



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 501/20



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

PATENT SCHRIFT A5

(11)

630 385

(21) Gesuchsnummer: 10481/77

(22) Anmeldungsdatum: 26.08.1977

(30) Priorität(en): 26.08.1976 US 717774

(24) Patent erteilt: 15.06.1982

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.06.1982

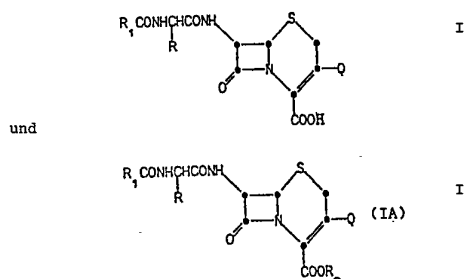
(73) Inhaber:
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)

(72) Erfinder:
David Kent Herron, Indianapolis/IN (US)
William Henry Walker Lunn, Indianapolis/IN (US)

(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Cephemderivate.

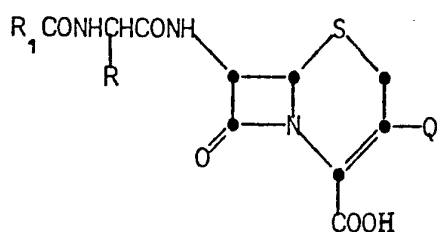
(57) Es werden neue Cephemderivate der Formeln



worin die Substituenten in den Ansprüchen 1 und 9 definiert sind, hergestellt. Die Verbindungen der Formel I werden erhalten, indem man entsprechende Cephemderivate, deren Carboxylgruppe und gegebenenfalls vorhandene Amino- und/oder Hydroxygruppen intermediär geschützt sind, mit einem den Rest R_1 CO- oder R_1 CONHC(R)HCO - abgebenden Acylierungsmittel umsetzt. Aus den Verbindungen I werden die Verbindungen Ia durch entsprechende Veresterung der Carboxygruppe erhalten. Die neuen Verbindungen können als Antibiotika zur Bekämpfung von Mikroorganismen verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Cephemderivate der Formel



worin bedeuten

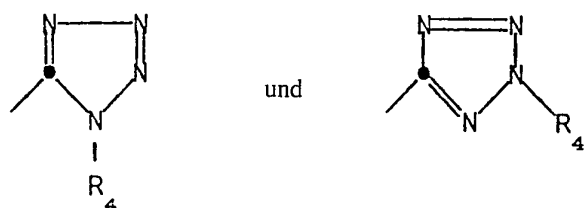
Q Chlor, Brom, Methoxy, Methyl oder eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2\text{R}_2$, worin R_2 eine der folgenden Bedeutungen hat

- (a) $\text{C}_2\text{-C}_4$ -Alkanoyloxy,
- (b) Carbamoyloxy oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylcarbamoyloxy,
- (c) $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy,
- (d) Chlor oder Brom,
- (e) Pyridinium oder durch $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, Halogen, Hydroxy, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, Carbamoyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylcarbamoyl, Carboxy, Cyan oder Acetyl substituiertes Pyridinium oder

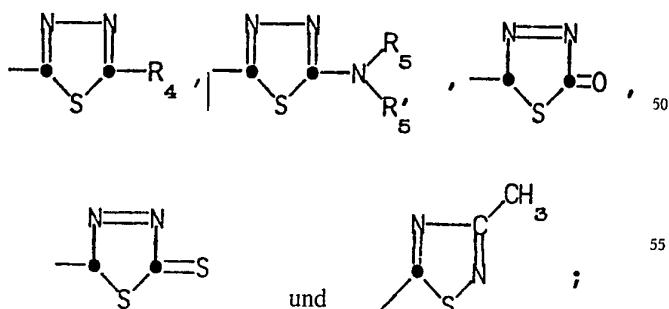
(f) eine Gruppe der Formel $-\text{SR}_3$, worin R_3 eine der folgenden Bedeutungen hat

- a) $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, Phenyl oder durch 1 oder 2 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy-, Halogen-, Hydroxy-, Nitro-, Cyan-, Methansulfonamido- oder Trifluormethylgruppen substituiertes Phenyl,

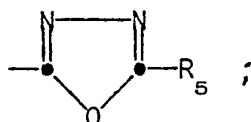
b) eine Tetrazolylgruppe der Formel



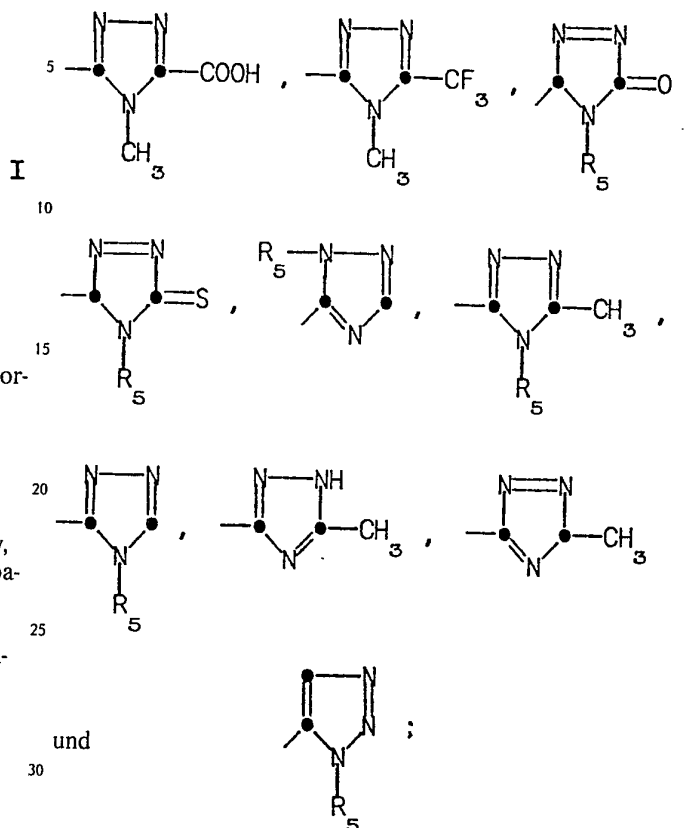
c) eine Thiadiazolylgruppe der Formel



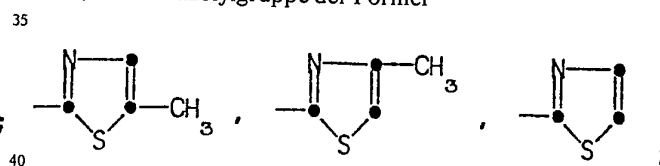
d) eine Oxadiazolylgruppe der Formel



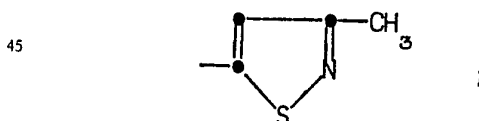
e) eine Triazolylgruppe der Formel



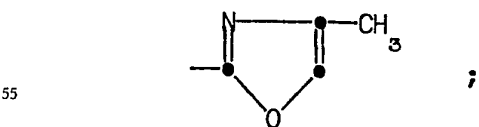
f) eine Thiazolylgruppe der Formel



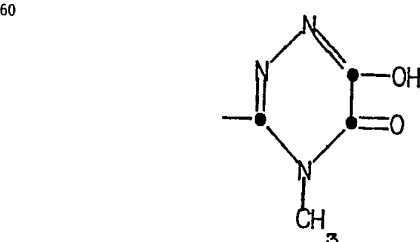
g) eine Isothiazolylgruppe der Formel



h) eine Oxazolylgruppe der Formel

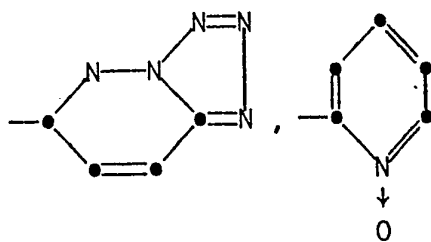


i) eine Triazinylgruppe der Formel

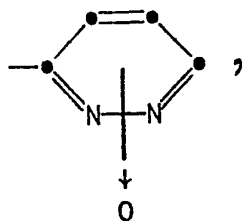


oder

j) eine Gruppe der Formel



oder

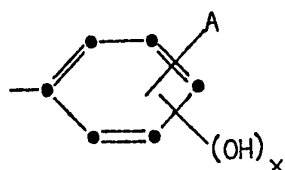


wobei in den vorstehend angegebenen Formeln R_4 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Aminomethyl oder Hydroxymethyl und R_5 und R'_5 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten,

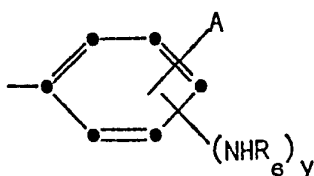
R Cyclohexadienyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Furyl, 3-Furyl, Phenyl oder durch 1 oder 2 C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Halogen-, Hydroxy-, Nitro-, Cyan-, Methansulfonamido- oder Trifluormethylgruppen substituiertes Phenyl,

R_1 eine Gruppe der Formel

(II)



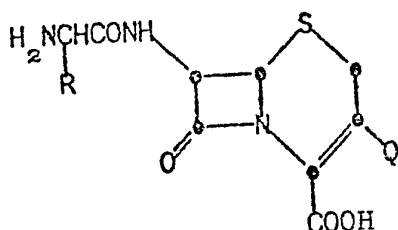
oder



(III),

worin x den Wert 1, 2 oder 3 und y den Wert 1 oder 2 hat und A Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkoxy, Amino, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, Nitro, Cyano, Methansulfonamido oder Trifluormethyl und R_6 Wasserstoff bedeuten sowie die pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Salze der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man

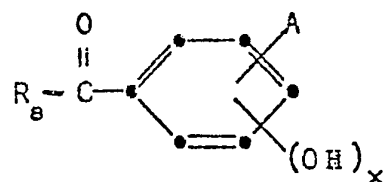
(a) entweder eine Verbindung der Formel



mit einem Acylierungsmittel der Formel

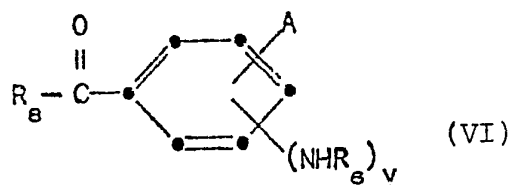
(V)

5



10

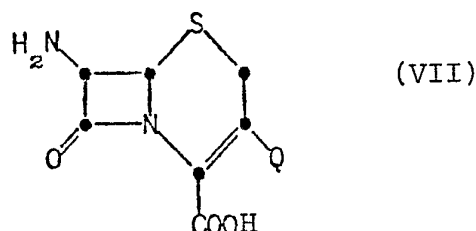
oder



15

worin die Gruppe R_8 eine Säurehalogenid, Säureanhydrid oder einen aktiven Ester vervollständigende Gruppe darstellt, x und y die oben angegebenen Werte haben und die restlichen 20 Substituenten weiter oben definiert sind, unter intermediärem Schutz der Carboxylgruppe und gegebenenfalls vorhandener Hydroxy- und/oder Aminogruppen umgesetzt, oder
b) eine Verbindung der Formel

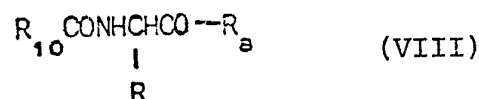
25



(VII)

35 mit einem Acylierungsmittel der Formel

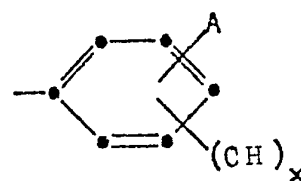
40



(VIII)

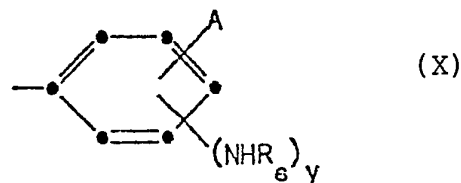
worin R und R_8 weiter oben definiert sind und R_{10} ein Rest der Formel

(IX)



55

oder



(X)

(IV) 60

ist, unter intermediärem Schutz der Carboxylgruppe und gegebenenfalls vorhandener Hydroxy- und/oder Aminogruppen umgesetzt und dann das erhaltene Produkt der Formel I in Form 65 der freien Säure oder als pharmazeutisch annehmbares Salz isoliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel IV verwendet wird, worin die

Carbonylgruppe in 7-Stellung intermediär durch Trimethylsilyl, 4-Nitrobenzyl, 4-Methoxybenzyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Phenacyl, substituiertes Phenacyl, Benzyl, Benzhydryl, Dimethylallyl, Succinimidomethyl, Phthalidyl, Indanyl oder Alkanoyloxymethyl geschützt ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei einer Temperatur von 0 °C bis zur Rückflusstemperatur, vorzugsweise bei 15–35 °C, durchgeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel V oder der Formel VI verwendet wird, worin R_8 eine einen aktiven Ester bildende Gruppe bedeutet.

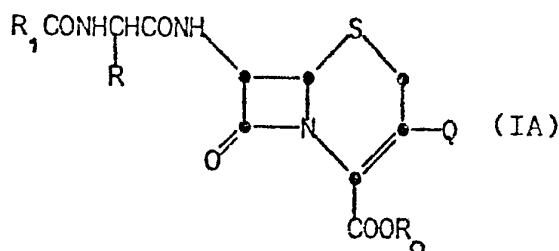
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel V oder der Formel VI verwendet wird, worin R_8 die 1-Benzotriazolyloxygruppe bedeutet.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel VII verwendet wird, worin die Carboxylgruppe in 7-Stellung intermediär durch Trimethylsilyl, 4-Nitrobenzyl, 4-Methoxybenzyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Phenacyl, substituiertes Phenacyl, Benzyl, Benzhydryl, Dimethylallyl, Succinimidomethyl, Phthalidyl, Indanyl oder Alkanoyloxymethyl geschützt ist.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel VIII verwendet wird, worin R_8 eine einen aktiven Ester bildende Gruppierung bedeutet.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel VIII verwendet wird, worin R_8 die 1-Benzotriazolyloxygruppe bedeutet.

9. Verfahren zur Herstellung neuer Cephalosporinverbindungen der Formel

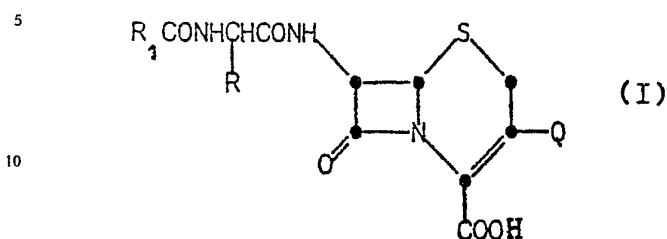


worin R , R_1 und Q in Anspruch 1 definiert sind und R_0 einen Indanyl-, Phthalidyl-, Benzoyloxymethyl- oder C_2 - C_5 -Alkanoyloxymethylrest bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1 eine Verbindung der Formel I, die als Salz oder Säure vorliegt, herstellt und diese dann entsprechend verestert.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer Cephemantibiotika, die eine 2-Aryl-2-benzoylamino-acetylaminoseitenkette aufweisen, deren Benzoylgruppe substituiert ist. Diese Antibiotika haben sich als besonders wirksam gegen Mikroorganismen des Genus *Pseudomonas* erwiesen.

Eine Reihe von Cephalosporinverbindungen mit einer acylierten Aminogruppe in α -Stellung der 7-Acylaminogruppe sind bekannt. Von diesen Verbindungen kommt den α -Ur-idocephalosporansäuren besondere Bedeutung zu. (Vergleiche US-PS 3 673 183, 3 708 479 und 3 646 024.) 7-[α -Heteroaroaryl-amino- α -aryl]-acetamido-cephalosporine, die den neuen Cephalosporinverbindungen gemäß der Erfindung am nächsten stehen, sind in BE-PS 828 933, und in DT-OS 25 20 561 und 25 44 243 beschrieben.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer Cephemderivate der Formel



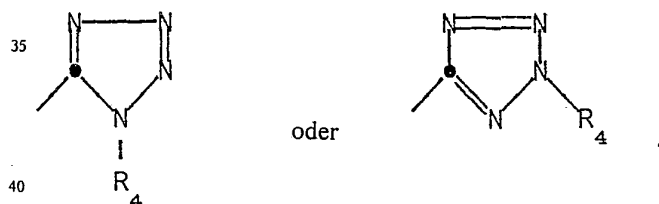
worin bedeuten

Q Chlor, Brom, Methoxy, Methyl oder eine Gruppe der Formel $-CH_2R_2$, worin R_2 eine der folgenden Bedeutungen hat:

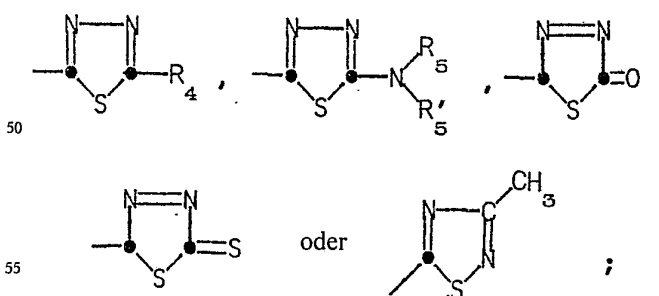
- C_2 - C_4 -Alkanoyloxy,
- Carbamoyloxy oder C_1 - C_4 -Alkylcarbamoyloxy,
- C_1 - C_4 -Alkoxy,
- Chlor oder Brom,
- Pyridinium oder durch C_1 - C_4 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, Carbamoyl, C_1 - C_4 -Alkylcarbamoyl, Carboxy, Cyan oder Acetyl substituiertes Pyridinium oder

(f) eine Gruppe der Formel $-SR_3$, worin R_3 eine der folgenden Bedeutungen hat

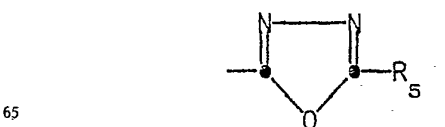
- C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder durch 1 oder 2 C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Halogen-, Hydroxy-, Nitro-, Cyan-, Methansulfonamido- oder Trifluormethylgruppen substituiertes Phenyl,
- eine Tetrazolylgruppe der Formel



c) eine Thiadiazolylgruppe der Formel

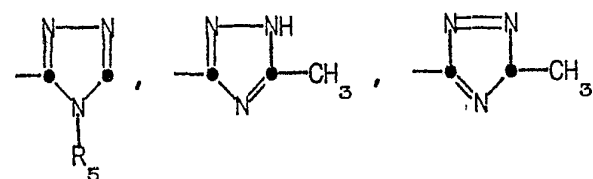
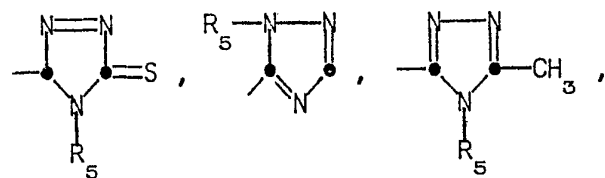
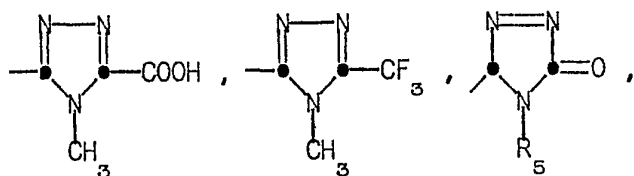


d) eine Oxadiazolylgruppe der Formel



e) eine Triazolylgruppe der Formel

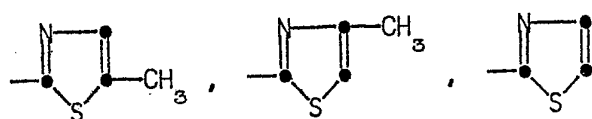
5



oder



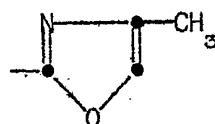
f) eine Thiazolylgruppe der Formel



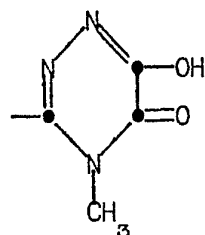
g) eine Isothiazolylgruppe der Formel



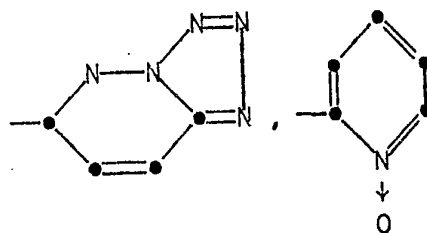
h) eine Oxazolylgruppe der Formel



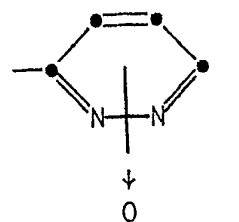
i) eine Triazinylgruppe der Formel



j) eine Gruppe der Formel



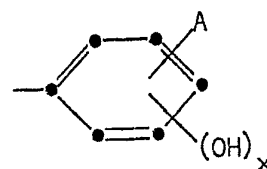
oder



wobei in den vorstehend angegebenen Formeln R_4 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Aminomethyl oder Hydroxymethyl und R_5 und R'_5 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten,

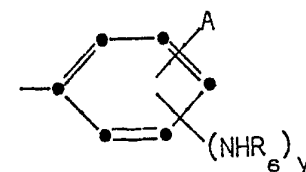
R Cyclohexadienyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Furyl, 3-Furyl, Phenyl oder durch 1 oder 2 C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Halogen-, Hydroxy-, Nitro-, Cyan-, Methansulfonamido- oder Trifluormethylgruppen substituiertes Phenyl, R_1 eine Gruppe der Formel

30 II



35

; oder

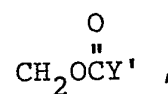


III ,

40

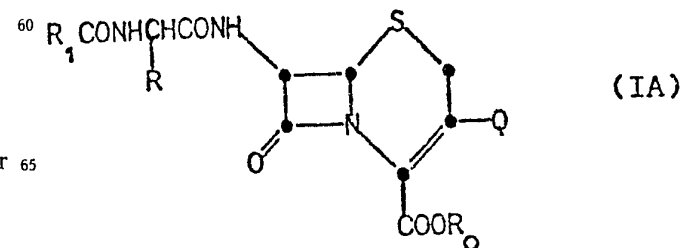
worin x den Wert 1, 2 oder 3 und y den Wert 1 oder 2 hat und A Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkoxy, Amino, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, Nitro, Cyano, Methansulfonamido oder Trifluormethyl und R_6 Wasserstoff bedeuten

50



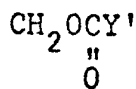
worin Y' für C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl steht, sowie die pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Salze der Verbindungen

Weitere neue, erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen weisen die folgende Formel auf



oder 65

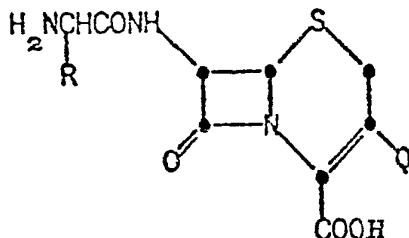
worin R, R₁ und Q weiter oben definiert sind und R₀ den Indanyl-, Phthalidyl- oder einen Acyloxymethylrest der Formel



bedeutet, worin Y' für C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl steht.

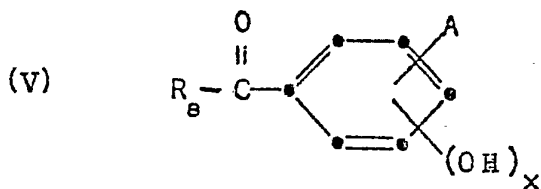
Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, 10 das man

(a) entweder eine Verbindung der Formel

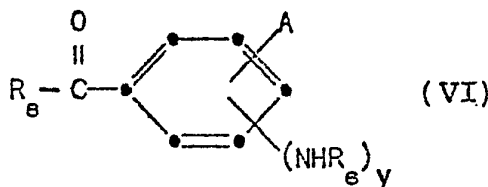


(IV)

mit einem Acylierungsmittel der Formel

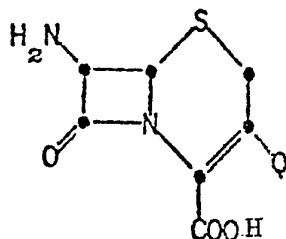


oder



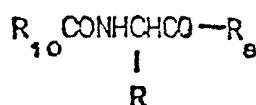
worin die Gruppe R₈ eine ein Säurehalogenid, Säureanhydrid oder einen aktiven Ester vervollständigende Gruppe darstellt, x und y die oben angegebenen Werte haben und die restlichen Substituenten weiter oben definiert sind, unter intermediärem Schutz der Carbonylgruppe, gegebenenfalls vorhandener Hydroxy- und/oder Aminogruppen umgesetzt, oder

(b) eine Verbindung der Formel



(VII)

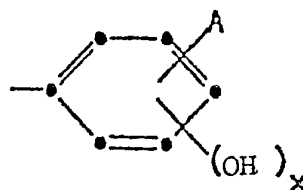
worin Q und R₇ die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Acylierungsmittel der Formel



(VIII)

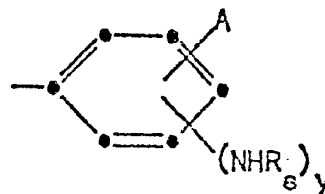
worin R und R₈ weiter oben definiert sind und R₁₀ ein Rest der Formel

(IX)



oder

15



(X)

20 ist, worin die Substituenten weiter oben definiert sind, unter intermediärem Schutz der Carboxylgruppe gegebenenfalls vorhandener Hydroxy- und/oder Aminogruppen umgesetzt und dann das erhaltene Produkt der Formel I in Form der freien Säure oder als pharmazeutisch annehmbares Salz isoliert.

25 Die neuen Verbindungen der Formel (IA) werden erfindungsgemäß erhalten, indem man zuerst, wie weiter oben beschrieben, Verbindungen der Formel I herstellt, die als Salz oder Säure vorliegen, und diese dann entsprechend acyliert.

Bei der vorstehenden Definition der erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen bezieht sich «Halogen» insbesondere auf Fluor, Chlor oder Brom, vorzugsweise Chlor. Die verwendeten Ausdrücke «C₁-C₄-Alkanoyloxy», «C₂-C₅-Alkanoyloxy» und «C₂-C₄-Alkanoyloxy» beziehen sich unter anderem auf Acetoxy, Propionyloxy, n-Butyryloxy, Isobutyryloxy, 35 Pentanoyloxy. Beispielhaft für «C₁-C₄-Alkylcarbamoyloxy» sind Methylcarbamoyloxy, Ethylcarbamoyloxy, N,N-Dimethylcarbamoyloxy, Isopropylcarbamoyloxy. Die Bezeichnung «C₁-C₄-Alkylcarbamoyl» bezieht sich auf Gruppen wie Methylcarbamoyl, Ethylcarbamoyl und sek-Butylcarbamoyl.

40 Die Bezeichnung «C₁-C₄-Alkoxy» bezieht sich auf Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy und sek-Butoxy. «C₁-C₄-Alkyl» bezieht sich auf Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und sek-Butyl.

Beispielhaft für die in der vorstehenden Beschreibung genannten substituierten Pyridiniumgruppen sind 2-Methylpyridinium, 3-Methylpyridinium, 4-Methylpyridinium, 3-Ethylpyridinium, 4-Propylpyridinium, 3-Hydroxypyridinium, 4-Hydroxymethylpyridinium, 3-Fluorpyridinium, 3-Chlorpyridinium, 4-Trifluormethylpyridinium, 3-Carbamoylpyridinium, 4-Carbamoylpyridinium, 4-Methylcarbamoylpyridinium, 3-Cyanpyridinium, 50 3-Acetylpyridinium und 4-Acetylpyridinium.

Beispielhaft für die Substituenten in 3-Stellung, die der Gruppe -CH₂SR₃ entsprechen, worin R₃ C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, sind Methylthiomethyl, 55 Propylthiomethyl, Phenylthiomethyl, 4-Methylphenylthiomethyl, 4-Chlorphenylthiomethyl, 2-Bromphenylthiomethyl, 3-Nitrophenylthiomethyl, 2-Methoxyphenylthiomethyl, 3-Cyanophenylthiomethyl, 3,4-Dichlorphenylthiomethyl, 4-Methansulfonamidophenylthiomethyl, 4-Trifluormethylphenylthiomethyl, 3-Chlor-4-hydroxyphenylthiomethyl und 3-Methyl-4-chlorphenylthiomethyl.

Bedeutet R₃ eine Tetrazolylgruppe, dann kann es unter anderem 1-Methyltetrazol-5-yl, 1-Isopropyltetrazol-5-yl, 2-Ethyltetrazol-5-yl, 2-Hydroxymethyltetrazol-5-yl, 5-Tetrazolyl, 1-tert-Butoxycarbonylaminoethyltetrazol-5-yl, 2-Methyltetrazol-5-yl, 1-Hydroxymethyltetrazol-5-yl und 1-Ethyltetrazol-5-yl sein.

Steht R₃ für eine Thiadiazolylgruppe, dann kann es unter anderem 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-5-yl,

2-(N,N-Dimethylamino)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-Oxo-1,3,4(5H)-thiadiazol-5-yl, 2-Thioxo-1,3,4(5H)-thiadiazol-5-yl und 3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl sein.

Wie bereits angegeben, kann R₃ auch eine Oxadiazolylgruppe sein. Beispiele für solche Gruppen sind 1,3,4-Oxadiazol-5-yl, 2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl und 2-Ethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl.

Beispiele für R₃, wenn es eine Triazolylgruppe bedeutet, sind 1-Methyl-2-carboxy-1,3,4-triazol-5-yl, 1-Methyl-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-Methyl-2-oxo-1,3,4(5H)-triazol-5-yl, 1-Propyl-2-oxo-1,3,4(5H)-triazol-5-yl, 1-Methyl-2-thioxo-1,3,4(5H)-triazol-5-yl, 4-Methyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-Ethyl-2-methyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-Methyl-2-methyl-1,3,4-triazol-5-yl, 2-Methyl-1,3,4(1H)-triazol-5-yl, 1,3,4(1H)-Triazol-2-yl, 1-Methyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-Butyl-1,3,4-triazol-5-yl, 2-Methyl-1,3,4(3H)-triazol-5-yl, 2-Methyl-1,3,4(3H)-triazol-5-yl, 1,2,3(1H)-Triazol-5-yl, 1-Methyl-1,2,3-triazol-5-yl und 1-Ethyl-1,2,3-triazol-5-yl.

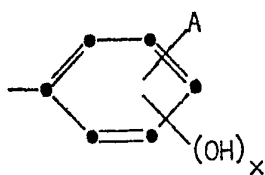
Beispiele für den Rest R, wenn dieser eine substituierte Phenylgruppe bedeutet, sind 4-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxy-3-chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Butylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2-Brom-3-methoxyphenyl, 4-Benzoyloxyphenyl, 3-Methansulfonamidophenyl, 4-Methansulfonamidophenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Trifluormethylphenyl und 3-Cyanphenyl.

Die Bezeichnung «intermediär geschütztes Amino», wie sie in der obigen Definition verwendet wird, bezieht sich vorzugsweise auf eine Aminogruppe, die durch eine der üblicherweise verwendeten Aminogruppen blockierenden Gruppen (hierin «Aminoschutzgruppen») substituiert sind, z. B. die tert.-Butoxycarbonylgruppe (t-BOC), die Benzyloxycarbonylgruppe, die 4-Methoxybenzyloxycarbonylgruppe, die 4-Nitrobenzyloxycarbonylgruppe oder die 2,2,2-Trichlorethoxycarbonylgruppe. Andere übliche Aminoschutzgruppen, wie sie von J. W. Barton in «Protective Groups in Organic Chemistry», J. F. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N. Y., 1973, Kapitel 2 beschrieben sind, sind gleichfalls geeignet.

Die Bezeichnung «intermediär geschütztes Hydroxy» bezieht sich insbesondere auf die mit einer Hydroxylgruppe gebildeten leicht spaltbaren Gruppen, z. B. die Formyloxygruppe, die Chloracetoxgruppe, die Benzyloxygruppe, die Benzhydryloxygruppe, die Trityloxygruppe, die 4-Nitrobenzyloxygruppe, die Trimethylsilyloxygruppe, die Phenacyloxygruppe, die tert.-Butoxygruppe, die Methoxymethoxygruppe und die Tetrahydropyranloxygruppe. Andere «Hydroxyschutzgruppen» sind die von C. B. Reese in «Protective Groups in Organic Chemistry», loc. cit., Kapitel 3, beschrieben, die hier gleichfalls angewandt werden können.

Die Hydroxy- und Aminoschutzgruppen sind durch die vorstehenden Angaben keineswegs erschöpfend definiert. Die Funktion solcher Gruppen besteht darin, die reaktionsfähigen funktionellen Gruppen während der Herstellung der gewünschten Produkte zu schützen und sich dann ohne Eingriff in das übrige Molekül abspalten zu lassen. Viele solcher Schutzgruppen sind allgemein bekannt und die Verwendung anderer ist selbstverständlich möglich. Hinsichtlich der «Schutzgruppen» auf die hierin Bezug genommen wird, wird weder Neuheit noch Erfindungsqualität geltend gemacht.

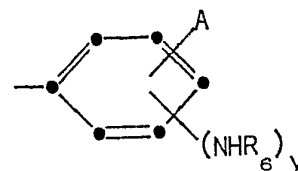
Die zu den Gruppen der Formel



die R₁ bedeuten kann, gehörenden Gruppen sind u. a. 2-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2,3-Dihydroxy-

phenyl, 3,4-Dihydroxyphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, 2,3,4-Trihydroxyphenyl, 3,4,5-Trihydroxyphenyl, 2,3,5-Trihydroxyphenyl, 2,3,4,5-Tetrahydroxyphenyl, 2,3,5,6-Tetrahydroxyphenyl, 3-Chlor-2,4-dihydroxyphenyl, 2-Amino-3-hydroxyphenyl, 2-Brom-3,4-dihydroxyphenyl, 3-Methoxy-4-hydroxyphenyl, 4-Methyl-2-hydroxyphenyl, 3-Methansulfonamido-4-hydroxyphenyl, 4-Methansulfonamido-3-hydroxyphenyl, 3-Amino-4-hydroxyphenyl, 3-Methansulfonamido-2,4-dihydroxyphenyl, 3-Cyan-4-hydroxyphenyl, 4-Trifluormethyl-2,3-dihydroxyphenyl und 5-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2-hydroxyphenyl.

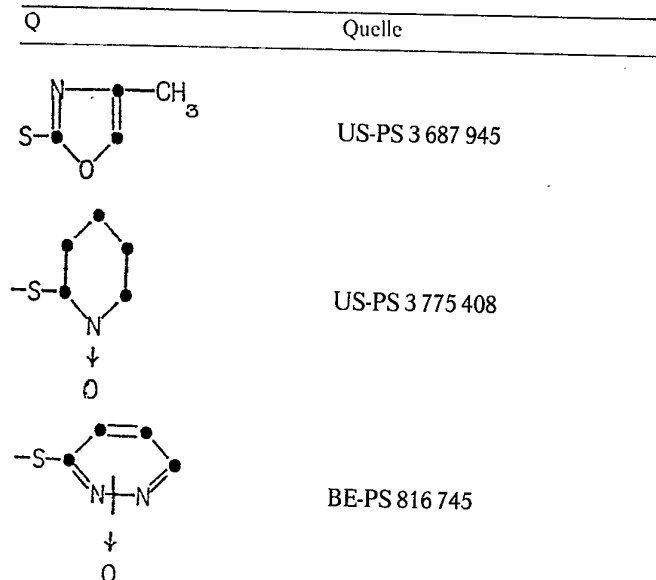
Zu den Gruppen der Formel



die R₁ bedeuten kann, gehören unter anderem 2-Aminophenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 4-(4-Methoxybenzyloxycarbonylamino)-phenyl, 2,5-Diaminophenyl, 3,4-Diaminophenyl, 3,5-Di-(4-nitrobenzyloxycarbonylamino)-phenyl, 2,3,5-Triaminophenyl, 3,4,5-Tri-(tert.-butoxycarbonylamino)-phenyl, 3,5-Diamino-2-hydroxyphenyl, 3,5-Diamino-4-hydroxyphenyl, 4,5-Diamino-2-hydroxyphenyl, 2-Amino-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-2-hydroxyphenyl, 2-Amino-3-bromphenyl, 2-Amino-5-chlorphenyl, 2-Amino-3-jodphenyl, 3-Amino-2-methoxyphenyl, 4-Amino-3-methoxyphenyl, 3-Amino-5-nitrophenyl und 2-Amino-4-methylphenyl.

Die antibiotisch wirksamen neuen Cephemderivate werden erfindungsgemäss durch Acylieren von Cephemverbindungen der Formel IV hergestellt. Diese Ausgangsmaterialien sind auf dem Cephalosporingebiet allgemein bekannt. Die in alpha-Stellung substituierte alpha-Aminoacetamidoseitenkette ist als Seitenkettensubstituent mit vielen Beispielen der Literatur über die Herstellung von Cephalosporinverbindungen zu entnehmen. So sind beispielsweise Ausgangsmaterialien der Formel IV, worin R Phenyl, substituiertes Phenyl oder Thienyl und Q eine 1-Niederalkyltetrazol-5-ylthiomethylgruppe oder eine 5-Niederalkyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethylgruppe bedeuten, in der US-PS 3 641 021 beschrieben. Ausgangsmaterialien mit einem 3-Chlor- oder 3-Bromsubstituenten sind in US-PS 3 925 372 beschrieben. In der folgenden Tabelle ist die Quelle anderer Ausgangsmaterialien der Formel IV angegeben.

Q	Quelle
-OCH ₃ -CH ₃	US-PS 3 917 588 Cephalexin
	Cephaloglycin
	BE-PS 807 011
Z = S oder NH oder N-Alkyl A = O oder S	US-PS 3 946 005 US-PS 3 957 768
	US-PS 3 899 394



Beispiele für die Ausgangsmaterialien der Formel IV sind:

7-D-(2-Phenyl-2-aminoacetyl-amino)-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(3-Chlor-4-hydroxyphenyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-pyridiniummethyl-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(2-Thienyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(1,4-Cyclohexadienyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-(2-Phenyl-2-aminoacetyl-amino)-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(2-Furyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-[(4-carbamoylpyridinium)-methyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-phenylthiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(4-Methylphenyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-brom-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-Phenyl-2-aminoacetyl-amino]-3-[2-oxo-1,3,4-thiadiazol-5-yl]-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-methylthiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(2-Methoxyphenyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-[(5-tetrazolyl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(3-Nitrophenyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-[(1-hydroxymethyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(3-Methansulfonamidophenyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-[(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-(2-Phenyl-2-aminoacetyl-amino)-3-[(4-methyl-1,3,4-triazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(2-Thienyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-[(1-methyl-1,2,3-triazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(3-Thienyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-(2-Phenyl-2-aminoacetyl-amino)-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-chlormethyl-3-cephem-4-carbonsäure,
 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-[(4,5-dihydro-6-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure,

7-D-(2-Phenyl-2-aminoacetyl-amino)-3-[(4-methyloxazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure und
 7-D-(2-Phenyl-2-aminoacetyl-amino)-3-[(5-methylthiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

⁵ Diese Ausgangsmaterialien der Formel IV werden beispielsweise aus den entsprechenden Verbindungen mit der alpha-Aminogruppe an der C₇-Seitenkette hergestellt, die mit einer der üblichen Aminoschutzgruppen geschützt ist, wobei die tert-Butoxycarbonylaminoschutzgruppe die üblichste ist.
¹⁰ So wird beispielsweise die als ihr Trifluoressigsäureadditionssalz isolierte 7-D-[2-(2-Thienyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure durch Umsetzung von 7-D-[2-(2-Thienyl)-2-(tert-butoxycarbonyl-amino)-acetyl-amino]-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure mit Trifluoressigsäure hergestellt. Die
¹⁵ Säureadditionssalze, z. B. die Trifluoressigsäuresalze und die Hydrochloride der Ausgangsmaterialien der Formel IV, werden gleichfalls zweckmässigerweise als Ausgangsmaterialien für die Herstellung der Cephemderivate der Formel I verwendet.

²⁰ Zur Herstellung der Verbindungen der Formel I werden die oben beschriebenen Ausgangsmaterialien der Formel IV an der freien Aminogruppe der substituierten Glycylamidoseitenkette mit einem Acylierungsmittel der Formel V oder VI erfindungsgemäss acyliert. Acylierungsmittel in Form von Säureha-
²⁵ logeniden, Säureanhydriden oder aktiven Estern werden verwendet. Aktive Ester sind als Acylierungsmittel bevorzugt und die bevorzugten Ester sind solche, in deren Formel R₈ 1-Benzotriazolyl-
 3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yloxy oder substituiertes
³⁰ Benzotriazolyl-
 3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yloxy oder substituiertes Benzotriazolyl-
 3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yloxy bedeutet. Die bevorzugten Acylierungsmittel sind solche, in deren Formel R₈ 1-Benzotriazolyl-
 3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yloxy bedeutet.

Die Carboxylgruppen der Verbindungen der Formel IV in der 4-Stellung des Cephemringsystems sind durch Säureschutz-
³⁵ gruppen blockiert. Eine sehr zweckmässige Schutzgruppe ist eine Silylestergruppe, vorzugsweise die Trimethylsilylgruppe. Es können jedoch auch beliebige andere übliche Säureschutzgruppen verwendet werden. Beispiele für solche Gruppen sind die 4-Nitrobenzyl-, 4-Methoxybenzyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, Phen-
⁴⁰ acyl-, substituierten Phenacyl-, Benzyl-, Benzhydryl-, Dimethylallyl-, Succinimidomethyl-, Phthalidyl-, Indanyl- und Alkanoyloxymethylgruppen.

Die aktiven Ester werden vorzugsweise durch Umsetzung der substituierten Benzoesäure mit einer äquivalenten Menge
⁴⁵ der esterbildenden Verbindung in Gegenwart einer äquivalenten Menge Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) hergestellt. Beispielsweise wird das Dicyclohexylcarbodiimid in Lösung zu einer Lösung der substituierten Benzoesäure und des 1-Hydroxybenzotriazolmonohydrats in Tetrahydrofuran unter Stickstoff bei 0 °C gegeben. Nach zweistündigem Rühren des Reaktionsgemischs bei Zimmertemperatur wird gewöhnlich der als Nebenprodukt der Bildung des aktiven Esters gebildete Dicyclohexylharnstoff vom Reaktionsgemisch abfiltriert. Das so erhaltene Filtrat kann im Vakuum zur Trockene eingedampft
⁵⁰ werden, wodurch das aktive Esterzwischenprodukt erhalten wird, oder es kann direkt zur Acylierung eines substituierten 7-Glycylaminocephalosporins unter Bildung einer Verbindung der Formel I verwendet werden. So wird z. B. 1'-Benzotriazolyl-3,6-dihydroxybenzoat durch (a) Zugabe einer Lösung von 1
⁶⁰ Äquivalent Dicyclohexylcarbodiimid in trockenem Tetrahydrofuran zu einer Mischung von 1 Äquivalent 3,6-Dihydroxybenzoesäure mit 1 Äquivalent 1-Hydroxybenzotriazolmonohydrat in Tetrahydrofuran unter Stickstoff bei 0 °C, (b) Rühren der Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur während 2
⁶⁵ Stunden und (c) Filtrieren des Reaktionsgemischs und Eindampfen des Filtrats im Vakuum zur Trockene hergestellt.

Bei Verwendung einer Silylblockierungsgruppe kann die Silylierungsstufe in üblicher Weise in trockenem Acetonitril bei

0 °C unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt werden. Im allgemeinen wird ein Überschuss eines Silylierungsmittels, z. B. bis(Trimethylsilyl)-acetamid (BSA), mit dem in trockenem Acetonitril von 0 °C suspendierten Cephemderivat umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird in der Regel bis zur Homogenität, gewöhnlich 5 bis 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Die silylierte Verbindung der Formel IV, ein 7-D-(2-substituiertes-2-aminoacetyl-amino)-cephalosporinsilylester, kann durch Verdampfen des Reaktionsmediums und des überschüssigen Silylierungsmittels im Vakuum isoliert werden.

Die Verbindung der Formel IV wird beispielsweise durch Zugabe einer Tetrahydrofuranlösung des Cephalosporins zu einer gekühlten Tetrahydrofuranlösung einer äquivalenten Menge des Acylierungsmittels acyliert. Das Reaktionsgemisch kann dann 12 bis 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und anschliessend im Vakuum zur Trockne eingedampft werden.

Die Acylierung kann ganz allgemein bei Temperaturen von 0 °C bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt werden. Die bevorzugte Temperatur ist die der Umgebung im Bereich von 15 bis 35 °C. Tetrahydrofuran ist zwar das bevorzugte Reaktionslösungsmittel, doch kann die Acylierung auch in jedem beliebigen organischen Lösungsmittel, das unter den Reaktionsbedingungen inert ist, und ein ausreichendes Lösungsvermögen hat, durchgeführt werden. So sind beispielsweise Amide, wie Dimethylformamid und Dimethylacetamid cyclische und acyclische Ether, wie Diethylether Dipropylether, Ethylpropylether und Diisopropylether, Aromaten wie Benzol, Toluol und Xylol und halogenierte organische Verbindungen, wie Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und Dibromethan brauchbare Lösungsmittel.

Das Produkt der Formel I kann in üblicher Weise isoliert und gereinigt werden, wobei die hierfür jeweils angewandten Massnahmen hauptsächlich von den Löslichkeitseigenschaften der Kristallinität, der Stabilität, vom pK_a -Wert und ähnlichen physikalischen Eigenschaften der gebildeten Verbindung abhängen. Wenn das Produkt nicht ungewöhnlich wasserlöslich ist, eignet sich bevorzugt eine übliche Säure-Basen-Extraktion-Aufarbeitung für die Isolierung und Reinigung des gebildeten Cephalosporinderivats. Erweist sich eine solche Arbeitsweise als für ein bestimmtes Produkt nicht anwendbar, dann kann die Reinigung mit gutem Erfolg durch Verreiben des unreinen Produkts nacheinander mit wässrigen und nichtwässrigen Mitteln erzielt werden.

Enthält das Produkt geschützte Amino- oder Hydroxygruppen, dann ist zur Herstellung der biologisch aktiven Cephemverbindung der Formel I noch eine «Entblockierungs»-Stufe erforderlich. Die für diese Entblockierungsstufe im einzelnen angewandten Reaktionsbedingungen hängen von der Natur der Schutzgruppen ab, doch ist dem Fachmann geläufig, welche Reaktionsbedingungen zur Entfernung der Schutzgruppen zur Gewinnung des «entblockierten» Substrats erforderlich sind. Beispielsweise bewirkt die Behandlung mit Trifluoressigsäure die Entfernung der tert.-Butoxycarbonyl- oder der 4-Methoxybenzyloxycarbonylgruppe und reduzierende Reaktionsbedingungen, beispielsweise Hydrierung in Gegenwart eines Palladium-Katalysators, führen zur Entfernung der 4-Nitrobenzyloxycarbonylschutzgruppe.

Die vorangegangene Beschreibung des Verfahrens gilt auch für die erfindungsgemässe Herstellung der Verbindungen der Formel I durch Acylierung einer Verbindung der Formel VII mit einem Acylierungsmittel der Formel VIII. Es können die gleichen Lösungsmittel, Reaktionszeiten und Reaktionstemperaturen sowie die gleichen Amino-, Hydroxy- und Säureschutzgruppen verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I bzw. IA werden, wie angegeben, in Form der Säure, eines Salzes oder eines Esters

gewonnen. Wird z. B. eine Silylgruppe als Carboxylschutzgruppe verwendet, kann die Säureform des Produkts ohne weiteres einfach durch Behandlung des Produkts mit Wasser erhalten werden. Andere Carboxylschutzgruppen lassen sich leicht durch übliche Mittel, z. B. durch Hydrieren oder Hydrolyse mit Trifluoressigsäure, entfernen.

Die antibiotisch wirksamen Cephemderivate IA werden bevorzugt durch Umsetzung eines Alkalisalzes der Säure mit einem Acyloxymethylhalogenid in die Acyloxymethylester übergeführt. Zu verwendbaren Acyloxymethylhalogeniden gehören insbesondere Chlormethylacetat, Brommethylacetat, Brommethylpropionat, Chlormethylpivaloat und Benzoyloxy-methylchlorid.

Die Acyloxymethylester können durch Umsetzung des Alkalisalzes mit einem geringen molaren Überschuss des Halogenids, z. B. Brommethylacetat in einem inerten Lösungsmittel bei Zimmertemperatur oder schwach erhöhten Temperaturen bis zu 45 °C, hergestellt werden. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid und Methylenchlorid in Betracht.

Die Indanylester können durch Umsetzung von 5-Indanol in einem inerten Lösungsmittel, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, mit der Säure in Gegenwart eines Kondensationsmittels, z. B. eines Diimids, wie Dicyclohexylcarbodiimid, hergestellt werden. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise durch 6- bis 8stündiges Rühren bei 20 bis 35 °C. Der Indanylester wird gewöhnlich durch Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Wasser und Abfiltrieren des Reaktionsgemisches zur Entfernung des unlöslichen Dicyclohexylharnstoffs und anschliessende Extraktion des Esters aus dem Filtrat, isoliert.

Der Indanylester kann aber auch durch Umsetzung eines gemischten Säureanhydrids der Cephalosporinsäure der Formel I und Essigsäure mit 5-Indanol hergestellt werden.

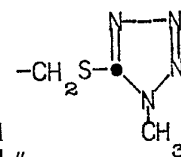
Die Phthalidylester der Formel I werden vorzugsweise durch Umsetzung von Bromphthalid mit einem Salz oder einer Cephalosporinsäure der Formel I erhalten. Die Veresterung kann in Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Mischungen daraus durch langsames Erwärmen einer Mischung von äquimolaren Mengen des Cephalosporinsäuresalzes, z. B. des Natrium- oder Kaliumsalzes, und Bromphthalid durchgeführt werden.

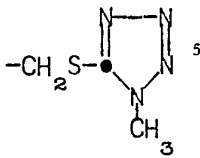
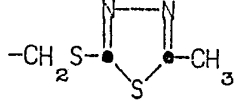
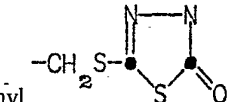

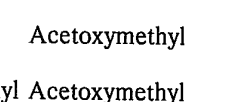
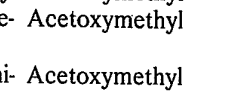
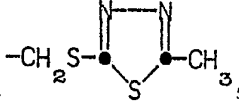

Die Cephemcarbonsäuren können pharmazeutisch annehmbare Salze mit anorganischen Basen bilden, z. B. den Alkalicarbonaten und -bicarbonaten. So können beispielsweise die Natrium- und Kaliumsalze durch Verwendung von Natrium- bzw. Kaliumcarbonat in üblicher Weise hergestellt werden. Die freie Cephemsäure kann aber auch mit Natrium-2-ethylhexanoat in Isopropanol in das entsprechende Natriumsalz übergeführt werden.

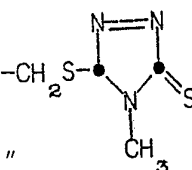
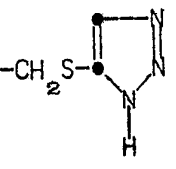

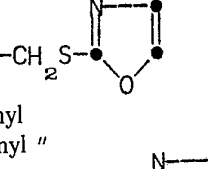
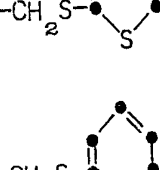
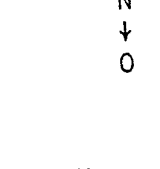
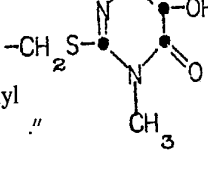
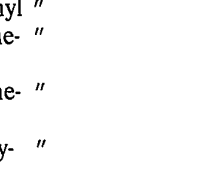
Ferner können Salze auch mit basischen organischen Aminen, z. B. Methylamin, Diethylamin, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin oder Tris(hydroxymethyl)-aminomethan hergestellt werden.

Beispielhaft für die Cephemantibiotika der Formel I in Form der freien Säure sind die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Verbindungen.

R	R ₁	Q
60		
65 Phenyl	2,3-Dihydroxyphenyl	
4-Hydroxyphenyl	2,3-Dihydroxyphenyl "	
3-Chlor-4-hydroxyphenyl	2,3-Dihydroxyphenyl "	



R	R ₁	Q	R	R ₁	Q
1,4-Cyclohexadienyl	2,3-Dihydroxyphenyl "		4-Hydroxyphenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	"
2-Thienyl	2,3-Dihydroxyphenyl "		3-Benzoyloxyphenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	"
2-Furyl	2,3-Dihydroxyphenyl "		2-Thienyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	"
3-Methansulfonamidophenyl	2,3-Dihydroxyphenyl "		2-Furyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	"
3,4-Dihydroxyphenyl	2,3-Dihydroxyphenyl "		15 Phenyl	3-Brom-4-aminophenyl	"
3,4-Dihydroxyphenyl	2,3-Dihydroxyphenyl "		20 Phenyl	2,3-Dihydroxyphenyl	"
Phenyl	2,3-Dihydroxyphenyl "		2-Thienyl	3,4-Dihydroxyphenyl "	"
4-Hydroxyphenyl	2,3-Dihydroxyphenyl "		4-Hydroxyphenyl	3,4-Dihydroxyphenyl "	"
1,4-Cyclohexadienyl	2,3-Dihydroxyphenyl "		25 Phenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	"
2-Thienyl	2,3-Dihydroxyphenyl "		Phenyl	3-Amino-3,4-dihydroxyphenyl	"
Phenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl		Phenyl	2-Chlor-3-hydroxyphenyl	Acetoxymethyl
4-Hydroxyphenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl		30 Phenyl	3,4-Dihydroxyphenyl	Acetoxymethyl
3-Thienyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl		4-Hydroxyphenyl	3,4-Dihydroxyphenyl	Acetoxymethyl
2-Chlorophenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl		2-Thienyl	3,4-Dihydroxyphenyl	Acetoxymethyl
1,4-Cyclohexadienyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl		Phenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	Acetoxymethyl
3-Furyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl		35 Phenyl	2-Hydroxy-3,5-diaminophenyl	Acetoxymethyl
2-Methoxyphenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl		Phenyl	2,5-Dihydroxyphenyl	Acetoxymethyl
3-Nitrophenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl		40 Phenyl	2,3-Dihydroxyphenyl	Methyl
Phenyl	2,3,4-Trihydroxyphenyl		Phenyl	3,4-Dihydroxyphenyl	Methyl
4-Hydroxyphenyl	2,3,4-Trihydroxyphenyl		Phenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	Methyl
3-Brom-4-hydroxyphenyl	2,3,4-Trihydroxyphenyl		45 Phenyl	3,4-Dihydroxyphenyl	"
2-Thienyl	2-Hydroxyphenyl "		4-Hydroxyphenyl	2,3-Dihydroxyphenyl "	"
Phenyl	2-Hydroxyphenyl "		1,4-Cyclohexadienyl	2,3-Dihydroxyphenyl "	"
Phenyl	3-Hydroxyphenyl "		3-Methansulfonamidophenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	"
Phenyl	2-Amino-3-hydroxyphenyl		50 Phenyl	3,5-Dihydroxyphenyl	Methyl
Phenyl	2-Hydroxy-3-amino-phenyl		45 Phenyl	3,4-Dihydroxyphenyl	"
4-Hydroxyphenyl	2,3-Diaminophenyl "		4-Hydroxyphenyl	2,3-Dihydroxyphenyl "	"
4-Hydroxyphenyl	3,4-Diaminophenyl "		1,4-Cyclohexadienyl	2,3-Dihydroxyphenyl "	"
4-Hydroxyphenyl	2-Chlor-3,4-dihydroxyphenyl		3-Methansulfonamidophenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	"
2-Thienyl	3-Methoxy-4-amino-phenyl		55 Phenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	"
Phenyl	3-Hydroxyphenyl		3-Methansulfonamidophenyl	2-Amino-3-hydroxyphenyl	"
Phenyl	3-Aminophenyl "		3-Methansulfonamidophenyl	3,4-Diaminophenyl	"
Phenyl	2,3-Dihydroxyphenyl "		3-Methansulfonamidophenyl	3,4-Diaminophenyl	"
4-Chlorophenyl	2,3-Dihydroxyphenyl "		60 Phenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	"
4-Hydroxyphenyl	2,3-Dihydroxyphenyl "		3-Methansulfonamidophenyl	4-Hydroxyphenyl	"
3,4-Dihydroxyphenyl	2,3-Dihydroxyphenyl "		65 Phenyl	2-Chlor-3-amino-phenyl	"
2-Thienyl	3,4-Dihydroxyphenyl "		2-Furyl	2,6-Dihydroxyphenyl "	"
1,4-Cyclohexadienyl	3,4-Dihydroxyphenyl "		2-Thienyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	"
Phenyl	3,4-Dihydroxyphenyl "				
3-Nitrophenyl	3,4-Dihydroxyphenyl "				

R	R ₁	Q	R	R ₁	Q
3-Chlor-4-methoxyphenyl	3-Amino-2-hydroxyphenyl		Phenyl	3,4-Dihydroxyphenyl	Chlor
4-Trifluormethylphenyl	4-Hydroxyphenyl		5 Phenyl	2,3-Dihydroxyphenyl	Chlor
4-Hydroxyphenyl	2,3-Dihydroxyphenyl		4-Hydroxyphenyl	3,5-Dihydroxyphenyl	Chlor
			3-Hydroxyphenyl	2-Hydroxy-6-amino-phenyl	Chlor
			1,4-Cyclohexadienyl	2,3-Dihydroxyphenyl	Chlor
			10 3-Methansulfonamidophenyl	2,3-Dihydroxyphenyl	Methoxymethyl
			1,4-Cyclohexadienyl	3,4-Dihydroxyphenyl	Methoxymethyl
			4-Hydroxyphenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	Methoxymethyl
2-Thienyl	3,4,5-Triaminophenyl		15 4-Hydroxyphenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	Methoxymethyl
Phenyl	2-Chlor-3,4,5-trihydroxyphenyl		4-Hydroxyphenyl	2,3-Dihydroxyphenyl	Carbamoyloxymethyl
4-Hydroxyphenyl	3,4-Dihydroxyphenyl		4-Hydroxyphenyl	3,4-Dihydroxyphenyl	Carbamoyloxymethyl
4-Hydroxyphenyl	2,3-Dihydroxyphenyl		Phenyl	3,4-Dihydroxyphenyl	N-Methylcarbamoyloxymethyl
4-Hydroxyphenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl		20 2-Thienyl	3,4-Dihydroxyphenyl	N-Methylcarbamoyloxymethyl
2-Furyl	2-Chlor-3,4-dihydroxyphenyl		2-Furyl	2,3-Diaminophenyl	N-Methylcarbamoyloxymethyl
3-Chlor-4-hydroxyphenyl	2,3-Dihydroxyphenyl		2-Chlor-4-hydroxyphenyl	3-Amino-4,5-dihydroxyphenyl	N-Methylcarbamoyloxymethyl
			Phenyl	3,4,5,6-Tetrahydroxyphenyl	Pyridiniummethyl
Phenyl	2,6-Dihydroxyphenyl		30 Phenyl	2-Hydroxyphenyl	Pyridiniummethyl
1,4-Cyclohexadienyl	2,5-Dihydroxyphenyl		4-Hydroxyphenyl	2-Chlor-4-hydroxyphenyl	Pyridiniummethyl
4-Hydroxyphenyl	2-Amino-4-hydroxyphenyl		35 Phenyl	2,3-Dihydroxyphenyl	Pyridiniummethyl
			4-Hydroxyphenyl	2,3-Diaminophenyl	4-Hydroxymethylpyridiniummethyl
Phenyl	2-Hydroxyphenyl		4-Hydroxyphenyl	3,4-Dihydroxyphenyl	4-Hydroxymethylpyridiniummethyl
2-Thienyl	3,4-Dihydroxyphenyl		1,4-Cyclohexadienyl	2,6-Dihydroxyphenyl	3-Carbamoylpyridiniummethyl
2-Furyl	2-Chlor-3-aminophenyl		40 2-Thienyl	3-Amino-4-hydroxyphenyl	3-Carbamoylpyridiniummethyl
4-Hydroxyphenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl		2-Thienyl	2,3-Dihydroxyphenyl	3-Acetylpyridiniummethyl
3-Methansulfonamidophenyl	2,3-Dihydroxyphenyl		45 2-Thienyl	3,4-Dihydroxyphenyl	3-Acetylpyridiniummethyl
			4-Hydroxyphenyl	2-Chlor-3,4-dihydroxyphenyl	3-Acetylpyridiniummethyl
			4-Hydroxyphenyl	2,3'-Dihydroxyphenyl	4-Carbamoylpyridiniummethyl
			50 4-Hydroxyphenyl	3,4-Dihydroxyphenyl	4-Carbamoylpyridiniummethyl
Phenyl	2,3-Dihydroxyphenyl		Phenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	4-Carbamoylpyridiniummethyl
3-Methansulfonamidophenyl	4-Hydroxyphenyl		55 Phenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl	4-Carbamoylpyridiniummethyl
4-Hydroxyphenyl	3,4-Dihydroxyphenyl			2,3-Dihydroxyphenyl	4-Carbamoylpyridiniummethyl
4-Hydroxyphenyl	2,3-Dihydroxyphenyl			3,4-Dihydroxyphenyl	4-Carbamoylpyridiniummethyl
4-Hydroxyphenyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl				
1,4-Cyclohexadienyl	3,4,5-Trihydroxyphenyl				
2-Thienyl	2-Amino-3-hydroxyphenyl				
2-Furyl	4-Amino-3,4-dihydroxyphenyl				
3-Chlor-4-hydroxyphenyl	4-Chlor-3-hydroxyphenyl				
3-Nitro-4-hydroxyphenyl	2-Methyl-3,4-dihydroxyphenyl				
2-Methyl-4-hydroxyphenyl	3-Hydroxyphenyl				

60 Die neuen Cephemantibiotika der Formel I und IA inhibieren mit hoher Wirksamkeit das Wachstum eines breiten Spektrums von pathogenen Mikroorganismen, sowohl der grampositiven als auch der gramnegativen Art. So zeigen die erfindungsgemässen Verbindungen eine hohe Aktivität gegen viele gramnegative Organismen, doch kommt ihrer gesteigerten Aktivität gegen die gramnegativen Mikroorganismen des Genus *Pseudomonas* besondere Bedeutung zu. Die antibiotische Wirksamkeit der neuen Verbindungen wird durch die in

der Tabelle I für beispielhafte Verbindungen wiedergegebenen Werte veranschaulicht. Die Werte in der Tabelle sind die minimalen inhibierenden Konzentrationen (MIC) der Testverbin-

dungen gegen die angegebenen Mikroorganismen. Die MIC-Werte wurden nach der Gradienten-Plattenmethode zur Bestimmung antibiotischer Aktivität in vitro erhalten.

Tabelle I
Antibiotische Aktivität von 7-[2-(substituiertes Benzoylamino)-acetamido]-cephemderivaten
Minimale inhibierende Konzentration (mcg/ml)

Testorganismus ¹	Testverbindung ²									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Shigella sp.	3,7	1,0	7,0	33	48	5,8	50	100	8,0	10,4
Escherichia coli	14,8	8,5	13,2	60	96	21,7	100	120	22,5	28,8
Klebsiella pneumoniae	10,0	0,8	4,1	29	29,5	3,9	52,5	110	3,9	16,8
Aerobacter aerogenes	5,4	4,0	6,6	49	110	8,4	57,5	140	11	65,5
Salmonella heidelberg	0,5	0,2	1,0	32,5	82	0,7	16	110	1,0	26
Pseudomonas aeruginosa	13,8	4,9	5,3	104	27,5	6,0	25	100	124	>200
Serratia marcescens	16,4	>200	80	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
V41	15,1	3,6	23	4,6	3,7	6,6	60	10,5	16,2	1,0
V32	132	3,8	23	4,0	4,6	8,6	60	10	14	1,0
X400	136	8,4	130	41	60	130	>200	120	>200	92
V84	10,3	3,2	22	2,2	1,3	3,2	25	10	11,6	1,0

Testorganismus ¹	Testverbindung ²									
	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
Shigella sp.	9,6	13,9	13,8	5,7	26,5	9,8	9,2	18,0	50	58
Escherichia coli	11,2	50	19,0	10,1	28,0	16,5	18,0	82,0	>200	74
Klebsiella pneumoniae	8,9	29,5	14,8	5,0	32,2	17,4	15,5	7,0	7,4	6,5
Aerobacter aerogenes	36,8	40	33,2	9,1	43,5	22	36,0	50,0	>200	76
Salmonella heidelberg	25	33	14,6	3,0	17,8	8,1	14,0	1,0	1,0	1,0
Pseudomonas aeruginosa	124	>200	31,5	92,0	>200	>200	92	>200	56,0	140
Serratia marcescens	80	>200	116	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
V41	1,0	1,0	4,6	7,2	15,0	4,5	4,0	24	17,0	7,9
V32	1,1	1,0	5,2	7,1	13,0	1,9	3,5	21,5	16,2	7,4
X400	122	84	126	134,0	>200	112	102	>200	>200	>200
V84	1,0	1,0	5,0	6,2	10,0	2,7	2,4	14,2	14,7	6,1

¹ Die Testorganismen V41, V32 und V84 sind penicillin-resistente Staphylococcus. X400 ist ein methicillin-resistenter Staphylococcus.

² Testverbindungen:

A. 7-D-[2-Phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

B. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3,4-dihydroxybenzoyl-amino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

C. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,3-dihydroxybenzoyl-amino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

D. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2-hydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

E. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,6-Dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

F. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3,4,5-trihydroxybenzoyl-amino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

G. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,3,4-trihydroxybenzoyl-amino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

H. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,4,6-trihydroxybenzoyl-

amino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

45 I. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(4,5-dihydro-6-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

J. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3-hydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

50 K. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3-chlor-4-hydroxybenzoyl-amino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

L. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

55 M. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3,4-diaminobenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-3-carbonsäure.

60 N. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,3,4,5-tetrahydroxybenzoyl-amino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

O. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,5-dihydroxybenzoyl-amino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

65 P. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3,5-dihydroxybenzoyl-amino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

Q. 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,4-dihydroxybenzoylamino)-acetylamino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure.

R. 7-D-[2-Phenyl-3-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetylamino]-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure.

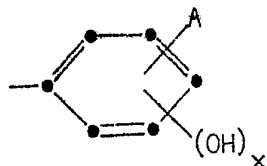
S. 7-D-[2-Phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetylamino]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure.

T. 7-D-[2-Phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetylamino]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure.

Die neuen Cephemcarbonsäuren, Ester und ihre Salze eignen sich zur Bekämpfung von Infektionen von warmblütigen Säugetieren, wenn sie parenteral in nichttoxischen Dosen zwischen etwa 10 und 500 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden. Die Indanyl-, Phthalidyl- und Acyloxymethylester der Formel I sind wertvolle Antibiotika, wenn sie oral in nichttoxischen Dosen zwischen 50 und 750 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden.

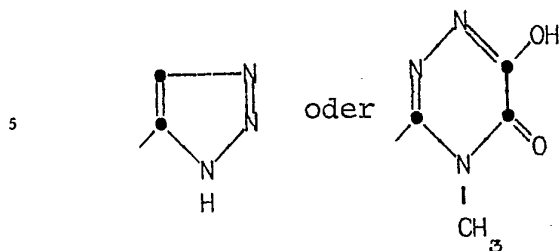
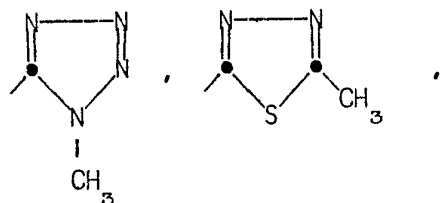
Eine bevorzugte Gruppe der erfindungsgemäss erhaltenen Cephemderivate ist die Gruppe, in deren Formel I R Phenyl, 3-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 3-Methansulfonamidophenyl, 2-Thienyl oder 1,4-Cyclohexadienyl bedeutet. Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, in deren Formel R Phenyl oder 4-Hydroxyphenyl bedeutet.

Eine weitere bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäss hergestellten Cephemderivaten ist die im vorstehenden Absatz beschriebene Gruppe, in deren Formel R₁ eine Gruppe der Formel



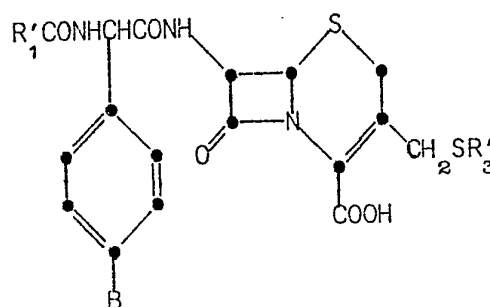
worin A für Wasserstoff steht, bedeutet. Besonders bevorzugt sind die Cephalosporine, in deren Formel A Wasserstoff bedeutet, x den Wert 2 oder 3 hat und wenigstens zwei der Hydroxysubstituenten an benachbarte Kohlenstoffatome des Phenylrings gebunden sind. Innerhalb dieser Gruppe besonders bevorzugte Verbindungen sind solche mit einer 2,3-Dihydroxyphenyl-, 3,4-Dihydroxyphenyl- oder 3,4,5-Trihydroxyphenylgruppe in der Stellung von R₁.

Eine andere bevorzugte Gruppe von neuen Cephemderivaten der Formeln I und IA sind solche, deren Substituent Q die Formel -CH₂R₂ hat, worin R₂ die oben angegebenen Bedeutungen hat. R₂ ist vorzugsweise Acetoxy, Carbamoyloxy, Methoxy, Chlor, Pyridinium oder eine Gruppe der Formel -SR₃, worin R₃ die oben angegebenen Bedeutungen hat. Die letztgenannte Gruppe ist besonders bevorzugt. Eine ganz besonders bevorzugte Gruppe von Cephalosporinverbindungen sind solche, in deren Formel Q eine Gruppe der Formel -CH₂SR₃ bedeutet, worin R₃ für



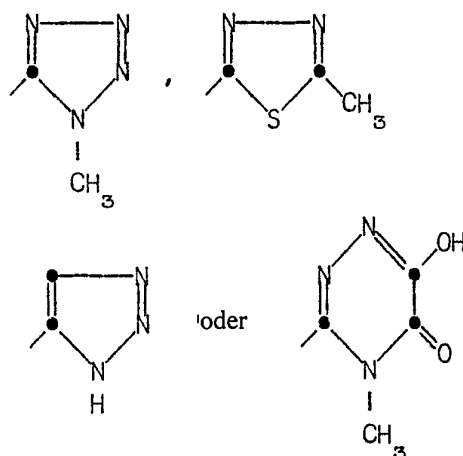
steht.

Die am stärksten bevorzugten Verbindungen können daher durch folgende allgemeine Formel wiedergegeben werden



worin bedeuten

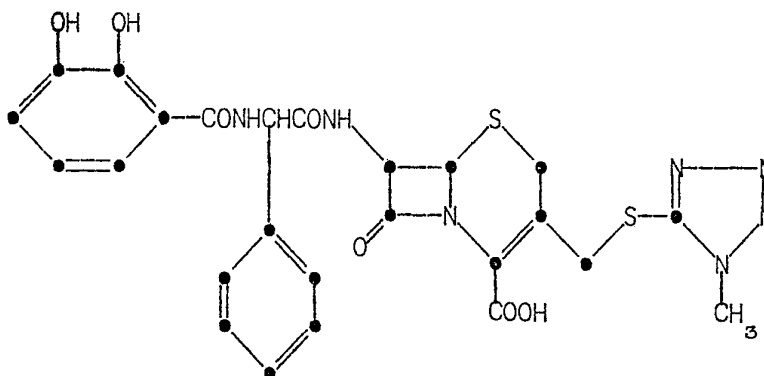
B Wasserstoff oder Hydroxy,
R₁ 2,3-Dihydroxyphenyl, 3,4-Dihydroxyphenyl oder 3,4,5-Trihydroxyphenyl und
R₃ eine Gruppe der Formel



und die pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Salze dieser Verbindungen.

Die erfindungsgemässen Verfahren werden durch die folgenden Beispiele weiter erläutert.

Beispiel 1



7-D-[2-Phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Zu einer Lösung von 308 mg (2 mmol) 2,3-Dihydroxybenzoesäure und 306 mg (2 mmol) 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (HBT) in 4 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) wird unter Stickstoff bei 0 °C (Eisbad) tropfenweise eine Lösung von 494 mg (2,4 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in 2 ml trockenem THF gegeben. Das Eisbad wird entfernt, und das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden geführt und dann zur Entfernung des ausgefallenen Dicyclohexylharnstoffs (DCU) filtriert. Zu der erhaltenen gekühlten THF-Lösung des aktiven HBT-Esters von 2,3-Dihydroxybenzoesäure wird eine kalte Lösung der silylierten Gerüstverbindung gegeben, die folgendermassen hergestellt wird:

1,182 g (2 mmol) 7-[D-(2-Phenyl-2-amino)-acetyl-amino]-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure, Tri-fluoroessigsäuresalz, in 8 ml trockenem Acetonitril werden unter Stickstoff bei 0 °C mit 2 ml bis(Trimethylsilyl)-acetamid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bis zur Homogenität gerührt und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft, wodurch die silylierte Verbindung erhalten wird. Die oben erwähnte Lösung wird durch Auflösen der silylierten Verbindung in 2 ml kaltem THF hergestellt.

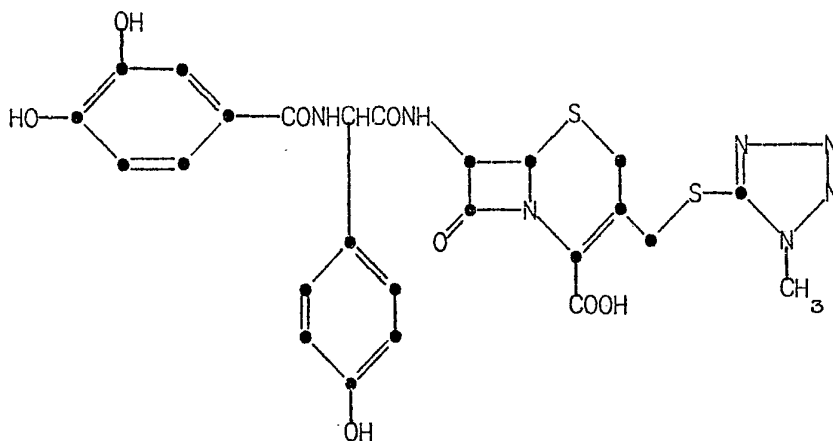
Nach Vereinigung der gekühlten Lösungen des silylierten Kerns und des aktiven HBT-Esters von 2,3-Dihydroxybenzoe-

säure wird das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt.

Dann wird das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit trockenem Methanol versetzt, worauf im Vakuum zur Trockne eingedampft wird. Dann werden Ethylacetat und Wasser zu dem Rückstand gegeben. Der pH-Wert der wässrigen Schicht wird mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung auf 8,5 eingestellt. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und mit Ethylacetat beschichtet, während der pH-Wert wieder auf etwa 2,5 gebracht wird. Dann wird die organische Schicht abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen und durch Filtrieren durch wasserfreies Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen im Vakuum zur Trockne führt zu einem weisslichen amorphen Feststoff, der mit Chloroform verrieben, im Vakuum getrocknet und dann in Diethylether aufgeschlämmt wird. Durch Filtrieren der Etheraufschlämmung erhält man 636,5 mg (53%) der in der Überschrift genannten Verbindung.

uv(MeOH): λ_{max} 250 ($\epsilon = 17\,633$), 280 (Schulter) und 310 (Schulter) m μ ; Titration (66% DMF - 34% H₂O) pK_a = 5,31, 8,73; ir (KBr) 1770 cm⁻¹ (β -Lactam-C=O); nmr (DMSO d-6) δ 3,97 (s, 3H, N-CH₃), 4,4 (breites s, 2H, C_{3'}-H₂), 5,50 (d, J=6 Hz, 1H, C₆-H), 5,9 (überlappende Signale, 2H, C₇-H und C_{alpha}-H), 7,4 (breites Signal, 8H, ArH) und 9,05 (überlappende Doublets, 2H, NH).

Beispiel 2



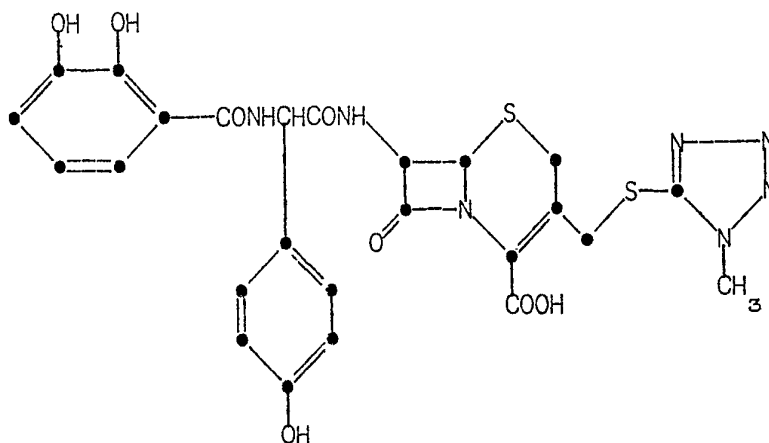
7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3,4-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Die in der Überschrift genannte Verbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben in gleichem Massstab hergestellt. Anstelle der 2,3-Dihydroxybenzoesäure wird 3,4-Dihydroxybenzoesäure verwendet. Es werden insgesamt 274,1 mg (22,4%)

der in der Überschrift genannten Verbindung isoliert.

uv (MeOH): λ_{max} 260 ($\epsilon = 19\,262$), 285 m μ (Schulter); Titration (66% DMF - 34% H₂O) pK_a = 4,10, 10,88; nmr (DMSO d-6), δ 3,6 (breit, 2H, C₂-H), 3,95 (s, 3H, N-CH₃), 4,35 (breit, 2H, C_{3'}-H), 5,05 (d, J=5 Hz, 1H, C₆-H), 5,7 (überlappende Signale, 2H, C₇-H und C_{alpha}-H), 6,4-7,5 (überlappende Signale, ArH) und 9,4 (überlappende Signale).

Beispiel 3



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid

Zu einer Lösung von 308 mg (2 mmol) 2,3-Dihydroxybenzoesäure und 306 mg (2 mmol) HBT in 4 ml trockenem THF wird unter Stickstoff bei 0 °C (Eisbad) tropfenweise eine Lösung von 494 mg (2,4 mmol) DCC in 2 ml trockenem THF gegeben. Nach Entfernen des Eisbads wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden gerührt und dann zur Entfernung des DCU-Niederschlags filtriert. Die erhaltene gekühlte THF-Lösung des aktiven HBT-Esters der 2,3-Dihydroxybenzoesäure wird mit einer kalten Lösung der folgendermassen hergestellten silylierten Kernverbindung versetzt:

1,182 g (2 mmol) 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-amino-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid, Trifluoressigsäuresalz, in 8 ml trockenem Acetonitril werden unter Stickstoff bei 0 °C mit 2 ml bis(Trimethylsilyl)-acetamid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bis zur Homogenität gerührt und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft, wodurch die silylierte Kernverbindung erhalten wird. Die oben genannte Lösung wird durch Lösen dieser silylierten Kernverbindung in etwa 2 ml kaltem THF erhalten.

Nach Vereinigung der gekühlten Lösung der silylierten Kernverbindung und des aktiven HBT-Esters von 2,3-Dihydroxybenzoesäure wird das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt.

xybenzoesäure wird das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt.

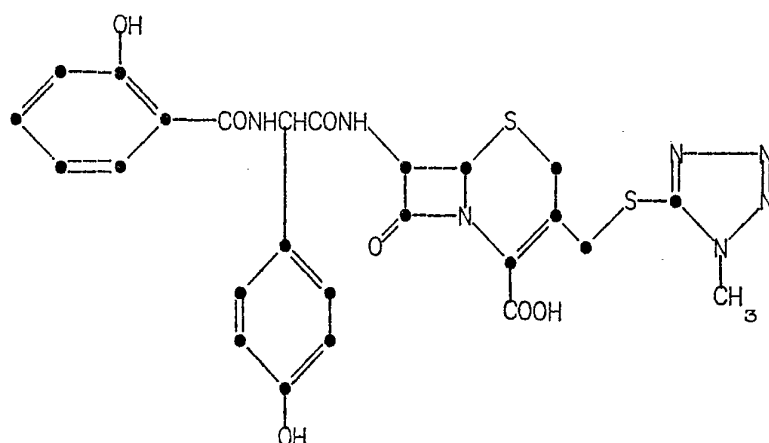
Dann wird das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne eingedampft. Nach Zugabe von trockenem Methanol zu dem Rückstand wird wiederum im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wird mit Ethylacetat verrieben. Dann wird das nicht umgesetzte als Ausgangsmaterial verwendete Trifluoressigsäuresalz der Kernverbindung von der Ethylacetatlösung abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, und der erhaltene Rückstand wird nacheinander mit Diethylether und Methylenchlorid verrieben, wodurch 360 mg des in der Überschrift genannten Produkts als cremefarbener amorpher Feststoff erhalten werden.

uv (MeOH) Schultern bei 310, 280 und 245 m μ ; Titration (66% DMF - 34% H₂O) pK_a = 5,02, 8,83; nmr (DMSO d-6) δ 3,62 (breites Signal, 2H, C₂-H), 3,92 (s, 3H, N-CH₃), 4,25 (breit, 2H), 5,05 (d, J=6 Hz, 1H, C₆-H), 6,70 (überlappende Signale, 2H, C₇-H und C_{alpha}-H), 7,1-8,1 (7H, ArH), 9,1 (d, J=7 Hz, 1H, NH) und 9,3 (d, J=8 Hz, 1H, NH).

Analyse, C₂₅H₂₃N₇O₈S₂:

ber.: C 48,93; H 3,98; N 15,98; S 10,45;
gef.: C 51,14; H 4,42; N 15,58; S 7,49.

Beispiel 4



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2-hydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid

Die in der Überschrift genannte Verbindung wird wie in Beispiel 3 beschrieben im gleichen Massstab hergestellt. Anstelle von 2,3-Dihydroxybenzoesäure wird 2-Hydroxybenzoesäure verwendet. Es werden insgesamt 300 mg des in der Überschrift genannten Produkts isoliert [das Dünnschichtchromatogramm (tlc) (CHCl₃:MeOH 7:3) zeigt eine geringfügige Verunreinigung - Hydroxybenzotriazol - vermutlich infolge eines ungenügenden Verreibens mit Methylenchlorid].

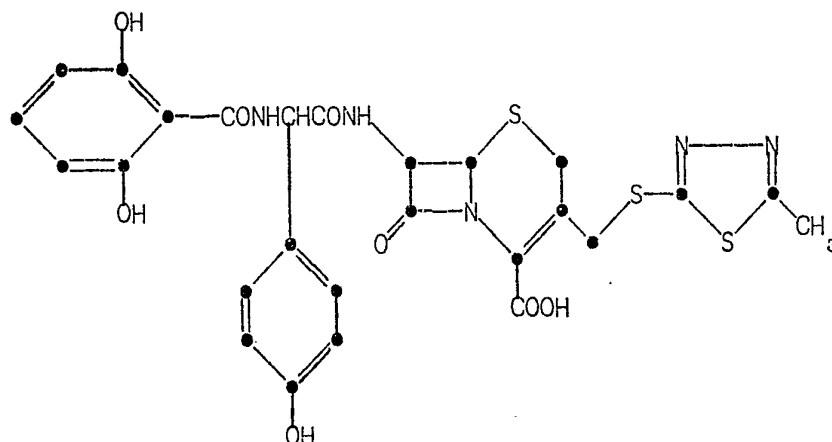
zoesäure verwendet. Es werden insgesamt 300 mg des in der Überschrift genannten Produkts isoliert [das Dünnschichtchromatogramm (tlc) (CHCl₃:MeOH 7:3) zeigt eine geringfügige Verunreinigung - Hydroxybenzotriazol - vermutlich infolge eines ungenügenden Verreibens mit Methylenchlorid].

ir(Aufschlammung) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); Titration (66% DMF - 34% H_2O) $\text{pK}_a = 5,09, 10,02$; nmr (DMSO d-6) δ 3,7 (breit, 2H, C_2 -H), 4,0 (s, 3H, N- CH_3), 4,35 (breit, 2H, C_3' -H), 5,1 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H, C_6 -H), 5,8 (überlappende Signale, 2H, C_7 -H und C_{α} -H), 6,5-8,2 (ArH), 8,8 (NH), 9,55 (NH).

Analyse, $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_2$:
ber.: C 50,24; H 3,88; N 16,41;
gef.: C 49,61; H 4,98; N 17,11.

5

Beispiel 5



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,6-dihydroxybenzoylamino)-acetylamin]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Zu einer Lösung von 3,08 g (20 mmol) 2,6-Dihydroxybenzoesäure und 3,06 g HBT in 40 ml trockenem THF wird unter Stickstoff bei 0°C (Eisbad) tropfenweise eine Lösung von 4,94 g (20 mmol) DCC gegeben. Das Eisbad wird entfernt und nach zweistündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch zur Entfernung des DCU-Niederschlags filtriert. Ein Anteil der erhaltenen THF-Lösung des aktiven HBT-Esters der 2,6-Dihydroxybenzoesäure von 4 ml wird mit einer kalten Lösung der folgendermassen hergestellten silylierten Kernverbindung vereinigt:

Zu 960 mg (2 mmol) 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-amino-acetylamin]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure, Trifluoressigsäuresalz, in 16 ml trockenem Acetonitril werden unter Stickstoff bei 0°C 2 ml bis-(Trimethylsilyl)-acetamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bis zur Homogenität gerührt und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Auf diese Weise wird die silylierte Kernverbindung erhalten, die dann in 2 ml trockenem THF gelöst wird.

Nach Vereinigung der gekühlten Lösung der silylierten

Kernverbindung und des aktiven HBT-Esters der 2,6-Dihydroxybenzoesäure (4 ml der oben beschriebenen Lösung) wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt.

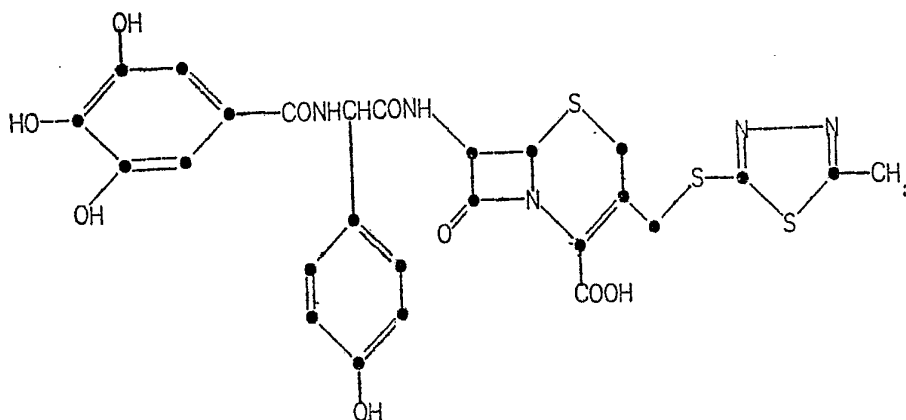
Dann wird das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne eingedampft. Nach Versetzen des Rückstands mit 2 ml trockenem Methanol wird wiederum im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird mit Ethylacetat verrieben, und die erhaltene Aufschlammung wird abfiltriert. Durch Eindampfen des Filtrats (Ethylacetat) im Vakuum wird ein Rückstand erhalten, der dann nacheinander mit Diethylether und Methylchlorid verrieben wird. Man erhält insgesamt 450 mg des in der Überschrift genannten Produkts als cremfarbenen amorphen Feststoff, dessen Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Chloroform:Methanol 7:3) zeigt, dass er eine reine Substanz ist.

uv (MeOH) λ_{max} 255 ($\epsilon = 23\,333$), Schultern bei 280 und 315 m μ ; Titration (66% DMF - 34% H_2O) $\text{pK}_a = 5,20, 9,13$; ir (Aufschlammung) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O).

Analyse, $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_3$:

ber.: C 49,59; H 3,68; N 11,12;
gef.: C 48,03; H 3,99; N 13,05.

Beispiel 6



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3,4,5-trihydroxybenzoylamino)-acetylamin]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Zu einer Lösung von 376 mg (2 mmol) 3,4,5-Trihydroxybenzoesäure und 306 mg (2 mmol) 1-Hydroxybenzotriazolhydrat in 4 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff bei 0°C

(Eisbad) tropfenweise eine Lösung von 494 mg (2,4 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 2 ml trockenem THF gegeben. Nach Entfernen des Eisbads wird 2 Stunden gerührt und anschliessend das Reaktionsgemisch zur Entfernung des Dicyclohexylharnstoffniederschlags abfiltriert. Die erhaltene THF-Lösung des aktiven HBT-Esters der 3,4,5-Trihydroxybenzoesäure wird zu einer kalten Lösung des aus 960 mg (2 mmol) wie in Beispiel 5 beschrieben hergestellten silylierten Produkts gegeben.

Nach der Vereinigung der kalten Lösungen der silylierten Kernverbindung und des aktiven HBT-Esters von 3,4,5-Trihydroxybenzoesäure wird das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt.

Anschliessend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit trockenem Methanol versetzt, worauf wiederum im Vakuum eingedampft wird. Der so erhaltene Rückstand wird mit verdünnter HCl (pH = 1,5) verrieben und dann nacheinander mit Wasser und Di-

ethylether gewaschen und schliesslich in einem Exsikkator getrocknet. Durch anschliessendes gründliches Verreiben des getrockneten Produkts mit 150 ml verdünnter HCl (pH 1,5) und Waschen mit Wasser und Ether erhält man nach dem Trocknen 5 610 mg des in der Überschrift genannten Produkts als cremefarbenen amorphen Feststoff. Die Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Aceton:Wasser:Essigsäure 100:10:1) zeigt nur geringfügige Verunreinigungen.

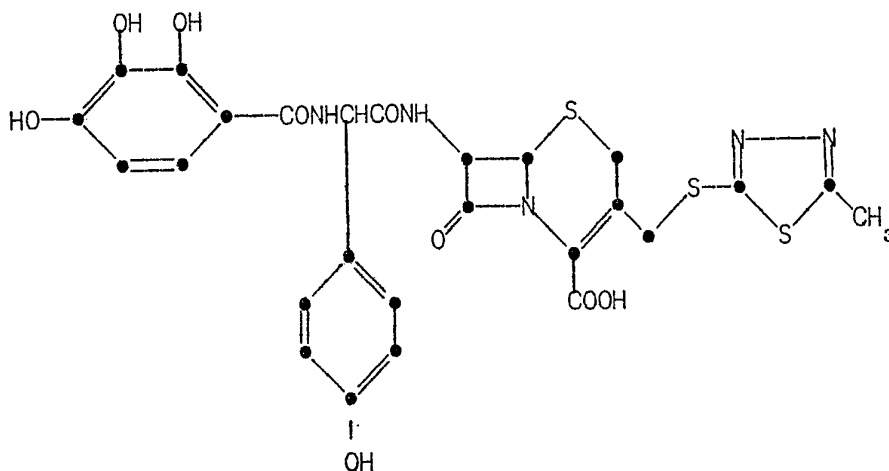
ir (Aufschlammung) 1700 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv
10 (MeOH) λ_{max} 272 m μ (epsilon = 21 000); Titration (66 % DMF - 34% H₂O) pK_a = 4,88, 10,60.

Analyse, C₂₆H₂₃N₅O₉S₃:

ber.: C 48,36; H 3,59; N 10,85;

15 gef.: C 48,01; H 3,83; N 10,50.

Beispiel 7



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,3,4-trihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-cephem-4-carbonsäure

Die in der Überschrift genannte Verbindung wird nach der in Beispiel 6 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt, wobei anstelle der 3,4,5-Trihydroxybenzoesäure 2,3,4-Trihydroxybenzoesäure verwendet wird. Es haben sich dabei einige Modifikationen der Produktisierungsstufen als erforderlich erwiesen. Die Aufarbeitung nach Beispiel 6 ergibt 300 mg eines hellbraun gefärbten Pulvers. Das Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel (Aceton:Wasser:Essigsäure 100:10:1) zeigt eine vorauslaufende Verunreinigung und etwas nicht umgesetztes Aus-

gangsmaterial. Die Reinigung erfolgt durch zweimaliges Verreiben mit je 300 ml Ethylacetat, das durch Natriumbicarbonat 40 filtriert worden war. Durch Verdampfen der vereinigten Ethylacetatextrakte im Vakuum werden 90 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als weissliches amorphes Pulver erhalten.

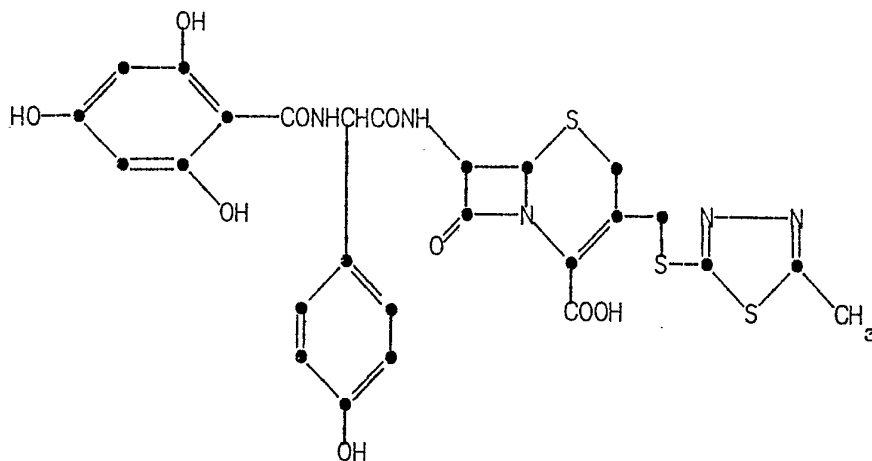
ir (Aufschlammung) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O)

45 Analyse, C₂₆H₂₃N₅O₉S₃:

ber.: C 48,36; H 3,59; N 10,85;

gef.: C 48,56; H 3,81; N 10,58.

Beispiel 8



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,4,6-trihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Die in der Überschrift genannte Verbindung wird nach der in Beispiel 6 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt und isoliert, wobei 2,4,6-Trihydroxybenzoesäure anstelle der 3,4,5-Trihydroxybenzoesäure verwendet wurde.

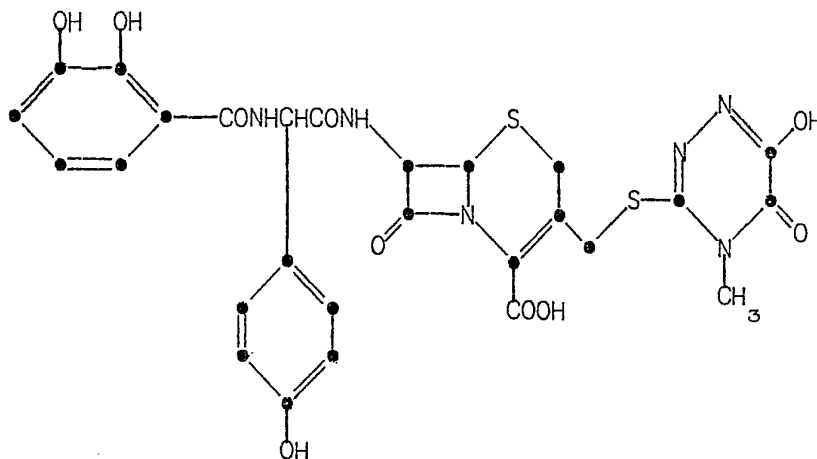
ir (Aufschlammung) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O)

Analyse, $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_3$:

⁵ ber.: C 48,36; H 3,59; N 10,85;

gef.: C 50,06; H 4,63; N 11,54.

Beispiel 9



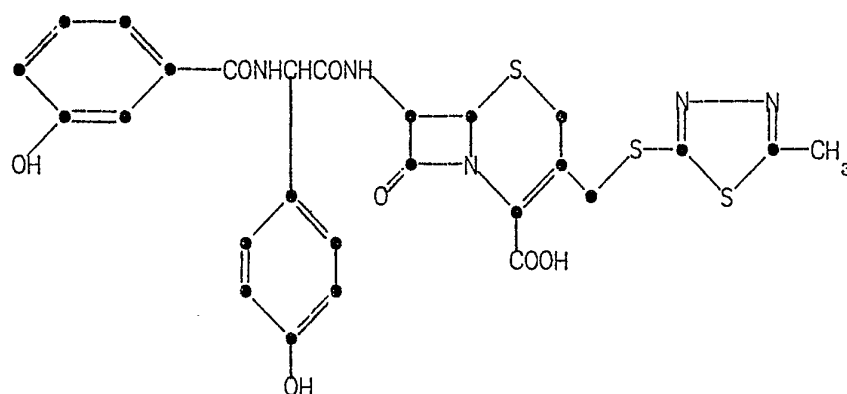
7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(4,5-dihydro-6-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Die in der Überschrift genannte Verbindung wird nach der in Beispiel 3 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt und isoliert, wobei 1,26 g (2 mmol) 7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-[(4,5-dihydro-6-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure, Trifluoressigsäuresalz, anstelle der in Beispiel 3 angegebenen Cephalosporinverbindung verwendet werden. Es werden 470 mg des in der

Überschrift genannten Produkts als cremefarbene amorphe Feststoff isoliert.

³⁰ uv (Methanol) λ_{max} Schulter 245, 280, 300 nm; Titration (66% DMF - 34% H_2O) $\text{pK}_a = 4,99$ und $8,89$; ir (Aufschlammung) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); nmr (DMSO d-6) δ 3,3 (s, 3H, CH_3), 3,6 (breites s, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,1 (d, $J=6$, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,6-6,0 (überlappende Signale, 2H, $\text{C}_7\text{-H}$ und $\text{C}_{\alpha}\text{-H}$), 6,6-7,6 (überlappende Signale, 7H, ArH), 9,3 (überlappende Signale, 3H), und 13,6 (breites s, NH).

Beispiel 10



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3-hydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Die in der Überschrift genannte Verbindung wird nach der in Beispiel 5 beschriebenen Arbeitsweise unter Verwendung von 3-Hydroxybenzoesäure anstelle der 2,6-Dihydroxybenzoesäure hergestellt. Durch eine übliche wässrige Säuren/Basen-Extraktionsisolierung werden 258 mg (21%) des in der Überschrift genannten Produkts als hellrosafarbener amorpher Feststoff erhalten.

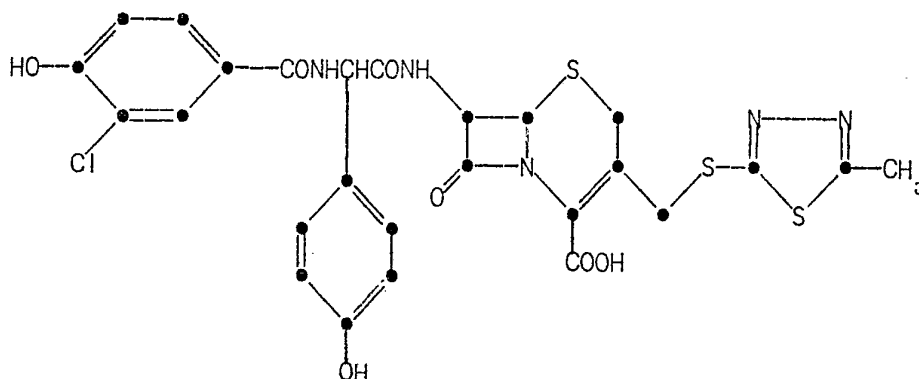
ir (Aufschlammung) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Methanol) λ_{max} 272 (ϵ 13 669); Titration (66% DMF - 34% H_2O) $\text{pK}_a = 5,01$, $11,92$; nmr (DMSO d-6) δ 2,7 (s, 3H, CH_3), 3,6 (breites s, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,35 (m), 6,8 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7,35 (überlappende Signale, 6H, ArH), 8,45 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H, -NH), und 9,1 (m, 1H, -NH).

⁶⁵ Analyse, $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_3$:

ber.: C 50,89; H 3,78; N 11,41; S 15,67;

gef.: C 49,84; H 4,14; N 12,34; S 12,85.

Beispiel 11



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3-chlor-4-hydroxybenzoylamino)-acetylamino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Die in der Überschrift genannte Verbindung wird nach der in Beispiel 5 beschriebenen Arbeitsweise unter Verwendung von 3-Chlor-4-hydroxybenzoesäure anstelle der 2,6-Dihydroxybenzoesäure hergestellt. Durch eine übliche Säure/Basen-Extraktionsisolierungsarbeitsweise werden 394 mg (30%) des in der Überschrift genannten Produkts als weisslicher amorpher Feststoff erhalten.

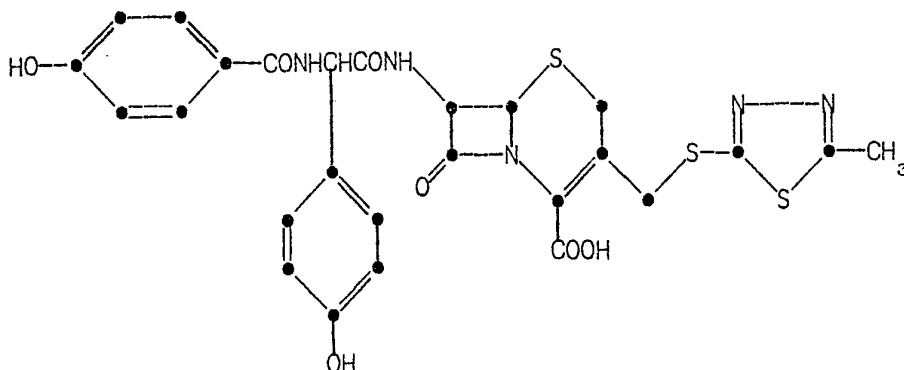
15

ir (Aufschlammung) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Methanol) λ_{max} 259 ($\epsilon = 23\,059$); Titration (6% DMF – 34% Wasser) $\text{pK}_a = 4,9, 9,5$; nmr (DMSO d-6) δ 2,7 (s, 3H, CH_3), 3,6 (breites s, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,3 (breit, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,1 (m, 2H, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,7 (überlappende Signale, 2H, $\text{C}_7\text{-H}$ und $\text{C}_{\alpha}\text{-H}$), 6,7–8,0 (m, ArH), 8,5 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H, –NH) und 9,1 (m, 1H, –NH).

Analyse, $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_3\text{Cl}$:

ber.: C 48,18; H 3,42; N 10,81; S 14,84; Cl 5,47;
25 gef.: C 47,47; H 3,78; N 12,20; S 12,53; Cl 5,01.

Beispiel 12



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxybenzoylamino)-acetylamino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 5 beschriebenen Arbeitsweise unter Verwendung von 4-Hydroxybenzoesäure anstelle der 2,6-Dihydroxybenzoesäure aus 4 mmol hergestellt. Durch eine übliche wässrige Säure/Basen-Isolierung werden 190 mg (7,8%) der in der Überschrift genannten Verbindung erhalten. Die geringe Ausbeute ist darauf zurückzuführen,

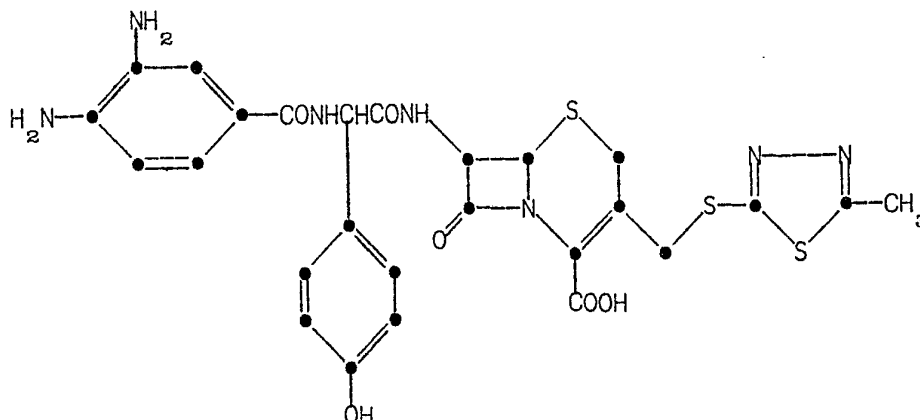
dass das Produkt ziemlich stark wasserlöslich ist.

ir (Aufschlammung) 1765 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); nmr (DMSO d-6) δ 2,7 (s, 3H, CH_3), 3,6 (breites s, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,3 (breit, 2H, $\text{C}_3'\text{-H}$), 5,1 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,8 (überlappende Signale, 2H, $\text{C}_7\text{-H}$ und $\text{C}_{\alpha}\text{-H}$), 6,6–8,0 (m, ArH), 8,5 (1H, –NH), und 9,25 (1H, –NH).

Analyse, $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_3$:

ber.: C 50,89; H 3,78; N 11,41; S 15,67;
50 gef.: C 49,59; H 4,02; N 13,32; S 12,08.

Beispiel 13



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3,4-diaminobenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

A. Herstellung von 3,4-Di-(tert-butoxycarbonylamino)-benzoesäure

Eine Lösung von 7,60 g (50 mmol) 3,4-Diaminobenzoesäure und 27,8 ml (200 mmol) Triethylamin in 150 ml Wasser von Zimmertemperatur wird tropfenweise mit einer Lösung von 17,0 ml (100 mmol) tert-Butoxycarbonylazid in 150 ml Dioxan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt, und danach wird sein Volumen im Vakuum auf etwa 50% verringert. Die zurückbleibende wässrige Lösung wird mit Diethylether gewaschen und dann mit Ethylacetat beschichtet. Nach Abkühlen der Mischung in einem Eiswasserbad wird der pH-Wert der wässrigen Schicht durch Zugabe von kalter 1M HCl auf 2,5 eingestellt. Die Ethylacetatschicht wird abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen im Vakuum wird ein Öl erhalten, das nach Verreiben mit Diethylether das in der Überschrift genannte Produkt als grauen Feststoff ergibt.

B. Herstellung von

7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-[3,4-di-(tert-butoxycarbonylamino)-benzoylamino]-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Eine Lösung von 343 mg (1 mmol) des nach Abschnitt A erhaltenen ungereinigten Produkts und 153 mg (1 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran von 0 °C wird mit einer Lösung von 247 mg Dicyclohexylcarbodiimid in 2 ml Tetrahydrofuran versetzt. Diese Mischung wird bei Zimmertemperatur etwa 2 Stunden gerührt und dann unter Stickstoff abfiltriert. Auf diese Weise wird eine THF-Lösung von 1'-Benzotriazolyl-3,4-di-(tert-butoxycarbonylamino)-benzoat erhalten, die zu einer Lösung von 1 mmol Trimethylsilyl-7-D-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-aminoacetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylat (vergleiche Beispiel 5) in 1 ml Tetrahydrofuran gegeben wird. Das Reaktionsgemisch wird etwa 2 Stunden bei

Zimmertemperatur gerührt und dann zu einer Mischung aus Wasser und Ethylacetat gegeben. Der pH-Wert der wässrigen Schicht wird auf 7 eingestellt. Dann wird die wässrige Schicht abgetrennt und mit frischem Ethylacetat beschichtet. Nach Einstellen des pH-Werts der wässrigen Schicht mit verdünnter HCl auf 2,5 wird die Ethylacetatschicht abgetrennt und nacheinander mit verdünnter HCl (pH 2) und Salzlösung (zweimal) gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen der Ethylacetatlösung im Vakuum zur Trockne wird ein Rückstand erhalten, der mit Diethylether verrieben wird und 76 mg des in der Überschrift genannten geschützten Aminobenzoylderivats ergibt.

C. Abspaltung der tert-Butoxycarbonylschutzgruppen

Das nach Abschnitt B erhaltene Produkt wird unter einer Stickstoffatmosphäre zu 1 ml Trifluoressigsäure gegeben. Die Mischung wird 15 Minuten bei etwa 0 °C gerührt und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Nach Zugabe der doppelten Menge Methylenchlorid wird die Mischung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Durch Reiben des dadurch erhaltenen Rückstands mit Diethylether werden 65 mg eines hellbraunen Feststoffs erhalten. Durch vergleichende Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, CHCl₃-CH₃OH 7:3) ergibt sich, dass die Abspaltung der Schutzgruppen nicht vollständig verlaufen ist. Deshalb wird das Produkt erneut in 1 ml Trifluoressigsäure von 0 °C unter Stickstoff gelöst und weitere 30 Minuten gerührt, wonach das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne eingedampft wird. Der Rückstand wird zweimal mit Methylenchlorid versetzt und zur Trockne eingedampft. Durch Verreiben des erhaltenen Rückstands mit Diethylether werden 48 mg des Di-trifluoressigsäuresalzes des in der Überschrift genannten Derivats als hellbrauner Feststoff erhalten.

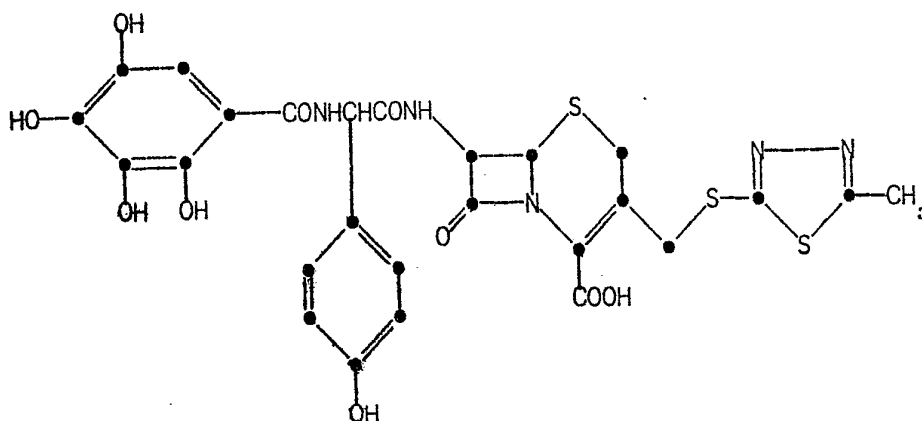
ir (Aufschlammung) 1775 cm⁻¹ (β-Lactam-C=O).

35 Analyse, C₃₀H₂₇N₇O₁₀S₃F₆:

ber.: C 42,11; H 3,18; N 11,46;

gef.: C 43,32; H 3,37; N 11,96.

Beispiel 14



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,3,4,5-tetrahydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Dieses Produkt wird nach der in Beispiel 5 beschriebenen Arbeitsweise unter Verwendung von 2,3,4,5-Tetrahydroxybenzoesäure anstelle der 2,6-Dihydroxybenzoesäure hergestellt. Nach zweimaligem Verreiben mit verdünnter HCl wird das

Produkt als hellbrauner amorpher Feststoff isoliert; Ausbeute 498 mg (32%).

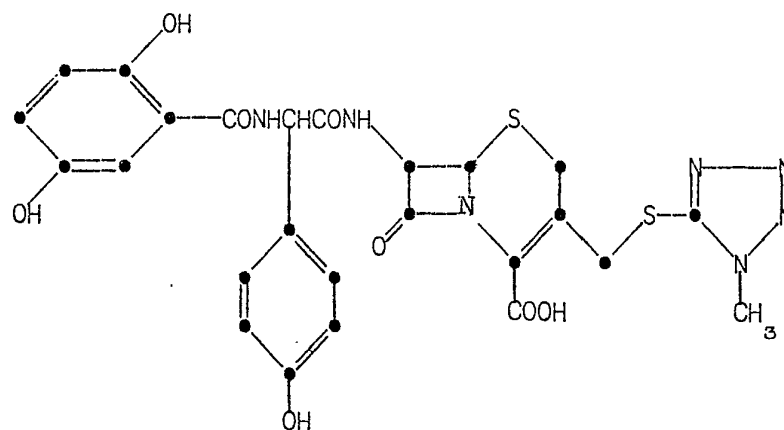
ir (Aufschlammung) 1778 cm⁻¹ (p-Lactam-C=O); Titration (66% DMF - 34% Wasser) pK_a = 4,98, 7,63, 9,69.

65 Analyse, C₂₆H₂₃N₅O₁₀S₃:

ber.: C 47,20; H 3,50; N 10,58; S 14,54;

gef.: C 44,04; H 3,77; N 10,90; S 13,77.

Beispiel 15



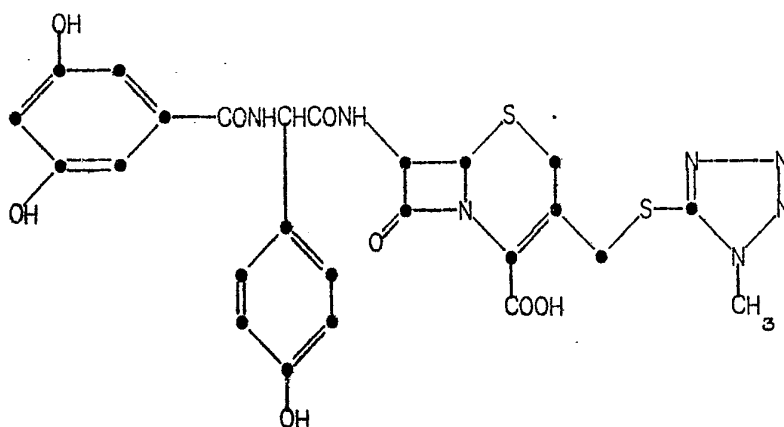
7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,5-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[1-methyltetrazol-5-yl]-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid

Die Herstellung dieser Verbindung wird wie in Beispiel 1 beschrieben unter Verwendung von 2,5-Dihydroxybenzoesäure anstelle der 2,3-Dihydroxybenzoesäure durchgeführt. Nach 24stündigem Rühren der letzten Acylierungsmischung werden 5 ml Methanol zugegeben, und die erhaltene Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, und die erhaltene Lösung wird nacheinander mit 0,1n HCl (zweimal) und Salzlösung gewaschen und durch Filtrieren durch wasserfreies Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen im Vakuum zur Trockne wird ein Rück-

stand erhalten, der mit Methylenchlorid gewaschen und dann in Diethylether suspendiert wird. Durch Filtrieren werden 656,1 mg des mit Dicyclohexylharnstoff verunreinigten Produkts erhalten, das in THF gelöst und durch Filtrieren vom unlöslichen DCU befreit wird. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, und es werden 559,5 mg (45%) des in der Überschrift genannten Produkts erhalten.

ir (Aufschlammung) 1775 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Methanol) $\lambda_{\text{max}} 320$ ($\epsilon = 3678$); Titration (66% DMF - 34% Wasser) $\text{pK}_a = 5,08, 10,99, 12,5$; nmr (DMSO d-6) δ 3,63 (breit, 2H, $\text{C}_3'\text{-H}$), 4,0 (s, 3H, CH_3), 4,32 (breit, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,05 (d, 1H, $\text{J}=5$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,65 (m, 2H, $\text{C}_7\text{-H}$ und $\text{C}_{\alpha}\text{-H}$), und 6,7-7,6 (ArH).

Beispiel 16



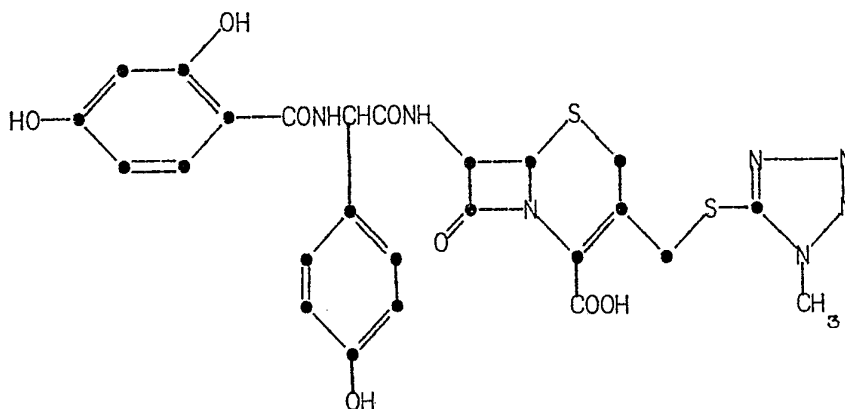
7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3,5-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[1-methyltetrazol-5-yl]-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. Durch Isolierung und Reinigung des Produkts nach den in Beispiel 15 beschriebenen Arbeitsweisen werden 561,7 mg (46%) des in der Überschrift genannten Produkts erhalten (das Bioautogramm zeigt die Gegenwart

eines kleinen Anteils an Ausgangsmaterial an).

ir (KBr) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Methanol) $\lambda_{\text{max}} 255$ ($\epsilon = 13\,200$); Titration (66% DMF - 34% Wasser) $\text{pK}_a = 5,22, 11,73, >12$; nmr (DMSO d-6) δ 3,6 (breites s, 2H, C_2H), 3,95 (s, 3H, N-CH_3), 4,29 (breites s, 2H, $\text{C}_3'\text{-H}$), 5,03 (d, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,4-5,7 (überlappende Signale, 2H, $\text{C}_7\text{-H}$ und $\text{C}_{\alpha}\text{-H}$) und 6,6-7,4 (m, ArH).

Beispiel 17



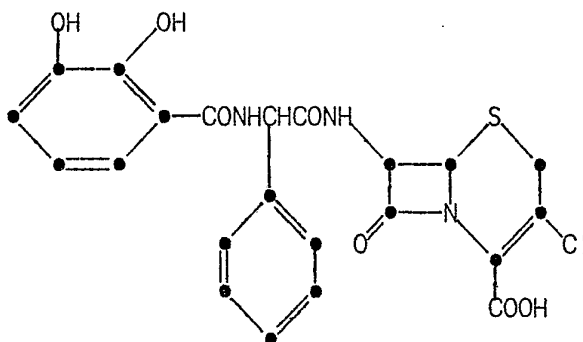
7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,4-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise unter Verwendung von 2,4-Dihydroxybenzoesäure anstelle der 2,3-Dihydroxybenzoesäure hergestellt. Durch Isolierung und Reinigung des Rohprodukts nach der in Beispiel 15 beschriebenen Arbeitsweise werden 598,1 mg (49%)

des in der Überschrift genannten Produkts erhalten, dessen Bioautogramm die Gegenwart einer geringen Menge Ausgangsmaterial und DCU anzeigt.

ir (KBr) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Methanol) λ_{max} 260 (epsilon = 20 130); Titration (66% DMF - 34% Wasser) $\text{pK}_a = 4,97, 9,58, 12,14$; nmr (DMSO d-6) δ 3,66 (breites s, 2H, C₂-H), 4,0 (s, 3H, N-CH₃), 4,28 (breites s, 2H, C₃'-H), 5,04 (d, 1H, J=5,0 Hz, C₆-H), 6,5-6,8 (überlappende Signale, 2H, C₇-H und C_{alpha}-H), und 6,3-7,4 (m, ArH).

Beispiel 18



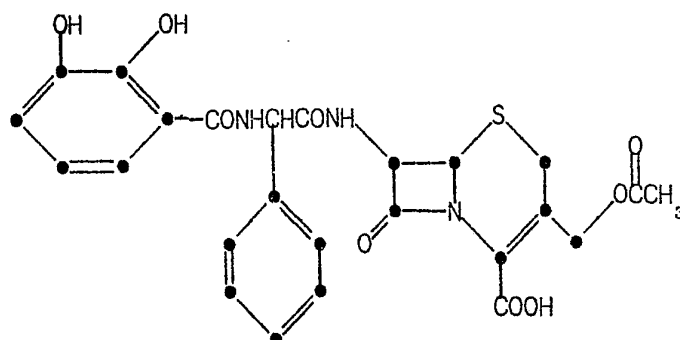
7-D-[2-Phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure

2 mmol 7-D-(2-Phenyl-2-aminoacetyl-amino)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure werden silyliert und dann mit 1'-Benzotriazolyl-2,3-dihydroxybenzoat nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise acyliert. Das in der Überschrift genannte Produkt wird nach der in Beispiel 15 beschriebenen Arbeits-

weise isoliert und gereinigt; Ausbeute 237 mg (23%).

ir (KBr) 1775 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Methanol) λ_{max} 244 (epsilon = 13 929), 310 (epsilon \approx 4000); Titration (66% DMF - 34% Wasser) $\text{pK}_a = 4,55, 3,84$; nmr (DMSO d-6) δ 3,8 (Abq, 2H, C₂-H), 5,12 (d, J=4,5, 1H, C₆-H), 5,5-5,9 (m, 2H, C₇-H und C_{alpha}-H), 6,7-7,7 (ArH) und 9,5 (m, 2H, 2-NH).

Beispiel 19



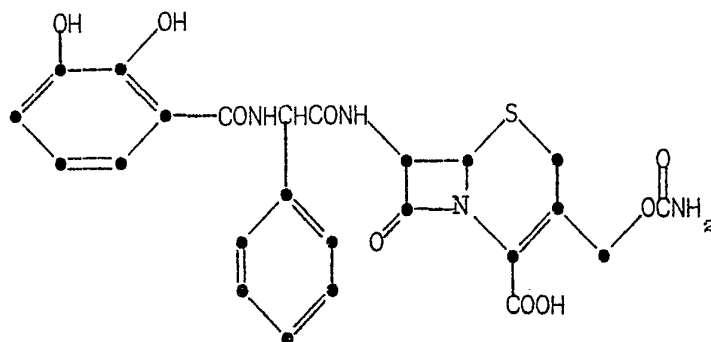
7-D-[2-Phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise werden 2 mmol Cephaloglycindihydrat mit überschüssigem bis(Trimethylsilyl)-acetamid silyliert und dann mit 2 mmol 1'-Benzotriazolyl-2,3-dihydroxybenzoat acyliert. Das in der Überschrift genannte Produkt wird nach den in Beispiel 15 beschriebenen Arbeitsweisen isoliert; Ausbeute 380 mg (35%).

ir (KBr) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Methanol) λ_{max} 246 (epsilon = 15 086), 310 (epsilon \approx 4300); Titration (66% DMF - 34% Wasser) $\text{pK}_a = 5,0, 8,72$; nmr (DMSO d-t) δ 2,05

(s, 3H, CH₃CO), 3,52 (ABq, 2H, C₃'-H), 5,08 (d, 1, J=4 Hz, C₆-H), 5,4-6,0 (m, 2H, C₇-H und C_{alpha}-H), 6,6-7,6 (ArH), 9,37 (m, 2H, 2-NH).

Beispiel 20



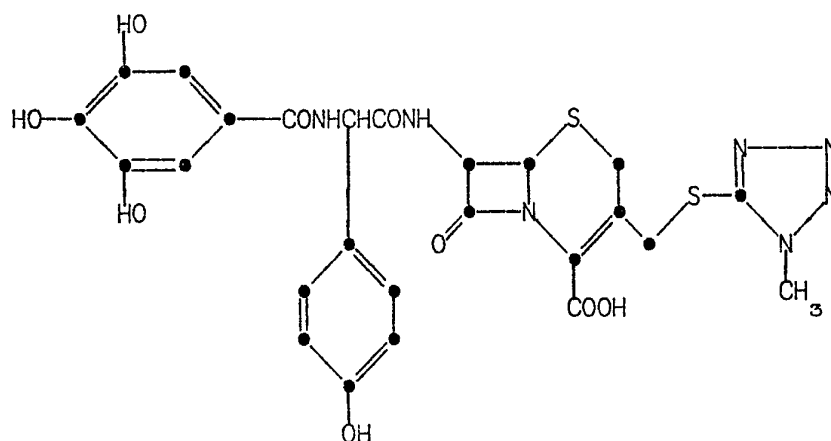
7-D-[2-Phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure

Nach den in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweisen wird 1 mmol 7-Phenylglycylamino-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure, Trifluoressigsäuresalz (erhalten durch eine Trifluoressigsäurespaltung des entsprechenden t-BOC-geschützten Phenylglycylaminocephems), mit überschüssigem BSA silyliert und dann mit 1 mmol 1'-Benzotriazolyl-2,3-dihydroxybenzoat acyliert. Die in der Überschrift genannte Verbindung wird nach den in Beispiel 15 beschriebenen Arbeitsweisen isoliert; Ausbeute 158,3 mg (29%).

ir (KBr) 1760 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Methanol) λ_{max} 245 (epsilon = 13 550), 310 (epsilon = 3400) Titration (66% DMF - 34% Wasser) $\text{pK}_a = 5,15, 8,70$; nmr (DMSO d-6) δ 3,46 (breites s, 2H, C_{3'}-H), 4,55 (breites s, 2H, C₂-H), 5,08 (d, 1H, J=4,5 Hz, C₆H) 5,5-6,0 (m, 2H, C₇-H und C_{alpha}-H) 6,55 (breites s, 2H, NH₂, 6,7-7,7 (ArH) und 9,40 (m, 2H, 2-NH).

Die Verbindungen der Formel I einschliesslich der Verbindungen der vorstehenden Beispiele können auch durch Acylierung einer Verbindung der Formel VII mit einem Acylierungsmittel der Formel VIII hergestellt werden, und diese Art der Herstellung wird durch die folgenden Beispiele weiter erläutert.

Beispiel 21



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3,4,5-trihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

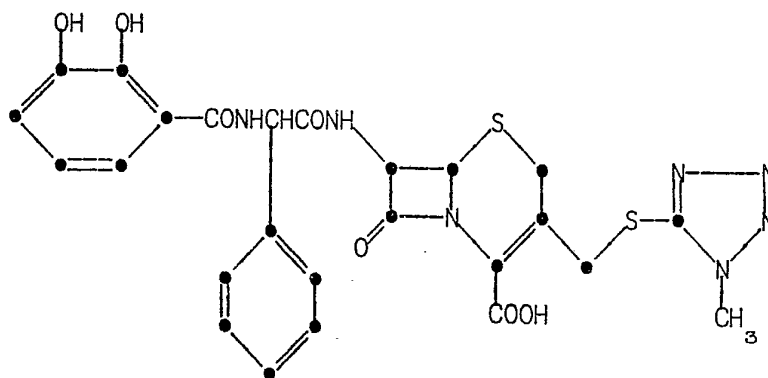
Das Acylierungsmittel wird durch Umsetzung von 5,04 g 4-Hydroxyphenylglycin mit 180 ml BSA in 240 ml Acetonitril bei Zimmertemperatur hergestellt. Sobald die Mischung homogen ist, wird sie im Vakuum zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wird in 30 ml THF aufgenommen. Hierzu wird eine folgendermassen hergestellte Lösung gegeben: 5,64 g 3,4,5-Trihydroxybenzoesäure und 4,59 g HBT werden zu 60 ml THF von 0 °C gegeben. Nach Zugabe von 7,41 g DCC lässt man die Mischung sich unter Rühren während 2 Stunden auf Zimmertemperatur erwärmen. Das Filtrat dieser Mischung wird zu der ersten Lösung gegeben, worauf 16 Stunden gerührt wird. Nach Zugabe von 20 ml trockenem Methanol wird die Mischung im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird mit Ethylacetat und dann mit Diethylether verrieben und schliesslich in Ethanol aufgenommen. Nach Zugabe von Diethylether wird das Produkt kristallin, und es werden 1,4 g brauner Kristalle erhalten. Durch Zugabe von Diethylether zu der Mutterlauge, Abgiessen des Lösungsmittels von dem gebildeten Öl, Verreiben des Öls mit Ether und Trocknen im Vakuum wird weiteres Produkt

erhalten, so dass insgesamt 3,5 g 2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3,4,5-trihydroxybenzoylamino)-essigsäure erhalten werden.

Eine Lösung dieses Produkts in 30 ml trockenem DMF unter Stickstoff wird bei Zimmertemperatur mit 4,59 g 1-Hydroxybenzotriazol und 7,41 g DCC versetzt. Die Mischung wird eine Stunde bei gleichbleibender Temperatur gerührt und auf -5 °C abgekühlt. Das Filtrat dieser Mischung wird zu einer Lösung der aus 9,84 g 7-Amino-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carbonsäure hergestellten silylierten Cephemverbindung gegeben. Nach Zugabe von trockenem Methanol wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Ethylacetat und mit verdünnter HCl verrieben. Dann wird der Rückstand in trockenem Methanol aufgenommen und filtriert, und das Filtrat wird wiederum zur Trockne eingedampft. Durch Verreiben des Rückstands mit Diethylether und Trocknen im Vakuum werden 3 g Produkt erhalten.

Die nach den Beispielen 1 bis 20 erhaltenen Verbindungen können in zweckmässiger Weise nach dem in Beispiel 21 beschriebenen Verfahren hergestellt werden, was durch die folgenden Beispiele erläutert wird.

Beispiel 22

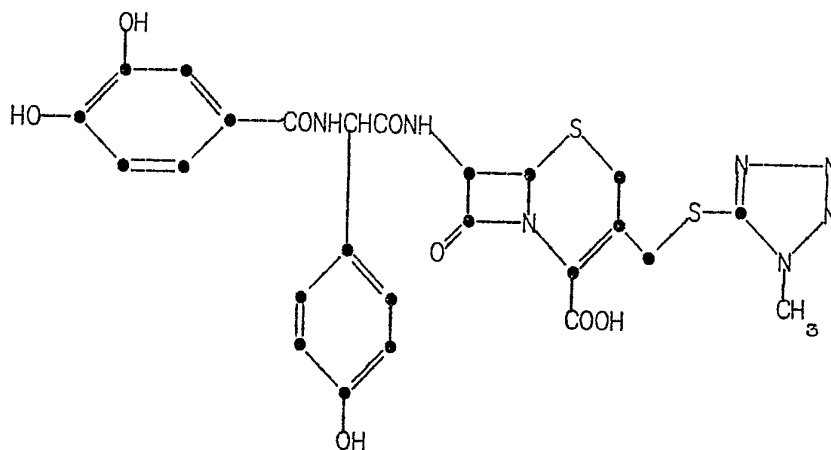


7-D-[2-Phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid

Diese Verbindung wird nach dem in Beispiel 21 beschriebenen Verfahren aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

15 uv (MeOH): λ_{max} 250 ($\epsilon = 17\,633$), 280 (Schulter) und 310 (Schulter); Titration (66% DMF - 34% H₂O) $\text{pK}_{\text{a}} = 5,31, 8,73$; ir (KBr) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); nmr (DMSO d-6) δ 3,97 (s, 3H, N-CH₃), 4,4 (breites s, 2H, C_{3'}-H₂), 5,50 (d, J=6 Hz, 1H, C₆-H), 5,9 (überlappende Signale, 2H, C₇-H und C_{alpha}-H), 7,4 (breites Signal, 8H, ArH), und 9,05 (überlappende Doublets, 2H, NH).

Beispiel 23

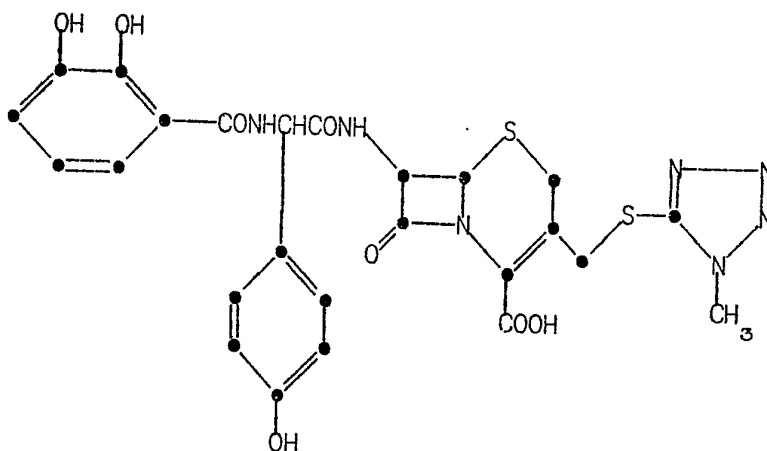


7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3,4-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid

Diese Verbindung wird nach dem im Beispiel 21 beschriebenen Verfahren aus äquivalenten Mengen Trimethylsilyl-7-amino-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(3,4-dihydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

40 uv (MeOH): λ_{max} 260 ($\epsilon = 19\,262$), 285 m μ (Schulter); Titration (66% DMF - 34% H₂O) $\text{pK}_{\text{a}} = 4,10, 10,88$; nmr (DMSO d-6) δ 3,6 (breit, 2H, C₂H), 3,95 (s, 3H, N-CH₃), 4,35 (breit, 2H, C_{3'}-H), 5,05 (d, J=5 Hz, 1H, C₆-H), 5,7 (überlappende Signale, 2H, C₇-H und C_{alpha}-H), 6,4-7,5 (überlappende Signale, ArH) und 9,4 (überlappende Signale).

Beispiel 24



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid

Diese Verbindung wird aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

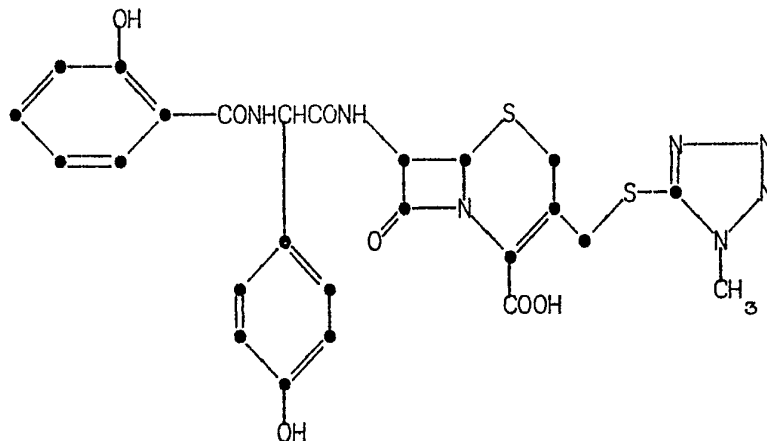
uv (MeOH) Schultern bei 310, 280 und 245 m μ ; Titration (66% DMF - 34% H₂O) pK_a = 5,02, 8,83; nmr (DMSO d-6) delta 3,62 (breites Signal, 2H, C₂-H), 3,92 (s, 3H, N-CH₃), 4,25 (breit, 2H), 5,05 (d, J=6 Hz, 1H, C₆-H), 6,70 (überlappende Signale, 2H,

C₇-H und C_{alpha}-H), 7,1-8,1 (7H, ArH), 9,1 (d, J=7 Hz, 1H, NH) und 9,3 (d, J=8 Hz, 1H, NH).

Analyse, C₂₅H₂₃N₇O₈S₂:

ber.: C 48,93; H 3,98; N 15,98; S 10,45;
5 gef.: C 51,14; H 4,42; N 15,58; S 7,49.

Beispiel 25



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2-hydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

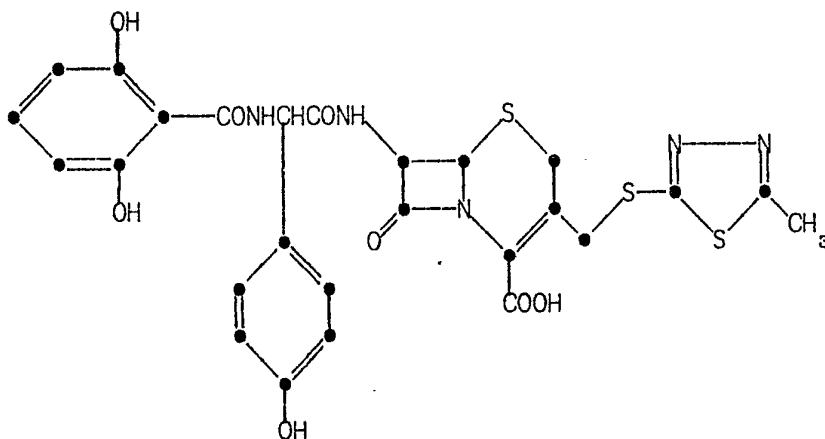
Diese Verbindung wird nach dem in Beispiel 21 beschriebenen Verfahren aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(2-hydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

ir (Aufschlammung) 1770 cm⁻¹ (β-Lactam-C=O); Titration 30 (66% DMF - 34% H₂O) pK_a = 5,06, 10,02; nmr (DMSO d-6) delta 3,7 (breit, 2H, C₂-H), 4,0 (s, 3H, N-CH₃), 4,35 (breit, 2H, C₃'-H) 5,1 (d, J=5 Hz, 1H, C₆-H), 5,8 (überlappende Signale, 2H, C₇-H und C_{alpha}-H), 6,5-8,2 (ArH), 8,8 (NH), 9,55 (NH).

35 Analyse, C₂₅H₂₃N₇O₇S₂:

ber.: C 50,24; H 3,88; N 16,41;
gef.: C 49,61; H 4,98; N 17,11.

Beispiel 26



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,6-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

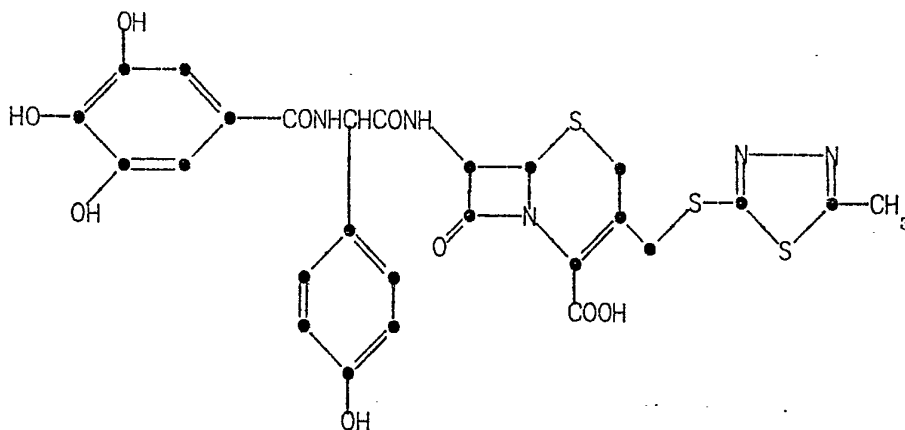
Diese Verbindung wird nach dem in Beispiel 21 beschriebenen Verfahren aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(2,6-dihydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

uv (MeOH) lambda max 255 (epsilon 23 333), Schultern bei 280 und 315 m μ ; Titration (66% DMF - 34% H₂O) pK_a = 5,20, 9,13; ir (Aufschlammung) 1770 cm⁻¹ (β-Lactam-C=O)

65 Analyse, C₂₆H₂₃N₅O₈S₃:

ber.: C 49,59; H 3,68; N 11,12;
gef.: C 48,03; H 3,99; N 13,04.

Beispiel 27



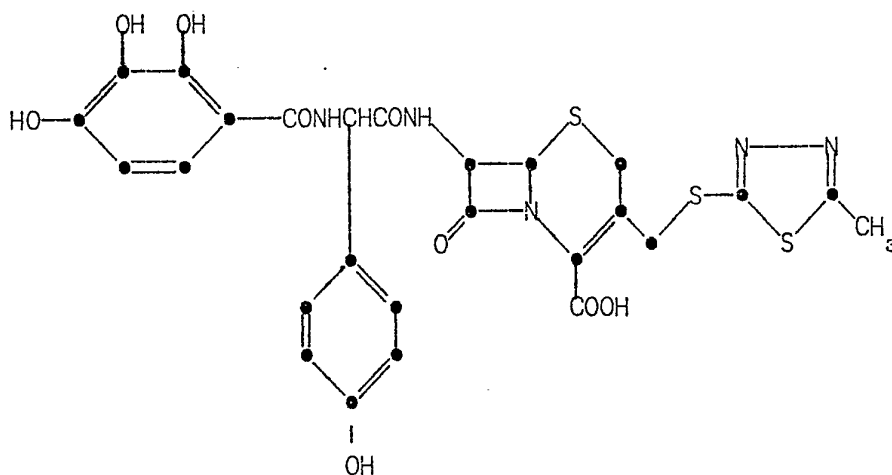
7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3,4,5-trihydroxybenzoylamino)-acetylamino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 21 beschriebenen Arbeitsweise aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(3,4,5-trihydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

ir (Aufschlammung) 1700 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (MeOH) $\lambda_{\text{max}} 272\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 21\,000$); Titration (66% DMF - 34% H_2O) $\text{pK}_a = 4,88, 10,60$.

Analyse, $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_3$:
ber.: C 48,36; H 3,59; N 10,85;
gef.: C 48,01; H 3,83; N 10,50.

Beispiel 28



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,3,4-trihydroxybenzoylamino)-acetylamino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

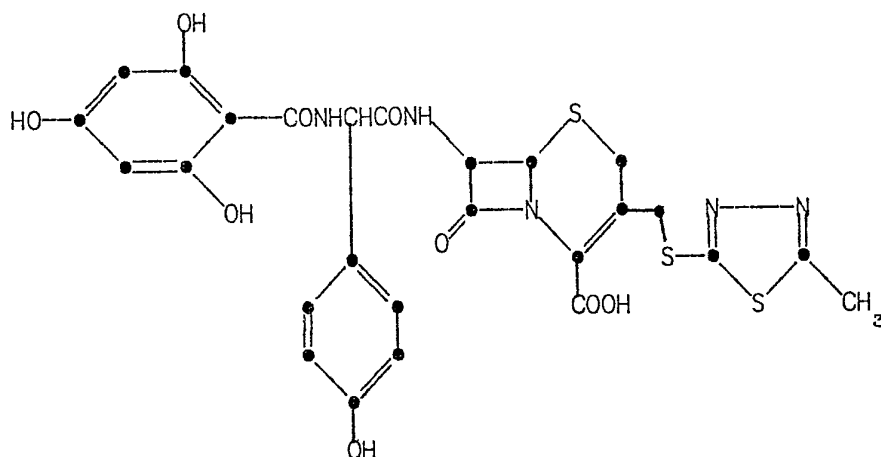
Diese Verbindung wird nach dem in Beispiel 21 beschriebenen Verfahren aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzo-

triazolyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(2,3,4-trihydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

ir (Aufschlammung) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O);

Analyse, $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_3$:
ber.: C 48,36; H 3,59; N 10,85;
gef.: C 48,56; H 3,81; N 10,58.

Beispiel 29



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,4,6-trihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird wie in Beispiel 21 beschrieben aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-

hydroxyphenyl)-2-(2,4,6-trihydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

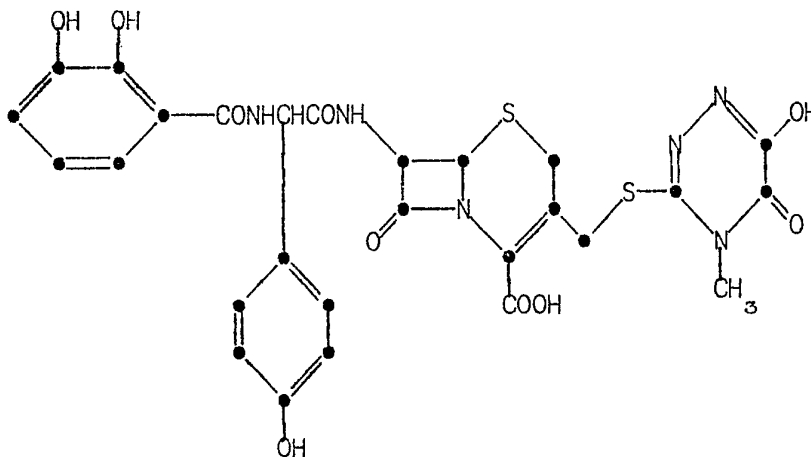
ir (Aufschlammung) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O).

⁵ Analyse, $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_3$:

ber.: C 48,36; H 3,59; N 10,85;

gef.: C 50,06; H 4,63; N 11,54.

Beispiel 30



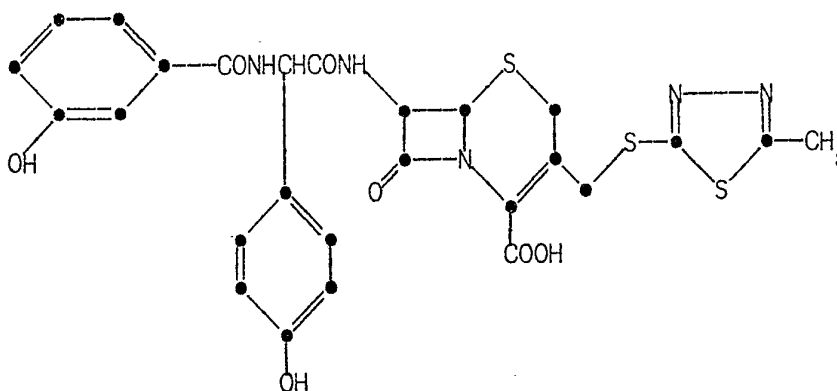
7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-(4,5-dihydro-6-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 21 beschriebenen Arbeitsweise aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(4,5-dihydro-6-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(2,3-

³⁰ uv (Methanol) λ_{max} Schulter 245, 280, 300 nm; Titration (66% DMF - 34% H_2O) $\text{pK}_a = 4,99$ und $8,89$; ir (Aufschlammung) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); nmr (DMSO d-6) δ 3,3 (s, 3H, CH_3), 3,6 (breites s, 2H, C_2 -H), 5,1 (d, $J=6$, 1H, C_6 -H), 5,6-6,0 (überlappende Signale, 2H, C_7 -H und C_{α} -H), 6,6-7,6 (über-

³⁵ lappende Signale, 7H, ArH), 9,3 (überlappende Signale, 3H, und 13,6 (breites s, NH).

Beispiel 31



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3-hydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird wie in Beispiel 21 beschrieben aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(3-hydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

ir (Aufschlammung) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Methanol) λ_{max} 272 ($\epsilon = 13\,669$); Titration (66% DMF

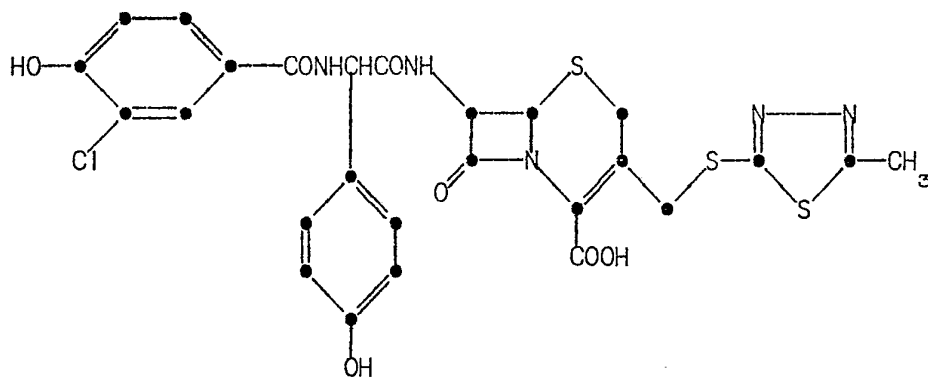
⁶⁰ - 34% H_2O) $\text{pK}_a = 5,02$, $11,92$; nmr (DMSO d-6) δ 2,7 (s, 3H, CH_3), 3,6 (breites s, 2H, C_2 -H), 4,35 (m), 6,8 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7,35 (überlappende Signale, 6H, ArH), 8,45 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H, -NH) und 9,1 (m, 1H, -NH).

⁶⁵ Analyse, $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_3$:

ber.: C 50,89; H 3,78; N 11,41; S 15,67;

gef.: C 49,84; H 4,14; N 12,34; S 12,85.

Beispiel 32



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3-chlor-4-hydroxybenzoylamino)-acetylamino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird wie in Beispiel 21 beschrieben aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(3-chlor-4-hydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

ir (Aufschlammung) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Metha-

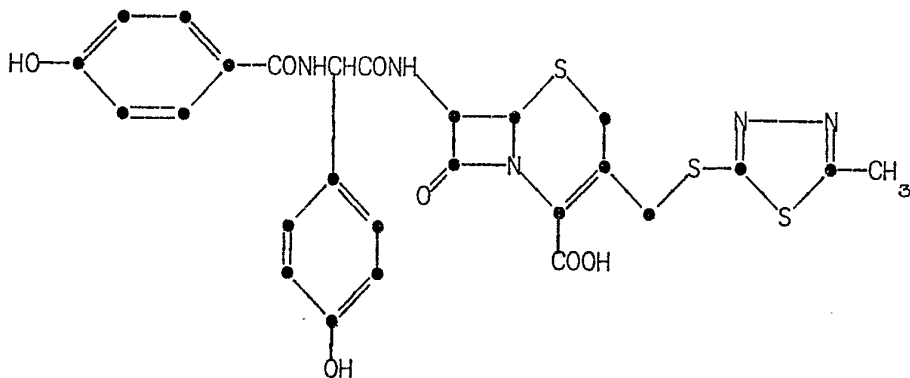
nol) λ_{max} 259 ($\epsilon = 23\,059$); Titration (66% DMF - 34% Wasser) $\text{pK}_a = 4,9, 9,5$; nmr (DMSO d-6) δ 2,7 (s, 3H, CH_3), 3,6 (breites s, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,3 (breit, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,1 (m, 2H, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,7 (überlappende Signale, 2H, $\text{C}_7\text{-H}$ und $\text{C}_{\alpha}\text{-H}$), 6,7-8,0 (m, ArH), 8,5 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H, -NH) und 9,1 (m, 1H, -NH).

Analyse, $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_3\text{Cl}$:

ber.: C 48,18; H 3,42; N 10,81; S 14,84; Cl 5,47;

gef.: C 47,47; H 3,78; N 12,20; S 12,53; Cl 5,01.

Beispiel 33



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxybenzoylamino)-acetylamino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird wie in Beispiel 21 beschrieben aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

ir (Aufschlammung) 1765 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); nmr

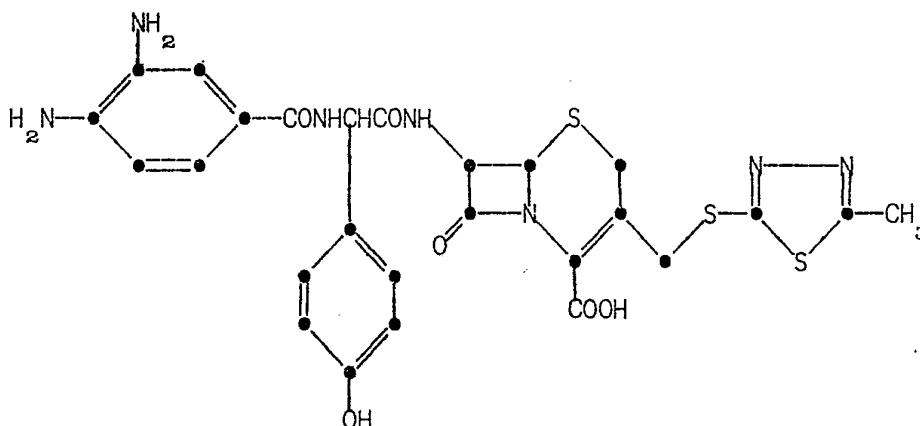
(DMSO d-6) δ 2,7 (s, 3H, CH_3), 3,6 (breites s, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,3 (breit, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,1 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,8 (überlappende Signale, 2H, $\text{C}_7\text{-H}$ und $\text{C}_{\alpha}\text{-H}$), 6,6-8,0 (m, ArH), 8,5 (1H, -NH), und 9,25 (1H, -NH).

Analyse, $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_3$:

ber.: C 50,89; H 3,78; N 11,41; S 15,67;

gef.: C 49,59; H 4,02; N 13,32; S 12,08.

Beispiel 34



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3,4-diaminobenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird wie in Beispiel 21 angegeben nach Blockierung der Aminogruppen wie in Beispiel 13 beschrieben aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-

hydroxyphenyl)-2-(3,4-diaminobenzoylamino)-acetat hergestellt.

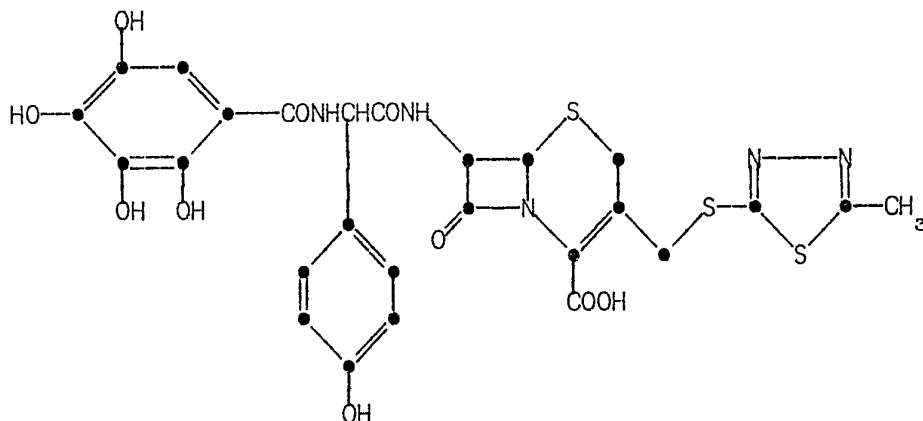
ir (Aufschlammung) 1775 cm^{-1} (β -Lactam-C=O).

⁵ Analyse, $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_3\text{F}_6$;

ber.: C 42,11; H 3,18; N 11,46;

gef.: C 43,32; H 3,37; N 11,96.

Beispiel 35



7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,3,4,5-tetrahydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird wie in Beispiel 21 beschrieben aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(2,3,4,5-tetrahydroxybenzoylamino)-acetat

³⁰

hergestellt.

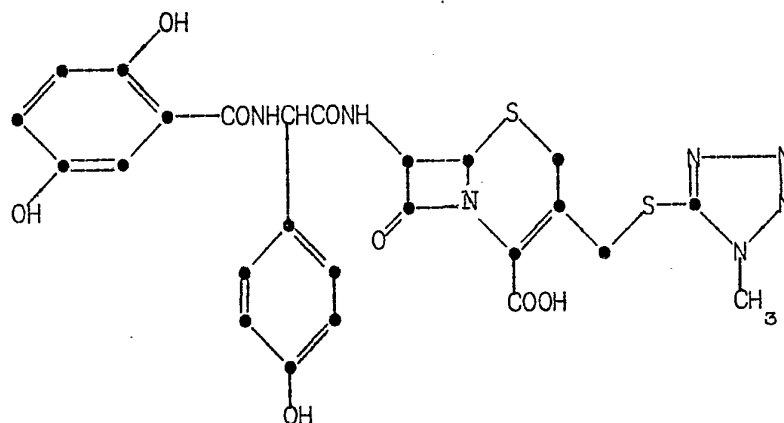
ir (Aufschlammung) 1778 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); Titration (66% DMF - 34% Wasser) $\text{pK}_a = 4,98, 7,63, 9,69$.

³⁵ Analyse, $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_3$;

ber.: C 47,20; H 3,50; N 10,58; S 14,54;

gef.: C 44,04; H 3,77; N 10,90; S 13,77.

Beispiel 36



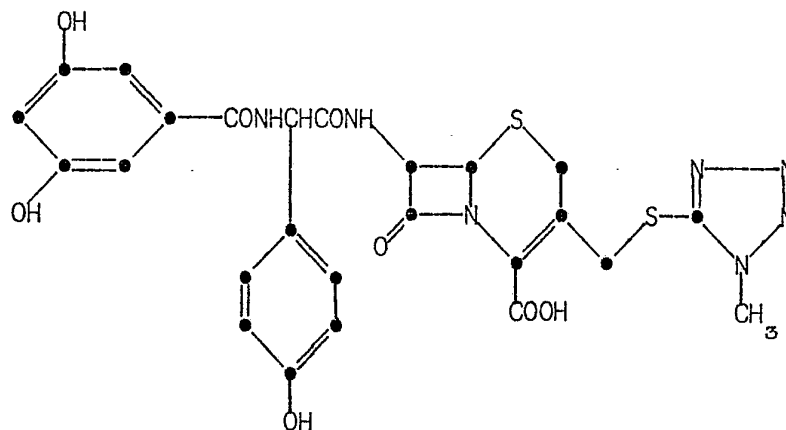
7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,5-dihydroxybenzoylamino)-acetyl-amino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 21 beschriebenen Arbeitsweise aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(2,5-dihydroxybenzoylamino)-acetat

hergestellt.

ir (Aufschlammung) 1775 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Methanol) $\lambda_{\text{max}} 320$ ($\epsilon = 3678$); Titration (66% DMF - 34% Wasser) $\text{pK}_a = 5,08, 10,99, 12,5$; nmr (DMSO d-6) δ 3,63 (breit, 2H, C_3' -H), 4,0 (s, 3H, CH_3), 4,32 (breit, 2H, C_2 -H), 5,05 (d, 1H, $J=5$, C_6 -H), 5,65 (m, 2H, C_7 -H und C_{alpha} -H) und 6,7-7,6 (ArH).

Beispiel 37

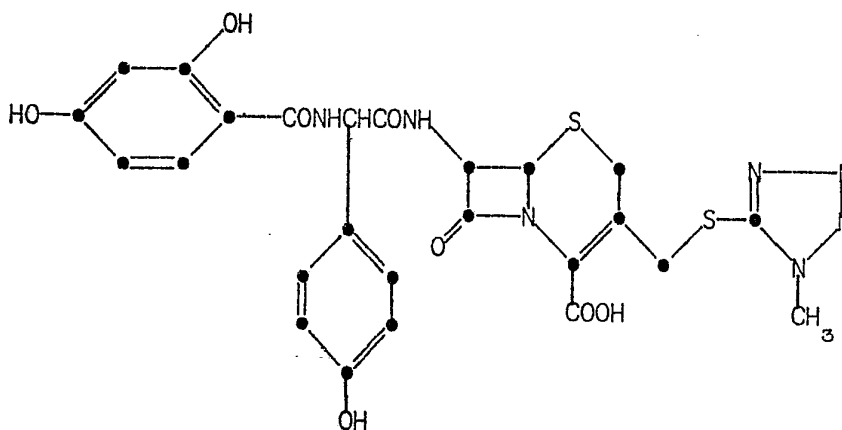


7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3,5-dihydroxybenzoylamino)-acetylamino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird wie in Beispiel 21 beschrieben aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(3,5-dihydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

ir (KBr) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Methanol) λ_{max} 255 (epsilon 13 200); Titration (66% DMF - 34% Wasser) $\text{pK}_a = 5,22, 11,73 > 12$; nmr (DMSO d-6) delta 3,6 (breites s, 2H, C₂-H), 3,95 (s, 3H, N-CH₃), 4,29 (breites s, 2H, C_{3'}-H), 5,03 (d, 1H, C₆-H) 5,4-5,7 (überlappende Signale, 2H, C₇-H und C_{alpha}-H) und 6,6-7,4 (m, ArH).

Beispiel 38

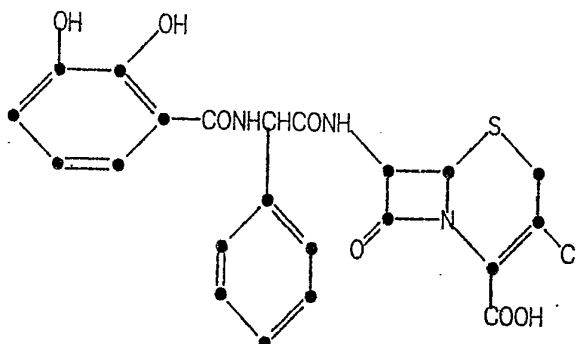


7-D-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2,4-dihydroxybenzoylamino)-acetylamino]-3-[(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird wie in Beispiel 21 beschrieben aus Trimethylsilyl-7-amino-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(2,4-dihydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

ir (KBr) 1770 cm^{-1} (β -lactam-C=O); uv (Methanol) λ_{max} 260 (epsilon 20 130); Titration (66% DMF - 34% Wasser) $\text{pK}_a = 4,97, 9,58, 12,14$; nmr (DMSO d-6) delta 3,66 (breites s, 2H, C₂-H), 4,0 (s, 3H, N-CH₃), 4,28 (breites s, 2H, C_{3'}-H), 5,04 (d, 1H, C₆-H) $J = 5,0\text{ Hz}$, 6,5-6,8 (überlappende Signale, 2H, C₇-H und C_{alpha}-H) und 6,3-7,4 (m, ArH).

Beispiel 39

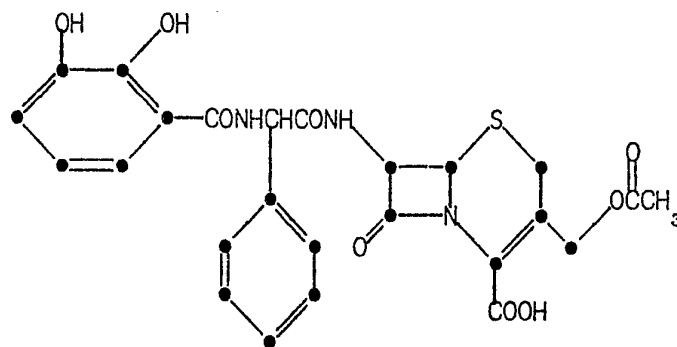


7-D-[2-Phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoyl-amino)-acetylamino]-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 21 beschriebenen Arbeitsweise aus Trimethylsilyl-7-amino-3-chlor-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

ir (KBr) 1775 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Methanol) λ_{max} 244 (epsilon = 13 929), 310 (epsilon \approx 4000); Titration (66% DMF - 34% Wasser) $\text{pK}_a = 4,55, 3,84$; nmr (DMSO d-6) delta 3,8 (Abq, 2H, C₂-H), 5,12 (d, $J = 4,5$, 1H, C₆-H), 5,5-5,9 (m, 2H, C₇-H und C_{alpha}-H), 6,7-7,7 (ArH) und 9,5 (m, 2H, 2-NH).

Beispiel 40



7-D-[2-Phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetylamino]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure

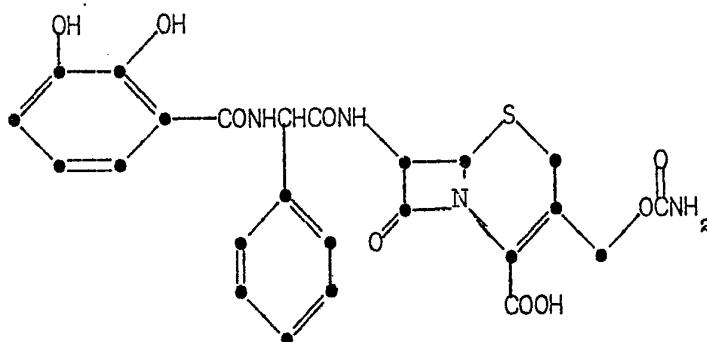
Diese Verbindung wird wie in Beispiel 21 beschrieben aus Trimethylsilyl-7-amino-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

ir (KBr) 1770 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Methanol) λ_{max}

max 246 (epsilon = 15 086), 310 (epsilon = 4300); Titration (66% DMF - 34% Wasser) $\text{pK}_a = 5,0, 8,72$; nmr (DMSO d-6) δ 2,05

(s, 3H CH_3CO), 3,52 (ABq, 2H, C_3' -H), 5,08 (d, 1, $J=4\text{ Hz}$, C_6 -H), 5,4-6,0 (m, 2H, C_7 -H und C_{α} -H), 6,6-7,6 (ArH), 9,37 (m, 2H, 2-NH).

Beispiel 41



7-D-[2-Phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetylamino]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure

Diese Verbindung wird nach dem in Beispiel 21 beschriebenen Verfahren aus Trimethylsilyl-7-amino-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat und 1'-Benzotriazolyl-2-phenyl-2-(2,3-dihydroxybenzoylamino)-acetat hergestellt.

ir (KBr) 1760 cm^{-1} (β -Lactam-C=O); uv (Methanol) λ_{max} max 245 (epsilon = 13 550), 310 (epsilon = 3400); Titration (66% DMF - 34% Wasser) $\text{pK}_a = 5,15, 8,70$; nmr (DMSO d-6) δ 3,46 (breites s, 2H, C_3' -H), 4,55 (breites s, 2H, C_2 -H), 5,08 (d, 1H, $J=4,5\text{ Hz}$, C_6 -H), 5,5-6,0 (m, 2H, C_7 -H und C_{α} -H), 6,55 (breites s, 2H, NH_2), 6,7-7,7 (ArH) und 9,40 (m, 2H, 2-NH).