



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 654 310 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 501/20
A 61 K 31/545

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 3664/83

⑦③ Inhaber:
Servipharma Ltd., Basel

㉔ Anmeldungsdatum: 04.07.1983

⑦② Erfinder:
Csendes, Ivan, Dr., Oberwil BL

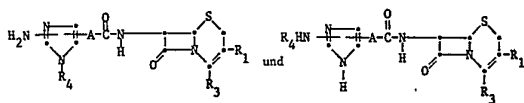
㉕ Patent erteilt: 14.02.1986

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 14.02.1986

⑦④ Vertreter:
CIBA-GEIGY AG, Basel

⑤④ **7beta-Aminoimidazolylacetyl-amino-3-cephem-4-carbonsäure-Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Präparate, welche diese Verbindungen enthalten.**

⑤⑦ 7β-Aminoimidazolylacetyl-amino-3-cephem-4-carbonsäure-Verbindungen der Formel

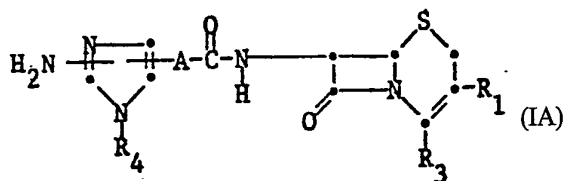


nen z.B. in Form von antibiotisch wirksamen Präparaten zur Behandlung von Infektionen verwendet werden. Die neuen Verbindungen werden in an sich bekannter Weise hergestellt.

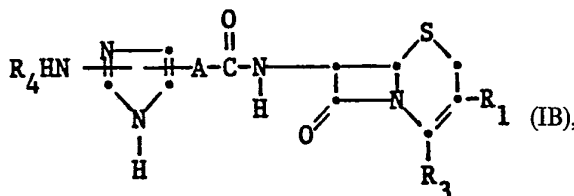
worin R_1 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder eine Gruppe $-\text{CH}_2-\text{R}_2$, worin R_2 Hydroxy, Mercapto, verestertes Hydroxy oder Mercapto, veräthertes Hydroxy oder Mercapto oder eine quaternäre Ammoniumgruppe darstellt, R_3 Carboxyl oder geschütztes Carboxyl, R_4 einen substituierten oder unsubstituierten Kohlenwasserstoffrest oder eine Acylgruppe, und in Verbindungen der Formel IA ausserdem Wasserstoff, und A Carbonyl, eine Methylengruppe oder eine Methylgruppe bedeutet, welche durch Amino, geschütztes Amino, Hydroxy, geschütztes Hydroxy, Sulfo, geschütztes Sulfo oder durch eine Gruppe der Formel $=\text{N}-\text{O}-\text{R}_5$ substituiert ist, worin R_5 Wasserstoff, Niederalkyl, substituiertes Niederalkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Niederalkenyl, Carbamoyl oder substituiertes Carbamoyl darstellt. Hydrate und pharmazeutisch annehmbare Salze von diesen Verbindungen besitzen antibiotische Eigenschaften und sind gegen grampositive und gramnegative Mikroorganismen wirksam. Die neuen Verbindungen kön-

PATENTANSPRÜCHE

1. 7β-Aminoimidazolylacetyl-amino-3-cephem-4-carbonsäure-Verbindungen der Formel



und



worin R₁ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder eine Gruppe -CH₂-R₂, worin R₂ Hydroxy, Mercapto, verestertes Hydroxy oder Mercapto, veräthertes Hydroxy oder Mercapto oder eine quaternäre Ammoniumgruppe darstellt, R₃ Carboxyl oder geschütztes Carboxyl, R₄ einen substituierten oder unsubstituierten Kohlenwasserstoffrest oder eine Acylgruppe und in Verbindungen der Formel IA ausserdem Wasserstoff und A Carbonyl, eine Methylengruppe oder eine Methylengruppe bedeuten, welche durch Amino, geschütztes Amino, Hydroxy, geschütztes Hydroxy, Sulfo, geschütztes Sulfo oder durch eine Gruppe der Formel =N-O-R₅ substituiert ist, worin R₅ Wasserstoff, Niederalkyl, substituiertes Niederalkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Niederalkenyl, Carbamoyl oder substituiertes Carbamoyl darstellt, Hydrate und Salze von Verbindungen der Formel IA und IB.

2. Verbindungen der Formel IA und IB gemäss Anspruch 1, worin R₁ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, oder eine Gruppe -CH₂-R₂, worin R₂ Niederalkanoyloxy, Carbamoyloxy, N-Niederalkylcarbamoyloxy, einen aromatischen, monocyclischen, fünf- oder sechsgliedrigen Diaza-, Triaza-, Tetraaza-, Thiaza-, Thiadiaz-, Thia-, Oxaza- oder Oxadiazacyclylthioest, welcher durch Niederalkyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, Sulfoniederalkyl, Carboxyniederalkyl, Amino, Carboxyniederalkylamino oder durch Carbamoyl substituiert sein kann oder Ammonio, R₃ Carboxyl oder unter physiologischen Bedingungen spaltbares verestertes Carboxyl, R₄ Niederalkyl, durch Hydroxy, Niederalkoxy, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, Niederalkylamino, Carbamoyl, Halogen, Sulfo, Niederalkylthio oder durch Aminosulfinyl substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenyl, durch Halogen substituiertes Phenylniederalkyl und in Verbindungen der Formel IA ausserdem Wasserstoff und A Aminomethylen, Hydroxymethylen, Sulfomethylen oder eine durch eine Gruppe =N-O-R₅ substituierte Methylengruppe bedeuten, worin R₅ Wasserstoff, Niederalkyl, Carboxyniederalkyl, Cycloalkenyl, Niederalkenyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, oder Aminoniederalkyl darstellt, wobei die Gruppe -O-R₅ die syn- (oder Z-) Stellung aufweist und pharmazeutisch verwendbare Salze von Verbindungen der Formel IA und IB, welche salzbildende Gruppen besitzen.

3. Verbindungen der Formel IA und IB gemäss Anspruch 2, worin R₁ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder eine Gruppe -CH₂-R₂, worin R₂ Niederalkanoyloxy, Carbamoyloxy, Triazolylthio, Tetrazolylthio, durch Niederalkyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, Sulfoniederalkyl, Carboxyniederalkyl oder durch Carbamoyl substituiertes Tetrazolylthio, durch Niederalkyl substituiertes 5,6-Dioxo-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio oder 4-Methyl-5,6-dioxo-

1,4,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio, Pyridinio oder durch Hydroxyniederalkyl, Carboxy, Carboxyniederalkyl, Halogen oder Carbamoyl substituiertes Pyridinio, R₃ Carboxyl, Niederalkanoyloxymethoxycarbonyl oder Niederalkoxy-carboxylloxyniederalkoxycarbonyl, R₄ Niederalkyl, Carboxyniederalkyl Diniederalkylaminoniederalkyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkenyl, Phenyl, durch Halogen substituiertes Phenyl, Phenylniederalkyl oder Niederalkylsulfonyl und ausserdem in Verbindungen der Formel IA Wasserstoff und A eine durch die Gruppe =N-O-R₅ substituierte Methylengruppe bedeuten, worin R₅ Wasserstoff, Niederalkyl, Carboxyniederalkyl, Niederalkenyl, Carbamoyl oder Niederalkylcarbamoyl bedeutet, wobei die Gruppe -O-R₅ die syn- (oder Z-) Stellung aufweist und wobei -A- mit der 4-Position des Imidazolyrests verknüpft ist, und pharmazeutisch verwendbare Salze von Verbindungen der Formel IA und IB, welche salzbildende Gruppen besitzen.

4. Verbindungen der Formel IA und IB gemäss Anspruch 2, worin R₁ Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder eine Gruppe -CH₂-R₂, worin R₂ Acetoxy, Carbamoyloxy, 1H-Tetrazol-5-ylthio, 1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-(2-Dimethylaminoäthyl)-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-Sulfomethyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1,3,4-thiadiazol-5-ylthio, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio, 2-Methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio, 4-Methyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio, Pyridinio, 3- oder 4-Hydroxymethylpyridinio, 4-Carboxypyridinio, 3- oder 4-Carboxymethylpyridinio, 3- oder 4-Chlorpyridinio, 3- oder 4-Brompyridinio oder 3- oder 4-Carbamoylpyridinio bedeutet, R₃ Carboxy, Pivaloyloxymethoxycarbonyl oder 1-Äthoxycarbonyloxyäthoxycarbonyl, R₄ Methyl, Carboxymethyl, 2-Carboxyäthyl, 2-Dimethylaminoäthyl, Phenyl, 2,3-, 2,4- oder 2,6-Dichlorphenyl oder Benzyl und in Verbindungen der Formel IA ausserdem Wasserstoff und A eine durch die Gruppe =N-O-R₅ substituierte Methylengruppe bedeutet, worin R₅ Methyl, 2-Carboxy-2-propyl, Carbamoyl oder Methylcarbamoyl bedeutet, wobei die Gruppe -O-R₅ die syn- (oder Z-) Stellung aufweist und -A- mit der 4-Position des Imidazolyrests verknüpft ist, und pharmazeutisch verwendbare Salze von Verbindungen der Formel IA und IB, welche salzbildende Gruppen besitzen.

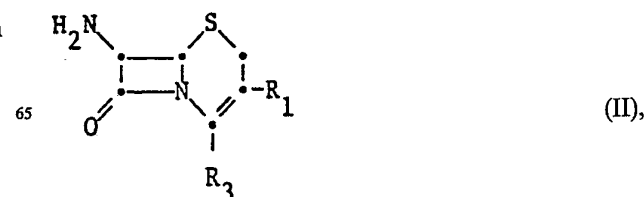
5. Natrium-3-acetoxymethyl-7β-[2-(2-amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl)-2-Z-methoxyiminoacetyl-amino]-3-cephem-4-carboxylat gemäss Anspruch 4.

6. 7β-[2-(2-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl)-2-Z-methoxyiminoacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure gemäss Anspruch 4.

7. 7β-[2-(2-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl)-2-Z-methoxyiminoacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-repivaloyloxymethylester gemäss Anspruch 4.

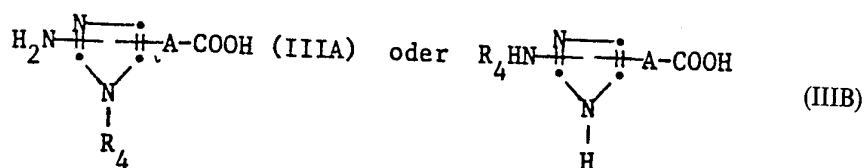
8. Pharmazeutische Präparate enthaltend Verbindungen der Formel IA und/oder IB, Hydrate oder pharmazeutisch verwendbare Salze von Verbindungen der Formel IA und/oder IB mit salzbildenden Gruppen.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IA und IB, worin R₁, R₂, R₃, R₄ und A die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel



worin R_1 und R_3 die unter Formel IA und IB genannten Bedeutungen haben, unter fakultativem, intermediärem Schutz der 7 β -Aminogruppe und intermediärem Schutz in R_1 vor-

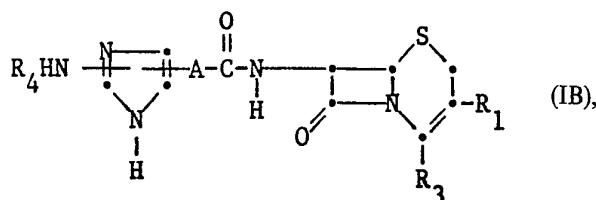
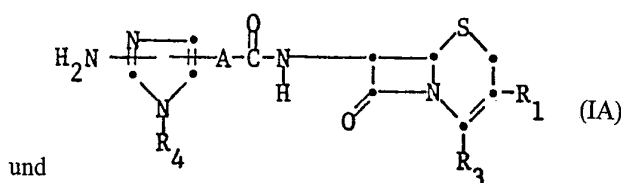
handener funktioneller Gruppen oder in einem Salz davon die 7 β -Aminogruppe durch Umsetzung mit einem den Acylrest einer Carbonsäure der Formel



einführenden Acylierungsmittel, worin A und R_4 die unter Formel IA und IB genannten Bedeutungen haben, unter fakultativ intermediärem Schutz in A vorhandener funktioneller Gruppen oder mit einem Salz davon acyliert und, wenn erwünscht, ein erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt und/oder eine erhältliche freie Verbindung in ein Salz überführt.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 7 β -Aminoimidazolylacetyl-amino-3-cephem-4-carbonsäure-Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Präparate, welche diese Verbindungen enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft 7 β -Aminoimidazolylacetyl-amino-3-cephem-4-carbonsäure-Verbindungen der Formeln:

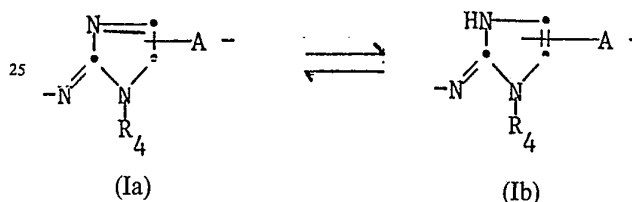


worin R_1 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder eine Gruppe $-\text{CH}_2-\text{R}_2$, worin R_2 Hydroxy, Mercapto, verestertes Hydroxy oder Mercapto, veräthertes Hydroxy oder Mercapto oder eine quaternäre Ammoniumgruppe darstellt, R_3 Carboxyl oder geschütztes Carboxyl, R_4 einen substituierten oder unsubstituierten Kohlenwasserstoffrest oder eine Acylgruppe und in Verbindungen der Formel IA ausserdem Wasserstoff und A Carbonyl, eine Methylengruppe oder eine Methylengruppe bedeuten, welche durch Amino, geschütztes Amino, Hydroxy, geschütztes Hydroxy, Sulfo, geschütztes Sulfo oder durch eine Gruppe der Formel $=\text{N}-\text{O}-\text{R}_5$ substituiert ist, worin R_5 Wasserstoff, Niederalkyl, substituiertes Niederalkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Niederalkenyl, Carbamoyl oder substituiertes Carbamoyl darstellt, Hydrate und Salze von Verbindungen der Formel IA und IB, pharmazeutische Präparate, welche Verbindungen der Formel IA und/oder IB enthalten, und die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten oder als pharmakologisch wirksame Verbindungen.

In der Beschreibung der vorliegenden Erfindung bedeutet

der im Zusammenhang mit Gruppen, z.B. Niederalkyl, Niederalkylen, Niederalkoxy, Niederalkanoyl etc., verwendete Ausdruck «Nieder», dass die entsprechenden Gruppen, falls nicht ausdrücklich anders definiert, bis zu 7 und bevorzugt bis zu 4 Kohlenstoffatomen enthalten.

Der durch eine freie oder eine monosubstituierte Aminogruppe substituierte Imidazolyrest kann auch als ein durch eine Iminogruppe substituiertes Dihydroimidazolyrest vorliegen, welcher zwei tautomere Formen aufweist:



Die Lage des Gleichgewichts zwischen der Imidazoly- und den beiden Dihydroimidazolyformen hängt von der Struktur der Substituenten R_4 und A und von externen Parametern wie Temperatur, Lösungsmittel oder pH-Wert ab. In der vorliegenden Beschreibung wird nur die Aminoimidazolyform ausdrücklich genannt. Es sind aber auch die beiden Dihydroimidazolyformen umfasst.

Die vor- und nachstehend verwendeten allgemeinen Definitionen haben im Rahmen der vorliegenden Beschreibung vorzugsweise die folgenden Bedeutungen:

Niederalkyl R_1 enthält 1-4 Kohlenstoffatome und ist beispielsweise Äthyl, Propyl, Butyl oder insbesondere Methyl.

Niederalkoxy R_1 enthält 1-4 Kohlenstoffatome und ist beispielsweise Äthoxy, Propoxy, Butoxy oder insbesondere Methoxy.

Halogen R_1 ist Fluor, Brom, Jod oder bevorzugt Chlor.

Verestertes Hydroxy oder Mercapto R_2 ist eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe, welche durch eine aliphatische Carbonsäure, eine durch Acyl, z.B. Niederalkanoyl, z.B. Acetyl, substituierte, aliphatische Carbonsäure oder die Carbonsäure verestert ist, beispielsweise Niederalkanoyloxy, z.B. Acetyloxy, Niederalkanoylniederalkanoyloxy, z.B. Acetylacetyloxy, oder Carbamoyloxy bzw. Niederalkanoylthio, z.B. Acetylthio oder Formylthio, oder Carbamoylthio.

Verestertes Hydroxy oder Mercapto R_2 ist ferner eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe, welche durch eine N-substituierte Carbonsäure verestert ist.

N-Substituenten sind beispielsweise Niederalkyl, z.B. Methyl oder Äthyl, oder durch Halogen, z.B. Chlor, oder Niederalkanoyloxy, z.B. Acetoxy, substituiertes Niederalkyl, z.B. 2-Chloräthyl oder 2-Acetoxyäthyl.

Durch eine N-substituierte Carbonsäure verestertes Hydroxy oder Mercapto R_2 ist beispielsweise N-Methylcarbamoyloxy, N-Äthylcarbamoyloxy, N-(2-Chloräthyl)-carbamoyloxy, N-(2-Acetoxyäthyl)-carbamoyloxy oder N-Methylcarbamoylthio.

Veräthertes Hydroxy oder Mercapto R_2 ist eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe, welche durch einen aliphatischen

Kohlenwasserstoffrest veräthert ist, beispielsweise Niederalkoxy mit 1–4 C-Atomen, z.B. Methoxy oder Äthoxy, oder Niederalkylthio mit 1–4 C-Atomen, z.B. Methylthio.

Veräthertes Mercapto R₂ ist ebenfalls durch einen Heterocyclus veräthert, welcher über ein Ringkohlenstoffatom mit dem Schwefelatom der Mercaptogruppe verbunden ist, z.B. durch einen monocyclischen Heterocyclus, welcher 1 bis 4 Stickstoffheteroatome und gegebenenfalls ein zusätzliches Sauerstoff- oder Schwefelatom besitzt oder durch einen bicyclischen Heterocyclus mit 1 bis 5 Stickstoffheteroatomen. Eine solche verätherte Mercaptogruppe wird im folgenden «Heterocyclylthiogruppe R₂» genannt.

Ein heterocyclischer Rest in einer Heterocyclylthiogruppe R₂ ist insbesondere ein aromatischer, monocyclischer, fünf- oder sechsgliedriger, Diaza-, Triaza-, Tetraaza-, Thiaza-, Thiadiaza-, Thia-, Oxaza- oder Oxadiazacyclrest oder ist ein aromatischer oder partiell gesättigter, bicyclischer, fünf- oder sechs Ringatome pro Ring enthaltender Aza-, Diaza-, Triaza-, Tetraaza- oder Pentazabicyclrest.

Substituenten des genannten heterocyclischen Restes in einer Heterocyclylthiogruppe R₂ sind beispielsweise Niederalkyl, z.B. Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl, insbesondere Methyl, Niederalkenyl, z.B. Allyl, oder Niederalkyl, z.B. Methyl oder Äthyl, welches durch folgende Gruppen substituiert ist:

Hydroxy, verestertes Hydroxy, z.B. Niederalkanoyloxy, z.B. Acetyloxy, oder Halogen, z.B. Fluor oder Chlor, gegebenenfalls in Salzform, z.B. in Alkalimetall-, z.B. Natriumsalzform, vorliegendes Niederalkylphosphonyl, z.B. Methyl- oder Äthylphosphonyl, Diniederalkylphosphonyl, z.B. Dimethyl- oder Diäthylphosphonyl, gegebenenfalls in Salzform, z.B. in Alkalimetall- oder Ammoniumsalzform, z.B. in Natriumsalzform, vorliegendes Carboxyl oder Sulfo, verestertes Carboxyl, z.B. Niederalkoxycarbonyl, z.B. Äthoxycarbonyl, Sulfamoyl, Amino, Niederalkylamino, z.B. Methyl- oder Äthylamino, Diniederalkylamino, z.B. Dimethylamino oder Diäthylamino, Acylamino, z.B. Niederalkanoylamino, z.B. Acetylamino, oder durch Carboxyl oder Halogen, z.B. Chlor, substituiertes Niederalkanoylamino, z.B. Carboxyacetylamino oder Chloracetylamino.

Ein solcher substituierter Niederalkylrest ist beispielsweise: Hydroxyniederalkyl, z.B. Hydroxymethyl oder 2-Hydroxyäthyl, Acetyloxyniederalkyl, z.B. Acetyloxymethyl oder 2-Acetyloxyäthyl, Halogenniederalkyl, z.B. Chlormethyl, 2-Chloräthyl, 2,2,2-Trichloräthyl oder Trifluormethyl, Niederalkylphosphononiederalkyl, z.B. Äthylphosphonomethyl, Diniederalkylphosphononiederalkyl, z.B. Diäthylphosphonomethyl, Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl oder 2-Carboxyäthyl, Sulfoniederalkyl, z.B. Sulfomethyl oder 2-Sulfoäthyl, Niederalkoxycarbonylniederalkyl, z.B. Äthoxycarbonylmethyl oder 2-Äthoxycarbonyläthyl, Sulfamoylniederalkyl, z.B. Sulfamoylmethyl oder 2-Sulfamoyläthyl, Aminoniederalkyl, z.B. Aminomethyl oder 2-Aminoäthyl, Niederalkylaminoniederalkyl, z.B. Methylaminomethyl oder 2-Methylaminoäthyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, z.B. Dimethylaminomethyl oder 2-Dimethylaminoäthyl, Niederalkanoylaminoniederalkyl, z.B. 2-Acetylaminomethyl, Carboxyniederalkanoylaminoniederalkyl, z.B. 3-Carboxypropionylaminoäthyl oder 2-Carboxyacetylaminoäthyl, oder Halogenniederalkanoylaminoniederalkyl, z.B. 3-Chlorpropionylaminoäthyl oder 2-Chloracetylaminoäthyl.

Funktionelle Gruppen oder abgewandelte, z.B. geschützte, funktionelle Gruppen, z.B. Halogen, z.B. Fluor, Chlor oder Brom, unsubstituiertes oder substituiertes Amino, z.B. unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, z.B. Methyl oder Äthyl, mono- oder disubstituiertes Amino, z.B. Amino, Methylamino oder Dimethylamino, Acylamino, z.B. Nieder-

alkanoylamino, z.B. Acetylamino, oder Niederalkylsulfonylamino, z.B. Mesylamino, oder durch Halogen, z.B. Chlor, oder Carboxy substituiertes Niederalkanoylamino, z.B. 3-Chlorpropionylamino oder 3-Carboxypropionylamino, Nitro, Hydroxy, Niederalkoxy, z.B. Methoxy oder Äthoxy, Carboxy, verestertes Carboxy, z.B. Niederalkoxycarbonyl, z.B. Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes, z.B. mono- oder diniederalkyliertes Carbamoyl, z.B. Methylcarbamoyl oder Dimethylcarbamoyl, oder Cyan, sowie Oxo oder Oxido sind ebenfalls Substituenten des heterocyclischen Restes in einer Heterocyclylthiogruppe R₂.

Eine Heterocyclylthiogruppe R₂, worin der heterocyclische Rest einen aromatischen, monocyclischen, fünfgliedrigen Rest darstellt, ist u.a. Imidazolylthio, z.B. 2-Imidazolylthio, Triazolylthio oder durch Niederalkyl, z.B. Methyl, und/oder Phenyl substituiertes Triazolylthio, z.B. 1H-1,2,3-Triazol-5-yl-thio, 1-Methyl-1H-1,2,3-triazol-4-ylthio, 1H-1,2,4-Triazol-3-ylthio, 5-Methyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylthio oder 4,5-Dimethyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio, Tetrazolylthio z.B. 1H-Tetrazol-5-ylthio, oder durch Niederalkyl, z.B. Methyl oder Äthyl, oder substituiertes Niederalkyl, z.B. Äthyl- oder Diäthylphosphonomethyl, Carboxyäthyl, Sulfomethyl, 2-Sulfoäthyl, 2-Dimethylaminoäthyl oder Cyanomethyl, substituiertes Tetrazolylthio z.B. 1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-Äthyl- oder 1-Diäthylphosphonomethyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-(2-Carboxy-äthyl)-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-Sulfomethyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-(2-Sulfoäthyl)-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-(2-Dimethylaminoäthyl)-1H-tetrazol-5-ylthio oder 1-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-ylthio, Thiazolylthio oder durch Niederalkyl, z.B. Methyl, substituiertes Thiazolylthio, z.B. 2-Thiazolylthio oder 4,5-Dimethyl-2-thiazolylthio, Isothiazolylthio, z.B. 3-Isothiazolylthio, 4-Isothiazolylthio oder 5-Isothiazolylthio, Thiadiazolylthio oder durch Niederalkyl, z.B. Methyl, substituiertes Thiadiazolylthio z.B. 1,2,3-Thiadiazol-4-ylthio, 1,2,3-Thiadiazol-5-ylthio, 1,3,4-Thiadiazol-2-ylthio, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio, 1,2,4-Thiadiazol-5-ylthio oder 1,2,5-Thiadiazol-3-ylthio, Thiatriazolylthio, z.B. 1,2,3,4-Thiatriazol-5-ylthio, Oxazolylthio oder durch Niederalkyl, z.B. Methyl, substituiertes Oxazolylthio, z.B. 2- oder 5-Oxazolylthio, oder 4-Methyl-5-oxazolylthio durch Niederalkyl, z.B. Methyl, substituiertes Isooxazolylthio, z.B. 3-Methyl-5-isooxazolylthio, oder Oxadiazolylthio oder durch Niederalkyl, z.B. Methyl, substituiertes Oxadiazolylthio, z.B. 1,2,4-Oxadiazol-5-ylthio oder 2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-ylthio.

Eine Heterocyclylthiogruppe R₂, worin der heterocyclische Rest einen aromatischen, monocyclischen, sechsgliedrigen Rest darstellt, enthält 1–3 Stickstoffatome und ist beispielsweise 5,6-Dioxotetrahydro-as-triazinylthio oder durch Niederalkyl, z.B. Methyl, Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, oder durch Sulfoniederalkyl, z.B. Sulfomethyl, substituiertes 5,6-Dioxotetrahydro-as-triazinylthio, z.B. 1- oder 2-Methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio, 4-Methyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio, 1- oder 2-Carboxymethyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio, 4-Carboxymethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio, 1- oder 2-Sulfomethyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio oder 4-Sulfomethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio.

Eine Heterocyclylthiogruppe R₂, worin der heterocyclische Rest einen aromatischen oder partiell gesättigten, bicyclischen, fünf oder sechs Ringatome pro Ring enthaltenden Rest darstellt, ist beispielsweise Indolylthio, durch Niederalkyl, z.B. Methyl, substituiertes Indolylthio, z.B. Indol-2-ylthio oder N-Methylindol-2-ylthio, Isoindolylthio, z.B. Isoindol-2-ylthio, Chinolylthio, z.B. 2-, 4- oder 8-Chinolylthio, Benzimidazolylthio, durch Niederalkyl, z.B. Methyl oder

Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, substituiertes Benzimidazolylthio, z.B. 1-Methyl-, 1-Carboxymethyl- oder 1-(2-Carboxyäthyl)-benzimidazol-2-ylthio, Benzotriazolylthio, durch Niederalkyl, z.B. Methyl, oder Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, substituiertes Benzotriazolylthio, z.B. 1-Methyl- oder 1-Carboxymethyl-1H-benzo [d]-triazol-5-ylthio, oder insbesondere Tetrazolopyridazinylthio, durch Niederalkyl, z.B. Methyl oder Äthyl, Carboxy, Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, z.B. Methylcarbamoyl, Di-niederalkylcarbamoyl, z.B. Dimethylcarbamoyl, Amino, Niederalkylamino, z.B. Methylamino, Diniederalkylamino, z.B. Dimethylamino oder Diäthylamino substituiertes Tetrazolopyridazinylthio, z.B. 8-Methyl-, 8-Äthyl-, 8-Carboxy-, 8-Carboxymethyl-, 8-(2-Carboxyäthyl)-, 8-Carbamoyl-, 8-(N-Methylcarbamoyl)-, 8-(N,N-Dimethylcarbamoyl)-, 8-Amino-, 8-Dimethylamino- oder 8-Diäthylaminotetrazolo [1,5-b] pyridazin-6-ylthio.

Eine Ammoniogruppe R_2 ist von einer tertiären organischen Base, beispielsweise von einem aliphatischen Amin oder vorzugsweise von einer heterocyclischen Stickstoffbase, abgeleitet und ist über das Stickstoffatom an die in 3-Stellung des Cephemgerüsts befindliche Methylengruppe gebunden. Die positive Ladung am quaternären Stickstoffatom wird beispielsweise durch die in 4-Stellung des Cephemgerüsts befindliche, negativ geladene Carboxylatgruppe kompensiert.

Eine Ammoniogruppe R_2 , welche von einem aliphatischen Amin abgeleitet ist, ist beispielsweise Triniederalkylammonio, z.B. Trimethyl- oder Triäthylammonio.

Eine quaternäre Ammoniogruppe R_2 , welche von einer unsubstituierten oder substituierten heterocyclischen Stickstoffbase abgeleitet ist, ist beispielsweise unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, z.B. Methyl oder Äthyl, Niederalkenyl, z.B. Vinyl oder Allyl, Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, Niederalkoxycarbonylniederalkyl, z.B. Methoxycarbonylmethyl, Sulfoniederalkyl, z.B. Sulfomethyl, Aminoniederalkyl, z.B. 2-Aminoäthyl, oder Diniederalkylaminoniederalkyl, z.B. 2-Dimethylaminoäthyl, in 2-Stellung substituiertes 1-Pyrazolio, z.B. 2-Methyl- oder 2-Äthyl-1-pyrazolio, 2-Allyl- oder 2-Vinyl-1-pyrazolio, 2-Carboxymethyl-1-pyrazolio, 2-Methoxycarbonylmethyl-1-pyrazolio, 2-Sulfomethyl-1-pyrazolio, 2-(2-Aminoäthyl)-1-pyrazolio oder 2-(2-Dimethylaminoäthyl)-1-pyrazolio.

Eine Ammoniogruppe R_2 , welche von einer heterocyclischen Stickstoffbase abgeleitet ist, ist ebenfalls beispielsweise 1-Triazolio oder durch Niederalkyl, z.B. Methyl oder Äthyl, Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl oder Diniederalkylaminoniederalkyl, z.B. 2-Dimethylaminoäthyl, in 3-Stellung substituiertes 1-Triazolio, z.B. 3-Methyl-1-triazolio, 3-Carboxymethyl-1-triazolio oder 3-(2-Dimethylaminoäthyl)-1-triazolio.

Eine Ammoniogruppe R_2 , welche von einer unsubstituierten oder substituierten heterocyclischen Stickstoffbase abgeleitet ist, ist ebenfalls beispielsweise Pyridinio oder durch Niederalkyl, z.B. Methyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, z.B. Methylcarbamoyl, Hydroxyniederalkyl, z.B. Hydroxymethyl, Niederalkoxyniederalkyl, z.B. Methoxymethyl, Cyanniederalkyl, z.B. Cyanmethyl, Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, Sulfoniederalkyl, z.B. 2-Sulfoäthyl, Carboxyniederalkenyl, z.B. 2-Carboxyvinyl, Carboxyniederalkylthio, z.B. Carboxymethylthio, Thiocarbamoyl, Halogen, z.B. Brom oder Chlor, Carboxy, Sulfo oder Cyan mono- oder disubstituiertes Pyridinio, z.B. Niederalkylpyridinio, z.B. 2-, 3- oder 4-Methylpyridinio oder 2-, 3- oder 4-Äthylpyridinio, Carbamoylpyridinio, z.B. 3- oder 4-Carbamoylpyridinio, Niederalkylcarbamoylpyridinio, z.B. 3- oder 4-Methylcarbamoylpyridinio, Diniederalkylcarbamoylpyridinio, z.B. 3- oder 4-Dimethylcarbamoylpyridinio, Hydroxyniederalkylpy-

ridinio, z.B. 3- oder 4-Hydroxymethylpyridinio, Niederalkoxyniederalkylpyridinio, z.B. 4-Methoxymethylpyridinio, Cyanoniederalkylpyridinio, z.B. 3-Cyanomethylpyridinio, Carboxyniederalkylpyridinio, z.B. 3-Carboxymethylpyridinio, Sulfoniederalkylpyridinio, z.B. 4-(2-Sulfoäthylpyridinio), Carboxyniederalkenylpyridinio, z.B. 3-(2-Carboxyvinyl)-pyridinio, Carboxyniederalkylthiopyridinio, z.B. 4-Carboxymethylthiopyridinio, Thiocarbamoylpyridinio, z.B. 4-Thiocarbamoylpyridinio, Halogenpyridinio, z.B. 3-Brom- oder 4-Brompyridinio, Carboxypyridinio, z.B. 4-Carboxypyridinio, Sulfopyridinio, z.B. 3-Sulfopyridinio, Cyanpyridinio, z.B. 3-Cyanpyridinio, Carboxyniederalkylcarbamoylpyridinio, z.B. 3-Carboxymethyl-4-carbamoylpyridinio, Amino-carbamoylpyridinio, z.B. 2-Amino-5-carbamoylpyridinio, 15 Carboxycarbamoylpyridinio, z.B. 3-Carboxy-4-carbamoylpyridinio, Cyanoalogenmethylpyridinio, z.B. 3-Cyano-4-trifluormethylpyridinio oder Amino-carboxypyridinio, z.B. 2-Amino-3-carboxypyridinio.

Eine quaternäre Ammoniogruppe R_2 ist bevorzugt 2-Niederalkyl-1-pyrazolio, z.B. 2-Methyl-1-pyrazolio, 2-Carboxyniederalkyl-1-pyrazolio, z.B. 2-Carboxymethyl-1-pyrazolio, 3-Niederalkyl-1-triazolio, z.B. 3-Methyl-1-triazolio, Pyridinio oder durch Hydroxyniederalkyl, z.B. Hydroxymethyl, Carboxy, Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, Halogen, z.B. Chlor oder Brom, oder Carbamoyl substituiertes Pyridinio, z.B. 3- oder 4-Hydroxymethylpyridinio, 4-Carboxypyridinio, 3- oder 4-Carboxymethylpyridinio, 3- oder 4-Chlorpyridinio, 3- oder 4-Brompyridinio oder 3- oder 4-Carbamoylpyridinio.

R_3 mit der Bedeutung «geschütztes Carboxyl» ist durch eine der im folgenden beschriebenen Carboxylschutzgruppen verestertes Carboxyl, insbesondere unter physiologischen Bedingungen spaltbares verestertes Carboxyl.

Ein substituiertes oder unsubstituierter Kohlenwasserstoff R_4 hat bis zu 20 C-Atome und ist in erster Linie ein gesättigter oder ungesättigter, aliphatischer, cycloaliphatischer oder cycloaliphatisch-aliphatischer Kohlenwasserstoff, z.B. Niederalkyl, Niederalkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylniederalkyl oder Cycloalkenylniederalkyl, oder ist ein aromatischer oder aromatisch-aliphatischer Kohlenwasserstoff, z.B. Phenyl oder Phenylniederalkyl.

Substituenten des Niederalkylrest R_4 sind beispielsweise veräthertes Hydroxy, z.B. Niederalkoxy, z.B. Methoxy oder Äthoxy, Niederalkanoyloxy, z.B. Acetyloxy, Halogen, z.B. Fluor oder Chlor, veräthertes Mercapto, z.B. Niederalkylthio, z.B. Methylthio, Niederalkylsulfonyl, z.B. Methylsulfonyl oder Äthylsulfonyl, Arylsulfonyl, z.B. Phenylsulfonyl, Niederalkoxycarbonyl, z.B. Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl, Niederalkylcarbamoyl, z.B. Methylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl, z.B. Dimethylcarbamoyl, Carbamoyl, Niederalkylsulfamoyl, z.B. Methylsulfamoyl, Diniederalkylsulfamoyl, z.B. Dimethylsulfamoyl, Sulfamoyl, Cyano, Nitro, Amino, Niederalkanoylamino, z.B. Acetylamino, Niederalkylamino, z.B. Methyl- oder Äthylamino, und Diniederalkylamino, z.B. Dimethylamino.

Substituiertes Niederalkyl R_4 ist beispielsweise Niederalkoxyniederalkyl, z.B. Niederalkoxymethyl oder Niederalkoxyäthyl, z.B. Methoxymethyl oder 2-Methoxyäthyl, Niederalkanoyloxyniederalkyl, z.B. Niederalkanoyloxymethyl oder 2-Acetyloxyäthyl, Halogenniederalkyl, z.B. Halogenmethyl oder Halogenäthyl, z.B. Trifluormethyl, Chlormethyl, 2-Chloräthyl oder 2,2,2-Trichloräthyl, Niederalkylthioniederalkyl, z.B. Niederalkylthiomethyl, z.B. Methylthiomethyl, 65 Niederalkylsulfonylniederalkyl, z.B. Niederalkylsulfonmethyl oder Niederalkylsulfonyläthyl, z.B. Methylsulfonmethyl oder 2-Methylsulfonyläthyl, Arylsulfonylniederalkyl, z.B. Arylsulfonmethyl, z.B. Phenylsulfonmethyl, Nieder-

alkoxycarbonylniederalkyl, z.B. Niederalcoxycarbonylmethyl, z.B. Methoxycarbonylmethyl oder Äthoxycarbonylmethyl, Niederalkylcarbamoylniederalkyl, z.B. Niederalkylcarbamoylmethyl oder Niederalkylcarbamoyläthyl, z.B. Methylcarbamoylmethyl oder 2-Methylcarbamoyläthyl, Diniederalkylcarbamoylniederalkyl, z.B. Diniederalkylcarbamoylmethyl oder Diniederalkylcarbamoyläthyl, z.B. Dimethylcarbamoylmethyl oder 2-Dimethylcarbamoyläthyl, Carbamoylniederalkyl, z.B. Carbamoylmethyl oder 2-Carbamoyläthyl, Niederalkylsulfamoylniederalkyl, z.B. Niederalkylsulfamoylmethyl oder Niederalkylsulfamoyläthyl, z.B. Methylsulfamoylmethyl oder 2-Methylsulfamoyläthyl, Diniederalkylsulfamoylniederalkyl, z.B. Diniederalkylsulfamoylmethyl oder Diniederalkylsulfamoyläthyl, z.B. Dimethylsulfamoylmethyl oder 2-Dimethylsulfamoyläthyl, Sulfamoylniederalkyl, z.B. Sulfamoylmethyl oder 2-Sulfamoyläthyl, Cyanniederalkyl, z.B. Cyanmethyl oder 2-Cyanäthyl, Nitroniederalkyl, z.B. Nitromethyl oder 2-Nitroäthyl, Aminoniederalkyl, z.B. Aminomethyl oder 2-Aminoäthyl, Niederalkanoylaminoniederalkyl, z.B. Acetylaminoniederalkyl, z.B. Acetylaminomethyl oder 2-Acetylaminomethyl, Niederalkylaminoniederalkyl, z.B. Methylaminoniederalkyl, z.B. Methylaminomethyl oder 2-Methylaminomethyl, oder Diniederalkylaminoniederalkyl, z.B. Dimethylaminoniederalkyl, z.B. Dimethylaminomethyl oder 2-Dimethylaminomethyl.

Niederalkenyl enthält 2–4 Kohlenstoffatome und ist beispielsweise Vinyl, Allyl, 1-Butenyl, 2-cis-Butenal oder Isobutenyl. Substituiertes Niederalkenyl kann durch die gleichen Gruppen substituiert sein wie substituiertes Niederalkyl.

Cycloalkyl R_4 enthält 3–7 Kohlenstoffatome und ist beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Cycloalkenyl R_4 enthält 3–7 Kohlenstoffatome und ist beispielsweise Cyclohecenyl, z.B. 1-Cyclohexenyl, oder Cyclohexadienyl, z.B. 1,4-Cyclohexadienyl.

Cycloalkylniederalkyl R_4 enthält 4–7 Kohlenstoffatome und ist beispielsweise Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, 2-Cyclopentyläthyl, Cyclohexylmethyl oder 2-Cyclohexyläthyl.

Cycloalkenylniederalkyl R_4 enthält 5–9 Kohlenstoffatome und ist beispielsweise 1-Cyclohexenylmethyl oder 1,4-Cyclohexadienylmethyl.

Substituenten des Phenylrests R_4 sind beispielsweise Niederalalkyl mit 1–4 C-Atomen, z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl, Hydroxy, Niederalkoxy, z.B. Methoxy oder Äthoxy, durch übliche Schutzgruppen geschütztes oder durch Niederalalkyl, z.B. Methyl oder Äthyl, verestertes Carboxy, Amino, Carbamoyl, Halogen, z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Jod, Sulfo, Sulfamoyl, Niederalkylthio, z.B. Methylthio oder Äthylthio, Trifluormethyl oder Aminosulfinyl. Substituiertes Phenylniederalkyl ist ebenfalls am Phenylrest durch diese Substituenten substituiert.

Substituiertes Phenyl R_4 ist beispielsweise 2-, 3- oder 4-Methylphenyl, 2,3-, 2,4- oder 3,4-Dimethylphenyl, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,6- oder 3,4-Dichlorphenyl, 4-Nitrophenyl oder 4-Aminophenyl.

Phenylniederalkyl R_4 ist beispielsweise Benzyl, 2-Phenyläthyl, Diphenylmethyl oder Trityl.

Substituiertes Phenylniederalkyl R_4 ist beispielsweise 2-, 3- oder 4-Methylphenylmethyl, 2,3-, 2,4- oder 3,4-Dimethylphenylmethyl, 4-Nitrophenylmethyl oder 4-Aminophenylmethyl.

Eine Acylgruppe R_4 hat bis zu 19 Kohlenstoffatome und ist von einer Carbonsäure, einem Halbester der Kohlensäure, der Carbaminsäure, einer substituierten Carbaminsäure, der

Thiocarbaminsäure, einer substituierten Thiocarbaminsäure, einer Sulfonsäure, der Amidosulfonsäure oder einer substituierten Amidosulfonsäure abgeleitet, z.B. die Acylgruppe einer Carbonsäure, beispielsweise Niederalkanoyl, z.B. Formyl oder Acetyl, Niederalkanoyl substituiert durch Hydroxy oder Amino, z.B. α -Hydroxypropionyl oder Glycyl, Niederalkanoyl substituiert durch Carboxy und Amino, z.B. 3-Amino-3-carboxypropionyl, Cycloalkanoyl, z.B. Cyclopentanoyl, Benzoyl, Phenylniederalkanoyl, worin Niederalkanoyl in α -Stellung zum Phenylrest durch Hydroxy oder Amino substituiert ist, z.B. Mandeloyl oder Phenylglycyl, die Acylgruppe eines Halbesters der Kohlensäure, beispielsweise Niederalcoxycarbonyl, z.B. Methoxycarbonyl oder Isopropoxycarbonyl, Niederalkanoyloxy substituiert durch Carboxy und Amino, z.B. 2-Amino-2-carboxyäthoxycarbonyl, oder Benzoyloxycarbonyl, die Acylgruppe einer substituierten Carbaminsäure, beispielsweise Niederalkylcarbamoyl, z.B. Methylcarbamoyl, oder Anilino-carbonyl, die Acylgruppe einer substituierten Thiocarbaminsäure, beispielsweise Niederalkylthiocarbamoyl, z.B. Methylthiocarbamoyl, oder ist die Acylgruppe einer substituierten Amidosulfonsäure, beispielsweise Niederalkylsulfonamino, z.B. Methylsulfonamino, Phenylsulfonamino, Aminophenylsulfonamino, z.B. 4-Aminophenylsulfonamino.

In einer Methylengruppe A, welche durch in geschützter Form vorliegendes Amino, Hydroxy oder Sulfo substituiert ist, ist die betreffende Aminomethylen-, Hydroxymethylen- oder Sulfomethylengruppe durch die im folgenden beschriebenen Amino-, Hydroxy- oder Sulfoschutzgruppen geschützt.

Die Gruppe der Formel $-O-R_5$ liegt in syn-(oder Z-) Stellung oder anti-(oder E-)Stellung vor, wobei die syn-(oder Z-) Stellung bevorzugt ist. In syn-Stellung ist $-O-R_5$ zum Cephalosporingerüst und in anti-Stellung entgegengesetzt gerichtet.

Niederalalkyl R_5 hat vorzugsweise 1–4 C-Atome und ist beispielsweise Äthyl, Propyl, Butyl oder insbesondere Methyl.

Cycloalkyl R_5 hat vorzugsweise 3–8, in erster Linie 3–6, Ringglieder und ist z.B. Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder insbesondere Cyclopropyl.

Substituenten einer Niederalalkylgruppe oder Cycloalkylgruppe R_5 sind u.a. freies oder veräthertes Hydroxy, z.B. Niederalkoxy, primäres, sekundäres oder tertiäres Amino, z.B. Amino oder Diniederalkylamino, freies oder funktionell abgewandeltes, z.B. verestertes, amidiertes oder geschütztes, Carboxyl oder Sulfo, sowie gegebenenfalls durch Niederalalkyl N-substituiertes Ureidocarbonyl. Bevorzugt ist eine substituierte Niederalalkyl- und Cycloalkylgruppe R_5 durch eine Carboxyl- oder Sulfogruppe substituiert, wobei diese bevorzugt am Kohlenstoffatom, das mit dem Sauerstoffatom der Oximinogruppe verbunden ist, stehen.

Substituiertes Niederalalkyl oder Cycloalkyl R_5 ist beispielsweise 2-Aminoäthyl, 2-Dimethylaminoäthyl, Carboxymethyl, 1- oder 2-Carboxyäthyl, 1-, 2- oder 3-Carboxyprop-1-yl, 1- oder 2-Carboxyprop-2-yl, 2-Carboxycycloprop-2-yl oder 1- oder 2-Carboxycyclobut-1-yl, sowie eine entsprechende durch Sulfo substituierte Niederalalkyl- und Cycloalkylgruppe.

Die Carboxy- und Sulfogruppen im Rest R_5 können beispielsweise durch Niederalalkyl, z.B. Methyl oder Äthyl, oder durch eine physiologisch abspaltbare Gruppe, z.B. durch Pivaloyloxymethyl, verestert oder durch NH_3 , ein primäres oder sekundäres Amin, z.B. ein Mono- oder Diniederalkylamin, z.B. Methyl- oder Äthylamin oder Dimethyl- oder Diäthylamin, amidiert sein oder durch die weiter unten genannten üblichen Schutzgruppen geschützt sein.

Eine Cycloalkenylgruppe R_5 enthält 3 bis 8, vorzugsweise 3 bis 6, Ringglieder und ist beispielsweise Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl.

Niederalkenyl R_5 ist insbesondere Allyl, ferner Vinyl, 1-Propenyl oder 1-, 2- oder 3-Butenyl.

Substituiertes Carbamoyl R_5 ist beispielsweise eine Gruppe der Formel $-C(=O)-NHR$, worin R Niederalkyl, z.B. Methyl, Äthyl oder 1- oder 2-Propyl, Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, 1- oder 2-Carboxyäthyl oder 1-, 2- oder 3-Carboxypropyl, worin die Carboxygruppe in freier Form vorliegt oder durch eine der üblichen Carboxyschutzgruppen geschützt oder beispielsweise durch Niederalkyl, z.B. Methyl, Äthyl, n- oder Isopropyl, oder n- oder tert.-Butyl, verestert ist, Sulfoniederalkyl, z.B. Sulfomethyl, 1- oder 2-Sulfoäthyl oder 1-, 2- oder 3-Sulfopropyl, worin die Sulfo-Gruppe in freier Form vorliegt oder durch eine der üblichen Sulfoschutzgruppen geschützt oder beispielsweise durch Niederalkyl, z.B. Methyl oder Äthyl, verestert ist, Hydroxyniederalkyl, z.B. Hydroxymethyl, 2-Hydroxyäthyl oder 2- oder 3-Hydroxypropyl, worin die Hydroxygruppe in freier Form vorliegt oder durch eine der üblichen Hydroxyschutzgruppen geschützt oder beispielsweise acyliert, z.B. acetyliert, ist, Aminoniederalkyl, z.B. 2-Aminoäthyl, 2- oder 3-Aminopropyl oder 2-, 3- oder 4-Aminobutyl, worin die Aminogruppe in freier Form vorliegt oder durch eine der üblichen Aminoschutzgruppen geschützt oder beispielsweise acyliert, z.B. acetyliert, ist, Arylniederalkyl, beispielsweise Phenylniederalkyl, z.B. Benzyl oder 1- oder 2-Phenyläthyl, Halogenniederalkyl, beispielsweise Fluor-, Chlor- oder Bromniederalkyl, z.B. 2-Chlorpropyl- oder 4-Chlorbutyl, Aryl, z.B. Phenyl, oder durch Niederalkyl, z.B. Methyl, Niederalkoxy, z.B. Methoxy, Halogen, z.B. Chlor oder Nitro, ein- bis dreifach substituiertes Phenyl, bedeutet.

Die in den Verbindungen der Formel IA und IB vorhandenen funktionellen Gruppen, insbesondere die Carboxyl- und Amino-, ferner die Hydroxy- und Sulfogruppen, sind gegebenenfalls durch übliche Schutzgruppen (= conventional protecting groups) geschützt, die in der Penicillin-, Cephalosporin- und Peptidchemie verwendet werden.

Solche Schutzgruppen sind leicht, das heisst ohne dass unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden, beispielsweise solvolytisch, reduktiv, photolytisch oder auch unter physiologischen Bedingungen, abspaltbar.

Schutzgruppen dieser Art sowie ihre Abspaltung sind beispielsweise in «Protective Groups in Organic Chemistry», Plenum Press, London, New York, 1973, ferner in «The Peptides», Vol. I, Schröder und Lubke, Academic Press, London, New York 1965, sowie in «Methoden der organischen Chemie», Houben-Weyl, 4. Auflage, Bd. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, beschrieben.

Eine Carboxylgruppe, z.B. die Carboxylgruppe R_3 , ferner eine in R_1 , A oder R_4 vorhandene Carboxylgruppe ist üblicherweise in veresteter Form geschützt, wobei die Estergruppe unter schonenden Bedingungen leicht spaltbar ist. Eine in veresteter Form geschützte Carboxylgruppe ist in erster Linie durch eine Niederalkylgruppe verestert, welche in 1-Stellung der Niederalkylgruppe verzweigt oder in 1- oder 2-Stellung der Niederalkylgruppe durch geeignete Substituenten substituiert ist.

Eine geschützte Carboxylgruppe, welche durch eine Niederalkylgruppe verestert ist, welche in 1-Stellung der Niederalkylgruppe verzweigt ist, ist beispielsweise tert.-Niederalkoxycarbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, Arylmethoxycarbonyl mit einem oder zwei Arylresten, worin Aryl unsubstituiertes oder z.B. durch Niederalkyl, z.B. tert.-Niederalkyl, z.B. tert.-Butyl, Niederalkoxy, z.B. Methoxy, Hydroxy, Halogen, z.B. Chlor, und/oder Nitro, mono- oder polysubstituiertes Phenyl bedeutet, beispielsweise unsubstituiertes oder z.B. wie oben erwähnt substituiertes Benzyloxycarbonyl, z.B. 4-Nitrobenzyloxycarbonyl oder 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, oder unsubstituiertes oder z.B. wie oben erwähnt sub-

stituiertes Diphenylmethoxycarbonyl, z.B. Diphenylmethoxycarbonyl oder Di-(4-methoxyphenyl)-methoxycarbonyl.

Eine geschützte Carboxylgruppe, welche durch eine Niederalkylgruppe verestert ist, welche in 1- oder 2-Stellung der Niederalkylgruppen durch geeignete Substituenten substituiert ist, ist beispielsweise 1-Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, z.B. Methoxymethoxycarbonyl, 1-Methoxyäthoxycarbonyl oder 1-Äthoxymethoxycarbonyl, 1-Niederalkylthioniederalkoxycarbonyl, z.B. 1-Methylthiomethoxycarbonyl oder 1-Äthylthioäthoxycarbonyl, Aroylmethoxycarbonyl, worin die Aroylgruppe unsubstituiert oder z.B. durch Halogen, wie Brom, substituiertes Benzoyl darstellt, z.B. Phenacyloxycarbonyl, sowie 2-Halogenniederalkoxycarbonyl, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, 2-Bromäthoxycarbonyl oder 2-Jodäthoxycarbonyl.

Eine Carboxylgruppe kann auch als organische Silyloxycarbonylgruppe geschützt sein. Eine Silyloxycarbonylgruppe ist beispielsweise eine Triniederalkylsilyloxycarbonylgruppe, z.B. Trimethylsilyloxycarbonyl. Das Siliciumatom der Silyloxycarbonylgruppe kann auch nur durch zwei Niederalkylgruppen, z.B. Methylgruppen, und die Carboxylgruppe oder Aminogruppe eines zweiten Moleküls der Formel I substituiert sein. Verbindungen mit solchen Schutzgruppen lassen sich z.B. bei Verwendung von Dimethyldichlorsilan als Silylierungsmittel herstellen.

Eine bevorzugte geschützte Carboxylgruppe ist beispielsweise tert.-Niederalkoxycarbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, unsubstituiertes oder wie oben erwähnt, substituiertes Benzyloxycarbonyl, z.B. 4-Nitro-benzyloxycarbonyl, oder 30 Diphenylmethoxycarbonyl.

Eine unter physiologischen Bedingungen spaltbare, veresterte Carboxylgruppe R_3 ist in erster Linie eine Acyloxymethoxycarbonylgruppe, worin Acyl, z.B. die Acylgruppe einer organischen Carbonsäure, in erster Linie einer gegebenenfalls 35 substituierten Niederalkancarbonsäure bedeutet, oder worin Acyloxymethyl den Rest eines Lactons bildet.

Eine solche Gruppe ist beispielsweise Niederalkanoyloxymethoxycarbonyl, z.B. Acetyloxymethoxycarbonyl oder Pivaloyloxymethoxycarbonyl, Niederalkoxycarbonyloxyniederalkoxycarbonyl, z.B. 1-Äthoxycarbonyloxy-äthoxycarbonyl, Aminoniederalkanoyloxymethoxycarbonyl, insbesondere α -Amino-niederalkanoyloxymethoxycarbonyl, z.B. Glycylloxymethoxycarbonyl, L-Valylloxymethoxycarbonyl oder L-Leucylloxymethoxycarbonyl, ferner Phthalidylloxycarbonyl, z.B. 2-Phthalidylloxycarbonyl, oder Indanyloxycarbonyl, z.B. 5-Indanyloxycarbonyl.

Eine Aminogruppe, z.B. die Aminogruppe am Imidazolylrest, kann z.B. in Form einer leicht spaltbaren Acylamino-, Arylmethylamino-, verätherten Mercaptoamino-, 2-Acylniederalk-1-enylamino- oder Silylaminogruppe geschützt sein.

In einer leicht spaltbaren Acylaminogruppe ist Acyl beispielsweise die Acylgruppe einer organischen Carbonsäure mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, insbesondere einer unsubstituierten oder einer, z.B. durch Halogen oder Aryl, substituierten Alkancarbonsäure oder der unsubstituierten oder, z.B. durch Halogen, Niederalkoxy oder Nitro, substituierten Benzoesäure oder eines Kohlensäurehalbesters. Eine solche Acylgruppe ist beispielsweise Niederalkanoyl, z.B. Formyl, Acetyl, oder Propionyl, Halogenniederalkanoyl, z.B. 2-Halogenacetyl, insbesondere 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Jod-, 2,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trichloracetyl, unsubstituiertes oder z.B. durch Halogen, Niederalkoxy oder Nitro substituiertes Benzoyl, z.B. Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl oder 4-Nitrobenzoyl, oder in 1-Stellung des Niederalkylrestes verzweigtes oder in 1- oder 2-Stellung geeignet substituiertes 65 Niederalkoxycarbonyl.

In 1-Stellung des Niederalkylrestes verzweigtes Niederalkoxycarbonyl ist beispielsweise tert.-Niederalkoxycarbonyl,

z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, Arylmethoxycarbonyl mit einem oder zwei Arylresten, worin Aryl vorzugsweise unsubstituiertes oder z.B. durch Niederal kyl, insbesondere tert.-Niederal kyl, z.B. tert.-Butyl, Niederal koxy, z.B. Methoxy, Hydroxy, Halogen, z.B. Chlor, und/oder Nitro, mono- oder polysubstituiertes Phenyl bedeutet, beispielsweise unsubstituiertes oder substituiertes Diphenylmethoxycarbonyl, z.B. Benzhydroxyloxycarbonyl oder Di-(4-methoxyphenyl)-methoxycarbonyl.

In 1- oder 2-Stellung geeignet substituiertes Niederal koxy-carbonyl ist beispielsweise Triniederal kysilyloxycarbonyl, z.B. Trimethylsilyloxycarbonyl, Aroylmethoxycarbonyl, worin Aroyl unsubstituiertes oder z.B. durch Halogen, z.B. Brom, substituiertes Benzoyl darstellt, z.B. Phenacyloxycarbonyl, 2-Halogenniederal koxy carbonyl, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, 2-Bromäthoxycarbonyl oder 2-Jodäthoxycarbonyl, oder 2-(trisubstituiertes Silyl)-äthoxycarbonyl, worin die Substituenten unabhängig voneinander je einen unsubstituierten oder z.B. durch Niederal kyl, Niederal koxy, Aryl, Halogen oder Nitro, substituierten aliphatischen, araliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 15 C-Atomen bedeuten, z.B. unsubstituiertes oder wie oben erwähnt substituiertes Niederal kyl, Phenylniederal kyl, Cycloalkyl oder Phenyl, beispielsweise 2-Triniederal kysilyläthoxycarbonyl, z.B. 2-Trimethylsilyläthoxycarbonyl oder 2-(n-Butyldimethylsilyl)-äthoxycarbonyl, oder 2-Triarylsilyläthoxycarbonyl, z.B. 2-Triphenylsilyläthoxycarbonyl.

Weitere als Aminoschutzgruppen in Frage kommende Acylgruppen sind auch Acylgruppen von organischen Phosphor-, Phosphon- oder Phosphinsäuren, wie Diniederal kylphosphoryl, z.B. Dimethylphosphoryl, Diäthylphosphoryl, Di-n-propylphosphoryl oder Diisopropylphosphoryl, Dicycloalkylphosphoryl z.B. Dicyclohexylphosphoryl, Diphenylphosphoryl, unsubstituiertes oder z.B. durch Nitro substituiertes Diphenylniederal kylphosphoryl, z.B. Dibenzylphosphoryl oder Di-4-nitrobenzylphosphoryl, Phenoxyphenylphosphonyl, Diniederal kylphosphinyl, z.B. Diäthylphosphinyl, ferner Diphenylphosphinyl.

In einer Arylmethylaminogruppe, die Mono-, Di- oder insbesondere Triarylmethylamino darstellt, sind die Arylreste insbesondere Phenylreste. Solche Gruppen sind beispielsweise Benzyl-, Diphenylmethyl- und insbesondere Tritylamino.

In einer verätherten Mercaptoaminogruppe ist die verätherte Mercaptogruppe in erster Linie Arylthio oder Arylniederal kylthio, worin Aryl insbesondere unsubstituiertes oder z.B. durch Niederal kyl, z.B. Methyl oder tert.-Butyl, Niederal koxy, z.B. Methoxy, Halogen, z.B. Chlor, und/oder Nitro substituiertes Phenyl ist. Eine solche Aminoschutzgruppe ist z.B. 4-Nitrophenylthio.

In einer als Aminoschutzgruppe verwendbaren 2-Acylniederal k-1-en-ylgruppe ist Acyl z.B. die Acylgruppe einer Niederal kancarbonsäure, der unsubstituierten oder z.B. durch Niederal kyl, z.B. Methyl oder tert.-Butyl, Niederal koxy, z.B. Methoxy, Halogen, z.B. Chlor, und/oder Nitro substituierten Benzoesäure, oder insbesondere die Acylgruppe eines Kohlen säurehalbesters, z.B. eines Kohlen säureniederal kylhalbesters. Solche Aminoschutzgruppen sind in erster Linie 1-Niederal kano ylprop-1-en-2-yl, z.B. 1-Acetylprop-1-en-2-yl, oder 1-Niederal koxy carbonylprop-1-en-2-yl, z.B. 1-Äthoxycarbonylprop-1-en-2-yl.

Eine Silylaminogruppe ist beispielsweise eine Triniederal kysilylaminogruppe, z.B. Trimethylsilylamino. Das Siliciumatom der Silylaminogruppe kann auch nur durch zwei Niederal kylgruppen, z.B. Methylgruppen, und die Aminogruppe oder Carboxylgruppe eines zweiten Moleküls der Formel IA oder IB substituiert sein. Verbindungen mit sol-

chen Schutzgruppen lassen sich z.B. bei Verwendung von Dimethyldichlorsilan als Silylierungsmittel herstellen.

Eine Aminogruppe kann auch in protonierter Form geschützt werden. Als Anionen kommen in erster Linie die Anionen von starken anorganischen Säuren, wie von Halogenwasserstoffsäuren, z.B. das Chlor- oder Bromanion, oder von organischen Sulfonsäuren, wie p-Toluolsulfonsäure, in Frage.

Eine bevorzugte Aminoschutzgruppe ist beispielsweise der Acylrest eines Kohlen säurehalbesters, insbesondere tert.-Butyloxycarbonyl, unsubstituiertes oder z.B. wie angegeben substituiertes Benzyloxycarbonyl, z.B. 4-Nitrobenzyloxycarbonyl oder Diphenylmethoxycarbonyl, 2-Halogenniederal koxy carbonyl, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, ferner Trityl oder Formyl.

Eine Hydroxygruppe, z.B. die Hydroxygruppe in der Hydroxyiminogruppe = N-O-R₅ (R₅ = Wasserstoff), kann beispielsweise durch eine Acylgruppe, z.B. durch Halogen substituiertes Niederal kano yl, z.B. 2,2-Dichloracetyl, oder insbesondere durch einen im Zusammenhang mit geschützten Aminogruppen genannten Acylrest eines Kohlen säurehalbesters geschützt sein. Eine bevorzugte Hydroxyschutzgruppe ist beispielsweise 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, ein organischer Silylrest mit den weiter vorn genannten Substituenten, ferner eine leicht abspaltbare veräthende Gruppe, wie tert.-Niederal kyl, z.B. tert.-Butyl, 2-oxa- oder ein 2-thiaaliphatischer oder -cycloaliphatischer Kohlenwasserstoffrest, beispielsweise 1-Niederal koxy niederal kyl oder 1-Niederal kylthioniederal kyl, z.B. Methoxymethyl, 1-Methoxyäthyl, 1-Äthoxyäthyl, 1-Methylthiomethyl, 1-Methylthioäthyl oder 1-Äthylthioäthyl, oder 2-Oxa- oder 2-Thiacycloalkyl mit 5-7 Ringatomen, z.B. 2-Tetrahydrofuryl oder 2-Tetrahydropyranyl oder ein entsprechendes Thiaanalogen, sowie unsubstituiertes oder substituiertes 1-Phenylniederal kyl, z.B. unsubstituiertes oder substituiertes Benzyl oder Diphenylmethyl, wobei die Phenylreste beispielsweise durch Halogen, wie Chlor, Niederal koxy, z.B. Methoxy, und/oder Nitro substituiert sind.

Eine Sulfogruppe, z.B. eine in R₂ vorhandene Sulfogruppe, ist vorzugsweise durch einen aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Alkohol, z.B. durch Niederal kano l, z.B. tert.-Butanol, oder durch eine Silylgruppe, z.B. durch Triniederal kysilyl, verestert. Eine Sulfogruppe ist z.B. analog einer Carboxygruppe geschützt.

Salze von erfindungsgemässen Verbindungen sind in erster Linie pharmazeutisch verwendbare, nicht-toxische Salze von Verbindungen der Formel IA und IB.

Solche Salze werden beispielsweise von den in Verbindungen der Formel IA und IB vorhandenen sauren Gruppen, z.B. von Carboxyl- oder Sulfogruppen, gebildet und sind in erster Linie Metall- oder Ammoniumsalze, beispielsweise Alkalimetall- und Erdalkalimetall-, z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, welche mit Ammoniak oder geeigneten organischen Aminen gebildet werden, wobei in erster Linie aliphatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische oder araliphatische, primäre, sekundäre oder tertiäre Mono-, Di- oder Polyamine, sowie heterocyclische Basen für die Salzbildung in Frage kommen. Solche Basen sind beispielsweise Niederal kylamine, z.B. Triäthylamin, Hydroxyniederal kylamine, z.B. 2-Hydroxyäthylamin, Bis-(2-hydroxyäthyl)-amin oder Tris-(2-hydroxyäthyl)-amin, basische aliphatische Ester von Carbonsäuren, z.B. 4-Aminobenzo säure-2-diäthyl diaminoäthylester, Niederal kyl enamine, z.B. 1-Äthylpiperidin, Cycloalkylamine, z.B. Dicyclohexylamin, oder Benzylamine, z.B. N,N'-Dibenzyläthylendiamin, ferner Basen vom Pyridintyp, z.B. Pyridin, Collidin oder Chinolin.

Die in den Verbindungen der Formel IA und IB vorhandenen basischen Gruppen, z.B. Aminogruppen, können Säureadditionssalze, z.B. mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, z.B. Trifluoressigsäure, sowie mit Aminosäuren, wie Arginin und Lysin, bilden.

Liegen in Verbindungen der Formel IA und IB mehrere saure Gruppen, z.B. zwei Carboxylgruppen, oder mehrere basische Gruppen, z.B. zwei Aminogruppen, vor, können Mono- oder Polysalze gebildet werden. Wenn die Verbindungen der Formel Ia und IB mindestens eine saure Gruppe, z.B. die Carboxylgruppe R₃, und mindestens eine basische Gruppe in freier Form, z.B. die freie Aminogruppe in 2-Stellung des Oxazolylrestes besitzt, können Verbindungen der Formel IA oder IB in Form eines inneren Salzes vorliegen. In Verbindungen der Formel IA oder IB können eine saure und eine basische Gruppe in Form eines inneren Salzes und zusätzlich saure und/oder basische Gruppen beispielsweise als Säureadditions- und/oder Baseadditionssalz vorliegen.

Zur Isolierung oder Reinigung können auch pharmazeutisch ungeeignete Salze Verwendung finden. Zur therapeutischen Anwendung gelangen nur pharmazeutisch verwendbare, nicht toxische Salze, die deshalb bevorzugt sind.

Die Verbindungen der Formel IA und IB, worin die funktionellen Gruppen in freier Form und die Carboxylgruppen gegebenenfalls in physiologisch spaltbarer veresterter Form vorliegen, und ihre pharmazeutisch verwendbaren, nicht-toxischen Salze sind wertvolle, antibiotisch wirksame Stoffe, die insbesondere als antibakterielle Antibiotika verwendet werden können. Beispielsweise sind sie *in vitro* gegen grampositive und gramnegative Mikroorganismen, inklusive β -Lactamase produzierende Stämme, beispielsweise gegen grampositive Kokken, z.B. gegen *Staphylococcus aureus* oder *Streptococcus*, z.B. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* oder *Streptococcus faecalis*, gegen gramnegative Kokken, z.B. *Neisseria gonorrhoeae*, gegen gramnegative Bakterien, beispielsweise *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza* oder gegen Enterobakterien, z.B. *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* oder *Enterobacter cloacae*, wirksam. *In vivo*, bei subkutaner Anwendung an der Maus, sind sie gegen systemische Infektionen, welche durch grampositive Keime wie *Staphylococcus aureus* und gramnegative Keime wie Enterobakterien, z.B. *Escherichia coli*, verursacht werden, wirksam.

Verbindungen der Formel IA und IB, worin die funktionellen Gruppen geschützt sind, werden als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel IA und IB verwendet, worin die funktionellen Gruppen in freier Form vorliegen oder worin die 4-Carboxylgruppe in Form einer unter physiologischen Bedingungen spaltbaren Carboxylgruppe vorliegt.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel IA und IB, worin R₁ Wasserstoff, Niederalkyl, z.B. Methyl, Niederalkoxy, z.B. Methoxy, Halogen, z.B. Chlor, oder eine Gruppe -CH₂-R₂, worin R₂ Niederalkanoxyloxy, z.B. Acetoxy, Carbamoyloxy, N-Niederalkylcarbamoyloxy, einen aromatischen, monocyclischen, fünf- oder sechsgliedrigen, Diaza-, Triaza-, Tetraaza-, Thiaza-, Thiadiaz-, Thia-, Oxaza- oder Oxadiazacyclylthioest, z.B. Triazolylthio, z.B. 1H-1,2,3-Triazol-5-ylthio, Tetrazolylthio, z.B. 1H-Tetrazol-5-ylthio, Thiazolylthio, Thiadiazolylthio, z.B. 1,3,4-Thiadiazol-5-ylthio, Oxazolylthio, Oxadiazolylthio oder 5,6-Dioxotetrahydro-as-triazinylthio, z.B. 5,6-Dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio oder 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio, welcher durch Niederalkyl, z.B. Methyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, z.B. Dimethylaminomethyl oder 2-Dimethylaminoäthyl, Sulfonie-

deralkyl, z.B. Sulfomethyl, Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, Amino, Carboxyniederalkylamino, z.B. 2-Carboxyäthylamino, oder durch Carbamoyl substituiert sein kann, oder Ammonio, z.B. 2-Niederalkyl-1-pyrazolio, z.B. 2-Methyl-1-pyrazolio, 2-Carboxyniederalkyl-1-pyrazolio, z.B. 2-Carboxymethyl-1-pyrazolio, 3-Niederalkyl-1-triazolio, z.B. 3-Methyl-1-triazolio, Pyridinio, durch Hydroxyniederalkyl, z.B. Hydroxymethyl, Carboxy, Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, Halogen, z.B. Chlor oder Brom, oder Carbamoyl substituiertes Pyridinio, z.B. 3- oder 4-Hydroxymethylpyridinio, 4-Carboxypyridinio, 3- oder 4-Carboxymethylpyridinio, 3- oder 4-Chlorpyridinio, 3- oder 4-Brompyridinio oder 3- oder 4-Carbamoylpyridinio, R₃ Carboxyl, unter physiologischen Bedingungen spaltbares Carboxyl, z.B. Acyloxymethoxycarbonyl, z.B. Niederalkanoxyloxymethoxycarbonyl, z.B. Pivaloyloxymethoxycarbonyl, oder Niederalkoxycarbonyloxyniederalkoxycarbonyl, z.B. 1-Äthoxycarbonyloxyäthoxycarbonyl, R₄ Niederalkyl, z.B. Methyl, durch Hydroxy, Niederalkoxy, z.B. Methoxy, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, z.B. Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl, Amino, Niederalkylamino, z.B. Methylamino, Carbamoyl, Halogen, z.B. Fluor oder Chlor, Sulfo, Niederalkylthio, z.B. Methylthio, oder durch Aminosulfinyl substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, z.B. Allyl, Cycloalkyl, z.B. Pentyl oder Hexyl, Cycloalkenyl, z.B. 1-Cyclohexenyl oder 1,4-Cyclohexadienyl, Phenyl durch Halogen, z.B. Chlor, substituiertes Phenyl, z.B. 2,3-, 2,4- oder 2,6-Dichlorphenyl, Phenylniederalkyl, z.B. Benzyl oder Diphenylmethyl, oder Acyl, z.B. Niederalkanoyl, z.B. Acetyl, Niederalkoxycarbonyl, z.B. Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, z.B. Methylcarbamoyl, Niederalkylsulfonyl, z.B. Methylsulfonyl oder Äthylsulfonyl, Benzolsulfonyl oder durch Niederalkyl, z.B. Methyl, oder Halogen, z.B. Chlor, substituiertes Benzolsulfonyl, z.B. p-Toluolsulfonyl oder 4-Methylbenzolsulfonyl und in Verbindungen der Formel IA Wasserstoff bedeutet, und A Aminomethylen, Hydroxymethylen, Sulfomethylen oder eine durch eine Gruppe = N-O-R₅ substituierte Methylengruppe bedeutet, worin R₅ Wasserstoff, Niederalkyl, z.B. Methyl, Carboxyniederalkyl, z.B. 2-Carboxy-2-propyl, Cycloalkenyl, z.B. Cyclopentenyl, Niederalkenyl, z.B. Allyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, z.B. Methylcarbamoyl oder Aminoniederalkyl, z.B. 2-Aminoäthyl, wobei die Gruppe -O-R₅, die syn-(oder Z-) Stellung aufweist, und Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze, von Verbindungen der Formel IA und IB, welche salzbildende Gruppen besitzen.

Die vorliegende Erfindung betrifft hauptsächlich Verbindungen der Formel IA und IB, worin R₁ Wasserstoff, Niederalkyl, z.B. Methyl, Niederalkoxy, z.B. Methoxy, Halogen, z.B. Chlor, oder eine Gruppe -CH₂-R₂, worin R₂ Niederalkanoxyloxy, z.B. Acetoxy, Carbamoyloxy, Triazolylthio, z.B. 1H-1,2,3-Triazol-5-ylthio, Tetrazolylthio, z.B. 1H-Tetrazol-5-ylthio, durch Niederalkyl, z.B. Methyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, z.B. 2-Dimethylaminoäthyl, Sulfoniederalkyl, z.B. Sulfomethyl, Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, oder durch Carbamoyl substituiertes Tetrazolylthio, z.B. 1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-Sulfomethyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-ylthio oder 1-(2-Dimethylaminoäthyl)-1H-tetrazol-5-ylthio, Thiadiazolylthio, z.B. 1,3,4-Thiadiazol-5-ylthio, durch Niederalkyl, z.B. Methyl, substituiertes Thiadiazolylthio, z.B. 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio, durch Niederalkyl, z.B. Methyl, substituiertes 5,6-Dioxotetrahydro-as-triazin-3-ylthio, z.B. 2-Methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio oder 4-Methyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio, Pyridinio oder durch Hydroxyniederalkyl, z.B. Hydr-

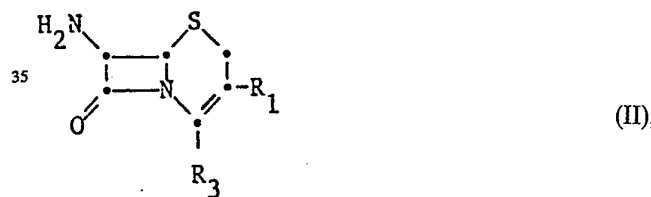
oxymethyl, Carboxy, Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, Halogen, z.B. Chlor oder Brom, oder Carbamoyl substituiertes Pyridinio, z.B. 3- oder 4-Hydroxymethylpyridinio, 4-Carboxypyridinio, 3- oder 4-Carboxymethylpyridinio, 3- oder 4-Chlorpyridinio, 3- oder 4-Brompyridinio oder 3- oder 4-Carbamoylpyridinio bedeutet, R_3 Carboxyl, Niederalkanoyloxymethoxycarbonyl, z.B. Pivaloyloxymethoxycarbonyl, oder Niederalkoxycarbonyloxyniederalkoxycarbonyl, z.B. 1-Äthoxycarbonyloxyäthoxycarbonyl, R_4 Niederalkyl, z.B. Methyl, Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl oder 2-Carboxyäthyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, z.B. 2-Dimethylaminoäthyl, Niederalkoxycarbonyl, z.B. Methoxy- oder Äthoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkenyl, z.B. Allyl, Phenyl, durch Halogen, z.B. Chlor, substituiertes Phenyl, z.B. 2,3-, 2,4- oder 2,6-Dichlorphenyl, Phenylniederalkyl, z.B. Benzyl, oder Niederalkylsulfonyl, z.B. Methylsulfonyl, und in Verbindungen der Formel IA Wasserstoff bedeutet, und A eine durch die Gruppe $=N-O-R_5$ substituierte Methylengruppe, worin R_5 Wasserstoff, Niederalkyl, z.B. Methyl, Carboxyniederalkyl, z.B. 2-Carboxy-2-propyl, Niederalkenyl, z.B. Allyl, Carbamoyl oder Niederalkylcarbamoyl, z.B. Methylcarbamoyl, bedeuten, wobei die Gruppe $-O-R_5$ die syn- (oder Z-) Stellung aufweist und wobei $-A-$ mit der 4-Position des Imidazolylrestes verknüpft ist, und Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze, von Verbindungen der Formel IA und IB, welche salzbildende Gruppen besitzen.

Die vorliegende Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel IA und IB, worin R_1 Wasserstoff, Niederalkyl, z.B. Methyl, Niederalkoxy, z.B. Methoxy, Halogen, z.B. Chlor, oder eine Gruppe $-CH_2-R_2$, worin R_2 Niederalkanoyloxy, z.B. Acetoxy, Carbamoyloxy, Tetrazolylthio, z.B. 1H-Tetrazol-5-ylthio, durch Niederalkyl, z.B. Methyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, z.B. 2-Dimethylaminoäthyl, Sulfoniederalkyl, z.B. Sulfomethyl, oder Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, substituiertes Tetrazolylthio, z.B. 1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-(2-Dimethylaminoäthyl)-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-Sulfomethyl-1H-tetrazol-5-ylthio, oder 1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-ylthio, Thiadiazolylthio, z.B. 1,3,4-thiadiazol-5-ylthio, oder durch Niederalkyl, z.B. Methyl, substituiertes Thiadiazolylthio, z.B. 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio, durch Niederalkyl, z.B. Methyl, substituiertes 5,6-Dioxotetrahydro-as-triazinylthio, z.B. 2-Methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio oder 4-Methyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylthio, Pyridinio oder durch Hydroxyniederalkyl, z.B. Hydroxymethyl, Carboxy, Carb-

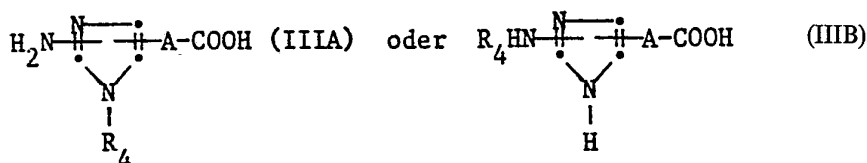
oxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, Halogen, z.B. Chlor oder Brom, oder Carbamoyl substituiertes Pyridinio, z.B. 3- oder 4-Hydroxymethylpyridinio, 4-Carboxypyridinio, 3- oder 4-Carboxymethylpyridinio, 3- oder 4-Chlorpyridinio, 3- oder 4-Brompyridinio oder 3- oder 4-Carbamoylpyridinio bedeutet, R_3 Carboxy, Niederalkanoyloxymethoxycarbonyl, z.B. Pivaloyloxymethoxycarbonyl oder Niederalkoxycarbonyloxyniederalkoxycarbonyl, z.B. 1-Äthoxycarbonyloxyäthoxycarbonyl, R_4 Niederalkyl, z.B. Methyl, Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl oder 2-Carboxyäthyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, z.B. 2-Dimethylaminoäthyl, Phenyl, durch Halogen, z.B. Chlor, substituiertes Phenyl, z.B. 2,3-, 2,4- oder 2,6-Dichlorphenyl, oder Phenylniederalkyl, z.B. Benzyl, und in Verbindungen der Formel IA Wasserstoff bedeutet, und A eine durch die Gruppe $=N-O-R_5$ substituierte Methylengruppe bedeutet, worin R_5 Niederalkyl, z.B. Methyl, Carboxyniederalkyl, z.B. 2-Carboxy-2-propyl, Carbamoyl oder Niederalkylcarbamoyl, z.B. Methylcarbamoyl, bedeuten, wobei die Gruppe $-O-R_5$ die syn- (oder Z-) Stellung aufweist und $-A-$ mit der 4-Position des Imidazolylrestes verknüpft ist, und Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze, von Verbindungen der Formel IA und IB, welche salzbildende Gruppen besitzen.

Vor allem betrifft die vorliegende Erfindung die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der Formel IA und IB und deren Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze.

Verbindungen der Formel IA und IB und Salze von solchen Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe aufweisen, werden beispielsweise hergestellt, indem man in einer Verbindung der Formel



worin R_1 und R_3 die unter Formel I genannten Bedeutungen haben, unter fakultativem, intermediärem Schutz der 7 β -Aminogruppe und intermediärem Schutz in R_1 vorhandener funktioneller Gruppen oder in einem Salz davon die 7 β -Aminogruppe durch Umsetzung mit einem den Acylrest einer Carbonsäure der Formel



einführenden Acylierungsmittel, worin A und R_4 die unter Formel IA und IB genannten Bedeutungen haben unter fakultativ intermediärem Schutz in A vorhandener funktioneller Gruppen oder mit einem Salz davon acyliert und, wenn erwünscht, ein erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt und/oder eine erhältliche freie Verbindung in ein Salz überführt.

In einem Ausgangsmaterial der Formel II ist eine in R_1 vorhandene funktionelle Gruppe, z.B. eine Carboxyl-, Sulfo-, Amino- oder Hydroxylgruppe, durch eine der weiter vorn genannten Schutzgruppen intermediär geschützt.

Die 7 β -Aminogruppe in einem Ausgangsmaterial der Formel II ist fakultativ intermediär durch eine die Acylierungsreaktion erlaubende Gruppe geschützt. Eine solche Gruppe ist

beispielsweise eine organische Silylgruppe, ferner eine Ylidengruppe, die zusammen mit der Aminogruppe eine Schiff'sche Base bildet. Eine organische Silylgruppe ist z.B. eine solche Gruppe, die auch mit einer Carboxylgruppe R_3 eine geschützte Carboxylgruppe bilden kann. Dies ist in erster Linie eine Triniederalkylsilylgruppe, insbesondere Trimethylsilyl. Bei der Silylierung zum Schutz einer 4-Carboxylgruppe in einem Ausgangsmaterial der Formel II kann bei Verwendung eines Überschusses des Silylierungsmittels die Aminogruppe ebenfalls silyliert werden. Eine Ylidengruppe ist in erster Linie eine 1-Arylniederalkyliden-, insbesondere eine 1-Arylmethylengruppe, worin Aryl besonders für eine carbocyclischen, in erster Linie monocyclischen, Arylrest steht, z.B. für

gegebenenfalls durch Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy und/oder Nitro substituiertes Phenyl.

Ein den Acylrest einer Carbonsäure der Formel IIIA oder IIIB einführendes Acylierungsmittel ist die Carbonsäure der Formel IIIA oder IIIB selbst oder ein reaktionsfähiges funktionelles Derivat oder ein Salz davon.

In einem Ausgangsmaterial der Formel IIIA oder IIIB ist eine in R_5 vorhandene funktionelle Gruppe, z.B. eine Carboxyl-, Amino- oder Hydroxylgruppe, welche an der Acylierungsreaktion nicht teilnehmen soll, durch eine der weiter vorn genannten Schutzgruppen intermediär geschützt.

In einem Ausgangsmaterial der Formel IIIA oder IIIB kann eine vorhandene Aminogruppe auch in ionischer Form intermediär geschützt sein, z.B. in Form eines Säureadditionssalzes, welches beispielsweise mit einer starken anorganischen Säure, z.B. einer Halogenwasserstoffsäure, z.B. Salzsäure oder Schwefelsäure, oder mit einer organischen Säure, z.B. p-Toluolsulfonsäure, gebildet wird.

Falls eine freie Säure der Formel IIIA oder IIIB zur Acylierung eingesetzt wird, wird die Reaktion üblicherweise in Gegenwart von geeigneten Kondensationsmitteln, wie Carbodiimiden, beispielsweise N,N'-Diäthyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Dicyclohexyl- oder N-Äthyl-N'-3-dimethylaminopropylcarbodiimid, geeigneten Carbonylverbindungen, beispielsweise Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen, wie 2-Äthyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3'-sulfonat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-1,2-oxazolium-3' sulfonat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-1,2-oxazoliumperchlorat, oder einer geeigneten Acylaminoverbindung, z.B. 2-Äthoxy-1-äthoxycarbonyl-1,2-dihydro-chinolin, durchgeführt.

Die Kondensationsreaktion wird vorzugsweise in einem wasserfreien Reaktionsmedium, vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, z.B. Methylenchlorid, Dimethylformamid, Acetonitril oder Tetrahydrofuran, wenn erwünscht oder notwendig, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa -40°C bis etwa $+100^\circ\text{C}$, bevorzugt von etwa -20°C bis etwa $+50^\circ\text{C}$, und/oder in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre, durchgeführt.

Ein reaktionsfähiges, d.h. ein Carboxamid-bildendes, funktionelles Derivat einer Carbonsäure der Formel IIIA oder IIIB ist in erster Linie ein Anhydrid der Carbonsäure der Formel IIIA oder IIIB, vorzugsweise ein gemischtes Anhydrid. Ein gemischtes Anhydrid wird beispielsweise durch Kondensation mit einer anderen Säure, z.B. einer anorganischen Säure, z.B. einer Halogenwasserstoffsäure, gebildet und ist beispielsweise das entsprechende Carbonsäurehalogenid, z.B. das Carbonsäurechlorid oder -bromid. Ein gemischtes Anhydrid wird ferner durch Kondensation mit Stickstoffwasserstoffsäure gebildet und ist beispielsweise das Carbonsäureazid. Weitere anorganische Säuren, die sich zur Bildung des gemischten Anhydrids eignen, sind Phosphor-haltige Säuren, z.B. Phosphorsäure, Diäthylphosphorsäure oder phosphorige Säure, Schwefel-haltige Säuren, z.B. Schwefel- oder Cyanwasserstoffsäure. Ein reaktionsfähiges, funktionelles Derivat einer Carbonsäure der Formel IIIA oder IIIB wird ausserdem durch Kondensation mit einer organischen Carbonsäure gebildet, z.B. mit einer unsubstituierten oder durch Halogen, z.B. Fluor oder Chlor, substituierten Niederalkancarbonsäure, z.B. Pivalinsäure oder Trifluoressigsäure, mit einem Niederalkylhalbester der Kohlensäure, z.B. dem Äthyl- oder Isobutylhalbester der Kohlensäure, oder mit einer organischen, z.B. aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure, z.B. Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure.

Ein reaktionsfähiges funktionelles Derivat einer Carbonsäure der Formel IIIA oder IIIB ist ebenfalls ein aktivierter Ester der Carbonsäure der Formel IIIA oder IIIB, der beispielsweise durch Kondensation mit einem vinylogenen Alko-

hol, d.h. mit einem Enol, z.B. einem vinylogenen Niederalkenaol, gebildet wird, ein Iminomethylesterhalogenid, z.B. Dimethyliminomethylesterchlorid, hergestellt aus der Carbonsäure der Formel IIIA oder IIIB und z.B. Dimethyl-(1-chlor-äthyliden)-iminiumchlorid der Formel $[(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_3]\text{Cl}^-$, das man seinerseits z.B. aus N,N-Dimethylacetamid und Phosgen oder Oxalylchlorid erhalten kann, ein Arylester, z.B. ein durch Halogen, z.B. Chlor, und/oder Nitro substituierter Phenylester, z.B. ein Pentachlor-, 4-Nitrophenyl- oder 2,3-Dinitrophenylester, ein N-heteroaromatischer Ester, z.B. N-Benzotriazolester, oder ein N-Diacyliminoester, z.B. ein N-Succinylimino- oder N-Phthaliminoester.

Die Acylierung mit einem reaktionsfähigen funktionellen Derivat der Carbonsäure der Formel IIIA oder IIIB, z.B. mit einem entsprechenden Anhydrid, insbesondere einem Säurehalogenid, wird bevorzugt in Anwesenheit eines geeigneten säurebindenden Mittels, beispielsweise einer geeigneten organischen Base, durchgeführt. Eine geeignete organische Base ist beispielsweise ein Amin, z.B. ein tertiäres Amin, z.B. Tri-niederalkylamin, z.B. Trimethylamin, Triäthylamin, oder Äthyl-diisopropylamin, oder ein N,N-Diniederalkylanilin, z.B. N,N-Dimethylanilin, oder ein cyclisches tertiäres Amin, z.B. ein N-niederalkyliertes Morphinol, z.B. N-Methylmorpholin, oder ist beispielsweise eine Base vom Pyridin-Typ, z.B. Pyridin. Ein geeignetes säurebindendes Mittel ist ferner eine anorganische Base, beispielsweise ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid, -carbonat- oder -hydrogencarbonat, z.B. Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, -carbonat oder -hydrogencarbonat, oder ist ein Oxiran, beispielsweise ein 1,2-Niederalkylenoxid, wie Äthylenoxid oder Propylenoxid.

Die Acylierung mit einem reaktionsfähigen, funktionellen Derivat der Carbonsäure der Formel IIIA oder IIIB wird vorzugsweise in einem inerten, vorzugsweise wasserfreien Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch vorgenommen, beispielsweise in einem Carbonsäureamid, wie einem Formamid, z.B. Dimethylformamid, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff oder Chlorbenzol, einem Keton, z.B. Aceton, cyclischen Äther, z.B. Tetrahydrofuran, einem Ester, z.B. Essigsäureäthylester, oder einem Nitril, z.B. Acetonitril, oder in Mischungen davon, wenn notwendig oder erwünscht, bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa -40°C bis etwa $+100^\circ\text{C}$, bevorzugt von etwa -10°C bis etwa $+50^\circ\text{C}$, und/oder in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre.

Ein bei der Acylierungsreaktion eingesetztes, reaktionsfähiges funktionelles Derivat einer Säure der Formel IIIA oder IIIB kann, wenn erwünscht, in situ gebildet werden. So kann man z.B. ein gemischtes Anhydrid in situ herstellen, indem man eine Säure der Formel IIIA oder IIIB, worin funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, oder ein geeignetes Salz davon, z.B. ein Ammoniumsalz, welches z.B. mit einer organischen Base, wie Pyridin oder 4-Methylmorpholin gebildet wird, oder ein Metallsalz, z.B. ein Alkalimetallsalz, z.B. Natriumsalz, mit einem geeigneten Derivat einer anderen Säure, beispielsweise einem Säurehalogenid, einer unsubstituierten oder durch Halogen, z.B. Chlor, substituierten Niederalkancarbonsäure, z.B. Trichloracetylchlorid, einem Halbester als Kohlensäurehalbhalogenid, z.B. Chlorameisensäureäthylester, oder -isobutylester, oder mit einem Halogenid einer Diniederalkylphosphorsäure, z.B. Diäthylphosphorbromidat, das man durch Umsetzen von Triäthylphosphit mit Brom bilden kann, umgesetzt. Das so erhältliche gemischte Anhydrid lässt sich ohne Isolierung bei der Acylierungsreaktion verwenden.

*Nachoperationen:**R₁-Umwandlungen:*

In einer erhaltenen Verbindung der Formel IA oder IB, worin funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, kann man in an sich bekannter Weise eine Gruppe R₁ durch einen anderen Rest R₁ ersetzen oder in einen anderen Rest R₁ umwandeln. So kann man beispielsweise in einer Verbindung, worin R₁ eine Gruppe der Formel -CH₂-R₂ bedeutet und R₂ z.B. einen, durch nucleophile Substituenten ersetzbaren Rest darstellt, oder in einem Salz davon durch Behandeln mit einer Mercaptanverbindung, z.B. einer Heterocyclylmercaptan-Verbindung, oder mit einer Thiocarbonsäureverbindung einen solchen Rest R₂ durch eine verätherte Mercaptogruppe, z.B. Heterocyclylmercaptogruppe, bzw. eine veresterte Mercaptogruppe R₂ ersetzen.

Ein geeigneter, durch nucleophile Substituenten, z.B. eine verätherte Mercaptogruppe, ersetzbarer Rest ist beispielsweise eine durch eine niederaliphatische Carbonsäure veresterte Hydroxygruppe. Eine solche veresterte Hydroxygruppe ist insbesondere Acetyloxy und Acetoacetoxy.

Die Reaktion einer solchen Verbindung der Formel IA oder IB mit einer geeigneten Mercaptanverbindung, z.B. Heterocyclylmercaptan-Verbindung, kann unter sauren, neutralen oder schwach basischen Bedingungen durchgeführt werden. Bei sauren Bedingungen arbeitet man in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure, welche gegebenenfalls durch ein anorganisches Lösungsmittel, z.B. Polyphosphorsäure, verdünnt wird. Bei neutralen oder schwach basischen Bedingungen führt man die Reaktion in Gegenwart von Wasser und gegebenenfalls einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel durch.

Die basischen Bedingungen können beispielsweise durch Zugabe einer anorganischen Base, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -hydrogencarbonats, z.B. durch Zugabe von Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, -carbonat oder -hydrogencarbonat, eingestellt werden. Als organische Lösungsmittel können z.B. mit Wasser mischbare Alkohole, z.B. Niederalkanole, wie Methanol oder Äthanol, Ketone, z.B. Niederalkanone, wie Aceton, Amide, z.B. Niederalkancarbonsäureamide, z.B. Dimethylformamid, oder Nitrile, z.B. Niederalkansäurenitrile, z.B. Acetonitril, verwendet werden.

In einer Verbindung der Formel IA oder IB, worin R₁ eine Gruppe der Formel -CH₂-R₂ bedeutet, worin R₂ freies Hydroxy bedeutet, kann man die freie Hydroxygruppe durch den Acylrest einer gegebenenfalls N-substituierten Carbaminsäure verestern. Die Veresterung der freien Hydroxygruppe mit einer Isocyanat-Verbindung, z.B. Halogensulfonylisocyanat, z.B. Chlorsulfonylisocyanat, oder mit einem Carbaminsäurehalogenid, z.B. Carbaminsäurechlorid, führt zu N-unsubstituierten 3-Carbamoyloxymethyl-Cephalosporinen. Die Veresterung der freien Hydroxygruppe mit einer N-substituierten Isocyanat-Verbindung oder mit einer N-mono- oder N,N-disubstituierten Carbaminsäure-Verbindung, z.B. einem entsprechend substituierten Carbaminsäurehalogenid, z.B. einem N-mono- oder N,N-disubstituierten Carbaminsäurechlorid, führt zu N-mono- oder N,N-disubstituierten 3-Carbamoyloxymethyl-Cephalosporinen der Formel IA oder IB. Man arbeitet üblicherweise in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels und, wenn notwendig, unter Kühlen oder Erwärmen, in einem geschlossenen Gefäß und gegebenenfalls unter Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre. Die Verbindungen, worin R₁ eine Gruppe der Formel -CH₂-R₂ bedeutet, worin R₂ freies Hydroxy bedeutet, kann man aus einer Verbindung der Formel IA oder IB durch Abspaltung des Acetylrests aus einer Acetyloxygruppe R₂ herstellen, z.B. durch Hydrolyse in schwach-basischem Medium, z.B. in einer wässrigen Natriumhydroxydlösung bei pH 9–10, oder durch

Behandeln mit einer geeigneten Esterase, wie einem entsprechenden Enzym aus *Rhizobium tritoli*, *Rhizobium lupinii*, *Rhizobium japonicum* oder *Bacillus subtilis*, oder einer geeigneten Citrus-Esterase, z.B. aus Orangenschalen.

5 Ferner kann man eine Verbindung der Formel IA oder IB, worin R₁ eine Gruppe -CH₂-R₂ bedeutet, wobei R₂ z.B. den oben definierten, durch nucleophile Substitution ersetzbaren Rest darstellt, mit einer tertiären organischen Base, insbesondere einem gegebenenfalls substituierten Pyridin, unter neutralen oder schwach sauren Bedingungen, bevorzugt bei einem pH-Wert von etwa 6,5, in Gegenwart von Wasser und gegebenenfalls in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel umsetzen und so zu Verbindungen gelangen, worin R₁ den Rest der Formel -CH₂-R₂ und R₂ eine quaternäre Ammoniumgruppe darstellt.

Die schwach sauren Bedingungen können durch Zugabe einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure, beispielsweise Essigsäure, Chlorwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, eingestellt werden. Als organische Lösungsmittel können beispielsweise die vorstehend genannten, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel verwendet werden. Zur Erhöhung der Ausbeute können der Reaktionsmischung gewisse Salze zugesetzt werden, beispielsweise Alkalimetall-, wie Natrium- und insbesondere Kaliumsalze, von anorganischen Säuren, wie Halogenwasserstoffsäure, z.B. Chlorwasserstoff- und insbesondere Jodwasserstoffsäure, sowie der Thiocyanensäure, oder von organischen Säuren, wie Niederalkancarbonsäuren, z.B. Essigsäure. Geeignete Salze sind beispielsweise Natriumjodid, Kaliumjodid und Kaliumthiocyanat. Auch Salze von geeigneten Anionenaustauschern, z.B. flüssige Ionenaustauscher in Salzform, wie z.B. Amberlite LA-1 (flüssige sekundäre Amine mit einem Molekulargewicht von 351–393; Öl-löslich und wasserunlöslich; mÄq./g = 2,5–2,7, z.B. in Acetatform), mit Säuren, z.B. Essigsäure, können für diesen Zweck verwendet werden.

Ammoniumgruppen R₂ können vorteilhafterweise unter Verwendung eines Zwischenproduktes der Formel IA oder IB, in welchem R₂ für eine substituierte, insbesondere für eine aromatische substituierte Carbonylthiogruppe und in erster Linie für die Benzoylthiogruppe steht, hergestellt werden. Ein solches Zwischenprodukt, das man z.B. durch Umsetzen einer Verbindung, worin R₂ im Rest R₁ eine veresterte Hydroxygruppe, insbesondere eine Niederalkanoyloxy-, z.B. Acetyloxygruppe bedeutet, mit einem geeigneten Salz, z.B. dem Alkalimetall-, z.B. Natriumsalz, einer Thiocarbonsäure, wie einer aromatischen Thiocarbonsäure, z.B. Thiobenzoesäure, erhalten kann, wird mit dem tertiären Amin, insbesondere einer tertiären heterocyclischen Base, wie einem gegebenenfalls substituierten Pyridin, umgesetzt, wobei man die entsprechende Verbindung mit einer Ammoniumgruppe erhält. Die Reaktion wird üblicherweise in Gegenwart eines geeigneten Entschwefelungsmittels, insbesondere eines Quecksilbersalzes, z.B. Quecksilber-II-perchlorat, und eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches, wenn notwendig, unter Kühlen oder Erwärmen, in einem geschlossenen Gefäß und/oder in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre, durchgeführt.

Oxydation der Hydroxymethylengruppe A:

60 In einer erhaltenen Verbindung der Formel IA oder IB kann eine Hydroxymethylengruppe A zu einer Oxomethylengruppe oxydiert werden. Die Oxydation kann, gegebenenfalls unter Schutz einer freien Amino- und Carboxylgruppe, auf an sich bekannte d.h. für die Oxydation von Hydroxy- zu Oxogruppen bekannte Weise, durchgeführt werden. Als Oxydationsmittel kommen oxydierende Oxide, z.B. des Mangans, Chroms, Stickstoffs oder Schwefels, wie Mangandioxid, Chromtrioxid, z.B. Jones Reagens oder Chromtrioxid in Ge-

genwart von Essigsäure, Schwefelsäure oder Pyridin, Distickstofftetroxid, Dimethylsulfoxid, gegebenenfalls in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid oder Sauerstoff, und Peroxide, wie Wasserstoffperoxid, sauerstoffhaltige Säuren, wie Permangansäure, Chromsäure oder Hypochlorsäure oder Salze davon, wie Kaliumpermanganat, Natrium- oder Kaliumdichromat oder Kaliumhypochlorit, in Frage. Die Hydroxymethylengruppe kann auch durch Oppenauer-Oxydation in die Oxomethylengruppe übergeführt werden, d.h. durch Behandeln mit dem Salz eines sterisch gehinderten Alkohols, wie Aluminium- oder Kaliumtert.-butoxid, -isopropoxid oder -phenoxid in Gegenwart eines Ketons, wie Aceton, Cyclohexanon oder Fluorenon. Eine weitere Möglichkeit die Hydroxymethylengruppe in die Oxomethylengruppe überzuführen, besteht in der Dehydrierung, z.B. mit Raney-Nickel.

Die Oxydation wird je nach Oxydationsmittel in Wasser oder einem gegebenenfalls wasserhaltigen organischen Lösungsmittel bei Temperaturen von etwa 0° bis etwa 100° durchgeführt.

Umsetzung der Carbonylgruppe A mit einem Hydroxylamin-derivat:

In einer erhaltenen Verbindung der Formel IA oder IB, worin A eine Carbonylgruppe bedeutet, kann diese, gegebenenfalls unter Schutz funktioneller Gruppen, durch Behandeln mit Hydroxylamin oder O-Methylhydroxylamin in eine Hydroxyiminomethylen- bzw. Methoxyiminomethylen-Gruppe übergeführt werden.

Die Reaktion der Carbonylgruppe mit der Hydroxylaminverbindung wird auf übliche Weise ausgeführt, z.B. indem man die beiden Reaktionspartner in einem Lösungsmittel, wie Wasser oder einem organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z.B. Methanol, bei leicht erhöhter oder erniedrigter Temperatur, gegebenenfalls in einer Inertgas-, wie Stickstoffatmosphäre, reagieren lässt. Die Hydroxylaminverbindung kann, auch in situ aus einem ihrer Salze, beispielsweise einem Hydrohalogenid, wie Hydrochlorid, durch Behandeln mit einer anorganischen Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, z.B. Natriumhydroxid, oder einer organischen Base, wie einem tertiären Amin, z.B. einem Triniederalkylamin, wie Triniederalkylamin, wie Triäthylamin oder Äthyl-diisopropylamin, oder einer heterocyclischen tertiären Base, wie Pyridin, in Freiheit gesetzt werden.

Abspaltung von Schutzgruppen: In einer erhaltenen Verbindung der Formel IA oder IB, worin eine oder mehrere funktionelle Gruppen geschützt sind, können diese, z.B. geschützte Carboxyl-, Amino-, Hydroxy- und/oder Sulfogruppen, in an sich bekannter Weise, mittels Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, Alkoholyse oder Acidolyse, oder mittels Reduktion, insbesondere Hydrogenolyse, gegebenenfalls stufenweise oder gleichzeitig, freigesetzt werden.

Eine geschützte Carboxylgruppe setzt man in an sich bekannter und je nach Art der Schutzgruppen in verschiedenartiger Weise, vorzugsweise mittels Solvolyse oder Reduktion, frei. So kann man tert.-Niederalkoxycarbonyl oder in 2-Stellung durch eine organische Silylgruppe oder in 1-Stellung durch Niederalkoxy oder Niederalkylthio substituiertes Niederalkoxycarbonyl oder gegebenenfalls substituiertes Diphenylmethoxycarbonyl z.B. durch Behandeln mit einer geeigneten Säure, wie Ameisensäure oder Trifluoressigsäure, gegebenenfalls unter Zugabe einer nukleophilen Verbindung, wie Phenol, Anisol oder Äthylthioglykol, in freies Carboxyl überführen. Gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonyl kann z.B. mittels Hydrogenolyse, d.h. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines metallischen Hydrierkatalysators, wie eines Palladiumkatalysators, freigesetzt werden. Ferner kann man geeignet substituiertes Benzyloxy-

carbonyl, wie 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, auch mittels chemischer Reduktion, z.B. durch Behandeln mit einem Alkalimetall-, z.B. Natriumdithionit, oder mit einem reduzierenden Metall, z.B. Zink, oder Metallsalz, wie einem Chrom-II-salz, z.B. Chrom-II-chlorid, üblicherweise in Gegenwart eines Wasserstoff-abgebenden Mittels, das zusammen mit dem Metall naszierenden Wasserstoff zu erzeugen vermag, wie einer Säure, in erster Linie einer geeigneten Carbonsäure, wie einer gegebenenfalls, z.B. durch Hydroxy, substituierten Niederalkancarbonsäure, z.B. Essigsäure, Ameisensäure, Glycolsäure, Diphenylglycolsäure, Milchsäure, Mandelsäure, 4-Chlormandelsäure oder Weinsäure, oder eines Alkohols oder Thiols, wobei man vorzugsweise Wasser zugibt, in freies Carboxyl überführen. Durch Behandeln mit einem reduzierenden Metall oder Metallsalz kann man wie oben beschrieben auch 2-Halogenniederalkoxycarbonyl, gegebenenfalls nach Umwandlung einer 2-Bromniederalkoxycarbonylgruppe in eine entsprechende 2-Jodniederalkoxycarbonylgruppe, oder Aroylmethoxycarbonyl in freies Carboxyl umwandeln, wobei Aroylmethoxycarbonyl ebenfalls durch Behandeln mit einem nucleophilen, vorzugsweise salzbildenden Reagenz, wie Natriumthiophenolat oder Natriumjodid, gespalten werden kann. Substituiertes 2-Silyläthoxycarbonyl kann auch durch Behandeln mit einem, das Fluoridanion liefernden Salz der Fluorwasserstoffsäure, wie einem Alkalimetallfluorid, z.B. Natrium- oder Kaliumfluorid, in Anwesenheit eines macrocyclischen Polyäthers («Kronenäther»), oder mit einem Fluorid einer organischen quaternären Base, wie Tetraniederalkylammoniumfluorid oder Triniederalkylarylammoniumfluorid, z.B. Tetraäthylammoniumfluorid oder Tetrabutylammoniumfluorid, in Gegenwart eines aprotischen polaren Lösungsmittels, wie Dimethylsulfoxid oder N,N-Dimethylacetamid, in freies Carboxyl übergeführt werden. Mit einer organischen Silylgruppe, wie Triniederalkylsilyl, z.B. Trimethylsilyl, verestertes Carboxyl kann üblicherweise solvolytisch, z.B. durch Behandeln mit Wasser, einem Alkohol oder einer Säure freigesetzt werden.

Eine geschützte Aminogruppe setzt man in an sich bekannter und je nach Art der Schutzgruppe in verschiedenartiger Weise, vorzugsweise mittels Solvolyse oder Reduktion, frei. 2-Halogenniederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls nach Umwandlung einer 2-Bromniederalkoxycarbonylamino-Gruppe in eine 2-Jodniederalkoxycarbonylamino-Gruppe, Aroylmethoxycarbonylamino oder 4-Nitrobenzyloxycarbonylamino kann z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten chemischen Reduktionsmittel, wie Zink, in Gegenwart einer geeigneten Carbonsäure, wie wässriger Essigsäure, gespalten werden. Aroylmethoxycarbonylamino kann auch durch Behandeln mit einem nucleophilen, vorzugsweise salzbildenden Reagenz, wie Natriumthiophenolat, und 4-Nitrobenzyloxycarbonylamino, auch durch Behandeln mit einem Alkalimetall-, z.B. Natriumdithionit, gespalten werden. Gegebenenfalls substituiertes Diphenylmethoxycarbonylamino, tert.-Niederalkoxycarbonylamino oder 2-trisubstituiertes Silyläthoxycarbonylamino kann durch Behandeln mit einer geeigneten Säure, z.B. Ameisen- oder Trifluoressigsäure, gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonylamino, z.B. mittels Hydrogenolyse, d.h. durch Behandeln mit Wasser in Gegenwart eines geeigneten Hydrierkatalysators, wie eines Palladiumkatalysators, gegebenenfalls substituiertes Triarylmethylamino, Formylamino oder 2-Acylniederalk-1-en-1-ylamino, z.B. durch Behandeln mit einer Säure, wie Mineralsäure, z.B. Chlorwasserstoffsäure, oder einer organischen Säure, z.B. Ameisen-, Essig- oder Trifluoressigsäure, gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser, und eine mit einer organischen Silylgruppe geschützte Aminogruppe, z.B. mittels Hydrolyse oder Alkoholyse freigesetzt werden. Eine durch 2-Halogenacetyl, z.B. 2-Chloracetyl, geschützte Aminogruppe kann durch Be-

handeln mit Thioharnstoff in Gegenwart einer Base, oder mit einem Thiolatsalz, wie einem Alkalimetallthiolat, des Thioharnstoffs und anschließende Solvolyse, wie Alkoholyse oder Hydrolyse, des entstandenen Kondensationsprodukts freigesetzt werden. Eine durch 2-substituiertes Silyläthoxycarbonyl geschützte Aminogruppe kann auch durch Behandeln mit einem Fluoridanionen liefernden Salz der Fluorwasserstoffsäure, wie oben im Zusammenhang mit der Freisetzung einer entsprechend geschützten Carboxylgruppe angegeben, in die freie Aminogruppe übergeführt werden. Eine Phosphor-, Phosphon- oder Phosphin-amidogruppe kann z.B. durch Behandeln mit einer Phosphorhaltigen Säure, wie einer Phosphor-, Phosphon- oder Phosphinsäure, z.B. Orthophosphorsäure oder Polyphosphorsäure, einem sauren Ester, z.B. Monomethyl-, Monoäthyl-, Dimethyl- oder Diäthylphosphat oder Monomethylphosphonsäure, oder einem Anhydrid davon, wie Phosphorpentoxid, in die freie Aminogruppe übergeführt werden.

Eine durch eine geeignete Acylgruppe, eine organische Silylgruppe oder durch gegebenenfalls substituiertes 1-Phenyl-niederalkyl geschützte Hydroxygruppe wird wie eine entsprechend geschützte Aminogruppe freigesetzt. Eine durch 2,2-Dichloracetyl geschützte Hydroxygruppe wird z.B. durch basische Hydrolyse, eine durch tert.-Niederalkyl oder durch einen 2-oxa- oder 2-thia-aliphatischen oder -cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest verätherte Hydroxygruppe durch Acidolyse, z.B. durch Behandeln mit einer Mineralsäure oder einer starken Carbonsäure, z.B. Trifluoressigsäure, freigesetzt.

Eine geschützte, insbesondere veresterte Sulfogruppe wird analog einer geschützten Carboxylgruppe freigesetzt.

Die beschriebenen Spaltungsreaktionen werden unter an sich bekannten Bedingungen durchgeführt, wenn notwendig unter Kühlen oder Erwärmen, in einem geschlossenen Gefäß und/oder in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre.

Bevorzugt werden bei Vorhandensein von mehreren geschützten funktionellen Gruppen die Schutzgruppen so gewählt, dass gleichzeitig mehr als eine solche Gruppe abgespalten werden kann, beispielsweise acidolytisch, wie durch Behandeln mit Trifluoressigsäure, oder Ameisensäure, oder reduktiv, wie durch Behandeln mit Zink und Essigsäure, oder mit Wasserstoff und einem Hydrierkatalysator, wie einem Palladium/Kohle/Katalysator.

Veresterung einer freien Carboxygruppe: Die Umwandlung einer freien Carboxygruppe, z.B. der freien Carboxygruppe R₃, in eine veresterte Carboxygruppe, insbesondere in eine Carboxygruppe, die unter physiologischen Bedingungen spaltbar ist, erfolgt nach an sich bekannten Veresterungsmethoden. Beispielsweise setzt man eine Verbindung der Formel IA oder IB, worin die zu veresternde Carboxylgruppe in freier Form und andere funktionelle Gruppen, z.B. Amino- oder Hydroxylgruppen, in geschützter Form vorliegen, oder eine Verbindung der Formel IA oder IB, worin die zu veresternde Carboxygruppe in Form eines reaktionsfähigen, funktionellen Derivates vorliegt, oder ein Salz einer Verbindung der Formel IA oder IB mit dem entsprechenden Alkohol oder einem reaktionsfähigen funktionellen Derivat dieses Alkohols um.

Bei der Veresterung, worin die zu veresternde Carboxylgruppe in freier Form vorliegt, mit dem gewünschten Alkohol werden die gleichen Kondensationsmittel, z.B. Carbodiimide, die gleichen Lösungsmittel verwendet und die gleichen Reaktionsbedingungen eingehalten wie bei der Acylierung gemäss Verfahren a).

Eine Verbindung der Formel IA oder IB, worin die zu veresternde Carboxygruppe in Form eines reaktionsfähigen, funktionellen Derivates vorliegt, ist beispielsweise ein gemischtes Anhydrid oder ein aktivierter Ester, welcher in der

unter Verfahren a) (Acylierung) geschilderten Weise durch Kondensation der Carbonsäure der Formel IA oder IB mit einer anorganischen Säure einer Carbonsäure, mit einem Halbesther der Kohlensäure, einer Sulfonsäure oder durch Kondensation mit einem vinylogenen Alkohol erhalten werden kann.

Ein reaktionsfähiges, funktionelles Derivat des zu veresternden Alkohols ist in erster Linie der Ester, welcher durch Kondensation mit einer starken anorganischen oder organischen Säure gebildet wird, beispielsweise das entsprechende Halogenid, z.B. Chlorid, Bromid oder Jodid, oder die entsprechende Niederalkyl-, oder Aryl-, z.B. die Methylsulfonyloxy- oder 4-Methylsulfonyloxyverbindung.

Bei der Veresterung, worin die zu veresternde Carboxylgruppe in Form eines reaktionsfähigen funktionellen Derivates vorliegt, mit dem entsprechenden Alkohol oder bei der Veresterung, worin die zu veresternde Carboxylgruppe in freier Form vorliegt, mit einem reaktionsfähigen, funktionellen Derivat des entsprechenden Alkohols, werden die gleichen Lösungsmittel verwendet und die gleichen Reaktionsbedingungen eingehalten wie bei der Acylierung mit einem reaktionsfähigen, funktionellen Derivat einer Carbonsäure der Formel IIIA oder IIIB gemäss Verfahren a).

Eine Verbindung der Formel IA oder IB, worin die zu veresternde Carboxylgruppe in Form eines reaktionsfähigen, funktionellen Derivates vorliegt, kann man auch analog zu der im Verfahren a) (Acylierung) beschriebenen Methode *in situ* herstellen und ohne Isolierung mit dem entsprechenden Alkohol umsetzen.

Salzbildung: Salze von Verbindungen der Formel IA oder IB können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So kann man Salze von Verbindungen der Formel IA oder IB, z.B. durch Reaktion der sauren Gruppen mit Metallverbindungen, wie Alkalimetallsalzen von geeigneten Carbonsäuren, z.B. dem Natriumsalz oder α -Äthylcapronsäure oder Natriumcarbonat, oder mit Ammoniak oder einem geeigneten organischen Amin bilden, wobei man vorzugsweise stöchiometrische Mengen oder nur einen kleinen Überschuss des salzbildenden Mittels verwendet. Säureadditionssalze erhält man in üblicher Weise, z.B. durch Behandeln mit einer Säure oder einem geeigneten Anionenaustauschereagens. Innere Salze können z.B. durch Neutralisieren von Salzen, wie Säureadditionssalzen, auf den isoelektrischen Punkt, z.B. mit schwachen Basen, oder durch Behandeln mit flüssigen Ionen-austauschern gebildet werden.

Salze können in üblicher Weise in die freien Verbindungen übergeführt werden, Metall- und Ammoniumsalze z. B. durch Behandeln mit geeigneten Säuren, und Säureadditionssalze z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel.

Bei sämtlichen weiter vorn genannten Umsetzungen, die unter basischen Bedingungen durchgeführt werden, können 3-Cephemverbindungen, gegebenenfalls teilweise, zu 2-Cephemverbindungen isomerisieren. Eine erhaltene 2-Cephemverbindung oder ein Gemisch aus einer 2- und einer 3-Cephemverbindung kann in an sich bekannter Weise zur gewünschten 3-Cephemverbindung isomerisiert werden.

Gemische von Isomeren können in an sich bekannter Weise, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, Chromatographie, etc. in die einzelnen Isomeren aufgetrennt werden.

Das Verfahren umfasst auch diejenigen Ausführungsformen, wonach als Zwischenprodukte anfallende Verbindungen als Ausgangsstoffe verwendet und die restlichen Verfahrensschritte mit diesen durchgeführt werden, oder das Verfahren auf irgendeiner Stufe abgebrochen wird; ferner können Ausgangsstoffe in Form von Derivaten verwendet oder während der Reaktion gebildet werden.

Vorzugsweise werden solche Ausgangsstoffe verwendet und die Reaktionsbedingungen so gewählt, dass man zu den

vorstehend als besonders bevorzugt aufgeführten Verbindungen gelangt.

Pharmazeutische Präparate:

Die pharmakologisch verwendbaren Verbindungen der Formel IA oder IB, deren Hydrate oder Salze können zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden.

Pharmazeutische Präparate enthalten eine wirksame Menge des reinen Wirkstoffs selbst oder eine wirksame Menge des Wirkstoffs der Formel IA oder IB im Gemisch mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen, die sich vorzugsweise zur parenteralen Verabreichung eignen.

Vorzugsweise verwendet man die Wirkstoffe der vorliegenden Erfindung in Form von injizierbaren, z.B. intravenösen, verabreichbaren Präparaten oder von Infusionslösungen. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, welche z.B. aus lyophilisierten Präparaten, welche den reinen Wirkstoff oder den Wirkstoff zusammen mit einem Trägermaterial, z.B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate sind vorzugsweise sterilisiert und können Hilfsstoffe, z.B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wertvolle Stoffe enthalten können, enthalten von etwa 0,1% bis 100%, insbesondere von etwa 1% bis etwa 50%, Lyophilisate bis zu 100% des Aktivstoffes.

Die pharmazeutischen Präparate werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt.

Verwendung:

Verbindungen der Formel IA oder IB, deren Hydrate oder pharmazeutisch verwendbare Salze können als antibiologisch wirksame Mittel in Form von pharmazeutischen Präparaten in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers angewendet werden, z.B. zur Behandlung von Infektionen, welche durch grampositive oder gramnegative Bakterien und Kokken, z.B. durch Enterobakterien, z.B. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* oder *Proteus* spp., verursacht werden.

Je nach Art der Infektionen und Zustand des infizierten Organismus verwendet man tägliche Dosen von etwa 0,5 g bis etwa 5 g s.c., i.v. oder i.m. zur Behandlung von Warmblütern (Menschen und Tieren) von etwa 70 kg Gewicht.

Ausgangsstoffe:

Die im Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung verwendeten Ausgangsstoffe sind bekannt oder können, falls sie neu sind, in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Ausgangsmaterialien der Formel II, sowie entsprechende Verbindungen mit geschützten funktionellen Gruppen, sind bekannt oder können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

Ausgangsmaterialien der Formel IIIA oder IIIB sind bekannt oder können auf an sich bekannter Weise hergestellt werden. Ausgangsmaterialien der Formel IIIA oder IIIB sind z.B. in der Europäischen Patentanmeldung Nr. 8150 beschrieben. Ausserdem sind Ester der Säuren der Formel IIIA oder IIIB in der Europäischen Patentanmeldung Nr. 59 156 beschrieben. Aus diesen Estern lassen sich in an sich bekannter Weise, z.B. durch Verseifung, die Säuren der Formeln IIIA und IIIB herstellen.

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfin-

dung; Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben; BOC: tert.Butoxycarbonyl.

Beispiel 1

5 a) *Natrium-3-acetoxymethyl-7β-[2-(2-amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl)-acetylamin]-3-cephem-4-carboxylat*

Eine Lösung von 1,10 g (1,56 mMol) 3-Acetoxymethyl-7β-[2-(2-amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl)-acetylamin]-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester in 3 ml Methylenchlorid und 0,87 ml Anisol wird bei Raumtemperatur mit 11 ml Trifluoressigsäure versetzt und 30 Min. lang gerührt. Anschliessend gibt man unter Rühren 300 ml Diäthyläther/Hexan (1:2) hinzu. Der Niederschlag wird abgetrennt und in Methanol gelöst. Die Lösung wird mit einer ca. 15 3 molaren Natrium-2-äthylhexanoat-Lösung in Methanol auf pH 7,0 gebracht. Nach Zugabe von Diäthyläther wird der gebildete Niederschlag abgenutscht und getrocknet. Man erhält die Titelverbindung vom Rf-Werte: 0,35 (UPC₁₂-Platten, 20 Wasser/Acetonitril 9:1); IR-Spektrum (Nujol): charakteristische Absorptionsbanden bei 3400, 3045, 1765, 1615 cm⁻¹.

b) *3-Acetoxymethyl-7β-[2-(2-amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl)-acetylamin]-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester*

2,86 g (10,0 mMol) 2-[2-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-essigsäure und 40 ml Methylenchlorid werden bei -5° zu einer gerührten Suspension eines Vilsmeier-Reagenzes (hergestellt aus 1,0 ml Oxalylchlorid und 0,9 ml 30 N,N-Dimethylformamid in 10 ml Methylenchlorid) gegeben. Das Gemisch wird während 20 Min. bei 0° gerührt und anschliessend auf -10° abgekühlt. Nach Zugabe von 4,40 ml (10,0 mMol) 3-Acetoxymethyl-7β-amino-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester wird dieses während 2,5 Stunden bei 0° gerührt und mit 50 ml Methylenchlorid verdünnt. 35 Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser, Phosphatpufferlösung (pH 8,0) und wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand enthält die Titelverbindung vom Rf-Wert 0,55 (Silicagel, 40 Chloroform/Methanol/Eisessig 85:12:3); IR-Spektrum (Nujol): charakteristische Absorptionsbanden bei 3450 und 1765 cm⁻¹.

Beispiel 2

a) *Natrium-3-acetoxymethyl-7β-[2-(2-(2,6-dichlorphenylamino)-1H-imidazol-4-yl)-acetylamin]-3-cephem-4-carboxylat*

Durch Umsetzung von 0,8 g (1,13 mMol) 3-Acetoxy-methyl-7β-[2-(2-(2,6-dichlorphenylamino)-1H-imidazol-4-yl)-2-acetylamin]-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester in 2 ml Methylenchlorid und 0,55 ml Anisol mit 8,2 ml Trifluoressigsäure und anschliessender Behandlung mit methanolischer Natrium-2-äthylhexanoat-Lösung erhält man 55 analog Beispiel 1a) die Titelverbindung vom Rf-Wert 0,20 (UPC₁₂-Platten, Wasser/Acetonitril 95:5); IR-Spektrum (Nujol): charakteristische Absorptionsbanden bei 3350; 1765; 1605 cm⁻¹.

b) *3-Acetoxymethyl-7β-[2-(2-(2,6-dichlorphenylamino)-1H-imidazol-4-yl)-acetylamin]-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester*

Eine Mischung von 0,858 g (3,0 mMol) 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-1H-imidazol-4-yl]-essigsäure und 1,95 g 65 (4,45 mMol) 3-Acetoxymethyl-7β-amino-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran wird bei 0° mit 0,5 g 1-Hydroxybenzotriazol und 1,42 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 4 ml trockenem Te-

trahydrofuran versetzt, während 2 Stunden bei 0° und weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtrieren des Reaktionsgemisches wird das Filtrat mit Äthylacetat verdünnt und nacheinander mit Phosphatpufferlösung (pH 8,0) und wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand enthält die Titelverbindung vom Rf-Wert 0,60 (Silicagel, Chloroform/Methanol/Eisessig 85:12:3); IR-Spektrum (Nujol): charakteristische Absorptionsbanden bei 3350; 1765; 1735 cm⁻¹.

Beispiel 3

a) Natrium-3-acetoxymethyl-7β-[2-(2-amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl)-2-Z-methoxyiminoacetylamin]-3-cephem-4-carboxylat

Durch Umsetzung von 1,5 g (2,0 mMol) 3-Acetoxymethyl-7β-[2-(2-amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl)-2-Z-methoxyiminoacetylamin]-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester in 2,5 ml Methylenchlorid und 1,05 ml Anisol mit 8 ml Trifluoressigsäure und anschließender Behandlung mit methanolischer Natrium-2-äthylhexanoat-Lösung erhält man analog Beispiel 1a) die Titelverbindung vom Rf-Wert ca. 0,50 (UPC₁₂-Platten, Wasser/Acetonitril 2:1); IR-Spektrum (Nujol): charakteristische Absorptionsbanden bei 3350; 1765; 1620; 1050 cm⁻¹

b) 3-Acetoxymethyl-7β-[2-(2-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl)-2-Z-methoxyiminoacetylamin]-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester

Durch Umsetzung von 1,74 g (5,30 mMol) 2-[2-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-methoxyiminoessigsäure und 2,30 g (5,30 mMol) 3-Acetoxymethyl-7β-amino-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester in 40 ml Methylenchlorid erhält man analog Beispiel 1b) die Titelverbindung vom Rf-Wert 0,60 (Silicagel, Chloroform/Methanol/Eisessig 85:12:3); IR-Spektrum (CH₂Cl₂): charakteristische Absorptionsbanden bei 1765; 1735; 1045 cm⁻¹.

c) 2-[2-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-methoxyiminoessigsäure

Eine Lösung von 8,00 g (23,30 mMol) 2-[2-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-methoxyiminoessigsäuremethylester in 100 ml Methanol wird mit 69 ml 1N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure auf pH 8,5 gestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit verdünnter Salzsäure auf pH 2,5 gebracht und das ausgefallene Produkt abgenutscht. Man erhält die Titelverbindung vom Rf-Wert 0,35 (Silicagel, s-Butanol/Eisessig/Wasser 67:10:23). IR-Spektrum (Nujol): charakteristische Absorptionsbanden bei 3550; 3245; 1620; 1045 cm⁻¹.

d) 2-[2-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-methoxyiminoessigsäuremethylester

In eine Mischung von 36,0 g (0,148 Mol) 2,6-Dichlorphenylisocyanidchlorid mit 150 ml Acetonitril wird während 60 Min. Ammoniakgas eingeleitet. Diese Mischung wird anschliessend auf 20° abgekühlt und mit einer Lösung von 52,8 g (0,222 Mol) 2-Methoxyimino-4-bromoacetessigsäuremethylester in 150 ml Acetonitril versetzt. Unter Einleiten von Ammoniakgas wird die Mischung auf 75° erwärmt und bei dieser Temperatur während 6 Stunden gerührt und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt. Die unlöslichen

Anteile werden abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diäthyläther verrieben. Man erhält die Titelverbindung vom Rf-Wert ca. 0,60 (Silicagel, Chloroform/Methanol 9:1). IR-Spektrum (CH₂Cl₂): charakteristische Absorptionsbanden bei 3460; 3380; 1743; 1630; 1040 cm⁻¹.

Beispiel 4

Natrium-7β-[2-(2-amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl)-2-Z-methoxyiminoacetylamin]-3-cephem-4-carboxylat

Eine Mischung von 1,15 g (3,50 mMol) 2-[2-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-methoxyiminoessigsäure und 0,82 g Phosphorpentachlorid in 15 ml Methylenchlorid wird während 30 Min. bei -10° gerührt (Lösung 1). Eine Mischung von 0,70 g 7β-Amino-3-cephem-4-carbonsäure, 5,80 g Trimethylsilylacetamid und 15 ml Methylenchlorid wird während 20 Min. bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend auf -10° abgekühlt (Lösung 2). Lösung 1 und Lösung 2 werden vereinigt. Die Mischung wird bei 0° während 3 Stunden gerührt und anschliessend auf gesättigte Natriumbicarbonatlösung gegossen. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit wässriger Salzsäure auf pH 4,5 gestellt und chromatographiert (XAD-2 Adsorberharz, Wasser). Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden eingeeengt, in Methanol gelöst und mit einer ca. 3N Natrium-2-äthylhexanoatlösung auf pH 7 gestellt. Nach Zugabe von Diäthyläther wird der gebildete Niederschlag abgenutscht und chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung vom Rf-Wert 0,35 (UPC₁₂-Platten, Wasser/Acetonitril 2:1); IR-Spektrum (Nujol): charakteristische Absorptionsbanden bei 3350; 1765; 1610; 1045 cm⁻¹.

Beispiel 5

7β-[2-(2-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl)-2-Z-methoxyiminoacetylamin]-3-cephem-4-carbonsäurepivaloyloxymethylester

Eine Mischung von 1,33 g (2,49 mMol) Natrium-7β-[2-(2-amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-imidazol-4-yl)-2-Z-methoxyiminoacetylamin]-3-cephem-4-carboxylat in 15 ml N,N'-Dimethylformamid wird bei 0° mit 0,56 ml Jodmethylpivalat versetzt und während 60 Min. gerührt, in 70 ml Phosphatpuffer vom pH 7,0 gegossen und mit Äthylacetat/Aceton (4:1) extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Verreiben des Rückstandes mit Diäthyläther/Hexan erhält man die Titelverbindung vom Rf-Wert 0,85 (Silicagel, sec.-Butanol/Eisessig/Wasser 67:10:23); IR-Spektrum (Nujol): charakteristische Absorptionsbanden bei 3030; 1765; 1735; 780 cm⁻¹.

Beispiel 6

Trockenampullen oder Vialen enthaltend 0,5 g Wirkstoff, z.B. 3-Acetoxymethyl-7β-[2-(2-amino-1H-imidazol-4-yl)-2-Z-methoxyiminoacetylamin]-3-cephem-4-carbonsäure, kann man folgendermassen herstellen:

Zusammensetzung (für 1 Ampulle oder Vial):

Wirkstoff 0,5 g

Mannit 0,05 g

Eine sterile wässrige Lösung bestehend aus Wirkstoff und Mannit wird unter aseptischen Bedingungen in 5 ml-Ampullen oder 5 ml-Vialen eingefüllt, worauf diese verschlossen und geprüft werden.