



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 501/36

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



**PATENTSCHRIFT** A5

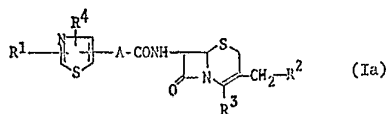
11

**632 761**

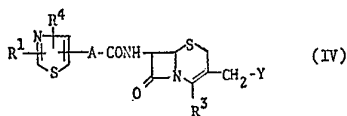
<p>21 Gesuchsnummer: 4052/81</p> <p>62 Teilgesuch von: 2973/77</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 09.03.1977</p> <p>30 Priorität(en): 09.03.1976 GB 9425/76 04.10.1976 GB 41145/76</p> <p>24 Patent erteilt: 29.10.1982</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 29.10.1982</p>	<p>73 Inhaber: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka (JP)</p> <p>72 Erfinder: Takashi Kamiya, Suita (JP) Kunihiko Tanaka, Hattori (JP) Yoshiharu Nakai, Otsu (JP) Kazuo Sakane, Amagasaki (JP)</p> <p>74 Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>
--	---

**54 Verfahren zur Herstellung von neuen 3,7-disubstituierten 3-Cephem-4-carbonsäureverbindungen.**

57 Neue Verbindungen der Formel:



und deren Tautomere oder Salze werden hergestellt durch Umsetzung einer Verbindung der Formel:



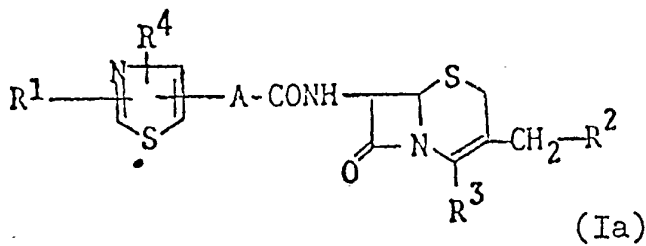
mit einer Verbindung der Formel  $HR^2$  oder deren Metallsalz. In den Formeln haben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A und Y die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Aus erhaltenen Verbindungen, die Schutzgruppen enthalten, können diese abgespalten werden. Wenn A in erhaltenen Verbindungen Carbonyl bedeutet, kann dieses zu Hydroxymethyl reduziert werden.

Die Verbindungen der Formel Ia haben antimikrobielle Wirkung und sind für die Behandlung von Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren geeignet.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen 3,7-disubstituierten 3-Cephem-4-carbonsäureverbindungen der Formel:



und deren Tautomeren, worin bedeuten:

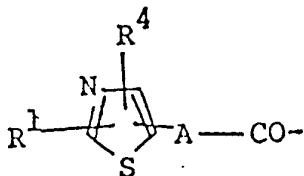
R<sup>1</sup> Amino, Niedrigalkylamino, geschütztes Amino, geschütztes Niedrigalkylamino, Hydroxy oder Niedrigalkoxy,

R<sup>2</sup> eine durch einen heterocyclischen Rest substituierte Mercaptogruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann,

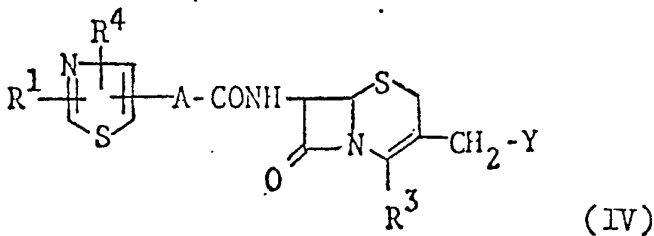
R<sup>3</sup> gegebenenfalls verestertes Carboxy,

A Carbonyl, Hydroxy(niedrig)alkylen oder ein geschütztes Hydroxy(niedrig)alkylen und

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Halogen, mit der Massgabe, dass R<sup>2</sup> nicht 1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylthio darstellt, wenn die Gruppe der Formel:



2-Hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetyl oder 2-Hydroxy-2-[2-(2,2,2-trichloräthoxy)carbonylamino-1,3-thiazol-4-yl]acetyl bedeutet, oder ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:

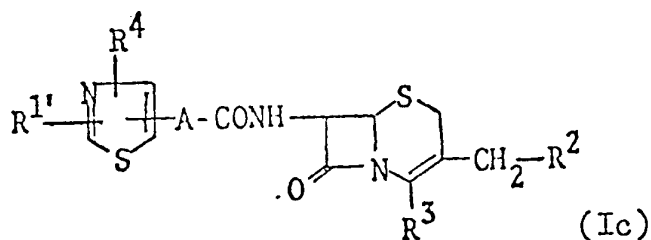


worin R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und A jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y eine Gruppe bedeutet, die ersetzt werden kann durch den Rest -R<sup>2</sup> einer Verbindung der Formel HR<sup>2</sup>, worin R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen hat, oder ein Salz derselben mit einer Verbindung der Formel:

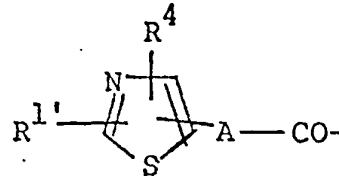


worin R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen hat, oder einem Metallsalz derselben umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel:

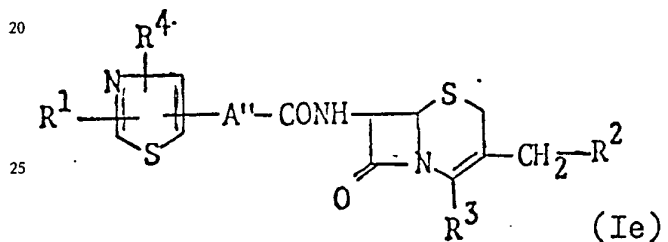


oder deren Tautomer, worin R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und A jeweils die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R<sup>1'</sup> Acylamino oder N-Acyl-N-niedrigalkylamino bedeutet, mit der Massgabe, dass R<sup>2</sup> nicht 1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylthio darstellt, wenn die Gruppe der Formel:

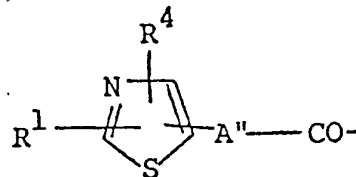


2-Hydroxy-2-(2-acylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetyl darstellt, oder ein Salz davon einer Eliminierungsreaktion zur Entfernung der Acylgruppe und Bildung der freien Amino- oder Niedrigalkylamino-Gruppe unterwirft.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel:

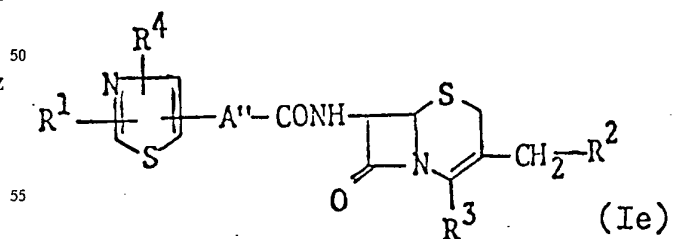


oder deren Tautomer, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und A'' Acyloxy(niedrig)alkylen bedeutet, mit der Massgabe, dass R<sup>2</sup> nicht 1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylthio bedeutet, wenn die Gruppe der Formel:

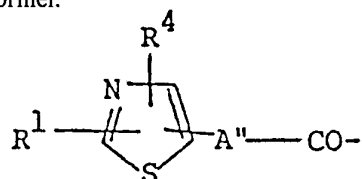


2-Hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetyl oder 2-Hydroxy-2-[2-(2,2,2-trichloräthoxy)carbonylamino-1,3-thiazol-4-yl]acetyl darstellt, oder ein Salz davon einer Eliminierungsreaktion zur Entfernung der Acylgruppe und Bildung der freien Hydroxy(niedrig)alkylengruppe unterwirft.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel:

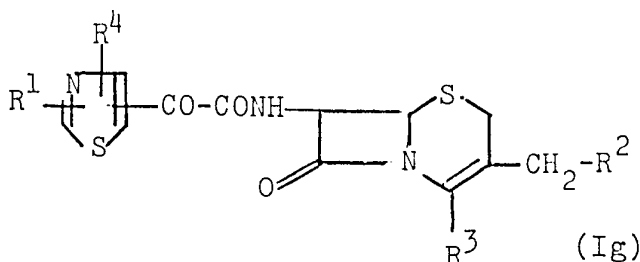


oder deren Tautomer, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und A'' Tetrahydropyranoxy(niedrig)alkylen bedeutet, mit der Massgabe, dass R<sup>2</sup> nicht 1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylthio bedeutet, wenn die Gruppe der Formel:

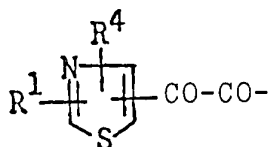


2-Hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetyl oder 2-Hydroxy-2-[2-(2,2,2-trichloräthoxy)carbonylamino-1,3-thiazol-4-yl]acetyl darstellt, oder ein Salz davon einer Eliminierungsreaktion zur Entfernung der Tetrahydropyranylgruppe und Bildung der freien Hydroxy(niedrig)alkylengruppe unterwirft.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel:



oder deren Tautomer, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit der Massgabe, dass R<sup>2</sup> nicht 1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylthio bedeutet, wenn die Gruppe der Formel:

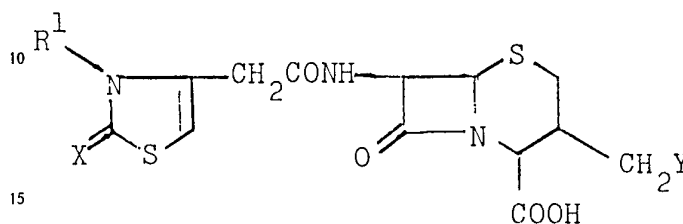


2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)oxalkyl oder 2-[2-(2,2,2-Trichloräthoxy)carbonylamino-1,3-thiazol-4-yl]oxalkyl darstellt, oder ein Salz davon unter Bildung der entsprechenden Verbindung, in welcher anstelle der an den Thiazolring gebundenen Carbonylgruppe eine Hydroxymethylengruppe steht, reduziert.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen 3,7-disubstituierten 3-Cephem-4-carbonsäureverbindungen und ihren Salzen, insbesondere ihren pharmazeutisch verträglichen Salzen, speziell solchen neuen 3,7-disubstituierten 3-Cephem-4-carbonsäureverbindungen und ihren Salzen, insbesondere ihren pharmazeutisch verträglichen Salzen, die antimikrobielle Aktivität (Wirksamkeit) aufweisen und sich für die therapeutische Verwendung zur Behandlung von Infektionskrankheiten bei Tieren und Menschen eignen.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, 3,7-disubstituierte 3-Cephem-4-carbonsäureverbindungen und Salze davon, insbesondere pharmazeutisch verträgliche Salze davon, herzustellen, die gegenüber einer Reihe von pathogenen Mikroorganismen aktiv (wirksam) sind.

Aus den DE-OS Nr. 2 461 478 sind Verbindungen der Formel:



bekannt, worin R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, X Sauerstoff oder -NR<sup>2</sup> usw. bedeutet, wobei R<sup>2</sup> Wasserstoff usw. darstellt, und Y Acetoxy oder -SR<sup>3</sup> bedeutet, wobei R<sup>3</sup> eine heterocyclische Gruppe darstellt; diese Verbindungen unterscheiden sich dadurch von den erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen, dass sie anstelle der Gruppe A, die Carbonyl, Hydroxy(niedrig)alkylen oder geschütztes Hydroxy(niedrig)alkylen darstellt, stets eine Methylengruppe enthalten.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist im Patentanspruch 1 definiert. Der Disclaimer im Patentanspruch 1 dient dazu, in der DE-OS Nr. 25 56 736 geoffenbarte Cephemverbindungen auszuschliessen, die eine 2-Hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido- oder 2-Hydroxy-2-[2-(2,2,2-trichloräthoxy)carbonylamino-1,3-thiazol-4-yl]-acetamidogruppe in der 7-Stellung und eine (1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethylgruppe in der 3-Stellung des Cephemringes enthalten.

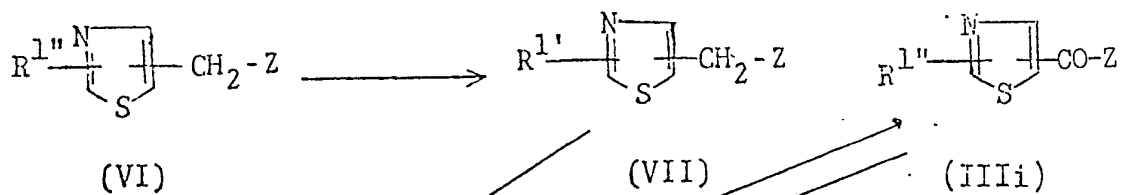
Aus erhaltenen Verbindungen, worin R<sup>1</sup> Acylamino oder N-Acyl-N-niedrigalkylamino bedeutet, oder deren Salzen kann die Acylgruppe unter Bildung der freien Amino- bzw. Niedrigalkylaminogruppe eliminiert werden.

Aus erhaltenen Verbindungen, worin A Acyloxy-(niedrig)alkylen oder Tetrahydropyranloxy(niedrig)alkylen bedeutet, oder deren Salzen kann die Acyl- bzw. Tetrahydropyranloxygruppe unter Bildung der freien Hydroxy(niedrig)alkylen-Gruppe eliminiert werden.

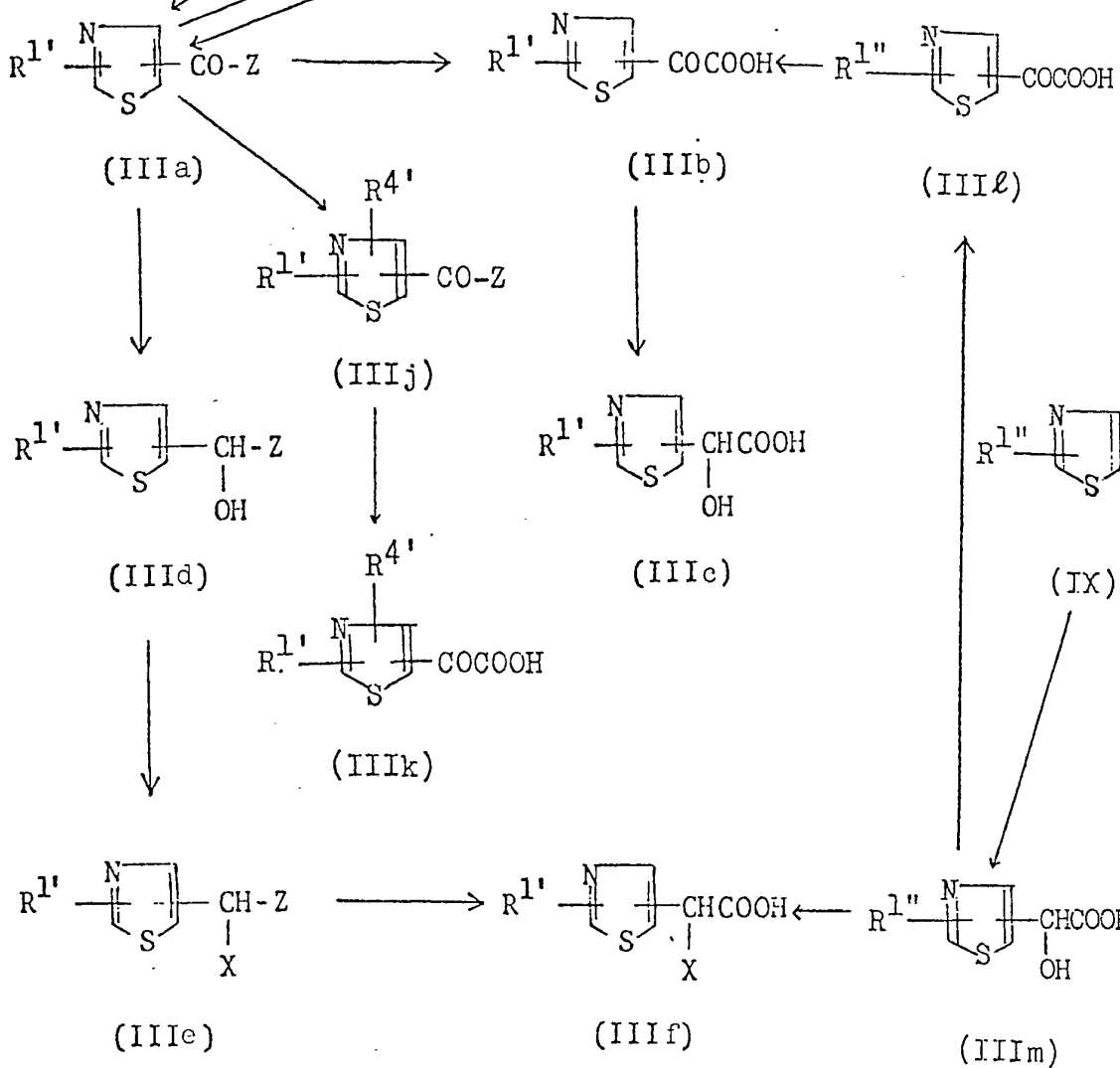
In erhaltenen Verbindungen, worin A Carbonyl bedeutet, oder deren Salzen kann die Carbonylgruppe zur Hydroxymethylengruppe reduziert werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel (IV) können nach Verfahren hergestellt werden, die durch das folgende Reaktionsschema erläutert werden:

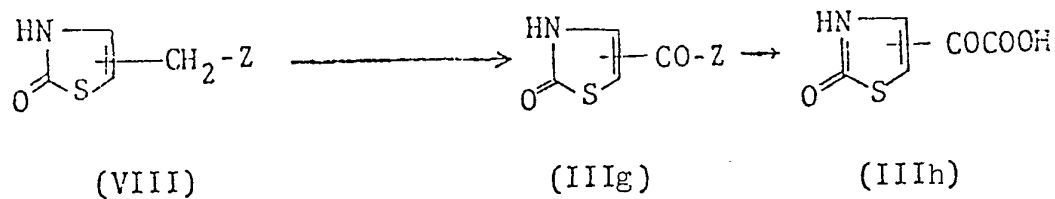
(1)

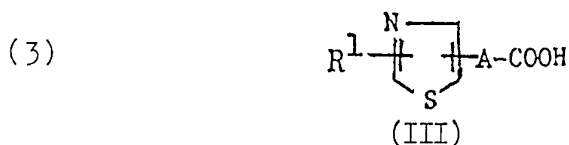


oder sein reaktionsfähiges  
Derivat an der Aminogruppe

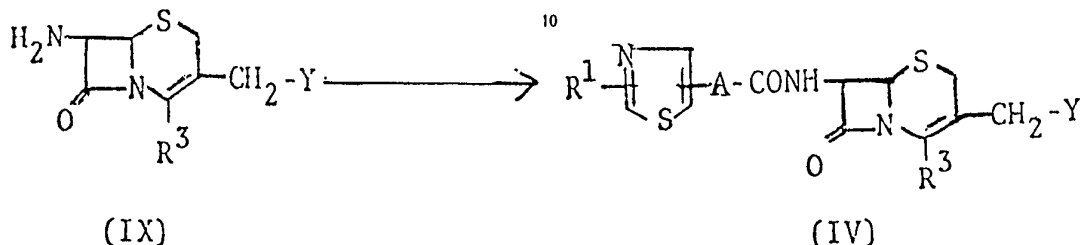


(2)



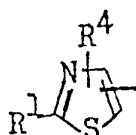


oder sein reaktionsfähiges Derivat an der Carboxygruppe

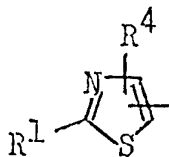


oder sein seaktionsfähiges Derivat an der Aminogruppe, worin R<sup>4</sup> Halogen, X geschütztes Hydroxy und Z geschütztes Carboxy bedeuten.

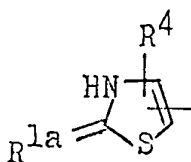
Wenn R<sup>1</sup> in der Gruppe der Formel:



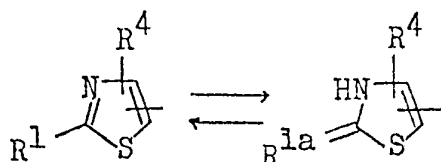
Amino, Niedrigalkylamino, geschütztes Amino oder Hydroxy bedeutet, dann kann die Gruppe der Formel:



alternativ auch durch ihre tautomere Formel:



(worin R<sup>1a</sup> Imino, Niedrigalkylimino, geschütztes Imino oder Oxo bedeutet und R<sup>4</sup> die oben angegebenen Bedeutungen hat) dargestellt werden. Das heisst, diese beiden Gruppen liegen im Gleichgewichtszustand vor, und diese Tautomerie kann durch das folgende Gleichgewicht dargestellt werden:



Diese tautomeren Formen der Amino- und Hydroxythiazolverbindungen, wie oben angegeben, sind in der Literatur bekannt, und es ist für den Fachmann ohne weiteres ersichtlich, dass beide tautomeren Isomeren leicht wechselseitig ineinander umwandelbar sind und dass sie zu der gleichen Kategorie der Verbindungen selbst gehören. In der vorliegenden Beschreibung werden die Verbindungen der Formel Ia und die Aus-

gangsverbindungen der Formel IV der Zweckmässigkeit wegen dargestellt unter Verwendung nur eines der Ausdrücke dafür, d. h. der Formel:



30 Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze der 3,7-disubstituierten 3-Cephem-4-carbonsäureverbindungen (Ia) sind konventionelle nicht-toxische Salze, und dazu gehören z. B. ein Metallsalz, wie z. B. ein Alkalimetallsalz (wie ein Natrium-, Kaliumsalz u. dgl.), und ein Erdalkalimetallsalz (wie ein Calcium-, Magnesiumsalz u. dgl.), ein Ammoniumsalz, ein organisches Aminsalz (wie ein Trimethylamin-, Triäthylamin-, Pyridin-, Picolin-, Dicyclohexylamin-, N,N'-Dibenzyläthylendiaminsalz u. dgl.), ein organisches Säuresalz (wie ein Acetat, Maleat, Tartrat, Methansulfonat, Benzolsulfonat, Toluolsulfonat u. dgl.), ein anorganisches Säuresalz (wie ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat u. dgl.) oder ein Salz mit einer Aminosäure (wie Arginin, Asparaginsäure, Glutaminsäure u. dgl.) und dergleichen.

Nachfolgend werden die geeigneten Beispiele der verschiedenen Definitionen, die hier verwendet werden und die innerhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung liegen, näher erläutert.

Der hier verwendete Ausdruck «niedrig» bedeutet, dass ein damit bezeichneter Rest 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist.

50 Beispiele für geeignete Niedrigalkylreste in den Ausdrücken «Niedrigalkylamino» und «geschütztes Niedrigalkylamino» sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

Beispiele für eine geeignete Schutzgruppe in den Ausdrücken «geschütztes Amino» und «geschütztes Niedrigalkylamino» sind eine Acylgruppe und eine konventionelle andere Schutzgruppe als die Acylgruppe, wie z. B. Benzyl und dergleichen.

60 Geeignete Beispiele für den geschützten Hydroxyrest in dem Ausdruck «geschütztes Hydroxy(niedrig)alkylen» sind eine Acyloxy- und Hydroxygruppe, die durch eine andere konventionelle Schutzgruppe als die Acylgruppe, wie z. B. Tetrahydropyranyloxy u. dgl., substituiert ist.

65 Geeignete Beispiele für Acyl und den Acylrest in dem Ausdruck «Acyloxy», wie oben erwähnt, können sein Carbamoyl, Thiocarbamoyl, eine aliphatische Acylgruppe und eine Acylgruppe, die einen aromatischen oder heterocyclischen Ring enthält.

Geeignete Beispiele für das Acyl können sein Niedrigalkanoyl (wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Oxalyl, Succinyl, Pivaloyl u. dgl.); Niedrigalkoxy-carbonyl (wie Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Pentyloxycarbonyl, Hexyloxycarbonyl u. dgl.); Niedrigalkansulfonyl (wie Mesyl, Äthansulfonyl, Propansulfonyl, Isopropansulfonyl, Butansulfonyl u. dgl.); Arensulfonyl (wie Benzolsulfonyl, Tosyl u. dgl.); Aroyl (wie Benzoyl, Toluoyl, Naphthoyl, Phthaloyl, Indancarbo-<sup>10</sup>nyl u. dgl.) und dergleichen. Der Acylrest, wie oben erwähnt, kann 1 bis 10 geeignete Substituenten aufweisen, wie z. B. Halogen (wie Chlor, Brom, Jod und Fluor), Cyano, Niedrigalkyl (wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl u. dgl.), Niedrigalkenyl (wie Vinyl, Allyl u. dgl.) oder dergleichen, und geeignete Bei-<sup>15</sup>spiele dafür können sein Mono (oder Di- oder Tri)halogen(niedrig)alkanoyl (z. B. Trifluoracetyl u. dgl.).

Geeignete Beispiele für Niedrigalkoxy können sein Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Pentyloxy u. dgl.

Unter einer geeigneten heterocyclischen Gruppe in dem Ausdruck «eine durch einen heterocyclischen Rest substituier-<sup>20</sup>te Mercaptogruppe, die einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann» ist eine gesättigte oder ungesättigte, monocyclische oder polycyclische heterocyclische Gruppe zu verstehen, die mindestens ein Heteroatom, wie z. B. ein Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoffatom u. dgl., enthält. Eine besonders bevorzugte heterocyclische Gruppe kann sein eine N enthaltende heterocyclische Gruppe, wie z. B. eine ungesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppe, die 1 bis 4 Stickstoffatome enthält, wie z. B. Pyrrolyl, Pyrrolinyl, Imidazo-<sup>30</sup>lyl, Pyrazolyl, Pyridyl und sein N-Oxid, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazolyl (z. B. 4H-1,2,4-Triazolyl, 1H-1,2,3-Triazolyl, 2H-1,2,3-Triazolyl u. dgl.), Tetrazolyl (z. B. 1H-Tetrazolyl, 2H-Tetrazolyl u. dgl.) und dergleichen; eine gesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppe, die 1 bis 4 Stickstoff-<sup>35</sup>atome enthält (wie z. B. Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Piperidino, Piperazinyl u. dgl.); eine ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppe, die 1 bis 4 Stickstoffatome enthält (wie z. B. Indolyl, Isoindolyl, Indolizinyll, Benzimidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl u. dgl.); eine ungesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppe, die 1 bis 2 Sauerstoffatome und 1 bis 3 Stickstoffatome enthält, wie z. B. Oxazolyl, Isoxazo-<sup>40</sup>lyl, Oxadiazolyl (z. B. 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl u. dgl.) und dergleichen; eine gesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppe, die 1 bis 2 Sauerstoff-<sup>45</sup>atome und 1 bis 3 Stickstoffatome enthält (wie z. B. Morpholinyl u. dgl.); eine ungesättigte kondensierte heterocyclische Gruppe, die 1 bis 2 Sauerstoffatome und 1 bis 3 Stickstoffatome enthält (wie z. B. Benzoxazolyl, Benzoxadiazolyl u. dgl.); eine ungesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppe, die 1 bis 2 Schwefelatome und 1 bis 3 Stickstoffatome enthält, wie z. B. Thiazolyl, Thiadiazolyl (z. B. 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thia-<sup>50</sup>diazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl u. dgl.) und dergleichen; eine gesättigte 3- bis 8gliedrige heteromonocyclische Gruppe, die 1 bis 2 Schwefelatome und 1 bis 3 Stickstoffatome enthält (wie z. B. Benzothiazolyl, Benzothiadiazolyl u. dgl.) und dergleichen; worin die heterocyclische Gruppe 1 bis 4 geeignete Substituenten aufweisen kann, wie z. B. Niedrigalkyl (wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Cyclopentyl, Hexyl, Cyclohexyl u. dgl.); Niedrigalkenyl (wie Vinyl, Allyl, Butenyl u. dgl.); Aryl (wie Phenyl, Tolylyl u. dgl.); Halogen (wie Chlor, Brom, Jod oder Fluor); Amino und derglei-<sup>55</sup>chen.

Geeignete Beispiele für Ester können folgende sein: Niedrigalkylester (wie Methylester, Äthylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Pentylerster, Hexylester,

1-Cyclopropyläthylester u. dgl.); Niedrigalkenylester (wie Vinyl-<sup>5</sup>ester, Allylester u. dgl.); Niedrigalkinylester (wie Äthinylester, Propinylester u. dgl.); Mono(oder Di- oder Tri)halogen(niedrig)alkylester (wie 2-Jodäthylester, 2,2,2-Trichloräthylester u. dgl.); Niedrigalkanoyloxy(niedrig)alkylester (wie Acetoxymethylester, Propionyloxymethylester, Butyryloxymethylester, Valeryloxymethylester, Pivaloyloxymethylester, 2-Acetoxy-<sup>10</sup>äthylester, 2-Propionyloxyäthylester u. dgl.); Niedrigalkansulfonyl(niedrig)alkylester (wie 2-Mesyläthylester u. dgl.); Phenyl(niedrig)alkylester, die einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen können (wie z. B. Benzylester, 4-Methoxybenzylester, 4-Nitrobenzylester, Phenäthylester, Tritylester, Diphenylmethylester, Bis-(methoxyphenyl)methylester, 3,4-Dimethoxybenzylester, 4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butylbenzyl-<sup>15</sup>ester u. dgl.); Arylester, die einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen können (wie z. B. Phenylester, Tolylester, tert.-Butylphenylester, Xylylester, Mesitylester, Cumenylester u. dgl.) und dergleichen.

Geeignete Beispiele für den Niedrigalkylenrest in den Ausdrücken «Hydroxy(niedrig)alkylen» und «geschütztes Hydroxy-(niedrig)alkylen» können sein Methylen, Äthylen, Trimethylen, Propylen, Tetramethylen u. dgl., wobei das bevorzugte Hydroxy-(niedrig)alkylen und das bevorzugte geschützte Hydroxy-(niedrig)alkylen sein können Hydroxy-(C<sub>1-2</sub>)alkylen und geschütztes Hydroxy-(C<sub>1-2</sub>)alkylen und am meisten bevor-<sup>20</sup>zugt sind Hydroxymethylen.

Eine geeignete «Gruppe, die durch den Rest einer Verbindung der Formel H-R<sup>2</sup> ersetzt werden kann» in der Definition von Y kann z. B. sein ein Halogenatom (wie Chlor, Brom u. dgl.), eine Azidogruppe, eine Acyloxygruppe, eine Niedrigalkanoyloxy (z. B. Formyloxy, Acetoxy, Propionyloxy, Butyryloxy u. dgl.) und Aroyloxy (wie Benzoyloxy, Toluoyloxy u. dgl.) und dergleichen.<sup>30</sup>

Geeignete Beispiele für Halogen sind diejenigen, wie sie weiter oben genannt worden sind.<sup>35</sup>

Die in dem erfindungsgemässen Verfahren verwendete Ausgangsverbindung (IV) kann hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung (IX) oder ihres reaktionsfähigen Derivats an der Aminogruppe oder eines Salzes davon mit der Verbindung (III) oder ihres reaktionsfähigen Derivats an der Carboxygruppe. Zu geeigneten reaktionsfähigen Derivaten an der Aminogruppe der Verbindung (IX) können gehören die Iminoverbindungen vom Schiffschen Basen-Typ oder ihre tau-<sup>40</sup>tomeren Enamin-Isomeren, die hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung (IX) mit einer Carbonylverbindung; ein Silylderivat, hergestellt durch Umsetzung der Verbindung (IX) mit einer Silylverbindung, wie Bis-(trimethylsilyl)acetamid oder dergleichen; ein Derivat, hergestellt durch Um-<sup>45</sup>setzung der Verbindung (IX) mit Phosphortrichlorid oder Phosgen u. dgl.

Zu geeigneten Salzen der Verbindung (IX) können gehören ein Säureadditionssalz, wie z. B. ein organisches Säuresalz (wie ein Acetat, Maleat, Tartrat, Benzolsulfonat, Toluolsulfonat u. dgl.) oder ein anorganisches Säuresalz (wie ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat u. dgl.); ein Metallsalz (wie ein Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesiumsalz u. dgl.); ein Ammoniumsalz; ein organisches Aminalsalz (wie ein Triäthylamin-, Dicyclohexylaminsalz u. dgl.) und dergleichen.<sup>55</sup>

Die Reaktion wird in der Regel in einem konventionellen Lösungsmittel, wie Wasser, Aceton, Dioxan, Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Äthylenchlorid, Tetrahydrofuran, Äthylacetat, N,N-Dimethylformamid, Pyridin oder in irgendeinem anderen organischen Lösungsmittel durchgeführt, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Unter diesen Lösungsmitteln können die hydrophilen Lösungsmittel in Mischung mit Wasser verwendet werden. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch, und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlen oder bei Raumtemperatur durchgeführt.<sup>65</sup>

An Stelle der Verbindung V kann auch ein Metallsalz, wie z. B. ein Alkalimetallsalz (wie ein Natrium-, Kaliumsalz u. dgl.), ein Erdalkalimetallsalz (wie ein Magnesiumsalz u. dgl.) oder dergleichen als Ausgangsprodukt verwendet werden.

Die Umsetzung der Verbindung IV oder eines Salzes davon mit der Verbindung V oder einem Metallsalz derselben kann vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Aceton, Chloroform, Nitrobenzol, Dimethylformamid, Methanol, Äthanol, Dimethylsulfoxid oder in irgendeinem anderen organischen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt werden, vorzugsweise wird sie in einem ziemlich hochpolaren Lösungsmittel durchgeführt. Unter diesen Lösungsmitteln können die hydrophilen Lösungsmittel in Mischung mit Wasser verwendet werden. Die Umsetzung wird vorzugsweise in etwa neutralem Medium durchgeführt. Wenn die Verbindung IV oder die Verbindung V in freier Form verwendet wird, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie z. B. eines Alkalimetallhydroxids, eines Alkalimetallcarbonats, eines Alkalimetallbicarbonats, von Trialkylamin oder dergleichen durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel bei Raumtemperatur oder etwas erhöhter Temperatur durchgeführt.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Fälle, in denen die geschützte Aminogruppe und/oder die geschützte Hydroxygruppe und/oder das Carboxyderivat während der Umsetzung oder während der Nachbehandlung in dem erfindungsgemässen Verfahren in die entsprechende freie Aminogruppe und/oder Hydroxygruppe und/oder Carboxygruppe umgewandelt wird (werden).

Die Eliminierung der Acylgruppe aus den Verbindungen der Formel Ic kann durch Hydrolyse erfolgen. Die Hydrolyse kann ein Verfahren umfassen, bei dem eine Säure oder eine Base oder Hydrazin u. dgl. verwendet wird. Diese Verfahren können in Abhängigkeit von der Art der zu eliminierenden Schutzgruppen ausgewählt werden. Unter diesen Verfahren ist die Hydrolyse, die unter Verwendung einer Säure durchgeführt wird, eines der gebräuchlichsten und bevorzugten Verfahren zur Eliminierung von Schutzgruppen, wie z. B. Alkoxy-carbonyl, Aralkoxy-carbonyl (wie tert.-Phenyl-oxycarbonyl und dergl.), substituiertem Alkoxy-carbonyl, Aralkoxy-carbonyl (wie Benzyl-oxycarbonyl u. dgl.) oder substituiertem Aralkoxy-carbonyl. Eine geeignete Säure kann z. B. sein Ameisensäure, Trifluoressigsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure u. dgl., und die am besten geeignete Säure ist eine Säure, die auf konventionelle Weise, beispielsweise durch Destillation unter vermindertem Druck, leicht aus der Reaktionsmischung wieder entfernt werden kann, wie z. B. Ameisensäure, Trifluoressigsäure u. dgl. Die für die Umsetzung geeignete Säure kann in Abhängigkeit von der Art der zu eliminierenden Acylgruppe ausgewählt werden. Wenn die Eliminierungsreaktion mit der Säure durchgeführt wird, kann sie in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Zu geeigneten Lösungsmitteln können gehören ein hydrophiles organisches Lösungsmittel, Wasser oder eine Mischung davon. Die Hydrolyse, die unter Verwendung von Hydrazin durchgeführt wird, wird in der Regel für die Eliminierung von Acylgruppen wie z. B. Phthaloyl angewendet.

Die reduktive Eliminierung wird in der Regel für die Eliminierung von Schutzgruppen, wie z. B. Trichloräthoxycarbonyl, Benzyl-oxycarbonyl, substituiertem Benzyl-oxycarbonyl, 2-Pyridylmethoxycarbonyl u. dgl., angewendet. Eine geeignete Reduktion kann z. B. sein die Reduktion mit einem Alkalimetallborhydrid (wie Natriumborhydrid u. dgl.), die Reduktion mit einer Kombination aus einem Metall (wie Zinn, Zink, Eisen u. dgl.) oder dem genannten Metall zusammen mit einer Metallverbindung (wie Chrom(II)chlorid, Chrom(II)acetat u. dgl.) und

einer organischen oder anorganischen Säure (wie Essigsäure, Propionsäure, Chlorwasserstoffsäure u. dgl.), und die katalytische Reduktion. Zu geeigneten Katalysatoren, die für die katalytische Reduktion verwendet werden können, gehören z. B. Raney-Nickel, Platinoxid, Palladium-Kohle und andere konventionelle Katalysatoren.

Insbesondere kann die Trifluoracetylgruppe leicht eliminiert werden durch Behandlung mit Wasser in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base, und halogensubstituierte Alkoxy-carbonyl- und 8-Chinolyloxy-carbonylgruppen werden in der Regel durch Behandlung mit einem Schwermetall, wie Kupfer, Zink oder dergleichen, eliminiert.

Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch, und sie kann in Abhängigkeit von der Art der Acylgruppe und der Art des oben erwähnten Eliminierungsverfahrens in geeigneter Weise ausgewählt werden. Die Eliminierung wird vorzugsweise unter milden Bedingungen, beispielsweise unter Kühlen oder bei schwach erhöhter Temperatur, durchgeführt.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Fälle, in denen die veresterte Carboxygruppe während der Eliminierung der Acylgruppe oder während der Nachbehandlung in die freie Carboxygruppe umgewandelt wird und/oder bei denen die geschützte Hydroxygruppe in die freie Hydroxygruppe umgewandelt wird.

Die Eliminierung der Acyl- oder Tetrahydropyran-ylgruppe aus den Verbindungen der Formel Ie kann unter Anwendung der Hydrolyse erfolgen. Die Hydrolyse kann umfassen ein Verfahren, bei dem eine Säure oder eine Base verwendet werden, u. dgl. Diese Verfahren können in Abhängigkeit von der Art der zu eliminierenden Schutzgruppen ausgewählt werden.

Die Hydrolyse, die unter Verwendung einer Säure durchgeführt wird, ist eines der gebräuchlichsten und am meisten bevorzugten Verfahren zur Eliminierung von Schutzgruppen, wie Tetrahydropyran-yl, Benzyl-oxycarbonyl, substituiertem Benzyl-oxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, substituiertem Alkoxy-carbonyl oder Adamantyl-oxycarbonyl. Zu geeigneten Säuren können z. B. gehören Ameisensäure, Trifluoressigsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure u. dgl.

Die für die Reaktion geeignete Säure kann in Abhängigkeit von der Art der zu eliminierenden Schutzgruppe und anderen Faktoren ausgewählt werden. Die Hydrolyse, die unter Verwendung einer Säure durchgeführt wird, kann in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie z. B. eines hydrophilen organischen Lösungsmittels, in Gegenwart von Wasser oder in Gegenwart einer Mischung davon durchgeführt werden.

Die Hydrolyse, die mit einer Base durchgeführt wird, wird vorzugsweise für die Eliminierung der Acylgruppe angewendet. Zu geeigneten Basen können gehören z. B. eine anorganische Base, wie ein Alkalimetall (z. B. Natrium, Kalium u. dgl.), ein Erdalkalimetall (wie Magnesium, Calcium u. dgl.), und Hydroxid oder Carbonat oder Bicarbonat davon oder dergleichen, und eine organische Base, wie z. B. ein Trialkylamin (z. B. Trimethylamin, Triäthylamin u. dgl.), Picolin, N-Methylpyrrolidin, N-Methyl-morpholin, 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan, 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undecen-7 oder dergleichen. Die Hydrolyse, die unter Verwendung einer Base durchgeführt wird, wird häufig in Wasser oder in einem hydrophilen organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung davon durchgeführt.

Die Reduktion wird allgemein zum Eliminieren von beispielsweise Trichloräthoxycarbonyl, Benzyl-oxycarbonyl, substituiertem Benzyl-oxycarbonyl, 2-Pyridylmethoxycarbonyl u. dgl. angewendet.

Die Reduktion umfasst beispielsweise die Reduktion unter Verwendung eines Metalls (wie Zinn, Zink, Eisen u. dgl.) oder einer Kombination aus einer Metallverbindung (wie Chrom(II)chlorid, Chrom(II)acetat u. dgl.) und einer organischen oder anorganischen Säure (wie Essigsäure, Propionsäure, Chlorwas-

serstoffsäure u. dgl.); und die Reduktion in Gegenwart eines metallischen Katalysators für die katalytische Reduktion. Beispiele für geeignete metallische Katalysatoren für die katalytische Reduktion können sein Raney-Nickel, Platinoxid, Palladium-Kohle und andere konventionelle Katalysatoren.

Wenn es sich bei der Schutzgruppe um Acyl handelt, kann das Acyl im allgemeinen durch Hydrolyse, wie oben erwähnt, oder durch eine andere konventionelle Hydrolyse eliminiert werden. Insbesondere Trifluoracetyl kann in der Regel eliminiert werden durch Behandlung mit Wasser in Gegenwart oder in Abwesenheit einer Base und halogensubstituiertes Alkoxy-carbonyl und 8-Chinolyoxycarbonyl werden in der Regel eliminiert durch Behandlung mit einem Schwermetall, wie Kupfer, Blei, Zink und dergleichen.

Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und sie kann in Abhängigkeit von der Art der zu eliminierenden Schutzgruppe und des angewendeten Eliminierungsverfahrens in geeigneter Weise ausgewählt werden; die Eliminierung wird vorzugsweise unter milden Bedingungen, beispielsweise unter Kühlen oder unter schwachem Erwärmen, durchgeführt.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Fälle, bei denen während der Eliminierung oder während der Nachbehandlung in der erfindungsgemässen Reaktion das Carboxyderivat in die freie Carboxygruppe und/oder die geschützte Aminogruppe in die freie Aminogruppe umgewandelt wird (werden).

Die Reduktion der Carbonylgruppe in den Verbindungen der Formel Ig wird in der Regel in einem Lösungsmittel durchgeführt, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, z. B. in Wasser, Methanol, Äthanol, Tetrahydrofuran, Dioxan u. dgl. Die erfindungsgemässe Reduktion kann auch in Gegenwart einer anorganischen oder einer organischen Base, wie z. B. eines Alkalimetalls (wie Natrium, Kalium u. dgl.), eines Erdalkalimetalls (wie Magnesium, Calcium u. dgl.), eines Hydroxids oder Carbonats oder Bicarbonats davon, von Tri(niedrig)alkylamin (wie Trimethylamin, Triäthylamin u. dgl.), Picolin, N-Methylpyrrolidin, N-Methylmorpholin, 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan, 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undecen-7 od. dgl. durchgeführt werden.

Die Reduktionstemperatur ist nicht kritisch und die Reduktion wird vorzugsweise unter milden Bedingungen, beispielsweise unter Kühlen oder unter schwachem Erwärmen, durchgeführt.

Wenn eine Verbindung der Formel Ia in Form der freien Säure in der 4-Stellung erhalten wird und/oder wenn sie eine freie Aminogruppe aufweist, kann sie, wie oben erwähnt, unter Anwendung eines konventionellen Verfahrens in ihr Salz, vorzugsweise ihr pharmazeutisch verträgliches Salz, umgewandelt werden.

Die Verbindungen der Formel Ia weisen eine hohe antibakterielle Aktivität (Wirksamkeit) auf und hemmen bzw. verhindern das Wachstum einer Reihe von Mikroorganismen einschliesslich grampositiver und gramnegativer Bakterien. Für die therapeutische Verabreichung können die Cephalosporinverbindungen in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche diese Verbindungen in Mischung mit pharmazeutisch verträglichen Trägern, wie z. B. einem organischen oder anorganischen Feststoff oder einem flüssigen Hilfsstoff, der sich für die orale, parenterale oder externe Verabreichung eignet, enthalten. Die pharmazeutischen Präparate (pharmazeutische Mittel) können in fester Form, z. B. in Form von Kapseln, Tabletten, Dragées, Salben oder Suppositorien, oder in flüssiger Form, z. B. in Form von Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gewünschtenfalls können den oben genannten Präparaten noch Hilfsubstanzen, Stabilisierungsmittel, Netzmittel oder Emulgiermittel, Puffer und andere üblicherweise verwendete Zusätze zugegeben werden.

Obgleich die Dosierung der Verbindungen der Formel Ia

variiert je nachdem und in Abhängigkeit von dem Alter und Zustand des Patienten, hat sich eine durchschnittliche Einzeldosis von etwa 50 mg, 100 mg, 250 mg und 500 mg der Verbindungen der Formel Ia als wirksam für die Behandlung von durch bakterielle Infektion hervorgerufenen Erkrankungen erwiesen. Im allgemeinen können Mengen zwischen 1 mg und etwa 1000 mg oder noch mehr verabreicht werden.

Zum Nachweis der Brauchbarkeit der Verbindungen der Formel Ia werden nachfolgend einige Versuchsdaten in bezug auf die antimikrobielle Aktivität einiger repräsentativer Vertreter der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen angegeben.

#### Testverbindungen

(1) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann.

(2) 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann.

(3) 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann.

(4) 3-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann.

(5) 3-(4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann.

#### Testverfahren

Die antibakterielle Aktivität in vitro wurde unter Anwendung der nachfolgend beschriebenen Zweifach-Agar-Platten-Verdünnungsmethode bestimmt.

Eine Platinöse einer Übernachtskultur jedes Teststammes in einer Tryptikase-Soja-Brühe ( $10^8$  lebensfähige Zellen pro mm) wurde auf einem Herzinfusions-Agar (HI-Agar), der abgestufte Antibiotikakonzentrationen enthielt, ausgestrichen und es wurde die minimale Inhibierungskonzentration (MIC), ausgedrückt in  $\mu\text{g/ml}$ , nach 20stündiger Inkubation bei  $37^\circ\text{C}$  bestimmt.

#### Testergebnisse

Test-Bakterien	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Test-Verbindungen				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
E. Coli 324	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein.

#### Beispiel 1

Eine Lösung von 389 mg 7-[2-Hydroxy-2-(2-tert.-pentyloxy-carbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]cephalosporansäure, die auch als 7-[2-Hydroxy-2-(2-tert.-pentyloxy-carbonylimino-2,3-

dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]cephalosporansäure bezeichnet werden kann, 116,13 mg 5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-thiol, 119,4 mg Natriumbicarbonat in 15 ml eines pH 5,2-Phosphatpuffers wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 5,2 eingestellt und 7 Stunden lang bei 60 bis 63 °C gerührt. Nach der Reaktion wurde Äthylacetat zu der Reaktionsmischung zugegeben und die Mischung wurde mit 2 n Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, wobei man 60 mg 3-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, erhielt. Andererseits wurde von dem dabei zurückbleibenden Filtrat die wässrige Schicht abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat gewaschen und das in der wässrigen Schicht verbleibende Äthylacetat wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Die wässrige Schicht wurde einer Säulenchromatographie (nicht-ionisches Adsorptionsharz Diaion HP 20, hergestellt von der Firma Mitsubishi Chemical Industries) unterworfen, mit Wasser gewaschen und dann mit 10%igem Isopropylalkohol eluiert. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Eluate wurden gesammelt und dann wurde der Isopropylalkohol unter vermindertem Druck abdestilliert. Die zurückbleibende wässrige Lösung wurde lyophilisiert, wobei man 75 mg der gleichen gewünschten Verbindung erhielt.

IR-Spektrum (Nujol): 1780 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,65 (2H, breites s); 4,1 und 4,45 (2H, AB<sub>q</sub>, J=15 Hz); 4,95 (1H, s); 5,1 (1H, d, J=5 Hz); 5,55–5,8 (1H, m); 6,7 (1H, s).

#### Beispiel 2

Eine Lösung von 389 mg 7-[2-(2-tert.-Pentylloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]cephalosporansäure, die auch als 7-[2-(2-tert.-Pentylloxycarbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]cephalosporansäure bezeichnet werden kann, 116,3 mg 5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-thiol und 119,4 mg Natriumbicarbonat in 15 ml eines pH 5,2-Phosphatpuffers wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 5,2 eingestellt und 7 Stunden lang bei 60 bis 63 °C gerührt. Nach der Reaktion wurde zu der Reaktionsmischung Äthylacetat zugegeben und die Mischung wurde mit 2 n Chlorwasserstoffsäure auf pH 4,5 eingestellt und dann wurde die wässrige Schicht abgetrennt. Zu der wässrigen Schicht wurde Äthylacetat zugegeben und die Mischung wurde mit 2 n Chlorwasserstoffsäure auf pH 1,5 eingestellt und dann wurde die wässrige Schicht abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit einer wässrigen 1 n Natriumhydroxidlösung auf pH 3 eingestellt und dann über Nacht in einem kühlen Raum stehen gelassen. Die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt und dann getrocknet, wobei man 30 mg 3-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, erhielt. Andererseits wurde das Filtrat auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 einer Säulenchromatographie unterworfen, wobei man weitere 65 mg der gleichen gewünschten Verbindung erhielt.

IR-Spektrum (Nujol): 1775 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,7 (2H, breites s); 4,2 und 4,45 (2H, AB<sub>q</sub>, J=14 Hz); 5,2 (1H, d, J=5 Hz); 5,75 (1H, d, J=5 Hz); 8,1 (1H, s).

#### Beispiel 3

Eine Mischung aus 389 mg 7-[2-Hydroxy-2-(2-tert.-pentylloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]cephalosporansäure, die auch als 7-[2-Hydroxy-2-(2-tert.-pentylloxycarbonyli-

mino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]cephalosporansäure bezeichnet werden kann, 115,2 mg 4-Methyl-4H-1,2,4-tetrazol-3-thiol, 119,4 mg Natriumbicarbonat und einem pH 5,2-Phosphatpuffer wurde 3 Stunden lang bei 60 bis 65 °C gerührt. Nach der Reaktion wurde zu der Reaktionsmischung Äthylacetat zugegeben und die wässrige Schicht wurde abgetrennt. Zu der wässrigen Schicht wurde Äthylacetat zugegeben und die Mischung wurde mit 2 n Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und das in der wässrigen Schicht zurückbleibende Äthylacetat wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die zurückbleibende wässrige Lösung wurde einer Säulenchromatographie (mit Amberlite XAD-4, hergestellt von der Firma Rohm & Haas Co.) unterworfen und die Säule wurde mit Wasser gewaschen und dann mit einer 20- bis 50%igen wässrigen Methanol-Lösung eluiert. Die die gewünschten Verbindungen enthaltenden Eluate wurden gesammelt und das Methanol wurde abdestilliert. Die zurückbleibende wässrige Lösung wurde lyophilisiert, wobei man 149 mg 3-(4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, erhielt.

IR-Spektrum (Nujol): 1760 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,57 (3H, s); 3,69 (2H, breites s); 4,0–4,3 (2H, m); 4,9 (1H, s); 5,1 (1H, d, J=5 Hz); 5,6–5,8 (1H, m); 6,6 (1H, s).

#### 30 Beispiel 4

Eine Mischung aus 378 mg 7-[2-(2-tert.-Pentylloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]cephalosporansäure, die auch als 7-[2-(2-tert.-Pentylloxycarbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]cephalosporansäure bezeichnet werden kann, 115,2 mg 4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol, 119,4 mg Natriumbicarbonat und 15 ml pH 5,2-Phosphatpuffer wurde 6 Stunden lang bei 60 bis 63 °C gerührt. Nach der Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf übliche Weise nachbehandelt, wobei man 160 mg 3-(4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, erhielt.

IR-Spektrum (Nujol): 1775 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

Auf entsprechende Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

(1) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-hydroxy-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; blassgelbes Pulver.

(2) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-propan-sulfonylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-7-[2-(2-propan-sulfonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, bezeichnet werden kann; F. 150 °C (Zers.).

(3) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-propan-sulfonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-propan-sulfonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 160 bis 170 °C (Zers.).

(4) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-Hydroxy-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-hydroxy-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 110 bis 121 °C (Zers.).

(5) 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; blassgelbes Pulver.

(6) 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 151 bis 180 °C (Zers.).

(7) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 147 bis 160 °C (Zers.).

(8) 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 156 bis 160 °C (Zers.).

(9) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-mesylylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-mesyylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 120 bis 146 °C (Zers.).

(10) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-5-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 130 bis 200 °C (Zers.).

(11) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-5-chlor-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-5-chlor-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 148 bis 154 °C (Zers.).

(12) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-Hydroxy-2-[2-(methyl)thiocarbamoylamino-1,3-thiazol-4-yl]acetamidol]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-Hydroxy-2-[2-(methyl)thiocarbamoylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]acetamidol]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; 155 °C (Sinterung), 160 °C (Zers.).

(13) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-methylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-methylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 144 bis 156 °C (Zers.).

(14) 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid, das auch als 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid bezeichnet werden kann; Pulver.

I.R.-Spektrum (Nujol): 1778 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

(15) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-5-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid, das auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid bezeichnet werden kann; F. 140 bis 160 °C (Zers.).

(16) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-methylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-methylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-

4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 146 bis 155 °C (Zers.).

(17) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-(methyl)thiocarbamoylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamidol]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-(methyl)thiocarbamoylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamidol]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; 148 °C (Sinterung), 160 °C (Ausdehnung), 200 °C (Zers.).

#### Beispiel 5

Zu einer Lösung von 3,36 g 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-tert-pentyloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-tert-pentyloxycarbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, in 35 ml Methanol wurden 5,5 ml einer wässrigen 1 n Natriumhydroxidlösung unter Eiskühlung zugegeben und zu der Mischung wurde über einen Zeitraum von 2 Minuten bei 10 bis 15 °C eine wässrige Lösung von 91 mg Natriumborhydrid in 2,5 ml Wasser zugetropft. Die Mischung wurde 10 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt und dann wurde das Methanol aus der Mischung unterhalb 40 °C unter vermindertem Druck abdestilliert. Die zurückbleibende wässrige Lösung wurde mit einer geringen Menge Äthylacetat gewaschen, mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 5 bis 6 eingestellt und mit einer geringen Menge Äthylacetat weiter gewaschen. Die Lösung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt und dann mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde nacheinander mit Wasser und einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann mit Aktivkohle behandelt. Das Lösungsmittel wurde aus dem Extrakt abdestilliert, bis das Volumen des Extraktes klein wurde. Die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt, mit einer geringen Menge Äthylacetat gewaschen und dann getrocknet, wobei man 1,69 g 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert-pentyloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert-pentyloxycarbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, erhielt. Andererseits wurden die Mutterlaugen und die Äthylacetat-Waschflüssigkeit miteinander vereinigt und unter vermindertem Druck eingeengt und dann wurden die Niederschläge auf ähnliche Weise wie oben angegeben behandelt, wobei 0,80 g der gleichen gewünschten Verbindung erhalten wurden.

IR-Spektrum (Nujol): 1785 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 2,67 (3H, s); 3,55-3,83 (2H, breites s); 4,25 und 4,53 (2H, AB<sub>q</sub>, J=14 Hz); 5,1 (1H, s); 5,13 (1H, d); 5,7 (1H, d); 7,05 (1H, s).

#### Beispiel 6

Zu einer Lösung von 3,1 g 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-tert-pentyloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-tert-pentyloxycarbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, in 30 ml Methanol wurden unter Eiskühlung und unter Rühren 5,2 ml einer wässrigen 1 n Natriumhydroxidlösung zugegeben. Zu der Mischung wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten eine Lösung von 0,074 g Natriumborhydrid in 2 ml Wasser zugetropft und die Mischung wurde 30 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Nach der Reaktion wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeengt. Zu dem Rückstand wurden Wasser und Äthylacetat zugegeben und die wässrige Schicht wurde abgetrennt.

Die wässrige Schicht wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 5 bis 6 eingestellt und dann mit Äthylacetat gewaschen. Zu der wässrigen Schicht wurde Äthylacetat zugegeben und die Mischung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann mit Aktivkohle behandelt. Nach der Abdestillation des Lösungsmittels aus der Äthylacetatschicht wurde der zurückbleibende Rückstand in Diäthyläther pulverisiert, durch Filtrieren gesammelt und dann getrocknet, wobei man 2,2 g eines blassgelben Pulvers aus 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert.-pentylloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert.-pentylloxycarbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, erhielt.

N.M.R.-Spektrum (*d*<sub>6</sub>-Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,53 und 3,8 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17 Hz); 4,33 und 4,7 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13 Hz); 5,0 (1H, s); 5,15 (1H, d, J=4 Hz); 5,6 (1H, d, J=4 Hz); 7,0 (1H, s); 9,43 (1H, s).

#### Beispiel 7

Zu einer Lösung von 5,4 g 7-[2-(2-tert.-Pentylloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]cephalosporansäure, die auch als 7-[2-(2-tert.-Pentylloxycarbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]cephalosporansäure bezeichnet werden kann, in 54 ml Methanol wurden unter Kühlung auf 10 bis 15 °C 10 ml einer wässrigen 1 n Natriumhydroxidlösung zugegeben. Zu der Mischung wurden über einen Zeitraum von 30 Minuten bei der gleichen Temperatur eine Lösung von 142,2 mg Natriumborhydrid in 3,5 ml Wasser zugetropft und dann wurde die Mischung 15 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Nach der Reaktion wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck bei 30 bis 35 °C eingeeengt. Der Rückstand wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 11 nachbehandelt, wobei man 4,2 g eines Pulvers aus 7-[2-Hydroxy-2-(2-tert.-pentylloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]cephalosporansäure, die auch als 7-[2-Hydroxy-2-(2-tert.-pentylloxycarbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]cephalosporansäure bezeichnet werden kann, erhielt.

IR-Spektrum (Nujol): 1782 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum (*d*<sub>6</sub>-Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 2,07 (3H, s); 4,7 und 5,07 (2H, AB<sub>q</sub>, J=14 Hz); 5,08 (1H, s); 5,13 (1H, d, J=5 Hz); 5,53-5,95 (1H, m); 7,03 (1H, s).

#### Beispiel 8

Zu einer Mischung aus 8,0 g 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-propansulfonylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-propansulfonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, 160 ml Methanol und 13,6 ml einer wässrigen 1 n Natriumhydroxidlösung wurde eine Mischung aus 0,26 g Natriumborhydrid und 15 ml Äthanol über einen Zeitraum von 20 Minuten unter Rühren und unter Eiskühlung zugetropft. Die Mischung wurde 1 Stunde lang weiter gerührt und dann wurde das Methanol abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und die Lösung wurde mit Äthylacetat gewaschen. Zu der wässrigen Lösung wurde Äthylacetat zugegeben und die Mischung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt und dann wurde die Äthylacetatschicht aus der Mischung abgetrennt. Die zurückbleibende wässrige Schicht wurde mit Natriumchlorid gesättigt und dann mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wurde mit der abgetrennten Äthylacetatschicht vereinigt, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und dann getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand wurde mit Diäthyläther gewaschen und dann getrocknet, wobei man 5,5 g 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio-

methyl-7-[2-hydroxy-2-(2-propansulfonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-propansulfonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, F. 160 bis 170 °C (Zers.), erhielt.

N.M.R.-Spektrum (*d*<sub>6</sub>-Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,73 (2H, breites s); 3,97 (3H, s); 4,35 (2H, breites s); 5,03 (1H, breites s); 5,13 (1H, d, J=5 Hz); 5,5-5,9 (1H, m); 6,67 (1H, s).

#### Beispiel 9

Zu einer Mischung aus 5,2 g 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-hydroxy-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, 200 ml Methanol und 10,8 ml einer wässrigen 1 n Natriumhydroxidlösung wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten bei 5 bis 10 °C unter Rühren eine Mischung aus 0,205 g Natriumborhydrid und 8 ml Äthanol zugetropft. Die Mischung wurde weitere 20 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt und dann wurde eine Mischung aus 0,01 g Natriumborhydrid und 0,5 ml Äthanol bei der gleichen Temperatur zugegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt und dann wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeeengt. Zu dem Rückstand wurden 200 ml Wasser zugegeben und die Lösung wurde mit Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Lösung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 5 eingestellt und mit Äthylacetat gewaschen. Die Lösung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Die zurückbleibende wässrige Lösung wurde ausgesalzen und dann weiter mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatextrakte wurden miteinander vereinigt, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann mit Aktivkohle behandelt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand wurde in Diäthyläther pulverisiert, durch Filtrieren gesammelt und dann getrocknet, wobei man 3,6 g eines blassgelben Pulvers von 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, F. 110 bis 121 °C (Zers.), erhielt.

IR-Spektrum (Nujol): 1780 ( $\beta$ -lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum (NaDCO<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 3,45 und 3,83 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18 Hz); 4,08 (3H, s); 4,04 und 4,42 (2H, AB<sub>q</sub>, J=14 Hz); 4,85 (1H, s); 5,15 (1H, d, J=4 Hz); 5,6 (1H, d, J=4 Hz); 6,5 (1H, s).

#### Beispiel 10

Zu einer Lösung von 2,2 g 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-(N-methyl-M-tert.-pentylloxycarbonylamino)-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure in 22 ml Methanol wurden unter Kühlen auf 10 °C 3,6 ml einer wässrigen 1 n Natriumhydroxidlösung zugegeben, und zu der Mischung wurde eine wässrige Lösung von 41 mg Natriumborhydrid in 1 ml Wasser über einen Zeitraum von 20 Minuten unter Kühlen auf 10 bis 15 °C zugetropft. Die Mischung wurde 30 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt und dann wurde das Methanol aus der Mischung unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem Rückstand wurden 20 ml Wasser und 40 ml Äthylacetat zugegeben und die wässrige Schicht wurde abgetrennt. Zu der wässrigen Schicht wurde Äthylacetat zugegeben und die Mischung wurde mit Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt und dann wurde die Äthylacetatschicht abgetrennt. Die Äthylacetatschicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann mit Aktivkohle behan-

delt. Das Lösungsmittel wurde aus der Äthylacetatschicht abdestilliert und die zurückbleibende ölige Substanz wurde in Diäthyläther pulverisiert. Das Pulver wurde durch Filtrieren gesammelt und dann getrocknet, wobei man 1,7 g 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[DL-2-hydroxy-2-[2-(N-methyl-N-tert-pentyloxycarbonylamino)-1,3-thiazol-4-yl]acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure erhielt.

IR-Spektrum (Nujol): 1770–1790 (breit)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,5 (3H, s); 3,65 (2H, breites s); 3,9 (3H, s); 4,35 (2H, breites s); 5,05 (1H, d,  $J=5$  Hz); 5,25 (1H, s); 5,8 (1H, d,  $J=5$  Hz); 6,95 (1H, s).

Auf entsprechende Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

(1) 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; blassgelbes Pulver.

(2) 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; blassbraunes Pulver, F. 151 bis 180 °C (Zers.).

(3) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-mesyloamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-mesyloimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; blassbraunes Pulver, F. 120 bis 146 °C (Zers.).

(4) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert-pentyloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert-pentyloxycarbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; blassbraunes Pulver.

(5) 3-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann.

IR-Spektrum (Nujol): 1780 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

(6) 3-(4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann.

IR-Spektrum (Nujol): 1760 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

(7) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-formylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-formylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; bräunlich-weißes Pulver.

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,67 (2H, breites s); 3,9 (3H, s); 4,25 (2H, breites s); 5,05 (1H, d,  $J=5$  Hz); 5,1 (1H, s); 5,53–5,8 (1H, m); 7,07 (1H, s); 8,45 (1H, s).

(8) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[DL-2-hydroxy-2-(2-formylamino-5-chlor-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[DL-2-hydroxy-2-(2-formylimino-5-chlor-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 160 bis 165 °C (Zers.).

IR-Spektrum (Nujol): 3100–3600, 1780, 1680 (breit), 1530, 1280, 1175, 1100, 1055  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,83 (2H, breites s); 4,03 (3H, s); 4,43 (2H, breites s); 5,23 (1H, d,  $J=5$  Hz); 5,42 (1H,

s); 5,87 (1H, d,  $J=5$  Hz); 8,78 (1H, s).

(9) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-[2-methylthiocarbamoylamino-1,3-thiazol-4-yl]acetamidol-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-[2-(methylthiocarbamoylamino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamidol-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; 155 °C (Sinterung), 160 °C (Zers.).

IR-Spektrum (Nujol): 1780 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,06 (3H, s); 3,75 (2H, breites s); 4,33 (2H, breites s); 5,15 (2H, m); 5,64 und 5,78 (1H, m); 7,05 (1H, s).

(10) 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-formylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-formylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; blassgelbes Pulver, F. 105 bis 130 °C (Zers.).

IR-Spektrum (Nujol): 1760–1780 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,37 (2H, breites s); 4,25 und 4,62 (2H,  $AB_q$ ,  $J=14$  Hz); 5,1 (1H, d,  $J=5$  Hz); 5,15 (1H, s); 5,53–5,9 (1H, m); 7,15 (1H, s); 8,45 (1H, s); 9,62 (1H, s).

(11) 3-Carbamoyloxymethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-Carbamoyloxymethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. > 270 °C.

IR-Spektrum (Nujol): 1780 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,43 und 3,65 (2H,  $AB_q$ ,  $J=14$  Hz); 4,6 und 4,85 (2H,  $AB_q$ ,  $J=15$  Hz); 4,86 (1H, s); 5,1 (1H, d,  $J=5$  Hz); 2,6–2,75 (1H, m); 6,43 (1H, s).

(12) 3-Methyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-Methyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. > 250 °C.

IR-Spektrum (Nujol): 1760–1780 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 2,07 (3H, s); 3,33 und 3,68 (2H,  $AB_q$ ,  $J=18$  Hz); 4,93 (1H, s); 5,1 (1H, d), 5,57–5,7 (1H, m); 6,5 (1H, s).

(13) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-5-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 130 bis 200 °C (Zers.).

(14) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-5-chlor-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-5-chlor-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 148 bis 154 °C (Zers.).

(15) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-methylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-methylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 144 bis 156 °C (Zers.).

#### Beispiel 11

Eine Lösung von 2,30 g 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert-pentyloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert-pentyloxycarbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, in 25 ml 98%iger Ameisensäure wurde 2,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Reaktion wurde die Ameisensäure unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand

wurde in 25 ml Acetonitril pulverisiert, durch Filtrieren gesammelt, mit einer geringen Menge Acetonitril gewaschen und dann in 14 ml einer wässrigen 5%igen Natriumbicarbonatlösung gelöst. Die Lösung wurde mit Essigsäure auf pH 6 eingestellt und unter Verwendung eines pH 5,0-Acetatpuffers als Eluierungsmittel einer Aluminiumoxid-Säulenchromatographie unterworfen. Das die erfindungsgemäße Verbindung enthaltende Eluat (300 ml) wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 eingestellt und dann zweimal mit 50 ml Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Schicht wurde einer Säulenchromatographie unterworfen (mit Amberlite XAD-4, hergestellt von der Firma Rohm & Haas Co.) und die Säule wurde mit Wasser gewaschen und dann mit 100 ml einer 20%igen wässrigen Methanollösung, 100 ml einer 50%igen wässrigen Methanollösung und danach mit 400 ml einer 70%igen wässrigen Methanollösung eluiert. Die die erfindungsgemäße Verbindung enthaltenden Eluate (500 ml) wurden gesammelt und dann wurde das Methanol unter vermindertem Druck bei 30 bis 35 °C abdestilliert. Die zurückbleibende wässrige Lösung wurde lyophilisiert, wobei man 0,60 g eines blassgelben Pulvers aus 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, erhielt.

IR-Spektrum (Nujol): 1770 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $\text{NaDCO}_3$ ,  $\delta$ ): 2,75 (3H, s); 3,4 und 3,75 (2H,  $\text{AB}_q$ ,  $J=14$  Hz); 4,0 und 4,52 (2H,  $\text{AB}_q$ ,  $J=14$  Hz); 5,15 (1H, d,  $J=5$  Hz); 5,2 (1H, s); 5,7 (1H, m); 6,76 (1/2H, s); 6,9 (1/2H, s).

#### Beispiel 12

Eine Mischung aus 2,1 g 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert-pentyloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert-pentyloxycarbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, und 40 ml 98- bis 100%ige Ameisensäure wurde 2,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Reaktion wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in Acetonitril pulverisiert, durch Filtrieren gesammelt und dann mit Äther gewaschen, wobei man 1,3 g eines braunen Pulvers erhielt. Das Pulver wurde in 20 ml einer wässrigen 5%igen Natriumbicarbonatlösung gelöst und dann mit Essigsäure auf pH 6 eingestellt. Die Mischung wurde unter Verwendung eines pH 5,0-Acetatpuffers als Eluierungsmittel einer Säulenchromatographie an neutralem Aluminiumoxid unterworfen. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Eluate (230 ml) wurden gesammelt, mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 2,8 bis 3,0 eingestellt, mit Äthylacetat gewaschen und dann wurde das zurückbleibende Äthylacetat aus dem Eluat unter vermindertem Druck abdestilliert. Die dabei erhaltene wässrige Schicht wurde einer Säulenchromatographie (mit Amberlite XAD-4, hergestellt von der Firma Rohm & Haas Co.) unterworfen und die Säule wurde mit Wasser gewaschen und dann mit 80 ml 20%igem Methanol, 80 ml 50%igem Methanol und danach mit 300 ml 70%igem Methanol eluiert. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Eluate wurden gesammelt und dann wurde das Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert. Die zurückbleibende wässrige Lösung wurde lyophilisiert, wobei man 0,40 g eines blassbraunen Pulvers aus 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, F. 151 bis 180 °C (Zers.), erhielt.

IR-Spektrum (Nujol): 1770, 1680, 1620, 1520  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,68 (2H, m); 4,43

(2H, dd,  $J=12,8$  und  $22,6$  Hz); 4,87 (1H, breites s); 5,11 (1H, d,  $J=5,0$  Hz); 5,2-6,1 (3H, m); 6,43 (1H, s); 9,57 (1H, s).

#### Beispiel 13

5 Eine Mischung aus 1,8 g 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-tert-pentyloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-tert-pentyloxycarbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, und 40 ml 98- bis 100%ige Ameisensäure wurde 5 Stunden lang stehen gelassen. Nach der Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf ähnliche Weise wie in den Beispielen 11 und 12 nachbehandelt, wobei man 0,32 g 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, F. 147 bis 160 °C (Zers.), erhielt.

20 I.R.-Spektrum (Nujol): 1770 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,73 (2H, breites s); 3,95 (3H, s); 4,2 und 4,5 (2H,  $\text{AB}_q$ ,  $J=15$  Hz); 5,15 (1H, d,  $J=5$  Hz); 5,75 (1H, d,  $J=5$  Hz); 7,8 (1H, s).

#### Beispiel 14

30 Eine Lösung von 8,56 g 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-tert-pentyloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-tert-pentyloxycarbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, in 180 ml Ameisensäure wurde 5,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf ähnliche Weise wie in den Beispielen 11 und 12 nachbehandelt, wobei man 2,6 g 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, F. 156 bis 160 °C (Zers.), erhielt.

#### Beispiel 15

45 Zu einer Mischung aus 1,5 g 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-formyloxy-2-(2-formylamino-1,3-thiazol-5-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-formyloxy-2-(2-formylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, in 30 ml Methanol wurden unter Eiskühlung und unter Rühren 1,06 g Phosphoroxchlorid zugegeben und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei der gleichen Temperatur und dann weitere 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden 150 ml Diäthyläther zugegeben und die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt und dann getrocknet. Das dabei erhaltene 55 blassgelbe Pulver (1,30 g) wurde zu 30 ml Wasser zugegeben und die Mischung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt. Die dabei erhaltene Lösung wurde mit Aktivkohle behandelt, mit Äthylacetat gewaschen und dann mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf pH 7 eingestellt. Die Lösung wurde mit Äthylacetat gewaschen, mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 eingestellt und dann filtriert. Die wässrige Lösung wurde an einer HP-20 (einem neutralen Harz)-Säule adsorbiert, diese wurde mit Wasser gewaschen und dann mit einer wässrigen Methanollösung 65 eluiert. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Eluate wurden gesammelt und dann wurde das Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert. Die zurückbleibende wässrige Lösung wurde lyophilisiert, wobei man 0,63 g 3-(1-Methyl-1H-

tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-5-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-(2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetamido)-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, F. 130 bis 200 °C (Zers.), erhielt.

IR-Spektrum (Nujol): 1768 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,72 (2H, breites s); 3,92 (3H, s); 4,3 (2H, breites s); 5,05–5,25 (2H, m); 5,66 (1H, d, J=5 Hz); 7,0 (1H, s).

#### Beispiel 16

Zu einer Mischung aus 30 g 7-[2-(2-Formylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]cephalosporansäure, die auch als 7-[2-(2-Formylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]cephalosporansäure bezeichnet werden kann, in 500 ml Methanol wurden über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Eiskühlung und unter Rühren 22,2 g Phosphoroxchlorid zugegeben und die Mischung wurde 2,25 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Die Mischung wurde in 2500 ml Diäthyläther gegossen und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt und dann getrocknet, wobei man 24,2 g 6-[2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-5a,6-dihydro-3H,7H-aceto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-1,7-(4H)-dionhydrochlorid, das auch als 6-[2-(2-Imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)-glyoxylamido]-5a,6-dihydro-3H,7H-aceto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-1,7-(4H)-dionhydrochlorid bezeichnet werden kann, erhielt.

IR-Spektrum (Nujol): 1786 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,84 (2H, breites s); 5,07 (2H, s); 5,25 (1H, d, J=5 Hz); 5,83 (1H, d, J=5 Hz); 8,32 (1H, s).

#### Beispiel 17

Zu einer Mischung aus 24,8 g 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-formylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-formylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, in 500 ml Methanol wurden über einen Zeitraum von 15 Minuten unter Kühlen auf 5 bis 10 °C und unter Rühren 16,4 g Phosphoroxchlorid zugegeben und die Mischung wurde 2,5 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt.  $\frac{3}{4}$  der Menge des Methanols wurden aus der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wurde in Diäthyläther pulverisiert. Das Pulver wurde durch Filtrieren gesammelt und dann getrocknet, wobei man 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid, das auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäurehydrochlorid bezeichnet werden kann, erhielt.

IR-Spektrum (Nujol): 1778 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,7 (2H, breites s); 4,0 (3H, s); 4,37 (2H, breites s); 5,23 (1H, d, J=5 Hz); 5,75 (1H, d, J=5 Hz); 8,27 (1H, s); 8,35 (1H, s).

Auf entsprechende Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

(1) 3-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann.

IR-Spektrum (Nujol): 1780 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

(2) 3-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann.

IR-Spektrum (Nujol): 1775 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

(3) 3-(4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann.

IR-Spektrum (Nujol): 1760 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

(4) 3-(4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann.

IR-Spektrum (Nujol): 1775 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

(5) 3-Carbamoyloxymethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-Carbamoyloxymethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. > 270 °C.

IR-Spektrum (Nujol): 1780 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,43 und 3,65 (2H, AB<sub>q</sub>, J=14 Hz); 4,6 und 4,85 (2H, AB<sub>q</sub>, J=15 Hz); 4,86 (1H, s); 5,1 (1H, d, J=5 Hz); 2,6–2,75 (1H, m); 6,43 (1H, s).

(6) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-methylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-methylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 144 bis 156 °C (Zers.).

IR-Spektrum (Nujol): 1764–1780 (breit,  $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 2,8 (3H, s); 3,57 und 3,78 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17 Hz); 3,9 (3H, s); 4,21 und 4,42 (2H, AB<sub>q</sub>, J=15 Hz); 4,95 (1H, s); 5,12 (1H, d, J=5 Hz); 5,65–5,75 (1H, m); 6,57 (1H, s).

(7) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-5-chlor-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-5-chlor-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 148 bis 154 °C (Zers.).

IR-Spektrum (Nujol): 3300 (breit), 1780, 1680, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Aceton,  $\delta$ ): 3,87 (2H, breites s); 4,07 (3H, s); 4,37 (2H, breites s); 5,17 (1H, d, J=4 Hz); 5,20 (1H, s); 5,88 (1H, d, J=4 Hz).

(8) 3-Methyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid, das auch als 3-Methyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid bezeichnet werden kann; Zers. Punkt > 250 °C.

IR-Spektrum (Nujol): 1780 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 2,12 (3H, s); 3,52 (2H, breites s); 5,17 (1H, d, J=5 Hz); 5,68 (1H, d, J=5 Hz); 8,3 (1H, s).

(9) 3-Carbamoyloxymethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid, das auch als 3-Carbamoyloxymethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid bezeichnet werden kann; Pulver.

(10) 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid, das auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid, bezeichnet werden kann; Pulver.

IR-Spektrum (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 2,72 (3H, s); 3,75 (2H, breites s); 4,25 und 4,62 (2H, AB<sub>q</sub>, J=14 Hz); 5,23 (1H, d, J=5 Hz); 5,75 (1H, d, J=5 Hz); 8,33 (1H, s).

(11) 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-

thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid, das auch als 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid bezeichnet werden kann; Pulver.

I.R.-Spektrum (Nujol): 1778 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,7 (2H, breites s); 4,22 und 4,62 (2H, AB<sub>q</sub>, J=16 Hz); 5,17 (1H, d, J=5 Hz); 5,7 (1H, d, J=5 Hz); 8,3 (1H, s); 9,67 (1H, s).

(12) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-5-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid, das auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure-hydrochlorid bezeichnet werden kann; F. 140 bis 160 °C (Zers.).

I.R.-Spektrum (Nujol): 1778 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,7 (2H, breites s); 3,95 (3H, s); 4,3 (2H, breites s); 5,12 (1H, d, J=6 Hz); 5,65 (1H, d, J=6 Hz); 8,3 (1H, s).

(13) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-methylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-methylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 146 bis 155 °C (Zers.).

I.R.-Spektrum (Nujol): 1798 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 2,85 (3H, s); 3,58 und 3,79 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17 Hz); 3,92 (3H, s); 4,22 und 4,4 (2H, AB<sub>q</sub>, J=14 Hz); 5,12 (1H, d, J=5 Hz); 5,75 (1H, d, J=5 Hz); 7,95 (1H, s).

(14) 3-Methyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-Methyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. > 250 °C.

#### Beispiel 18

Eine Mischung aus 0,85 g 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-2-(2-mesyloxyamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy-2-(2-mesyloxyimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, 15 ml Äthanol, 5 ml Wasser und 5 ml 2 n Chlorwasserstoffsäure wurde 2,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit 20 ml Wasser verdünnt, mit einer wässrigen 5%igen Natriumbicarbonatlösung auf pH 8 eingestellt und dann mit Diäthyläther gewaschen. Die dabei erhaltene wässrige Schicht wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 bis 5 eingestellt und mit Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt und dann mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde aus dem Extrakt abdestilliert und der Rückstand wurde in Diäthyläther gewaschen, durch Filtrieren gesammelt und dann getrocknet, wobei man 0,2 g eines blassbraunen Pulvers aus 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-mesyloxyamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-mesyloxyimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann. F. 120 bis 146 °C (Zers.), erhielt.

I.R.-Spektrum (Nujol): 1780 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 2,9 (3H, s); 3,57 und 3,8 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18 Hz); 3,9 (3H, s); 4,2 und 4,4 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13 Hz); 4,9–5,15 (2H, m); 5,5–5,75 (1H, m); 6,65 (1H, s).

#### Beispiel 19

Eine Mischung aus 1,49 g 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-formyloxy-2-(2-tert-pentyloxy-carbonylamino-1,3-

thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-formyloxy-2-(2-tert-pentyloxy-carbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, und

5 100 ml einer wässrigen 5%igen Natriumbicarbonatlösung wurden 6 Stunden lang stehen gelassen. Nach der Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit Äthylacetat gewaschen. Zu der Reaktionsmischung wurde Äthylacetat zugegeben und die Mischung wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf pH 7 eingestellt und dann wurde die wässrige Schicht abgetrennt. Zu der wässrigen Schicht wurde Äthylacetat zugegeben und die Mischung wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 bis 2 eingestellt und die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt. Die zurückbleibende wässrige Schicht wurde ausgesalzen und dann mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht und der Äthylacetatextrakt wurden miteinander vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Zu dem Rückstand (2,0 g) wurde Diäthyläther zugegeben und die

20 Mischung wurde über Nacht gerührt, durch Filtrieren gesammelt und dann getrocknet, wobei man 0,90 g eines blassbraunen Pulvers aus 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert-pentyloxy-carbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert-pentyloxy-carbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann, erhielt.

I.R.-Spektrum (Nujol): 1785 ( $\beta$ -Lactam), 1680–1730 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

30 N.M.R.-Spektrum ( $d_6$ -Dimethylsulfoxid,  $\delta$ ): 3,58 und 3,82 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18 Hz); 3,93 (3H, s); 4,22 und 4,33 (2H, AB<sub>q</sub>, J=12 Hz); 5,0–5,12 (2H, m); 5,55–5,8 (1H, m); 7,03 (1H, s).

Auf entsprechende Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

35 (1) 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert-pentyloxy-carbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert-pentyloxy-carbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann.

I.R.-Spektrum (Nujol): 1785 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

(2) 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert-pentyloxy-carbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-tert-pentyloxy-carbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; blassgelbes Pulver.

(3) 7-[2-Hydroxy-2-(2-tert-pentyloxy-carbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]cephalosporansäure, die auch als 7-[2-Hydroxy-2-(2-tert-pentyloxy-carbonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]cephalosporansäure bezeichnet werden kann.

I.R.-Spektrum (Nujol): 1783 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

(4) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-propansulfonylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-propansulfonylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 160 bis 170 °C (zers.).

60 (5) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-hydroxy-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 110 bis

65 121 °C (Zers.).  
(6) 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-

hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; blassgelbes Pulver.

(7) 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 151 bis 180 °C (Zers.).

(8) 3-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann.

I.R.-Spektrum (Nujol): 1780 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

(9) 3-(4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(4-Methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann.

I.R.-Spektrum (Nujol): 1760 ( $\beta$ -Lactam)  $\text{cm}^{-1}$ .

(10) 3-Carbamoyloxymethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-Carbamoyloxymethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. > 270 °C.

(11) 3-Methyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-Methyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. > 250 °C.

(12) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-1,3-thiazol-5-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 130 bis 200 °C (Zers.).

(13) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-amino-5-chlor-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-5-chlor-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, bezeichnet werden kann; F. 148 bis 154 °C (Zers.).

(14) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-formylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-formylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; bräunlich-weißes Pulver.

(15) 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-formylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-formylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 105 bis 130 °C (Zers.).

(16) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[DL-2-hydroxy-2-(2-formylamino-5-chlor-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[DL-2-hydroxy-2-(2-formylimino-5-chlor-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 160 bis 165 °C (Zers.).

(17) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-methylthiocarbamoylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamidol]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-methylthiocarbamoylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamidol]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 155 °C (Sinterung), 160 °C (Zers.).

(18) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-methylamino-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-methylimino-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 144 bis 156 °C (Zers.).

(19) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[DL-2-hydroxy-2-[2-(N-methyl-N-tert-pentylloxycarbonylamino)-1,3-thiazol-4-yl]acetamidol]-3-cephem-4-carbonsäure.

I.R.-Spektrum (Nujol): 1770–1790 (breit)  $\text{cm}^{-1}$ .

(20) 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure, die auch als 3-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7-[2-hydroxy-2-(2-hydroxy-1,3-thiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure bezeichnet werden kann; F. 110 bis 121 °C (zers.).