stufe (69 [a]) wurde mit Benzhydryl-7β-amino-7α-methylthiocephalosporan (9,5 g) nach der für Beispiel 46 (a) angewandten Arbeitsweise gekuppelt. Kieselgelchromatographie (Methylenchlorid/Ethylacetat-Gradient) ergab die Titelverbindung als gelben Schaum (6,5 g).

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,29 (d, J = 6, 3H); 2,05 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,94 und 3,33 (ABq, J = 21, 2H); 3,01 (d, J = 3, 1H Aust.); 3,35 (s, 3H); 3,96 (s, 4H); 4,43–4,49 (m, 2H); 4,90 und 5,14 (ABq, J = 13, 2H); 4,97 (s, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,29–7,50 (m, 11H, 2 × C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> und CONH); 8,62 (d, J = 6, CNH).

**(c) 3-Acetoxymethyl-7β-[(2R,3S)-3-hydroxy-2-(2-oxo-3-methan-sulfonylimidazolidin-1-ylcarbonylamino)butanamido]-7α-methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

Behandeln des Benzhydrylestere (aus Beispiel 69 [b]) (4,5 g) mit Trifluoressigsäure und Anisol, wie in Beispiel 57 (a), ergab die Titelverbindung (2,85 g) als weißen Feststoff aus Dichlormethan/Diethylether.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,09 (d, J = 6, 3H); 2,02 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 3,36 (s, 3H); 3,38 und 3,59 (ABq, J = 18, 2H); 3,74–3,84 (m, 4H); 3,96–4,00 (m, 1H); 4,29–4,35 (m, 1H); 4,65 und 4,95 (ABq, J = 14, 2H); 5,06 (s, 1H); 8,25 (d, J = 7, NH); 9,17 (s, 1H).

**(d) 3-[(1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-7β-[(2R,3S)-3-hydroxy-2-(2-oxo-3-methansulfonylimidazolidin-1-ylcarbonylamino)butanamido]-7α-methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

Das Produkt aus dem vorhergehenden Beispiel (69 [c]) (426 mg) wurde mit 1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-thiol (134 mg) wie in Beispiel 9 (a) umgesetzt, um die Titelverbindung als hell braungelben Feststoff nach Verreiben mit Ethylether (20 ml) (310 mg) zu liefern.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,08 (d, J = 6, 3H); 2,23 (s, 3H); 3,20–3,49 (m, 5H); 3,73–3,79 (m, 4H); 3,97 (m, 1H); 4,16 und 4,45 (ABq, J = 14, 2H); 4,27–4,28 (m, 1H); 4,98 (s, 1H); 5,04–5,05 (m, 1H Aust.); 5,29–5,30 (m, 2H); 8,23 (d, J = 6, NH); 9,17 (s, 1H, Aust.).

**(e) 7α-(t-Butyldiphenylsilyloxyamino)-3-[(1-carboxymethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-7β-[(2R,3S)-3-hydroxy-2-(2-oxo-3-methansulfonylimidazolidin-1-carbonylamino)-butanamido]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Eine Lösung des 7α-Methylthiocephem (aus Beispiel 69 [d]) (310 mg) in Dimethylformamid (5 ml) wurde auf –30 °C gekühlt und mit Quecksilber(II)acetat (280 mg) behandelt, gefolgt von O-t-Butyldiphenylsilylhydroxylamin (143 mg). Die klare Lösung wurde 0,5 h auf 0 °C erwärmt, zu 0,5 m Salzsäure (25 ml) gegeben und mit 2 × 20 ml-Portionen Ethylacetat/Tetrahydrofuran (2:1) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 3 × 20 ml Wasser, 1 × 20 ml Salzsäure gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft, um einen hellbraunen Feststoff zu ergeben. Verreiben mit Diethylether lieferte die Titelverbindung (210 mg).

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0,96 (s, 9H); 1,08 (d, J = 6, 3H); 3,35 (s, 3H); 3,37–3,79 (m, 6H); 4,02 (brs., 1H); 4,19 und 4,38 (ABq, J = 12, 2H); 4,34 (m, 1H); 4,99 (s, 1H); 5,00 (brs., 1H Aust.); 5,27 (s, 2H); 6,98 (s, 1H); 7,35–7,66 (m, 10H); 8,24 (d, J = 7, NH); 9,33 (s, 1H).

**(f) 3-[(1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-7α-hydroxyamino-7β-[(2R,3S)-3-hydroxy-2-(2-oxo-methansulfonylimidazolidin-1-ylcarbonylamino)butanamido]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Das geschützte Hydroxylamin-Derivat aus der vorhergehenden Stufe (69 [e]) (205 mg) in Acetonitril/Tetrahydrofuran (4 ml 1:1) wurde auf 0 bis 5 °C gekühlt und dann mit 40%igem wäßrigem Fluorwasserstoff (0,25 ml) behandelt. Nach 0,5 h wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 1:1 Isopropanol/Methanol (20 ml) gelöst und wieder eingedampft. Das Rohprodukt wurde in Methanol (10 ml) gelöst, filtriert und die Lösung auf etwa 2 ml eingedampft. Sie wurde dann zu gerührtem Diethylether (25 ml) getropft, was die Titelverbindung als weißen Feststoff nach Filtrieren und Trocknen im Vakuum (137 mg) ergab.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,08 (d, J = 6, 3H); 3,35 (s, 3H); 3,42–3,89 (m, 6H); 4,02–4,03 (m, 1H); 4,15 und 4,41 (ABq, J = 15, 2H); 4,32–4,34 (m, 1H); 5,03 (s, 1H); 5,30 (s, 2H); 8,26 (d, J = 6, CHNH); 8,92 (s, 1H).

**Beispiel 70**

**3-Acetoxyethyl-7β-[(2R,3S)-3-hydroxy-2-(2-oxo-3-methylsulfonylimidazolidin-1-ylcarbonylamino)butanamido]-7α-hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

**(a) 3-Acetoxyethyl-7α-(t-butylidiphenylsilyloxyamino)-7β-[(2R,3S)-3-hydroxy-2-(2-oxo-3-methylsulfonylimidazolidin-1-ylcarbonylamino)butanamido]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Die Titelverbindung (315 mg) wurde durch Umsetzen des 7α-Methylthiocephems (aus Beispiel 69 [c]) (305 mg) mit O-t-Butylidiphenylsilylhydroxylamin und Quecksilber(II)acetat, wie zuvor in Beispiel 69 (e) beschrieben, hergestellt.

IR (KBr) 1790 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0,99 (s, 9H); 1,11 (d, J = 6, 3H); 2,02 (s, 3H); 3,33 und 3,52 (ABq, J = 18, 2H); 3,34 (s, 3H); 3,67–3,78 (m, 4H); 4,01–4,05 (m, 1H); 4,34–4,37 (m, 1H + 1H Aust.); 4,66 und 4,93 (ABq, J = 12, 2H); 5,03 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,31–7,69 (m, 10H); 8,27 (d, J = 8, CHNH); 9,33 (s, 1H).

**(b) 3-Acetoxyethyl-7β-[(2R,3S)-3-hydroxy-2-(2-oxo-3-methylsulfonylimidazolidin-1-ylcarbonylamino)butanamido]-7α-hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

Das geschützte 7α-Hydroxyaminocephem aus dem vorhergehenden Beispiel (70 [a]) (310 mg) wurde mit 40%iger wässriger Flußsäure nach der zuvor in Beispiel 69 (f) angegebenen Arbeitsweise behandelt. Verreiben des Rohprodukts mit Dichlormethan (10 ml) bei 0°C ergab die Titelverbindung als nahezu weißen Feststoff (205 mg).

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,09 (d, J = 6, 3H); 2,02 (s, 3H); 3,35 (s, 3H); 3,32 und 3,52 (ABq, J = 18, 2H); 3,77–3,83 (m, 4H); 4,02–4,05 (m, 1H); 4,31–4,35 (m, 1H); 4,61 und 4,90 (ABq, J = 14, 2H); 5,10 (s, 1H); 8,26 (d, J = 7, CHNH); 8,90 (s, 1H Aust.).

**Beispiel 71**

**7β-[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[(5-carboxymethyl-4-methylthiazol-2-yl)thiomethyl]-7α-hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

**(a) 7β-[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[(5-carboxymethyl-4-methylthiazol-2-yl)thiomethyl]-7α-methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

Die Titelverbindung (155 mg) wurde durch Umsetzen des entsprechenden 3-Acetoxyethylcephems (Beispiel 59 [a]) (204 mg) mit 5-Carboxymethyl-4-methylthiazol-2-thiol (85 mg) nach der zuvor in Beispiel 9 (a) beschriebenen Methode hergestellt.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,19 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>); 3,22–3,58 (m, 4H); 3,73 (s, 2H); 3,86–3,87 (m, 2H); 3,98 und 4,46 (ABq, J = 16, 2H); 4,58 (s, 2H); 5,02 (s, 1H); 5,62 (d, J = 7, CHNH); 7,25–7,44 (m, 10H); 9,66 (s, 1H); 9,82 (d, J = 7, NH).

**(b) 7β-[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-t-butylidiphenylsilyloxyamino-3-[(5-carboxymethyl-4-methylthiazol-2-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Das 7α-Methylthiocephem aus dem vorhergehenden Beispiel (71 [a]) (280 mg) wurde mit Quecksilber(II)acetat und O-t-Butylidiphenylsilylhydroxylamin behandelt, wie zuvor für Beispiel 69 (e) beschrieben. Verreiben des Rohprodukts mit Diethylester ergab die Titelverbindung (255 mg).

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0,96 (s, 9H); 2,19 (s, 3H); 3,11–3,45 (m, 4H); 3,72 (s, 2H); 3,86 (m, 2H); 4,00 und 4,46 (ABq, J = 16, 2H); 4,58 (s, 2H); 4,98 (s, 1H); 5,71 (d, J = 7, CHNH); 7,02 (s, 1H); 7,29–7,68 (m, 20H); 9,84–9,88 (m, 2H).

**(c) 7β-[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[(5-carboxymethyl-4-methylthiazol-2-yl)thiomethyl]-7α-hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

Schutzgruppenentfernung des im obigen Beispiel (71 [b]) erhaltenen 7α-t-Butylidiphenylsilyloxyaminocephems (250 mg) mit 40%iger wässriger Flußsäure, wie zuvor für Beispiel 69 (f) beschrieben, lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff (172 mg).

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,19 (s, 3H); 3,15 und 3,56 (ABq, J = 18, 2H); 3,47 (m, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,86–3,87 (m, 2H); 3,96 und 4,42 (ABq, J = 16, 2H); 4,57 (s, 2H); 4,98 (s, 1H); 5,66 (d, J = 7, CHNH); 7,30–7,45 (m, 10H); 9,53 (s, 1H); 9,87 (d, J = 7, CHNH).

**Beispiel 72**

**7β-[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[(5-carboxymethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl]-7α-hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

**(a) 7β-[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[(5-carboxymethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl]-7α-methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

Das in Beispiel 59 (a) erhaltene 3-Acetoxyethylcephem (204 mg) wurde in Wasser (7 ml) und Aceton (3 ml) suspendiert und mit 5-Carboxymethyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol (57 mg) behandelt. Natriumbicarbonat (55 mg) wurde zugesetzt, um eine klare Lösung (pH 6,5) zu ergeben, die unter einer Stickstoffatmosphäre 5 h unter Zugabe von 5%igem wässrigem Natriumbicarbonat, um den pH bei 6,0 bis 6,5 zu halten, auf 60°C erwärmt wurde. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ethylacetat extrahiert, und die organischen Extrakte wurden verworfen. Die wässrige Phase wurde dann mit einer konzentrierten Salzsäure angesäuert (pH 2) und der ausgefallene ölige Feststoff mit 2 × 20 ml-Portionen Ethylacetat/Tetrahydrofuran extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet und eingedampft, was einen blaßgelben Feststoff ergab, der beim Verreiben mit Ethylacetat (5 ml) die Titelverbindung als weißen Feststoff (115 mg) ergab.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,20 (s, 3H); 3,23–4,27 (m, 11H, 2 × Piperazin-CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-2H, CH<sub>2</sub>S-Het-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H und Triazol-NH); 4,59 (s, 2H); 5,01 (s, 1H); 5,62 (d, J = 7, CHNH); 7,32–7,45 (m, 10H); 9,67 (s, 1H); 9,83 (d, J = 7, NH).

**(b) 7β-[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-t-butylidiphenylsilyloxyamino-3-[(5-carboxymethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Das Produkt aus dem vorhergehenden Beispiel (72 [a]) (100 mg) wurde mit Quecksilber(II)acetat und O-t-Butylidiphenylsilylhydroxylamin behandelt, wie zuvor für Beispiel 69 (e) beschrieben. Verreiben des Rohprodukts mit Diethylether (5 ml) ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (87 mg).

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 0,95 (s, 9H); 3,09–3,45 (m, 6H,  $C_2$ -2H, Piperazin- $CH_2$  und Het- $CH_2CO_2H$ ); 3,73 (s, 1H); 3,83–3,86 (m, 2H); 3,95 und 4,21 (ABq,  $J$  = 16, 2H); 4,57 (s, 2H); 4,97 (s, 1H); 5,70 (d,  $J$  = 7, CHNH); 7,00 (s, 1H); 7,27–7,67 (m, 20H); 9,85 (d,  $J$  = 7, NH); 9,89 (s, 1H).

(c) **7 $\beta$ [D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-3-[(5-carboxymethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl]-7 $\alpha$ -hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

Schutzgruppenabspaltung des im vorhergehenden Beispiel (72[b]) erhaltenen 7 $\alpha$ -t-Butyldiphenylsilyloxyamino-cephem (80 mg) mit 40%iger wäßriger Flußsäure, wie für Beispiel 69 (f) beschrieben, ergab die Titelverbindung (47 mg).

**IR** (KBr) 1780  $cm^{-1}$ .

**NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 3,11–4,35 (m, 11H,  $C_2$ -2H, 2  $\times$  Piperazin- $CH_2$ ,  $CH_2S$ -Het- $CH_2CO_2H$  und

Triazol-NH); 4,57 (s, 2H); 4,96 (s, 1H); 5,65 (d,  $J$  = 6, CHNH); 6,45 (s, 1H); 7,25–7,44 (m, 10H); 8,13 (s, 1H); 9,53 (s, 1H); 9,86 (d,  $J$  = 6, CHNH).

#### Beispiel 73

(a) **7 $\beta$ -[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthio-3-[[1-kaliumsulfomethyl-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

7 $\beta$ -[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthiocephalosporansäure (Beispiel 59[a]) (306 mg) wurde mit 1-Sulfomethyl-1H-tetrazol-5-thiol-Natriumsalz (196 mg) in ähnlicher Weise, wie in Beispiel 36 (a) beschrieben, behandelt, um die Titelverbindung (278 mg) zu ergeben.

**IR** (KBr) 1780  $cm^{-1}$ .

**NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 2,18 (s, 3H); 3,16 und 3,56 (ABq,  $J$  = 9, 2H); 3,41–3,55 (m, 2H); 3,80–3,97 (m, 2H); 4,05 und 4,43 (ABq,  $J$  = 9, 2H); 4,57 (s, 2H); 4,88–5,13 (m, 3H); 5,61 (d,  $J$  = 6, 1H); 7,16–7,62 (m, 10H); 9,65 (s, 1H); 9,80 (d,  $J$  = 6, NH).

(b) **7 $\beta$ [D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -(t-butyldiphenylsilyloxyamino)-3-[[1-sulfomethyl-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Die Titelverbindung (208 mg) wurde aus dem 7 $\alpha$ -Methylthiocephem (Beispiel 73[a]) (272 mg) nach der in Beispiel 61 (b) beschriebenen Methode hergestellt.

**IR** (KBr) 1785  $cm^{-1}$ .

**NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 0,96 (s, 9H); 3,09–3,62 (m, 4H); 3,78–3,97 (m, 2H); 4,07 und 4,38 (ABq,  $J$  = 12, 2H); 4,58 (s, 2H); 4,88–5,10 (m, 3H); 5,71 (d,  $J$  = 6, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,16–7,82 (m, 20H); 9,86 (d,  $J$  = 6, NH); 9,92 (s, 1H).

(c) **7 $\beta$ -[D-2-(4-Benzyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[[1-sulfomethyl-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Die Titelverbindung (58 mg) wurde aus dem Produkt von Beispiel 73 (b) (200 mg) nach der in Beispiel 59 (d) beschriebenen Methode hergestellt.

**IR** (KBr) 1790  $cm^{-1}$ .

**NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 2,95–3,78 (m, 4H + HOD); 3,79–3,96 (m, 2H); 4,02 und 4,41 (ABq,  $J$  = 12, 2H); 4,58 (s, 2H); 4,87–5,13 (m, 3H); 5,67 (d,  $J$  = 6, 1H); 7,01–7,62 (m, 10H); 9,56 (s, 1H); 9,86 (d,  $J$  = 6, NH).

#### Beispiel 74

**7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[[4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

(a) **7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -methylthio-3-[[4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Diese Verbindung wurde aus den geeigneten Ausgangsmaterialien nach der Methode von Beispiel 9 (a) hergestellt.

**IR** (KBr) 1770  $cm^{-1}$ .

**NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 1,05 (t,  $J$  = 7, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,9–3,9 (m, 8H + HOD); 3,95 und 4,25 (2H, ABq,  $J$  = 12); 5,1 (s, 1H); 5,65 (d,  $J$  = 6, 1H); 7,2–7,5 (m, 5H); 9,65 (s, NH); 9,8 (d,  $J$  = 6, NH).

(b) **7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -t-butyldiphenylsilyloxyamino-3-[[4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Die obige Verbindung wurde aus dem Produkt der vorhergehenden Stufe (74[a]) nach der Methode von Beispiel 59 (c) hergestellt.

**IR** (KBr) 1770  $cm^{-1}$ .

**NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 0,95 (s, 9H); 1,05 (t,  $J$  = 7, 3H); 3,1–4,3 (m, 10 + HOD); 4,81 (s, 1H); 5,75 (d,  $J$  = 6, 1H); 6,95 (s, NH-OH); 7,2–7,8 (m, 15H); 9,75 (s, NH); 9,85 (d,  $J$  = 6, NH).

(c) **7 $\beta$ -[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7 $\alpha$ -hydroxyamino-3-[[4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl]thiomethyl]ceph-3-em-4-carbonsäure**

Die obige Verbindung wurde aus dem Produkt der vorhergehenden Stufe (74[b]) nach der Methode von Beispiel 59 (d) hergestellt.

**IR** (KBr) 1780  $cm^{-1}$ .

**NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 1,03 (t,  $J$  = 7, 3H); 3,1–3,7 (m, 6H); 3,85–3,90 (m, 2H); 3,95 und 4,2 (2H, ABq,  $J$  = 12); 5,03 (s, 1H); 5,66 (d,  $J$  = 6, 1H); 6,5 (brs, NH-OH); 7,1–7,5 (m, 5H); 8,18 (s, NHOH); 9,54 (s, NH); 9,86 (d,  $J$  = 6, NH).

**Beispiel 75**

**7β-[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-hydroxybutanamido]-7α-hydroxyamino-3-[(1-kaliumsulfomethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure**

**(a) 7β-[(2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-t-butyldimethylsilyloxybutanamido]-7α-methylthiocephalosporansäure**

Eine Suspension von 7β-[(2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-hydroxybutanamido]-7α-methylthiocephalosporansäure (2,0 g) in Methylenchlorid (50 ml) wurde bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und mit 2,6-Lutidin (1,19 ml) behandelt, um eine klare Lösung zu ergeben. Zu dieser Lösung wurde t-Butyldimethylsilyltrifluormethylsulfonat (2,35 ml) gegeben und das Gemisch 5 min gerührt, mit 1 M Salzsäure gewaschen, (über MgSO<sub>4</sub>) getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Hexan verrieben und filtriert, um die Titelverbindung (1,56 g) zu ergeben.

IR (KBr) 1786 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0,05 (s, 6H); 0,85 (s, 9H); 1,08 (t, 3H, J = 6); 1,14 (d, 3H, J = 6); 2,02 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 3,29–3,62 (m, 6H); 3,91 (m, 2H); 4,20 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,64 und 4,94 (ABq, 2H, J = 12); 5,02 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 9,30 (d, 1H, J = 6).

**(b) 7β-[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-t-butyldimethylsilyloxybutanamido]-7α-methylthio-3-[(1-kaliumsulfomethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure**

Diese Verbindung wurde aus dem Produkt der vorhergehenden Stufe nach der Methode von Beispiel 36 (a) unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien hergestellt.

IR (KBr) 1783 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0,04 (s, 6H); 0,83 (s, 9H); 1,07 (t, 3H; J = 6); 1,14 (d, 3H, J = 6); 2,23 (s, 3H); 3,29–3,72 (m, 6H); 3,88 (m, 2H); 4,05 und 4,47 (ABq, 2H, J = 15); 4,19 (m, 1H); 4,40 (m, 1H); 4,95 (m, 2H); 4,99 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,27 (d, 1H, J = 9).

**(c) 7β-[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-t-butyldimethylsilyloxybutanamido]-7α-hydroxyamino-3-[(1-kaliumsulfomethyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure**

Diese Verbindung wurde aus dem Produkt der vorhergehenden Stufe nach der Methode von Beispiel 9 (b) hergestellt.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0,03 (s, 6H); 0,84 (s, 9H); 1,08 (t, 3H, J = 6); 1,18 (d, 3H, J = 6); 3,21–3,63 (m, 6H); 3,90 (m, 2H); 4,08–4,48 (m, 4H); 4,99 (m, 3H); 6,38 (brs, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,83 (brs, 1H); 9,31 (d, 2H, J = 6).

**(d) 7β-[2-(R)-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-3-(S)-hydroxybutanamido]-7α-hydroxyamino-3-[(1-kaliumsulfomethyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure**

Eine Suspension des silylierten Cephems von Teil (c) (80 mg) in Acetonitril (5 cm<sup>3</sup>) wurde mit wäßrigem Fluorwasserstoff (2 ml 40%iger HF) tropfenweise über 2 min behandelt, um eine klare Lösung zu ergeben. Das Gemisch wurde 5 min gerührt, zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Methanol (5 cm<sup>3</sup>) aufgenommen, filtriert, zur Trockne eingedampft, mit Methylenchlorid verrieben und der Feststoff durch Filtrieren abgetrennt, um die Titelverbindung (38 mg) zu ergeben.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,06 (m, 6H), 3,36–4,40 (m, 12H), 4,98 (m, 3H), 8,96 (s, 1H), 9,26 (d, 1H, J = 6).

**Beispiel 76**

**3-Acetoxyethyl-2β-[DL-2-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-ylcarbonylamino]-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

**(a) 1-(2-t-Butyldiphenylsilyloxyethyl)-2-oxoimidazolidin**

Eine Lösung von 1-(2-Hydroxyethyl)-2-oxoimidazolidin (13 g) in Dimethylformamid (50 ml), Imidazol (7,5 g) enthaltend, wurde mit t-Butylchloridphenylsilan (28,6 ml) behandelt, und die klare Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildete weiße Suspension wurde in Wasser (200 ml) und Ethylacetat (500 ml) gelöst. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat (100 ml) rückextrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit 3 × 100 ml-Portionen Wasser, 1 × 100 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem Feststoff eingedampft. Verreiben des Feststoffs mit Diethylether (100 ml) lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff (33,7 g).

IR (KBr) 1680 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,08 (s, 9H), 3,35–3,42 (m, 4H), 3,57–3,62 (m, 2H), 3,81 (t, J = s, 2H), 4,47 (brs, 1H), 7,38–7,69 (m, 10H).

**(b) 3-(2-t-Butyldiphenylsilyloxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-carbonylchlorid**

Das Produkt aus der vorhergehenden Stufe (736 g) in 1,2-Dichlorethan (50 ml) wurde mit N-Trimethylsilyldiethylamin (7,6 g) behandelt und die Lösung 0,5 h auf Rückfluß erwärmt. Nach dem Kühlen wurde das Lösungsmittel durch Eindampfen im Vakuum entfernt und der Rückstand erneut mit 2 × 50 ml-Portionen Tetrachlorkohlenstoff eingedampft, um das 1-Trimethylsilyl-Derivat als hell-orangefarbenes Öl (8,8 g) zu ergeben. Dieses wurde in trockenem Dichlormethan (50 ml) gelöst und mit 2,2,2-Trichlorethylchlorformiat (1,33 ml) behandelt.

Die Lösung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt, zur Trockne eingedampft und der Rückstand erneut mit 2 × 50 ml-Portionen Dichlormethan/Tetrachlorkohlenstoff (1:1) eingedampft, um die Titelverbindung als orange-braunen Schaum (8,45 g) zu liefern.

IR (Film) 1805 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,05 (s, 9H), 3,27–3,96 (m, 8H), 7,15–7,60 (m, 10H).

**(c) D-2-[3-(2-t-Butyldiphenylsilyloxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-ylcarbonylamino]-2-phenyllessigsäure**

D-Phenylglycin (3,02 g) und N,N-Diethyltrimethylsilylamin (15,1 ml) wurden 5 h bei Rückfluß gerührt und die anfallende klare Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus 2 × 40 ml-Portionen Tetrachlorkohlenstoff erneut eingedampft, was ein viskoses Öl ergab. Dieses Öl wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst und über 2 min zu einer vorgekühlten (-20°C) Lösung von 3-(2-t-Butyldiphenylsilyloxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-carbonylchlorid aus Teil (b) (8,45 g) in Dichlorethan (30 ml) getropft. Die Lösung wurde über 1 h auf 20°C erwärmt, 18 h gerührt, dann mit Wasser (3 × 20 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgelchromatographie (Dichlormethan/Isopropanol-Gradient) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Schaum (8,7 g) zu ergeben.

IR (KBr) 1740 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,07 (s, 9H), 3,35–3,50 (m, 4H), 5,54 (d, J = 7, CHNH), 7,32–7,68 (m, 15H), 8,95 (brs, 1H), 9,16 (d, J = 7, NH).

**(d) Benzhydryl-3-acetoxymethyl-7β-[DL-2-[3-(2-t-butylidiphenylsilyloxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-carbonylamino]-2-phenylacetamido]-7α-methylthioceph-3-em-4-carboxylat**

Das Produkt aus der vorhergehenden Stufe (1,09 g) wurde mit Benzhydryl-7β-amino-7α-methylthiocephalosporan (968 mg) nach der in Beispiel 50 (a) beschriebenen Arbeitsweise gekuppelt. Kieselgelchromatographie (Dichlorethan/Ethylacetat-Gradient) ergab die Titelverbindung als blaßgelben Schaum (840 mg).

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,05 und 1,06 (2 × s, 9H); 2,02, 2,03, 2,14 und 2,27 (4 × s, 6H, OCOCH<sub>3</sub> und SCH<sub>3</sub>); 3,31–3,54 (m, 6H); 3,69–3,83 (m, 4H); 4,86 und 5,11, 4,88 und 5,12 (2 × ABq, J = 14, 2H); 4,91 und 4,92 (2 × s, 1H); 5,60 und 5,62 (2 × d, J = 7, CHNH); 6,88 (s, 1H); 6,92 und 6,93 (2 × s, 1H); 7,25–7,68 (m, 25H); 9,19–9,23 (m, NH).

**(e) Benzhydryl-3-acetoxymethyl-7β-[DL-2-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxoimidazolidin-1-ylcarbonylamino]-2-phenylacetamido]-7α-methylthioceph-3-em-4-carboxylat**

Das t-Butyldiphenylsilyloxyethyl-Derivat aus dem vorhergehenden Teil (Beispiel 76 [d]) (650 mg) in Acetonitril (10 ml) wurde bei 0 bis 5°C mit 40%iger wäßriger Flußsäure (2 ml) behandelt. Die Lösung wurde 3 h bei dieser Temperatur und dann weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe zu überschüssigem gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat wurde das Gemisch mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert und der organische Extrakt wurde getrocknet und eingedampft. Reinigen des Rohprodukts durch Kieselgelchromatographie (Ethylacetat/Isopropanol-Gradient) ergab die Titelverbindung (340 mg).

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,98, 2,00 und 2,22 (3 × s, 6H, SCH<sub>3</sub> und OCOCH<sub>3</sub>); 2,97 (brs., 1H); 3,17–3,46 (m, 6H); 3,72–3,84 (m, 4H); 4,81 und 5,04, 4,81 und 5,05 (2 × ABq, J = 14, 2H); 4,86 und 4,90 (2 × s, 1H); 5,80 und 5,82 (2 × d, J = 7, CHNH); 6,86 und 6,87 (2 × s, 1H); 7,22–7,50 (m, 15H); 7,64 und 7,68 (2 × s, 1H); 9,28 und 9,29 (2 × d, J = 7, NH).

**(f) 3-Acetoxymethyl-7β-[DL-2-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-imid-azolidin-1-ylcarbonylamino]-2-phenylacetamido]-7α-methylthioceph-3-em-4-carbonsäure**

Behandeln des Benzhydrylestere aus der vorhergehenden Stufe (340 mg) mit Trifluoressigsäure, wie in Beispiel 57 (a) beschrieben, ergab die Titelverbindung (215 mg).

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,88, 1,98, 2,00 und 2,18 (4 × s, 6H, SCH<sub>3</sub> und OCOCH<sub>3</sub>); 3,19–3,72 (m, 10H); 4,60 und 4,91, 4,64 und 4,97 (2 × ABq, J = 13, 2H); 4,76 (brs., OH); 5,03 und 5,04 (2 × s, 1H); 5,59 und 5,61 (2 × d, J = 7, CHNH); 7,24–7,41 (m, 5H); 9,02 und 9,11 (2 × d, J = 7, NH); 9,57 und 9,60 (2 × s, 1H).

**(g) 3-Acetoxymethyl-7β-[DL-2-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-imidazolidin-1-ylcarbonylamino]-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminoceph-3-em-4-carbonsäure**

Die Titelverbindung (53 mg) wurde durch Behandeln des in der vorhergehenden Stufe erhaltenen 7α-Methylthiocephems (210 mg) mit Quecksilber(II)acetat und Hydroxylamin-Hydrochlorid und Triethylamin hergestellt, wie zuvor in Beispiel 9 (b) beschrieben.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,98 und 2,00 (2 × s, 3H); 3,13–3,66 (m, 10H); 4,56 und 4,86, 4,60 und 4,90 (2 × ABq, J = 13, 2H); 5,00 und 5,06 (2 × s, 1H); 5,62–5,64 (m, CHNH); 7,24–7,41 (m, 5H); 8,07–8,15 (brm., 1H); 9,05–9,10 (m, NH); 9,35 und 9,45 (2 × s, 1H).

**Beispiel 77****7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyamino-3-carbamoyloxymethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure****(a) Natrium-7β-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthio-3-hydroxymethyl-ceph-3-em-4-carboxylat**

Die 3-Acetoxymethyl-Verbindung von Beispiel 6 (a) (1,5 g) in Wasser (60 ml) wurde mit Natriumbicarbonat (0,2 g) behandelt, gefolgt von einer Lösung von Weizenkeim-Lipase (Sigma L 3001 [Warenzeichen]; 1,0 g) in Wasser (15 ml), und das Gemisch wurde auf pH 7,0 eingestellt und 3,5 h auf 37°C erwärmt, während die Lösung bei pH 7,0 gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt, mit Ethylacetat/Tetrahydrofuran (1:1) (100 ml) überschichtet, mit 2 m Salzsäure auf pH 2 behandelt und dann durch „Hyflo“ filtriert. Das Filtrat wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Natriumchlorid gesättigt und mit dem Lösungsmittelgemisch rückextrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser (50 ml) unterschichtet und mit wäßrigem Natriumbicarbonat auf pH 7,0 basisch gemacht. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und das Wasser im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Aceton (50 ml), dann mit Ether (100 ml) verrieben und filtriert, um die Titelverbindung (1,03 g) als nahezu weißes Pulver zu ergeben.

IR (KBr) 1765 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,07 (t, J = 7, 3H); 1,6 (s, 2H, H<sub>2</sub>O); 2,25 (s, 3H); 2,95 und 3,25 (2H, ABq, J = 17); 3,3–3,7 (m, 4H); 3,75 und 4,1 (2H, ABq, J = 12); 3,8–4,0 (m, 2H); 4,78 (s, 1H); 5,65 (d, J = 6, 1H); 7,2–7,5 (m, 5H); 7,58 (s, NH); 9,8 (d, J = 6, NH).

**(b) Natrium-7β-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-methylthio-3-carbamoyloxymethyl-ceph-3-em-4-carboxylat**

Das Produkt aus Teil (a) (1,0 g), suspendiert in trockenem Acetonitril (50 ml) wurde unter Stickstoff auf 0°C gekühlt und mit Chlorsulfonylisocyanat (1 ml) behandelt. Nach 2 h wurde das Gemisch zu 2 m Salzsäure (100 ml) und Ethylacetat/Tetrahydrofuran (150 ml) gegeben und rasch 10 min bei 0°C gerührt. Die organische Phase wurde getrennt, mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, mit Wasser (100 ml) unterschichtet und mit wäßrigem Natriumbicarbonat auf pH 7 eingestellt. Diese wäßrige Phase wurde gefriergetrocknet und lieferte 1,86 g eines weißen Pulvers, das die rohe Titelverbindung war.

IR (KBr) 1770 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,06 (t, J = 7, 3H); 1,63 (s, 2H, H<sub>2</sub>O); 2,25 (s, 3H); 2,95 und 3,18 (2H, ABq, J = 17); 3,2–3,7 (m, 4H und HOD); 3,85 (m, 2H); 4,65 (m, 2H); 4,85 (s, 1H); 5,65 (d, J = 6, 1H); 6,3–6,8 (brs, NH<sub>2</sub>); 7,2–7,5 (m, 5H); 9,6 (brs., NH); 9,8 (d, J = 6, NH).

**(c) 7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-t-butylidiphenylsilyloxyamino-3-carbamoyloxymethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure**

Das Rohprodukt aus Teil (b) (1,86 g) wurde mit Dimethylformamid (20 ml) aufgeschlämmt und filtriert. Das Filtrat wurde auf -50°C unter Stickstoff gekühlt und nacheinander mit einer Lösung von Quecksilber(II)acetat (0,61 g) in Dimethylformamid (2 ml), dann mit einer Lösung von O-(t-Butyldiphenylsilyl)hydroxylamin (0,52 g) in Dimethylformamid (2 ml) behandelt. Das Gemisch wurde

über 30 min auf 20°C erwärmt und zu Ethylacetat/Tetrahydrofuran (1:1, 200 ml) gegeben. Diese Lösung wurde mit 2 m Salzsäure (4 × 100 ml), Salzlösung (100 ml) gewaschen, (über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Aceton/2% Essigsäure) gereinigt, um 160 mg der Titelverbindung zu liefern.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0,97 (s, 9H); 1,04 (t, J = 7, 3H); 3,05 und 3,3 (2H, ABq, J = 17); 3,2–3,45 (m, 2H); 3,5 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 4,56 und 4,75 (2H, ABq, J = 13); 4,99 (s, 1H); 5,69–5,74 (m, 1H); 6,4–6,8 (Brs., NH<sub>2</sub>); 7,25–7,55 (m, 11H); 7,67 (d, J = 4H); 9,81–9,86 (m, NH).

**(d) 7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyamino-3-carbamoyloxy-methyl-ceph-3-em-4-carbonsäure**

Das Produkt aus Teil (c) (160 mg) in Acetonitril (1,51 ml) und Tetrahydrofuran (1,5 ml) wurde auf 0°C gekühlt und mit wäßriger Flußsäure (40%) (0,5 ml) behandelt. Nach 45 min wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Toluol (3 ml) und Methanol (2 ml) wurden zugegeben. Die anfallende Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Methanol (2 ml) gelöst, filtriert und Diethylether (50 ml) wurde unter raschem Rühren zu dem Filtrat getropft. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Diethylether (25 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung (14 mg) zu liefern.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,05 (t, J = 7, 3H); 3,10 und 3,42 (2H, ABq, J = 17,5); 3,36 (q, J = 6, 2H); 3,52 (m, 2H); 3,86 (m, 2H); 4,50 und 4,73 (2H, ABq, J = 12,5); 5,01 (s, 1H); 5,65 (d, J = 7,5, 1H); 6,4–6,8 (brs., NH<sub>2</sub>); 7,2–7,5 (m, 5H); 9,51 (s, NH); 9,85 (d, J = 7,5, NH).

### Beispiel 78

(Alternativweg zu Beispiel 2)

**7β-[D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminocephalosporansäure**

**(a) Benzhydryl-7β-[3,5-Di-t-butyl-4-hydroxyphenyl]methyl-aminoccephalosporanat**

Benzhydryl-7β-aminocephalosporanat (4,38 g) und 3,5-Di-t-butyl-4-hydroxybenzaldehyd (2,34 g) wurden in Tetrahydrofuran (25 ml) gelöst und die Lösung im Vakuum nach 10 min zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 1:1 Dichlormethan/Tetrachlorkohlenstoff (50 ml) gelöst und erneut eingedampft. Das Verfahren wurde wiederholt, um die Titelverbindung als gelbbraunen Schaum (6,54 g) zu ergeben.

IR (KBr) 1775 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,46 (s, 18H); 2,02 (s, 3H); 3,36 und 3,56 (ABq, J = 18, 2H); 4,75 und 5,00 (ABq, J = 13, 2H); 5,16 (d, J = 5, 1H); 5,45 (d, J = 5, 1H); 5,56 (s, OH); 6,97 (s, 1H); 7,29–7,73 (m, 12H); 8,54 (s, 1H).

**(b) Benzhydryl-7[(3,5-di-t-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-yliden)methylimino]cephalosporansäure**

Eine Lösung des Imins aus der vorhergehenden Stufe (78a) (6,54 g) in Dichlormethan (100 ml), wasserfreies Magnesiumsulfat (9,6 g) enthaltend, wurde mit Nickelperoxid (6,6 g) behandelt und die Suspension 1 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Filtrieren und anschließendes Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Titelverbindung als dunkelroten Schaum (6,23 g).

IR (KBr) 1775 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,32 (s, 9H); 1,34 (s, 9H); 2,04 (s, 3H); 3,46 und 3,65 (ABq, J = 18, 2H); 4,79 und 5,03 (ABq, J = 13, 2H); 5,40 (brs., 1H); 7,00 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,30–7,50 (m, 10H); 7,90 (s, 1H); 8,03 (brs., 1H).

**(c) Benzhydryl-7β-amino-7α-(t-butylidiphenylsilyloxyamino)-cephalosporanat**

Das Produkt aus der vorhergehenden Stufe (78b) (2,53 g) in Dichlormethan (15 ml) wurde mit O-t-Butylidiphenylsilylhydroxylamin (1,16 g) behandelt und die Lösung 18 h bei 25°C gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Methanol (25 ml) gelöst, mit Girard-T-Reagens (2-Hydrazino-N,N,N-trimethyl-2-oxoethanaminiumchlorid) (975 g) behandelt und 18 h bei 0°C gehalten. Abdampfen des Lösungsmittels ergab einen roten Schaum, der in Ethylacetat (25 ml) und Wasser (25 ml) gelöst wurde. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (25 ml) rückextrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet und eingedampft, um das Rohprodukt zu ergeben. Kieselchromatographie (Dichlormethan/Ethylacetat-Gradient) ergab die Titelverbindung als blaßgelben Schaum (515 mg).

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,05 (s, 9H); 2,00 (brs., 5H, OCOCH<sub>3</sub> und NH<sub>2</sub>); 3,24 (s, 2H); 4,47 (s, 1H); 4,73 und 4,90 (ABq, J = 13, 2H); 5,53 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,26–7,69 (m, 20H).

**(d) Benzhydryl-7α-(t-butylidiphenylsilyloxyamino)-7β-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-cephalosporanat**

Die Titelverbindung (415 mg) wurde durch Umsetzen des 7β-Aminocephems aus der vorhergehenden Stufe [78(c)] (500 mg) mit D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylessigsäure (250 mg) nach der für Beispiel (45a) beschriebenen Methode hergestellt.

IR (KBr) 1790 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ = 0,95 (s, 9H); 1,12 (t, J = 7, 3H); 1,96 (s, 3H); 3,04 und 3,12 (ABq, J = 17, 2H); 3,32–3,50 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und Piperazin-CH<sub>2</sub>); 3,85–4,06 (m, 2H); 4,35 (s, 1H); 4,80 und 4,97 (ABq, J = 14, 2H); 5,44 (d, J = 7, CHNH); 6,53 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,12–7,62 (m, 25H); 9,86 (d, J = 7, NH).

**(e) 7α-(t-Butylidiphenylsilyloxyamino)-7β-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-cephalosporansäure**

Das Produkt aus der vorhergehenden Stufe [Beispiel [78(d)] (200 mg) wurde mit Trifluoressigsäure/Anisol nach der in Beispiel 57(a) beschriebenen Methode behandelt, um die Titelverbindung (95 mg) zu ergeben.

IR (KBr) 1785 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0,96 (s, 9H); 1,06 (t, J = 7, 3H); 1,96 (s, 3H); 3,09–3,38 (m, 4H); 3,45–3,51 (m, 2H); 3,82–3,86 (m, 2H); 4,60 und 4,88 (ABq, J = 13, 2H); 4,99 (s, 1H); 5,69 (d, J = 7, CHNH); 7,01 (s, 1H); 7,25–7,66 (m, 15H); 9,81 (d, J = 7, NH); 9,86 (s, 1H).

**(f) [D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-ylcarbonylamino)-2-phenylacetamido]-7α-hydroxyaminocephalosporansäure**

Die Titelverbindung (54 mg) wurde durch Behandeln des 7α-t-Butylidiphenylsilyloxyaminocephems aus der vorhergehenden Stufe [78(e)] (90 mg) mit 49%iger wäßriger Flußsäure, wie für Beispiel 69(f) beschrieben, hergestellt.

IR (KBr) 1780 cm<sup>-1</sup>.

**NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,09 (t, J = 7, 3H); 2,04 (s, 3H); 3,16–3,56 (m, 6H); 3,89–3,93 (m, 2H); 4,60 und 4,91 (ABq, J = 13, 2H); 5,06 (s, 1H); 5,69 (d, J = 7, CHNH); 6,50 (brs., 1H); 7,30–7,49 (m, 5H); 8,21 (brs., 1H); 9,86 (d, J = 7, NH).