



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

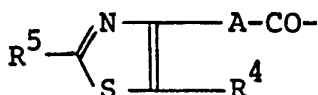
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

- | | | | | |
|----|----------------------------------|--|----|---|
| ②① | Gesuchsnummer: | 6165/83 | ⑦③ | Inhaber:
Toyama Chemical Co., Ltd, Shinjuku-ku/Tokyo
(JP) |
| ②② | Anmeldungsdatum: | 16.11.1983 | ⑦② | Erfinder:
Sadaki, Hiroshi, Toyama-shi (JP)
Imaizumi, Hiroyuki, Toyama-shi (JP)
Nagai, Takashi, Toyama-shi (JP)
Takeda, Kenji, Toyama-shi (JP)
Myokan, Isao, Toyama-shi (JP)
Inaba, Takihiro, Namerikawa-shi (JP)
Watanabe, Yasuo, Toyama-shi (JP)
Fukuoka, Yoshikazu, Toyama-shi (JP)
Minami, Shinzaburo, Toyama-shi (JP)
Saikawa, Isamu, Toyama-shi (JP) |
| ③① | Priorität(en): | 17.11.1982 JP 57-200382
19.04.1983 JP 58-67871
27.10.1983 JP 58-199945 | | |
| ②④ | Patent erteilt: | 15.08.1986 | ⑦④ | Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte. Basel |
| ④⑤ | Patentschrift
veröffentlicht: | 15.08.1986 | | |

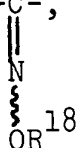
⑤④ Cephalosporine und ihre Salze.

57) Die neuen Cephalosporine tragen an der Exomethylengruppe in 3-Stellung eine durch ein Stickstoffatom gebundene, substituierte oder unsubstituierte 2,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl-, 2-Oxo-1,2-dihydropyrazinyl-, 3,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl- oder 6-Oxo-1,6-dihydropyridazinylgruppe und an der Aminogruppe in 7-Stellung eine Gruppe der Formel:

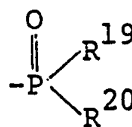


Es stehen

-A- für $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{C}-$,



worin R¹⁸ für Wasserstoff oder substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aralkyl, Aryl oder eine heterocyclische Gruppe, eine Hydroxylschutzgruppe oder eine Gruppe der Formel:

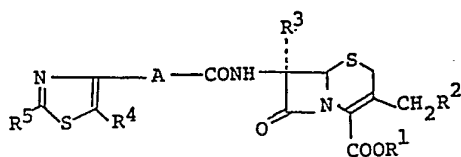


steht, wobei R¹⁹ und R²⁰ für Hydroxyl oder Alkyl, Aralkyl, Aryl, Alkoxy, Aralkyloxy oder Aryloxy stehen, R⁴ für Wasserstoff oder Halogen; und R⁵ für Wasserstoff oder eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe.

Diese Cephalosporine haben ein breites antibakterielles Wirkungsspektrum, sind beständig gegen durch Bakterien erzeugte β -Lactamase, haben eine geringe Toxizität und werden gut resorbiert, wenn sie oral oder parenteral verabreicht werden.

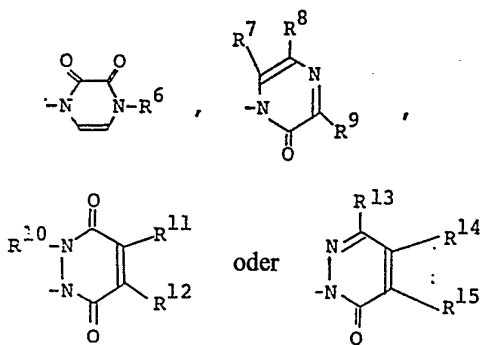
PATENTANSPRÜCHE

1. Cephalosporinderivate der Formel:



oder deren Salze, worin

R^1 für Wasserstoff oder eine Carboxylschutzgruppe steht;
 R^2 für eine Gruppe der Formel:



steht, worin

R^6 für Wasserstoff, Hydroxyl, Nitro, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Sulfamoyl oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkadienyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Cycloalkadienyl-, Aryl-, Aralkyl-, Acyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Acyloxy-, Cycloalkyloxy-, Aryloxy-, Alkoxy-carbonyl-, Cycloalkyloxy-carbonyl-, Acyloxy-carbonyl-, Aralkyloxy-carbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Heterocyclussulfonyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Alkylthiocarbamoyl-, Dialkylthiocarbamoyl-, Acylcarbamoyl-, Acylthiocarbamoyl-, Alkylsulfonylcarbamoyl-, Arylsulfonylcarbamoyl-, Alkylsulfonylthiocarbamoyl-, Arylsulfonylthiocarbamoyl-, Alkylsulfamoyl-, Dialkylsulfamoyl-, Alkoxythiocarbonyl-, Alkylidenamino-, Cycloalkylmethylenamino-, Arylmethylenamino-, Heterocyclusmethylenamino- oder heterocyclische Gruppe oder eine Gruppe der Formel:



steht, wobei R^{16} und R^{17} , die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff oder eine Alkylgruppe bedeuten oder R^{16} und R^{17} zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Ring bilden, worin ferner R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} und R^{15} , die gleich oder verschieden sind, jeweils für Wasserstoff, ein Halogenatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe stehen und R^{13} für Wasserstoff, ein Halogenatom, Carboxyl, Sulfo, Carbamoyl, Thiocarbamoyl oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Aralkyl-, Aryl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Acyl-, Alkoxy-carbonyl-, Cycloalkyloxy-carbonyl-, Acyloxy-carbonyl-, Aralkyloxy-carbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Heterocyclussulfonyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Alkylthiocarbamoyl-, Dialkylthiocarbamoyl-, Acylcarbamoyl-, Acylthiocarbamoyl-, Alkylsulfonylcarbamoyl-, Arylsulfonylcarbamoyl-, Alkylsulfonylthiocarbamoyl- oder Arylsulfonylthiocarbamoylgruppe steht;

R^3 für Wasserstoff oder eine Alkoxygruppe steht;

R^4 für Wasserstoff oder ein Halogenatom steht;

2

R^5 für Wasserstoff oder eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe steht; und

A für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-$ oder eine Gruppe der Formel:



steht, wobei R^{18} Wasserstoff, eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Aralkyl-, Aryl- oder heterocyclische Gruppe oder eine Hydroxylschutzgruppe oder eine Gruppe der Formel:



bedeutet, worin R^{19} und R^{20} , die gleich oder verschieden sind, jeweils für Hydroxyl oder eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl-, Alkoxy-, Aralkyloxy- oder Aryloxygruppe stehen, und die Bindung $\sim$ bedeutet, dass die Verbindung ein syn-Isomer oder ein anti-Isomer oder ein Gemisch davon sein kann.

2. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 für Wasserstoff steht.

3. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 für Wasserstoff steht.

4. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^5 für Amino steht.

5. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass A für eine Gruppe der Formel:



steht, worin R^{18} und die Bindung $\sim$ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

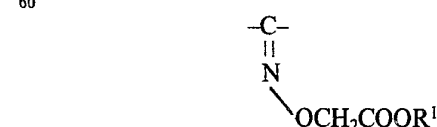
6. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R^{18} für eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe steht.

7. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass A für eine Gruppe der Formel:



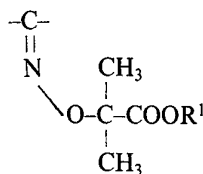
(syn-Isomer) steht.

8. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass A für eine Gruppe der Formel:



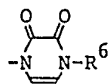
(syn-Isomer) steht, worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

9. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass A für eine Gruppe der Formel:



(syn-Isomer) steht, worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

10. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 für eine Gruppe der Formel:



steht, worin R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

11. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass R^6 für Wasserstoff, eine heterocyclische Gruppe, eine substituierte Alkyl-, Aralkyl- oder Cycloalkylgruppe oder eine Gruppe der Formel:



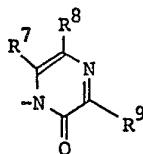
steht, wobei R^{16} und R^{17} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

12. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass R^6 für Wasserstoff, eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Aralkyl- oder Cycloalkylgruppe oder eine Gruppe der Formel:



steht, wobei R^{16} und R^{17} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

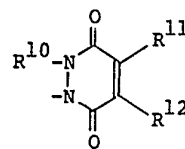
13. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei R^7 , R^8 und R^9 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

14. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass R^7 , R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sind, jeweils für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe stehen.

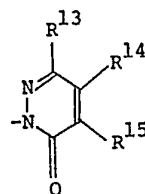
15. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 für eine Gruppe der Formel:



steht, wobei R^{10} , R^{11} und R^{12} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

16. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass R^{10} , R^{11} und R^{12} , die gleich oder verschieden sind, jeweils für Wasserstoff, ein Halogenatom oder eine Alkylgruppe stehen.

17. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 für eine Gruppe der Formel:



steht, wobei R^{13} , R^{14} und R^{15} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

18. Cephalosporinderivate oder deren Salze nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass R^{13} , R^{14} und R^{15} , die gleich oder verschieden sind, jeweils für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe stehen.

19. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2- (syn)-methoxyiminoacetamido]-3- [[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, deren Ester oder Salze nach Anspruch 1.

20. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2- (syn)-carboxymethoxyiminoacetamido]-3- [[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, deren Ester oder Salze nach Anspruch 1.

21. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2- (syn)-methoxyiminoacetamido]-3- [[1-(4-methyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, deren Ester oder Salze nach Anspruch 1.

22. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2- (syn)-carboxymethoxyiminoacetamido]-3- [[1-(4-methyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, deren Ester oder Salze nach Anspruch 1.

23. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2- (syn)-methoxyiminoacetamido]-3- [[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, deren Ester oder Salze nach Anspruch 1.

24. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2- (syn)-carboxymethoxyiminoacetamido]-3- [[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, deren Ester oder Salze nach Anspruch 1.

25. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2- (syn)-methoxyiminoacetamido]-3- [[1-(4-isopropyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, deren Ester oder Salze nach Anspruch 1.

26. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2- (syn)-methoxyiminoacetamido]-3- [[1-(4-dimethylamino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, deren Ester oder Salze nach Anspruch 1.

27. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2- (syn)-carboxymethoxyiminoacetamido]-3- [[1-(4-dimethylamino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, deren Ester oder Salze nach Anspruch 1.

28. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2- (syn)-methoxyiminoacetamido]-3- [[1-(2-oxo-1,2-dihydropyrazinyl)]-methyl]-

Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, deren Ester oder Salze nach Anspruch 1.

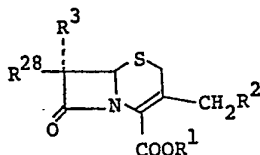
29. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, deren Ester oder Salze nach Anspruch 1.

30. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-[[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, deren Ester oder Salze nach Anspruch 1.

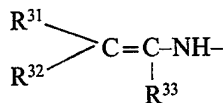
31. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(3-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, deren Ester oder Salze nach Anspruch 1.

32. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-[[1-(3-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, deren Ester oder Salze nach Anspruch 1.

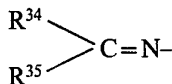
33. Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinderivaten der Formel (I) nach Anspruch 1 und der Salze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



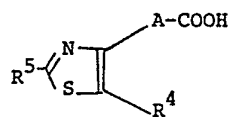
oder ein Salz davon, worin R^{28} für Amino oder eine Gruppe der Formel:



worin R^{31} , R^{32} und R^{33} , die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff oder einen an der Reaktion nicht teilnehmenden organischen Rest bedeuten, oder eine Gruppe der Formel:

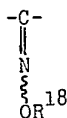


worin R^{34} und R^{35} , die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff oder einen an der Reaktion nicht teilnehmenden organischen Rest bedeuten, steht und R^1 , R^2 und R^3 die obigen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:



oder einem reaktionsfähigen Derivat davon an der Carboxylgruppe, worin R^4 , R^5 und A die obigen Bedeutungen haben, umsetzt und die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls in ein Salz überführt.

34. Verfahren nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass A für eine Gruppe der Formel:



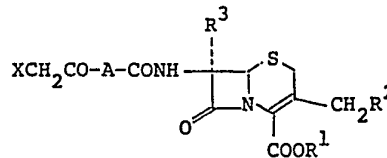
4

steht, wobei R^{18} und die Bindung $\sim$ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

35. Verfahren nach Anspruch 33 oder 34, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von -50 bis $+40$ °C ausführt.

36. Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinderivaten der Formel (I) nach Anspruch 1 und der Salze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:

10



oder ein Salz davon, worin X für ein Halogenatom steht und R^1 , R^2 , R^3 und A die obigen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:

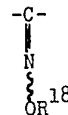
20



25 worin R^5 die obige Bedeutung hat, umsetzt und die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls in ein Salz überführt.

37. Verfahren nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass A für eine Gruppe der Formel:

30

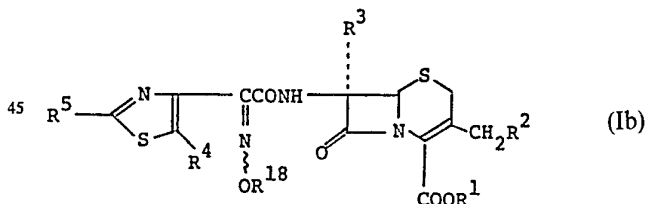


steht, wobei R^{18} und die Bindung $\sim$ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

38. Verfahren nach Anspruch 36 oder 37, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von 0 bis 100 °C ausführt.

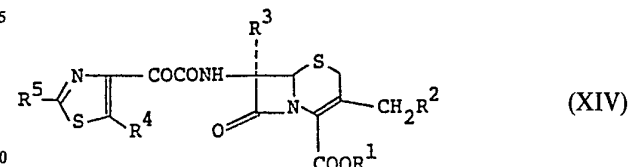
39. Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinderivaten der Formel:

40



50 in welcher die verschiedenen Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und der Salze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:

55



oder ein Salz davon, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die obigen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:

60



oder einem Salz davon, worin R^{18} die obige Bedeutung hat,

umsetzt und die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls in ein Salz überführt.

40. Verfahren nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von 0 bis 100 °C ausführt.

41. Pharmazeutisches Präparat, das für die Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Menschen und Tieren brauchbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass es eine antibakteriell wirksame Menge eines Cephalosporins oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 32 in Kombination mit einem pharmazeutisch unbedenklichen inerten Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Cephalosporine, Verfahren zur Herstellung dieser Cephalosporine und ein antibakterielles Mittel, das diese Cephalosporine enthält.

Es wurden Untersuchungen mit dem Ziel ausgeführt, Verbindungen aufzufinden, die ein breites antibakterielles Wirkungsspektrum haben, eine hervorragende antibakterielle Aktivität gegen grampositive und gramnegative Bakterien zeigen, gegen durch Bakterien erzeugte β -Lactamase beständig sind, eine geringe Toxizität haben, gleichzeitig bei oraler oder parenteraler Verabreichung gut resorbierbar sind und eine hervorragende therapeutische Wirkung auf Krankheiten von Menschen und Tieren haben. Dabei wurde gefunden, dass Cephalosporine, die dadurch gekennzeichnet sind, dass eine substituierte oder unsubstituierte 2,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl-, 2-Oxo-1,2-dihydropyrazinyl-, 3,6-Di-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl- oder 6-Oxo-1,6-dihydropyridazinylgruppe durch eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung an die Exomethylengruppe in der 3-Stellung des Cephemringes gebunden ist und eine Gruppe der Formel:



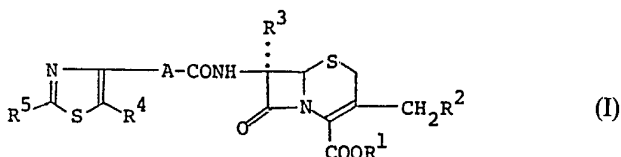
worin A, R⁴ und R⁵ die weiter unten angegebenen Bedeutungen haben, an die Aminogruppe in der 7-Stellung gebunden ist, die oben erwähnten hervorragenden Eigenschaften haben.

Ziel der Erfindung ist es, neue Cephalosporine mit den oben erwähnten charakteristischen chemischen Strukturmerkmalen zur Verfügung zu stellen, die ein breites antibakterielles Wirkungsspektrum haben, gegen durch Bakterien erzeugte β -Lactamase beständig sind, eine niedrige Toxizität haben, bei oraler oder parenteraler Verabreichung gut resorbiert werden und eine hervorragende therapeutische Wirkung auf Krankheiten von Menschen und Tieren haben.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung dieser neuen Cephalosporine zur Verfügung zu stellen.

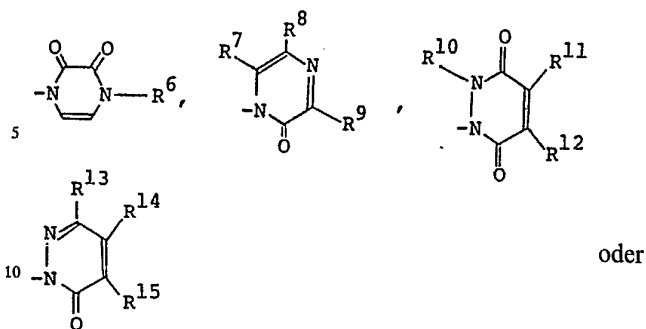
Ein weiteres Ziel der Erfindung ist es, ein antibakterielles Mittel, das diese Cephalosporine enthält, zur Verfügung zu stellen.

Die Erfindung bezieht sich also auf neue Cephalosporine der Formel:



oder deren Salze, worin

R¹ für Wasserstoff oder eine Carboxylschutzgruppe steht;
R² für eine Gruppe der Formel:



oder

steht, worin R⁶ für Wasserstoff, Hydroxyl, Nitro, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Sulfamoyl oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkadienyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Cycloalkadienyl-, Aryl-, Aralkyl-, Acyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Acyloxy-, Cycloalkyloxy-, Aryloxy-, Alkoxy-carbonyl-, Cycloalkyloxy-carbonyl-, Acyloxy-carbonyl-, Aralkyloxy-carbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Heterocyclussulfonyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Alkylthiocarbamoyl-, Dialkylthiocarbamoyl-, Acylcarbamoyl-, Acylthiocarbamoyl-, Alkylsulfonylcarbamoyl-, Arylsulfonylcarbamoyl-, Alkylsulfonylthiocarbamoyl-, Arylsulfonylthiocarbamoyl-, Alkylsulfamoyl-, Dialkylsulfamoyl-, Alkoxythiocarbonyl-, Alkylidenamino-, Cycloalkylmethylenamino-, Arylmethylenamino-, Heterocyclusmethylenamino- oder heterocyclische Gruppe oder eine Gruppe der Formel:



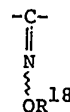
steht, wobei R¹⁶ und R¹⁷, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff oder eine Alkylgruppe bedeuten oder R¹⁶ und R¹⁷ zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Ring bilden, worin ferner R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ und R¹⁵, die gleich oder verschieden sind, jeweils für Wasserstoff, ein Halogenatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe stehen und R¹³ für Wasserstoff, ein Halogenatom, Carboxyl, Sulfo, Carbamoyl oder Thiocarbamoyl oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Aralkyl-, Aryl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Acyl-, Alkoxy-carbonyl-, Cycloalkyloxy-carbonyl-, Acyloxy-carbonyl-, Aralkyloxy-carbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Heterocyclussulfonyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Alkylthiocarbamoyl-, Dialkylthiocarbamoyl-, Acylcarbamoyl-, Acylthiocarbamoyl-, Alkylsulfonylcarbamoyl-, Arylsulfonylcarbamoyl-, Alkylsulfonylthiocarbamoyl- oder Arylsulfonylthiocarbamoylgruppe steht;

R³ für Wasserstoff oder eine Alkoxygruppe steht;

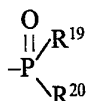
R⁴ für Wasserstoff oder ein Halogenatom steht;

R⁵ für Wasserstoff oder eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe steht; und

A für eine Gruppe der Formel -CH₂- oder eine Gruppe der Formel:



steht, wobei R¹⁸ für Wasserstoff, eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Aralkyl-, Aryl- oder heterocyclische Gruppe oder eine Hydroxylschutzgruppe oder eine Gruppe der Formel:



steht, worin R^{19} und R^{20} , die gleich oder verschieden sind, jeweils Hydroxyl oder eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl-, Alkoxy-, Aralkyloxy- oder Aryloxygruppe bedeuten, und wobei die Bindung $\sim$ bedeutet, dass die Verbindung ein syn-Isomer oder ein anti-Isomer oder ein Gemisch davon sein kann.

Die Erfindung wird unten im einzelnen näher erläutert.

In dieser Beschreibung haben die verwendeten Ausdrücke, wenn nichts anderes angegeben ist, die folgenden Bedeutungen: Der Ausdruck «Alkyl» bedeutet eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen und umfasst z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Dodecyl, Lauryl und dergleichen; der Ausdruck «Alkoxy» bedeutet -O-Alkyl, worin die Alkylgruppe wie oben definiert ist; der Ausdruck «Niederalkyl» bedeutet eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und umfasst beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl und dergleichen; der Ausdruck «Niederalkoxy» bedeutet -O-Niederalkyl, worin der Niederalkylrest wie oben definiert ist; der Ausdruck «Acyl» bedeutet Formyl, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die beispielsweise Acetyl, Propionyl, Isovaleryl, Pivaloyl, Pentanocarboxyl und dergleichen umfasst, eine Cycloalkanocarboxylgruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkanrest, die z.B. Cyclopentylcarboxyl, Cyclohexylcarboxyl und dergleichen umfasst, eine Arylgruppe, die z.B. Benzoyl, Toluoyl, 2-Naphthoyl und dergleichen umfasst, und eine Heterocycluscarboxylgruppe, die z.B. Thenoyl, 3-Furoyl, Nicotinoyl und dergleichen umfasst; der Ausdruck «Acyloxy» bedeutet -O-Acyl, worin die Acylgruppe wie oben definiert ist; der Ausdruck «Alkylthio» bedeutet -S-Alkyl, worin die Alkylgruppe wie oben definiert ist; der Ausdruck «Alkenyl» bedeutet Alkenyl mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und umfasst z.B. Vinyl, Allyl, Isopropenyl, 2-Pentenyl, Butenyl und dergleichen; der Ausdruck «Alkinyll» bedeutet Alkinyll mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und umfasst z.B. Ethinyl, 2-Propinyl und dergleichen; der Ausdruck «Cycloalkyl» bedeutet Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und umfasst z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und dergleichen; der Ausdruck «Alkadienyl» bedeutet Alkadienyl mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen und umfasst z.B. 1,3-Butadienyl, 1,4-Hexadienyl und dergleichen; der Ausdruck «Cycloalkenyl» bedeutet Cycloalkenyl mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen und umfasst z.B. Cyclopentenyl, Cyclohexenyl und dergleichen; der Ausdruck «Cycloalkadienyl» bedeutet Cycloalkadienyl mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen und umfasst z.B. Cyclopentadienyl, Cyclohexadienyl und dergleichen; der Ausdruck «Aryl» umfasst z.B. Phenyl, Naphthyl, Indanyl und dergleichen; der Ausdruck «Aralkyl» umfasst z.B. Benzyl, Phenylethyl, 4-Methylbenzyl, Naphthylmethyl und dergleichen; der Ausdruck «heterocyclische Gruppe» bedeutet eine heterocyclische Gruppe, die mindestens ein Heteroatom enthält, das aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel gewählt ist, und umfasst z.B. Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Thiatriazolyl, Oxatriazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, 4-(5-Methyl-2-pyrrolinyl), 4-(2-Pyrrolinyl), N-Methylpiperidinyl, Chinolyl, Phenazinyl, 1,3-Benzodioxolanyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Phthalidyl, Cumarinyl und dergleichen; der Ausdruck «Heterocyclusalkyl» bedeutet eine Gruppe, die aus einer oben definierten heterocyclischen Gruppe und einer oben definierten

Alkylgruppe besteht; und der Ausdruck «Halogenatom» umfasst z.B. Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Das Symbol R^1 in den Formeln in dieser Beschreibung steht für Wasserstoff oder eine Carboxylschutzgruppe, und die Carboxylschutzgruppe umfasst diejenigen, die herkömmlicherweise auf den Gebieten der Penicilline und Cephalosporine verwendet werden, beispielsweise esterbildende Gruppen, die durch katalytische Hydrierung, chemische Reduktion oder Behandlung anderen milden Bedingungen entfernt werden kann, eine esterbildende Gruppe, die leicht in einem lebenden Körper entfernt werden kann, oder eine organische silylhaltige Gruppe, eine organische phosphorhaltige Gruppe oder eine organische zinnhaltige Gruppe oder dergleichen, die durch Behandlung mit Wasser oder einem Alkohol leicht entfernt werden können, und verschiedene andere wohlbekannte esterbildende Gruppen.

Von diesen Schutzgruppen werden die folgenden bevorzugt:

(a) Alkylgruppen, z.B. Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

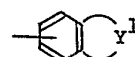
(b) substituierte Niederalkylgruppen, bei denen mindestens einer der Substituenten gewählt ist aus Halogenatomen oder Nitro-, Acyl-, Alkoxy-, Oxo-, Cyano-, Hydroxyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkoxy-carboxyl-, 5-Alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Furyl-, Pyridyl-, 4-Imidazolyl-, Phthalimido-, Succinimido-, Azetidino-, Aziridino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, N-Niederalkylpiperazino-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiadiazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiatriazolyl-, Oxatriazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Chinolyl-, Phenazinyl-, Benzofuryl-, Benzothienyl-, Benzoxazolyl-, Benzothiazolyl-, Cumarinyl-, 2,5-Dimethylpyrrolidino-, 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidinyl-, 4-Methylpiperidino-, 2,6-Dimethylpiperidino-, 4-(5-Methyl-2-pyrrolinyl)-, 4-(2-Pyrrolinyl)-, N-Methylpiperidinyl-, 1,3-Benzodioxolanyl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxy-carboxyl-, Alkoxy-carboxylamino-, Alkenyloxy-, Aryloxy-, Aralkyloxy-, Cycloalkyloxy-, Cycloalkenyloxy-, Heterocyclusoxy-, Alkoxy-carboxyloxy-, Alkenyloxy-carboxyloxy-, Aryloxy-carboxyloxy-, Aralkyloxy-carboxyloxy-, Heterocyclusoxy-carboxyloxy-, Alkenyloxy-carboxyl-, Aryloxy-carboxyl-, Aralkyloxy-carboxyl-, Cycloalkyloxy-carboxyl-, Cycloalkenyloxy-carboxyl-, Heterocyclusoxy-carboxyl- oder Alkylanilinogruppen oder Alkylanilinogruppen, die durch ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe oder eine Niederalkoxygruppe substituiert sind,

(c) Cycloalkylgruppen, niederalkylsubstituierte Cycloalkylgruppen oder (2,2-Diniederalkyl-1,3-dioxol-4-yl)-methylgruppen,

(d) Alkenylgruppen,

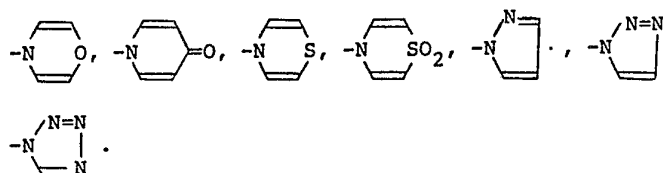
(e) Alkinyllgruppen,

(f) Phenylgruppen, substituierte Phenylgruppen, worin mindestens einer der Substituenten aus den oben in Absatz (b) spezifisch genannten Substituenten gewählt ist, oder Arylgruppen, wie Gruppen der Formel:



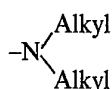
60

worin Y^1 für $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ oder $-\text{CO}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ steht, oder substituierte Derivate davon, worin die Substituenten aus den im obigen Absatz (b) spezifisch erwähnten gewählt sind, oder Gruppen der Formel:

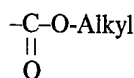


oder

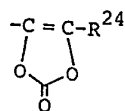
Die Substituenten für die oben erwähnten verschiedenen Gruppen umfassen Halogenatome, Alkylgruppen, Aralkylgruppen, Arylgruppen, Alkenylgruppen, Hydroxylgruppen, Oxogruppen, Alkoxygruppen, Alkylthiogruppen, Nitrogruppen, Cyanogruppen, Aminogruppen, Acylgruppen, Acyloxygruppen, Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen, Sulfogruppen, Sulfamoylgruppen, Alkylaminogruppen der Formel



Acylaminogruppen der Formel -NH-Acyl, Alkoxy-carbonylgruppen der Formel:



Acylalkylgruppen, wie Acetylmethyl, Propionylmethyl und dergleichen, Aminoalkylgruppen, wie Aminomethyl, Aminoethyl und dergleichen, N-Alkylaminoalkylgruppen, wie N-Methylaminomethyl, N-Methylaminoethyl und dergleichen, N,N-Dialkylaminoalkylgruppen, wie N,N-Dimethylaminomethyl, N,N-Dimethylaminoethyl und dergleichen, Hydroxyalkylgruppen, wie Hydroxymethyl, Hydroxyethyl und dergleichen, Hydroxyiminoalkylgruppen, wie Hydroxyiminomethyl, Hydroxyiminoethyl und dergleichen, Alkoxyalkylgruppen, wie Methoxymethyl, Methoxyethyl, Ethoxymethyl, Ethoxyethyl und dergleichen, Carboxyalkylgruppen, wie Carboxymethyl, Carboxyethyl und dergleichen, Alkoxy-carbonylalkylgruppen, wie Methoxycarbonylmethyl, Methoxycarbonylethyl, Ethoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl und dergleichen, Aralkyloxy-carbonylalkylgruppen, wie Benzoyloxy-carbonylmethyl, Benzoyloxy-carbonylethyl und dergleichen, Sulfoalkylgruppen, wie Sulfomethyl, Sulfoethyl und dergleichen, Sulfamoylalkylgruppen, wie Sulfamoylmethyl, Sulfamoylethyl und dergleichen, Carbamoylalkylgruppen, wie Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl und dergleichen, Carbamoylalkenylgruppen, wie Carbamoylallyl und dergleichen, N-Hydroxycarbamoylalkylgruppen, wie N-Hydroxycarbamoylmethyl, N-Hydroxycarbamoylethyl und dergleichen, Gruppen der Formel:



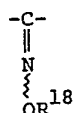
worin R^{24} für eine Niederalkylgruppe steht, usw. Die oben erwähnten verschiedenen Gruppen, die von R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} und R^{15} dargestellt werden können, können durch mindestens einen der oben genannten Substituenten substituiert sein. Von den oben genannten Substituenten können Hydroxylgruppen, Aminogruppen und Carboxylgruppen durch eine geeignete Schutzgruppe, die gewöhnlich auf diesem Gebiet zur Verfügung steht, geschützt sein. Die Hydroxylschutzgruppen umfassen alle Hydroxylschutzgruppen, die gewöhnlich verwendet werden können, wie leicht entfernbare Acylgruppen, z.B. Benzoyloxy-carbonyl, 4-Nitrobenzoyl-

carbonyl, 4-Brombenzoyloxy-carbonyl, 4-Methoxybenzoyloxy-carbonyl, 3,4-Dimethoxybenzoyloxy-carbonyl, 4-(Phenylazo)-benzoyloxy-carbonyl, 4-(4-Methoxyphenylazo)-benzoyloxy-carbonyl, tert.-Butoxy-carbonyl, 1,1-Dimethylpropoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Diphenylmethoxy-carbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, 2,2,2-Tribromethoxy-carbonyl, 2-Furfuryloxy-carbonyl, 1-Adamantylloxy-carbonyl, 1-Cyclopropylethoxy-carbonyl, 8-Chinolyloxy-carbonyl, Formyl, Acetyl, Chloracetyl, Benzoyl, Trifluoracetyl und dergleichen; Alkylsulfonylgruppen, beispielsweise Methansulfonyl, Ethansulfonyl und dergleichen; Arylsulfonylgruppen, beispielsweise Phenylsulfonyl, Toluolsulfonyl und dergleichen; Benzyl, Diphenylmethyl, Trityl, Methoxymethyl, Tetrahydrofuran-2-yl, 2-Nitrophenylthio, 2,4-Dinitrophenylthio und dergleichen.

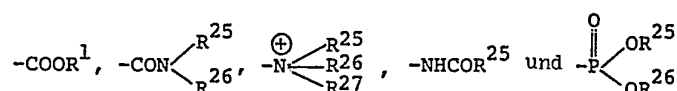
Ausserdem umfassen die Aminoschutzgruppen alle gewöhnlich verwendbaren Aminoschutzgruppen, wie leicht entfernbare Acylgruppen, z.B. 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, 2,2,2-Tribromethoxy-carbonyl, Benzoyloxy-carbonyl, p-Toluolsulfonyl, 4-Nitrobenzoyloxy-carbonyl, 2-Brombenzoyloxy-carbonyl, Acetyl, Mono-, Di- und Tri-chloracetyl, Trifluoracetyl, Formyl, tert.-Amyloxy-carbonyl, tert.-Butoxy-carbonyl, 4-Methoxybenzoyloxy-carbonyl, 3,4-Dimethoxybenzoyloxy-carbonyl, 4-(Phenylazo)-benzoyloxy-carbonyl, 4-(4-Methoxyphenylazo)-benzoyloxy-carbonyl, Pyridin-1-oxid-2-yl-methoxy-carbonyl, 2-Furyloxy-carbonyl, Diphenylmethoxy-carbonyl, 1,1-Dimethylpropoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, 1-Cyclopropylethoxy-carbonyl, Phthaloyl, Succinyl, 1-Adamantylloxy-carbonyl, 8-Chinolyloxy-carbonyl und dergleichen; ferner leicht entfernbare Gruppen, z.B. Trityl, o-Nitrophenylsulfonyl, 2,4-Dinitrophenylthio, 2-Hydroxybenzyliden, 2-Hydroxy-5-chlorbenzyliden, 2-Hydroxy-1-naphthylmethyl, 3-Hydroxy-4-pyridylmethyl, 1-Methoxy-carbonyl-2-propyliden, 1-Ethoxy-carbonyl-2-propyliden, 3-Ethoxy-carbonyl-2-butyliden, 1-Acetyl-2-propyliden, 1-Benzoyl-2-propyliden, 1-[N-(2-Methoxyphenyl)-carbamoyl]-2-propyliden, 1-[N-(4-Methoxyphenyl)-carbamoyl]-2-propyliden, 2-Ethoxy-carbonylcyclohexyliden, 2-Ethoxy-carbonylcyclopentyliden, 2-Acetylcyclohexyliden, 3,3-Dimethyl-5-oxocyclohexyliden, 4-Nitrofurfuryliden und dergleichen; Di- oder Tri-alkylsilyl und dergleichen. Ferner umfassen die Carboxylschutzgruppen alle gewöhnlich verwendbaren Carboxylschutzgruppen, und es gibt Fälle, in denen die Carboxylgruppe durch eine derartige Gruppe geschützt ist, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Butyl, Benzyl, Diphenylmethyl, Trityl, 4-Nitrobenzyl, 4-Methoxybenzyl, Benzoylmethyl, Acetylmethyl, 4-Nitrobenzoylmethyl, p-Brombenzoylmethyl, 4-Methansulfonylbenzoylmethyl, Phthalimidomethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,1-Dimethylpropyl, Acetoxymethyl, Propionyloxymethyl, Pivaloyloxymethyl, 3-Methyl-3-butinyl, Succinimidomethyl, 1-Cyclopropylethyl, Methylthiomethyl, Phenylthiomethyl, Dimethylaminomethyl, Chinolin-1-oxid-2-ylmethyl, Pyridin-1-oxid-2-ylmethyl, Bis-(p-methoxyphenyl)-methyl und dergleichen, in denen die Carboxylgruppe durch eine Nichtmetallverbindung, wie Titan-tetrachlorid, geschützt ist, und in denen die Carboxylgruppe durch eine Silylverbindung, wie Dimethylchlorsilan, geschützt ist, wie in der ungeprüft veröffentlichten japanischen Patentanmeldung Nr. 7 037/71 und der ungeprüft veröffentlichten niederländischen Patentanmeldung Nr. 71 05 259 beschrieben.

R⁵ bedeutet Wasserstoff oder eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe, und diese Aminoschutzgruppen umfassen viele Gruppen, die gewöhnlich auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine verwendet werden, und zwar spezifisch alle Aminoschutzgruppen, die oben im Zusammenhang mit R² erwähnt wurden.

A bedeutet eine Gruppe der Formel -CH₂- oder eine Gruppe der Formel:

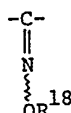


worin R¹⁸ für Wasserstoff, eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Aralkyl-, Aryl- oder heterocyclische Gruppe oder eine Hydroxylschutzgruppe oder eine Gruppe der Formel:



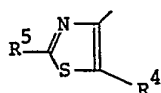
worin R¹ die obige Bedeutung hat und R²⁵, R²⁶ und R²⁷, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, eine Alkylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine Arylgruppe bedeuten. Von diesen Substituenten können die Hydroxylgruppe, die Aminogruppe und die Carboxylgruppe durch die Hydroxylschutzgruppen und die Aminoschutzgruppen, die im Zusammenhang mit R² erwähnt wurden, bzw. die Carboxylschutzgruppen, die im Zusammenhang mit R¹ erwähnt wurden, geschützt sein.

Die Oxime der Formel:



umfassen syn- und anti-Isomere und Gemische davon.

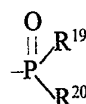
Von den Gruppen der Formel:



in den einzelnen Formeln in dieser Patentschrift gibt es Tautomere, wenn R⁵ eine geschützte oder ungeschützte Aminogruppe ist, und diese Tautomere werden von der Erfindung umfasst und durch die folgenden Gleichgewichtsformeln dargestellt:

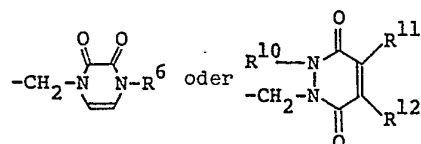


worin R⁴ und R⁵ die obigen Bedeutungen haben und R^{5a} eine geschützte oder ungeschützte Iminogruppe bedeutet. In den obigen Formeln umfassen die Iminschutzgruppen für die Gruppe R^{5a} diejenigen Gruppen, die auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine verwendet werden, und zwar spezifisch die gleichen Gruppen wie die einwertigen Gruppen unter den obigen Aminoschutzgruppen, die im Zusammenhang mit R² erwähnt wurden.

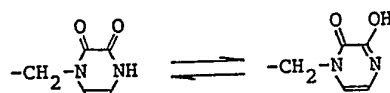


steht, wobei R¹⁹ und R²⁰, die gleich oder verschieden sind, jeweils für Hydroxyl oder eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl-, Alkoxy-, Aralkyloxy- oder Aryloxygruppe stehen, und die Bindung $\sim$ bedeutet, dass die Verbindung ein syn-Isomer oder ein anti-Isomer oder ein Gemisch davon sein kann. Die genannten Hydroxylschutzgruppen umfassen die Hydroxylschutzgruppen, die im Zusammenhang mit R² erwähnt wurden. Ausserdem können die oben erwähnten verschiedenen Gruppen, die durch R¹⁸ dargestellt werden, durch mindestens einen Substituenten substituiert sein, der gewählt ist aus Halogenatomen, Oxogruppen, Cyanogruppen, Hydroxylgruppen, Alkoxygruppen, Aminogruppen, Alkylaminogruppen, Dialkylaminogruppen, heterocyclischen Gruppen und Gruppen der Formel:

Wenn die Gruppe -CH₂R² in Formel I eine Gruppe der Formel:



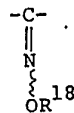
bedeutet, worin R⁶, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die obigen Bedeutungen haben, gibt es Tautomere, wenn R⁶ bzw. R¹⁰ jeweils Wasserstoff darstellen, und diese Tautomere werden auch von der Erfindung umfasst und durch die folgenden Gleichgewichtsformeln dargestellt:



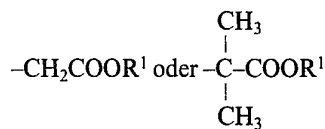
Die Salze der Verbindungen der Formel I umfassen Salze an der basischen Gruppe und Salze an der sauren Gruppe, die auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine wohlbekannt sind. Die Salze an der basischen Gruppe umfassen Salze mit Mineralsäuren, wie Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und dergleichen; Salze mit organischen Carbonsäuren, wie Oxalsäure, Bernsteinsäure, Ameisensäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure und dergleichen; und Salze mit Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluol-2-sulfonsäure, Toluol-4-sulfonsäure, Mesitylensulfonsäure (2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäure), Naphthalin-1-sulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure, Phenylmethansulfonsäure, Benzol-1,3-disulfonsäure, Toluol-3,5-disulfonsäure, Naphthalin-1,5-disulfonsäure, Naphthalin-2,6-disulfonsäure, Naphthalin-2,7-disulfonsäure, Benzol-1,3,5-trisulfonsäure, Benzol-1,2,4-trisulfonsäure,

Naphthalin-1,3,5-trisulfonsäure und dergleichen. Die Salze an der sauren Gruppe umfassen Salze mit Alkalimetallen, wie Natrium, Kalium und dergleichen; Salze mit Erdalkalimetallen, wie Calcium, Magnesium und dergleichen; Ammoniumsalze; und Salze mit stickstoffhaltigen organischen Basen, wie Procain, Dibenzylamin, N-Benzyl-β-phenylethylamin, 1-Ephenamin, N,N-Dibenzylethylendiamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tributylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, Diethylamin, Dicyclohexylamin und dergleichen.

Die Erfindung umfasst alle optischen Isomeren und die racemischen Verbindungen von Cephalosporinen der Formel I und ihren Salzen und ebenfalls alle Kristallformen und Hydrate der genannten Verbindungen. Spezifischer sind bevorzugte Beispiele von Verbindungen der Formel I Oxime, worin A eine Gruppe der Formel:

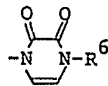


darstellt, insbesondere die syn-Isomeren davon, worin R¹⁸ vorzugsweise eine Alkylgruppe, insbesondere Methyl oder Ethyl, oder eine substituierte Alkylgruppe, insbesondere eine Gruppe der Formel:



ist, wobei R¹ die obige Bedeutung hat.

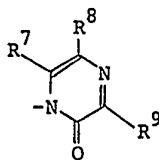
Bevorzugte Beispiele von R² sind Gruppen der Formel:



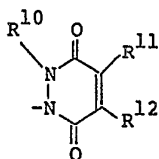
worin R⁶ Wasserstoff, eine substituierte oder unsubstituierte niedere Alkylgruppe oder eine Gruppe der Formel:



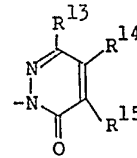
ist, worin R¹⁶ und R¹⁷ die obigen Bedeutungen haben, ferner Gruppen der Formel:



worin R⁷, R⁸ und R⁹, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff oder eine Alkylgruppe bedeuten, oder Gruppen der Formel:



worin R¹⁰, R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sind, jeweils für Wasserstoff, ein Halogenatom oder eine Alkylgruppe stehen, sowie Gruppen der Formel:



worin R¹³, R¹⁴ und R¹⁵, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff oder eine Alkylgruppe bedeuten.

Als nächstes werden die pharmakologischen Wirkungen bei einigen typischen Verbindungen der Formel I gezeigt:

1) Antibakterielle Aktivität (Tabelle 1)

Nach der Standardmethode der Japan Society of Chemotherapy [Chemotherapy, Band 23, Seiten 1 und 2 (1976)]

15 wurde eine durch 20-stündiges Züchten in Herzinfusionsbouillon (hergestellt von Eiken Kagaku) bei 37 °C erhaltene Bakterienlösung auf einen Herzinfusionsagar, der einen Wirkstoff enthielt, geimpft und bei 37 °C 20 Stunden lang gezüchtet, worauf das Wachstum der Bakterien beobachtet wurde, um die Mindestkonzentration, bei der das Wachstum der Bakterien gehemmt wurde, als MIC (µg/ml) zu bestimmen. Die Menge der übergeimpften Bakterien betrug 10⁴ Zellen/Platte (10⁶ Zellen/ml). Die MIC-Werte der folgenden Testverbindungen sind in Tabelle 1 angegeben.

25 (A) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure,

30 (B) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-methyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure,

(C) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure,

35 (D) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-isopropyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure,

40 (E) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-dimethylamino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure,

45 (F) 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-[[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure,

(G) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-methyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure,

50 (H) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure,

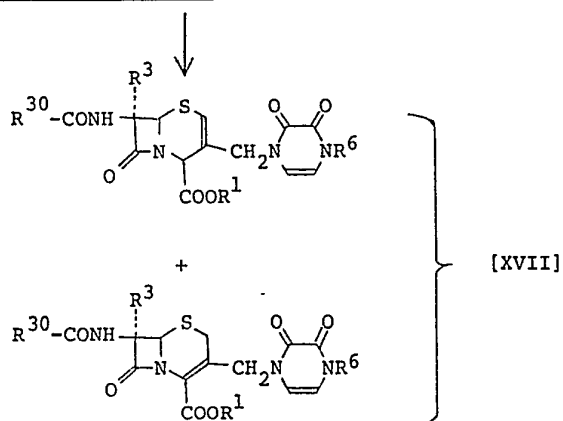
55 (I) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-dimethylamino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure,

60 (J) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(2-oxo-1,2-dihydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure,

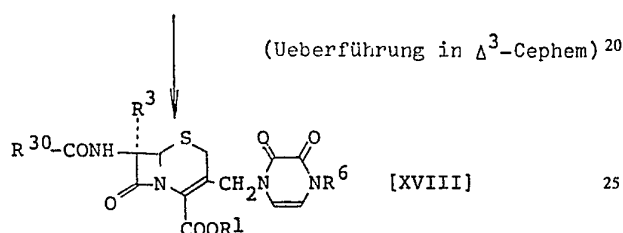
(K) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure,

(L) Ameisensäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-[[1-(3,6-dio-

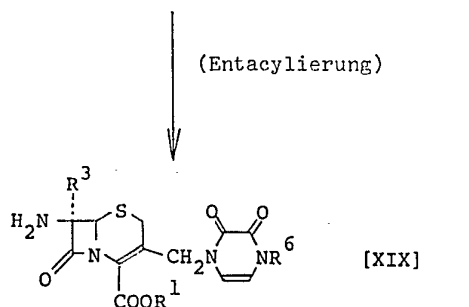
Produktionsroute 2 (Fortsetzung)



oder ein Salz davon

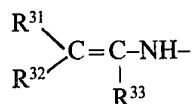


oder ein Salz davon

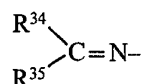


oder ein Salz davon

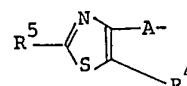
In den obigen Formeln haben $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{18}, A$ sowie die Bindung $\sim$ die obigen Bedeutungen; R^{18a} hat die gleichen Bedeutungen wie R^{18} mit Ausnahme eines Wasserstoffatoms; R^{28} steht für Amino oder eine Gruppe der Formel:



worin R^{31}, R^{32} und R^{33} , die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff oder einen an der Reaktion nicht teilnehmenden organischen Rest bedeuten, oder eine Gruppe der Formel:

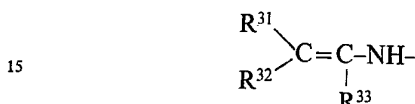


worin R^{34} und R^{35} , die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff oder einen an der Reaktion nicht teilnehmenden organischen Rest bedeuten; R^{29} bedeutet eine substituierte oder unsubstituierte Acyloxy- oder Carbamoyloxygruppe; R^{30} bedeutet Benzyl, Phenoxyethyl oder eine Gruppe der Formel:

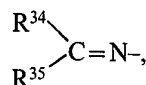


⁵ worin R^4, R^5 und A die obigen Bedeutungen haben; X bedeutet ein Halogenatom; $>Z$ bedeutet $>S$ oder $>S \rightarrow O$, und die punktierte Linie in dem Ring bedeutet eine Doppelbindung zwischen den 2- und 3-Stellungen oder zwischen den 3- und 4-Stellungen.

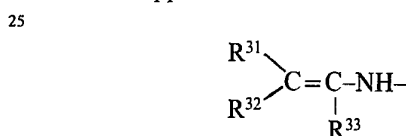
¹⁰ Eine weitere detaillierte Erläuterung wird im folgenden gegeben R^{28} steht für Amino, eine Gruppe der Formel:



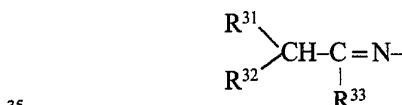
oder eine Gruppe der Formel:



und die Gruppe der Formel:



³⁰ umfasst die Gruppe der Formel:



die ein Isomer davon ist. Die an der Reaktion nicht teilnehmenden organischen Reste, die durch $R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}$ und R^{35} dargestellt werden, umfassen dem Fachmann wohlbekannte Reste, und zwar spezifisch substituierte oder unsubstituierte aliphatische Reste, alicyclische Reste, aromatische Reste, aromatisch-aliphatische Reste, heterocyclische Reste, Acylgruppen und dergleichen. Insbesondere die folgenden Gruppen sind davon umfasst:

- (1) Aliphatische Reste: Alkylgruppen; Alkenylgruppen;
- (2) alicyclische Reste: Cycloalkylgruppen; Cycloalkenylgruppen;
- (3) aromatische Reste: Arylgruppen;
- (4) aromatisch-aliphatische Reste: Aralkylgruppen;
- (5) heterocyclische Reste: heterocyclische Gruppen;
- (6) Acylgruppen: Acylgruppen, die von organischen Carbonsäuren abgeleitet werden können, wozu aliphatische Carbonsäuren, alicyclische Carbonsäuren und alicycloaliphatische Carbonsäuren gehören; und wozu auch aromatisch-aliphatische Carbonsäuren, aromatisch-oxyaliphatische Carbonsäuren, aromatisch-thioaliphatische Carbonsäuren, heterocyclisch-aliphatische Carbonsäuren, heterocyclisch-oxyaliphatische Carbonsäuren und heterocyclisch-thioaliphatische Carbonsäuren gehören, worin ein aromatischer Rest oder eine heterocyclische Gruppe direkt oder über ein Sauerstoff- oder Schwefelatom an eine aliphatische Carbonsäure gebunden ist; organische Carbonsäuren, worin ein aromatischer Rest, eine aliphatische Gruppe oder eine alicyclische Gruppe über ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom an die Carbonylgruppe gebunden ist; aromatische Carbonsäuren; heterocyclische Carbonsäuren; und dergleichen.

Die obigen aliphatischen Carbonsäuren umfassen Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Butansäure, Isobutan-

säure, Pentansäure, Methoxyessigsäure, Methylthioessigsäure, Acrylsäure, Crotonsäure und dergleichen; die obigen alicyclischen Carbonsäuren umfassen Cyclohexansäure und dergleichen; und die obigen alicycloaliphatischen Carbonsäuren umfassen Cyclopentanessigsäure, Cyclohexanessigsäure, Cyclohexanpropionsäure, Cyclohexadienessigsäure und dergleichen.

Die aromatischen Reste in den oben erwähnten organischen Carbonsäuren umfassen Phenyl, Naphthyl und dergleichen.

Jede der Gruppen, die diese organischen Carbonsäuren bilden, kann durch einen Substituenten, wie ein Halogenatom, Hydroxyl, eine geschützte Hydroxylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Acylgruppe, Nitro, Amino, eine geschützte Aminogruppe, Carboxyl oder eine geschützte Carboxylgruppe, weiter substituiert sein.

Zu den substituierten oder unsubstituierten Acyloxy- und Carbamoyloxygruppen, die durch R²⁹ dargestellt werden, gehören Alkanoyloxygruppen, wie Acetoxy, Propionyloxy, Butyryloxy und dergleichen; Alkenoyloxygruppen, wie Acryloyloxy und dergleichen; Aroyloxygruppen, wie Benzoyloxy, Naphthoyloxy und dergleichen; und Carbamoyloxy. Diese Gruppen können durch einen oder mehrere Substituenten, wie Halogenatome, Nitrogruppen, Aminogruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkylthiogruppen, Acyloxygruppen, Acylaminogruppen, Hydroxylgruppen, Carboxylgruppen, Sulfamoylgruppen, Carbamoylgruppen, Alkoxy-carbonylcarbamoylgruppen, Aroylcarbamoylgruppen, Alkoxy-carbonylsulfamoylgruppen, Arylgruppen, Carbamoyloxygruppen und dergleichen, substituiert sein.

Von den oben genannten Substituenten für R²⁹ können die Hydroxylgruppe, die Aminogruppe, die Carboxylgruppe und dergleichen durch Schutzgruppen geschützt sein, die gewöhnlich verwendet werden, und die Schutzgruppen umfassen spezifisch diejenigen Hydroxylschutzgruppen, Aminoschutzgruppen und Carboxylschutzgruppen, die oben im Zusammenhang mit R² erwähnt worden sind.

(a) Umwandlungsreaktion in der 3-Stellung.

In 7-Stellung eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe und in 3-Stellung eine substituierte Methylgruppe tragende Cephemcarbonsäure der Formel IV oder deren Salze können in hoher Ausbeute mit hoher Reinheit unter Anwendung eines industriell leicht durchführbaren Verfahrens hergestellt werden, indem man ein 2,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazin der Formel III-a, ein 2-Oxo-1,2-dihydropyrazin der Formel III-b, ein 3,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazin der Formel III-c oder ein 6-Oxo-1,6-dihydropyridazin der Formel III-d oder ein Salz davon mit einer Cephalosporansäure der Formel II oder einem Salz davon in Gegenwart einer Säure oder einer Komplexverbindung einer Säure umsetzt und dann gewünschtenfalls die Schutzgruppe entfernt, die die Carboxylgruppe schützt oder die erhaltene Verbindung in ein Salz überführt. Ferner kann das oben erwähnte 2,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazin mittels der Methode hergestellt werden, die in Journal of Chemical Society, Perkin I, S. 1888–1890 (1975) beschrieben ist.

Ferner kann der Substituent an der Aminogruppe in der 7-Stellung erforderlichenfalls in herkömmlicher Weise entfernt werden, um eine Verbindung mit einer unsubstituierten Aminogruppe in 7-Stellung herzustellen. Nach dieser Verfahrensweise können nicht nur die Δ^3 -Cephemverbindungen, sondern auch die Δ^3 -Cephemverbindungen als Ausgangsverbindungen verwendet werden, und wenn die Δ^2 -Cephemverbindungen als Ausgangsverbindungen verwendet werden, werden die als Reaktionsprodukt erhaltenen Δ^2 -Cephemverbindungen ferner in Δ^3 -Cephemverbindungen übergeführt.

Ferner können nicht nur Verbindungen, worin > Z für

> S steht, sondern auch Verbindungen, worin > Z für > S→O steht, als Ausgangsmaterialien verwendet werden, und im letzteren Falle kann die Gruppierung > S→O während der Reaktion oder in einer Nachbehandlungsstufe in > S übergeführt werden.

Wenn das 2,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazin der Formel III-a, das 2-Oxo-1,2-dihydropyrazin der Formel III-b, das 3,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazin der Formel III-c oder das 6-Oxo-1,6-dihydropyridazin der Formel III-d, das in der Reaktion als Reaktionspartner verwendet wird, eine basische oder saure Gruppe als Substituenten trägt, kann diese Verbindung erforderlichenfalls in Form des entsprechenden Salzes in der Reaktion verwendet werden. In diesem Falle umfassen die Salze an den basischen Gruppen und die Salze an den sauren Gruppen diejenigen, die im Zusammenhang mit den Salzen der Verbindungen der Formel I erwähnt wurden.

Auch die Salze der Verbindungen der Formeln II und IV umfassen Salze an den basischen Gruppen und an den sauren Gruppen, und diese Salze umfassen diejenigen, die im Zusammenhang mit den Salzen der Verbindungen der Formel I erwähnt wurden. Die Salze der Verbindungen der Formel II können vorher isoliert und dann verwendet werden, sie können aber auch in situ hergestellt werden.

Als Säuren oder Komplexverbindungen von Säuren, die in der Reaktion verwendet werden, seien z.B. Protonensäuren, Lewissäuren und Komplexverbindungen von Lewissäuren erwähnt. Zu den Protonensäuren gehören Schwefelsäure, Sulfonsäuren und Supersäuren (Supersäuren bedeutet Säuren, die stärker als 100%ige Schwefelsäure sind, und dieser Begriff umfasst einige der oben genannten Schwefelsäuren und Sulfonsäuren). Spezifischer gehören den Protonensäuren Schwefelsäuren, wie Schwefelsäure selbst, Chlorschwefelsäure, Fluorschwefelsäure und dergleichen, Sulfonsäuren, z.B. Alkyl-mono- oder -di-sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure und dergleichen, Aryl-mono-, -di- oder -tri-sulfonsäuren, wie p-Toluolsulfonsäure und dergleichen, Supersäuren, wie Perchlorsäure, magische Säure (FSO₃H-SbF₅), FSO₃H-AsF₅, CF₃SO₃H-SbF₅, HF-BF₃, H₂SO₄-SO₃ und dergleichen.

Zu den Lewissäuren gehört z.B. Bortrifluorid, und die Komplexverbindungen von Lewissäuren umfassen Komplexverbindungen von Bortrifluorid mit Dialkylethern, wie Diethylether, Di-n-propylether, Di-n-butylether und dergleichen; mit Aminen, wie Ethylamin, n-Propylamin, n-Butylamin, Triethanolamin und dergleichen; mit Estern, wie Ethylformiat, Ethylacetat und dergleichen; mit aliphatischen Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure und dergleichen; und mit Nitrilen, wie Acetonitril, Propionitril und dergleichen.

Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels ausgeführt. Die verwendeten organischen Lösungsmittel umfassen alle organischen Lösungsmittel, die in bezug auf die Reaktion inert sind, beispielsweise Nitroalkane, wie Nitromethan, Nitroethan, Nitropropan und dergleichen; organische Carbonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Dichloressigsäure, Propionsäure und dergleichen; Ketone, wie Aceton, Methyläthylketon, Methylisobutylketon und dergleichen; Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Ethylenglycoldimethylether, Anisol, Dimethylcellosolve und dergleichen; Ester, wie Ethylformiat, Diethylcarbonat, Methylacetat, Ethylacetat, Ethylchloracetat, Butylacetat und dergleichen; Nitrile, wie Acetonitril, Butyronitril und dergleichen; und Sulfolane, wie Sulfolan selbst und dergleichen.

Diese Lösungsmittel können im Gemisch miteinander verwendet werden. Ferner können aus diesen organischen Lösungsmitteln und Lewissäuren gebildete Komplexverbindungen als Lösungsmittel verwendet werden. Es genügt, dass die

Menge der Säure oder der Komplexverbindung der Säure, die verwendet wird, der Menge der Verbindung der Formel II oder ihres Salzes mindestens äquimolar ist, und die Menge kann je nach den betreffenden Bedingungen variiert werden. Insbesondere wird die Verwendung in einem Verhältnis von 2 bis 10 Mol pro Mol der Verbindung der Formel II oder ihres Salzes bevorzugt. Wenn die Komplexverbindung der Säure verwendet wird, kann sie für sich als Lösungsmittel verwendet werden, und zwei oder mehr solcher Komplexverbindungen können im Gemisch miteinander verwendet werden.

Es genügt, dass die Menge an 2,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazin der Formel III-a, an 2-Oxo-1,2-dihydropyrazin der Formel III-b, an 3,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazin der Formel III-c bzw. an 6-Oxo-1,6-dihydropyridazin der Formel III-d oder einem Salz davon mindestens äquimolar der Menge der Verbindung der Formel II oder ihres Salzes ist, und insbesondere wird die Verwendung in einer Menge von ca. 1,0 bis 5,0 Mol pro Mol bevorzugt.

Diese Reaktion wird gewöhnlich bei 0 bis 80 °C ausgeführt und verläuft in 10 Minuten bis 30 Stunden zu Ende. Das Vorhandensein von Wasser in dem Reaktionssystem kann unerwünschte Nebenreaktionen, wie Lactonisierung des Ausgangsmaterials oder der Produkte und Spaltung des β -Lactamrings, hervorrufen, so dass es erwünscht ist, das System unter wasserfreien Bedingungen zu halten. Um diese Anforderung zu erfüllen, genügt es, dem Reaktionssystem ein geeignetes Entwässerungsmittel zuzusetzen, beispielsweise eine Phosphorverbindung, wie Phosphorpentoxid, Polyphosphorsäure, Phosphorpentachlorid, Phosphortrichlorid, Phosphoroxychlorid oder dergleichen; ein organisches Silylierungsmittel, wie N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid, Trimethylsilylacetamid, Trimethylchlorsilan, Dimethyldichlorsilan oder dergleichen; ein organisches Säurechlorid, wie Acetylchlorid, p-Toluolsulfonylchlorid oder dergleichen; ein Säureanhydrid, wie Essigsäureanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid oder dergleichen; ein anorganisches Entwässerungsmittel, wie wasserfreies Magnesiumsulfat, wasserfreies Calciumchlorid, ein Molekularsieb, Calciumcarbid oder dergleichen.

Wenn eine Verbindung der Formel II, worin R^1 für eine Carboxylschutzgruppe steht, als Ausgangsmaterial verwendet wird, kann eine Verbindung der Formel IV, worin R^1 für Wasserstoff steht, in manchen Fällen direkt bei der Reaktion erhalten werden, oder sie kann durch Entfernen der Schutzgruppe in herkömmlicher Weise erhalten werden.

Als nächstes wird die Umwandlungsreaktion in der 3-Stellung, die in Produktionsroute 2 beschrieben wird, erläutert.

Die halogenierte Verbindung der Formel XVI kann nach dem Verfahren hergestellt werden, das in Tetrahedron Letters, Nr. 40, S. 3991–3994 (1974) und Tetrahedron Letters, Nr. 40, S. 3915–3918 (1981) beschrieben ist.

Die Verbindung der Formel XVII oder ein Salz davon kann hergestellt werden durch Umsetzung einer halogenierten Verbindung der Formel XVI oder eines Salzes davon mit einem 2,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazin der Formel III-a oder einem Salz davon in Gegenwart einer Base. Zu den Basen gehören Alkalimetallcarbonate, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder dergleichen; Alkalimetallhydrogencarbonat, z.B. Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und dergleichen; Alkalimetallhydroxyde, z.B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd und dergleichen; stickstoffhaltige organische Basen, z.B. Triethylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin und dergleichen.

Die Umwandlung in der 3-Stellung wird gewöhnlich in einem geeigneten Lösungsmittel ausgeführt. Das Lösungsmittel umfasst halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Methylenchlorid und dergleichen; Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan und dergleichen; N,N-Dimethylformamid;

N,N-Dimethylacetamid; Aceton; Wasser; und Gemische davon.

In diesem Falle wird die Verbindung der Formel III-a oder ihr Salz vorzugsweise in einer Menge von ca. 1,0 bis 2,0 Mol pro Mol der Verbindung der Formel XVI oder ihres Salzes verwendet. Die Reaktion wird im allgemeinen bei einer Temperatur von 0 bis 50 °C 30 Minuten bis 10 Stunden lang ausgeführt.

Das so erhaltene Gemisch aus einer Δ^2 - und einer Δ^3 -Cephemverbindung, d.h. die Verbindungen der Formel XVII oder ihre Salze, kann leicht in die Δ^3 -Cephemverbindung übergeführt werden, um eine Verbindung der Formel XVIII oder ein Salz davon herzustellen, die bzw. das dann durch Entacylierung in die Verbindung der Formel XIX übergeführt wird. Diese Umwandlungsreaktion und Entacylierungsreaktion sind auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine bekannt und werden in Journal of Organic Chemistry, Bd. 35, Nr. 7, S. 2430–2433 (1970) und «Cephalosporins and Penicillins» (von Flynn, Academic Press), S. 56–64 spezifisch beschrieben.

Wenn die Substituenten des 2,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazins der Formel III-a, des 2-Oxo-1,2-dihydropyrazins der Formel III-b, des 3,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazins der Formel III-c bzw. des 6-Oxo-1,6-dihydropyridazins der Formel III-d oder ihrer Salze, die in der Reaktion als Reaktionspartner verwendet werden, durch eine Hydroxylgruppe, eine Aminogruppe, eine Carboxylgruppe oder dergleichen substituiert sind, können diese Gruppen vor der Reaktion mit Hilfe der oben erwähnten Schutzgruppen geschützt werden und nach Beendigung der Reaktion einer herkömmlichen Entfernungreaktion unterworfen werden, um die gewünschte Verbindung zu erhalten.

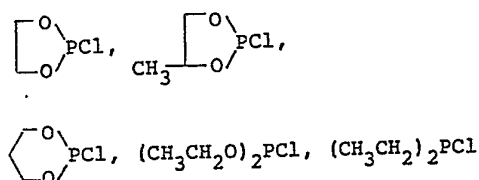
Die Verbindung der Formel IV oder XIX kann erforderlichenfalls auch nach einer herkömmlichen Methode an der Carboxylgruppe geschützt oder in ein Salz übergeführt werden, um die gewünschte Verbindung zu erhalten. Eine Verbindung der Formel IV, worin R^{28} für Amino steht, kann auch mittels einer herkömmlichen Methode in ein reaktionsfähiges Derivat der Aminogruppe oder die Verbindung der Formel XIX übergeführt werden, wie weiter unten erwähnt.

(b) Acylierung

Wenn eine Verbindung der Formel V, VI, VII, VIII oder XIII oder ein Salz davon oder ein reaktionsfähiges Derivat davon mit einer Verbindung der Formel IV oder einem Salz davon oder einem reaktionsfähigen Derivat an der Aminogruppe umgesetzt wird, wird eine Verbindung der Formel I, IX, X, XI bzw. XIV oder ein Salz davon erhalten.

Die Salze der Verbindungen der Formel V, VI, VII, VIII und XIII umfassen Salze an der basischen Gruppe oder an der sauren Gruppe, zu denen speziell diejenigen gehören, die im Zusammenhang mit den Salzen der Verbindungen der Formel I erwähnt wurden.

Die reaktionsfähigen Derivate an der Aminogruppe von Verbindungen der Formel IV umfassen alle Derivate, die häufig bei der Acylierung verwendet werden, beispielsweise ein Isocyanat; eine Schiffsche Base, die durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV oder eines Salzes mit einer Carboxylverbindung, wie einem Aldehyd, einem Keton oder dergleichen, erzeugt wird (vom Typ der Ketimine oder deren Isomere, nämlich vom Typ der Enamine); ein Silylderivat, ein Phosphorderivat oder ein Zinnderivat, die durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV oder eines Salzes davon mit einer Silylverbindung, wie Bis-(trimethylsilyl)-acetamid, Trimethylsilylacetamid, Trimethylsilylchlorid oder dergleichen, einer Phosphorverbindung, wie Phosphortrichlorid,



oder dergleichen, oder einer Zinnverbindung, wie $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnCl}$ oder dergleichen, erzeugt werden.

Die reaktionsfähigen Derivate der Verbindungen der Formel V, VI, VII, VIII und XIII umfassen speziell Säurehalogenide, Säureanhydride, gemischte Säureanhydride, aktive Säureamide, aktive Ester und reaktionsfähige Derivate, die durch Umsetzung der Verbindungen der Formel V, VI, VII, VIII und XIII mit einem Vilsmeier-Reagens erhalten werden. Die gemischten Säureanhydride umfassen gemischte Säureanhydride mit einem Monoalkylcarbonat, wie Monoethylcarbonat, Monoisobutylcarbonat und dergleichen, und gemischte Säureanhydride mit einer niederen Alkansäure, die durch Halogen substituiert sein kann, wie Pivalinsäure, Trichloressigsäure oder dergleichen. Die aktiven Säureamide umfassen N-Acylsaccharine, N-Acylimidazole, N-Acylbenzoylamide, N,N'-Dicyclohexyl-N-acylharnstoffe, N-Acylsulfonamide und dergleichen. Die aktiven Ester umfassen Cyanomethylester, substituierte Phenylester, substituierte Benzylester, substituierte Thienylester und dergleichen.

Die durch Reaktion mit einem Vilsmeier-Reagens erhaltenen reaktionsfähigen Derivate umfassen diejenigen, die erhalten werden durch Umsetzung mit einem Vilsmeier-Reagens, das durch Umsetzung eines Säureamides, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder dergleichen, mit einem Halogenierungsmittel, wie Phosgen, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid, Phosphoroxchlorid, Phosphorpentachlorid, Trichlormethylchlorformiat, Oxalylchlorid oder dergleichen erhalten wird.

Wenn die Verbindungen der Formel V, VI, VII, VIII und XIII jeweils in Form einer freien Säure oder eines Salzes verwendet werden, wird ein geeignetes Kondensationsmittel verwendet. Zu den Kondensationsmitteln gehören N,N'-disubstituierte Carbodiimide, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid; Azolidverbindungen, wie N,N'-Thionylidiimidazol; Wasserabspaltungsmittel, wie N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin, Phosphoroxchlorid, Alkoxyacetylene und dergleichen; 2-Halogenpyridiniumsalze, wie 2-Chlorpyridiniummethyliodid und 2-Fluorpyridiniummethyliodid; und dergleichen.

Diese Acylierungsreaktion wird gewöhnlich in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base ausgeführt. Als Lösungsmittel kann ein in bezug auf die Reaktion inertes Lösungsmittel verwendet werden, beispielsweise ein halogener Kohlenwasserstoff, wie Chloroform, Methylenchlorid oder dergleichen; ein Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder dergleichen; N,N-Dimethylformamid; N,N-Dimethylacetamid; Aceton; Wasser; oder ein Gemisch davon. Als Basen können anorganische Basen, wie Alkalimetallhydroxyde, Alkalimetallhydrogencarbonate, Alkalimetallcarbonate, Alkalimetallacetate oder dergleichen; tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, Pyridin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, Lutidin, Collidin oder dergleichen; oder sekundäre Amine, wie Dicyclohexylamin, Diethylamin oder dergleichen; verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel IX und ihre Salze, die in die Verbindungen der Formeln Ia und Ib und deren Salze übergeführt werden können, können mittels der folgenden Verfahrensweise hergestellt werden.

Um unter Verwendung einer Verbindung der Formel IV oder eines Salzes davon eine Verbindung der Formel IX oder

ein Salz davon zu erhalten, kann ein 4-Halogen-3-oxobutyrylhalogenid, das durch Umsetzung von Diketen mit einem Halogen, wie Chlor oder Brom, erhalten wird [Journal of the Chemical Society, 97, 1987 (1910)], nach einer üblichen Methode mit einer Verbindung der Formel IV oder einem Salz davon umgesetzt werden. Reaktionsbedingungen und -verfahren, die dem Fachmann bekannt sind, können für diese Reaktion angewendet werden. Die Salze der Verbindungen der Formel IX können leicht nach einer üblichen Methode hergestellt werden; zu den Salzen gehören die gleichen Salze, wie sie oben im Zusammenhang mit den Salzen der Verbindungen der Formel I genannt wurden. Obgleich die Verbindungen der Formel IX oder ihre Salze isoliert und gereinigt werden, können sie auch ohne Isolierung für die anschließende Reaktion verwendet werden.

Ausserdem werden die Verbindungen der Formel V, VI, VII, VIII oder XIII oder ihre Salze oder reaktionsfähigen Derivate vorzugsweise in einer Menge von ca. 1 Mol bis mehrere Mole pro Mol der Verbindung der Formel IV oder ihres Salzes oder ihres reaktionsfähigen Derivates an der Aminogruppe verwendet. Die Reaktion wird gewöhnlich bei einer Temperatur im Bereich von -50 bis $+40^\circ\text{C}$ ausgeführt. Die Reaktionsdauer beträgt gewöhnlich 10 Minuten bis 48 Stunden.

Ferner können die Verbindungen der Formel I, IX, X, XI und XIV, worin R^1 für eine Carboxylschutzgruppe steht, nach einer üblichen Methode in die Verbindungen der Formel I, IX, X, XI bzw. XIV, worin R^1 für Wasserstoff steht, oder ihre Salze übergeführt werden; in ähnlicher Weise können die Verbindungen der Formel I, IX, X, XI und XIV, worin R^1 für Wasserstoff steht, in die Verbindungen der Formel I, IX, X, XI bzw. XIV, worin R^1 für eine Carboxylschutzgruppe steht, oder deren Salze übergeführt werden; und die Salze der Verbindungen der Formel I, IX, X, XI und XIV können in die entsprechenden freien Säureformen übergeführt werden.

Wenn R^1 , R^2 und R^5 bei dieser Acylierungsreaktion in bezug auf die Reaktion aktive Gruppen enthalten, können diese Gruppen auch vor der Reaktion in geeigneter Weise mit herkömmlichen Schutzgruppen geschützt werden, und die Schutzgruppen können nach der Reaktion auch durch eine übliche Methode entfernt werden.

Die nach der oben erwähnten Methode erhaltenen Verbindungen der Formel I und ihre Salze können mittels herkömmlicher Methoden isoliert werden.

(c) Nitrosierung

Um eine Verbindung der Formel X oder ein Salz davon aus einer Verbindung der Formel IX oder einem Salz davon zu erhalten, wird anschliessend ein Nitrosierungsmittel mit der Verbindung der Formel IX oder ihrem Salz umgesetzt. Die Reaktion wird gewöhnlich in einem Lösungsmittel ausgeführt; als Lösungsmittel können in bezug auf die Reaktion inerte Lösungsmittel, wie Wasser, Essigsäure, Benzol, Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder dergleichen, verwendet werden. Bevorzugte Beispiele von Nitrosierungsmitteln sind Salpetersäure und deren Derivate, beispielsweise Nitrosylhalogenide, wie Nitrosylchlorid, Nitrosylbromid und dergleichen, Alkalimetallnitrite, wie Natriumnitrit, Kaliumnitrit und dergleichen, und Alkylnitrite, wie Butylnitrite, Pentylnitrit und dergleichen. Wenn ein Salz der salpetrigen Säure als Nitrosierungsmittel verwendet wird, führt man die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Ameisensäure, Essigsäure oder dergleichen, aus. Wenn ein Alkylnitrit als Nitrosierungsmittel verwendet wird, führt man die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer starken Base, wie eines Alkalimetallalkoholats oder dergleichen, aus. Die Reaktion wird gewöhnlich bei einer Temperatur im Bereich von -15

bis + 30 °C ausgeführt, und die Reaktionsdauer beträgt gewöhnlich 10 Minuten bis 10 Stunden. Die Salze der Verbindungen der Formel X können leicht nach einer üblichen Methode hergestellt werden; die Salze umfassen die gleichen Salze, wie sie oben im Zusammenhang mit den Salzen der Verbindungen der Formel I erwähnt wurden. Obgleich die so erhaltenen Verbindungen der Formel X oder ihrer Salze mittels wohl bekannter Methoden isoliert und gereinigt werden können, können sie auch ohne Isolierung für die anschließende Reaktion verwendet werden.

(d) Veretherung und Phosphorylierung

Um eine Verbindung der Formel XI oder ein Salz davon aus einer Verbindung der Formel X oder einem Salz davon zu erhalten, wird die Verbindung der Formel X oder ihr Salz einer Veretherungsreaktion oder einer Phosphorylierungsreaktion unterworfen.

Die Veretherungsreaktion und die Phosphorylierungsreaktion können mittels einer üblichen Methode ausgeführt werden, wie sie in den ungeprüft veröffentlichten japanischen Patentanmeldungen Nr. 137 988/78, 105 689/80, 149 295/80 und dergleichen beschrieben sind.

Beispielsweise kann die Alkylierung nach einer üblichen Methode ausgeführt werden. Die Reaktion wird im allgemeinen bei einer Temperatur von -20 bis +60 °C ausgeführt und ist in 5 Minuten bis 10 Stunden beendet.

Als Lösungsmittel kann ein in bezug auf die Reaktion inertes Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol, Ethanol, Chloroform, Methylenchlorid, Ethylacetat, Butylacetat, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Wasser oder ein Gemisch davon, verwendet werden.

Als Alkylierungsmittel können z.B. Niederalkylhalogenide, wie Methyljodid, Methylbromid, Ethyljodid, Ethylbromid oder dergleichen, Dimethylsulfat, Diethylsulfat, Diazomethan, Diazoethan, Methyl-p-toluolsulfonat oder dergleichen, verwendet werden. Wenn ein von Diazomethan und Diazoethan verschiedenes Alkylierungsmittel verwendet wird, wird die Reaktion in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonates, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder dergleichen; eines Alkalimetallhydroxides, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder dergleichen; oder einer organischen Base, wie Triethylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin oder dergleichen, ausgeführt.

Die Salze der Verbindungen der Formel XI können ebenfalls leicht nach einer üblichen Methode erhalten werden; die Salze umfassen die gleichen Salze, wie sie oben im Zusammenhang mit den Salzen der Verbindungen der Formel I erwähnt wurden.

Ausserdem können Schutzgruppen nach einer üblichen Methode eingeführt und entfernt werden, wodurch eine Verbindung in eine entsprechende gewünschte Verbindung überführt werden kann.

Obgleich die so erhaltenen Verbindungen der Formel XI oder ihre Salze nach einer üblichen Methode isoliert und gereinigt werden können, können sie auch ohne Isolierung für die anschließende Reaktion verwendet werden.

(e) Ringschlussreaktion

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel Ia oder Ib oder deren Salze können erhalten werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IX, X oder XI oder ihrer Salze mit Thioformamid oder einem Thioharnstoff der Formel XII. Diese Reaktion wird gewöhnlich in einem Lösungsmittel ausgeführt. Als Lösungsmittel kann ein in bezug auf die Reaktion inertes Lösungsmittel, beispielsweise Wasser, Methanol, Ethanol, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder N-Methylpyridon allein oder im Gemisch miteinander, verwen-

det werden. Obgleich es nicht unbedingt erforderlich ist, ein säurebindendes Mittel zuzusetzen, verläuft die Reaktion manchmal glatt, wenn man ein säurebindendes Mittel in einer solchen Menge zusetzt, dass das Cephalosporingerüst nicht beeinflusst wird. Zu den für die Reaktion verwendeten säurebindenden Mitteln gehören anorganische und organische Basen, wie Alkalimetallhydroxide, Alkalimetallhydrogencarbonat, Triethylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin und dergleichen. Die Reaktion wird gewöhnlich bei einer Temperatur von 0 bis 100 °C ausgeführt. Das Thioformamid oder der Thioharnstoff wird gewöhnlich in einer Menge von ca. 1 Mol bis mehrere Mole pro Mol der Verbindung der Formel IX, X oder XI oder ihres Salzes verwendet. Die Reaktionsdauer beträgt 1 bis 48 Stunden, vorzugsweise 1 bis 10 Stunden. Ferner können bei den Verbindungen der Formel Ia oder Ib der Schutz der Carboxylgruppe und die Entfernung der Carboxylschutzgruppe oder die Überführung des Produktes in ein Salz nach einer üblichen Methode ausgeführt werden, um die Verbindung in die entsprechende gewünschte Verbindung überzuführen. Wenn R¹, R² und R³ in den Formeln Ia oder Ib in bezug auf die Reaktion aktive Gruppen enthalten, können diese Gruppen zweckmässig vor der Reaktion durch eine herkömmliche Schutzgruppe geschützt werden, und die Schutzgruppe kann nach der Reaktion mittels einer üblichen Methode entfernt werden. Die so erhaltenen gewünschten Verbindungen der Formel Ia oder Ib oder ihre Salze können mittels einer üblichen Methode isoliert werden.

(f) Oximbildung

Die Verbindungen der Formel Ib oder ihre Salze werden erhalten, indem man eine Verbindung der Formel XIV oder ihr Salz mit einer Verbindung der Formel XV oder einem Salz davon umsetzt. Die Salze der Verbindungen der Formel XV umfassen Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate und dergleichen. Diese Reaktion wird gewöhnlich nicht nur in einem Lösungsmittel, wie Wasser, einem Alkohol, N,N-Dimethylacetamid oder dergleichen, sondern auch in anderen Lösungsmitteln, die in bezug auf die Reaktion inert sind, oder in Mischungen davon ausgeführt. Die Reaktion wird bei einer Temperatur von 0 bis 100 °C, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 50 °C, ausgeführt. Die Reaktionsdauer beträgt gewöhnlich 10 Minuten bis 48 Stunden. Die Verbindungen der Formel XV oder ihre Salze werden in einer Menge von ca. 1 Mol bis mehrere Mole pro Mol der Verbindung der Formel XIV oder ihres Salzes verwendet. Obgleich die Salze der Verbindungen der Formel XV für sich allein für die Reaktion verwendet werden können, können sie auch in Gegenwart einer Base umgesetzt werden, z.B. eine anorganische Base, wie ein Alkalimetallhydroxid (beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder dergleichen), ein Erdalkalimetallhydroxid (beispielsweise Magnesiumhydroxid, Calciumhydroxid oder dergleichen), ein Alkalimetallcarbonat (beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder dergleichen), ein Erdalkalimetallcarbonat (beispielsweise Magnesiumcarbonat, Calciumcarbonat oder dergleichen), ein Alkalimetallhydrogencarbonat (beispielsweise Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat oder dergleichen), ein Erdalkalimetallphosphat (beispielsweise Magnesiumphosphat, Calciumphosphat oder dergleichen), ein Alkalimetallhydrogenphosphat (beispielsweise Dinatriumhydrogenphosphat, Dikaliumhydrogenphosphat oder dergleichen) oder ein Alkalimetallacetat (beispielsweise Natriumacetat, Kaliumacetat oder dergleichen), oder eine organische Base, wie ein Trialkylamin (beispielsweise Trimethylamin, Triethylamin oder dergleichen), Picolin, N-Methylpyrrolidin, N-Methylmorpholin, 1,5-Diazabicyclo-[4,3,0]-5-onen, 1,4-Diazabicyclo-[2,2,2]-octan, 1,5-Diazabicyclo-[5,4,0]-7-undecen oder dergleichen. Die so erhaltenen Verbindungen der Formel Ib oder ihre

Salze können in herkömmlicher Weise einer Umwandlung von R^1 unterworfen werden und können auch mittels eines üblichen Verfahrens isoliert werden.

(g) Alkoxylierung

Die Verbindungen der Formel IV, worin R^3 eine Alkoxygruppe bedeutet, können aus den Verbindungen der Formel IV, worin R^3 für Wasserstoff steht, mittels an sich bekannter Verfahren synthetisiert werden, beispielsweise mittels des Verfahrens, das in Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, 35, 563–574 (1977) beschrieben ist.

Ferner können die Verbindungen der Formel I, Ia, Ib, IX, X, XI und XIV, worin R^3 eine Alkoxygruppe bedeutet, aus den entsprechenden Verbindungen der I, Ia, Ib, IX, X, XI bzw. XIV, worin R^3 für Wasserstoff steht, in an sich bekannter Weise hergestellt werden, beispielsweise mittels der Methode, die in den ungeprüft veröffentlichten japanischen Patentanmeldungen Nr. 24 888/79 und 103 889/79 beschrieben sind.

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel I oder ihre Salze können in Form der freien Säure oder in Form eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Esters zum Zwecke der Behandlung von bakteriellen Infektionen und des Schutzes gegen bakterielle Infektionen an Menschen und Tiere verabreicht werden. Die Verbindungen werden vorzugsweise parenteral in Form einer freien Säure oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder oral in Form eines pharmazeutisch unbedenklichen Esters verabreicht. In diesem Falle genügt es, dass die Verbindung zu einer Dosierungsform verarbeitet wird, die gewöhnlich für Cephalosporinmedikamente angewandt wird, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Pulver, feine Granulate, Granulate, Sirupe, Injektionen (ein-

schließlich Tropflösungen), Suppositorien oder dergleichen. Wenn das oben erwähnte Medikament zu einer Dosierungsform verarbeitet wird, können Verdünnungsmittel und/oder Additive, beispielsweise Träger, wie Stärke, Lactose, Zucker, Calciumphosphat, Calciumcarbonat oder dergleichen; Bindemittel, wie Gummi arabicum, Stärke, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder dergleichen; Gleitmittel, wie Talkum, Magnesiumstearat oder dergleichen; und Sprengmittel, wie Carboxymethylcalcium, Talkum oder dergleichen, verwendet werden.

Wenn die Verbindungen der Formel I oder ihre Salze verabreicht werden, können die Dosierung, die Verabreichungsdauer und die Verabreichungsmethode in Abhängigkeit von den Symptomen des Patienten variiert werden, und im allgemeinen genügt es, sie an Erwachsene oral oder parenteral in einer Dosis von ca. 50 bis 5000 mg in 1 bis 4 Portionen pro Tag zu verabreichen.

Die Erfindung wird nun anhand von Referenzbeispielen und Beispielen erläutert.

Referenzbeispiel 1

(1) Eine Lösung von 20,0 g Ethyl-N-(2,2-diethoxyethyl)-oxamat in 60 ml Ethanol wird mit 6,1 ml einer 70 gew.-%igen wässrigen Ethylaminlösung versetzt und das Gemisch hierauf während 1 Stunde bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Umsetzung werden die ausgefallten Kristalle durch Filtrieren gesammelt und aus Ethanol umkristallisiert, wobei man 17,0 g (Ausbeute: 85,1%) N-Ethyl-N'-(2,2-diethoxyethyl)-oxamid vom Schmelzpunkt 131 bis 132 °C erhält.

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

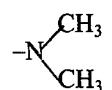
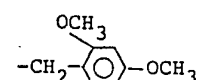
In ähnlicher Weise lassen sich die in der folgenden Tabelle 3 wiedergegebenen Verbindungen herstellen.

Tabelle 3



Verbindung R^6	Lösungsmittel für die Umkristallisation	Smp. (°C)	IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
–H	Ethylacetat	141–142	1650, 1635
–CH ₃	Ethanol	135–136	1645
–(CH ₂) ₂ CH ₃	Aceton	84– 85	1645
–CH(CH ₃) ₂	Aceton n-Hexan	145–146	1650, 1635
–(CH ₂) ₃ CH ₃	n-Hexan	111–112	1645
–(CH ₂) ₄ CH ₃	n-Hexan	92– 93	1650
–(CH ₂) ₅ CH ₃	n-Hexan	87– 88	1650
–(CH ₂) ₇ CH ₃	n-Hexan	110–111	1645
–(CH ₂) ₁₁ CH ₃	n-Hexan	83– 84	1645
– 	Ethanol	154–155	1640
–CH ₂ – 	n-Hexan	113–114	1655

Tabelle 3 (Fortsetzung)
 $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{CHCH}_2\text{NHCOCONHR}^6$

Verbindung R^6	Lösungsmittel für die Umkri- stallisation	Smp. (°C)	IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Ethanol	118–119	–
	Ethanol	157–158	1645
	–	128–129	1655

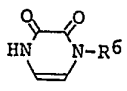
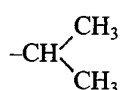
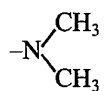
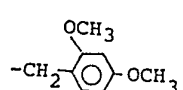
(2) Eine Lösung von 17,0 g N-Ethanol-N'-(2,2-diethoxyethyl)-oxamid, erhalten gemäß obigem Absatz (1), in 85 ml Essigsäure wird mit 0,05 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Dann wird das Gemisch während 30 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 70 ml Aceton versetzt, wor-

auf man Kristalle durch Filtrieren sammelt. Die Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert, wobei man 6,8 g (Ausbeute: 61,8%) 4-Ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazin vom Schmelzpunkt 173 bis 174 °C erhält.

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

In ähnlicher Weise lassen sich die in der folgenden Tabelle 4 wiedergegebenen Verbindungen herstellen.

Tabelle 4

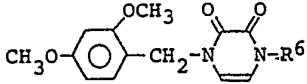
Verbindung R^6	Lösungsmittel für die Umkri- stallisation	Smp. (°C)	IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
			
$-\text{H}$	–	> 280	1680–1640
$-\text{CH}_3$	Ethanol	220–231	1690–1635
$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	Aceton	182–183	1680–1640
	Aceton	215–219	1680, 1625
$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Aceton	149–150	1680, 1640
$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	Aceton	171–172	1685, 1660, 1620
$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	Aceton	141–142	1685, 1660, 1620
$-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	Aceton	145–146	1670, 1635
$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	Ethanol	145–146	1660, 1625
	Aceton	254–255	1670, 1635
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Essigsäure	225	1665, 1635
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	Methanol	178–180	1720, 1675, 1625
	Ethanol	229–230	1700–1625
	–	175–176	1740–1620

(3) Einer Suspension von 5,2 g 4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazin, erhalten gemäss dem obigen Absatz (2), in 26 ml N,N-Dimethylformamid werden 4,1 g Kaliumcarbonat hinzugegeben, worauf man das Gemisch während 30 Minuten bei Zimmertemperatur rührt. Hierauf versetzt man mit 5,8 g 4-Brommethyl-5-methyl-1,3-dioxol-2-on, worauf man das Gemisch während 3 Stunden bei 50 bis 60 °C zur Umsetzung bringt. Alsdann wird das Reaktionsgemisch in ein Mischlösungsmittel aus 200 ml Ethylacetat und 200 ml Wasser eingetragen und die organische Schicht abgetrennt, mit 100 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluierungsmittel Chloroform) gereinigt, wobei man 4,9 g (Ausbeute: 66,0%) 1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazin vom Schmelzpunkt 154 bis 156 °C erhält.

IR (KBr), cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1820, 1675, 1630

In ähnlicher Weise lassen sich die in der folgenden Tabelle 5 wiedergegebenen Verbindungen herstellen.

Tabelle 5

Verbindung R ⁶	Smp. (°C)	IR (KBr), cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
	188–190	1775, 1700, 1650
–CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	100–101	1750, 1690, 1660, 1640
–CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	105–106	1740, 1690, 1650

(4) In einem Lösungsmittelgemisch aus 37 ml Trifluoressigsäure und 10,8 g Anisol löst man 3,7 g 1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazin, erhalten gemäss obigem Absatz (3), und setzt das so erhaltene Gemisch während 2 Stunden bei einer Temperatur von 50 bis 60 °C um. Hierauf wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 30 ml Diethylether versetzt. Dann werden die entstandenen Kristalle durch Filtrieren gesammelt, wobei man 2,0 g (Ausbeute: 90,9%) 4-(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazin vom Schmelzpunkt 225 bis 226 °C erhält.

IR (KBr), cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1825, 1805, 1725, 1690, 1670

In ähnlicher Weise lassen sich die in der folgenden Tabelle 6 wiedergegebenen Verbindungen herstellen.

Tabelle 6

5 Verbindung R ⁶	Smp. (°C)	IR (KBr), cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
	> 270	1790, 1775, 1730, 1690
–CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	166–167	1740, 1700, 1660
–CH ₂ COOH	282 (Zersetzung)	1730, 1670–1630

(5) Eine Lösung von 2,6 g 1-Carboxymethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazin in 13 ml N,N-Dimethylacetamid wird mit 3,9 g Diphenyldiazomethan bei Zimmertemperatur versetzt und das Gemisch während 10 Minuten umgesetzt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch in ein Lösungsmittelgemisch aus 25 ml Ethylacetat und 25 ml Wasser eingetragen und das Gemisch während 15 Minuten gerührt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt und dann zuerst mit 10 ml Ethylacetat und hierauf mit 10 ml Diethylether gewaschen, wobei man 2,9 g (Ausbeute: 80,4%) 1-Diphenylmethyloxycarbonylmethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazin vom Schmelzpunkt 97 bis 98 °C erhält.

IR (KBr), cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1750, 1675, 1645

30

Beispiel 1

(1) Eine Lösung von 10 ml Ethylacetat, welche 2,71 g Bortrifluorid enthält, wird mit 2,72 g 7-Aminocephalosporansäure (nachstehend als 7-ACA bezeichnet) und 1,54 g 4-Ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazin versetzt, worauf man das Gemisch während 16 Stunden bei Zimmertemperatur zur Umsetzung bringt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch unter Kühlen in 50 ml Methanol eingetragen, worauf man tropfenweise 3,16 g Pyridin hinzugibt. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, mit 30 ml Methanol ausreichend gewaschen und getrocknet, wobei man 3,10 g (Ausbeute: 88,1%) 7-Amino-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 191 bis 195 °C unter Zersetzung erhält.

IR (KBr), cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1795, 1670, 1620
NMR (CF₃COOD), δ -Werte:

1,44 (3H, t, J = 7Hz, $\text{>NCH}_2\text{CH}_3$),

3,69 (2H, bs, C₂-H),

4,08 (2H, q, J = 7Hz, $\text{>NCH}_2\text{CH}_3$),

5,14, 5,51 (2H, ABq, J = 15Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$),

55

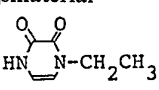
5,48 (2H, s, C₆-H, C₇-H),

60

6,74, 7,00 (2H, ABq, J = 6Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$)

(2) Die im obigen Absatz (1) erwähnte an der 3-Stellung vorzunehmende Reaktion wird unter den in der folgenden Tabelle 7 wiedergegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt, wobei man die 7-Amino-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure in den in der Tabelle 7 wiedergegebenen Ausbeuten erhält.

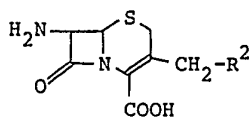
Tabelle 7

Nr.	Ausgangsmaterial 7-ACA		Lösungs- mittel	Säure oder Komplex- verbindung der Säure	Reaktions- bedingungen	Menge (Ausbeute)
						
1	2,72 g	1,54 g	Sulfolan 10 ml	Bortrifluorid 2,71 g	Raumtemperatur 2 Stunden	2,6 g (73,9%)
2	2,72 g	1,54 g	Nitromethan 14 ml	Bortrifluorid-Diethyl- ether-Komplex 5,7 g	Raumtemperatur 16 Stunden	2,85 g (81,0%)

(3) In ähnlicher Weise wie im obigen Absatz (1) dargelegt worden ist, werden die in der folgenden Tabelle 8 wiedergegebenen Verbindungen erhalten. (In diesem Falle werden die erwünschten Verbindungen dadurch erhalten, dass man das

15 Reaktionsgemisch nach beendeter Umsetzung an der 3-Stellung in Eiswasser giesst und den pH-Wert mit Hilfe einer 28 gew.-%igen wässrigen Ammoniaklösung unter Eiskühlung auf 3,5 einstellt.)

Tabelle 8



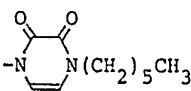
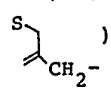
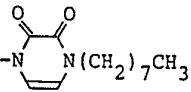
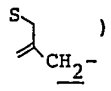
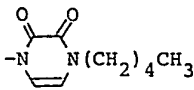
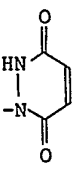
Nr.	Verbindung	Smp. (°C)	IR (KBr), cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR (d ₆ -DMSO), δ-Werte:
	R ²			
1		189,5-191,0 (Zersetzung)	1800, 1680 1620	0,87 (3H, t, J=6Hz, >N(CH ₂) ₅ CH ₃), 1,05-1,49 (8H, m, >NCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃), 3,44 (2H, bs, C ₂ -H), 3,55-3,88 (2H, m, >NCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃), 4,44, 5,05 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 4,88 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,06 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 6,71 (2H, s, )
2		191,5-192,5 (Zersetzung)	1800, 1680 1620	0,87 (3H, t, J=6Hz, >N(CH ₂) ₇ CH ₃), 1,03-1,50 (12H, m, >NCH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃), 3,40 (2H, bs, C ₂ -H), 3,52-3,86 (2H, m, >NCH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃), 4,43, 5,04 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 4,86 (1H, d, J=6Hz, C ₆ -H), 5,04 (1H, d, J=6Hz, C ₇ -H), 6,69 (2H, s, )

Tabelle 8 (Fortsetzung)

3		196-199 (Zersetzung)	1800, 1678, 1630	0,91 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{>N(CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1,10-1,95 (6H, m, $\text{>NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 3,63 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,77 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{>NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 4,34, 4,82 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, ), 5,32 (2H, bs, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,76 (2H, bs, )
4		>200	1790, 1655, 1630, 1600	3,72 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,41, 5,72 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, ), 5,47 (2H, s, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,58 (2H, s, ) Gemessen in CF_3COOH

(4) Die im obigen Absatz (1) wiedergegebene Umsetzung an der 3-Stellung wird unter den in der folgenden Tabelle 9 wiedergegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt, wo-

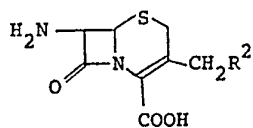
bei man zur 7-Amino-3[[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure in den in der folgenden Tabelle 9 wiedergegebenen Ausbeuten gelangt.

Tabelle 9

Nr.	Ausgangsmaterial		Lösungs- mittel	Säure oder Komplexver- bindung der Säure	Reaktionsbe- dingungen	Menge (Ausbeute)
	7-ACA	Malein- säure- hydrazin				
1	2,0 g	0,91 g	Tri- fluor- essigsäure 10 ml	Bortrifluorid- Diethylether- Komplex 4,17 g	Raumtemperatur 16 Stunden	1,72 g (72,3%)
2	2,72 g	1,23 g	Sulfolan 10 ml	Bortri- fluorid 2,71 g	Raumtem- peratur 3 Stunden	2,75 g (84,9%)

(5) In ähnlicher Weise wie im obigen Absatz (1) erhält man die in der Tabelle 10 erwähnten rohen Kristalle.

Tabelle 10



Nr.	Verbindung
	R ²
1	*1
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

Tabelle 10 (Fortsetzung)

12	 <chem>CCCN1C=CC(=O)N1</chem>	
13	 <chem>ClC1=CC(=O)N1C=O</chem>	*2
14	 <chem>CC1=CC(=O)N1C=O</chem> + <chem>CC1=CC(=O)N1C=O</chem>	*3
15	 <chem>C1=CC(=O)N1C=O</chem>	
16	 <chem>CC1=C(C)C(=O)N1C=O</chem>	

Bemerkung:

Die unter den Nummern 10, 11, 12, 13, 14 und 15 wiedergegebenen Verbindungen werden durch Umsetzung unter Verwendung von Sulfolan als Lösungsmittel erhalten.

*1: Diese Verbindung wird durch Einführung des Reaktionsgemisches in Methanol, Abfiltrieren der unlöslichen Bestandteile und durch Zugabe von Pyridin zum Filtrat erhalten.

*2: Diese Darstellung wird deshalb wiedergegeben, weil nicht feststeht, ob sich das Chloratom an der 4- oder 5-Stellung befindet und ob es sich um eine einzelne Verbindung oder um eine Mischung handelt. (Für die in den folgenden Tabellen wiedergegebenen Darstellungen gelten die gleichen Angaben).

*3: Dies bedeutet, dass das Produkt aus einer Mischung einer in 4-Stellung substituierten Verbindung und einer in 5-Stellung substituierten Verbindung besteht.

(In den folgenden Tabellen beziehen sich dergleichen Hinweise auf die gleichen Bedeutungen).

Beispiel 2

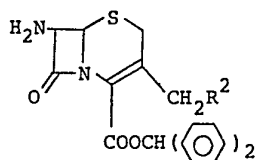
Eine Suspension von 3,0 g 7-Amino-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -ce-

phem-4-carbonsäure, erhalten gemäß obigem Beispiel 1-(1), in 30 ml Methanol wird mit 1,62 g p-Toluolsulfonsäure-mono-hydrat versetzt, um auf diese Weise eine Lösung zu erhalten, welche hierauf langsam mit 5,0 g Diphenyldiazomethan versetzt wird, worauf man das erhaltene Gemisch während 15 Minuten bei Zimmertemperatur umsetzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Rückstand in einem Lösungsmittelgemisch aus 20 ml Ethylacetat und 20 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird hierauf durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von 7,0 eingestellt. Hierauf wird die organische Schicht abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluierungsmittel: Benzol:Ethylacetat = 1:4 Volumenverhältnis) gereinigt wobei man 3,1 g (Ausbeute 70,3%) Diphenylmethyl-7-amino-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 183 bis 186 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1765, 1730, 1680, 1630

In ähnlicher Weise erhält man die in der folgenden Tabelle 11 wiedergegebenen Verbindungen.

Tabelle 11



Verbindung	Smp. (°C)	IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
R^2		
	129-130 (Zersetzung)	1765, 1725, 1690, 1630
	127-128 (Zersetzung)	1770, 1725, 1690, 1640
	169-171 (Zersetzung)	1765, 1730, 1685, 1635
	179-180,5 (Zersetzung)	1760, 1720, 1685, 1635
	180-189 (Zersetzung)	1760, 1725, 1680, 1630
	185-194 (Zersetzung)	1765, 1730, 1685, 1630
	170-174 (Zersetzung)	1765, 1730, 1685, 1635
	186-188 (Zersetzung)	1765, 1730, 1685, 1635
	164-172 (Zersetzung)	1765, 1730, 1685, 1635
	165-168 (Zersetzung)	1765, 1725, 1680, 1625
	155-160 (Zersetzung)	1770, 1725, 1680, 1630

Tabelle 11 (Fortsetzung)

	146-148 (Zersetzung)	1770, 1725, 1678, 1623
	172-175	1760, 1720, 1680, 1630
	82-85 (Zersetzung)	1775, 1720, 1650
	108-114 (Zersetzung)	1765, 1725, 1650
	132-135 (Zersetzung)	1780, 1730, 1665
	178-181 (Zersetzung)	1780, 1730, 1660
	137-139 (Zersetzung)	1780, 1730, 1660
	90-93 (Zersetzung)	1770, 1720, 1660
	138-143 (Zersetzung)	1770, 1720, 1660

Beispiel 3

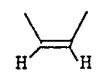
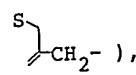
In einem Lösungsmittelgemisch aus 25 ml Trifluoressigsäure und 10 ml Anisol löst man 4,9 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)-methyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylat, worauf man die Lösung während 2 Stunden bei Zimmertemperatur umsetzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 50 ml Diethylether versetzt, worauf man die gebildeten Kristalle durch Filtrieren sammelt. Die Kristalle werden mit 40 ml Diethylether in ausreichender Weise gewaschen und hierauf getrocknet, wobei man 4,25 g (Ausbeute: 97,0%) Tri-
fluoressigsäuresalz der 7-Amino-3-[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)-methyl- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 105 bis 106 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1700-1630
NMR (CF_3COOD), δ -Werte:
3,27 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

5,14, 5,52 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$,

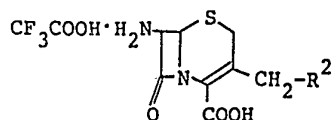
5,44 (2H, s, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

6,78, 6,98 (2H, ABq, $J=6\text{Hz}$,



In ähnlicher Weise erhält man die in der folgenden Tabelle 12 wiedergegebenen Verbindungen.

Tabelle 12



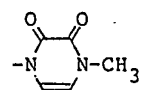
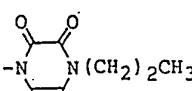
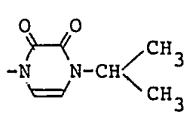
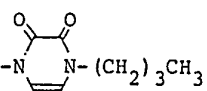
Verbindung R ²	Smp. (°C)	IR (KBr), cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR ((d ₆ -DMSO+CF ₃ COOD) *1, (CF ₃ COOD) *2, (d ₆ -DMSO+D ₂ O) *3), δ -Werte:
	109-110 (Zer- setzung)	1795, 1680, 1635	3,36 (3H, s, >NCH ₃), 3,50 (2H, bs, C ₂ -H), 4,53, 5,11 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,06 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,17 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 6,73 (2H, bs, ) *3
	152-155 (Zer- setzung)	1780, 1675, 1635	0,91 (3H, t, J=7Hz, >N(CH ₂) ₂ CH ₃), 1,35-2,08 (2H, m, >NCH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,52 (2H, bs, C ₂ -H), 3,77 (2H, t, J=7Hz, >NCH ₂ CH ₂ CH ₃), 4,31, 4,86 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,35 (2H, bs, C ₆ -H, C ₇ -H), 6,73 (2H, bs, ) *1
	159,5-161,5 (Zer- setzung)	1780, 1680 5 1620	1,46 (6H, d, J=7Hz, >NCH(CH ₃) ₂), 3,70 (2H, bs, C ₂ -H), 4,77-5,60 (3H, m, >NCH(CH ₃) ₂ , ), 5,46 (2H, bs, C ₆ -H, C ₇ -H), 6,82, 7,04 (2H, ABq, J=6Hz, ) *2
	158-162 (Zer- setzung)	1780, 1675, 1635	0,92 (3H, t, J=7Hz, >N(CH ₂) ₃ CH ₃), 1,10-1,90 (4H, m, >NCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃), 3,62 (2H, bs, C ₂ -H), 3,75 (2H, t, J=7Hz, >NCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃), 4,56, 5,18 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,29 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 6,70 (2H, bs, ) *1

Tabelle 12 (Fortsetzung)

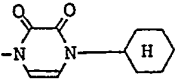
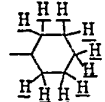
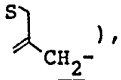
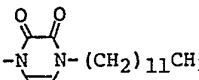
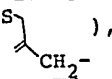
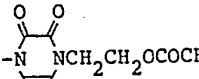
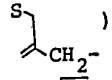
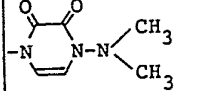
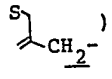
	167-169 (Zer- setzung)	1780, 1680 5 1620	1,15-2,35 (10H, m, ) , 3,69 (2H, bs, C₂-H) , 4,47-5,07 (1H, m, ) , 5,21-5,54 (2H, m, ) , 5,47 (2H, s, C₆-H, C₇-H) , 6,81-6,98 (2H, ABq, J=6Hz, ) *2
	138-143 (Zer- setzung)	1775, 1675, 1635	0,89 (3H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₁₀CH₃) , 1,02-1,85 (20H, m, >NCH₂(CH₂)₁₀CH₃) , 3,63 (2H, bs, C₂-H) , 3,76 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₁₀CH₃) , 4,57, 5,21 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5,32 (2H, bs, C₆-H, C₇-H) , 6,67 (2H, bs, ) *1
	86-91 (Zer- setzung)	1780, 1725, 1675, 1635	2,03 (3H, s, -OCOCH₃) , 3,59 (2H, bs, C₂-H) , 3,86-4,54 (4H, m, >NCH₂CH₂O-) , 4,57, 5,16 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5,28 (2H, bs, C₆-H, C₇-H) , 6,81 (2H, bs, ) *1
	158-160 (Zer- setzung)	1780, 1680 5 1630	3,34 (6H, s, -N<) , 3,72 (2H, bs, C₂-H) , 5,12, 5,50 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5,49 (2H, s, C₆-H, C₇-H) , 7,15 (2H, bs, ) *2

Tabelle 12 (Fortsetzung)

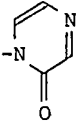
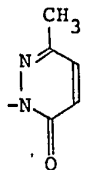
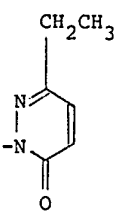
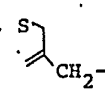
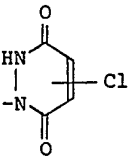
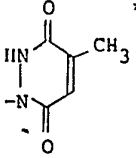
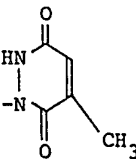
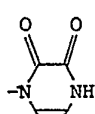
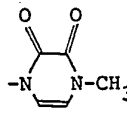
	119-122 (Zer- setzung)	1780, 1675 { 1640	3,89 (2H, bs, C ₂ -H), 5,26, 5,62 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,52 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 7,93, 8,69 (2H, ABq, J=5Hz, ), 8,88 (1H, s,  *2
	241-243 (Zer- setzung)	1800, 1660, 1600	2,58 (3H, s, -CH ₃), 3,73 (2H, bs, C ₂ -H), 5,50 (2H, bs, C ₂ -H), 5,51, 5,93 (2H, ABq, J=15Hz, ), 7,52, 7,79 (2H, ABq, J=10Hz,  *2
	219-222 (Zer- setzung)	1800, 1660, 1600	1,36 (3H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 2,90 (2H, q, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 3,69 (2H, bs, C ₂ -H), 5,47 (2H, bs, C ₆ -H, C ₇ -H), 5,48, 5,90 (2H, ABq, J=15Hz, ), 7,48, 7,76 (2H, ABq, J=10Hz,  *2
	>200	1795, 1640, 1600	3,70 (2H, bs, C ₂ -H), 5,34, 5,79 (2H, ABq, J=16Hz, ), 5,47 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 7,59 (1H, s,  *2
 + 	>200	1795, 1640, 1600	2,42 (1,5H, s, -CH ₃ x 0,5), 2,50 (1,5H, s, -CH ₃ x 0,5), 3,73 (2H, bs, C ₂ -H), 5,52 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 5,63 (2H, bs, ), 7,38 (0,5H, s,  x 0,5), 7,60 (0,5H, s,  x 0,5) *2

Tabelle 12 (Fortsetzung)

** 	139-140 (Zer- setzung)	1780, 1710, 1690 5 1620	3,46 (2H, bs, C₂-H), 4,47, 5,07 (2H, ABq, J=15Hz, S-CH₂-), 5,04 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,20 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,34, 6,59 (2H, ABq, J=6Hz, ) *3
** 	152-155 (Zer- setzung)	1780, 1690, 1660, 1620	3,35 (3H, s, >NCH₃), 3,48 (2H, bs, C₂-H), 4,50, 5,12 (2H, ABq, J=15Hz, S-CH₂-), 4,87 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,03 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,70 (2H, bs, ) *3

Bemerkung:

* = Freie Verbindung; die erwünschten Verbindungen werden durch Umsetzung in einem Lösungsmittelgemisch aus Trifluoressigsäure und Anisol, anschliessendes Entfernen des Lösungsmittels, Auflösen des Rückstandes in Wasser und Einstellen des pH-Wertes auf 3,5 mit Hilfe von 28%iger wässriger Ammoniaklösung erhalten.

** = Freie Verbindung; erhalten durch Behandeln des Trifluoressigsäuresalzes mit Pyridin in Methanol.

Beispiel 4

Zu einer Suspension von 5,0 g 7-Amino-3-[[1-(3-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure in 15 ml Aceton gibt man 2,36 g 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-7-undecen und 4,51 g Pivaloyloxymethyljodid bei 10 bis 15 °C hinzu, worauf man das Gemisch während 30 Minuten zur Umsetzung bringt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in ein Lösungsmittelgemisch aus 50 ml Wasser und 50 ml Ethylacetat eingeführt und die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen und anschliessend über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Hierauf versetzt man mit 10 ml einer Lösung, die 1,40 g Oxalsäure in Ethylacetat enthält, worauf man die gebildeten Kristalle durch Filtrieren sammelt und mit Ethylacetat wäscht. Auf diese Weise erhält man 4,59 g (Ausbeute: 56,2%) Oxalsäuresalz des Pivaloyloxymethyl-7-amino-3-[[1-(3-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylats vom Schmelzpunkt 145 bis 147 °C (Zersetzung).

IR (KBr), cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1790, 1750, 1660

NMR (d₆-DMSO), δ -Werte:

1,21 (9H, s, -CH₃ × 3).

2,29 (3H, s, >CH₃),

3,52 (2H, bs, C₂-H),

4,94, 5,33 (2H, ABq, J=15Hz, S-CH₂-),

5,14 (1H, d, J=5Hz, C₆-H),

5,76-6,23 (3H, m, C₇-H, -OCH₂O-),

30 7,01, 7,53 (2H, ABq, J=10Hz, ) ,
7,44 (3H, bs, -NH₃⁺)

Beispiel 5

(1) Eine Lösung von 2,69 g 1-(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazin in 27 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 1,52 g Kaliumcarbonat versetzt und das entstandene Gemisch während 20 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Hierauf versetzt man unter Eiskühlen mit 4,67 g tert.-Butyl-7-phenylacetamido-3-brommethyl- Δ^2 -cephem-4-carboxylat, worauf man das Gemisch während 2 Stunden bei Zimmertemperatur umsetzt. Das Reaktionsgemisch wird in ein Lösungsmittelgemisch aus 200 ml Ethylacetat und 150 ml Wasser eingetragen und die organische Schicht abgetrennt, mit 150 ml Wasser gewaschen und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Hierauf wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der entstandene Rückstand in 100 ml Chloroform aufgelöst. Diese Lösung wird dann mit 2,45 g (Reinheitsgrad 70%) m-Chlorperbenzoesäure versetzt und das Gemisch während 1 Stunde bei Zimmertemperatur zur Umsetzung gebracht. Anschliessend wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 100 ml Ethylacetat und 100 ml Wasser versetzt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit 100 ml Wasser gewaschen und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der entstandene Rückstand durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluierungsmittel Chloroform) gereinigt, wobei man 2,70 g (Ausbeute: 43,2%) tert.-Butyl-7-phenylacetamido-3-[[1-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl]]-methyl]- Δ^2 -cephem-4-carboxylat-1-oxid vom Schmelzpunkt 135 bis 136 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr), cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1820, 1790, 1720, 1685, 1650

(2) In einem Lösungsmittelgemisch aus 12 ml N,N-Dimethylformamid und 6 ml Acetonitril löst man 3,0 g tert.-Bu-

tyl-7-phenylacetamido-3-[[1-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl]]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat-1-oxid. Dann wird diese Lösung mit 1,0 g Stannochlorid und hierauf mit 1,58 g Acetylchlorid unter Eiskühlung versetzt und das Gemisch während 30 Minuten bei Zimmertemperatur umgesetzt. Hierauf wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 50 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser versetzt, worauf man das erhaltene Gemisch mittels Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von 6,0 einstellt. Anschliessend wird die organische Schicht abgetrennt, mit 50 ml Wasser gewaschen und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluierungsmittel Toluol: Ethylacetat = 3:2 Volumenverhältnis) gereinigt, wobei man 2,12 g (Ausbeute: 72,4%) tert.-Butyl-7-phenylacetamido-3-[[1-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl]]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 120 bis 122 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1820, 1775, 1715, 1685, 1645

NMR (CDCl_3), δ -Werte:

1,58 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$),

2,28 (3H, s, $-\text{CH}_3$)

3,17, 3,61 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$, $\text{C}_2\text{-H}$),

5 3,77 (2H, s, $\text{C}_6\text{-H}$),

4,53, 5,13 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$),

10 4,71 (2H, s, NCH_2),

5,03 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),

5,93 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

15 6,53, 6,89 (2H, ABq, $J=6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$),

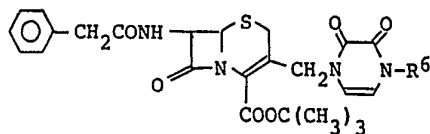
7,32–7,51 (5H, m, $\text{C}_6\text{-H}$),

20 7,57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

In ähnlicher Weise, wie dies im obigen Absatz (1) und im obigen Absatz (2) beschrieben worden ist, lassen sich die Verbindungen, die sich in der folgenden Tabelle 13 vorfinden, herstellen.

25

Tabelle 13



Verbindung	Smp. (°C)	IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$	NMR d_6 -DMSO* (CDCl_3**), δ -Werte:
R ⁶			
	180–183 (Zersetzung)	1780, 1710, 1700, 1680, 1645	1,52 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,57 (4H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4,30, 5,12 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,75 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,07, 6,54 (2H, ABq, $J=6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 7,12–7,45 (5H, m, $\text{C}_6\text{-H}$), 7,57–8,14 (5H, m, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 9,14 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

*

Tabelle 13 (Fortsetzung)

-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	105-108 (Zer- setzung)	1780, 1740, 1730, 1660	1,21 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 1,56 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 3,22, 3,61 (2H, ABq, J=18Hz, C ₂ -H), 3,71 (2H, s,  -CH ₂ -), 4,58, 5,11 (2H, ABq, J=15Hz, S ) , 5,03 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,81 (2H, s, >NCH ₂ -), 5,93 (1H, dd, J=5Hz, J=9Hz, C ₇ -H), 6,55, 6,88 (2H, ABq, J=7Hz, ) , 7,14 (1H, d, J=9Hz, -CONH-), 7,43 (5H, s, ) **
-CH ₂ COOCH() ₂	124-129 (Zer- setzung)	1770, 1730, 1685, 1650	1,53 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 3,27 (2H, bs, C ₂ -H), 3,61 (2H, s,  -CH ₂ -), 4,54 (2H, s, >NCH ₂ -), 4,91 (2H, bs, S ) , 5,18 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,12, 6,59 (2H, ABq, J=6Hz, ) , 6,88 (1H, s, -CH<), 6,96-7,47 (15H, m,  x 3), 7,95 (1H, d, J=8Hz, -CONH-) **

(3) In 30 ml wasserfreiem Methylenchlorid löst man 2,0 g tert.-Butyl-7-phenylacetamido-3-[[1-(4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat. Dann wird diese Lösung mit 1,59 g N,N-Dimethylanilin und dann mit 0,57 g Trimethylsilylchlorid versetzt und das entstandene Gemisch während 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch auf -40 °C gekühlt und dann mit 0,89 g Phosphorpentachlorid versetzt, worauf man das Gemisch während 2 1/2 Stunden bei einer Temperatur von -30 °C bis -20 °C umsetzt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf eine Temperatur von -40 °C gekühlt und dann mit 5,2 g wasserfreiem Methanol versetzt, worauf die Umsetzung während 1 Stunde unter Eiskühlung fortgesetzt wird. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml Wasser versetzt und während weiteren 30 Minuten gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch mittels 6N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 0,5 eingestellt und dann die wässrige Schicht abgetrennt. Diese wässrige Schicht wird nun mit 50 ml Ethylacetat versetzt und das Gemisch mit Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von 6,5 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit 50 ml Wasser gewaschen und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel durch Destillation

unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 50 ml Diethylether versetzt. Die Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt. Auf diese Weise erhält man 1,05 g (Ausbeute: 64,8%) tert.-Butyl-7-amino-3-[[1-(4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 185 bis 188 °C (Zersetzung).

IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C=O} 1820, 1765, 1705, 1690, 1635

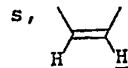
NMR (CDCl₃ + d₆-DMSO), δ-Werte:

1,52 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2,24 (3H, s, -CH₃),

3,46 (2H, bs, C₂-H), 4,35, 5,08 (2H, ABq,

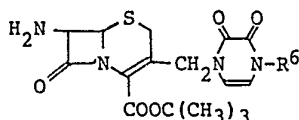
J = 15Hz, S ) ,

4,76-5,09 (4H, m, >NCH₂-, C₆-H, C₇-H),

6,74 (2H, s, )

In ähnlicher Weise lassen sich die in der Tabelle 14 wiedergegebenen Verbindungen herstellen.

Tabelle 14



Verbindung R ⁶	Smp. (°C)	IR (KBr), cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR (d ₆ -DMSO *, CDCl ₃ **), δ-Werte:
	111-113 (Zer- setzung)	1780, 1710, 1690, 1650	1,50 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 3,48 (2H, bs, C ₂ -H), 4,28, 5,07 (2H, ABq, J=15Hz, S-CH ₂ -), 4,82 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,03 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 6,08, 6,55 (2H, ABq, J=6Hz, H ₂ C=CH-), 7,58-8,12 (5H, m, C ₆ H ₅ , H ₂ O)
-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃ *** (Hydrochlorid)	132-134 (Zer- setzung)	1775, 1740, 1715, 1695, 1640	1,17 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 1,53 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 3,67 (2H, bs, C ₂ -H), 4,41, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, S-CH ₂ -), 5,30 (2H, s, >NCH ₂ -), 5,75 (2H, bs, C ₆ -H, C ₇ -H), 6,80 (2H, bs, H ₂ C=CH-) *
-CH ₂ COOCH(C ₆ H ₅) ₂	160-163 (Zer- setzung)	1780, 1760, 1715, 1690, 1650	1,54 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 1,74 (2H, bs, -NH ₂), 3,05, 3,48 (2H, ABq, J=18Hz, C ₂ -H), 4,40, 4,99 (2H, ABq, J=15Hz, S-CH ₂ -), 4,55 (2H, s, >NCH ₂ -), 4,65 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,84 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 6,09, 6,62 (2H, ABq, J=6Hz, H ₂ C=CH-), 6,85 (1H, s, -CH<), 7,17-7,31 (10H, m, C ₆ H ₅ x 2) **

***Die Iminoetherverbindung wird in Wasser gegossen und das ausgeschiedene Chlorhydrat isoliert.

Beispiel 6

(1) In 2,29 ml N,N-Dimethylacetamid und 4,58 ml Acetonitril werden 2,29 g 2-(2-Formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoessigsäure gelöst und die so erhaltene Lösung tropfenweise mit 1,62 g Phosphoroxchlorid versetzt, worauf man das Gemisch während 1 Stunde bei einer Temperatur von -5 °C bis 0 °C umsetzt. Hierauf wird dieses Reaktionsgemisch mit 5,18 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat versetzt und während 1 Stunde bei

-5 °C bis 0 °C zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in ein Lösungsmittelgemisch aus 80 ml Wasser und 80 ml Ethylacetat eingetragen und die entstandene Lösung mittels Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von 6,5 eingestellt. Anschliessend wird die organische Schicht abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 60 ml Diethylether versetzt. Hierauf werden die gebildeten Kristalle durch Filtrieren gesammelt, wobei

man 6,05 g (Ausbeute: 83,0%) Diphenylmethyl-7- [2-(2-formamidothiazol-4-yl) -2- (syn)-methoxyiminoacetamido] -3- [[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl] - Δ^3 -cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 165 bis 168 °C erhält.

IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680, 1640
NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

1,18 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$),

3,59 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,72 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$),

3,97 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

4,42, 5,04 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$,

5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
6,02 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

6,50, 6,62 (2H, ABq, $J=6\text{Hz}$,

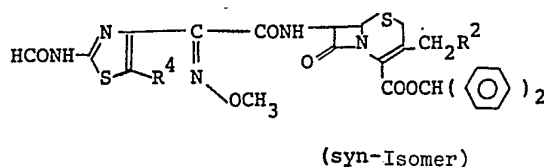
7,04 (1H, s, $-\text{CH}<$),

7,17–7,82 (11H, m, $-\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$,

8,63 (1H, s, $\text{HCO}-$),
9,89 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$),
12,68 (1H, bs, $\text{HCONH}-$)

In ähnlicher Weise lassen sich die in den folgenden Tabellen 15, 16 und 17 wiedergegebenen Verbindungen herstellen.

Tabelle 15



Verbindung		Smp. (°C)	IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
R^2	R^4		
	H	120-125 (Zersetzung)	1780, 1720, 1680-1640
	H	154-156 (Zersetzung)	1785, 1720, 1685, 1645
	H	131-136 (Zersetzung)	1783, 1725, 1680, 1645
	H	180-182 (Zersetzung)	1780, 1720, 1680-1640
	H	158-166 (Zersetzung)	1780, 1725, 1675, 1640
	H	126-138	1785, 1725, 1685, 1650

Tabelle 15 (Fortsetzung)

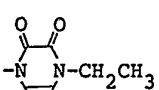
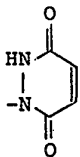
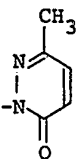
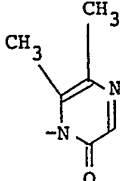
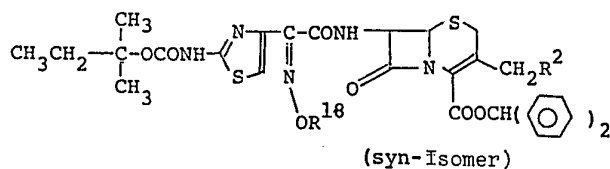
	Br	142 (Zersetzung)	1780, 1720, 1675, 1640
	H	171-173 (Zersetzung)	1780, 1720, 1690-1650
	H	148-151 (Zersetzung)	1780, 1730, 1690, 1660
	H	191-195 (Zersetzung)	1775, 1720, 1670

Tabelle 16



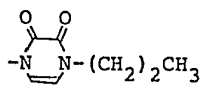
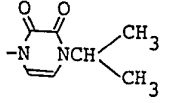
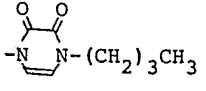
Verbindung		Smp. (°C)	IR (KBr), cm ⁻¹ : ν _{C=O}
R ²	R ¹⁸		
	-CH ₃	176-179 (Zersetzung)	1780, 1720, 1680, 1640
	-CH ₃	152-155 (Zersetzung)	1780, 1720, 1680, 1640
	-CH ₃	158-160 (Zersetzung)	1780, 1720, 1680, 1640
	-CH ₃	166-167 (Zersetzung)	1780, 1720, 1685, 1645

Tabelle 16 (Fortsetzung)

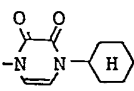
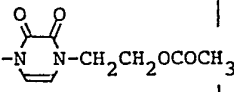
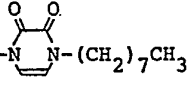
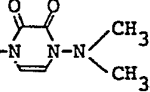
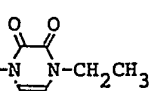
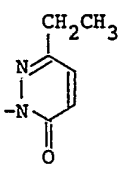
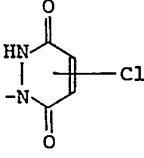
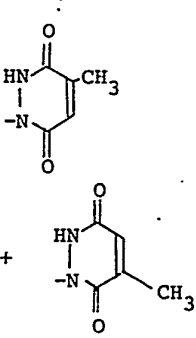
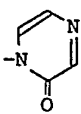
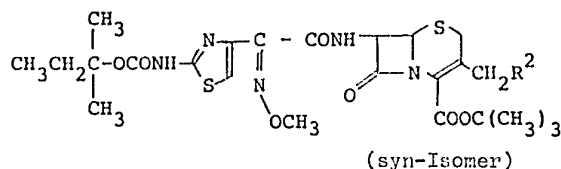
	-CH ₃	162-165 (Zersetzung)	1780, 1720, 1680, 1640
	-CH ₃	145-147 (Zersetzung)	1780, 1720, 1682, 1640
	-CH ₃	138-144 (Zersetzung)	1780, 1715, 1690, 1620
	-CH ₃	88-90	1780, 1720, 1690-1620
	-CH ₂ CH ₃	131 (Zersetzung)	1786, 1723, 1684, 1645
	-CH ₃	118-120 (Zersetzung)	1780, 1720, 1660
	-CH ₃	190-192 (Zersetzung)	1780, 1720, 1665
 +	-CH ₃	183-185 (Zersetzung)	1780, 1720, 1670
	-CH ₃	128-131 (Zersetzung)	1780, 1720, 1680, 1660

Tabelle 17



Verbindung	Smp. (°C)	IR (KBr), cm ⁻¹ : ν _{C=O}
R ²		
	141-143 (Zersetzung)	1815, 1775, 1710, 1680, 1640
	154-156 (Zersetzung)	1775, 1710, 1700, 1680, 1650
	85-88 (Zersetzung)	1785, 1730, 1715, 1660
	144-146 (Zersetzung)	1775, 1745, 1715, 1690, 1650

(2) Eine Lösung von 6,05 g Diphenylmethyl-7- [2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat in 31 ml Methanol wird mit 0,5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und das Gemisch während 2 Stunden bei 35 °C zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Dieser Rückstand wird hierauf mit 100 ml Ethylacetat und 100 ml Wasser versetzt und die entstandene Lösung durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von 6,0 eingestellt. Anschliessend wird die organische Schicht abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 50 ml Diethylether versetzt. Die gebildeten Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 5,1 g (Ausbeute: 87,7%) Diphenylmethyl-7- [2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3- [[1- (4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 165 bis 167 °C erhält.

IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C=O} 1780, 1720, 1680, 1640

NMR (d₆-DMSO), δ-Werte:

1,18 (3H, t, J = 7Hz, >N-CH₂CH₃),

3,55 (2H, bs, C₂-H),

3,75 (2H, q, J = 7Hz, >N-CH₂CH₃),

3,90 (3H, s, -OCH₃),

4,41, 5,02 (2H, ABq, J = 15Hz, S) ,

5,26 (1H, d, J = 5Hz, C₆-H),

6,01 (1H, dd, J = 5Hz, J = 8Hz, C₇-H),

6,52, 6,65 (2H, ABq, J = 6Hz,) ,

6,88 (1H, s,) ,

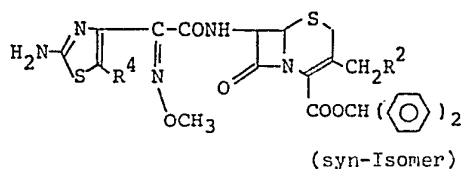
7,07 (1H, s, -CH<),

7,15-7,84 (10H, m, -C₆H₅ × 2),

9,81 (1H, d, J = 8Hz, -CONH-)

In ähnlicher Weise lassen sich die in der Tabelle 18 wieder-
gegebenen Verbindungen herstellen.

Tabelle 18



Verbindung		Smp. (°C)	IR (KBr), cm ⁻¹ : ν _{C=O}
R ²	R ⁴		
	H	158-166 (Zersetzung)	1780, 1720, 1680, 1640
	H	151-156 (Zersetzung)	1780, 1720, 1680, 1640
	H	150-156 (Zersetzung)	1780, 1720, 1680, 1640
	H	168-175 (Zersetzung)	1775, 1723, 1685, 1640
	H	161-166	1780, 1720, 1680, 1640
	Br	146 (Zersetzung)	1780, 1720, 1680, 1640
	H	175-178 (Zersetzung)	1780, 1720, 1685 - 1660
	H	146-148 (Zersetzung)	1780, 1720, 1660

(3) In einem Lösungsmittelgemisch aus 25,5 ml Trifluoressigsäure und 7,86 g Anisol löst man 5,1 g Diphenylmethyl-7[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat, worauf man die Lösung während 2 Stunden bei Zimmertemperatur zur Umsetzung bringt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lö-

65
sungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Dieser Rückstand wird dann mit 40 ml Diethylether versetzt, und die gebildeten Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 4,3 g (Ausbeute 91,1%) Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahy-

dropyrazinyl]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 155 bis 157 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1710–1630

NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

1,21 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{N-CH}_2\text{CH}_3$),

3,52 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,73 (2H, q, $J=7\text{Hz}$,

3,96 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), $>\text{N-CH}_2\text{CH}_3$),

4,44, 5,12 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, $\text{S} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$),

5,21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$, 5,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

5,86 (3H, bs, $-\text{NH}_3^+$)

5

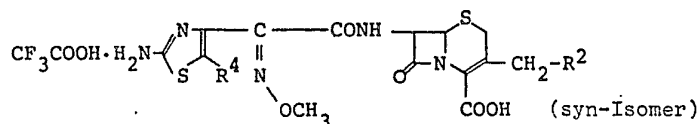
6,71 (2H, bs, $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$),

10

6,95 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C}=\text{C} \\ | \\ \text{S} \end{array}$), 9,90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$)

In ähnlicher Weise lassen sich die in den folgenden Tabellen 19 und 20 aufgezählten Verbindungen herstellen.

Tabelle 19



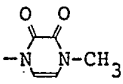
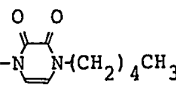
Verbindung		Smp. (°C)	IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$	NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:
R ²	R ⁴			
	H	95–102 (Zersetzung)	1773, 1670, 1660, 1640	3,34 (3H, s, $>\text{N-CH}_3$), 3,51 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,00 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,52, 4,90 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, $\text{S} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$), 5,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,90 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,68 (2H, bs, $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 6,99 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}=\text{C} \\ \\ \text{S} \end{array}$), 9,85 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$)
	H	115–125 (Zersetzung)	1770, 1670, 1660, 1635	0,86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{N-(CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1,05–1,85 (6H, m, $>\text{N-CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 3,53 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,73 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{N-CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 3,93 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,40, 5,05 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, $\text{S} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$), 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,86 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,68 (2H, bs, $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$), 6,95 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C}=\text{C} \\ \\ \text{S} \end{array}$), 9,85 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$)

Tabelle 19 (Fortsetzung)

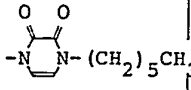
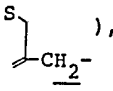
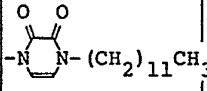
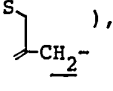
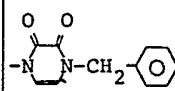
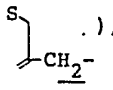
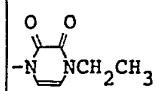
	H	155-160 (Zer- setzung)	1770, 1670, 1655, 1630	0,87 (3H, t, J=7Hz, >N-(CH₂)₅CH₃), 1,04-1,85 (8H, m, >NCH₂(CH₂)₄CH₃), 3,53 (2H, bs, C₂-H), 3,77 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₄CH₃), 3,97 (3H, s, -OCH₃), 4,47, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,23 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,82 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,44 (3H, bs, -NH₃⁺), 6,70 (2H, bs, ), 6,95 (1H, s, ), 9,85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	H	140-147 (Zer- setzung)	1770, 1675, 1635	0,87 (3H, t, J=7Hz, >N-(CH₂)₁₁CH₃), 1,04-1,84 (20H, m, >NCH₂(CH₂)₁₀CH₃), 3,51 (2H, bs, C₂-H), 3,72 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₁₀CH₃), 3,92 (3H, s, -OCH₃), 4,45, 5,05 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,20 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,80 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,15 (3H, bs, -NH₃⁺), 6,67 (2H, bs, ), 6,88 (1H, s, ), 9,75 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	H	130-135 (Zer- setzung)	1770, 1670, 1635	3,52 (2H, bs, C₂-H), 3,91 (3H, s, -OCH₃), 4,41, 4,98 (2H, ABq, J=15Hz, ), 4,95 (2H, s, -CH₂-C₆H₅), 5,19 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,82 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,15 (3H, bs, -NH₃⁺), 6,68 (2H, bs, ), 6,90 (1H, s, ), 7,35 (5H, bs, -C₆H₅), 9,75 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	Br	147 (Zer- setzung)	1775, 1680, 1640	1,21 (3H, t, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 3,50 (2H, bs, C₂-H), 3,81 (2H, q, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 3,91 (3H, s, -OCH₃), 4,42, 5,10 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,19 (1H, d, J=5Hz,

Tabelle 19 (Fortsetzung)

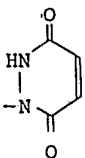
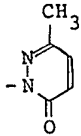
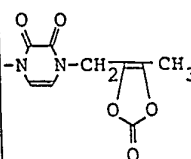
				C_6-H), 5,95 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, C_7-H), 6,67 (2H, bs, $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$), 9,64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)
	H	195-198 (Zer- setzung)	1775, 1710, 1690 } 1630	3,34 (2H, bs, C_2-H), 3,89 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,99 (2H, bs, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_2- \end{array}$), 5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6-H), 5,75 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, C_7-H), 6,84 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{S} \quad \text{H} \end{array}$), 6,89, 7,10 (2H, ABq, $J=10\text{Hz}$, $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$), 9,70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)
	H	188-189 (Zer- setzung)	1770, 1710, 1680 } 1630	2,31 (3H, s, CH_3), 3,44 (2H, bs, C_2-H), 3,96 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,98, 5,40 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_2- \end{array}$), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6-H), 5,88 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, C_7-H), 6,17 (3H, bs, $-\text{NH}_3^+$), 6,95 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{S} \quad \text{H} \end{array}$), 7,00, 7,50 (2H, ABq, $J=10\text{Hz}$, $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$), 9,87 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)
	H	151-154 (Zer- setzung)	1820, 1775, 1685, 1640	2,22 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,46 (2H, bs, C_2-H), 3,90 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,42, 5,05 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_2- \end{array}$), 4,78 (2H, s, $>\text{NCH}_2-$), 5,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6-H), 5,80 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, C_7-H), 6,64 (2H, s, $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$), 6,84 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{S} \quad \text{H} \end{array}$), 9,78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

Tabelle 19 (Fortsetzung)

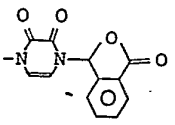
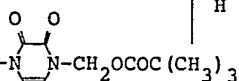
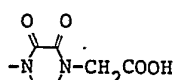
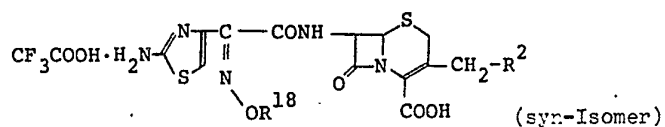
	H	175-180 (Zer- setzung)	1770, 1700 1630	3,59 (2H, bs, C₂-H), 3,99 (3H, s, -OCH₃), 4,48, 5,19 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5,27 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,94 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,15, 6,68 (2H, ABq, J=6Hz, ) , 6,99, (1H, s, ) , 7,66-8,19 (5H, m, , ) , 9,92 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	H	108-110 (Zer- setzung)	1780, 1730, 1690, 1650	1,18 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,54 (2H, bs, C₂-H), 3,98 (3H, s, -OCH₃), 4,49, 5,17 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5,29 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,77 (2H, s, >NCH₂-), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,79 (2H, bs, ) , 7,02 (1H, s, ) , 9,99 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	H	161-166 (Zer- setzung)	1770, 1680, 1640	3,51 (2H, bs, C₂-H), 3,96 (3H, s, -OCH₃), 4,52, 5,15 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 4,54 (2H, s, >NCH₂-), 5,27 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,75 (2H, s, ) , 6,98 (1H, s, ) , 9,92 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Tabelle 20



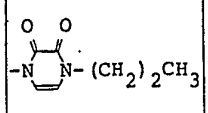
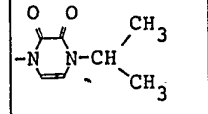
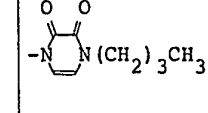
Verbindung		Smp. (°C)	IR (KBr), cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR (d ₆ -DMSO), δ-Werte:
R ²	R ¹⁸			
	-CH ₃	165-167 (Zersetzung)	1770, 1710 1630	0,90 (3H, t, J=7Hz, >N-CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,32-2,01 (2H, m, >NCH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,53 (2H, bs, C ₂ -H), 3,73 (2H, t, J=7Hz, >N-CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,96 (3H, s, -OCH ₃), 4,48, 5,14 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,14 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,91 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,24 (3H, bs, -NH ₃ ⁺), 6,69 (2H, bs, ) 6,92 (1H, s, ) -CONH-)
	-CH ₃	160-162 (Zersetzung)	1770, 1710 1630	1,25 (6H, d, J=7Hz, >N-CH(CH ₃) ₂), 3,48 (2H, bs, C ₂ -H), 3,93 (3H, s, -OCH ₃), 4,44, 5,08 (2H, ABq, J=15Hz, ), 4,64-5,12 (1H, m, >N-CH(CH ₃) ₂), 5,21 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,36 (3H, bs, -NH ₃ ⁺), 6,72 (2H, bs, ) 6,91 (1H, s, ) -CONH-)
	-CH ₃	155-157 (Zersetzung)	1775, 1710, 1680 1630	0,89 (3H, t, J=7Hz, >N(CH ₂) ₃ CH ₃), 1,03-1,93 (4H, m, >N-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃), 3,49 (2H, bs, C ₂ -H), 3,74 (2H, t, J=7Hz, >NCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃), 3,92 (3H, s, -OCH ₃), 4,41, 5,11 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,21 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,81 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,65 (2H, bs, ) 6,87 (1H, s, ) 7,26 (3H, bs, -NH ₃ ⁺), 9,81 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Tabelle 20 (Fortsetzung)

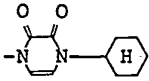
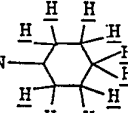
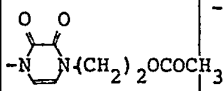
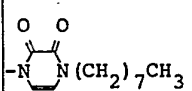
	-CH ₃	175-177 (Zer- setzung)	1770, 1710 1630	0,86-2,06 (10H, m, >N ) , 3,45 (2H, bs, C₂-H) , 3,87 (3H, s, -OCH₃) , 4,20-4,71 (1H, m, >N ) , 4,36, 5,11 (2H, ABq, J=15Hz, S ) , 5,14 (3H, bs, -NH₃⁺) , 5,23 (1H, d, J=5Hz, C₆-H) , 5,76 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H) , 6,62 (2H, bs, ) , 6,80 (1H, s, ) , 9,66 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	-CH ₃	105-107 (Zer- setzung)	1770, 1720, 1710 1630	1,97 (3H, s, -OCOCH₃) , 3,44 (2H, bs, C₂-H) , 3,80-4,42 (4H, m, >NCH₂CH₂O-) , 3,91 (3H, s, -OCH₃) , 4,41, 5,04 (2H, ABq, J=15Hz, S ) , 5,15 (1H, d, J=5Hz, C₆-H) , 5,79 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H) , 6,59 (2H, bs, ) , 6,88 (1H, s, ) , 7,38 (3H, bs, -NH₃⁺) , 9,75 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	-CH ₃	131-135 (Zer- setzung)	1775, 1670, 1660, 1640	0,88 (3H, t, J=7Hz, >N(CH₂)₇CH₃) , 1,05- 1,85 (12H, m, >NCH₂(CH₂)₆CH₃) , 3,53 (2H, bs, C₂-H) , 3,73 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₆CH₃) , 3,96 (3H, s, -OCH₃) , 4,48, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, S ) , 5,25 (1H, d, J=5Hz, C₆-H) , 5,88 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H) , 6,72 (2H, bs, . ) , 6,98 (1H, s, ) , 7,21 (3H, bs, -NH₃⁺) , 9,93 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Tabelle 20 (Fortsetzung)

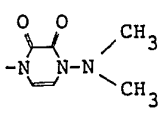
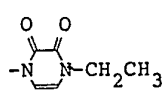
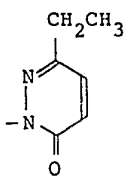
	-CH ₃	179-181 (Zer- setzung)	1770, 1710, 1680 1620	2,86 (6H, s, -N$\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$), 3,51 (2H, bs, C₂-H), 3,93 (3H, s, -OCH₃), 4,42, 5,07 (2H, ABq, J=15Hz, $\begin{smallmatrix} \text{S} \\ \\ \text{CH}_2^- \end{smallmatrix}$), 5,22 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,96 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,57, 6,72 (2H, ABq, J=6Hz, $\begin{smallmatrix} \text{H} & \text{H} \\ \diagdown & / \\ & \end{smallmatrix}$), 6,90 (1H, s, $\begin{smallmatrix} \text{N} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{S} \end{smallmatrix}$), 7,44 (3H, bs, -NH₃⁺), 9,80 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	-CH ₂ CH ₃	169-174 (Zer- setzung)	1775, 1645	1,20 (3H, t, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 1,29 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 3,52 (2H, bs, C₂-H), 3,47 (2H, q, J=7Hz, >N-CH₂CH₃), 4,26 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4,45, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, $\begin{smallmatrix} \text{S} \\ \\ \text{CH}_2^- \end{smallmatrix}$), 5,26 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,70 (2H, bs, $\begin{smallmatrix} \text{H} & \text{H} \\ \diagdown & / \\ & \end{smallmatrix}$), 6,95 (1H, s, $\begin{smallmatrix} \text{N} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{S} \end{smallmatrix}$), 9,86 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	-CH ₃	153-156 (Zer- setzung)	1780, 1720, 1690 1630	1,17 (3H, t, J=7Hz, CH₃CH₂-), 2,64 (2H, q, J=7Hz, CH₃CH₂-), 3,46 (2H, bs, C₂-H), 3,96 (3H, s, -OCH₃), 4,96, 5,40 (2H, ABq, J=15Hz, $\begin{smallmatrix} \text{S} \\ \\ \text{CH}_2^- \end{smallmatrix}$), 5,23 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,95, 7,19 (2H, ABq, J=10Hz, $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{H} \end{smallmatrix}$), 6,97 (1H, s, $\begin{smallmatrix} \text{N} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{S} \end{smallmatrix}$), 7,59 (3H, bs, -NH₃⁺), 9,90 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Tabelle 20 (Fortsetzung)

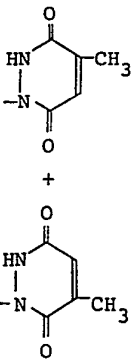
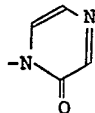
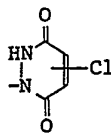
	-CH ₃	>200	1770, 1710, 1665	2,05 (1,5H, s, -CH₃×0,5), 2,07 (1,5H, s, -CH₃×0,5), 3,34 (2H, bs, C₂-H), 3,87 (3H, s, -OCH₃), 4,97 (2H, bs, ), 5,09 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,73 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,77 (0,5H, s, ×0,5), 6,80 (1H, s, ), 6,94 (0,5H, s, ×0,5), 7,75 (3H, bs, -NH₃⁺), 9,67 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	-CH ₃	144-147 (Zer- setzung)	1770, 1680 1640	3,43 (2H, bs, C₂-H), 3,87 (3H, s, -OCH₃), 4,51, 5,65 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,14 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,78 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,80 (1H, s, ), 7,31, 7,57 (2H, ABq, J=5Hz, ), 7,98 (1H, s, ), 9,66 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	-CH ₃	>200	1775, 1710, 1665 1630	3,40 (2H, bs, C₂-H), 3,90 (3H, s, -OCH₃), 4,87, 5,24 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,06 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,78 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,84 (1H, s, ), 7,44 (1H, s, ), 9,69 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	-CH ₃	168-170 (Zer- setzung)	1770, 1710 1630	3,50 (2H, bs, C₂-H), 3,95 (3H, s, -OCH₃), 4,47, 5,15 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,24 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,85 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,46, 6,62, (2H, ABq, J=6Hz, ), 6,94 (1H, s, ), 7,03 (3H, bs, -NH₃⁺), 9,85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Tabelle 21 (Fortsetzung)

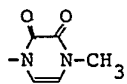
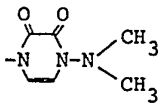
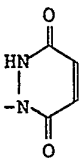
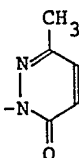
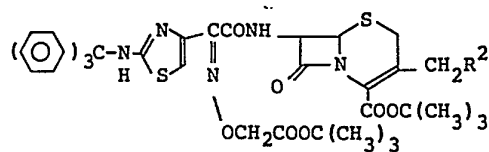
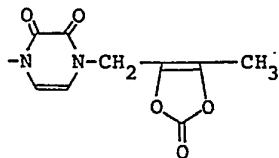
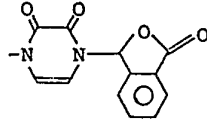
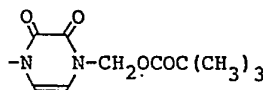
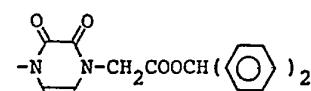
	$-\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	125-127 (Zersetzung)	1785, 1725, 1690, 1645
	$-\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	151-154 (Zersetzung)	1780, 1725, 1685, 1640
	$-\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	126-130 (Zersetzung)	1780, 1725, 1690-1660
	$-\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	118-120 (Zersetzung)	1780, 1720, 1660

Tabelle 22



Verbindung R^2	Smp. ($^{\circ}\text{C}$)	IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
	133-135 (Zersetzung)	1820, 1780, 1720, 1690, 1650
	164-167 (Zersetzung)	1785, 1730, 1710, 1690, 1660
	135-138 (Zersetzung)	1785, 1740, 1730, 1710, 1680, 1660
	152-154 (Zersetzung)	1785, 1750, 1720, 1690, 1655

(2) In einem Lösungsmittelgemisch aus 8 ml Trifluoressigsäure und 3 ml Anisol löst man 1,6 g Diphenylmethyl-7-[2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-(syn)-tert.-butoxycarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat, worauf man diese Lösung während 1 Stunde bei Zimmertemperatur zur Umsetzung bringt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit 10 ml Diethylether versetzt, und die Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt. Hierauf werden die erhaltenen Kristalle in 20 ml einer 50 gew.-%igen wässrigen Ameisensäurelösung gelöst und die Lösung während 1 Stunde bei einer Temperatur von 45 bis 55 °C zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung werden die ausgefällten Kristalle durch Filtrieren gesammelt und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene Rückstand wird mit 10 ml Ethylacetat versetzt und die gebildeten Kristalle durch Filtrieren gesammelt. Anschliessend werden die Kristalle in ausreichender Weise mit 10 ml Ethylacetat gewaschen und getrocknet, wobei man 0,7 g (Ausbeute: 80,7%) 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 139 bis 140 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1695, 1680, 1635

NMR (d_6 -DMSO) δ -Werte:

1,22 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 3,53 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

3,74 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 4,70 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$),

4,45, 5,10 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$), $\text{S} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_2- \end{array}$,

5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),

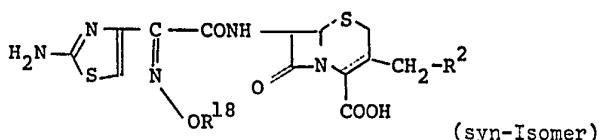
5,90 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

6,69 (2H, bs, $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$), 6,94 (1H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{S} \end{array}$),

9,70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

In ähnlicher Weise lassen sich die in der folgenden Tabelle 23 wiedergegebenen Verbindungen herstellen.

Tabelle 23



Verbindung		Smp. (°C)	IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$	NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:
R^2	R^{18}			
*1		165-166 (Zersetzung)	1775, 1705, 1690 1620	1,22 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 1,53 (6H, s, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C-COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$), 3,54 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,75 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 4,49, 5,16 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, $\text{S} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_2- \end{array}$), 5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6,01 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,72 (2H, bs, $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$), 6,96 (1H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{S} \end{array}$), 9,64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

Tabelle 23 (Fortsetzung)

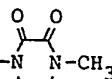
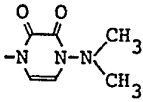
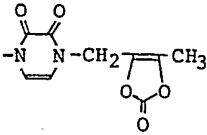
	-CH ₂ COOH	182-183 (Zer- setzung)	1770, 1690, 1670, 1640	3,44 (2H, bs, C ₂ -H), 4,42, 5,00 (2H, ABq, J=15Hz, S ) , 4,60 (2H, bs, -OCH ₂ COOH), 5,19 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,84 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,52 (2H, ABq, J=6Hz, ) , 6,82 (1H, s, N ) , 9,56 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	-CH ₂ COOH	88-91 (Zer- setzung)	1770, 1680, 1660, 1630	3,34 (3H, s, >NCH ₃), 3,41 (2H, bs, C ₂ -H), 4,45, 5,02 (2H, ABq, J=15Hz, S ) , 4,67 (2H, bs, -OCH ₂ COOH), 5,16 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,84 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,60 (2H, bs, ) , 6,97 (1H, s, N ) , 9,75 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	-CH ₂ COOH	155-158 (Zer- setzung)	1770, 1710, 1670, 1630	2,85 (6H, s, -N ) , 3,49 (2H, bs, C ₂ -H), 4,43, 4,98 (2H, ABq, J=15Hz, S ) , 4,65 (2H, s, -OCH ₂ CO-), 5,15 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,79 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,61 (1H, bs, ) , 6,91 (1H, s, N ) , 9,65 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	-CH ₂ COOH	151-154 (Zer- setzung)	1820, 1770, 1680, 1640	2,22 (3H, s, -CH ₃), 3,50 (2H, bs, C ₂ -H), 4,70 (2H, s, >NCH ₂ -), 4,85 (4H, bs, -OCH ₂ CO-, S ) , 5,27 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,94 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,75 (2H, s, ) , 6,97 (1H, s, N ) , 9,81 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Tabelle 23 (Fortsetzung)

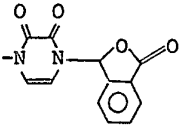
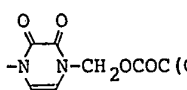
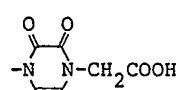
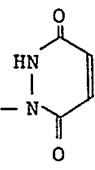
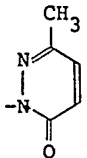
	-CH ₂ COOH	137-140 (Zer- setzung)	1785, 1720, 1690, 1640	3,75 (2H, bs, C₂-H), 4,47, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, S ), 4,74 (2H, s, -OCH₂CO-), 5,13 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,97 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,12, 6,66 (2H, ABq, J=6Hz, ), 7,05 (1H, s, S ), 7,61-8,25 (5H, m,  ), 8,84 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	-CH ₂ COOH	178-183 (Zer- setzung)	1790, 1730, 1690, 1650	1,17 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,72 (2H, bs, C₂-H), 4,46, 5,20 (2H, ABq, J=15Hz, S ), 4,70 (2H, s, -OCH₂CO-), 5,03 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,73 (2H, s, >NCH₂-), 6,06 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,73 (2H, bs, ), 7,05 (1H, s, S ), 8,87 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	-CH ₂ COOH	135-142 (Zer- setzung)	1780, 1720, 1680, 1635	3,73 (2H, bs, C₂-H), 4,48, 5,28 (2H, ABq, J=15Hz, S ), 4,54 (2H, s, >NCH₂-), 4,73 (2H, s, -OCH₂CO-), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 6,07 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,74 (2H, bs, ), 7,05 (1H, s, N ), 8,89 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Tabelle 23 (Fortsetzung)

*2 	-CH ₂ COOH	190-193 (Zer- setzung)	1770, 1710, 1660, 1630	3,34 (2H, bs, C₂-H), 4,63 (2H, s, -OCH₂CO-), 4,98 (2H, bs, S-CH₂-), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,77 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,83 (1H, s, N-CH₂-), 6,85, 7,11 (2H, ABq, J=10Hz, S-CH₂-), 9,51 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
*2 	-CH ₂ COOH	194-197 (Zer- setzung)	1770, 1710, 1690, 1630	2,28 (3H, s, >CH₃), 3,43 (2H, bs, C₂-H), 4,73 (2H, s, -OCH₂CO-), 5,14 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,23 (2H, bs, S-CH₂-), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,96, 7,46 (2H, ABq, J=10Hz, S-CH₂-), 7,01 (1H, s, N-CH₂-), 7,80 (3H, bs, -NH₃⁺), 9,76 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

*1 Trifluoressigsäuresalz (zur Reinigung des nach dem obigen Verfahren erhaltenen Produktes wird es in an sich bekannter Weise in einen Diphenylethylester übergeführt und hierauf mittels Trifluoressigsäure einer Entesterung unterworfen, wobei man zu einem Trifluoressigsäuresalz gelangt).

*2 Formiat

Beispiel 8

(1) Einer Lösung von 1,68 g Diketen in 8,40 ml wasserfreiem Methylchlorid gibt man tropfenweise eine Lösung von 2,08 g Brom in 6,25 ml wasserfreiem Methylchlorid unter Rühren bei -30 °C hinzu und lässt dann dieses Gemisch während 30 Minuten bei einer Temperatur von -30 bis -20 °C reagieren. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wird dann tropfenweise bei -30 °C oder weniger einer Lösung von 50 ml wasserfreiem Methylchlorid, welche 5,20 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat und 4,08 g Bis-(trimethylsilyl)-acetamid enthält, zugegeben.

Nach beendeter tropfenweiser Zugabe wird das Gemisch während 30 Minuten bei einer Temperatur von -30 bis -20 °C und hierauf während 1 Stunde bei einer Temperatur von 0 bis 10 °C zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Rückstand in 50 ml Ethylacetat und 40 ml Wasser gelöst. Hierauf wird die organische Schicht abgetrennt, mit 40 ml Wasser und anschliessend mit 40 ml einer gesättigten wässrigen Natrium-

chloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird anschliessend unter vermindertem Druck abdestilliert. Der entstandene Rückstand wird mit 50 ml Diisopropylether versetzt, und die dabei ausgefallenen Kristalle werden anschliessend durch Filtrieren gesammelt, wobei man 5,85 g (Ausbeute: 85,6%) Diphenylmethyl-7-(4-brom-3-oxobutyramido)-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 138 bis 142 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C=O} 1778, 1720, 1680, 1640
NMR (d₆-DMSO), δ-Werte:

1,22 (3H, t, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 3,40 (2H, bs, C₂-H),

3,85 (2H, q, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 3,87 (2H, bs,

BrCH₂COCCH₂-),

4,18 (2H, bs, BrCH₂CO-),

4,47, 4,96 (2H, ABq, J=15Hz), S-CH₂-

5,04 (1H, d, J = 5Hz, C₆-H), 5,90 (1H, dd, J = 5Hz, J = 8Hz, C₇-H),

6,15, 6,50 (2H, ABq, J = 6Hz, ,

6,98 (1H, s, -CH<), 7,40 (10H, bs,  × 2),

8,55 (1H, d, J = 8Hz, -CONH-)

In ähnlicher Weise lässt sich die folgende Verbindung herstellen:

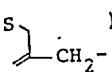
4,09 g (Ausbeute: 62,6%) Diphenylmethyl-7- (4-brom-3-oxo-butyramido) -3- [[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 124 bis 126 °C (Zersetzung).

IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C=O} 1780, 1725, 1660

NMR (d₆-DMSO), δ-Werte:

3,49 (4H, bs, C₂-H, ,

4,52 (2H, s, BrCH₂C-), ,

5,06 (1H, bs, , 5,26 (1H, d, J = 5Hz, C₆-H),

5,90 (1H, dd, J = 5Hz, J = 8Hz, C₇-H),

7,01, 7,25 (2H, ABq, J = 10Hz, ,

7,09 (1H, s, -CH<), 7,24-7,91 (10H, m,  × 2),

9,34 (1H, d, J = 10Hz, -CONH-)

(2) Zu einer Lösung von 5,50 g Diphenylmethyl-7- (4-brom-3-oxobutyramido) -3- [[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat in 30 ml Essigsäure gibt man tropfenweise eine 0,74 g Natriumnitrit enthaltende Lösung von 5 ml Wasser unter Eiskühlung innerhalb von 1 Stunde hinzu, worauf man das entstandene Gemisch während 2 Stunden bei Zimmertemperatur zur Umsetzung bringt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in 500 ml Wasser gegossen, wobei sich Kristalle ausscheiden. Diese Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, mit Wasser in ausreichender Weise gewaschen und getrocknet. Hierauf werden die Kristalle in 10 ml Chloroform gelöst und anschliessend durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluierungsmittel = Mischung von Benzol und Ethylacetat = 2:1 Volumenverhältnis) gereinigt, wobei man 3,15 g (Ausbeute: 54,9%) Diphenylmethyl-7- (4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido) -3- [[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 127 bis 132 °C (Zersetzung) erhält.

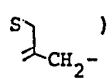
IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C=O} 1778, 1720, 1680, 1635

NMR (CDCl₃), δ-Werte:

1,26 (3H, t, J = 7Hz, >NCH₂CH₃), 3,47 (2H, bs, C₂-H),

3,81 (2H, q, J = 7Hz, >NCH₂CH₃), 4,52 (2H, s,

BrCH₂CO-),

4,53, 4,78 (2H, ABq, J = 15Hz, ,

5,11 (1H, d, J = 5Hz, C₆-H), 5,80-6,15 (1H, m, C₇-H),

6,13, 6,52 (2H, ABq, J = 6Hz, ,

7,02 (1H, s, -CH<), 7,41 (10H, bs,  × 2),

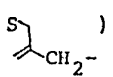
9,20 (1H, d, J = 8Hz, -CONH-)

In ähnlicher Weise gelangt man zur folgenden Verbindung:

4,71 g (Ausbeute 75,1%) Diphenylmethyl-7- (4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido) -3- [[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 138 bis 141 °C (Zersetzung).

IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C=O} 1780, 1720, 1660

NMR (d₆-DMSO), δ-Werte:

3,46 (2H, bs, C₂-H), 4,62 (2H, 4,96 (2H, bs, ,

5,18 (1H, d, J = 5Hz, C₆-H), 5,93 (1H, dd, J = 5Hz, J = 8Hz, C₇-H),

6,89, 7,13 (2H, ABq, J = 10Hz, ,

6,96 (1H, s, -CH<), 7,13-7,72 (10H, m,  × 2),

9,45 (1H, d, J = 8Hz, -CONH-), 13,36 (1H, s, =N-OH)

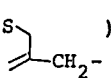
(3) In 12 ml N,N-Dimethylacetamid löst man 3,00 g des nach obigem Absatz (2) erhaltenen Diphenylmethyl-7- (4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido) -3- [[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylats und 0,42 g Thioharnstoff, worauf man die entstandene Lösung während 3 Stunden bei Zimmertemperatur zur Umsetzung bringt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in ein Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 120 ml Wasser und 240 ml Ethylacetat, gegossen. Anschliessend wird das Gemisch mittels Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von 7,0 eingestellt, worauf man die organische Schicht abtrennt und mit 50 ml Wasser und anschliessend mit 50 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wäscht. Nach dem Trocknen der organischen Schicht über wasserfreiem Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird hierauf mit 20 ml Diethylether versetzt, und die gebildeten Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 2,10 g (Ausbeute: 72,3%) Diphenylmethyl-7- [2-(2-aminothiazol-4-yl)-2- (syn)-hydroxyiminoacetamido] -3- [(1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 137 bis 140 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C=O} 1778, 1720, 1680, 1640

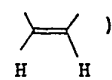
NMR (d₆-DMSO), δ-Werte:

1,19 (3H, t, J = 7Hz, >NCH₂CH₃), 3,48 (2H, bs, C₂-H),

3,68 (2H, q, J = 7Hz, >NCH₂CH₃),

4,46, 5,04 (2H, ABq, J = 15Hz, ,

5,28 (1H, d, J = 5Hz, C₆-H), 5,97 (1H, dd, J = 5Hz, J = 8Hz, C₇-H),

6,57, 6,75 (2H, ABq, J = 6Hz, ,

6,79 (1H, s, ) , 7,07 (1H, s, -CH<) ,
7,53 (10H, bs,  × 2), 9,70 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

(4) In einem Lösungsmittelgemisch aus 10,0 ml Trifluoressigsäure und 2,0 ml Anisol löst man 2,00 g Diphenylmethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat, erhalten gemäss obigem Absatz (3), worauf man die so erhaltene Lösung während 2 Stunden bei Zimmertemperatur umsetzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 15 ml Diethylether versetzt, worauf man die gebildeten Kristalle durch Filtrieren sammelt. Anschliessend werden die Kristalle mit 10 ml Diethylether in ausreichender Weise gewaschen und hierauf getrocknet, wobei man 1,62 g (Ausbeute: 87,6%) des Trifluoressigsäuresalzes der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 112 bis 118 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C=O} 1780, 1680, 1620

NMR (d₆-DMSO), δ-Werte:

1,19 (3H, t, J=7Hz, >N-CH₂-CH₃) , 3,47 (2H, bs, C₂-H),

3,72 (2H, q, J=7Hz, >NCH₂-CH₃) ,

4,45–6,70 (4H, m, , C₆-H, C₇-H),

6,59–6,83 (3H, m, )

Beispiel 9

(1) Eine Lösung von 7,1 g Diphenylmethyl-7-[4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutylamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat in 70 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird langsam mit einer Lösung von Diazomethan in Diethylether bei einer Temperatur von -5 bis 0 °C versetzt und die so erhaltene Lösung bei der gleichen Temperatur während 30 Minuten zur Umsetzung gebracht. Nachdem man die Entfernung des Diazomethans wahrgenommen hat, wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Hierauf wird der so entstandene Rückstand durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluierungsmittel: Mischung von Benzol und Ethylacetat im Volumenverhältnis von 3:1) gereinigt, wobei man 2,32 g (Ausbeute: 32,0%) Diphenylmethyl-7-[4-brom-2-(syn)-methoxyimino-3-oxobutylamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 135 bis 140 °C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C=O} 1778, 1720, 1682, 1638

NMR (CDCl₃), δ-Werte:

1,25 (3H, t, J=7Hz, >NCH₂-CH₃) , 3,48 (2H, bs, C₂-H),

3,84 (2H, q, J=7Hz, >NCH₂-CH₃) , 4,00 (3H, s, -OCH₃),

4,10 (2H, s, BrCH₂CO-),

4,48, 4,67 (2H, ABq, J=15Hz, ) ,

5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 6,05 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H),

6,38, 6,73 (2H, ABq, J=6Hz, ) ,

6,98 (1H, s, -CH<) , 7,32 (10H, bs,  × 2),

9,18 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

In ähnlicher Weise gelangt man zur folgenden Verbindung:

1,70 g (Ausbeute: 24,5%) Diphenylmethyl-7-[4-brom-2-(syn)-methoxyimino-3-oxobutylamido]-3-[[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 145 bis 148 °C (Zersetzung).

IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C=O} 1780, 1730, 1660

NMR (d₆-DMSO), δ-Werte:

3,49 (2H, bs, C₂-H, 4,03 (3H, s, -OCH₃),

4,60 (2H, s, BrCH₂CO-), 5,02 (2H, bs, ) ,

5,30 (1H, d, J=5Hz, C₆-H),

6,02 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H),

6,92, 7,16 (2H, ABq, J=10Hz, ) ,

6,99 (1H, s, -CH<) , 7,17–7,78 (10H, m,  × 2),

10,16 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

(2) In 14 ml N,N-Dimethylacetamid löst man 2,3 g Diphenylmethyl-7-[4-brom-2-(syn)-methoxyimino-3-oxobutylamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat und 0,32 g Thioharnstoff und lässt die so entstandene Lösung während 3 Stunden bei Zimmertemperatur reagieren. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in ein Lösungsmittelgemisch aus 50 ml Wasser und 150 ml Ethylacetat gegossen. Anschliessend wird Natriumhydrogencarbonat hinzugegeben, um das Gemisch auf einen pH-Wert von 6,7 einzustellen, worauf man die organische Schicht abtrennt. Die wässrige Schicht wird hierauf zweimal mit jeweils 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf man das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird dann mit 20 ml Diethylether versetzt, und die Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 1,92 g (Ausbeute: 86,3%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 165 bis 167 °C erhält.

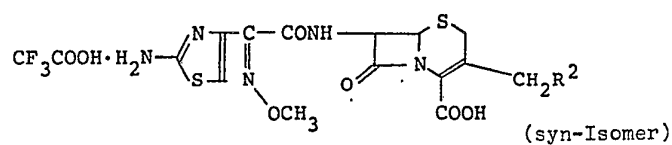
IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C=O} 1780, 1720, 1680, 1640

In ähnlicher Weise erhält man die folgende Verbindung: Diphenylmethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat; Schmelzpunkt 175 bis 178 °C (Zersetzung).

IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C=O} 1780, 1720, 1685–1660

Die gleiche Ringschlussreaktion, wie sie oben beschrieben worden ist, wird wiederholt und anschliessend die in Beispiel 6-(3) oder in Beispiel 7-(2) erwähnte Reaktion durchgeführt, wobei man zu den in den Tabellen 24, 25 und 26 aufgezählten Verbindungen gelangt.

Tabelle 24



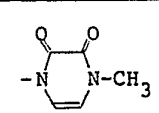
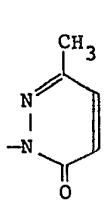
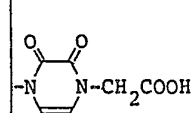
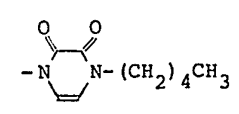
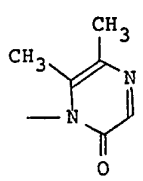
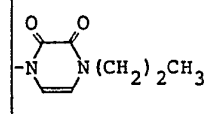
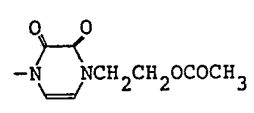
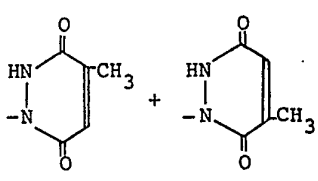
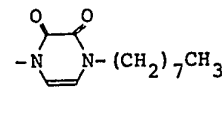
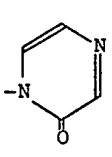
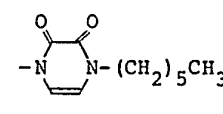
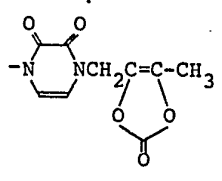
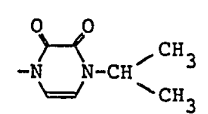
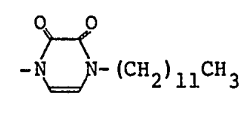
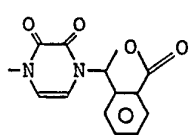
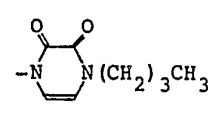
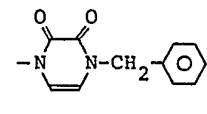
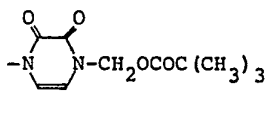
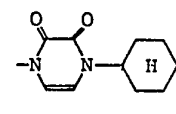
R ²	R ²	R ²
		
	 *	
R ²	R ²	
		
		
		
		
		

Tabelle 25 (Fortsetzung)

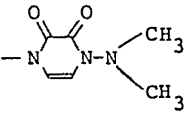
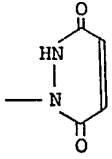
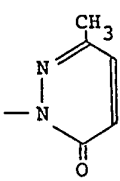
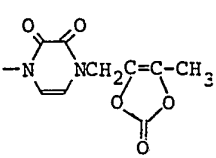
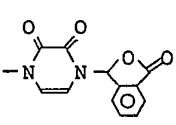
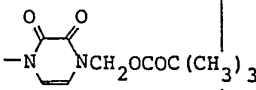
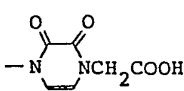
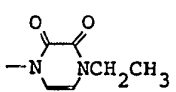
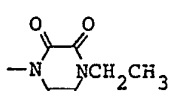
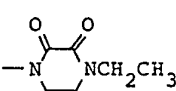
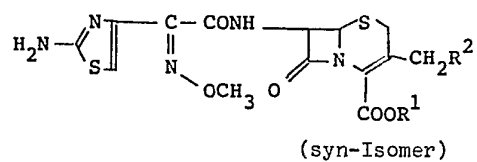
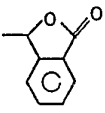
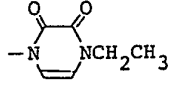
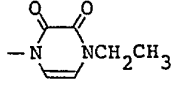
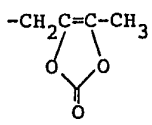
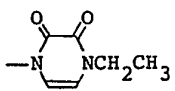
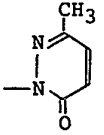
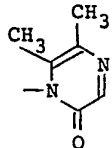
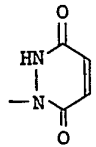
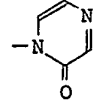
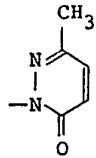
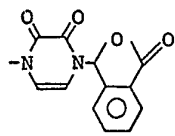
	$\text{CF}_3\text{COOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COO}-\text{C}_6\text{H}_5$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$

Tabelle 26



R ¹	R ²
$\begin{array}{c} \text{---CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{---CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{---CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{---CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{---CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{---CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\text{---CH}_2\text{OCOC(CH}_3)_3$	
$\begin{array}{c} \text{---CHOCOOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	

Tabelle 26 (Fortsetzung)

	*	
$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$		
		
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		
$-\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3$ CH_3		
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		

Die physikalischen Eigenschaften, nämlich die Schmelzpunkte, Infrarot- und magnetische Kernresonanzspektren, der obigen Verbindungen sind dieselben, wie sie gemäss den Beispielen 6, 7, 11 und 12 erhalten worden sind.

Beispiel 10

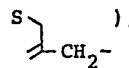
(1) Zu einer Suspension von 2,2 g 2-(2-Formamidothiazol-4-yl)-glyoxylsäure in 11 ml N,N-Dimethylacetamid gibt man tropfenweise 1,8 g Phosphoroxychlorid bei einer Temperatur von -20°C hinzu und lässt das entstandene Gemisch bei der gleichen Temperatur während 2 Stunden reagieren. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit einer Lösung von 26 ml Methylenchlorid, enthaltend 5,2 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat, bei -30 bis -20°C versetzt. Nach beendeter tropfenweiser Zugabe wird das Gemisch bei der gleichen Temperatur während 1 Stunde zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung versetzt mit 70 ml Wasser und 50 ml Methylenchlorid, worauf man noch Natriumhydrogencarbonat hinzufügt, um das Gemisch auf einen pH-Wert von 6,5 einzustellen. Dann werden die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren entfernt. Die organische Schicht wird hierauf abgetrennt, mit 100 ml Wasser und anschliessend mit 10 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Hierauf wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluierungsmittel: Chloroform: Methanol = 20:1 Volumenverhältnis) gereinigt, wobei man 1,4 g (Ausbeute: 20,0%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl) glyoxylamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-ethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 140 bis 145°C (Zersetzung) erhält.

IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680, 1670, 1640

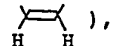
NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

1,20 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$, $\text{>NCH}_2\text{CH}_3$),

3,50 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,69 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$, $\text{>NCH}_2\text{CH}_3$),

4,40, 5,00 (2H, ABq, $J = 15\text{Hz}$), ,

5,30 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6,00 (1H, dd, $J = 5\text{Hz}$, $J = 9\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

6,50, 6,62 (2H, ABq, $J = 5\text{Hz}$), ,

7,04 (1H, s, -CH<), 7,30 (10H, bs,  $\times 2$),

8,64 (1H, s, ) , 8,81 (1H, s, HCONH-),

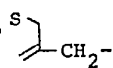
10,20 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$, -CONH-), 12,90 (1H, bs, HCONH-)

In ähnlicher Weise erhält man 0,09 g (Ausbeute: 19,2%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-glyoxyl-

amido]-3-[[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 153 bis 154°C (Zersetzung).

IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1725, 1690, 1665

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{d}_6$ -DMSO), δ -Werte:

3,42 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,96–5,40 (3H, m, , $\text{C}_6\text{-H}$),

5,95 (1H, dd, $J = 5\text{Hz}$, $J = 8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

6,72–7,78 (13H, m, -CH< , ,  $\times 2$),

8,66 (1H, s, ) , 8,73 (1H, s, HCO-),

9,86 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$, -CONH-)

(2) Eine Lösung von 7,0 g Diphenylmethyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat in 35 ml N,N-Dimethylacetamid wird mit 1,7 g Methoxyaminhydrochlorid unter Eiskühlung versetzt und das entstandene Gemisch während 3 Stunden bei 15 bis 20°C umgesetzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in ein Lösungsmittelgemisch aus 250 ml Wasser und 250 ml Ethylacetat gegossen und die organische Schicht abgetrennt, zuerst mit 250 ml Wasser und hierauf mit 250 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Hierauf wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird dann mit 50 ml Diethylether versetzt, und die entstandenen Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 6,1 g (Ausbeute: 83,7%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 165 bis 168°C erhält.

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

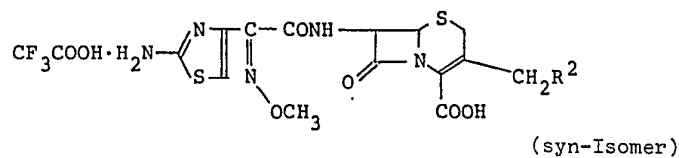
In ähnlicher Weise erhält man das Diphenylmethyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 171 bis 173°C (Zersetzung).

Die gleiche Oximinierungsreaktion wie die obige führt bei anschliessender Reaktion gemäss den Angaben in Beispiel 6-(2), (3) und/oder Beispiel 7-(2) zur folgenden Verbindung und zu den in den Tabellen 27, 28 und 29 erwähnten Verbindungen:

Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Amino-5-bromthiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure; Schmelzpunkt 147°C (Zersetzung).

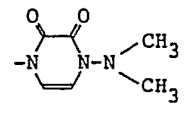
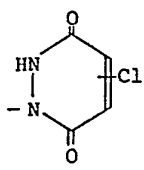
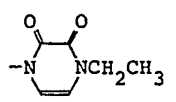
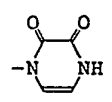
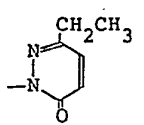
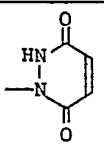
IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1680, 1640

Tabelle 27



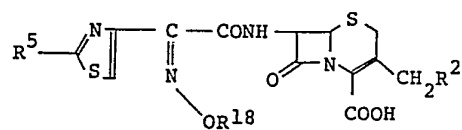
R ²	R ²	R ²

Tabelle 27 (Fortsetzung)

Fussnote: * Hydrochlorid

Tabelle 28



(syn-Isomer)

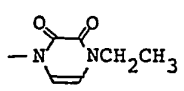
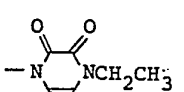
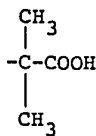
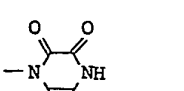
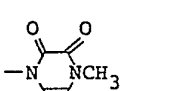
R ²	R ⁵	R ¹⁸
	NH ₂ -	-CH ₂ COOH
	CF ₃ COOH·NH ₂ -	
	NH ₂ -	-CH ₂ COOH
	CF ₃ COOH·NH ₂ -	-CH ₂ COOH

Tabelle 28 (Fortsetzung)

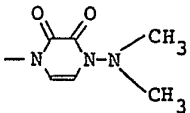
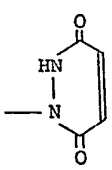
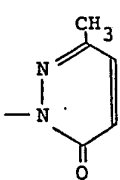
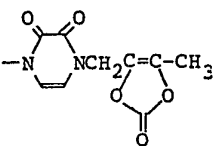
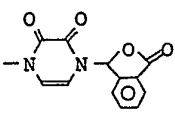
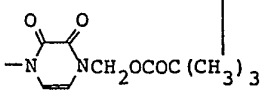
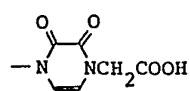
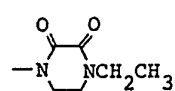
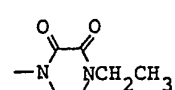
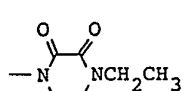
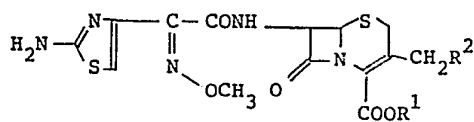
	$\text{CF}_3\text{COOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COO}-\text{C}_6\text{H}_5$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_4\text{H}_8$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$

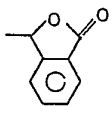
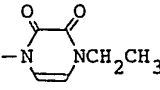
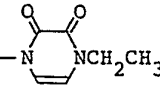
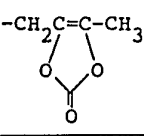
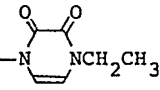
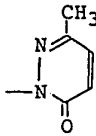
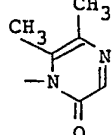
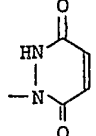
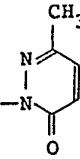
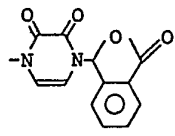
Tabelle 29



(syn-Isomer)

R ¹	R ²
$\begin{array}{c} \text{--CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{--CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{--CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{--CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{--CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{--CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\text{--CH}_2\text{OCOC(CH}_3)_3$	
$\begin{array}{c} \text{--CHOCOOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	

Tabelle 29 (Fortsetzung)

	*	
$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$		
		
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		
$-\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3$ CH_3		
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		

*Hydrochlorid

Die physikalischen Eigenschaften, nämlich die Schmelzpunkte, Infrarot- und magnetische Kernresonanzspektren, der obigen Verbindungen sind die gleichen, wie sie gemäss den Beispielen 6, 7, 11 und 12 erhalten werden.

Beispiel 11

(1) In einem Lösungsmittelgemisch von 37 ml Trifluoressigsäure und 10,8 g Anisol löst man 7,29 g Diphenylmethyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat, worauf man die so erhaltene Lösung während 2 Stunden bei Zimmertemperatur zur Umsetzung bringt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene Rückstand wird mit 50 ml Diethylether versetzt, und die entstandenen Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, mit 50 ml Diethylether in ausreichender Weise gewaschen und getrocknet, wobei man 5,2 g (Ausbeute: 92,4%) 7-[2-(2-Formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 155 bis 158 °C (Zersetzung) erhält.

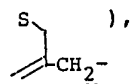
IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1710, 1675, 1640

NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

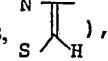
1,20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 3,49 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

3,73 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),

3,91 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

5, 4,42, 4,95 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$), ,

5,21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,89 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

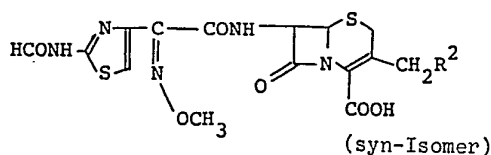
6,65 (2H, bs, , 7,46 (1H, s, ,

8,59 (1H, s, HCONH-), 9,77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$),

12,58 (1H, bs, HCONH)

In ähnlicher Weise erhält man die in der folgenden Tabelle 30 aufgezählten Verbindungen.

Tabelle 30



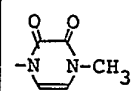
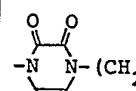
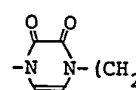
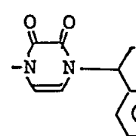
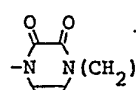
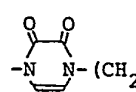
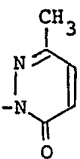
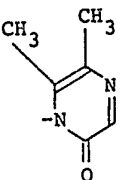
Verbindung R^2	Smp. (°C)	IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
	195-198 (Zersetzung)	1775, 1720, 1680-1640
	122-125 (Zersetzung)	1775, 1680, 1640
	165-170 (Zersetzung)	1775, 1680, 1640
	195-198 (Zersetzung)	1775, 1685, 1650 :
	155-158 (Zersetzung)	1780, 1720, 1680-1640
	144-147 (Zersetzung)	1778, 1685, 1660, 1645

Tabelle 30 (Fortsetzung)

	186-188 (Zersetzung)	1775, 1710, 1690, 1650
	218-221 (Zersetzung)	1775, 1670, 1650

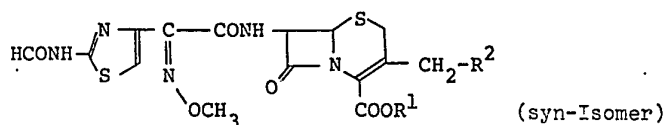
(2) Zu einer Lösung von 5,63 g 7-[2-(2-Formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure in 25 ml N,N-Dimethylacetamid gibt man 1,52 g 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-7-undecen und 3,84 g 1-Pivaloyloxyethyljodid unter Eiskühlung hinzu und lässt das Gemisch während 30 Minuten reagieren. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in ein Lösungsmittelgemisch aus 100 ml Wasser und 100 ml Ethylacetat gegossen. Anschliessend wird die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der entstandene Rückstand mit 50 ml Diethylether versetzt. Die entstandenen

Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 5,5 g (Ausbeute: 79,6%) 1-Pivaloyloxyethyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 140 bis 142 °C erhält.

IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1740, 1680, 1640

In ähnlicher Weise lassen sich die in der folgenden Tabelle 30 aufgezählten Verbindungen herstellen. In diesem Falle lassen sich die Verbindungen, wie sie in der Tabelle 1 erwähnt sind, auch nach der gleichen Methode wie in Beispiel 6-(1) herstellen mit dem Unterschied allerdings, dass man anstelle der Diphenylmethylester die entsprechenden Ester einsetzt.

Tabelle 31



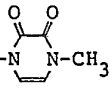
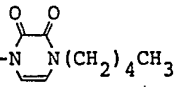
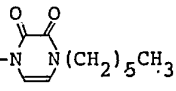
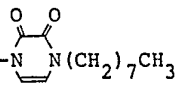
Verbindung		Smp. (°C)	IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
R ¹	R ²		
-CHOCOC(CH ₃) ₃ CH ₃		182-188 (Zersetzung)	1780, 1740, 1680-1640
-CHOCOC(CH ₃) ₃ CH ₃		120-122 (Zersetzung)	1783, 1740, 1680, 1640
-CHOCOC(CH ₃) ₃ CH ₃		108-115	1782, 1740, 1680, 1640
-CHOCOC(CH ₃) ₃ CH ₃		166-168 (Zersetzung)	1780, 1740, 1680-1640

Tabelle 31 (Fortsetzung)

$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC(CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		117-122	1785, 1745, 1685, 1645
$\text{-CH}_2\text{OCOC(CH}_3\text{)}_3$		158-160	1780, 1742, 1680, 1640
$\begin{array}{c} \text{-CHOCOOCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		150-152	1780, 1760, 1680, 1640
 *1		160-162	1780, 1680-1630
$\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3$		136-141 (Zersetzung)	1780, 1720, 1680, 1640
		165-168 (Zersetzung)	1810, 1775, 1720, 1670, 1640
$\text{-CH}_2\text{OCOC(CH}_3\text{)}_3$		193-195 (Zersetzung)	1775, 1745, 1685, 1650
$\text{-CH}_2\text{OCOC(CH}_3\text{)}_3$		138-140 (Zersetzung)	1780, 1750, 1690, 1660
$\text{-CH}_2\text{OCOC(CH}_3\text{)}_3$		158-164 (Zersetzung)	1780, 1740, 1680-1640

*1 Diastereomer

(3) Einer Lösung von 5,5 g 1-Pivaloyloxyethyl-7- [2-(2-formamidothiazol-4-yl)- 2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo- 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat, erhalten gemäss obigem Absatz (2), in 27,5 ml Methanol gibt man 1,13 ml konzentrierte Salzsäure hinzu, worauf man das Reaktionsgemisch während 2 Stunden bei 35 °C umsetzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 50 ml Ethylacetat

60 und 50 ml Wasser versetzt, worauf man das Gemisch durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von 6,0 einstellt. Anschliessend wird die organische Schicht abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf man das Lösungsmittel durch Destillation unter 65 vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird dann mit 45 ml Diethylether versetzt und die Kristalle durch Filtrieren gesammelt, wobei man 4,65 g (Ausbeute: 88,1%) 1-Pivaloyloxyethyl-7- [2-(2-aminothiazol-4-yl)- 2-(syn)-methoxyimino-

acetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 148 bis 150 °C erhält.

IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1740, 1680, 1640

NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

0,90–1,39 (12H, m, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),

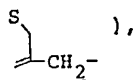
1,52 (3H, d, $J=5\text{Hz}$, $-\text{OCHO}-$), 3,52 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),



3,76 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),

3,88 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

4,38, 5,04 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$,



5,21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,87 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

6,61 (2H, bs, $\text{H} \begin{array}{c} \text{C} \\ \text{H} \end{array}$), 6,78 (1H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{S} \end{array}$),

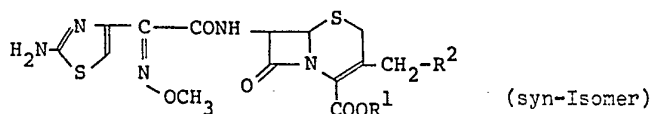
7,04 (1H, q, $J=5\text{Hz}$, $-\text{OCHO}-$), 7,22 (2H, bs, $-\text{NH}_2$),



9,67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

In ähnlicher Weise erhält man die in der folgenden Tabelle 15 32 erwähnten Verbindungen.

Tabelle 32



Verbindung		Smp. (°C)	IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$	NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:
R ¹	R ²			
$-\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3$ CH_3		198–201 (Zersetzung)	1780, 1740, 1680 1640	1,19 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,54 (3H, d, $J=5\text{Hz}$, $-\text{OCHO}-$), CH_3 3,30 (3H, s, $>\text{N-CH}_3$), 3,54 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,88 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,40, 5,06 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, $\text{S} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array}$), 5,24 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,91 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,46, 6,60 (2H, ABq, $J=6\text{Hz}$, $\text{H} \begin{array}{c} \text{C} \\ \text{H} \end{array}$), 6,80 (1H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{S} \end{array}$), 7,07 (1H, q, $J=5\text{Hz}$, $-\text{CH}-$), CH_3 7,26 (2H, bs, $-\text{NH}_2$), 9,74 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)
$-\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3$ CH_3		139–141 (Zersetzung)	1783, 1740, 1680, 1640	0,87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1,18 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,53 (3H, d, $J=5\text{Hz}$, $-\text{CHO}-$), CH_3 1,04–1,85 (6H, m, $>\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 3,59 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,72 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 3,91 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,45, 5,08 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, $\text{S} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array}$),

Tabelle 32 (Fortsetzung)

				5,28 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,65 (2H, bs, ) , 6,85 (1H, s, ) , 7,00 (1H, q, J=5Hz, -OCHO-), 9,82 (1H, d, J=8Hz, ) -CONH-)
-CHOCOC(CH₃)₃ CH₃	 N(CH₂)₅CH₃	145-150 (Zer- setzung)	1780, 1740, 1685, 1645	0,87 (3H, t, J=7Hz, >N(CH₂)₅CH₃), 1,18 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1,03-1,79 (8H, m, >NCH₂(CH₂)₄CH₃), 1,53 (3H, d, J=5Hz, -OCHO-), ) , 3,60 (2H, bs, C₂-H), 3,72 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₄CH₃), 3,90 (3H, s, -OCH₃), 4,41, 5,09 (2H, ABq, J=15Hz, S ) , 5,25 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,63 (2H, bs, ) , 6,82 (1H, s, ) , 6,98 (1H, q, J=5Hz, -OCHO-), 9,75 (1H, d, J=8Hz, ) -CONH-)
-CHOCOC(CH₃)₃ CH₃	 N(CH₂)₇CH₃	170-172 (Zer- setzung)	1780, 1740, 1680, 1640	0,88 (3H, t, J=8Hz, >N(CH₂)₇CH₃), 1,02-1,43 (21H, m, -C(CH₃)₃, >NCH₂(CH₂)₆CH₃), 1,56 (3H, d,

Tabelle 32 (Fortsetzung)

				$J=5\text{Hz}$, $-\text{OCHO}-$), 3,38-3,83 (4H, $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \end{array}$ m, $>\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,90 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,43, 5,11 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, S $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_2- \end{array}$), 5,28 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,94 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,65 (2H, bs, $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$), 6,83 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{S} \quad \text{H} \end{array}$), 7,02 (1H, q, $J=5\text{Hz}$, $-\text{OCHO}-$), 7,15 (2H, bs, $-\text{NH}_2$), $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 9,70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)
$-\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3$ $ $ CH_3	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ // \quad // \\ -\text{N} \quad \text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3 \end{array}$	153-158 (Zer- setzung)	1780, 1745, 1675, 1640	0,86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$), 1,18 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,02-1,87 (20H, m, $>\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$), 1,52 (3H, d, $J=5\text{Hz}$, $-\text{OCHO}-$), 3,53 (2H, bs, $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \end{array}$ $\text{C}_2\text{-H}$), 3,70 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$), 3,87 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,38, 5,03 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, S $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_2- \end{array}$), 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,85 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,58 (2H, bs, $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$), 6,75 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{S} \quad \text{H} \end{array}$), 7,01 (1H, q, $J=5\text{Hz}$, $-\text{OCHO}-$), $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 9,65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

Tabelle 32 (Fortsetzung)

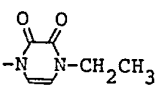
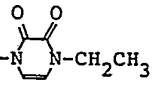
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		145-147	1780, 1740, 1675, 1640	1,01-1,35 (12H, m, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 3,47 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,70 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 3,78 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,30, 5,01 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, S ) , 5,14 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,67-6,06 (3H, m, $-\text{OCH}_2\text{O-}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,55 (2H, bs, ) , 6,70 (1H, s, ) , 7,12 (2H, bs, $-\text{NH}_2$), 9,52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$)
$-\text{CHOCOOCH}_2\text{CH}_3$ CH_3		155-157	1780, 1760, 1680, 1640	1,23 (6H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1,55 (3H, d, $J=5\text{Hz}$, $-\text{OCHO-}$), 3,53 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), , 3,76 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 3,86 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,19 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4,40, 5,05 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, S ) , 5,21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,86 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,52, 6,65 (2H, ABq, $J=6\text{Hz}$, ) , 6,74 (1H, s, ) , 6,87 (1H, q, $J=5\text{Hz}$, $-\text{OCHO-}$), , 7,02 (2H, bs, $-\text{NH}_2$), 9,65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$)

Tabelle 32 (Fortsetzung)

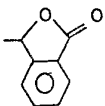
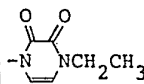
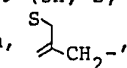
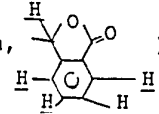
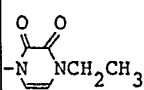
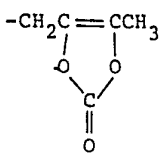
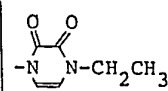
*1 	*2 	>200	1780, 1680, 1640	1,21 (3H, t, J=7Hz, $\text{>NCH}_2\text{CH}_3$), 3,67 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,81 (2H, t, J=7Hz, $\text{>NCH}_2\text{CH}_3$), 3,99 (3H, s, -OCH ₃), 4,17-5,13 (5H, m,  , -NH ₃ ⁺), 5,22 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,95, 6,77 (2H, ABq, J=7Hz, ) , 6,95 (0,5H, s, ) , 7,00 (0,5H, s, ) , 7,58-8,15 (5H, m, ) , 9,87 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$		139-144 (Zer- setzung)	1780, 1720, 1680, 1640	0,63-1,85 (10H, m, -COOCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ , $\text{>NCH}_2\text{CH}_3$), 3,55 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,76 (2H, q, J=7Hz, $\text{>NCH}_2\text{CH}_3$), 3,89 (3H, s, -OCH ₃), 4,30 (2H, t, J=7Hz, -COOCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4,39, 5,12 (2H, ABq, J=15Hz, s, ) , 5,25 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,68 (2H, bs, ) , 6,82 (1H, s, ) , 7,28 (2H, bs, -NH ₂), 9,79 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
		173-175 (Zer- setzung)	1820, 1780, 1730, 1680, 1640	1,19 (3H, t, J=7Hz, $\text{>NCH}_2\text{CH}_3$), 2,20 (3H, s, -C=C-CH_3), 3,53 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,73 (2H, q, J=7Hz, $\text{>NCH}_2\text{CH}_3$), 3,84 (3H, s, -OCH ₃), 4,34, 5,06 (2H, ABq, J=15Hz, s, ) , 5,09-5,30 (3H, m, $\text{C}_6\text{-H}$, -OCH ₂ C=), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,59 (2H, bs, ) , 6,74 (1H, s, ) , 7,17 (2H, bs, -NH ₂), 9,62 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Tabelle 32 (Fortsetzung)

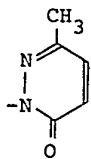
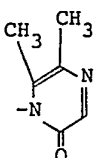
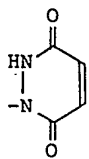
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		141-142 (Zer- setzung)	1775, 1740, 1650	1,24 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,31 (3H, s, CH_3), 3,40 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,99 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5,01, 5,33 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, S ), 5,09 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,61-6,14 (3H, m, $-\text{OCH}_2\text{O-}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,71 (2H, bs, $-\text{NH}_2$), 6,77 (1H, s, N ), 6,86, 7,24 (2H, ABq, $J=10\text{Hz}$, ), 9,34 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$)
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		156-159 (Zer- setzung)	1775, 1740, 1670 S 1640	1,19 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,27 (6H, s, CH_3), 3,35 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,86 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5,02, 5,40 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, S ), 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,70-6,14 (3H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $-\text{OCH}_2\text{O-}$), 6,81 (1H, s, N ), 7,26 (2H, m, $-\text{NH}_2$), 7,98 (1H, s, CH=)
*3 $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		151-153 (Zer- setzung)	1780, 1745, 1660	1,17 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,43 (4H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$, $-\text{NH}_2$), 3,85 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,75, 5,01 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, S ), 5,16 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,60-6,08 (3H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $-\text{OCH}_2\text{O-}$), 6,77 (1H, s, N ), 6,89, 7,12 (2H, ABq, $J=10\text{Hz}$, ), 9,62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$)

Tabelle 32 (Fortsetzung)

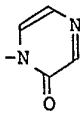
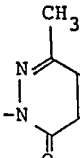
*3 $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		134-137 (Zer- setzung)	1780, 1750, 1680 1650	1,24 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,53 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,06 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,70, 5,35 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, ), 5,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,98-6,48 (5H, m, $-\text{OCH}_2\text{O-}$, $\text{C}_7\text{-H}$, $-\text{NH}_2$), 6,88 (1H, s, N-CH), 7,54, 7,70 (2H, ABq, $J=5\text{Hz}$, ), 8,33 (1H, s, ), 8,59 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$) (gemessen in CDCl_3)
*3 $-\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3$ CH_3		143-145 (Zer- setzung)	1780, 1740, 1655	1,18 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,53 (3H, d, $J=6\text{Hz}$, $-\text{OCHO-}$), 2,28 (3H, s, ), 3,47 (4H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$, $-\text{NH}_2$), 3,89 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,91, 5,29 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, ), 5,22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,88 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,92 (1H, s, N-CH), 6,93, 7,41 (2H, ABq, $J=10\text{Hz}$, ), 6,96 (1H, q, $J=6\text{Hz}$, $-\text{OCHO-}$), 9,74 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$) 

Tabelle 32 (Fortsetzung)

$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		154-160 (Zer- setzung)	1775, 1750, 1700, 1650	1,21 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,65 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,93 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,44, 5,14 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, S), 5,28 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,78-6,76 (5H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $-\text{OCH}_2\text{O}-$,), 6,89 (1H, s,), 7,36 (2H, bs, NH_2-), 7,72-8,27 (5H, m,), 9,81 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)
--	--	------------------------------	---------------------------------	---

*1 Diastereomer

*2 Chlorhydrat (das Salz wird in an sich bekannter Weise hergestellt).

*3 Die gewünschte Verbindung wird durch Umsetzung des Trifluoressigsäuresalzes mit einem Halogenid in Gegenwart von 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-7-undecen bei einer Temperatur zwischen -5 und 0°C erzeugt.

(4) Eine Lösung von 1,05 g 7-[2-(2-Formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(2,3-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure, erhalten gemäss obigem Absatz (1), in 10 ml Methanol wird mit 0,38 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und das erhaltene Gemisch während 2 Stunden bei 35°C zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird hierauf mit 10 ml Diethylether versetzt, und die Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 0,43 g (Ausbeute: 84,8%) des Chlorhydrats der 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(2,3-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 250°C oder darüber erhält.

IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1765, 1660, 1620NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:2,20 (6H, bs, $-\text{CH}_3 \times 2$), 3,18 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,90 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),4,94, 5,24 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, S),5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,78 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

6,89 (1H, s,), 7,82 (1H, s,),

9,79 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

Beispiel 12

(1) In ähnlicher Weise wie im obigen Beispiel 7-(1) lassen sich die in der folgenden Tabelle 33 wiedergegebenen Verbindungen aus den nachstehend wiedergegebenen Ausgangsmaterialien herstellen.

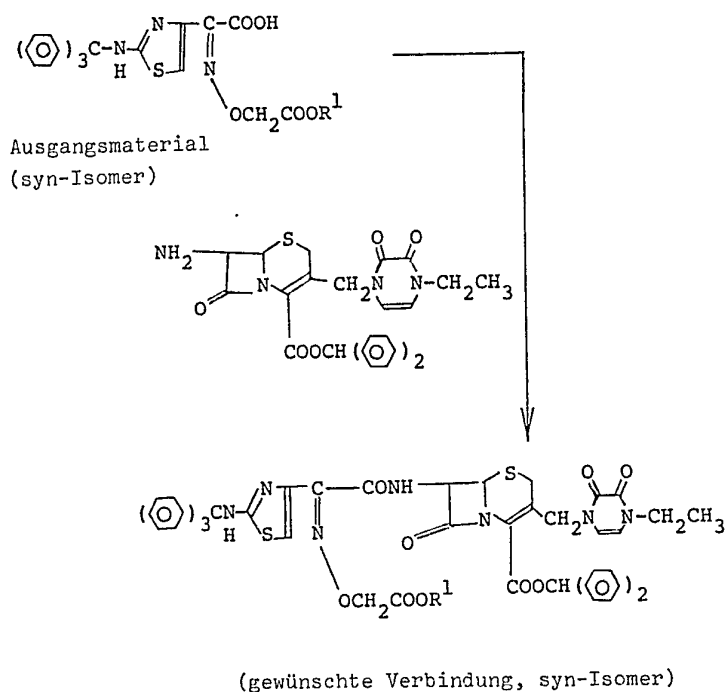
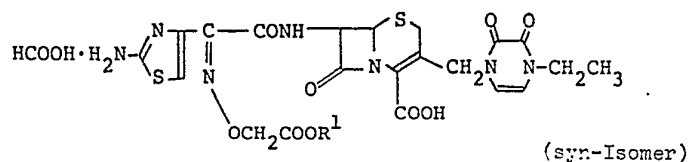


Tabelle 33

Gewünschte Verbindung	Smp. (°C)	IR (KBr), cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
R ¹		
	127-130 (Zersetzung)	1780, 1720, 1685, 1645
	127-130 (Zersetzung)	1780, 1720, 1685, 1635
-CH ₂ CH ₃	150-152 (Zersetzung)	1780, 1720, 1680, 1645

(2) Die in der Tabelle 34 aufgezählten Verbindungen werden durch Umsetzung der oben erwähnten Verbindungen in ähnlicher Weise erhalten, wie dies in Beispiel 7-(2) beschrieben worden ist.

Tabelle 34



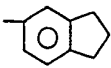
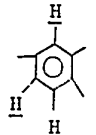
Verbindung R^1	Smp. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$	NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:
	123-125 (Zersetzung)	1770, 1680, 1670, 1630	1,25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 3,50 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,76 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 5,03 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$), 4,50-5,00 (2H, m, , 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,90 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=9\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,70 (2H, s, , 6,98 (1H, s, , 7,30 (5H, bs, , 8,27 (1H, s, HCOOH), 9,80 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)
	125-128 (Zersetzung)	1770, 1680, 1670, 1635	1,25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 2,00 (2H, m, , 2,80 (4H, m, , 3,50 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,75 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 5,00 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$), 4,50-5,00 (2H, m, , 5,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,95 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=9\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,70 (2H, s, , 6,96 (1H, s, , 7,30 (3H, m, , 8,27 (1H, s, HCOOH), 9,80 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

Tabelle 34 (Fortsetzung)

$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	122-123 (Zersetzung)	1770, 1720, 1670, 1640	1,22 (6H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3,51 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$) 3,76 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 4,18 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4,77 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CO-}$), 4,50-5,00 (2H, m, S ) 5,24 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,91 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=9\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,69 (2H, s, ) 6,96 (1H, s, N ) 8,27 (1H, s, HCOOH), 9,84 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$)
---------------------------	-------------------------	---------------------------------	--

Beispiel 13

(1) Zu einer Lösung von 2,72 g 2-(2-tert.-Amyloxycarboxamidothiazol-4-yl)-essigsäure in 40 ml wasserfreiem Methylchlorid gibt man 1,06 g N-Methylmorpholin hinzu und kühlt dann das Gemisch auf -35°C . Anschliessend versetzt man mit 1,12 g Chlorkohlensäureethylester und lässt das Gemisch bei einer Temperatur von -35 bis -25°C während $1\frac{1}{2}$ Stunden reagieren, worauf man 5,18 g Diphenylmethyl-7-amino-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat hinzugibt. Dann wird das Reaktionsgemisch während 1 Stunde bei -30 bis -20°C und anschliessend während 1 Stunde bei einer Temperatur von -10 bis 10°C zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird dann in 40 ml Ethylacetat und 30 ml Wasser gelöst. Die organische Schicht wird abgetrennt und erneut mit 30 ml Wasser versetzt. Dann wird das Gemisch mittels Natriumhydrogencarbonat unter Eiskühlung auf einen pH-Wert von 7,0 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit 30 ml Wasser und anschliessend mit 30 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem

Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit 35 ml Diethylether versetzt, und die gebildeten Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 3,62 g (Ausbeute: 90,5%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-tert.-amyloxycarboxamidothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat vom Schmelzpunkt 152 bis 154°C (Zersetzung) erhält.

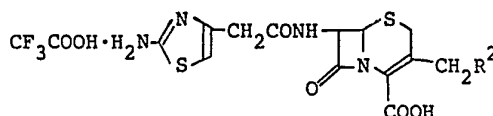
IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1685, 1640

In ähnlicher Weise lässt sich die folgende Verbindung herstellen: 6,15 g (Ausbeute: 82,7%) Diphenylmethyl-7-[2-(2-tert.-amyloxycarboxamidothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)]-methyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat; Schmelzpunkt 136 bis 139°C (Zersetzung).

IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1665

(2) Die in der Tabelle 35 aufgezählten Verbindungen werden dadurch erhalten, dass man die im obigen Absatz (1) erhaltenen Verbindungen in der gleichen Weise wie in Beispiel 6(3) umsetzt.

Tabelle 35



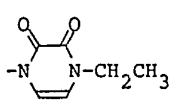
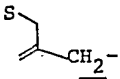
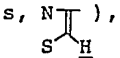
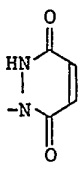
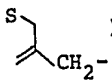
Verbindung	Smp. ($^\circ\text{C}$)	IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$	NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:
R^2			
	109-115 (Zersetzung)	1775, 1690, 1630	1,20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 3,50 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,61-3,81 (4H, m, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$, N ) 4,47, 5,17 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, S )

Tabelle 35 (Fortsetzung)

			), 5,21 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,60-6,02 (3H, m, C ₇ -H, ) , 6,81 (1H, s, N ) , 9,24 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	>200	1770, 1710, 1670, 1630	3,43 (2H, bs, C ₂ -H) , 3,67 (2H, bs, N ) , 5,08 (2H, bs, ) , 5,16 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H) , 5,78 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H) , 6,76 (1H, s, N ) , 7,01, 7,14 (2H, ABq, J=10Hz, ) , 9,29 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Beispiel 14

In 48 ml N,N-Dimethylacetamid löst man 6,82 g Diphenylmethyl-7-(4-brom-3-oxobutylamido)-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylat und 1 g Thioharnstoff und lässt das Gemisch während 2 Stunden bei Zimmertemperatur reagieren. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in ein Lösungsmittelgemisch aus 500 ml Wasser und 500 ml Ethylacetat gegossen und das Gemisch durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von 6,7 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf man das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Anschliessend wird der Rückstand in 33 ml Trifluoressigsäure und 8 ml Anisol gelöst, und das Gemisch wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit 40 ml Diethylether versetzt, und die gebildeten Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 4,50 g (Ausbeute: 74,1%) des Trifluoressigsäuresalzes der 7-[2-(2-Amino-3-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[[1-(4-ethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 109 bis 115 °C (Zersetzung) erhält.

In ähnlicher Weise lässt sich die folgende Verbindung herstellen: Trifluoressigsäuresalz der 7-[2-(2-Amino-3-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 200 °C oder darüber.

Die physikalischen Eigenschaften, nämlich Infrarot- und magnetische Kernresonanzwerte dieser Verbindung, sind identisch mit jenen gemäss Beispiel 13-(2).

Präparatbeispiel 1

Eine wässrige Natriumsalzlösung der 7-[2-(2-Amino-3-thiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]-methyl]-Δ³-cephem-4-carbonsäure wird in üblicher Weise behandelt, um ein gefriergetrocknetes und sterilisiertes Natriumsalz zu erhalten. 1 g (Potenz) dieses Natriumsalzes wird in 20 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst, um eine Injektionslösung zu erhalten.

Präparatbeispiel 2

1 g (Potenz) des gemäss obigen Präparatbeispiel 1 erhaltenen gefriergetrockneten Produktes wird in 4 ml einer 0,5 gew.-%igen wässrigen Lidocainhydrochloridlösung gelöst, wobei man eine verdünnbare Injektionslösung erhält.

Präparatbeispiel 3

1 g (Potenz) des gemäss Präparatbeispiel 1 erhaltenen gefriergetrockneten Produktes wird in 20 ml einer 5%igen Glucoselösung gelöst, wobei man eine Injektionslösung erhält.

Auch die übrigen Verbindungen der Formel I lassen sich in die entsprechenden gefriergetrockneten Produkte (Natriumsalze) oder in Injektionslösungen überführen, indem man sie gemäss den Präparatbeispielen 1 bis 3 behandelt.