



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 501/04
C 07 D 501/59
C 07 D 501/60



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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

621 352

⑳ Gesuchsnummer: 169/80

㉔ Teilgesuch von: 2157/75

㉕ Anmeldungsdatum: 20.02.1975

㉖ Patent erteilt: 30.01.1981

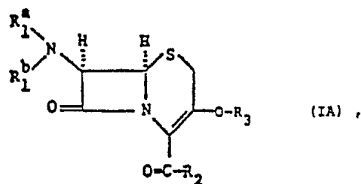
㉗ Patentschrift veröffentlicht: 30.01.1981

㉘ Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

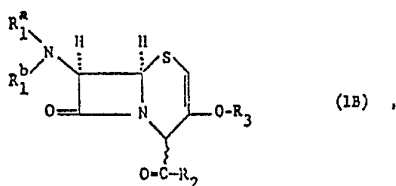
㉙ Erfinder:
Prof. Dr. Robert Burns Woodward,
Cambridge/MA (US)
Dr. Hans Bickel, Binningen

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Enolderivaten.

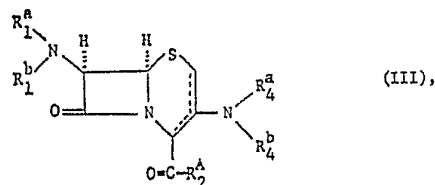
⑤⑦ Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein neues Verfahren zur Herstellung von 7β-Amino-3- bzw. 2-cephem-3-ol-4-carbonsäureverbindungen der Formel IA



bzw. der Formel IB



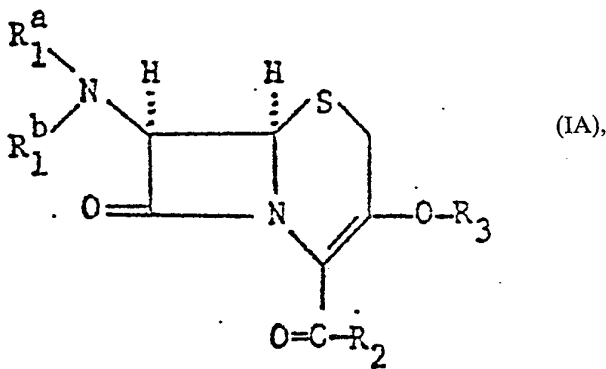
worin R₁^a Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe R₁^A darstellt, R₁^b für Wasserstoff oder eine Acylgruppe Ac steht, oder R₁^a und R₁^b zusammen eine bivalente Aminoschutzgruppe darstellen, R₂ für Hydroxy oder einen, zusammen mit der Carbonylgruppierung -C(=O)-, eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest R₂^A steht, und R₃ für Wasserstoff, Niederalkyl oder für gegebenenfalls substituiertes α-Phenylniederalkyl steht, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel



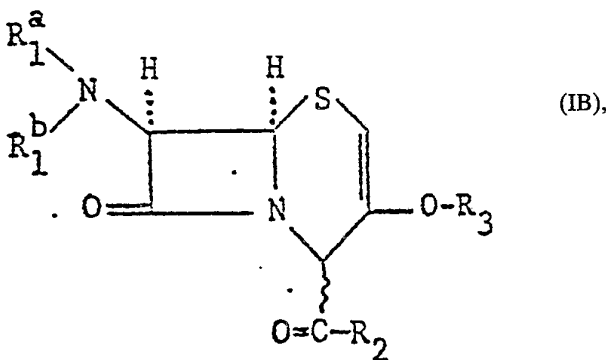
in dem die Doppelbindung in 2,3- oder 3,4-Stellung sein kann, die Aminogruppe -N(R₄^a) (R₄^b) zur -OR₃-Gruppe solvolysiert,

PATENTANSPRÜCHE

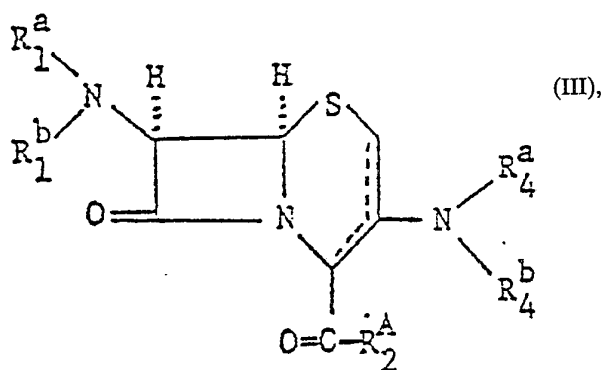
1. Verfahren zur Herstellung von 7 β -Amino-3-cephem-3-ol-4-carbonsäureverbindungen der Formel



worin R^a₁ Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe R^A₁ darstellt, R^b₁ für Wasserstoff oder eine Acylgruppe Ac steht, oder R^a₁ und R^b₁ zusammen eine bivalente Aminoschutzgruppe darstellen, R₂ für Hydroxy oder einen, zusammen mit der Carbonylgruppierung -C(=O)- eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest R^A₂ steht, und R₃ für Wasserstoff, Niederalkyl oder für gegebenenfalls substituiertes α -Phenylniederalkyl steht, und den entsprechenden 2-Cephemverbindungen der Formel



worin R^a₁, R^b₁, R₂ und R₃ die oben gegebenen Bedeutungen haben, oder Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel



in dem die Doppelbindung in 2,3- oder 3,4-Stellung sein kann, worin R^a₁, R^b₁ und R^A₂ die unter Formel IA genannten Bedeutungen haben und die Gruppe -N(R^a₄)(R^b₄) für eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe steht, die Aminogruppe -N(R^a₄)(R^b₄) zur Gruppe -OR₃ solvolysiert, und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung mit salzbildender Gruppe in ein Salz oder

ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Enamine der Formel III einsetzt, worin R^a₁ eine Aminoschutzgruppe R^A₁ darstellt, welche für eine Acylgruppe Ac steht, worin gegebenenfalls vorhandene freie funktionelle Gruppen geschützt sein können, R^b₁ Wasserstoff bedeutet, R^A₂ eine mit der -C(=O)-Gruppierung eine veresterte Carboxylgruppe bildende Gruppe darstellt, wobei gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppen in einer veresterten Carboxylgruppe der Formel -C(=O)-R^A₂ geschützt sein können, die Gruppe -N(R^a₄)(R^b₄) eine sekundäre Aminogruppe bedeutet, worin einer der Substituenten R^a₄ und R^b₄ Wasserstoff und der andere einen aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der etwa bis zu 18, insbesondere bis zu 12 und bevorzugt bis zu 7 Kohlenstoffatome enthält, darstellt, oder eine tertiäre Aminogruppe bedeutet, worin jeder der Substituenten R^a₄ und R^b₄ einen der angegebenen aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffreste wobei R^a₄ und R^b₄ gleich oder verschieden sein können, und wobei beide Substituenten R^a₄ und R^b₄ durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder über ein Sauerstoff-, Schwefel- oder gegebenenfalls substituiertes, wie niederalkyliertes, z.B. methyliertes Stickstoffatom miteinander verbunden sein können, darstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Ausgangsstoffe der Formel III verwendet, worin einer der Reste R^a₄ oder R^b₄ Wasserstoff und der andere eine gegebenenfalls z.B. durch Niederalkoxy, wie Methoxy, Niederalkylthio, wie Methylthio, Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, Aryl, wie Phenyl oder Heterocyclyl, wie Thienyl, substituierte Alkyl-, insbesondere Niederalkylgruppe, z.B. Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, 2-Aethoxy-äthyl, 2-Methylthioäthyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl oder Thienylmethyl, oder eine gegebenenfalls z.B. durch Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Niederalkylthio, wie Methylthio, Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, Aryl, wie Phenyl oder Heterocyclyl, wie Furyl, substituierte Cycloalkylgruppe, wie gegebenenfalls wie angegeben substituiertes Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, oder worin -N(R^a₄)(R^b₄) Dimethylamino, Diäthylamino, N-Methyl-äthylamino, Di-isopropylamino, N-Methyl-isopropylamino, Dibutylamino, N-Methyl-isobutylamino, Dicyclopropylamino, N-Methyl-cyclopropylamino, Dicyclopentylamino, N-Methylcyclopentylamino, Dicyclohexylamino N-Methyl-cyclohexylamino, N-Dibenzylamino, N-Methyl-benzylamino, N-Cyclopropyl-benzylamino, 1-Aziridinyl, 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidyl, 1H-2,3,4,5,6,7-Hexahydroazepinyl, 4-Morpholinyl, 4-Thiomorpholinyl, 1-Piperazinyl oder 4-Methyl-1-piperazinyl, bedeutet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass man Ausgangsstoffe der Formel III einsetzt, worin die Gruppe -N(R^a₄)(R^b₄) 1-Pyrrolidinyl, n-Methylcyclohexylamino oder Cyclohexylamino bedeutet.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Solvolyse durch Zugabe von Wasser oder einem Alkohol der Formel R₃-OH und einer katalytischen bis äquimolaren Menge einer organischen oder anorganischen Säure durchführt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Gemisch von isomeren Verbindungen in die einzelnen Isomeren auf trennt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung eine geschützte Carboxylgruppe der Formel -C(=O)-R^A₂ durch alkalische oder saure Hydrolyse, Alkohololyse, Acidolyse, oder durch Behandeln mit einem Reduktionsmittel oder durch Bestrahlen in eine freie Carboxylgruppe überführt.

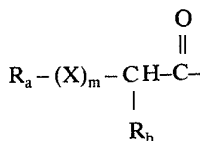
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der For-

mel IA, worin R_3 Wasserstoff bedeutet, durch Verätherung in eine Verbindung der Formel IA oder IB überführt, worin R_3 Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes α -Phenylniederalkyl bedeutet.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–8, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung, worin R_1^a oder R_1^b eine Acylgruppe bedeutet, eine geeignete Acylgruppe, z.B. durch Behandeln mit einem Imidhalogenidbildenden Mittel, Umsetzen des entstandenen Imidhalogenids mit einem Alkohol und Spalten des gebildeten Iminoäthers, abspaltet und durch Wasserstoff ersetzt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–9, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung eine freie Aminogruppe schützt, z.B. acyliert.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–8, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IA, worin R_1^b Wasserstoff bedeutet, R_1^a Wasserstoff, eine Acylgruppe der Formel

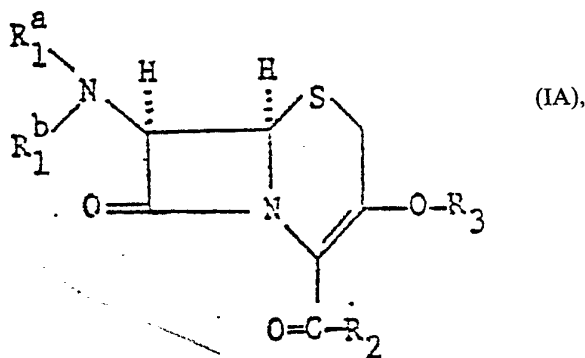


worin R_a Phenyl, Hydroxyphenyl, Hydroxy-chlorphenyl, Thienyl, Phyrindyl, Aminopyridinium, Furyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl oder 1,4-Cyclohexadienyl darstellt, wobei in solchen Resten Hydroxysubstituenten durch Acylreste geschützt sein können, X Sauerstoff oder Schwefel darstellt, m für 0 oder 1 steht, und R_b für Wasserstoff oder, wenn m 0 bedeutet, für gegebenenfalls geschütztes Amino, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy, oder O-Niederalkylphosphono oder O,O'-Diniederalkyl-phosphono steht, oder einen 5-Amino-5-carboxy-valerylrest bedeutet, worin die Amino- und Carboxylgruppe gegebenenfalls geschützt sind, und R_2^a und R_3 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, herstellt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–6, dadurch gekennzeichnet, dass man den 7 β -Phenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-nitrobenzylester herstellt.

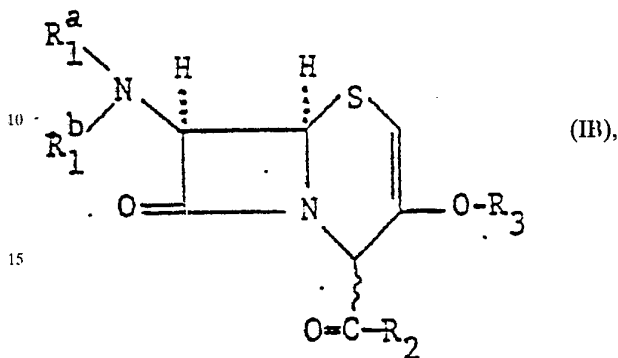
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–6, dadurch gekennzeichnet, dass man den 7 β -Phenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester herstellt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 7 β -Amino-3-cephem-3-ol-4-carbonsäureverbindungen der Formel



worin R_1^a Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe R_1^a darstellt, R_1^b für Wasserstoff oder eine Acylgruppe Ac steht, oder R_1^a und R_1^b zusammen eine bivalente Aminoschutzgruppe dar-

stellen, R_2 für Hydroxy oder einen, zusammen mit der Carboxylgruppierung $-\text{C}(=\text{O})-$ eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest R_2^a steht, und R_3 für Wasserstoff, Niederalkyl oder für gegebenenfalls substituiertes α -Phenylniederalkyl steht und den entsprechen 2-Cephemverbindungen der Formel



worin R_1^a , R_1^b , R_2 und R_3 die oben gegebenen Bedeutungen haben, oder Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen.

In 2-Cephem-Verbindungen der Formel IB mit der Doppelbindung in 2,3-Stellung weist die gegebenenfalls geschützte Carboxylgruppe der Formel $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_2$ vorzugsweise die α -Konfiguration auf.

Eine Aminoschutzgruppe R_1^a ist eine durch Wasserstoff ersetzbare Gruppe, in erster Linie eine Acylgruppe Ac, ferner eine Triarylmethyl-, insbesondere die Tritylgruppe, sowie eine organische Silyl-, oder eine organische Stannylgruppe. Eine Gruppe Ac, die auch für einen Rest R_1^b stehen kann, stellt in erster Linie den Acylrest einer organischen Carbonsäure, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, insbesondere den Acylrest einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen, araliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Carbonsäure (inkl. Ameisensäure), sowie den Acylrest eines Kohlensäurehalbderivates dar.

Eine durch die Reste R_1^a und R_1^b zusammen gebildete bivalente Aminoschutzgruppe ist insbesondere der bivalente Acylrest einer organischen Dicarbonsäure, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, in erster Linie der Diacylrest einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure, ferner der Acylrest einer, in α -Stellung vorzugsweise substituierten, z.B. einen aromatischen oder heterocyclischen Rest enthaltenden, α -Aminoessigsäure, worin die Aminogruppe über einen, vorzugsweise substituierten, z.B. zwei Niederalkyl-, wie Methylgruppen enthaltenden Methylenrest mit dem Stickstoffatom verbunden ist. Die Reste R_1^a und R_1^b können zusammen auch einen organischen, wie einen aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen oder araliphatischen Ylidenrest, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, darstellen.

Eine geschützte Carboxylgruppe der Formel $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_2^a$ ist in erster Linie eine veresterte Carboxylgruppe, kann aber auch eine, üblicherweise gemischte Anhydridgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoyl- oder Hydrazinocarboxylgruppe darstellen.

Die Gruppe R_2^a kann deshalb eine, durch einen organischen Rest verätherte Hydroxygruppe sein, worin der organische Rest vorzugsweise bis zu 18 Kohlenstoffatome enthält, die zusammen mit der $-\text{C}(=\text{O})-$ -Gruppierung eine veresterte Carboxylgruppe bildet. Solche organischen Reste sind z.B. aliphatische cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische, aromatische oder araliphatische Reste, insbesondere gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste dieser Art, sowie heterocyclische oder heterocyclisch-aliphatische Reste.

Die Gruppe $R^{\frac{A}{2}}$ kann auch für einen organischen Silyloxyrest, sowie einen durch einen organometallischen Rest verätherte Hydroxygruppe, wie eine entsprechende organische Stannyloxygruppe, insbesondere eine durch 1 bis 3 gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, wie aliphatische Kohlenwasserstoffreste, und gegebenenfalls durch Halogen, wie Chlorsubstituierten Silyloxy- oder Stannyloxygruppe, stehen.

Ein mit einer $-C(=O)-$ Gruppierung eine, in erster Linie gemischte, Anhydridgruppe bildender Rest $R^{\frac{A}{2}}$ ist beispielsweise Halogen, wie Chlor oder ein Acyloxyrest, worin Acyl den entsprechenden Rest einer organischen Carbonsäure, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, wie einer aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Carbonsäure oder eines Kohlensäurehalbderivats, wie eines Kohlensäurehalbesters darstellt.

Ein mit einer $-C(=O)-$ Gruppierung eine Carbamoylgruppe bildender Rest $R^{\frac{A}{2}}$ ist eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, worin Substituenten gegebenenfalls substituierte monovalente oder bivalente Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, wie gegebenenfalls substituierte monovalente oder bivalente aliphatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, ferner entsprechende heterocyclische oder heterocyclisch-aliphatische Reste mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen und/oder funktionelle Gruppen, wie gegebenenfalls funktionell abgewandeltes, insbesondere freies Hydroxy, ferner veräthertes oder verestertes Hydroxy, worin die verätherten bzw. veresternden Reste z.B. die oben gegebenen Bedeutungen haben und vorzugsweise bis zu 18 Kohlenstoffatome enthalten, sowie Acylreste, in erster Linie von organischen Carbonsäuren und von Kohlensäurehalbderivaten, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, darstellen.

In einer substituierten Hydrazinocarbonylgruppe der Formel $-C(=O)-R^{\frac{A}{2}}$ kann eines der beiden Stickstoffatome substituiert sein, wobei als Substituenten in erster Linie gegebenenfalls substituierte monovalente oder bivalente Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen wie gegebenenfalls substituierte, monovalente oder bivalente aliphatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, ferner entsprechende heterocyclische oder heterocyclisch-aliphatische Reste mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, und/oder funktionelle Gruppen, wie Acylreste, in erster Linie von organischen Carbonsäuren oder von Kohlensäurehalbderivaten, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, in Frage kommen.

Die in der vorstehenden und nachfolgenden Beschreibung verwendeten Allgemeinbegriffe haben z.B. folgende Bedeutungen:

Ein aliphatischer Rest, inklusive der aliphatische Rest einer entsprechenden organischen Carbonsäure, sowie ein entsprechender Ylidenrest, ist ein gegebenenfalls substituierter einwertiger oder zweiwertiger aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, insbesondere Niederalkyl, sowie Niederalkenyl oder Niederalkinyl, ferner Niederalkyliden, das z.B. bis zu 7, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome enthalten kann. Solche Reste können gegebenenfalls durch funktionelle Gruppen, z.B. durch freie, verätherte oder veresterte Hydroxy- oder Mercaptogruppen, wie Niederalkoxy, Niederalkenyl, Niederalkyldioxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy oder Phenylniederalkoxy, Niederalkylthio oder gegebenenfalls substituiertes Phenylthio, Phenylniederalkylthio, Heterocyclylthio oder Heterocyclyniederalkylthio, gegebenenfalls substituiertes Niederalkoxy-carbonyloxy oder Niederalkanoyloxy, oder Halogen, ferner durch Oxo, Nitro, gegebenenfalls substituiertes Amino, z.B. Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkylenamino,

Oxanierderalkylenamino oder Azanierderalkylenamino, sowie Acylamino, wie Niederalkanoylamino, Niederalkoxy-carbonylamino, Halogenniederalkoxy-carbonylamino, gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxy-carbonylamino, gegebenenfalls substituiertes Carbamoylamino, Ureidocarbonylamino oder Guanidinocarbonylamino, ferner gegebenenfalls in Salz-, wie Alkalimetallsalzform vorliegendes Sulfoamino, Azido, Acyl, wie Niederalkanoyl, oder Benzoyl, gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxyl, wie in Salzform vorliegendes Carboxyl, verestertes Carboxyl, wie Niederalkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiertes Carbamoyl, wie N-Niederalkyl- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, ferner gegebenenfalls substituiertes Ureidocarbonyl oder Guanidinocarbonyl, oder Cyan, gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Sulfo, wie Sulfamoyl oder in Salzform vorliegendes Sulfo, oder gegebenenfalls O-Mono- oder O,O-disubstituiertes Phosphono, worin Substituenten z.B. gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl darstellen, wobei O-unsubstituiertes oder O-monosubstituiertes Phosphono auch in Salz- wie Alkalimetallsalzform vorliegen kann, mono-, di- oder polysubstituiert sein.

Ein bivalenter aliphatischer Rest, inkl. der entsprechende Rest einer bivalenten aliphatischen Carbonsäure ist z.B. Niederalkylen oder Niederalkenyl, das gegebenenfalls, z.B. wie ein oben angegebener aliphatischer Rest, mono-, di- oder polysubstituiert und/oder durch Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel unterbrochen sein kann.

Ein cycloaliphatischer oder cycloaliphatisch-aliphatischer Rest, inklusive der cycloaliphatische oder cycloaliphatisch-aliphatische Rest in einer entsprechenden organischen Carbonsäure oder ein entsprechender cycloaliphatischer oder cycloaliphatisch-aliphatischer Ylidenrest ist ein gegebenenfalls substituierter, mono- oder bivalenter cycloaliphatischer oder cycloaliphatisch-aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, z.B. mono-, bi- oder polycyclisches Cycloalkyl oder Cycloalkenyl, ferner Cycloalkyliden, bzw. Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-niederalkyl oder -niederalkenyl, ferner Cycloalkyl-niederalkyliden oder Cycloalkenylniederalkyliden, worin Cycloalkyl und Cycloalkyliden z.B. bis zu 12, wie 3-8, vorzugsweise 3-6 Ringkohlenstoffatome enthält, während Cycloalkenyl, z.B. bis zu 12, wie 3-8, z.B. 5-8, vorzugsweise 5 oder 6 Ringkohlenstoffatome, sowie 1 bis 2 Doppelbindungen aufweist und der aliphatische Teil eines cycloaliphatisch-aliphatischen Restes z.B. bis zu 7, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome enthalten kann. Die obigen cycloaliphatischen oder cycloaliphatisch-aliphatischen Reste können, wenn erwünscht, z.B. durch gegebenenfalls substituierte aliphatische Kohlenwasserstoffreste, wie durch die obgenannten, gegebenenfalls substituierten Niederalkylgruppen, oder dann z.B. wie die obgenannten aliphatischen Kohlenwasserstoffreste, durch funktionelle Gruppen mono-, di- oder polysubstituiert sein.

Ein aromatischer Rest, inklusive der aromatische Rest einer entsprechenden Carbonsäure, ist ein gegebenenfalls substituierter aromatischer Kohlenwasserstoffrest, z.B. ein mono-, bi- oder polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoffrest, insbesondere Phenyl, sowie Biphenyl oder Naphthyl, das gegebenenfalls, z.B. wie die obgenannten aliphatischen und cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffreste, mono-, di- oder polysubstituiert sein kann.

Ein bivalenter aromatischer Rest, z.B. einer aromatischen Carbonsäure, ist in erster Linie 1,2-Arylen-, insbesondere 1,2-Phenylen, das gegebenenfalls, z.B. wie die obgenannten aliphatischen und cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffreste, mono-, di- oder polysubstituiert sein kann.

Ein araliphatischer Rest, inklusive der araliphatische Rest in einer entsprechenden Carbonsäure, ferner ein araliphatischer Ylidenrest, ist z.B. ein gegebenenfalls substituierter araliphatischer Kohlenwasserstoffrest, wie ein gegebenenfalls substituierter, z.B. bis zu drei, gegebenenfalls substituierte mono-, bi-

oder polycyclische, aromatische Kohlenwasserstoffreste aufweisender aliphatischer Kohlenwasserstoffrest und stellt in erster Linie Phenyl-nieder-alkyl oder Phenyl-niederalkenyl, sowie Phenyl-niederalkinyl, ferner Phenylniederalkyliden dar, wobei solche Reste z.B. 1–3 Phenylgruppen enthalten und gegebenenfalls, z.B. wie die obgenannten aliphatischen und cycloaliphatischen Reste, im aromatischen und/oder aliphatischen Teil mono-, di- oder polysubstituiert sein können.

Heterocyclische Gruppen, eingeschlossen solche in heterocyclisch-aliphatischen Resten, inklusive heterocyclische oder heterocyclisch-aliphatische Gruppen in entsprechenden Carbonsäuren, sind insbesondere monocyclische, sowie bi- oder polycyclische aza-, thia-, oxa-, thiaza-, thiadiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetrazacyclische Reste aromatischen Charakters, ferner entsprechende partiell oder ganz gesättigte heterocyclische Reste dieser Art, wobei solche Reste gegebenenfalls, z.B. wie die obgenannten cycloaliphatischen Reste, mono-, di- oder polysubstituiert sein können. Der aliphatische Teil in heterocyclisch-aliphatischen Resten hat z.B. die für die entsprechenden cycloaliphatisch-aliphatischen oder araliphatischen Reste gegebene Bedeutung.

Der Acylrest eines Kohlenwasserstoffderivates ist vorzugsweise der Acylrest eines entsprechenden Halbesters, worin der organische Rest der Estergruppe einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen heterocyclisch-aliphatischen Rest darstellt, in erster Linie der Acylrest eines gegebenenfalls, z.B. in α - oder β -Stellung, substituierten Niederalkylhalbesters der Kohlenwasserstoff, sowie eines gegebenenfalls im organischen Rest substituierten Niederalkenyl-, Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-niederalkyl-halbesters der Kohlenwasserstoff. Acylreste eines Kohlenwasserstoffderivates sind ferner entsprechende Reste von Niederalkylhalbestern der Kohlenwasserstoff, in welchen der Niederalkylteil eine heterocyclische Gruppe, z.B. eine der obgenannten heterocyclischen Gruppen aromatischen Charakters, enthält, wobei sowohl der Niederalkylrest, als auch die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls substituiert sein können. Der Acylrest eines Kohlenwasserstoffderivates kann auch eine gegebenenfalls N-substituierte Carbamoylgruppe, wie eine gegebenenfalls halogenierte N-Niederalkylcarbamoylgruppe sein.

Eine verätherte Hydroxygruppe ist in erster Linie gegebenenfalls substituiertes Niederalkoxy, worin Substituenten in erster Linie freie oder funktionell abgewandelte, wie verätherte oder veresterte Hydroxygruppen, insbesondere Niederalkoxy oder Halogen darstellen, ferner Niederalkenyl-, Cycloalkoxy oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl-, sowie Heterocycloxy oder Heterocyclylniederalkoxy, insbesondere auch gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxy.

Eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe ist z.B. Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkylenamino, Oxaniederalkylenamino, Thianiederalkylenamino, Azaniederalkylenamino, Hydroxyamino, Niederalkoxyamino, Niederalkoxyamino, Niederalkoxyamino, Niederalkoxyamino oder Niederalkoxyamino.

Eine gegebenenfalls substituierte Hydrazinogruppe ist z.B. Hydrazino, 2-Niederalkylhydrazino, 2,2-Diniederalkylhydrazino, 2-Niederalkoxycarbonylhydrazino oder 2-Niederalkoxyhydrazino.

Niederalkyl ist z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, sowie n-Pentyl, Isopentyl, n-Hexyl, Isohexyl oder n-Heptyl, während Niederalkenyl z.B. Vinyl, Allyl, Isopropenyl, 2- oder 3-Methallyl oder 3-Butenyl, Niederalkinyl z.B. Propargyl- oder 2-Butinyl, und Niederalkyliden z.B. Isopropyliden oder Isobutyliden sein kann.

Niederalkylen ist z.B. 1,2-Äthylen, 1,2- oder 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen oder 1,6-Hexylen, während Niederalkenylen z.B. 1,2-Äthylen oder 2-Buten-1,4-ylen ist. Durch

Heteroatome unterbrochenes Niederalkylen ist z.B. Oxaniederalkylen, wie 3-Oxa-1,5-pentylen, Thianiederalkylen, wie 3-Thia-1,5-pentylen, oder Azaniederalkylen, wie 3-Niederalkyl-3-aza-1,5-pentylen, z.B. 3-Methyl-3-aza-1,5-pentylen.

Cycloalkyl ist z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, sowie Adamantyl, Cycloalkenyl z.B. Cyclopropenyl, 1-, 2- oder 3-Cyclopentenyl, 1-, 2- oder 3-Cyclohexenyl, 3-Cycloheptenyl oder 1,4-Cyclohexadienyl, und Cycloalkyliden z.B. Cyclopentyliden oder Cyclohexyliden.

Cycloalkyl-niederalkyl oder -niederalkenyl ist z.B. Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylmethyl-, -1,1- oder -1,2-äthyl-, -1,1-, -1,2- oder -1,3-propyl-, -vinyl oder -allyl-, während Cycloalkylniederalkyl oder -niederalkenyl z.B. 1-, 2- oder 3-Cyclopentenyl-, 1-, 2- oder 3-Cyclohexenyl- oder 1-, 2- oder 3-Cycloheptenylmethyl-, -1,1- oder -1,2-äthyl-, -1,1-, -1,2- oder -1,3-propyl-, -vinyl oder -allyl darstellt. Cycloalkyl-niederalkyliden ist z.B. 3-Cyclohexenylmethyliden.

Naphthyl ist 1- oder 2-Naphthyl, während Biphenyl z.B. 4-Biphenyl darstellt.

Phenyl-niederalkyl oder Phenyl-niederalkenyl ist z.B. Benzyl, 1- oder 2-Phenyläthyl, 1-, 2- oder 3-Phenylpropyl, Diphenylmethyl, Trityl, Styryl oder Cinnamyl, Naphthyl-niederalkyl z.B. 1- oder 2-Naphthylmethyl, und Phenylniederalkyliden z.B. Benzyliden.

Heterocyclische Reste sind in erster Linie gegebenenfalls substituierte heterocyclische Reste aromatischen Charakters, z.B. entsprechende monocyclische, monoaza-, monothia- oder monooxacyclische Reste, wie Pyrrol, z.B. 2-Pyrrol oder 3-Pyrrol, Pyridyl, z.B. 2-, 3 oder 4-Pyridyl, ferner Pyridinium, Thienyl, z.B. 2- oder 3-Thienyl, oder Furyl, z.B. 2-Furyl, bicyclisches monoaza-, monooxa- oder monothia-cyclische Reste, wie Indolyl, z.B. 2- oder 3-Indolyl, Chinolyl, z.B. 2- oder 4-Chinolyl, Isochinolyl, z.B. 1-Isochinolyl, Benzofuranlyl, z.B. 2- oder 3-Benzofuranlyl, oder Benzothienyl, z.B. 2- oder 3-Benzothienyl, monocyclische diaza-, triaza-, tetraza-, oxaza-, thiaza- oder thiadiaza-cyclische Reste, wie Imidazolyl, z.B. 2-Imidazolyl, Pyrimidinyl, z.B. 2- oder 4-Pyrimidinyl, Triazolyl, z.B. 1,2,4-Triazol-3-yl, Tetrazolyl, z.B. 1- oder 5-Tetrazolyl, Oxazolyl, z.B. 2-Oxazolyl, Isoxazolyl, z.B. 3- oder 4-Isoxazolyl, Thiazolyl, z.B. 2-Thiazolyl, Isothiazolyl, z.B. 3- oder 4-Isothiazolyl oder 1,2,4- oder 1,3,4-Thiadiazolyl, z.B. 1,2,4-Thiadiazol-3-yl oder 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, oder bicyclische diaza-, oxaza- oder thiazacyclische Reste, wie Benzimidazolyl, z.B. 2-Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, z.B. 2-Benzoxazolyl, oder Benzthiazolyl, z.B. 2-Benzthiazolyl. Entsprechende partiell oder ganz gesättigte Reste sind z.B. Tetrahydrothienyl, wie 2-Tetrahydrothienyl, Tetrahydrofuryl, wie 2-Tetrahydrofuryl, oder Piperidyl, z.B. 2- oder 4-Piperidyl. Heterocyclisch-aliphatische Reste sind heterocyclische Gruppen, insbesondere die obgenannten, enthaltendes Niederalkyl oder Niederalkenyl. Die obgenannten Heterocyclische Reste können z.B. durch gegebenenfalls substituierte aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste, insbesondere Niederalkyl, wie Methyl, oder gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, wie Chlor, substituiertes Phenyl, z.B. Phenyl oder 4-Chlorphenyl, oder, z.B. wie die aliphatischen Kohlenwasserstoffreste, durch funktionelle Gruppen substituiert sein.

Niederalkoxy ist z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy oder tert.-Pentoxy. Diese Gruppen können substituiert sein, z.B. wie in Halogen-niederalkoxy, insbesondere 2-Halogen-niederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichlor-, 2-Chlor-, 2-Brom- oder 2-Jodäthoxy. Niederalkoxy ist z.B. Vinyloxy oder Allyloxy, Niederalkylenoxy z.B. Methylendioxy, Äthylendioxy oder Isopropylendioxy, Cycloalkoxy, z.B. Cyclopentoxy, Cyclohexoxy oder Adamantoxy, Phenyl-niederalkoxy, z.B. Benzoyloxy, 1- oder 2-Phenyläthoxy, Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy, oder Heterocycloxy oder Heterocyclylniederalkoxy, z.B. Pyridylniederalk-

oxy, wie 2-Pyridylmethoxy, Furyl-niederalkoxy, wie Furfuryloxy, oder Thienyl-niederalkoxy, wie 2-Thenylloxy.

Niederalkylthio ist z.B. Methylthio, Äthylthio oder n-Butylthio, Niederalkenylthio z.B. Allylthio, und Phenyl-niederalkylthio z.B. Benzylthio, während durch Heterocyclreste oder heterocyclaliphatische Reste verätherte Mercaptogruppen insbesondere Pyridylthio, z.B. 4-Phyridylthio, Imidazolylthio, Thiazolylthio, z.B. 2-Thiazolylthio, 1,2,4- oder 1,3,4-Thiadiazolylthio, z.B. 1,2,4-Thiadiazol-3-ylthio oder 1,3,4-Thiadiazol-2-ylthio, oder Tetrazolylthio, z.B. 1-Methyl-5-tetrazolylthio sind.

Veresterte Hydroxygruppen sind in erster Linie Halogen, z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Jod, sowie Niederalkoxy-carbonyloxy, z.B. Methoxycarbonyloxy, Äthoxycarbonyloxy oder tert.-Butyloxycarbonyloxy, 2-Halogen-niederalkoxycarbonyloxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy, 2-Bromäthoxycarbonyloxy oder 2-Jodäthoxycarbonyloxy, oder Arylcarbonylmethoxycarbonyloxy, z.B. Phenacyloxycarbonyloxy.

Niederalkoxycarbonyl ist z.B. Methoxycarbonyl, Aethoxycarbonyl, n-Propyloxycarbonyl, Isopropyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl oder tert.-Pentyloxycarbonyl.

N-Niederalkyl- oder N,N-Diniederalkyl-carbamoyl ist z.B. N-Methylcarbamoyl, N-Äthylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, oder N,N-Diäthylcarbamoyl, während N-Niederalkylsulfamoyl z.B. N-Methylsulfamoyl oder N,N-Dimethylsulfamoyl darstellt.

Ein in Alkalimetallsalzform vorliegendes Carboxyl oder Sulfo ist z.B. ein in Natrium- oder Kaliumsalzform vorliegendes Carboxyl oder Sulfo.

Niederalkylamino- oder Diniederalkylamino ist z.B. Methylamino, Äthylamino, Dimethylamino oder Diäthylamino, Niederalkylenamino z.B. Pyrrolidino oder Piperidino, Oxaniederalkylenamino z.B. Morpholino, Thianiederalkylenamino z.B. Thiomorpholino, und Azaniederalkylenamino z.B. Piperazino oder 4-Methylpiperazino. Acylamino steht insbesondere für Carbamoylamino, Niederalkylcarbamoylamino-, wie Methylcarbamoylamino, Ureidocarbonylamino, Guanidinocarbonylamino, Niederalkoxycarbonylamino, z.B. Methoxycarbonylamino, Äthoxycarbonylamino oder tert.-Butyloxycarbonylamino, Halogenniederalkoxycarbonylamino, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino, Phenylniederalkoxycarbonylamino, wie 4-Methoxybenzyloxycarbonylamino, Niederalkanoylamino, wie Acetylamino oder Propionylamino, ferner für Phthalimido, oder gegebenenfalls in Salz-, wie Alkalimetall- z.B. Natrium-, oder Ammoniumsalzform, vorliegendes Sulfoamino.

Niederalkanoyl ist z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl.

O-Niederalkyl-phosphono ist z.B. O-Methyl- oder O-Äthyl-phosphono, O,O'-Diniederalkyl-phosphono, z.B. O,O-Dimethyl-phosphono oder O,O'-Diäthylphosphono, O-Phenyl-niederalkyl-phosphono, z.B. O-Benzyl-phosphono, und O-Niederalkyl-O'-phenyl-niederalkyl-phosphono, z.B. O-Benzyl-O'-methyl-phosphono.

Niederalkenylloxycarbonyl ist z.B. Vinyloxycarbonyl, während Cycloalkoxycarbonyl und Phenylniederalkoxycarbonyl, z.B. Adamantylloxycarbonyl, Benzylloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl-oxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl oder α -4-Biphenyl- α -methyl-äthoxycarbonyl darstellt. Niederalkoxycarbonyl, worin Niederalkyl z.B. eine monocyclische, monoaza-, monooxa- oder monothiacyclische Gruppe enthält, ist z.B. Furylniederalkoxycarbonyl, wie Furfuryloxycarbonyl, oder Thienylniederalkoxycarbonyl, wie 2-Thenylloxycarbonyl.

2-Niederalkyl- und 2,2-Diniederalkylhydrazino ist z.B. 2-Methylhydrazino oder 2,2-Dimethylhydrazino, 2-Niederalkoxycarbonylhydrazino z.B. 2-Methoxycarbonylhydrazino, 2-Äthoxycarbonylhydrazino oder 2-tert.-Butyloxycarbonylhydrazino, und Niederalkanoylhydrazino z.B. 2-Acetylhydrazino.

Eine Acylgruppe Ac steht insbesondere für einen in einem natürlich vorkommenden oder in einem bio-, halb- oder total-synthetisch herstellbaren, vorzugsweise pharmakologisch wirksamen N-Acylderivat einer 6-Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7-Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindung enthaltenen Acylrest einer organischen Carbonsäure, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, oder einen leicht absaltbaren Acylrest, insbesondere eines Kohlensäurehalbderivats.

Ein in einem pharmakologisch wirksamen N-Acylderivat einer 6-Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7-Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindung enthaltener Acylrest Ac ist in erster Linie eine Gruppe der Formel



worin n für O steht und R^I Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, oder einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Rest, vorzugsweise aromatischen Charakters, eine funktionell abgewandelte, z.B. veresterte oder verätherte Hydroxy- oder Mercapto- oder eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe bedeutet, oder worin n für 1 steht, R^I Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest, worin der heterocyclische Rest vorzugsweise aromatischen Charakter aufweist, eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte, vorzugsweise verätherte oder veresterte Hydroxy- oder Mercapto- oder eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, eine Acylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe oder eine Azidogruppe darstellt, und jeder der Reste R^{II} und R^{III} Wasserstoff bedeutet, oder worin n für 1 steht, R^I einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest bedeutet, worin der heterocyclische Rest vorzugsweise aromatischen Charakter aufweist, R^{II} eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte, z.B. veresterte oder verätherte Hydroxy- oder Mercapto- oder eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxyl- oder Sulfo- oder eine gegebenenfalls O-mono- oder O,O'-disubstituierte Phosphonogruppe, oder eine Azidogruppe bedeutet, und R^{III} für Wasserstoff steht, oder worin n für 1 steht, jeder der Reste R^I und R^{II} eine funktionell abgewandelte, vorzugsweise verätherte oder veresterte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxylgruppe bedeutet, und R^{III} Wasserstoff darstellt, oder worin n für 1 steht, R^I Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet und R^{II} und R^{III} zusammen einen gegebenenfalls substituierten, durch eine Doppelbindung mit dem Kohlenstoffatom verbundenen aliphatischen, cycloaliphatischen cycloaliphatisch-aliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellen, oder worin n für 1 steht, und R^I einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest, worin heterocyclische Reste vorzugsweise aromatischen Charakter aufweisen, R^{II} einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen,

cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest und R^{III} Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeuten.

In den obgenannten Acylgruppen der Formel A stehen z.B. n für O und R^I für Wasserstoff oder eine gegebenenfalls, vorzugsweise in 1-Stellung durch gegebenenfalls geschütztes Amino, Acylamino, worin Acyl in erster Linie für den Acylrest eines Kohlensäurehalbesters, wie einen Niederalkoxycarbonyl-, 2-Halogenniederalkoxycarbonyl- oder Phenylniederalkoxycarbonylrest steht, oder eine, gegebenenfalls in Salz-, z.B. Alkalimetallsalzform vorliegende Sulfoaminogruppe, substituierte Cycloalkylgruppe mit 5–7 Ringkohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls, vorzugsweise durch Hydroxy, Niederalkoxy, z.B. Methoxy, Acyloxy, worin Acyl in erster Linie für den Acylrest eines Kohlensäurehalbesters, wie einen Niederalkoxycarbonyl-, 2-Halogenniederalkoxycarbonyl- oder Phenylniederalkoxycarbonylrest steht, und/oder Halogen, z.B. Chlor, substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, eine gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, z.B. Methyl, und/oder Phenyl, das seinerseits Substituenten, wie Halogen, z.B. Chlor, tragen kann, substituierte heterocyclische Gruppe, wie eine 4-Isoxazolylgruppe, oder eine vorzugsweise, z.B. durch einen gegebenenfalls substituierten, wie Halogen, z.B. Chlor, enthaltenden Niederalkylrest N-substituierte Aminogruppe, oder n für 1, R^I für eine gegebenenfalls, vorzugsweise durch Halogen, wie Chlor, durch gegebenenfalls substituiertes, wie Hydroxy, Acyloxy, worin Acyl die oben gegebene Bedeutung hat, und/oder Halogen, z.B. Chlor, enthaltendes Phenyl-, oder durch gegebenenfalls geschütztes Amino und/oder Carboxy substituierte Niederalkylgruppe, z.B. für einen 3-Amino-3-carboxypropylrest mit gegebenenfalls geschützter Amino- und/oder Carboxygruppe, z.B. silylierte, wie triniederalkylsilylierter, z.B. trimethylsilylierter, Amino- oder Acylamino, wie Niederalkanoyl-, Halogenniederalkanoylamino- oder Phthaloylamino-, und/oder silylierter, wie triniederalkylsilylierter, z.B. trimethylsilylierter, oder veresterter, wie durch Niederalkyl, 2-Halogenniederalkyl oder Phenylniederalkyl, z.B. Diphenylmethyl, veresterter Carboxygruppe, für eine Niederalkenylgruppe, für eine gegebenenfalls substituierte, wie gegebenenfalls, z.B. wie oben angegeben, acyliertes Hydroxy und/oder Halogen, z.B. Chlor, ferner gegebenenfalls geschütztes, z.B. wie oben angegeben, acyliertes Aminoniederalkyl, wie Aminomethyl, oder gegebenenfalls, z.B. wie oben angegeben, acyliertes Hydroxy und/oder Halogen, z.B. Chlor, aufweisendes Phenyl-, oder durch Niederalkyl, wie Methyl, oder gegebenenfalls geschütztes, z.B. wie oben angegeben acyliertes, Amino oder Aminomethyl substituiertes Pyridyl-, z.B. 4-Pyridyl-, Pyridinium-, z.B. 4-Pyridinium, Thienyl, z.B. 2-Thienyl, Furyl, z.B. 2-Furyl, Imidazolyl, z.B. 1-Imidazolyl-, oder Tetrazolyl, z.B. 1-Tetrazolylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Niederalkoxy-, z.B. Methoxygruppe, eine gegebenenfalls substituierte, wie gegebenenfalls geschütztes, z.B. wie oben angegeben acyliertes, Hydroxy und/oder Halogen, wie Chlor, enthaltende Phenyl-, oder durch Niederalkylthio-, z.B. n-Butylthio-, oder Niederalkenylthio-, z.B. Allylthiogruppe, eine gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, wie Methyl, substituierte Phenylthio-, Pyridylthio-, z.B. 4-Pyridylthio-, 2-Imidazolylthio-, 1,2,4-Triazol-3-ylthio-, 1,3,4-Triazol-2-ylthio-, 1,2,4-Thiadiazol-3-ylthio-, wie 5-Methyl-1,2,4-thiadiazol-3-ylthio-, 1,3,4-Thiadiazol-2-ylthio-, wie Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio-, oder 5-Tetrazolylthio-, wie 2-Methyl-5-tetrazolylthiogruppe, ein Halogen-, insbesondere Chlor- oder Bromatom, eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, wie Niederalkoxycarbonyl, z.B. Methoxycarbonyl- oder Äthoxycarbonyl, Cyan oder gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, wie Methyl, oder Phenyl, N-

substituiertes Carbamoyl, eine gegebenenfalls substituierte Niederalkanoyl-, z.B. Acetyl- oder Propionyl-, oder Benzoylgruppe, oder eine Azidogruppe, und R^{II} und R^{III} für Wasserstoff, oder n für 1, R^I für Niederalkyl oder eine gegebenenfalls, wie durch gegebenenfalls, z.B. wie oben angegeben, acyliertes Hydroxy und/oder Halogen, z.B. Chlor, substituierte Phenyl-, Furyl-, z.B. 2-Furyl-, Thienyl-, z.B. 2- oder 3-Thienyl-, oder Isothiazolyl, z.B. 4-Isothiazolylgruppe, ferner für eine 1,4-Cyclohexadienylgruppe, R^{II} für gegebenenfalls geschütztes oder substituiertes Amino, z.B. Amino, Acylamino, wie Niederalkoxycarbonylamino, 2-Halogenniederalkoxycarbonylamino oder gegebenenfalls substituiertes, wie Niederalkoxy, z.B. Methoxy, oder Nitro enthaltendes Phenylniederalkoxycarbonylamino, z.B. tert.-Butyloxycarbonylamino, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino, 4-Methoxybenzyloxycarbonylamino oder Diphenylmethyloxycarbonylamino, Arylsulfonylamino, z.B. 4-Methylphenylsulfonylamino, Tritylamino, Arylthioamino, wie Nitrophenylthioamino, z.B. 2-Nitrophenylthioamino, oder Tritylthioamino oder gegebenenfalls substituiertes, wie Niederalkoxycarbonyl, z.B. Äthoxycarbonyl, oder Niederalkanoyl, z.B. Acetyl, enthaltendes 2-Propylidenamino, wie 1-Äthoxy-carbonyl-2-propylidenamino, oder gegebenenfalls substituiertes Carbamoylamino, wie Guanidinocarbonylamino, oder eine, gegebenenfalls in Salz-, z.B. Alkalimetallsalzform vorliegende Sulfoaminogruppe, eine Azidogruppe, eine gegebenenfalls in Salz-, z.B. Alkalimetallsalzform oder in geschützter, wie veresterter Form, z.B. als Niederalkoxycarbonyl-, z.B. Methoxycarbonyl- oder Äthoxycarbonyl-, oder als Phenylloxycarbonyl-, z.B. Diphenylmethoxycarbonylgruppe vorliegende Carboxylgruppe, eine Cyangruppe, eine Sulfo-, oder gegebenenfalls funktionell abgewandelte Hydroxygruppe, wobei funktionell abgewandelte Hydroxy insbesondere Acyloxy, Formyl-, sowie Niederalkoxycarbonyloxy, 2-Halogenniederalkoxycarbonyloxy oder gegebenenfalls substituiertes, wie Niederalkoxy, z.B. Methoxy, oder Nitro enthaltendes Phenylniederalkoxycarbonyloxy, z.B. tert.-Butyloxycarbonyloxy, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy, 4-Methoxybenzyloxycarbonyloxy oder Diphenylmethoxycarbonyloxy, oder gegebenenfalls substituiertes Niederalkoxy, z.B. Methoxy, oder Phenyl-, oder durch Niederalkyl-, oder O-, O'-Diniederalkyl-, phosphonogruppe, z.B. O-Methyl-phosphono oder O, O'-Dimethylphosphono, oder ein Halogenatom, z.B. Chlor oder Brom, und R^{III} für Wasserstoff, oder n für 1, R^I und R^{II} je für Halogen, z.B. Brom oder Niederalkoxycarbonyl, z.B. Methoxycarbonyl, und R^{III} für Wasserstoff, oder n für 1, R^I für eine gegebenenfalls, z.B. durch gegebenenfalls, z.B. wie oben angegeben, acyliertes Hydroxy und/oder Halogen, z.B. Chlor, substituiertes Phenyl-, Furyl-, z.B. 2-Furyl-, oder Thienyl-, z.B. 2- oder 3-Thienyl-, oder Isothiazolyl-, z.B. 4-Isothiazolylgruppe, ferner für eine 1,4-Cyclohexadienylgruppe, R^{II} für gegebenenfalls, z.B. wie oben angegeben, geschütztes Aminomethyl, und R^{III} für Wasserstoff, oder n für 1 und jede der Gruppe R^I, R^{II} und R^{III} für Niederalkyl, z.B. Methyl stehen.

Solche Acylreste Ac sind z.B. Formyl, Cyclopentylcarbonyl, α -Aminocyclopentylcarbonyl oder α -Amino-cyclohexyl-carbonyl (mit gegebenenfalls substituiertes Aminogruppe, z.B. gegebenenfalls in Salzform vorliegender Sulfoaminogruppe, oder einer, durch einen, vorzugsweise leicht, z.B. beim Behandeln mit einem sauren Mittel, wie Trifluoressigsäure, reduktiv, z.B. beim Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, oder katalytischem Wasserstoff, oder hydrolytisch abspaltbaren oder einen, in einen solchen überführbaren Acylrest, vorzugsweise einen geeigneten Acylrest eines Kohlensäurehalbesters, wie Niederalkoxycarbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, 2-Halogenniederalkylcarbonyl, z.B. 2,2,2-Trichloräthylloxycarbonyl, 2-Bromäthoxycarbonyl oder 2-Jodäthoxycarbonyl, Arylcarbonylmethoxy-

carbonyl, z.B. Phenacyloxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiertes, wie Niederalkoxy, z.B. Methoxy, oder Nitro enthaltendes Phenylniederalkoxy-carbonyl, z.B. 4-Methoxy-benzyloxy-carbonyl oder Diphenylmethoxy-carbonyl, oder eines Kohlensäurehalbamids, wie Carbamoyl oder N-substituiertes, wie N-Niederalkyl-, z.B. N-Methyl-carbamoyl, sowie durch Trityl, ferner durch Arylthio, z.B. 2-Nitrophenylthio, Arylsulfonyl, z.B. 4-Methylphenylsulfonyl oder 1-Niederalkoxy-carbonyl-2-propyliden, z.B. 1-Äthoxycarbonyl-2-propyliden, substituierten Aminogruppe), 2,6-Dimethoxybenzoyl, 5,6,7,8-Tetrahydro-naphthoyl, 2-Methoxy-1-naphthoyl, 2-Äthoxy-1-naphthoyl, Benzyl-oxycarbonyl, Hexahydrobenzyloxy-carbonyl)-5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl-carbonyl, 3-(2-Chlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolyl-carbonyl-, 3-(2,6-Dichlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolyl-carbonyl, 2-Chloräthylaminocarboxyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pivaloyl, Hexanoyl, Octanoyl, Acrylyl, Crotonoyl, 3-Butenoyl, 2-Pentenoyl, Methoxyacetyl, Butylthioacetyl, Allylthioacetyl, Methylthioacetyl, Chloracetyl, Bromacetyl, Dibromacetyl, 3-Chlorpropionyl, 3-Brompropionyl, Aminoacetyl oder 5-Amino-5-carboxy-valeryl (mit gegebenenfalls, z.B. wie angegeben, wie durch einen Monoacyl- oder Diacylrest, z. B. einen gegebenenfalls halogenierten Niederalkanoylrest, wie Acetyl oder Dichloracetyl, oder Phthaloyl, substituiertes Aminogruppe und/oder gegebenenfalls funktionell abgewandelter, z.B. in Salz-, wie Natriumsalz-, oder in Ester-, wie Niederalkyl-, z.B.

Methyl oder Äthyl-, oder Arylniederalkyl-, z.B. Diphenylmethyl-esterform, vorliegender Carboxylgruppe), Azidoacetyl, Carboxyacetyl, Methoxycarbonylacetyl, Äthoxycarbonylacetyl, Bismethoxy-carbonylacetyl, N-Phenyl-carbamoylacetyl, Cyanacetyl, α -Cyanpropionyl, 2-Cyan-3,3-dimethyl-acrylyl, Phenylacetyl, α -Bromphenylacetyl, α -Azidophenylacetyl, 3-Chlorphenylacetyl, 2- oder 4-Aminomethyl-phenyl-acetyl (mit gegebenenfalls, z.B. wie angegeben, substituiertes Aminogruppe), Phenacyl-carbonyl, Phenyl-oxycarbonyl, 4-Trifluormethylphenyl-oxycarbonyl, Benzyl-oxycarbonyl, Phenylthioacetyl, Bromphenylthioacetyl, 2-Phenyl-oxycarbonyl, α -Phenyl-oxycarbonyl, α -Methoxyphenylacetyl, α -Äthoxyphenylacetyl, α -Methoxy-3,4-dichlorphenylacetyl, α -Cyan-phenylacetyl, insbesondere Phenylglycyl, 4-Hydroxyphenylglycyl, 3-Chlor-4-hydroxy-phenylglycyl, 3,5-Dichlor-4-hydroxy-phenylglycyl, α -Amino- α -(1,4-cyclohexadienyl)-acetyl, α -Amino- α -(1-Cyclohexenyl)-acetyl, α -Amino-methyl- α -phenylacetyl oder α -Hydroxyphenylacetyl, wobei in diesen Resten eine vorhandene Aminogruppe gegebenenfalls, z.B. wie oben angegeben, substituiert sein kann und/oder eine vorhandene, aliphatische und/oder phenolisch gebundene Hydroxygruppe gegebenenfalls, analog der Aminogruppe, z.B. durch einen geeigneten Acylrest, insbesondere durch Formyl oder einen Acylrest eines Kohlensäurehalbesters, geschützt sein kann), oder α -O-Methyl-phosphono-phenylacetyl oder α -O,O-Dimethyl-phosphono-phenylacetyl, ferner Benzylthioacetyl, Benzylthiopropionyl, α -Carboxyphenylacetyl (mit gegebenenfalls, z.B. wie oben angegeben, funktionell abgewandelter Carboxygruppe), 3-Phenylpropionyl, 3-(3-Cyanphenyl)-propionyl, 4-(3-Methoxyphenyl)-butyryl, 2-Pyridylacetyl, 4-Amino-pyridiniumacetyl (gegebenenfalls mit, z.B. wie oben angegeben, substituiertes Aminogruppe), 2-Thienylacetyl, 3-Thienylacetyl, 2-Tetrahydrothienylacetyl, 2-Furylacetyl, 1-Imidazolylacetyl, 1-Tetrazolylacetyl, α -Carboxy-2-thienylacetyl oder α -Carboxy-3-thienylacetyl (gegebenenfalls mit funktionell, z.B. wie oben angegeben, abgewandelter Carboxylgruppe), α -Cyan-2-thienylacetyl, α -Amino- α -(2-thienyl)-acetyl, α -Amino- α -(2-furyl)-acetyl oder α -Amino- α -(4-isothiazolyl)-acetyl (gegebenenfalls mit, z.B. wie oben angegeben, substituiertes Aminogruppe), α -Sulfophenylacetyl (gegebenenfalls mit, z.B. wie die Carboxylgruppe, funktionell abgewandelter Sulfo-
gruppe) 3-Methyl-2-imidazolyl-thioacetyl, 1,2,4-Triazol-3-ylthioacetyl, 1,3,4-Triazol-2-ylthioacetyl, 5-Methyl-1,2,4-thia-

diazol-3-ylthioacetyl, 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthioacetyl oder 1-Methyl-5-tetrazolylthioacetyl.

Ein leicht abspaltbarer Acylrest Ac, insbesondere eines Kohlensäurehalbesters, ist in erster Linie ein durch Reduktion, z.B. beim Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel, oder durch Säurebehandlung, z.B. mit Trifluoressigsäure, abspaltbarer Acylrest eines Halbesters der Kohlensäure, wie eine, vorzugsweise am Kohlenstoffatom in α -Stellung zur Oxygruppe mehrfach verzweigte und/oder aromatisch substituierte Niederalkoxy-carbonylgruppe oder eine durch Aryl-carbonyl-, insbesondere Benzoylreste substituierte Methoxycarbonylgruppe, oder in β -Stellung durch Halogenatome substituiertes Niederalkoxy-carbonylrest, z.B. tert.-Butyloxy-carbonyl, tert.-Pentyloxy-carbonyl, Phenacyloxy-carbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxy-carbonyl oder 2-Jodäthoxy-carbonyl oder ein in letzteren überführbarer Rest, wie 2-Chlor- oder 2-Bromäthoxy-carbonyl, ferner, vorzugsweise polycyclisches, Cycloalkoxy-carbonyl, z.B. Adamantyl-oxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-niederalkoxy-carbonyl, in erster Linie α -Phenyl-niederalkoxy-carbonyl, worin die α -Stellung vorzugsweise mehrfach substituiert ist, z.B. Diphenylmethoxy-carbonyl oder α -4-Biphenyl- α -methyl-äthoxy-carbonyl, oder Furylniederalkoxy-carbonyl, in erster Linie α -Furylniederalkoxy-carbonyl, z.B. Furfuryloxy-carbonyl.

Eine durch die beiden Reste R^{\uparrow} und R^{\downarrow} gebildete bivalente Acylgruppe ist z.B. der Acylrest einer Niederalkan- oder Niederalkendicarbonsäure, wie Succinyl, oder einer o-Arylendicarbonsäure, wie Phthaloyl.

Ein weiterer durch die Gruppen R^{\uparrow} und R^{\downarrow} gebildeter bivalenter Rest ist z.B. ein, insbesondere in 2-Stellung, substituiertes, z.B. gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Thienyl, enthaltender, und in 4-Stellung gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl, mono- oder disubstituierter 1-Oxo-3-aza-1,4-butylrest, z.B. 4,4-Dimethyl-2-phenyl-1-oxo-3-aza-1,4-butylrest.

Eine verätherte Hydroxygruppe $R^{\frac{A}{2}}$ bildet zusammen mit der Carbonylgruppierung eine, vorzugsweise leicht spaltbare oder leicht in eine andere funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, wie in eine Carbamoyl- oder Hydrazinocarboxylgruppe umwandelbare, veresterte Carboxylgruppe. Eine solche Gruppe $R^{\frac{A}{2}}$ ist z.B. Niederalkoxy, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propyloxy oder Isopropyloxy, das zusammen mit der Carbonylgruppierung eine veresterte Carboxylgruppe bildet, die insbesondere in 2-Cephemverbindung leicht in eine freie Carboxylgruppe oder in eine andere funktionell abgewandelte Carboxylgruppe übergeführt werden kann.

Eine verätherte Hydroxygruppe $R^{\frac{A}{2}}$, welche zusammen mit einer $-C(=O)$ -Gruppierung eine besonders leicht spaltbare veresterte Carboxylgruppe bildet, steht z.B. für 2-Halogen-niederalkoxy, worin Halogen vorzugsweise ein Atomgewicht von über 19 hat. Ein solcher Rest bildet zusammen mit der $-C(=O)$ -Gruppierung eine, beim Behandeln mit chemischen Reduktionsmitteln unter neutralen oder schwach-sauren Bedingungen, z.B. mit Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, leicht spaltbare veresterte Carboxylgruppe oder eine, in eine solche leicht überführbare veresterte Carboxylgruppe und ist z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy oder 2-Jodäthoxy, ferner 2-Chloräthoxy oder 2-Bromäthoxy, das sich leicht in letzteres überführen lässt.

Eine verätherte Hydroxygruppe $R^{\frac{A}{2}}$, die zusammen mit der $-C(=O)$ -Gruppierung eine ebenfalls beim Behandeln mit chemischen Reduktionsmitteln unter neutralen oder schwach-sauren Bedingungen, z.B. beim Behandeln mit Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, ferner beim Behandeln mit einem geeigneten nucleophilen Reagens, z.B. Natriumthiophenolat, leicht spaltbare veresterte Carboxylgruppe darstellt, ist eine Aryl-carbonylmethoxygruppe, worin Aryl insbesondere für eine

gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe steht, und vorzugsweise Phenacyloxy.

Die Gruppe R_2^A kann auch für eine Arylmethoxygruppe stehen, worin Aryl insbesondere einen monocyclischen, vorzugsweise substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet. Ein solcher Rest bildet zusammen mit der $-C(=O)-$ Gruppierung eine beim Bestrahlen, vorzugsweise mit ultraviolettem Licht, unter neutralen oder sauren Bedingungen leicht spaltbare, veresterte Carboxylgruppe. Ein Arylrest in einer solchen Arylmethoxygruppe ist insbesondere Niederalkoxyphenyl, z.B. Methoxyphenyl (wobei Methoxy in erster Linie in 3-, 4- und/oder 5-Stellung steht), und/oder vor allem Nitrophenyl (wobei Nitro vorzugsweise in 2-Stellung steht). Solche Reste sind besonders Niederalkoxy-, z.B. Methoxy-, und/oder Nitrobenzyloxy, in erster Linie 3- oder 4-Methoxybenzyloxy, 3,5-Dimethoxybenzyloxy, 2-Nitrobenzyloxy oder 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyloxy.

Eine verätherte Hydroxygruppe R_2^A kann auch einen Rest darstellen, der zusammen mit der $-C(=O)-$ Gruppierung eine unter sauren Bedingungen, z.B. beim Behandeln mit Trifluoressigsäure oder Ameisensäure, leicht spaltbare, veresterte Carboxylgruppe bildet. Ein solcher Rest ist in erster Linie eine Methoxygruppe, in welcher Methyl durch gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste, insbesondere aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste, wie Niederalkyl, z.B. Methyl und/oder Phenyl, polysubstituiert oder durch eine, Elektronen-abgebende, Substituenten aufweisende carbocyclische Arylgruppe oder eine, Sauerstoff oder Schwefel als Ringglied aufweisende heterocyclische Gruppe aromatischen Charakters monosubstituiert ist, oder dann in einem polycycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest ein Ringglied oder in einem oxa- oder thiacycloaliphatischen Rest das die α -Stellung zum Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellenden Ringglied bedeutet.

Bevorzugte polysubstituierte Methoxygruppen dieser Art sind tert.-Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy oder tert.-Pentyl-oxo, gegebenenfalls substituiertes Diphenylmethoxy, z.B. Diphenylmethoxy, oder 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy, ferner 2-(4-Biphenyl)-2-propyloxy, während ein die obgenannte substituierte Arylgruppe oder die heterocyclische Gruppe enthaltende Methoxygruppe z.B. α -Niederalkoxy-phenylniederalkoxy, wie 4-Methoxybenzyloxy oder 3,4-Dimethoxybenzyloxy, bzw. Furfuryloxy, wie 2-Furfuryloxy ist. Ein polycycloaliphatischer Kohlenwasserstoffrest, in welchem Methyl der Methoxygruppe ein, vorzugsweise dreifach, verzweigtes Ringglied darstellt, ist z.B. Adamantyl, wie 1-Adamantyl, und ein obgenannter oxa- oder thiacycloaliphatischer Rest, worin Methyl der Methoxygruppe das die α -Stellung zum Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellende Ringglied ist, bedeutet z.B. 2-Oxa- oder 2-Thia-niederalkylen oder -niederalkylen mit 5-7 Ringatomen, wie 2-Tetrahydrofuryl, 2-Tetrahydropyranil oder 2,3-Dihydro-2-pyranil oder entsprechende Schwefelanaloge.

Der Rest R_2^A kann auch eine Gruppe darstellen, die zusammen mit der $-C(=O)-$ Gruppierung eine hydrolytisch, z.B. unter schwach-basischen oder -sauren Bedingungen, spaltbare veresterte Carboxylgruppe bildet. Ein solcher Rest ist vorzugsweise eine mit der $-C(=O)-$ Gruppierung eine aktivierte Estergruppe bildende verätherte Hydroxygruppe, wie Nitrophenyloxy, z.B. 4-Nitrophenyloxy oder 2,4-Dinitrophenyloxy, Nitrophenylniederalkoxy, z.B. 4-Nitrobenzyloxy, Hydroxy-niederalkyl-benzyloxy, z.B. 4-Hydroxy-3,5-tert.-butyl-benzyloxy, Polyhalogenphenyloxy, z.B. 2,4,6-Trichlorphenyloxy oder 2,3,4,5,6-Pentachlorphenyloxy, ferner Cyanmethoxy, sowie Acylaminomethoxy, z.B. Phthaliminomethoxy oder Succinyliminomethoxy.

Die Gruppe R_2^A kann auch eine, zusammen mit der Carbonylgruppierung der Formel $-C(=O)-$ eine unter hydrogenolytischen Bedingungen spaltbare veresterte Carboxylgruppe bil-

dende Gruppe darstellen, und ist z.B. gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkoxy oder Nitro, substituiertes α -Phenylniederalkoxy, wie Benzyloxy, 4-Methoxy-benzyloxy oder 4-Nitrobenzyloxy.

Die Gruppe R_2^A kann auch eine, zusammen mit der Carbonylgruppierung $-C(=O)-$ eine unter physiologischen Bedingungen spaltbare veresterte Carboxylgruppe bildende verätherte Hydroxygruppe sein, in erster Linie eine Acyloxymethoxygruppe, worin Acyl z.B. den Rest einer organischen Carbonsäure, in erster Linie einer gegebenenfalls substituierten Niederalkancarbonsäure bedeutet, oder worin Acyloxymethyl den Rest eines Lactons bildet. So verätherte Hydroxygruppen sind Niederalkanoyloxy-methoxy, z.B. Acetyloxymethoxy oder Pivaloyloxymethoxy, Amino-niederalkanoyloxymethoxy, insbesondere α -Amino-niederalkanoyloxymethoxy, z.B. Glycylloxymethoxy, L-Valyloxymethoxy, L-Leucyloxymethoxy, ferner Phthalidyloxy.

Eine Silyloxy- oder Stannyloxygruppe R_2^A enthält als Substituenten vorzugsweise gegebenenfalls substituierte aliphatische, cycloaliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffreste, wie Niederalkyl-, Halogen-niederalkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl oder Phenylniederalkylgruppen, oder gegebenenfalls abgewandelte funktionelle Gruppen, wie verätherte Hydroxy-, z.B. Niederalkoxygruppen, oder Halogen- z.B. Chloratome, und stellt in erster Linie Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, Halogen-niederalkoxy-niederalkylsilyl, z.B. Chlor-methoxy-methyl-silyl, oder Trinieralkylstannyloxy, z.B. Tri-n-butylstannyloxy, dar.

Ein zusammen mit einer $-C(=O)-$ Gruppierung eine, vorzugsweise hydrolytisch, spaltbare gemischte Anhydridgruppe bildender Acyloxyrest R_2^A enthält z.B. den Acylrest einer der obgenannten organischen Carbonsäuren oder Kohlensäurehalbderivate, und ist z.B. gegebenenfalls, wie durch Halogen, z.B. Fluor oder Chlor, vorzugsweise in α -Stellung substituiertes Niederalkanoyloxy, z.B. Acetyloxy, Pivaloyloxy oder Trichloracetyloxy, oder Niederalkoxycarbonyloxy, z.B. Methoxycarbonyloxy oder Äthoxycarbonyloxy.

Ein, zusammen mit einer $-C(=O)-$ Gruppierung eine gegebenenfalls substituierte Carbamoyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bildender Rest R_2^A ist z.B. Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino, wie Methylamino, Äthylamino, Dimethylamino oder Diäthylamino, Niederalkylenamino, z.B. Pyrrolidino oder Piperidino, Oxaniederalkylenamino, z.B. Morpholino, Hydroxyamino, Hydrazino, 2-Niederalkylhydrazino oder 2,2-Diniederalkylhydrazino, z.B. 2-Methylhydrazino oder 2,2-Dimethylhydrazino.

Eine Niederalkylgruppe R_3 hat bis zu 7, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome und ist bevorzugt Methyl, oder auch Äthyl, n-Propyl, Hexyl oder Heptyl.

R_3 als α -Phenyl-niederalkyl ist insbesondere Benzyl und Diphenylmethyl, wobei als Substituenten der Phenylkerne z.B. verestertes oder veräthertes Hydroxy, wie Halogen z.B. Fluor, Chlor oder Brom, oder Niederalkoxy, wie Methoxy, in Frage kommen.

Salze sind insbesondere diejenigen von Verbindungen der Formeln IA und IB mit einer sauren Gruppierung, wie einer Carboxy-, Sulfo- oder Phosphonogruppe, in erster Linie Metall- oder Ammoniumsalz, wie Alkalimetall- und Erdalkalimetall-, z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze mit Ammoniak oder geeigneten organischen Aminen, wobei in erster Linie aliphatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische und araliphatische primäre, sekundäre oder tertiäre Mono-, Di- oder Polyamine, sowie heterocyclische Basen für die Salzbildung in Frage kommen, wie Niederalkylamine, z.B. Triäthylamin, Hydroxy-niederalkylamine, z.B. 2-Hydroxyäthylamin, Bis-(2-hydroxyäthyl)-amin oder Tris-(2-hydroxyäthyl)-amin, basische aliphatische Ester von Carbonsäuren, z.B. diäthylamino-äthylester, Niederalkylenamine, z.B.

1-Äthyl-piperidin, Cycloalkylamine, z.B. Bicyclohexylamin, oder Benzylamine, z.B. N,N'-Dibenzyl-äthylendiamin, ferner Basen vom Pyridintyp, z.B. Pyridin, Collidin oder Chinolin, Verbindungen der Formeln IA und IB, die eine basische Gruppe aufweisen, können ebenfalls Säureadditionssalze, z.B. mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, z.B. Trifluoressigsäure oder p-Toluolsulfonsäure bilden. Verbindungen der Formeln IA und IB mit einer sauren und einer basischen Gruppe können auch in Form von inneren Salzen, d.h. in zwitterionischer Form, vorliegen. 1-Oxyde von Verbindungen der Formel IA mit salzbildenden Gruppen können ebenfalls Salze, wie oben beschrieben, bilden.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf oder können als Zwischenprodukte zur Herstellung von solchen verwendet werden. Verbindungen der Formel IA, worin z.B. R^a für einen in pharmakologisch wirksamen N-Acylderivaten von 6 β -Amonopenam-3-carbonsäure- oder 7 β -Amono-3-cephem-4-carbonsäureverbindungen vorkommenden Acylrest Ac und R^b für Wasserstoff stehen, oder worin R^a und R^b zusammen einen in 2-Stellung vorzugsweise, z.B. durch einen aromatischen oder heterocyclischen Rest, und in 4-Stellung vorzugsweise, z.B. durch 2-Niederalkyl, wie Methyl, substituierten 1-Oxo-3-aza-1,4-butylenrest darstellen, R_2 Hydroxy oder eine zusammen mit der Carbonylgruppe eine unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbare veresterte Carboxylgruppe bildende Gruppe R^c bedeutet, und R_3 Niederalkyl bedeutet, wobei in einem Acylrest R^d gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppen, wie Amino, Carboxy, Hydroxy und/oder Sulfo, üblicherweise in freier Form vorliegen, oder Salz von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, sind bei parenteraler und/oder oraler Verabreichung gegen Mikroorganismen, wie gram-positive Bakterien, z.B. Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes und Diplococcus pneumoniae (z.B. in Mäusen in Dosen von etwa 0,001 bis etwa 0,02 g/kg s.c. oder p.o.), und gram-negative Bakterien, z.B. Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Proteus vulgaris, Proteus rettgeri und Proteus mirabilis (z.B. in Mäusen in Dosen von etwa 0,001 bis etwa 0,15 g/kg s.c. oder p.o.), insbesondere auch gegen Penicillin-resistente Bakterien, bei geringer Toxizität wirksam. Diese neuen Verbindungen können deshalb z.B. in Form von antibiotisch wirksamen Präparaten, zur Behandlung von entsprechenden Infektionen Verwendung finden.

Verbindungen der Formel IB, worin R^a , R^b , R_2 und R_3 die im Zusammenhang mit der Formel IA gegebenen Bedeutungen haben, oder Verbindungen der Formel IA, worin R_3 die oben gegebene Bedeutung hat, die Reste R^a und R^b für Wasserstoff stehen, oder R^a eine, von einem in pharmakologisch wirksamen N-Acylderivaten von 6 β -Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindungen vorkommenden Acylrest verschiedene Aminoschutzgruppe und R^b Wasserstoff bedeuten, oder R^a und R^b zusammen eine, von einem in 2-Stellung vorzugsweise, z.B. durch einen aromatischen oder heterocyclischen Rest, und in 4-Stellung vorzugsweise, z.B. durch 2-Niederalkyl, wie Methyl, substituierten 1-Oxo-3-aza-1,4-butylenrest verschiedene bivalente Aminoschutzgruppen darstellen, und R_2 für Hydroxy steht, oder R^a und R^b die oben gegebenen Bedeutungen haben, R_2 für einen zusammen mit der $-C(=O)-$ Gruppierung eine, vorzugsweise leicht spaltbare, geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest R^c darstellt, wobei eine so geschützte Carboxylgruppe von einer physiologisch spaltbaren Carboxylgruppe verschieden ist, und R_3 die oben gegebenen Bedeutungen hat, sind wertvolle Zwischenprodukte, die in einfacher Weise, z.B. wie unten beschrieben wird, in die obgenannten, pharmakologisch wirksamen Verbindungen übergeführt werden können.

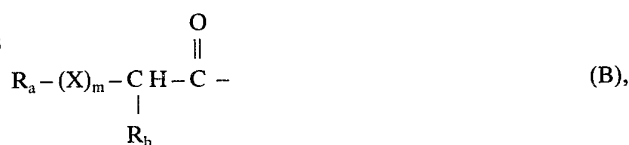
Die Erfindung betrifft insbesondere die Herstellung von 3-Cephem-Verbindungen der Formel IA, worin R^a Wasserstoff oder vorzugsweise einen, in einem fermentativ (d.h. natürlich vorkommenden) oder bio-, halb- oder totalsynthetisch herstellbaren, insbesondere pharmakologisch aktiven, wie hochaktiven N-Acylderivat einer 6 β -Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindung enthaltenen Acylrest, wie einer der obgenannten Acylreste der Formel A bedeutet, wobei in dieser R^I , R^{II} , R^{III} und n in erster Linie die bevorzugten Bedeutungen haben, R^b für Wasserstoff steht, oder worin R^a und R^b zusammen einen in 2-Stellung vorzugsweise, z.B. durch einen aromatischen oder heterocyclischen Rest, wie Phenyl, und in 4-Stellung vorzugsweise, z.B. durch zwei Niederalkyl, wie Methyl, substituierten 1-Oxo-3-aza-1,4-butylenrest darstellen, R_2 für Hydroxy, für gegebenenfalls, vorzugsweise in α -Stellung z.B. durch gegebenenfalls substituiertes Aryloxy, wie Niederalkoxyphenyloxy, z.B. 4-Methoxyphenyloxy, Niederalkanoyloxy, z.B. Acetyloxy oder Pivaloyloxy, α -Aminoniederalkanoyloxy, z.B. Glycyloxy, L-Valyloxy oder L-Leucyloxy, Arylcarbonyl, z.B. Benzoyl, oder gegebenenfalls substituiertes Aryl, wie Phenyl, Niederalkoxyphenyl, z.B. 4-Methoxyphenyl, Nitrophenyl, z.B. 4-Nitrophenyl, oder Biphenylyl, z.B. 4-Biphenylyl, oder in β -Stellung durch Halogen, z.B. Chlor, Brom oder Jod, mono- oder polysubstituiertes Niederalkoxy, wie Niederalkoxy, z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, tert.-Butyloxy oder tert.-Pentyloxy, gegebenenfalls durch Niederalkoxy substituiertes Bis-phenyloxy-methoxy, z.B. Bis-4-methoxyphenyloxy-methoxy, Niederalkanoyloxy-methoxy, z.B. Acetyloxymethoxy oder Pivaloyloxymethoxy, α -Aminoniederalkanoyloxy-methoxy, z.B. Glycylloxymethoxy, Phenacyloxy, gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxy, insbesondere 1-Phenylniederalkoxy, wie Phenylmethoxy, wobei solche Reste 1-3 gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkoxy, wie Methoxy, Nitro oder Phenyl, substituierte Phenylreste enthalten können, z.B. Benzoyloxy, 4-Methoxybenzyloxy, 2-Biphenylyl-2-propyloxy, 4-Nitrobenzyloxy, Diphenylmethoxy, 4,4'-Dimethoxydiphenylmethoxy oder Triyloxy, oder 2-Halogenniederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Chloräthoxy, 2-Bromäthoxy oder 2-Jodäthoxy, ferner für 2-Phthalidyloxy, sowie für Acyloxy, wie Niederalkoxycarbonyloxy, z.B. Methoxycarbonyloxy oder Äthoxycarbonyloxy, oder Niederalkanoyloxy, z.B. Acetyloxy oder Pivaloyloxy, für Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, oder für gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, wie Methyl, oder Hydroxy substituiertes Amino oder Hydrazino, z.B. Amino, Niederalkyl- oder Diniederalkylamino, wie Methylamino oder Dimethylamino, Hydrazino, 2-Niederalkyl- oder 2,2-Diniederalkylhydrazino, z.B. 2-Methylhydrazino oder 2,2-Dimethylhydrazino, oder Hydroxyamino steht, und R_3 Wasserstoff, Niederalkyl, insbesondere Methyl, oder gegebenenfalls, z.B. durch Halogen oder Niederalkoxy, substituiertes Benzyl oder Diphenylmethyl darstellt, sowie die entsprechenden 2-Cephem-Verbindungen der Formel IB, oder Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen.

In erster Linie steht in einer 3-Cephem-Verbindung der Formel IA, sowie in einer entsprechenden 2-Cephem-Verbindung der Formel IB oder in einem Salz einer solchen Verbindung mit salzbildenden Gruppen R^a für Wasserstoff oder einen in fermentativ (d.h. natürlich vorkommenden) oder biosynthetisch herstellbaren N-Acylderivaten von 6 β -Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäure-Verbindungen enthaltenen Acylrest, insbesondere der Formel A, worin R^I , R^{II} , R^{III} und n in erster Linie die bevorzugten Bedeutungen haben, wie einen gegebenenfalls, z.B. durch Hydroxy, substituierten Phenylacetyl- oder Phenylxyacetylrest, ferner einen gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkylthio, oder Niederalkenylthio, sowie gegebenenfalls substituiertes, wie acyliertes

Amino und/oder funktionell abgewandeltes, wie verestertes Carboxyl, substituierten Niederalkanoyl- oder Niederalkenoylrest, z.B. 4-Hydroxy-phenylacetyl, Hexanoyl, Octanoyl oder n-Butyl-thioacetyl, und insbesondere 5-Amino-5-carboxy-valeryl, worin die Amino- und/oder die Carboxylgruppen gegebenenfalls geschützt sind und z.B. als Acylamino bzw. verestertes Carboxyl vorliegen, Phenylacetyl oder Phenylthioacetyl, oder einen in hochwirksamen N-Acylderivaten von 6 β -Aminopenam-3-carbonsäure- oder 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindungen vorkommenden Acylrest, insbesondere der Formel A, worin R^I, R^{II}, R^{III} und n in erster Linie die bevorzugten Bedeutungen haben, wie Formyl, 2-Halogen-äthylcarbamoyl, z.B. 2-Chloräthylcarbamoyl, Cyanacetyl, Phenylacetyl, Thienylacetyl, z.B. 2-Thienylacetyl, oder Tetrazolylacetyl, z.B. 1-Tetrazolylacetyl, besonders aber in α -Stellung durch einen cyclischen, wie einen cycloaliphatischen aromatischen oder heterocyclischen, in erster Linie monocyclischen Rest und durch eine funktionelle Gruppe, in erster Linie Amino, Carboxy, Sulfo oder Hydroxygruppen substituiertes Acetyl, insbesondere Phenylglycyl, worin Phenyl gegebenenfalls, z.B. durch gegebenenfalls geschütztes Hydroxy, wie Acyloxy, z.B. gegebenenfalls Halogen-substituiertes Niederalkoxy-carbonyloxy oder Niederalkanoyloxy, und/oder durch Halogen, z.B. Chlor, substituiertes Phenyl, z.B. Phenyl, oder 3- oder 4-Hydroxy, 3-Chlor-4-hydroxy- oder 3,5-Dichlor-4-hydroxy-phenyl (gegebenenfalls auch mit geschützter, wie acylierter Hydroxygruppe) darstellt, und worin die Aminogruppe gegebenenfalls auch substituiert sein kann und z.B. eine gegebenenfalls in Salzform vorliegende Sulfoaminogruppe oder eine Aminogruppe darstellt, die als Substituenten eine hydrolytisch abspaltbare Tritylgruppe oder in erster Linie eine Acylgruppe, wie eine gegebenenfalls substituierte Carbamoyl-, wie eine gegebenenfalls substituierte Ureidocarbonylgruppe, z.B. Ureidocarbonyl oder N'-Trichlormethylureidocarbonyl, oder eine gegebenenfalls substituierte Guanidinocarbonylgruppe, z.B. Guanidinocarbonyl, oder einen, vorzugsweise leicht, z.B. beim Behandeln mit einem sauren Mittel, wie Trifluoressigsäure, ferner reduktiv, wie beim Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, oder mit katalytischem Wasserstoff, oder hydrolytisch abspaltbaren oder einen in einem solchen überführbaren Acylrest, vorzugsweise einen geeigneten Acylrest eines Kohlensäurehalbesters, wie einen der obgenannten, z.B. gegebenenfalls Halogen- oder Benzoyl-substituierten Niederalkoxy-carbonylreste, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxy-carbonyl, 2-Chloräthoxy-carbonyl, 2-Bromäthoxy-carbonyl, 2-Jodäthoxy-carbonyl, oder Phenacyloxy-carbonyl, gegebenenfalls Niederalkoxy- oder Nitrosubstituiertes Phenylniederalkoxy-carbonyl, z.B. 4-Methoxybenzyloxycarbonyl oder Diphenylmethoxy-carbonyl, oder eines Kohlensäurehalbamids, wie Carbamoyl oder N-Methylcarbamoyl, ferner einen mit einem nucleophilen Reagens, wie Cyanwasserstoffsäure, schwefliger Säure oder Thioessigsäureamid, abspaltbaren Arylthio- oder Arylniederalkylothioester, z.B. 2-Nitrophenylthio oder Tritylthio, einen mittels elektrolytischer Reduktion abspaltbaren Arylsulfonylrest, z.B. 4-Methylphenylsulfonyl, oder einen, mit einem sauren Mittel, wie Ameisensäure oder wässriger Mineralsäure, z.B. Chlorwasserstoff- oder Phosphorsäure, abspaltbaren 1-Niederalkoxy-carbonyl- oder 1-Niederalkanoyl-2-propylidenrest, z.B. 1-Äthoxy-carbonyl-2-propyliden, enthält, ferner α -(1,4-Cyclohexadienyl)glycyl, α -(1-Cyclohexenyl)-glycyl, α -Thienylglycyl, wie α -2- oder α -3-Thienylglycyl, α -Furyllycyl, wie α -2-Furyllycyl, α -Isothiazolylglycyl, wie α -4-Isothiazolyl-glycyl, wobei in solchen Resten die Aminogruppe, z.B. wie für einen Phenylglycylrest angegeben, substituiert oder geschützt sein kann, ferner α -Carboxy-phenylacetyl oder α -Carboxy-thienylacetyl, z.B. α -Carboxy-2-thienylacetyl (gegebenenfalls mit funktionell abgewandelter, z.B. in Salz-, wie Natriumsalzform, oder in Ester-, wie Niederalkyl-

z.B. Methyl- oder Äthyl-, oder Phenylniederalkyl-, z.B. Diphenylmethyl-esterform, vorliegender Carboxylgruppe), α -Sulfo-phenyl-acetyl (gegebenenfalls auch mit, z.B. wie die Carboxylgruppe, funktionell abgewandelter Sulfo-Gruppe), α -Phosphono, α -O-Methylphosphono- oder α -O,O'-Dimethylphosphono-phenylacetyl, oder α -Hydroxy-phenylacetyl (gegebenenfalls mit funktionell abgewandelter Hydroxygruppe, insbesondere mit einer Acyloxygruppe, worin Acyl einen, vorzugsweise leicht, z.B. beim Behandeln mit einem sauren Mittel, wie Trifluoressigsäure, oder mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, abspaltbaren oder einen in einem solchen überführbaren Acylrest, vorzugsweise einen geeigneten Acylrest eines Kohlensäurehalbesters, wie einen der obgenannten, z.B. gegebenenfalls durch Halogen oder Benzoyl substituierten Niederalkoxy-carbonylrest, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy-carbonyl, 2-Chloräthoxy-carbonyl, 2-Bromäthoxy-carbonyl, 2-Jodäthoxy-carbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl oder Phenacyloxy-carbonyl, ferner Formyl bedeutet), sowie 1-Amino-cyclohexyl-carbonyl, Aminomethylphenylacetyl, wie 2- oder 4-Aminomethyl-phenylacetyl, oder Amino-pyridinium-acetyl, z.B. 4-Aminopyridiniumacetyl (gegebenenfalls auch mit, z.B. wie oben angegeben, substituiertes Aminogruppe), oder Pyridylthioacetyl, z.B. 4-Pyridylthioacetyl, und R^a für Wasserstoff, oder R^a und R^b zusammen für einen, in 2-Stellung vorzugsweise, gegebenenfalls durch geschütztes Hydroxy, wie Acyloxy, z.B. gegebenenfalls Halogen-substituiertes Niederalkoxy-carbonyloxy oder Niederalkanoyloxy, und/oder durch Halogen, z.B. Chlor, substituiertes Phenyl, z.B. Phenyl, oder 3- oder 4-Hydroxy-, 3-Chlor-4-hydroxy oder 3,5-Dichlor-4-hydroxy-phenyl (gegebenenfalls auch mit geschützter, z.B. wie oben angegeben, acylierter Hydroxygruppe) substituierten 1-Oxo-3-aza-1,4-butylrest stehen, der in 4-Stellung gegebenenfalls zwei Niederalkyl, wie Methyl enthält, und R₂ stellt Hydroxy, Niederalkoxy, insbesondere α -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, ferner Methoxy oder Äthoxy, 2-Halogen-niederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Jodäthoxy oder das leicht in dieses überführbare 2-Chloräthoxy oder 2-Bromäthoxy, Phenacyloxy, 1-Phenylniederalkoxy mit 1-3, gegebenenfalls durch Niederalkoxy oder Nitro substituierten Phenylresten, z.B. 4-Methoxybenzyloxy, 4-Nitrobenzyloxy, Diphenylmethoxy, 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy oder Trityloxy, Niederalkanoyloxy-methoxy, z.B. Acetyloxymethoxy oder Pivaloyloxymethoxy, α -Aminoniederalkanoyloxymethoxy, z.B. Glycyloxymethoxy, 2-Phthalidylloxymethoxy, Niederalkoxy-carbonyloxy, z.B. Äthoxy-carbonyloxy, oder Niederalkanoyloxy, z.B. Acetyloxy, ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, dar, und R₃ steht für Wasserstoff, Niederalkyl, insbesondere Methyl, oder gegebenenfalls z.B. durch Halogen, wie Chlor oder Brom, oder Niederalkoxy, wie Methoxy, substituiertes Benzyl oder Diphenylmethyl.

Die Erfindung betrifft in erster Linie die Herstellung von 3-Cephem-Verbindungen der Formel IA, worin R^a Wasserstoff oder eine Acylgruppe der Formel



worin R_a Phenyl oder Hydroxyphenyl, z.B. 3- oder 4-Hydroxyphenyl, ferner Hydroxy-chlorphenyl, z.B. 3-Chlor-4-hydroxyphenyl- oder 3,5-Dichlor-4-hydroxy-phenyl, wobei in solchen Resten Hydroxysubstituenten durch Acylreste, wie gegebenenfalls halogenierte Niederalkoxy-carbonylreste, z.B. tert.-Butyloxy-carbonyl oder 2,2,2-Trichloräthoxy-carbonyl, geschützt sein können, sowie Thienyl, z.B. 2- oder 3-Thienyl, ferner Pyridyl, z.B. 4-Pyridyl, Aminopyridinium, z.B. 4-Aminopyridinium, Furyl, z.B. 2-Furyl, Isothiazolyl, z.B. 4-Isothiazolyl, oder Tetra-

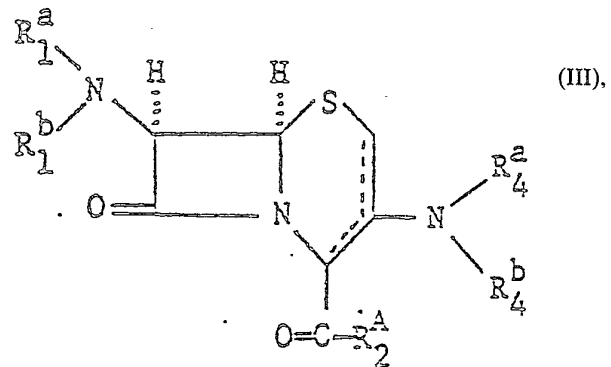
zyl, z.B. 1-Tetrazolyl, oder auch 1,4-Cyclohexadienyl oder 1-Cyclohexenyl bedeutet, X Sauerstoff oder Schwefel darstellt, \underline{m} 0 für 0 oder 1 steht, und R_1 für Wasserstoff oder, wenn \underline{m} 0 darstellt, für Amino, sowie geschütztes Amino, wie Acylamino, z.B. polyverzweigtes Niederalkoxycarbonylamino, wie tert.-Butyloxycarbonylamino, oder 2-Halogenniederalkoxycarbonylamino, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino, 2-Jodäthoxycarbonylamino oder 2-Bromäthoxycarbonylamino, oder gegebenenfalls Niederalkoxy- oder nitrosubstituiertes Phenylniederalkoxycarbonylamino, z.B. 4-Methoxybenzyloxycarbonylamino oder Diphenylmethoxycarbonylamino, oder 3-Guanylureido, ferner Sulfoamino oder Tritylamino, sowie Arylthioamino, z.B. 2-Nitrophenylthioamino, Arylsulfonylamino, z.B. 4-Methylphenylsulfonylamino, oder 1-Niederalkoxycarbonyl-2-propylidenamino, z.B. 1-Äthoxy-carbonyl-2-propylidenamino, Carboxy oder in Salz-, z.B. Alkalimetall-, wie Natriumsalzform vorliegendes Carboxy, sowie geschütztes Carboxy, z.B. verestertes Carboxy, wie Phenyl-niederalkoxycarbonyl, z.B. Diphenylmethoxycarbonyl, Sulfo oder in Salz-, z.B. Alkalimetall-, wie Natriumsalzform vorliegendes Sulfo, sowie geschütztes Sulfo, Hydroxy, sowie geschütztes Hydroxy, wie Acyloxy, z.B. α -polyverzweigtes Niederalkoxycarbonyloxy, wie tert.-Butyloxycarbonyloxy, oder 2-Halogenniederalkoxycarbonyloxy, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy, 2-Jodäthoxycarbonyloxy oder 2-Bromäthoxycarbonyloxy, ferner Formyloxy, oder O-Niederalkylphosphono oder O,O'-Diniederalkylphosphono, z.B. O-Methylphosphono oder O,O'-Dimethylphosphono, steht, oder einen 5-Amino-5-carboxy-valerylrest bedeutet, worin die Amino- und/oder Carboxygruppen auch geschützt sein können und z.B. als Acylamino z.B. Niederalkanoylamino, wie Acetylamino, Halogenniederalkanoylamino, wie Dichloracetylamino, Benzoylamino oder Phthaloylamino, bzw. als verestertes Carboxy, wie Phenylniederalkoxycarbonyl, z.B. Diphenylmethoxycarbonyl, vorliegen, wobei vorzugsweise \underline{m} 1 bedeutet, wenn R_2 für Phenyl, Hydroxyphenyl, Hydroxychlorphenyl oder Pyridyl steht, und \underline{m} 0 bedeutet und R_6 von Wasserstoff verschieden ist, wenn R_2 Phenyl, Hydroxyphenyl, Hydroxychlorphenyl, Thienyl, Furyl, Isothiazolyl, 1,4-Cyclohexadienyl oder 1-Cyclohexenyl darstellt, R_1 Wasserstoff bedeutet, R_2 in erster Linie für Hydroxy, ferner für Niederalkoxy, insbesondere α -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, 2-Halogen-niederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Jodäthoxy oder 2-Bromäthoxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkoxy, z.B. Methoxy, substituiertes Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, steht, und R_3 Wasserstoff, Niederalkyl, z.B. Methyl, Äthyl oder n-Butyl, sowie gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, wie Chlor oder Brom, oder Niederalkoxy, wie Methoxy, substituiertes Benzyl oder Diphenylmethyl, bedeutet sowie die entsprechenden 2-Cephem-Verbindungen der Formel IB, oder Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare, nicht-toxische Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, wie Alkalimetall-, z.B. Natrium-, oder Erdalkalimetall, z.B. Calciumsalze, oder Ammoniumsalze, inkl. solche mit Aminen, von Verbindungen, worin R_2 für Hydroxy steht, und die im Acylrest der Formel B eine freie Aminogruppe enthalten.

In erster Linie steht in 3-Cephem-Verbindungen der Formel IA, ferner in entsprechenden 2-Cephem-Verbindungen der Formel IB, sowie in Salzen, insbesondere in pharmazeutisch verwendbaren, nicht-toxischen Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, wie in den im vorstehenden Abschnitt genannten Salzen R_1^a für Wasserstoff, für den Acylrest der Formel B, worin R_2 Phenyl, sowie Hydroxyphenyl, z.B. 4-Hydroxyphenyl, Thienyl, z.B. 2- oder 3-Thienyl, 4-Isotiazolyl, 1,4-Cyclohexadienyl oder 1-Cyclohexenyl, X Sauerstoff, \underline{m} 0 oder 1, und R_6 Wasserstoff oder, wenn \underline{m} 0 darstellt, Amino, sowie geschütztes Amino, wie Acylamino, z.B. α -poly-

verzweigtes Niederalkoxycarbonylamino, wie tert.-Butyloxycarbonylamino, oder 2-Halogen-niederalkoxycarbonylamino, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino, 2-Jodäthoxycarbonylamino oder 2-Bromäthoxycarbonylamino, oder gegebenenfalls Niederalkoxy- oder Nitrosubstituiertes Phenylniederalkoxycarbonylamino, z.B. 4-Methoxybenzyloxycarbonylamino, oder Hydroxy, sowie geschütztes Hydroxy, wie Acyloxy, z.B. α -polyverzweigtes Niederalkoxycarbonyloxy, wie tert.-Butyloxycarbonyloxy, oder 2-Halogenniederalkoxycarbonyloxy, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy, 2-Jodäthoxycarbonyloxy, oder 2-Bromäthoxycarbonyloxy, ferner Formyloxy bedeuten, oder für einen 5-Amino-5-carboxy-valerylrest, worin die Amino- und Carboxygruppe auch geschützt sein können und z.B. als Acylamino, z.B. Niederalkanoylamino, wie Acetylamino, Halogenniederalkanoylamino, wie Dichloracetylamino, Benzoylamino, oder Phthaloylamino, bzw. als verestertes Carboxy, wie Phenylniederalkoxycarbonyl, z.B. Diphenylmethoxycarbonyl, vorliegen, wobei vorzugsweise \underline{m} 1 bedeutet, wenn R_2 Phenyl oder Hydroxyphenyl ist, R_1^b stellt Wasserstoff dar, R_2 bedeutet in erster Linie Hydroxy, ferner gegebenenfalls in 2-Stellung Halogen-, z.B. Chlor-, Brom- oder Jod-substituiertes Niederalkoxy, insbesondere α -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, oder 2-Halogen-niederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy-, wie Methoxy-substituiertes Diphenylmethoxy, z.B. Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy, oder p-Nitro-benzyloxy, ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, und R_3 bedeutet Wasserstoff, Niederalkyl, insbesondere Methyl, oder eine gegebenenfalls durch Halogen, z.B. Chlor oder Brom, oder Niederalkoxy, z.B. Methoxy, substituierte Benzyl- oder Diphenylmethylgruppe.

Die Erfindung dient in erster Linie zur Herstellung von 7 β -(D- α -Amino- α - R_2 -acetylamino)-3-niederalkoxy-3-cephem-4-carbonsäuren, worin R_2 für Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2-Thienyl, 1,4-Cyclohexadienyl oder 1-Cyclohexenyl steht, und Niederalkoxy bis zu 4 Kohlenstoffatome enthält und z.B. Äthoxy oder n-Butyloxy, in erster Linie aber Methoxy darstellt, und deren inneren Salzen, und vor allem von 3-Methoxy-7 β -(D- α -phenylglycylamino)-3-cephem-4-carbonsäure und deren inneren Salz bzw. zur Herstellung von 3-Hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-verbindungen, die als Zwischenprodukte zur Herstellung dieser 3-Niederalkoxy-3-cephem-4-carbonsäure-verbindungen dienen können; in den oben erwähnten Konzentrationen, insbesondere bei oraler Verabreichung, weisen diese 3-Niederalkoxy-verbindungen ausgezeichnete antibiotische Eigenschaften, sowohl gegen positive und insbesondere gegen gram-negative Bakterien bei geringer Toxizität auf.

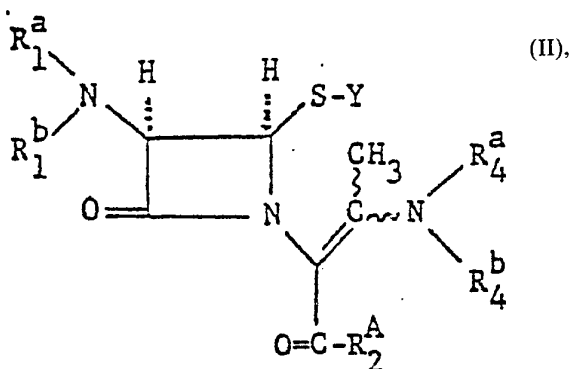
Nach dem erfindungsgemässen Verfahren werden Verbindungen der Formel IA, Verbindungen der Formel IB und Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen hergestellt, indem man in einer Verbindung der Formel



in dem die Doppelbindung in 2,3- oder 3,4-Stellung sein kann, worin R_1^a , R_1^b und R_2^A die unter Formel IA genannten Bedeutungen haben und die Gruppe $-N(R_4^a)(R_4^b)$ für eine sekundäre

oder tertiäre Aminogruppe steht, die Aminogruppe $-(R_1^a)(R_1^b)$ zur Gruppe $-OR_3$ solvolysiert, und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung mit salzbildender Gruppe in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt.

Die erfindungsgemäss verwendeten Ausgangsstoffe der Formel III können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel



worin R_1^a , R_1^b und R_2^A die unter Formel IA genannten Bedeutungen haben, die Gruppe $-N(R_1^a)(R_1^b)$ für eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe steht, und Y eine Abgangsgruppe darstellt, unter Abspaltung von H-Y, cyclisiert.

In einer Verbindung der Formel II kann die Aminogruppe $-N(R_1^a)(R_1^b)$ in trans- (Crotonsäurekonfiguration) oder in cis-Stellung (Isocrotonsäurekonfiguration) zur Carboxylgruppe stehen.

In einer Verbindung der Formel II ist eine Abgangsgruppe Y beispielsweise eine Gruppe $-SR_4$, eine mit dem Schwefelatom an die Thiogruppe $-S-$ gebundene Gruppe $-SO_2-R_5$ oder auch eine Gruppe $-S-SO_2-R_5$.

In der Gruppe $-SR_4$ ist R_4 ein gegebenenfalls substituierter aromatischer heterocyclischer Rest mit bis zu 15, bevorzugt bis zu 9 Kohlenstoffatomen, und mindestens einem Ringstickstoffatom und gegebenenfalls einem weiteren Ringheteroatom, wie Sauerstoff oder Schwefel, welcher Rest mit einem seiner Ringkohlenstoffatome, das mit einem Ringstickstoffatom durch eine Doppelbindung verbunden ist, an die Thiogruppe $-S-$ gebunden ist. Solche Reste sind monocyclisch oder bicyclisch und können beispielsweise durch Niederalkyl, wie Methyl oder Äthyl, Niederalkoxy, wie Methoxy oder Äthoxy, Halogen, wie Fluor oder Chlor, oder Aryl, wie Phenyl, substituiert sein.

Solche Reste R_4 sind z.B. monocyclische fünfgliedrige thiazacyclische, thiazacyclische, oxadiazacyclische oder oxatriazacyclische Reste aromatischen Charakters, insbesondere aber monocyclische fünfgliedrige diazacyclische, oxazacyclische und thiazacyclische Reste aromatischen Charakters, und oder in erster Linie die entsprechenden benzodiazacyclischen, benzoxazacyclischen oder benzthiazacyclischen Reste, worin der heterocyclische Teil fünfgliedrig ist und aromatischen Charakter aufweist, wobei in Resten R_4 ein substituierbares Ringstickstoffatom z.B. durch Niederalkyl substituiert sein kann. Repräsentativ für solche Gruppen R_4 sind 1-Methyl-imidazol-2-yl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, 1,3,4,5-Thiatriazol-2-yl, 1,3-Oxazol-2-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl, 1,3,4,5-Oxatriazol-2-yl, 2-Chinoly, 1-Methyl-benzimidazol-2-yl, Benzoxazol-2-yl und insbesondere Benzthiazol-2-yl. Weitere Gruppen R_4 sind Acylreste organischer Carbon- oder Thiocarbonsäuren, wie gegebenenfalls substituierte, aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische oder aromatische, Acyl- oder Thioacylgruppen mit bis zu 18, vorzugsweise bis zu 10, Kohlenstoffatomen, wie Niederalkanoyl, z.B. Acetyl oder Propionyl, Niederthioalkanoyl, z.B. Thioacetyl oder Thiopropionyl, Cycloalkancarbonyl, z.B. Cyclohexancarbonyl, Cycloalkanthiocarbonyl, z.B. Cyclohexan-

thiocarbonyl, Benzoyl, Thiobenzoyl, Naphthylcarbonyl, Naphthylthiocarbonyl, heterocyclisches Carbonyl oder Thiocarbonyl, wie 2-, 3- oder 4-Pyridylcarbonyl, 2- oder 3-Thenoyl, 2- oder 3-Furoyl, 2-, 3- oder 4-Pyridylthiocarbonyl, 2- oder 3-Thiothenoyl, 2- oder 3-Thiofuroyl, oder entsprechende substituierte beispielsweise durch Niederalkyl, wie Methyl, Halogen, wie Fluor oder Chlor, Niederalkoxy, wie Methoxy, Aryl, wie Phenyl, Aryloxy, wie Phenoxy, wie Phenoxy, mono- oder polysubstituierte Acyl- oder Thioacylgruppen.

In den Gruppen $-SO_2-R_5$ und $-S-SO_2-R_5$ ist R_5 ein gegebenenfalls substituierter, insbesondere aliphatischer, cycloaliphatischer, araliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18, vorzugsweise bis zu 10 Kohlenstoffatomen. Geeignete Gruppen R_5 sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte, wie durch Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, Aryl, wie Phenyl, Aryloxy, wie Phenoxy, mono- oder polysubstituierte Alkyl-, insbesondere Niederalkyl-, wie Methyl-, Äthyl oder Butylgruppen, Alkenyl-, wie Allyl- oder Butenylgruppen, Cycloalkyl-, wie Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppen, oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, Aryl, wie Phenyl, Aryloxy, wie Phenoxy, oder Nitro, mono- oder polysubstituierte Naphthyl- oder insbesondere Phenylgruppen, beispielsweise Phenyl, o-, m- oder bevorzugt p-Tolyl, o-, m- oder bevorzugt p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, p-Biphenyl, p-Penoxypheyl, p-Nitrophenyl oder 1- oder 2-Naphthyl.

In einem erfindungsgemäss verwendbaren Ausgangsmaterial der Formel III steht R_2^A vorzugsweise für eine, mit der $-C(=O)-$ Gruppierung eine, insbesondere unter milden Bedingungen, spaltbare, veresterte Carboxylgruppe bildende Gruppe, wobei gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppen in einer Carboxylschutzgruppe R_2^A in an sich bekannter Weise, z.B. wie oben angegeben, geschützt sein können. Eine Gruppe R_2^A ist z.B. insbesondere eine gegebenenfalls Halogen-substituierte Niederalkoxygruppe, wie Methoxy, α -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, oder 2-Halogen-niederalkoxy, worin Halogen z.B. Chlor, Brom oder Jod darstellt, in erster Linie 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Bromäthoxy, oder 2-Jodäthoxy, oder eine gegebenenfalls substituierte, wie Niederalkoxy, z.B. Methoxy, oder Nitro enthaltende 1-Phenylniederalkoxygruppe, wie gegebenenfalls, z.B. wie angegeben, substituiertes Benzyl- oder Dipenylmethoxy, z.B. Benzyl- oder 4-Methoxy-benzyl- oder 4-Nitrobenzyl- oder Dipenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxydiphenylmethoxy, ferner eine organische Silyloxy- oder Stannyloxygruppe, wie Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy oder auch Halogen, z.B. Chlor. Vorzugsweise bedeuten in einem Ausgangsmaterial der Formel III der Rest R_1^a eine Aminschutzgruppe R_1^a , wie eine Acylgruppe Ac, worin gegebenenfalls vorhandene freie funktionelle Gruppen, z.B. Amino-, Hydroxy-, Carboxyl- oder Phosphonogruppen, in an sich bekannter Weise, Aminogruppen z.B. durch die obgenannten Acyl-, Trityl-, Silyl- oder Stannyl-, sowie substituierten Thio- oder Sulfonylreste, und Hydroxy-, Carboxy- oder Phosphonogruppen z.B. durch die obgenannten Äther- oder Estergruppen, inkl. Silyl- oder Stannylgruppe geschützt sein können, und R_1^b Wasserstoff.

In einer sekundären Aminogruppe $-(R_1^a)(R_1^b)$ bedeutet einer der Substituenten R_1^a und R_1^b Wasserstoff und der andere einen aliphatischen, araliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der etwa bis zu 18, insbesondere bis zu 12 und bevorzugt bis zu 7 Kohlenstoffatome enthält. Aliphatische und araliphatische Kohlenwasserstoffreste R_1^a oder R_1^b sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte, z.B. durch Niederalkoxy, wie Methoxy, Niederalkylthio, wie Methylthio, Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, Aryl, wie Phenyl oder Heterocycl, wie Thienyl, substituierte Alkyl-, insbesondere Niederalkyl-

gruppen, z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, 2-Äthoxyäthyl, 2-Methylthioäthyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl oder Thienylmethyl. Cycloaliphatische Kohlenwasserstoffreste R_3^a oder R_3^b sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte, z.B. durch Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Niederalkylthio, wie Methylthio, Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, Aryl, wie Phenyl oder Heterocyclyl, wie Furyl, substituierte Cycloalkylgruppen wie gegebenenfalls wie angegebenen substituiertes Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

In tertiären Aminogruppen $-R_3^a$ (R_3^b) bedeutet jeder der Substituenten R_3^a und R_3^b einen der angegebenen aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffreste, wobei R_3^a und R_3^b gleich oder verschieden sein können, und wobei beide Substituenten R_3^a und R_3^b durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder über ein Sauerstoff-, Schwefel- oder gegebenenfalls substituiertes, wie niederalkyliertes, z.B. methyliertes Stickstoffatom miteinander verbunden sein können.

Geeignete tertiäre Aminogruppen $N(R_3^a)$ (R_3^b) sind beispielsweise Dimethylamino, Diäthylamino, N-Methyl-äthylamino, Di-isopropylamino, N-Methyl-isopropylamino, Dibutylamino, N-Methyl-isobutylamino, Dicyclopropylamino, N-Methyl-cyclopropylamino, Dicyclopentylamino, N-Methyl-cyclopentylamino, Dicyclohexylamino, N-Methyl-cyclohexylamino, N-Methyl-cyclopentylamino, N-Methyl-cyclohexylmethylamino, Dibenzylamino, N-Methyl-benzylamino, N-Cyclopropyl-benzylamino, 1-Aziridinyl, 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidyl, 1H-2,3,4,5,6,7-Hexahydroazepinyl, 4-Morpholinyl, 4-Thiomorpholinyl, 1-Piperazinyl oder 4-Methyl-1-piperazinyl.

Die Ringschlussreaktion einer Verbindung der Formel II zu einer Verbindung der Formel III wird in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt, beispielsweise in einem aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Hexan, Cyclohexan, Benzol oder Toluol, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, einem Äther, wie einem Diniederalkyläther, z.B. Diäthyläther, einem Diniederalkoxyniederalkyl, wie Dimethyloxyäthan, einem cyclischen Äther, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, einem aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Nitril, wie Acetonitril, oder in einem Gemisch davon, gegebenenfalls in Gegenwart eines Feuchtigkeit absorbierenden Mittels, z.B. eines getrockneten Molekularsiebes, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen auf etwa 150° C, bevorzugt auf etwa 80 bis 100° C, gewünschtenfalls in einer Inertgas, wie Stickstoffatmosphäre.

Das durch die Ringschlussreaktion gebildete Enamin der Formel III kann, gegebenenfalls als Rohprodukt, isoliert oder in der gleichen Reaktionslösung zu einer Verbindung der Formel IA oder IB solvolysiert werden. In dem auftretenden Enamin der Formel III kann die Doppelbindung in 2,3- oder 3,4-Stellung sein. Es kann auch ein Gemisch der beiden Isomeren erhalten werden.

Die erfindungsgemässe Solvolyse von Enaminen der Formel III erfolgt durch Zugabe von Wasser oder einem Alkohol der Formel R_3-OH und gegebenenfalls einer katalytischen bis äquivalenten Menge einer organischen oder anorganischen Säure, beispielsweise einer Carbon-, Sulfon- oder Mineralsäure, wie Ameisen-, Essig-, Benzol-, Methansulfon-, p-Toluolsulfon-, Salz-, Schwefel- oder Phosphorsäure, bei Temperaturen von etwa -10° bis etwa 40° C, bevorzugt bei Raumtemperatur.

In der erfindungsgemässen Solvolysereaktion kann man je nach Ausgangsmaterial und Reaktionsbedingungen einheitliche Verbindungen der Formel IA oder IB oder Gemische von Verbindungen der Formel IA und IB erhalten. Erhaltene Gemische können in an sich bekannter Weise, z.B. mit Hilfe von geeigneten Trennmethoden, z.B. durch Adsorption und fraktionierte Elution, inkl. Chromatographie (Säulen-, Papier- oder Plattenchromatographie) unter Verwendung von geeigneten

Adsorptionsmitteln, wie Silikagel oder Aluminiumoxyd, und Elutionsmitteln, ferner durch fraktioniertes Kristallisieren, Lösungsmittelverteilung, etc. aufgetrennt werden.

Erhaltene Verbindungen der Formeln IA und IB, die geeignete Zwischenprodukte zur Herstellung pharmakologisch aktiver Endprodukte sind, können durch verschiedene an sich bekannte Zusatzmassnahmen in solche aktive Endprodukte übergeführt werden.

In einer erfindungsgemäss erhaltenen Verbindung der Formeln IA oder IB kann eine α -Phenylniederalkylgruppe R_3 leicht abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt werden. Die Abspaltung einer gegebenenfalls substituierten α -Phenylniederalkyl-, z.B. Benzyl- oder Diphenylmethylgruppe erfolgt beispielsweise durch Acidolyse, z.B. durch Behandeln mit einer geeigneten anorganischen oder organischen Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Ameisensäure oder insbesondere Trifluoressigsäure, oder durch Hydrogenolyse, beispielsweise durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium. Die entstehenden 3-Hydroxyverbindungen liegen hauptsächlich in der 3-Cephemform vor. Die Abspaltung einer α -Phenylniederalkylgruppe R_3 kann gegebenenfalls selektiv vorgenommen werden, d.h. ohne dass eine Carboxylschutzgruppe R_2^A gleichzeitig abgespalten wird.

Enoläther, d.h. Verbindungen der Formel IA und/oder IB, 25 worin R_3 für Niederalkyl steht, erhält man aus Verbindungen der Formeln IA oder IB, worin R_3 Wasserstoff oder ein Hydroxygruppen schützender Rest ist, im letzteren Falle durch Ersatz dieses Restes durch Wasserstoff und anschliessende Verätherung der freien Hydroxygruppe nach irgendeinem, zur Verätherung von Enolgruppen geeigneten Verfahren. Vorzugsweise verwendet man als Verätherungsreagens eine dem Rest R_3 entsprechende Diazoverbindung der Formel R_3-N_2 , in erster Linie ein gegebenenfalls substituiertes Diazoniederalkyl, z.B. Diazomethan, Diazoäthan oder Diazo-n-butan, oder ein gegebenenfalls substituiertes α -Phenyl-diazoniederalkyl, z.B. Phenyl- oder Diphenyl-diazomethan. Diese Reagentien werden in Gegenwart eines geeigneten inerten Lösungsmittel, wie eines aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffs, wie Hexan, Cyclohexan, Benzol oder Toluol, eines halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoffs, z.B. Methylenchlorid, eines Niederalkanol, z.B. Methanol, Äthanol oder tert.-Butanol, oder eines Äthers, wie eines Diniederalkyläthers, z.B. Diäthyläther, oder eines cyclischen Äthers, z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder eines Lösungsmittelgemisches, und je nach Diazoreagens unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter leichtem Erwärmen, ferner, wenn notwendig, in einem geschlossenen Gefäss und/oder unter einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre zur Anwendung gebracht.

30 Ferner kann man Enoläther der Formel IA und/oder IB durch Behandeln mit einem reaktionsfähigen Ester eines, dem Niederalkylrest oder dem gegebenenfalls substituierten α -Phenyl-niederalkyl, z.B. Benzyl- oder Diphenylmethylrest R_3 entsprechenden Alkohols der Formel R_3-OH bilden. Geeignete Ester sind in erster Linie solche mit starken anorganischen oder organischen Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff- oder Jodwasserstoffsäure, ferner Schwefelsäure oder Halogen-schwefelsäuren, z.B. Fluorschwefelsäure, oder starken organischen Sulfonsäuren, wie gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, wie Fluor, substituierten Niederalkansulfonsäuren, oder aromatischen Sulfonsäuren, wie z.B. gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, wie Methyl, Halogen, wie Brom, und/oder Nitro substituierten Benzolsulfonsäuren, z.B. Methansulfon-, Trifluormethansulfon- oder p-Toluolsulfonsäure. Diese Reagentien, insbesondere Diniederalkylsulfate, wie Dimethylsulfat, ferner Niederalkylfluorsulfate, z.B. Methyl-fluorsulfat, oder gegebenenfalls Halogen-substituierte Methansulfonsäure-niederalkylester, z.B. Tri-

fluormethansulfonsäuremethylester, werden üblicherweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie eines gegebenenfalls halogenierten, wie chlorierten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffs, z.B. Methylenchlorid, eines Äthers, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder eines Niederalkanols, wie Methanol, oder eines Gemisches verwendet. Dabei wendet man vorzugsweise geeignete Kondensationsmittel, wie Alkalimetallcarbonate oder -hydrogencarbonate, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat (üblicherweise zusammen mit einem Sulfat) oder organischen Basen, wie üblicherweise sterische gehinderte, Triniederalkylamine, z.B. N,N-Di-isopropyl-N-äthyl-amin (vorzugsweise zusammen mit Niederalkylhalogensulfaten oder gegebenenfalls Halogen-substituierten Methansulfonsäure-niederalkylestern) an, wobei unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z.B. bei Temperaturen von etwa -20°C bis etwa 50°C und, wenn notwendig, in einem geschlossenen Gefäß und/oder in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre gearbeitet wird.

Enoläther können ebenfalls durch Behandeln mit einer am gleichen Kohlenstoffatom aliphatischen Charakters zwei oder drei verätherte Hydroxygruppen der Formel $\text{R}_3\text{-O-}$ enthaltenden Verbindung, d.h. mit einem entsprechenden Acetal oder Orthoester, in Gegenwart eines sauren Mittels hergestellt werden. So kann man z.B. gem. Niederalkoxyniederalkane, wie 2,2-Dimethoxypropan, in Gegenwart einer starken organischen Sulfonsäure, wie p-Toluolsulfonsäure, und eines geeigneten Lösungsmittels, wie eines Niederalkanols, z.B. Methanol, oder eines Diniederalkyl- oder Niederalkylensulfoxyds, z.B. Dimethylsulfoxyd, oder Orthoameisensäure-triniederalkylester, z.B. Orthoameisensäure-triäthylester, in Gegenwart einer starken Mineralsäure, z.B. Schwefelsäure, oder einer starken organischen Sulfonsäure, wie p-Toluolsulfonsäure, und eines geeigneten Lösungsmittels, wie eines Niederalkanols, z.B. Äthanol, oder eines Äthers, z.B. Dioxan, als Verätherungsmittel verwenden und so zu Verbindungen der Formel IA und/oder IB gelangen, worin R_3 für Niederalkyl, z.B. Methyl bzw. Äthyl steht.

Die Enoläther der Formel IA und/oder IB können ebenfalls erhalten werden, wenn man eine erhaltene Verbindung, worin R_3 Wasserstoff darstellt, mit Tri- R_3 -oxoniumsalzen der Formel $(\text{R}_3)_3\text{O}^{\oplus}\text{A}^{\ominus}$ (sogenannten Meerweinsalzen), sowie Di- $\text{R}_3\text{O-}$ Carbeniumsalzen der Formel $(\text{R}_3\text{O})_2\text{CH}^{\oplus}\text{A}^{\ominus}$ oder Di- R_3 -Haloniumsalzen der Formel $(\text{R}_3)_2\text{Hal}^{\oplus}\text{A}^{\ominus}$, worin A^{\ominus} das Anion einer Säure und Hal^{\oplus} ein Halonium-, insbesondere Bromoniumion bedeuten, behandelt. Es handelt sich dabei in erster Linie um Triniederalkyloxoniumsalze, sowie Diniederalkoxycarbenium- oder Diniederalkylhaloniumsalze, insbesondere die entsprechenden Salze mit komplexen, fluorhaltigen Säuren, wie die entsprechenden Tetrafluorborate, Hexafluorphosphate, Hexafluorantimonate oder Hexachlorantimonate. Solche Reagentien sind z.B. Trimethyloxonium- oder Triäthylloxoniumhexafluorantimonat, -hexachlorantimonat, -hexafluorphosphat, oder -tetrafluorborat, Dimethoxycarbenium-hexafluorphosphat oder Dimethylbromonium-hexafluorantimonat. Man verwendet diese Verätherungsmittel vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Äther oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, oder in einem Gemisch davon, wenn notwendig, in Gegenwart einer Base, wie einer organischen Base, z.B. eines vorzugsweise sterisch gehinderten, Triniederalkylamins, z.B. N,N-Diisopropyl-N-äthyl-amin, und unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter leichtem Erwärmen, z.B. bei etwa -20°C bis etwa 50°C , wenn notwendig, in einem geschlossenen Gefäß und/oder in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre.

Die Enoläther der Formeln IA und/oder IB können auch durch Behandeln von einer erhaltenen Verbindung, worin R_3

Wasserstoff ist, mit einer 3-substituierten 1- R_3 -Triazenverbindung (d.h. einer Verbindung der Formel Subst.

$-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-\text{R}_3$), hergestellt werden, wobei der Substituent des 3-Stickstoffatoms einen, über ein Kohlenstoffatom gebundenen organischen Rest, vorzugsweise einen carbocyclischen Arylrest, wie einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest, z.B. Niederalkylphenyl, wie Methyl-phenyl bedeutet. Solche Triazenverbindungen sind 3-Aryl-1-niederalkyl-triazene, z.B. 3-(4-Methylphenyl)-1-methyl-triazen, 3-(4-Methylphenyl)-1-äthyl-triazen, 3-(4-Methylphenyl)-1-n-propyltriazen oder 3-(4-Methylphenyl)-1-isopropyl-triazen, ferner 3-Aryl-1-(α -phenyl-niederalkyl)-triazene, z.B. 1-Benzyl-3-(4-methyl-phenyl)-triazen. Diese Reagentien werden üblicherweise in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln, wie gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoffen oder Äthern, z.B. Benzol, oder Lösungsmittelgemischen, und unter Kühlen, bei Raumtemperatur und vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, z.B. bei etwa 20°C bis etwa 100°C , wenn notwendig, in einem geschlossenen Gefäß und/oder in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre verwendet.

Im erfindungsgemässen Verfahren, sowie in gegebenenfalls durchzuführenden Zusatzmassnahmen, können, wenn notwendig, an der Reaktion nicht teilnehmende, freie funktionelle Gruppen in den Ausgangsstoffen oder in den verfahrensgemäss erhältlichen Verbindungen, z.B. freie Aminogruppen z.B. durch Acylieren, Tritylieren oder Silylieren, freie Hydroxy- oder Mercaptogruppen z.B. durch Veräthern oder Verestern, und freie Carboxylgruppen z.B. durch Veresterung, inkl. Silylierung, in an sich bekannter Weise vorübergehend geschützt und jeweils nach erfolgter Reaktion, in an sich bekannter Weise, wenn erwünscht, einzeln oder gemeinsam, freigesetzt werden. So kann man vorzugsweise z.B. Amino-, Hydroxy-, Carboxyl- oder Phosphonogruppen in einem Acylrest R^{a} bzw. R^{b} z.B. in Form von Acylamino, wie den obgenannten, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy-carbonylamino-, 2-Bromäthoxycarbonylamino-, 4-Methoxybenzyloxy-carbonylamino-, Diphenylmethoxycarbonylamino oder tert.-Butyloxy-carbonylamino-, von Aryl- oder Arylniederalkylthioamino-, z.B. 2-Nitrophenylthioamino-, oder Arylsulfonylamino-, z.B. 4-Methylphenylsulfonylamino-, oder von 1-Niederalkoxycarbonyl-2-propylidenaminogruppen, bzw. von Acyloxy-, wie den obgenannten, z.B. tert.-Butyloxy-carbonyloxy-, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy- oder 2-Bromäthoxycarbonyloxygruppen, bzw. von veresterten Carboxy-, wie den obgenannten, z.B. Diphenylmethoxycarbonylgruppen, bzw. O,O'-disubstituierten Phosphono-, wie den obgenannten, z.B. O,O'-Diniederalkylphosphono-, z.B. O,O'-Dimethyl-phosphonogruppen, schützen und nachträglich gegebenenfalls nach Umwandlung der Schutzgruppe, z.B. einer 2-Bromäthoxycarbonyl- in eine 2-Jod-äthoxycarbonylgruppe, in an sich bekannter Weise und je nach der Art der Schutzgruppe, z.B. eine 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino- oder 2-Jodäthoxycarbonylamino-Gruppe durch Behandeln mit geeigneten Reduktionsmitteln, wie Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, eine Diphenylmethoxycarbonylamino- oder tert.-Butyloxy-carbonylamino-Gruppe durch Behandeln mit Ameisen- oder Trifluoressigsäure, eine Aryl- oder Arylniederalkylthioaminogruppe durch Behandeln mit einem nucleophilen Reagens, wie schwefliger Säure, eine Arylsulfonylamino-Gruppe mittels elektrolytischer Reduktion, eine 1-Niederalkoxycarbonyl-2-propylidenaminogruppe durch Behandeln mit wässriger Mineralsäure, bzw. eine tert.-Butyloxy-carbonyloxy-Gruppe durch Behandeln mit Ameisen- oder Trifluoressigsäure, oder eine 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy-Gruppe durch Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, bzw. eine Diphenyl-methoxycarbonyl-Gruppe durch Behandeln mit Ameisen- oder Trifluoressigsäure oder durch Hydrogenolyse, bzw. eine O,O'-disubstituierte Phosphonogruppe durch Behandeln mit einem Alkalimetallhalogenid, wenn erwünscht, z.B. teilweise, spalten.

In einer erfindungsgemäss erhältlichen Verbindung der Formel IA oder IB mit einer geschützten, insbesondere veresterten Carboxylgruppe der Formel $-C(=O)-R^{\frac{A}{2}}$ kann diese in an sich bekannter Weise, z.B. je nach Art der Gruppe $R^{\frac{A}{2}}$, in die freie Carboxylgruppe übergeführt werden. Eine veresterte, z.B. durch einen Niederalkylrest, insbesondere Methyl oder Äthyl, oder durch einen Benzylrest veresterte Carboxylgruppe, insbesondere in einer 2-Cephemverbindung der Formel IB, kann durch Hydrolyse in schwach-basischem Medium, z.B. durch Behandeln mit einer wässrigen Lösung eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxyds oder -carbonats, z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxyd, vorzugsweise bei einem pH-Wert von etwa 9 bis 10, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Niederalkanols, in eine freie Carboxylgruppe umgewandelt werden. Eine durch eine geeignete 2-Halogenniederalkyl- oder eine Arylcarbonylmethylgruppe veresterte Carboxylgruppe kann z.B. durch Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie einem Metall, z.B. Zink, oder einem reduzierenden 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 Essig-, sowie Ameisensäure, oder eines Alkohols, wobei man vorzugsweise Wasser zugibt, eine durch eine Arylcarbonylmethylgruppe veresterte Carboxylgruppe ebenfalls durch Behandeln mit einem nucleophilen, vorzugsweise salzbildenden Reagens, wie Natriumthiophenolat oder Natriumjodid, eine durch eine geeignete Arylmethylgruppierung veresterte Carboxylgruppe z.B. durch Bestrahlen, vorzugsweise mit ultraviolettem Licht, z.B. unter 290 m μ , wenn die Arylmethylgruppe z.B. einen gegebenenfalls in 3-, 4- und/oder 5-Stellung, z.B. durch Niederalkoxy- und/oder Nitrogruppen substituierten Benzylrest darstellt, oder mit längerwelligem ultraviolettem Licht, z.B. über 290 m μ , wenn die Arylmethylgruppe z.B. einen in 2-Stellung durch eine Nitrogruppe substituierten Benzylrest bedeutet, eine durch eine geeignet substituierte Methylgruppe, wie tert.-Butyl oder Diphenylmethyl, veresterte Carboxylgruppe z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten sauren Mittel, wie Ameisensäure oder Trifluoressigsäure, gegebenenfalls unter Zugabe einer nucleophilen Verbindung, wie Phenol oder Anisol, eine aktivierte veresterte Carboxylgruppe, ferner eine in Anhydridform vorliegende Carboxylgruppe durch Hydrolyse, z.B. durch Behandeln mit einem sauren oder schwach-basischen wässrigen Mittel, wie Salzsäure oder wässrigem Natriumhydrogencarbonat oder einem wässrigen Kaliumphosphatpuffer vom pH etwa 7 bis etwa 9, und eine hydrogenolytisch spaltbare veresterte Carboxylgruppe durch Hydrogenolyse, z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetall-, z.B. Palladiumkatalysators, gespalten werden.

Eine z.B. durch Silylierung oder Stannylierung geschützte Carboxylgruppe kann in üblicher Weise, z.B. durch Behandeln mit Wasser oder einem Alkohol, freigesetzt werden.

Erhaltene Verbindungen der Formel IA oder IB können in an sich bekannter Weise in andere Verbindungen der Formel IA oder IB übergeführt werden.

In einer erhaltenen Verbindung kann z.B. eine Aminoschutzgruppe $R^{\frac{A}{1}}$ bzw. $R^{\frac{A}{2}}$, insbesondere eine leicht abspaltbare Acylgruppe, in an sich bekannter Weise, z.B. eine α -polyverzweigte Niederalkoxycarbonylgruppe, wie tert.-Butyloxycarbonyl, durch Behandeln mit Trifluoressigsäure und eine 2-Halogen-niederalkoxycarbonylgruppe, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl oder 2-Jodäthoxycarbonyl, oder eine Phenacyloxycarbonylgruppe durch Behandeln mit einem geeigneten reduzierenden Metall oder entsprechenden Metallverbindung, z.B. Zink, oder einer Chrom-II-Verbindung, wie -chlorid oder -acetat, vorteilhafterweise in Gegenwart eines, zusammen mit dem Metall oder der Metallverbindung naszierenden Wasserstoff

erzeugenden Mittels, vorzugsweise in Gegenwart von wasserhaltiger Essigsäure, abgespalten werden.

Ferner kann in einer erhaltenen Verbindung der Formel IA oder IB, worin eine Carboxylgruppe der Formel $-C(=O)-R_2$ vorzugsweise eine, z.B. durch Veresterung, inklusive durch Silylierung, z.B. durch Umsetzen mit einer geeigneten organischen Halogensilicium- oder Halogen-zinn-IV-Verbindung, wie Trimethylchlorsilan oder Tri-n-butyl-zinnchlorid, geschützte Carboxylgruppe darstellt, eine Acylgruppe $R^{\frac{A}{1}}$ und $R^{\frac{A}{2}}$, worin gegebenenfalls vorhandene freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, durch Behandeln mit einem Imidhalogenid-bildenden Mittel, Umsetzen des entstandenen Imidhalogenids mit einem Alkohol und Spalten des gebildeten Iminoäthers, abgespalten werden, wobei eine geschützte, z.B. eine durch einen organischen Silylrest geschützte, Carboxylgruppe schon im Verlaufe der Reaktion freigesetzt werden kann.

Imidhalogenid-bildende Mittel, in welchen Halogen an ein elektrophiles Zentralatom gebunden ist, sind vor allem Säurehalogenide, wie Säurebromide und insbesondere Säurechloride. Es sind dies in erster Linie Säurehalogenide von anorganischen Säuren, vor allem von phosphorhaltigen Säuren, wie Phosphoroxo-, Phosphortri- und insbesondere Phosphorpentahalogenide, z.B. Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, und in erster Linie Phosphorpentachlorid, ferner Brenzcatechyl-phosphortrichlorid, sowie Säurehalogenide, insbesondere -chloride, von schwefelhaltigen Säuren oder von Carbonsäuren, wie Thionylchlorid, Phosgen oder Oxalylchlorid.

Die Umsetzung mit einem der genannten Imidhalogenid-bildenden Mittel wird üblicherweise in Gegenwart einer geeigneten, insbesondere organischen Base, in erster Linie eines tertiärenamins, z.B. eines tertiären aliphatischen Mono- oder Diamins, wie eines Triniederalkylamins, z.B. Trimethyl-, Triäthyl- oder N,N-Diisopropyl-N-äthylamin, ferner eines N,N,N',N'-Tetraniederalkyl-niederalkylendiamins, z.B. N,N,N',N'-Tetramethyl-1,5-pentylendiamin oder N,N,N',N'-Tetramethyl-1,6-hexylendiamin, eines mono oder bicyclischen Mono- oder Diamins, wie eines N-substituierten, z.B. N-Niederalkylierten, Alkyl-, Azaalkyl- oder Oxaalkylensamins, z.B. N-Methylpiperidin oder N-Methylmorpholin, ferner 2,3,4,6,7,8-Hexahydro-pyrrolo [1,2-a]pyrimidin (Diazabicyclonon; DBN), oder eines tertiären aromatischenamins wie eines Diniederalkyl-anilins, z.B. N,N-Dimethylanilin, oder in erster Linie einer tertiären heterocyclischen, mono- oder bicyclischen Base, wie Chinolin oder Isochinolin, insbesondere Pyridin, vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie eines gegebenenfalls halogenierten, z.B. chlorierten, aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffs, z.B. Methylenchlorid, vorgenommen. Dabei kann man ungefähr äquimolare Mengen des Imidhalogenid-bildenden Mittels und der Base verwenden; letztere kann aber auch im Über- oder Unterschuss, z.B. in etwa 0,2- bis etwa 1-facher Menge oder dann in einem etwa bis 10-fachen, insbesondere einem etwa 3- bis 5-fachen Überschuss, vorhanden sein.

Die Reaktion mit dem Imidhalogenid-bildenden Mittel wird vorzugsweise unter Kühlen, z.B. bei Temperaturen von etwa -50°C bis etwa $+10^\circ\text{C}$ durchgeführt, wobei man aber auch bei höheren Temperaturen, d.h. z.B. bis etwa 75°C , arbeiten kann, falls die Stabilität der Ausgangsstoffe und Produkte eine erhöhte Temperatur zulassen.

Das Imidhalogenidprodukt, welches man üblicherweise ohne Isolierung weiterverarbeitet, wird verfahrensgemäss mit einem Alkohol, vorzugsweise in Gegenwart einer der obgenannten Basen, zum Iminoäther umgesetzt. Geeignete Alkohole sind z.B. aliphatische, sowie araliphatische Alkohole, in erster Linie gegebenenfalls substituierte, wie halogenierte, z.B. chlorierte, oder zusätzliche Hydroxygruppen aufweisende, Niederalkanole, z.B. Äthanol, Propanol, oder Butanol, insbeson-

dere Methanol, ferner 2-Halogen-niederalkanole, z.B. 2,2,2-Trichloräthanol oder 2-Bromäthanol, sowie gegebenenfalls substituierte Phenyl-niederalkanole, wie Benzylalkohol. Üblicherweise verwendet man einen, z.B. bis etwa 100-fachen, Überschuss des Alkohols und arbeitet vorzugsweise unter Kühlen, z.B. bei Temperaturen von etwa -50°C bis etwa 10°C .

Das Iminoätherprodukt kann vorteilhafterweise ohne Isolierung der Spaltung unterworfen werden. Die Spaltung des Iminoäthers kann durch Behandeln mit einer geeigneten Hydroxyverbindung, vorzugsweise mittels Hydrolyse, ferner durch Alkoholyse, wobei letztere bei Verwendung eines Überschusses des Alkohols direkt anschliessend an die Iminoätherbildung erfolgen kann, erzielt werden. Dabei verwendet man vorzugsweise Wasser oder einen Alkohol, besonders einen Niederalkanol, z.B. Methanol, oder ein wässriges Gemisch eines organischen Lösungsmittels, wie eines Alkohols. Man arbeitet üblicherweise in einem sauren Medium, z.B. bei einem pH-Wert von etwa 1 bis etwa 5, den man, wenn notwendig, durch Zugabe eines basischen Mittels, wie eines wässrigen Alkalimetallhydroxyds, z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxyd, oder einer Säure, z.B. einer Mineralsäure, oder organischen Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Borfluorwasserstoffsäure, Trifluoressigsäure oder p-Toluol-sulfonsäure, einstellen kann.

Das oben beschriebene dreistufige Verfahren zur Abspaltung einer Acylgruppe wird vorteilhafterweise ohne Isolieren der Imidhalogenid- und Iminoäther-Zwischenprodukte, üblicherweise in Anwesenheit eines organischen Lösungsmittels, das sich gegenüber den Reaktionsteilnehmern inert verhält, wie eines gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoffs, z.B. Methylenchlorid und/oder in einer Inertgasatmosphäre, wie einer Stickstoffatmosphäre, durchgeführt.

Setzt man das nach dem obigen Verfahren erhaltliche Imidhalogenid-Zwischenprodukt anstatt mit einem Alkohol mit einem Salz, wie einem Alkalimetallsalz einer Carbon-, insbesondere einer sterisch gehinderten Carbonsäure um, so erhält man eine Verbindung der Formel IA oder IB, worin beide Reste R^a und R^b Acylgruppen darstellen.

In einer Verbindung der Formel IA oder IB, worin beide Reste R^a und R^b Acylgruppen darstellen, kann eine dieser Gruppen, vorzugsweise die sterisch weniger gehinderte, z.B. durch Hydrolyse oder Aminolyse, selektiv entfernt werden.

In einer Verbindung der Formeln IA oder IB, worin R^a und R^b zusammen mit dem Stickstoffatom eine Phthalimidogruppe darstellen, kann diese z.B. durch Hydrazinolyse, d.h. beim Behandeln einer solchen Verbindung mit Hydrazin, in die freie Aminogruppe übergeführt werden.

Gewisse Acylreste R^a einer Acylaminogruppierung in erfindungsgemäss erhaltlichen Verbindungen, wie z.B. der 5-Amino-5-carboxyvalerylrest, worin Carboxyl, z.B. durch Verestern, insbesondere durch Diphenylmethyl, und/oder die Aminogruppe, z.B. durch Acylieren, insbesondere durch einen Acylrest einer organischen Carbonsäure, wie Halogenniederalkanoyl, wie Dichloracetyl, oder Phthaloyl, gegebenenfalls geschützt sind, können auch durch Behandeln mit einem nitrosierenden Mittel, wie Nitrosylchlorid, mit einem carbocyclischen Arendiazoniumsalz, wie Benzoldiazoniumchlorid, oder mit einem, positiven Halogen abgebenden Mittel, wie einem N-Halogen-amid oder -imid, z.B. N-Bromsuccinimid, vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, wie Ameisensäure, zusammen mit einem Nitro- oder Cyan-niederalkan und Versetzen des Reaktionsproduktes mit einem hydroxylhaltigen Mittel, wie Wasser oder einem Niederalkanol, z.B. Methanol, oder, falls im 5-Amino-5-carboxyvalerylrest R^a die Aminogruppe substituiert und die Carboxygruppe z.B. durch Veresterung geschützt ist, und R^b vorzugsweise für einen Acylrest steht, aber auch Wasserstoff bedeuten kann, durch Stehenlassen in einem inerten Lösungsmittel, wie Dioxan oder einem halogenierten aliphatischen Kohlenwasser-

stoff, z.B. Methylenchlorid, und, wenn notwendig, Aufarbeiten der freien oder monoacylierten Aminoverbindung nach an sich bekannten Methoden, abgespalten werden.

Eine Formylgruppe R^a kann auch durch Behandeln mit einem sauren Mittel, z.B. p-Toluolsulfon- oder Chlorwasserstoffsäure, einem schwach-basischen Mittel, z.B. verdünntem Ammoniak, oder einem Decarbonylierungsmittel, z.B. Tris-(triphenylphosphin)-rhodiumchlorid, abgespalten werden.

Eine Triarylmethyl-, wie die Tritylgruppe R^a kann z.B. durch Behandeln mit einem sauren Mittel, wie einer Mineralsäure, z.B. Chlorwasserstoffsäure, abgespalten werden.

In einer Verbindung der Formel IA oder IB, worin R^a und R^b Wasserstoff darstellen, kann man die freie Aminogruppe nach an sich bekannten Methoden substituieren, in erster Linie durch Behandeln mit Säuren, wie Carbonsäure, oder reaktionsfähigen Derivaten davon acylieren.

Falls eine freie Säure, vorzugsweise mit geschützten, gegebenenfalls vorhandenen funktionellen Gruppen, wie einer gegebenenfalls vorhandenen Aminogruppe, zur Acylierung eingesetzt wird, verwendet man üblicherweise geeignete Kondensationsmittel, wie Carbodiimide, beispielsweise N,N'-Diäthyl-, N,N'-dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexyl- oder N-Äthyl-N'-3-dimethylaminopropyl-carbodiimid, geeignete Carboxylverbindungen, beispielsweise Carbonyldiimidazol, oder Isoxazoliumsalze, beispielsweise N-Äthyl-5-phenyl-isoxazolinium-3'-sulfonat und N-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazoliniumperchlorat, oder eine geeignete Acylaminoverbindung, z.B. 2-Äthoxy-1-äthoxycarbonyl-1,2-dihydro-chinolin.

Die Kondensationsreaktion wird vorzugsweise in einem der weiter unten genannten, wasserfreien Reaktionsmedien, beispielsweise in Methylenchlorid, Dimethylformamid oder Acetonitril, durchgeführt.

Ein Amid-bildendes, funktionelles Derivat einer Säure, vorzugsweise mit geschützten gegebenenfalls vorhandenen Gruppen, wie einer gegebenenfalls vorhandenen Aminogruppe, ist in erster Linie ein Anhydrid einer solchen Säure, inklusive, und vorzugsweise, ein gemischtes Anhydrid. Gemischte Anhydride sind z.B. diejenigen mit anorganischen Säuren, insbesondere mit Halogenwasserstoffsäuren, d.h. die entsprechenden Säurehalogenide, z.B. -chloride oder -bromide, ferner mit Stickstoffwasserstoffsäure, d.h. die entsprechenden Säureazide, mit einer phosphorhaltigen Säure, z.B. Phosphorsäure oder phosphoriger Säure, mit einer schwefelhaltigen Säure, z.B. Schwefelsäure, oder mit Cyanwasserstoffsäure. Weitere gemischte Anhydride sind z.B. diejenigen mit organischen Säuren, wie organischen Carbonsäuren, wie mit gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, wie Fluor oder Chlor, substituierten Niederalkancarbonsäuren, z.B. Pivalinsäure oder Trichloressigsäure, oder mit Halbestern, besonders Niederalkylhalbestern, der Kohlensäure, wie dem Äthyl- oder Isobutylhalbestern der Kohlensäure, oder mit organischen, insbesondere aliphatischen oder aromatischen, Sulfonsäuren, z.B. p-Toluolsulfonsäure.

Ferner kann man als Acylierungsmittel innere Anhydride, wie Ketene, z.B. Diketen, Isocyanate (d.h. innere Anhydride von Carbaminsäureverbindungen) oder innere Anhydride von Carbonsäureverbindungen mit Carboxy-substituierten Hydroxy- oder Aminogruppen, wie Mandelsäure-O-carboxanhydrid oder das Anhydrid der 1-N-Carboxy-amino-cyclohexancarbonsäure, verwenden.

Weitere, zur Reaktion mit der freien Aminogruppe geeignete Säurederivate sind aktivierte Ester, üblicherweise mit geschützten, gegebenenfalls vorhandenen funktionellen Gruppen, wie Ester mit vinylogenen Alkoholen (d.h. Enolen), wie vinylogenen Niederalkanolen, oder Arylester, wie vorzugsweise, z.B. durch Nitro oder Halogen, wie Chlor, substituierte Phenylester, z.B. Pentachlorphenyl-, 4-Nitrophenyl- oder 2,4-Dinitrophenylester, heteroaromatische Ester, wie Benzotriazolester,

oder Diacyliminoester, wie Succinylimino- oder Phthalyliminoester.

Weitere Acylierungsderivate sind z.B. substituierte Formiminoderivate, wie substituierte N,N-Dimethylchlorformimino-derivate von Säuren, oder N-substituierte N,N-Diacylamine, wie ein N,N-diacyliertes Anilin.

Die Acylierung mit einem Säurederivat, wie einem Anhydrid und insbesondere mit einem Säurehalogenid, kann in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels, beispielsweise einer organischen Base, wie eines organischenamins, z.B. eines tertiärenamins, wie Triniederalkylamin, z.B. Triäthylamin, N,N-Diniederalkyl-anilin, z.B. N,N-Dimethylanilin, oder einer Base vom Pyridin-Typ, z.B. Pyridin, einer anorganischen Base, beispielsweise eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats, oder -bicarbonats, z.B. Natrium-, Kalium- oder Calcium-hydroxid, -carbonat oder -bicarbonat, oder eines Oxirans, beispielsweise eines niederen 1,2-Alkylenoxids, wie Äthylenoxid oder Propylenoxid, durchgeführt werden.

Die obige Acylierung kann in einem wässrigen oder bevorzugt nicht wässrigen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch vorgenommen werden, beispielsweise in einem Carbonsäureamid, wie N,N-Diniederalkylamid, z.B. Dimethylformamid, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Methylchlorid, Tetrachlorkohlenstoff oder Chlorbenzol, einem Keton, z.B. Aceton, einem Ester, z.B. Essigsäureäthylester, oder einem Nitril, z.B. Acetonitril, oder Gemischen davon, und, wenn notwendig, bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur und/oder in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre.

In den obigen N-Acylierungsreaktionen kann man von Verbindungen der Formeln IA oder IB ausgehen, worin R_3 Niederalkyl oder eine gegebenenfalls substituierte α -Phenylniederalkyl-, z.B. Benzyl- oder Diphenylmethylgruppe ist und R_2 die obige Bedeutung hat, wobei Verbindungen mit freien Carboxylgruppen der Formel $-C(=O)-R_2$, worin R_2 für Hydroxy steht, auch in Form von Salzen, z.B. Ammoniumsalzen, wie mit Triäthylamin, oder in Form einer Verbindung mit einer, durch Umsetzen mit einer geeigneten organischen Phosphorhalogenidverbindung, wie mit einem Niederalkyl- oder Niederalkoxyphosphor-dihalogenid, wie Methylphosphordichlorid, Äthylphosphordibromid oder Methoxyphosphordichlorid, geschützten Carboxylgruppe verwendet werden können; im erhaltenen Acylierungsprodukt kann die geschützte Carboxylgruppe in an sich bekannter Weise, z.B. wie oben beschrieben, inkl. durch Hydrolyse oder Alkoholyse, freigesetzt werden.

Eine Acylgruppe kann auch eingeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel IA oder IB, worin R_1^a und R_1^b zusammen für einen Ylidenrest (den man auch nachträglich, z.B. durch Behandeln einer Verbindung, worin R_1^a und R_1^b Wasserstoff darstellt, mit einem Aldehyd, wie einem aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Aldehyd einführen kann) steht, z.B. nach den oben angegebenen Methoden acyliert, und das Acylierungsprodukt, vorzugsweise in neutralem oder schwach-saurem Medium, hydrolysiert.

Dabei kann eine Acylgruppe auch stufenweise eingeführt werden. So kann man z.B. in eine Verbindung der Formel IA oder IB mit einer freien Aminogruppe eine Halogen-niederalkanoyl-, z.B. Bromacetylgruppe, oder z.B. durch Behandeln mit einem Kohlendioxid-dihalogenid, wie Phosgen, eine Halogencarbonyl-, z.B. Chlorcarbonylgruppe einführen und eine so erhältliche N-(Halogen-niederalkanoyl)- bzw. N-(Halogencarbonyl)-aminoverbindung mit geeigneten Austauschreagentien, wie basischen Verbindungen, z.B. Tetrazol, Thioverbindungen, z.B. 2-Mercapto-1-methylimidazol, oder Metallsalzen, z.B. tert.-Butanol, umsetzen und so zu substituierten N-Niederalkanoyl- bzw. N-Hydroxycarbonylaminoverbindungen gelangen.

In beiden Reaktionsteilnehmern können freie funktionelle Gruppen während der Acylierungsreaktion vorübergehend in an sich bekannter Weise geschützt sein und nach der Acylierung

mittels an sich bekannten Methoden, z.B. wie oben beschrieben, freigesetzt werden.

Die Acylierung kann auch durch Austausch einer schon existierenden Acylgruppe durch eine andere, vorzugsweise sterisch gehinderte Acylgruppe, z.B. nach dem oben beschriebenen Verfahren, erfolgen, indem man die Imidhalogenidverbindung herstellt, diese mit einem Salz einer Säure behandelt und eine der im so erhältlichen Produkt vorhandenen Acylgruppen, üblicherweise die weniger sterisch gehinderte Acylgruppe, hydrolytisch abspaltet.

Ferner kann man z.B. eine Verbindung der Formel IA oder IB, worin R_1^a eine, vorzugsweise in α -Stellung substituierte Glycylgruppe, wie Phenylglycyl, und R_1^b Wasserstoff darstellen, mit einem Aldehyd, z.B. Formaldehyd, oder einem Keton, wie Niederalkanon, z.B. Aceton, umsetzen und so zu Verbindungen der Formel IA oder IB gelangen, worin R_1^a und R_1^b zusammen mit dem Stickstoffatom einen, in 4-Stellung vorzugsweise substituierten, in 2-Stellung gegebenenfalls substituierten 5-Oxo-1,3-diaza-cyclopentylrest darstellen.

In einer Verbindung der Formel IA oder IB, worin R_1^a und R_1^b für Wasserstoff stehen, kann die freie Aminogruppe auch durch Einführen einer Triarylmethylgruppe, z.B. durch Behandeln mit einem reaktionsfähigen Ester eines Triarylmethanols, wie Tritylchlorid, vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Mittels, wie Pyridin, geschützt werden.

Eine Aminogruppe kann auch durch Einführen einer Silyl- und Stannylgruppe geschützt werden. Solche Gruppen werden in an sich bekannter Weise eingeführt, z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten Silylierungsmittel, wie mit einem Dihalogen-diniederalkyl-silan, Niederalkoxy-niederalkyl-dihalogen-silan oder Triniederalkyl-silyl-halogenid, z.B. Dichlor-dimethylsilan, Methoxy-methyl-dichlor-silan, Trimethylsilylchlorid oder Dimethyl-tert.-butyl-silylchlorid, wobei man solche Silyl-halogenid-verbindungen vorzugsweise in Gegenwart einer Base, z.B. Pyridin, verwendet, mit einem gegebenenfalls N-mono-niederalkylierten, N,N-di-niederalkylierten, N-triniederalkylsilylierten oder N-niederalkyl-N-triniederalkylsilylierten N-(Triniederalkylsilyl)-amin (siehe z.B.ritisches Patent Nr. 1 073 530), oder mit einem silylierten Carbonsäureamid, wie einem Bis-triniederalkylsilyl-acetamid, z.B. bis-trimethyl-silyl-acetamid, oder Trifluorsilylacetamid, ferner mit einem geeigneten Stannylierungsmittel, wie einem Bis-(tri-niederalkylzinn)-oxyd, z.B. bis-(tri-n-butyl-zinn)-oxyd, einem Tri-niederalkyl-zinnhydroxyd, z.B. Triäthyl-zinn-hydroxyd, einer Tri-niederalkyl-niederalkoxyzinn-, Tetra-niederalkoxyzinn- oder Tetraniederalkyl-zinnverbindung, sowie einem Tri-niederalkylzinn-halogenid, z.B. Tri-butyl-zinnchlorid (siehe z.B. holländische Auslegeschrift 67/11107).

In einer verfahrensgemäss erhältlichen Verbindung der Formel IA oder IB, die eine freie Carboxylgruppe der Formel $-C(=O)-R_2$ enthält, kann eine solche in an sich bekannter Weise in eine geschützte Carboxylgruppe übergeführt werden. So erhält man Ester z.B. durch Behandeln mit einer geeigneten Diazoverbindung, wie einem Diazoniederalkan, z.B. Diazomethan oder Diazobutan, oder einem Phenyl Diazoniederalkan, z.B. Diphenyldiazomethan, wenn notwendig, in Gegenwart einer Lewisäure, wie z.B. Bortrifluorid, oder auch Umsetzen mit einem zur Veresterung geeigneten Alkohol in Gegenwart eines Veresterungsmittels, wie eines Carbodiimids, z.B. Dicyclohexylcarbodiimid, sowie Carbonyldiimidazol, ferner mit einem N,N'-disubstituierten O- bzw. S-substituierten Isoharnstoff oder Isothioharnstoff, worin ein O- und S-Substituent z.B. Niederalkyl, insbesondere tert.-Butyl, Phenylniederalkyl oder Cycloalkyl, und N- bzw. N'-Substituenten z.B. Niederalkyl, insbesondere Isopropyl, Cycloalkyl oder Phenyl sind, oder nach irgendeinem anderen bekannten und geeigneten Veresterungsverfahren, wie Reaktion eines Salzes der Säure mit einem reaktionsfähigen Ester eines Alkohols und einer starken anor-

ganischen Säure, sowie einer starken organischen Sulfonsäure. Ferner können Säurehalogenide, wie-chloride (hergestellt z.B. durch Behandeln mit Oxalylchlorid), aktivierte Ester (gebildet z.B. mit N-Hydroxystickstoffverbindung wie N-Hydroxy-succinimid) oder gemischte Anhydride (erhalten z.B. mit Halogenameisensäure-niederalkylestern, wie Chlorameisensäureäthyl- oder Chlorameisensäureisobutylester, oder mit Halogenessigsäurehalogeniden, wie Trichloressigsäurechlorid) durch Umsetzen mit Alkoholen, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie Pyridin, in eine veresterte Carboxylgruppe übergeführt werden.

In einer erhaltenen Verbindung mit einer veresterten Gruppierung der Formel $-C(=O)-R_2$ kann diese in eine andere veresterte Carboxylgruppe dieser Formel übergeführt werden, z.B. 2-Chloräthoxycarbonyl oder 2-Bromäthoxycarbonyl durch Behandeln mit einem Jodsatz, wie Natriumjodid, in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, wie Aceton, in 2-Jodäthoxycarbonyl.

Gemischte Anhydride können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel IA oder IB mit einer freien Carboxylgruppe der Formel $-C(=O)-R_2$, vorzugsweise ein Salz, insbesondere ein Alkalimetall-, z.B. Natrium-, oder Ammonium-, z.B. Triäthylammoniumsalz davon, mit einem reaktionsfähigen Derivat, wie einem Halogenid, z.B. dem Chlorid, einer Säure, z.B. einem Halogenameisensäure-niederalkylester oder einem Niederalkancarbonsäurechlorid, umsetzt.

In einer verfahrensgemäss erhältlichen Verbindung mit einer freien Carboxylgruppe der Formel $-C(=O)-R_2$ kann eine solche auch in eine gegebenenfalls substituierte Carbamoyl- oder Hydrazinocarboxylgruppe übergeführt werden, wobei man vorzugsweise reaktionsfähige funktionell abgewandelte Derivate, wie die obgenannten Säurehalogenide, allgemein Ester, wie auch die obgenannten aktivierten Ester, oder gemischte Anhydride der entsprechenden Säure mit Ammoniak oder Aminen, inklusive Hydroxylamin, oder Hydrazinen umsetzt.

Eine durch eine organische Silyl- oder Stannygruppe geschützte Carboxylgruppe kann in an sich bekannter Weise gebildet werden, z.B. indem man Verbindungen der Formeln IA oder IB, worin R_2 für Hydroxy steht, oder Salze, wie Alkalimetall-, z.B. Natriumsalze davon, mit einem geeigneten Silylierungs- oder Stannylierungsmittel, wie einem der obgenannten Silylierungs- oder Stannylierungsmittel behandelt; siehe z.B. britisches Patent Nr. 1 073 530 bzw. holländische Auslegeschrift Nr. 67/17107.

Ferner kann man abgewandelte funktionelle Substituenten in Gruppen R_1^A , R_1^B und/oder R_2 , wie substituierte Aminogruppen, acylierte Hydroxygruppen, veresterte Carboxygruppen oder O,O'-disubstituierte Phosphonogruppen, nach an sich bekannten Methoden, z.B. den oben beschriebenen, freisetzen, oder freie funktionelle Substituenten in Gruppen R_1^A , R_1^B und/oder R_2 , wie freie Amino-, Hydroxy-, Carboxy- oder Phosphonogruppen, nach an sich bekannten Verfahren, z.B. Acylieren bzw. Verestern bzw. Substituieren, funktionell abwandeln. So lässt sich z.B. eine Aminogruppe durch Behandeln mit Schwefeltrioxyd, vorzugsweise in der Form eines Komplexes mit einer organischen Base, wie einem Tri-niederalkylamin, z.B. Triäthylamin, in eine Sulfoaminogruppe umwandeln. Ferner kann man das Reaktionsgemisch, erhalten durch Reaktion eines Säureadditionssalzes eines 4-Guanylsemicarbazides mit Natriumnitrit, mit einer Verbindung der Formel IA oder IB, worin z.B. die Aminschutzgruppe R_1^A eine gegebenenfalls substituierte Glycylgruppe darstellt, umsetzen und so die Amino- in eine 3-Guanylureidogruppe überführen. Ferner kann man Verbindungen mit aliphatisch gebundenem Halogen, z.B. mit einer gegebenenfalls substituierten α -Bromacetylgruppierung, mit Estern der phosphorigen Säure, wie Triniederalkyl-phosphitverbindungen, umsetzen und so zu entsprechenden Phosphonoverbindungen gelangen.

Erhaltene Cephemverbindungen der Formel IA und IB können durch Oxydation mit geeigneten Oxydationsmitteln, wie den unten beschriebenen, in 1-Oxyde der entsprechenden 3-Cephemverbindungen der Formel IA übergeführt werden.

Erhaltene 1-Oxyde von 3-Cephemverbindungen der Formel IA lassen sich durch Reduktion mit geeigneten Reduktionsmitteln, wie z.B. den unten beschriebenen, zu den entsprechenden 3-Cephemverbindungen der Formel IA reduzieren. Bei diesen Reaktionen muss darauf geachtet werden, dass, wenn notwendig, freie funktionelle Gruppen geschützt sind und, wenn erwünscht, nachträglich wieder freigesetzt werden.

Erhaltene Cephemverbindungen können isomerisiert werden. So kann man erhaltene 2-Cephemverbindungen der Formel IB, oder erhaltene Gemische von 2- oder 3-Cephemverbindungen, in die entsprechenden 3-Cephemverbindungen der Formel IA überführen, indem man eine 2-Cephemverbindung der Formel IB, oder ein Gemisch bestehend aus einer 2- und 3-Cephemverbindung, worin freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls, z.B. wie angegeben, vorübergehend geschützt sein können, isomerisiert. Dabei kann man z.B. 2-Cephemverbindungen der Formel IB einsetzen, worin die Gruppe der Formel $-C(=O)-R_2$ eine freie oder geschützte Carboxylgruppe darstellt, wobei eine geschützte Carboxylgruppe auch während der Reaktion gebildet werden kann.

So kann man eine 2-Cephemverbindung der Formel IB isomerisieren, indem man sie mit einem basischen Mittel behandelt und aus einem gegebenenfalls erhaltenen Gleichgewichtsgemisch der 2- und 3-Cephemverbindungen die entsprechende 3-Cephemverbindung der Formel IA isoliert.

Geeignete Isomerisierungsmittel sind z.B. organische stickstoffhaltige Basen, wie tertiäre heterocyclische Basen aromatischen Charakters, und in erster Linie tertiäre aliphatische, azacycloaliphatische oder araliphatische Basen, wie N,N,N-Triniederalkylamine, z.B. N,N,N-Trimethylamin, N,N-Dimethyl-N-äthylamin, N,N,N-Triäthylamin oder N,N-Diisopropyl-N-äthylamin, N-Niederalkyl-azacycloalkane, z.B. N-Methyl-piperidin, oder N-Phenyl-niederalkyl-N,N-diniederalkylamine, z.B. N-Benzyl-N,N-dimethylamin, sowie Gemische davon, wie das Gemisch einer Base vom Pyridintyp, z.B. Pyridin, und eines N,N,N-Triniederalkylamins, z.B. Pyridin und Triäthylamin. Ferner können auch anorganische oder organische Salze von Basen, insbesondere von mittelstarken bis starken Basen mit schwachen Säuren, wie Alkalimetall- oder Ammoniumsalze von Niederalkancarbonsäuren, z.B. Natriumacetat, Triäthylammoniumacetat oder N-Methyl-piperidinacetat, sowie andere analoge Basen oder Gemische von solchen basischen Mitteln verwendet werden.

Die obige Isomerisierung mit basischen Mitteln kann z.B. in Gegenwart eines Derivats einer Carbonsäure, das sich zur Bildung eines gemischten Anhydrids eignet, wie eines Carbonsäureanhydrids oder -halogenids, z.B. mit Pyridin in Gegenwart von Essigsäureanhydrid, durchgeführt werden. Dabei arbeitet man vorzugsweise in wasserfreiem Medium, in An- oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, wie eines gegebenenfalls halogenierten, z.B. chlorierten, aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffs, oder eines Lösungsmittelgemisches, wobei als Reaktionsmittel verwendete, unter den Reaktionsbedingungen flüssige Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, wenn notwendig, unter Kühlen, oder Erhitzen, vorzugsweise in einem Temperaturbereich von etwa -30°C bis etwa $+100^\circ\text{C}$, in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre, und/oder in einem geschlossenen Gefäss.

Die so erhältlichen 3-Cephemverbindungen der Formel IA lassen sich in an sich bekannter Weise, z.B. durch Adsorption und/oder Kristallisation, von gegebenenfalls noch vorhandenen 2-Cephemverbindungen der Formel IB abtrennen.

Die Isomerisierung von 2-Cephemverbindungen der Formel IB kann ebenfalls durchgeführt werden, indem man diese in

1-Stellung oxydiert, wenn erwünscht, ein erhaltliches Isomeren-gemisch der 1-Oxyde von 3-Cephemverbindungen der Formel IA trennt, und die so erhaltlichen 1-Oxyde der entsprechenden 3-Cephem-Verbindungen der Formel IA reduziert.

Als geeignete Oxydationsmittel für die Oxydation in 1-Stellung von 2-Cephemverbindungen kommen anorganische Persäuren, die ein Reduktionspotential von wenigstens +1,5 Volt aufweisen und aus nicht-metallischen Elementen bestehen, organische Persäuren oder Gemische aus Wasserstoffperoxyd und Säuren, insbesondere organische Carbonsäuren, mit einer Dissoziationskonstante von wenigstens 10^{-5} in Frage. Geeignete anorganische Persäuren sind Perjod- und Perschwefelsäure. Organische Persäuren sind entsprechende Percarbon- und Persulfonsäuren, die als solche zugesetzt oder durch Verwendung von wenigstens einem Äquivalent Wasserstoffperoxyd und einer Carbonsäure *in situ* gebildet werden können. Dabei ist es zweckmässig, einen grossen Überschuss der Carbonsäure zu verwenden, wenn z.B. Essigsäure als Lösungsmittel verwendet wird. Geeignete Persäuren sind z.B. Perameisensäure, Peressigsäure, Pertrifluoressigsäure, Permaleinsäure, Perbenzoesäure, Monoperphthalsäure oder p-Toluolpersulfonsäure.

Die Oxydation kann ebenfalls unter Verwendung von Wasserstoffperoxyd mit katalytischen Mengen einer Säure mit einer Dissoziationskonstante von wenigstens 10^{-5} durchgeführt werden, wobei man niedrige Konzentrationen, z.B. 1–2% und weniger, aber auch grössere Mengen der Säure einsetzen kann. Dabei hängt die Wirksamkeit des Gemisches in erster Linie von der Stärke der Säure ab. Geeignete Gemische sind z.B. solche von Wasserstoffperoxyd mit Essigsäure, Perchlorsäure oder Trifluoressigsäure.

Die obige Oxydation kann in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren durchgeführt werden. So kann z.B. die Oxydation mit Percarbonensäuren durch die Anwesenheit einer Säure mit einer Dissoziationskonstante von wenigstens 10^{-5} katalysiert werden, wobei ihre Wirksamkeit von ihrer Stärke abhängt. Als Katalysatoren geeignete Säuren sind z.B. Essigsäure, Perchlorsäure und Trifluoressigsäure. Üblicherweise verwendet man mindestens äquimolare Mengen des Oxydationsmittels, vorzugsweise einen geringen Überschuss von etwa 10% bis etwa 20%; die Oxydation wird unter milden Bedingungen, z.B. bei Temperaturen von etwa -50°C bis etwa $+100^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von etwa -10°C bis etwa $+40^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

Die Oxydation von 2-Cephem-Verbindungen zu den 1-Oxyden der entsprechenden 3-Cephemverbindungen kann auch durch Behandeln mit Ozon, ferner mit organischen Hypohalogenitverbindungen, wie Niederalkyl-hypochloriten, z.B. tert.-Butylhypochlorit, die man in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln, wie gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoffen, z.B. Methylenchlorid, und bei Temperaturen von etwa -10°C bis etwa $+30^{\circ}\text{C}$ verwendet, mit Perjodat-Verbindungen, wie Alkalimetallperjodaten, z.B. Kaliumperjodat, die man vorzugsweise in einem wässrigen Medium bei einem pH-Wert von etwa 6 und bei Temperaturen von etwa -10°C bis etwa $+30^{\circ}\text{C}$ verwendet, mit Jodbenzoldichlorid, das man in einem wässrigen Medium, vorzugsweise in Gegenwart einer organischen Base, z.B. Pyridin, und unter Kühlen, z.B. bei Temperaturen von etwa -20°C bis etwa 0°C , verwendet, oder mit irgendeinem anderen Oxydationsmittel durchgeführt werden, das sich zur Umwandlung einer Thio- in eine Sulfoxydgruppierung eignet.

In den so erhaltlichen 1-Oxyden von 3-Cephemverbindungen der Formel IA, insbesondere in denjenigen Verbindungen, in welchen R_1^a , R_1^b und R_2 die oben angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben, können die Gruppen R_1^a , R_1^b und/oder R_2 innerhalb des definierten Rahmens ineinander übergeführt, abgespalten oder eingeführt werden. Ein Gemisch von Isomeren α - und β -1-Oxyden kann, z.B. chromatographisch, getrennt werden.

Die Reduktion der 1-Oxyde von 3-Cephem-Verbindungen der Formel IA kann in an sich bekannter Weise durch Behandeln mit einem Reduktionsmittel, wenn notwendig, in Anwesenheit eines aktivierenden Mittels, durchgeführt werden. Als 5 Reduktionsmittel kommen in Betracht: Katalytisch aktivierter Wasserstoff, wobei Edelmetallkatalysatoren verwendet werden, welche Palladium, Platin oder Rhodium enthalten, und die man gegebenenfalls zusammen mit einem geeigneten Trägermaterial, wie Kohle oder Bariumsulfat, einsetzt; reduzierenden 10 Zinn-, Eisen-, Kupfer oder Mangankationen, welche in Form von entsprechenden Verbindungen oder Komplexen anorganischer oder organischer Art, z.B. als Zinn-II-chlorid, -fluorid, -acetat oder -formiat, Eisen-II-chlorid, -sulfat, -oxalat oder -succinat, Kupfer-I-chlorid, -benzoat oder -oxyd, oder Mangan- 15 II-chlorid, -sulfat, -acetat oder -oxyd, oder als Komplexe, z.B. mit Äthylendiamintetraessigsäure oder Nitritotriessigsäure, verwendet werden; reduzierende Dithionit-, Jod- oder Eisen-II-cyanid-anionen, welche in Form von entsprechenden anorganischen oder organischen Salzen, wie Alkalimetall-, z.B. Natrium- oder Kaliumdithionit, Natrium- oder Kaliumjodid oder -eisen-II-cyanid, oder in Form der entsprechenden Säuren, wie Jodwasserstoffsäure, verwendet werden; reduzierende trivalente anorganische oder organische Phosphorverbindungen, wie Phos- 20 phine, ferner Ester, Amide und Halogenide der phosphinigen, 25 phosphonigen oder phosphorigen Säure, sowie diesen Phosphorsauerstoffverbindungen entsprechenden Phosphor-Schwefelverbindungen, worin organische Reste in erster Linie aliphatische, aromatische oder araliphatische Reste, z.B. gegebenenfalls substituierte Niederalkyl-, Phenyl oder Phenylniederalkyl- 30 gruppen darstellen, wie z.B. Tri-phenylphosphin, Tri-n-butylphosphin, Diphenylphosphinigsäuremethylester, Diphenylchlorphosphin, Phenyldichlorphosphin, Benzolphosphonigsäure- 35 redimethylester, Butanphosphonigsäuremethylester, Phosphorigsäuretriphenylester, Phosphorigsäuretrimethylester, Phosphor- 40 thortrichlorid, Phosphortribromid etc.; reduzierende Halogensilanverbindungen, die mindestens ein an das Siliciumatom gebundenes Wasserstoffatom aufweisen und die ausser Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, auch organische Reste, wie aliphatische oder aromatische Gruppen, z.B. gegebenenfalls 45 substituiertes Niederalkyl- oder Phenylgruppen aufweisen können, wie Chlorsilan, Bromsilan, Di- oder Trichlorsilan, Di- oder Tribromsilan, Diphenylchlorsilan, Dimethylchlorsilan, etc.; reduzierende quaternäre Chlormethyleniminiumsalze, insbesondere -chloride oder -bromide, worin die Iminiumgruppe durch 50 einen bivalenten oder zwei monovalente organische Reste, wie gegebenenfalls substituierte Niederalkylen- oder Niederalkylgruppen substituiert ist, wie N-Chlormethylen-N,N-diäthyliminiumchlorid oder N-Chlormethylen-pyrrolidiniumchlorid; und komplexe Metallhydride, wie Natriumborhydrid, in Gegenwart 55 von geeigneten Aktivierungsmitteln, wie Cobalt-II-chlorid sowie Borandichlorid.

Als aktivierende Mittel, die zusammen mit denjenigen der obgenannten Reduktionsmittel verwendet werden, welche selber nicht Lewisäure-Eigenschaften aufweisen, d.h. die in erster Linie zusammen mit den Dithionit-, Jod- oder Eisen-II-cyanid- und den nicht-halogenhaltigen trivalenten Phosphor-Reduktionsmitteln oder bei der katalytischen Reduktion eingesetzt werden, sind insbesondere organische Carbon- und Sulfonsäure- 60 rehalogenide, ferner Schwefel-, Phosphor- oder Siliciumhalogenide mit gleicher oder grösserer Hydrolysenkonstante zweiter Ordnung als Benzoylchlorid, z.B. Phosgen, Oxalylchlorid, Essigsäurechlorid oder -bromid, Chloressigsäurechlorid, Pivalinsäurechlorid, 4-Methoxybenzoesäurechlorid, 4-Cyanbenzoesäurechlorid, p-Toluolsulfonsäurechlorid, Methansulfonsäurechlorid, Thionylchlorid, Phosphoroxchlorid, Phosphor- 65 thortrichlorid, Phosphortribromid, Phenyldichlorphosphin, Benzolphosphonigsäuredichlorid, Dimethylchlorsilan oder

Trichlorsilan, ferner geeignete Säureanhydride, wie Trifluorsäureanhydrid, oder cyclische Sulfone, wie Äthansulton, 1,3-Propansulton, 1,4-Butansulton oder 1,3-Hexansulton zu erwähnen.

Die Reduktion wird vorzugsweise in Gegenwart von Lösungsmitteln oder Gemischen davon durchgeführt, deren Auswahl in erster Linie durch die Löslichkeit der Ausgangsstoffe und die Wahl des Reduktionsmittels bestimmt wird, so z.B. Niederalkancarbonsäuren oder Ester davon, wie Essigsäure und Essigsäureäthylester, bei der katalytischen Reduktion, und z.B. gegebenenfalls substituierte, wie halogenierte oder nitrierte aliphatische, cycloaliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Benzol, Methylenchlorid, Chloroform oder Nitromethan, geeignete Säurederivate, wie Niederalkancarbonsäureester oder -nitrile, z.B. Essigsäureäthylester oder Acetonitril, oder Amide von anorganischen oder organischen Säuren, z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphoramid, Äther, z.B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, Ketone, z.B. Aceton, oder Sulfone, insbesondere aliphatische Sulfone, z.B. Dimethylsulfon oder Tetramethylsulfon, etc., zusammen mit den chemischen Reduktionsmitteln, wobei diese Lösungsmittel vorzugsweise kein Wasser enthalten. Dabei arbeitet man gewöhnlicherweise bei Temperaturen von etwa -20°C bis etwa 100°C , wobei bei Verwendung von sehr reaktionsfähigen Aktivierungsmitteln die Reaktion bei tieferen Temperaturen durchgeführt werden kann.

In den so erhältlichen 3-Cephemverbindungen der Formel IA können R_1^{a} , R_1^{b} und/oder R_2 wie oben beschrieben, in andere Gruppen R_1^{a} , R_1^{b} bzw. R_2 übergeführt werden.

Salze von Verbindungen der Formeln IA und IB können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So kann man Salze von solchen Verbindungen mit sauren Gruppen z.B. durch Behandeln mit Metallverbindungen, wie Alkalimetallsalzen von geeigneten Carbonsäuren, z.B. dem Natriumsalz der α -Äthylcarbonsäure, oder mit Ammoniak oder einem geeigneten organischen Amin bilden, wobei man vorzugsweise stöchiometrische Mengen oder nur einen kleinen Überschuss des salzbildenden Mittels verwendet. Säureadditionssalze von Verbindungen der Formeln IA und IB mit basischen Gruppierungen erhält man in üblicher Weise, z.B. durch Behandeln mit einer Säure oder einem geeigneten Anionenaustauschereagens. Innere Salze von Verbindungen der Formeln IA und IB, welche eine salzbildende Aminogruppe und eine freie Carboxylgruppe enthalten, können z.B. durch Neutralisieren von Salzen, wie Säureadditionssalzen, auf den isoelektrischen Punkt, z.B. mit schwachen Basen, oder durch Behandeln mit flüssigen Ionenaustauschern gebildet werden. Salze von 1-Oxyden von Verbindungen der Formel IA mit salzbildenden Gruppen können in analoger Weise hergestellt 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.

Erhaltene Gemische von Isomeren können nach an sich bekannten Methoden, in die einzelnen Isomeren getrennt werden, Gemische von diastereomeren Isomeren z.B. durch fraktioniertes Kristallisieren, Adsorptionschromatographie (Kolonen- oder Dünnschichtchromatographie) oder andere geeignete Trennverfahren. Erhaltene Racemate können in üblicher Weise, gegebenenfalls nach Einführen von geeigneten salzbildenden Gruppierungen, z.B. durch Bilden eines Gemisches von diastereomeren Salzen mit optisch aktiven salzbildenden Mitteln, Trennen des Gemisches in die diastereomeren Salze und Umwandlung der Salze in die freien Verbindungen oder durch fraktioniertes Kristallisieren aus optisch aktiven Lösungsmitteln, in die Antipoden getrennt 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 eingangs als besonders bevorzugt aufgeführten Verbindungen gelangt.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich gegenüber bisher bekannten Verfahren dadurch aus, dass es von billigen, leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien, wie insbesondere den 1-Oxiden der fermentativ herstellbaren Penicilline G oder V und der 6-Amino-penicillansäure, deren reaktionsfähige Gruppen auf irgendeine bekannte Weise geschützt und nach der Reaktion leicht wieder freigesetzt werden können, ausgeht, und die Herstellung der erfindungsgemäss benötigten Zwischenprodukte mit hohen Ausbeuten erfolgt. Insbesondere erlaubt es auch die unmittelbare Herstellung von Verbindungen der Formel I worin R_3 Wasserstoff bedeutet, ohne dass eine Hydroxyschutzgruppe R_3 abgespalten werden muss.

Die pharmakologisch verwendbaren Verbindungen, hergestellt gemäss der vorliegenden Erfindung können z.B. zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche eine wirksame Menge der Aktivsubstanz zusammen oder im Gemisch mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen oder vorzugsweise parenteralen Verabreichung eignen. So verwendet man Tabletten oder Gellingekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Laktose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin, und Schmiermitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol, aufweisen; Tabletten enthalten ebenfalls Bindemittel, z.B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßmittel, Ferner kann man die neuen pharmakologisch wirksamen Verbindungen in Form von injizierbaren, z.B. intravenös verabreichbaren Präparaten oder von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z.B. aus lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z.B. Mannit enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder 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, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilierungsverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 0,1% bis 100%, insbesondere von etwa 1% bis 50%, Lyophilisate bis zu 100% des Aktivstoffes.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Beschreibung enthalten mit «nieder» bezeichnete organische Reste, sofern nicht ausdrücklich definiert, bis zu 7, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome; Acylreste enthalten bis zu 20, vorzugsweise bis zu 12 und in erster Linie bis zu 7 Kohlenstoffatomen.

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben. Die in den Beispielen genannten Cephemverbindungen besitzen in

6- und 7-Stellung und die genannten Azetidionverbindungen in 3- und 4-Stellung die R-Konfiguration.

Beispiel 1

Eine Lösung von 6 g (10,24 mMol) kristallinem 3-Morpholino-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 100 ml CH₂Cl₂ und 20 ml Methanol wird mit 100 ml 0,2 N HCl versetzt und intensiv gerührt, so dass eine Emulsion entsteht. Nach beendeter Reaktion (ca. 48 Stunden) wird die organische Phase abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgetrennt. Man erhält einen weissen Schaum von sehr reinem 3-Hydroxy-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester vom Schmelzpunkt 87–79° C.

Das erhaltene Produkt kann wie folgt weiterverarbeitet werden:

i) Der erhaltene 7 β -Phenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester wird in Methanol aufgenommen und bei 0° C mit einem Überschuss ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 5 Minuten Reaktionsdauer wird die Lösung vollständig eingeeengt und der ölige Rückstand auf Silicagel-Dickschichtplatten chromatographiert (Toluol/Äthylacetat 3:1). Das Silicagel der Zone bei R_f = 0,19 wird mit Essigester extrahiert und ergibt 7 β -Phenoxyacetamido-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure-diphenylmethylester: Schmelzpunkt 120° C (aus Äther) IR-Spektrum (in CHCl₃): 3310, 1775, 1700, 1690, 1600 cm⁻¹.

ii) Der erhaltene 7 β -Phenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester kann auch analog Beispiel 4ai) mittels Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat nach der Phasentransfermethode in den 7 β -Phenoxyacetamido-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure-diphenylmethylester übergeführt werden.

iii) Eine Lösung von 2,0 g (3,78 mMol) 7 β -Phenoxyacetamido-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 5 ml Methylenchlorid wird mit 0,87 ml Anisol versetzt, auf 0° C gekühlt und nach Zugabe von 1,2 ml Trifluoressigsäure während 1 Stunde stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus Aceton/Äther kristallisiert. Man erhält die 7 β -Phenoxyacetamido-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 170° C (Zers.).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 107,4 g (151,1 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-hydroxy-crotonsäure-diphenylmethylester in 1,6 l Methylenchlorid tropft man bei -10° C 29,2 ml (374,4 mMol) Methansulfonylchlorid zu und anschliessend 52,2 ml (374,4 mMol) Triäthylamin. Nach 30 Minuten wird bei -10° C 750 mMol Morpholin langsam zugegeben und bei -10° C noch weitere 3 Stunden gerührt. Man wäscht 2 mal mit 250 ml 0,2 N HCl und gesättigter NaCl-Lösung, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, filtriert, engt das Filtrat weitgehend ein und versetzt mit 650 ml Methanol, worauf Kristallisation einsetzt. Man isoliert ein kristallines Gemisch bestehend aus dem 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-morpholinyl)-crotonsäure-diphenylmethylester und dem entsprechenden Isocrotonsäure-ester vom Schmelzpunkt 111–114° C (Zers.).

Eine Lösung von 74,1 g (0,1 Mol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-morpholinyl)-crotonsäure-diphenylmethylester in 400 ml Acetonitril (über bas. Al₂O₃ getrocknet) wird 7 Stunden rückfließend erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend entfernt und anschliessend durch 200 ml kaltes, trockenes Methanol ersetzt. Es kristallisiert nahezu farbloser 3-Morpholino-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester vom Schmelzpunkt 167–169° C aus.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 lässt sich auch aus dem kristallinen 3-Piperidino-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester der 3-Hydroxy-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester herstellen.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

Man erhitzt eine Lösung von 11,1 g (15 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-piperidinyl)-crotonsäure-diphenylmethylester in 100 l trockenem Acetonitril 5 1/2 Stunden unter Rückfluss. Die Lösung wird eingeeengt und mit 100 ml kaltem, trockenem Methanol versetzt, worauf reiner 3-Piperidino-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester vom Schmelzpunkt 184–188° C (Zers.) auskristallisiert.

Beispiel 3

Zu einer Lösung von 10 mg (0,017 mMol) 7 β -Phenoxyacetamido-3-(1-morpholinyl)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 5 ml Methylenchlorid wird tropfenweise 1 ml 5N Salzsäure zugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält den 7 β -Phenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester. IR-Spektrum (in Methylenchlorid): charakteristische Absorptionsbanden bei 3410, 2925–2850, 1780, 1690, 1600, 1510, 1490, 1360, 1220, 1200 cm⁻¹.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

a) Eine auf -20° C gekühlte Lösung von 6,83 g (10 mMol) 2-[4-(Benzthiazol-2-yl-dithio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-hydroxycrotonsäure-diphenylmethylester in 25 ml Methylenchlorid wird mit 0,971 ml (12,5 mMol) Methansulfonylchlorid und anschliessend mit 1,74 ml (12,5 mMol) Triäthylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 1/2 Stunden bei -20° C gerührt, worauf 2,39 ml (27,5 mMol) Morpholin zugefügt werden. Die Reaktionsmischung wird eine weitere Stunde bei -15° C gerührt und dann auf Zimmertemperatur erwärmt. Die Mischung wird mit 50 ml Methylenchlorid verdünnt, mit 40 ml 2N HCl einmal und mit gesättigter Salzlösung dreimal gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an 400 g Silicagel (Merck) mit Toluol/Äthylacetat (9:1, 3:1, 1:1) chromatographiert und ergibt den 2-[4-(Benzthiazol-2-yl)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-morpholinyl)-crotonsäure-diphenylmethylester.

b) Eine Lösung von 100 mg (0,133 mMol) 2-[4-(Benzthiazol-2-yl-dithio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-morpholinyl)-crotonsäure-diphenylmethylester wird in 5 ml trockenem Toluol 24 Stunden bei 70° C erhitzt. Die Lösung wird eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und mit Methanol verdünnt. Das Methylenchlorid wird langsam unter Vakuum entfernt, worauf das Produkt aus dem restlichen Methanol kristallisiert. Man erhält den 7 β -Phenoxyacetamido-3-(1-morpholinyl)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester vom Schmelzpunkt 172–173° C.

Beispiel 4

Analog Beispiel 3 lässt sich aus dem kristallinen 3-Pyrrolidino-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester der 3-Hydroxy-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester herstellen.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Man erhitzt eine Lösung von 14,5 g (20 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-pyrrolidinyl)-crotonsäure-diphenylmethylester in 150 ml trockenem Acetonitril auf 80° C, bis dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist. Das

Lösungsmittel wird im Vakuum weitgehend entfernt und durch 100 ml kaltes, trockenes Methanol ersetzt, worauf der 2-Pyrrolidino-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester vom Schmelzpunkt 190–194° C auskristallisiert.

Beispiel 5

Analog den Beispielen 1 oder 3 können aus geeigneten Ausgangsstoffen die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

7 β -Phenylacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 2,95; 5,61; 5,77; 5,85; 5,95; 6,21; und 6,87 μ ;

7 β -Amino-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 5,58; 5,77 (Schulter); 6,02 und 6,22 μ ;

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -phenylacetyl-amino]-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 2,94; 3,40; 5,62; 5,77; 5,75; 5,95; 6,21; 6,88 μ ;

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(4-hydroxyphenyl)-acetyl-amino]-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, Ultraviolettabsorptionsspektrum (in 95%-igem wässrigem Äthanol): λ_{\max} = 284 m μ (ϵ = 5.100); Infrarotabsorptionsspektrum (in Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5,59; 5,83 (sh); 5,88, 6,18; 6,67 μ ;

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(2-thienyl)-acetyl-amido]-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, Ultraviolettabsorptionsspektrum (in 95%-igem wässrigem Äthanol): λ_{\max} = 283 m μ (ϵ = 5.300); Infrarotabsorptionsspektrum (in Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5,59; 5,87; 6,19; 6,66 μ ;

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(3-thienyl)-acetylaminol]-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, Ultraviolettabsorptionsspektrum (in 95%-igem wässrigem Äthanol): λ_{\max} = 283 m μ (ϵ = 5.300); Infrarotabsorptionsspektrum (in Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5,59; 5,87; 6,19; 6,66 μ ;

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(2-furyl)-acetylaminol]-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester; Ultraviolettabsorptionsspektrum (in 95%-igem wässrigem Äthanol): λ_{\max} = 283 m μ (ϵ = 5.300); Infrarotabsorptionsspektrum (in Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5,59; 5,87; 6,19; 6,66 μ ;

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(4-isothiazolyl)-acetylaminol]-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, Ultraviolettabsorptionsspektrum (in 95%-igem wässrigem Äthanol): λ_{\max} = 250 m μ (ϵ = 12.000) und 280 m μ (ϵ = 5.800); Infrarotabsorptionsspektrum (in Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5,59; 5,87; 6,19; 6,66 μ ;

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(1,4-cyclohexadienyl)-acetylaminol]-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CHCl₃): Banden bei 3380; 1780; 1690; 1610; 1590; 1470 cm⁻¹;

7 β -(2-Thienyl)-acetylaminol-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester, Ultraviolettabsorptionsspektrum (in 95%-igem wässrigem Äthanol): λ_{\max} = 280 m μ (ϵ = 5.400); Infrarotabsorptionsspektrum (in Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5,58, 5,82 (sh); 5,88; 6,17; 6,67 μ ;

7 β -(1-Tetrazolyl)-acetylaminol-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, Ultraviolettabsorptionsspektrum (in 95%-igem wässrigem Äthanol): λ_{\max} = 282 m μ ; Infrarotabsorptionsspektrum (in Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5,59; 5,87; 6,19; 6,66 μ ;

7 β -(4-Pyridylthio)-acetylaminol-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, Ultraviolettabsorptionsspektrum (in 95%-igem wässrigem Äthanol): λ_{\max} = 283 m μ ; Infrarotabsorptionsspektrum (in Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5,59; 5,83 (Sh); 5,88; 6,18; 6,67 μ ;

7 β -(4-Aminopyridinium-acetylaminol)-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, Ultraviolettabsorptionsspektrum (in 95%-igem wässrigem Äthanol): λ_{\max} = 282 m μ ; Infrarotabsorptionsspektrum (in Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5,59; 5,87; 6,19; 6,66 μ ;

7 β -[D- α -(2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy)- α -phenyl-acetylaminol]-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, Ultraviolettabsorptionsspektrum (in 95%-igem wässrigem Äthanol): λ_{\max} = 284 m μ ; Infrarotabsorptionsspektrum (in Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5,59; 5,87; 6,19; 6,66 μ ;

und analog dem Beispiel 1 entsprechende an der 3-Hydroxygruppe verätherte Verbindungen, z.B.

3-Methoxy-7 β -phenylacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 2,94; 5,63; 5,83; 5,94; 6,26; 6,66 μ ;

3-Methoxy-7 β -amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester (und Salze davon); IR-Spektrum (in Dioxan): Banden bei 2,87; 5,62 und 6,26 μ ;

3-Methoxy-7 β -phenylacetylaminol-3-cephem-4-carbonsäure (oder Salze davon); IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 3,03; 5,60; 5,74; 5,92; 6,24; 6,67 μ ;

3-Methoxy-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylaminol)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, Fp. 162–163° C (Diäthyläther);

3-Methoxy-7 β -(D- α -phenylglycyl-amino)-3-cephem-4-carbonsäure (oder Salze davon); Fp. 174–176° C (unter Zersetzung);

3-n-Butyloxy-7 β -phenylacetylaminol-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester, Fp. 168–170° C (aus CH₂Cl₂/Diäthyläther);

3-n-Butyloxy-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetyl-amino)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 2,88; 5,63; 5,84 (Schulter); 5,88; 6,26; 6,71 μ ;

3-n-Butyloxy-7 β -(D- α -phenylglycyl-amino)-3-cephem-4-carbonsäure (oder Salze davon); Fp 141–142° C (Aceton/Diäthyläther);

3-Methoxy-7 β -phenylacetylaminol-3-cephem-4-carbonsäuremethylester, Fp. 171–174° C (aus CH₂Cl₂/Hexan);

3-Äthoxy-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetyl-amino)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 2,96; 5,64; 5,90; 6,28; 6,73 μ ;

3-Äthoxy-7 β -(D- α -phenylglycyl-amino)-3-cephem-4-carbonsäure (oder Salze davon); UV-Spektrum (in 0,1 m NaHCO₃-Lösung): λ_{\max} = 263 m μ (ϵ = 5.500);

3-Benzoyloxy-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetyl-amino)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 2,96; 5,63; 5,88; 6,26; 6,72 μ ;

3-Benzoyloxy-7 β -(D- α -phenylglycyl-amino)-3-cephem-4-carbonsäure (oder Salze davon): UV-Spektrum (in 0,1 N NaHCO₃-Lösung): λ_{\max} = 266 m μ (ϵ = 6.500);

7 β -(5-Benzoylamino-5-diphenylmethoxycarbonyl-valeryl-amino)-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 5,65; 5,78; 6,03; 6,64 μ ;

7 β -(D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -phenylacetyl-amino)-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 3,00; 5,64; 5,92; 6,25; 6,72 μ

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(2-thienyl)-acetylaminol]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 2,94; 5,62; 5,85; 6,26; 6,72 μ ;

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(1,4-cyclohexandienyl)-acetylaminol]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphe-

nylmethylester, IR-Spektrum (in CH_2Cl_2): Banden bei 2,96; 5,64; 5,86; 5,90 (Schulter); 6,27; 6,73 μ ;

7 β -[D- α -Amino- α -(1-cyclohexen-1-yl)-acetylamino]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(4-hydroxyphenyl)-acetyl-amino]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH_2Cl_2): Banden bei 2,83; 2,96; 5,64; 5,86; 5,91 (Schulter); 6,23; 6,28; 6,65; 6,72 μ ;

7 β -[D- α -Amino- α -(4-hydroxyphenyl)-acetylamino]-3-

methoxy-3-cephem-4-carbonsäure (oder Salze davon), Fp. 180° C (mit Zersetzung);

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(4-isothiazolyl)-acetyl-amino]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH_2Cl_2): Banden bei 2,94; 5,65; 5,71 (Schulter); 5,88; 6,28; 6,73 μ ;

sowie die entsprechenden Ceph-2-em-Verbindungen und die Isomerenmische bestehend aus den Ceph-3-em und den Ceph-2-em-Verbindungen, sowie die 1-Oxyde der entsprechenden Ceph-3-em-Verbindungen.