



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 501/59

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



PATENT A5

11

627 759

21 Gesuchsnummer: 10962/75

73 Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

22 Anmeldungsdatum: 25.08.1975

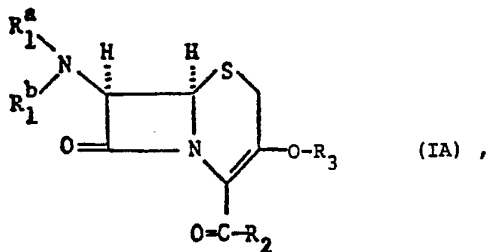
24 Patent erteilt: 29.01.1982

45 Patentschrift
veröffentlicht: 29.01.1982

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

54 Verfahren zur Herstellung von Enoläthernverbindungen.

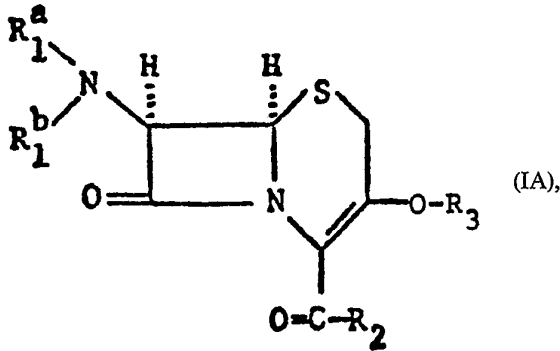
57 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein neues Verfahren zur Herstellung von O-Substituierten 7β-Amino-3-cephem-3-ol-4-carbonsäureverbindungen der Formel



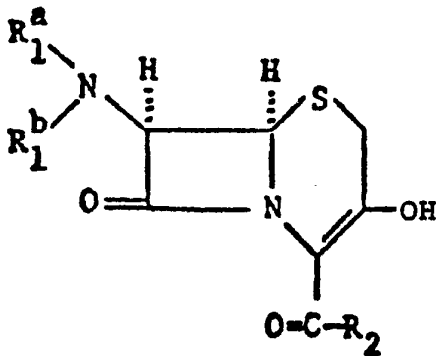
worin R_1^a Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe R_1^A darstellt, R_1^b für Wasserstoff oder eine Acylgruppe Ac steht, oder R_1^a und R_1^b zusammen eine bivalente Aminoschutzgruppe darstellen, R_2 für Hydroxy oder einen, zusammen mit der Carbonylgruppierung $-C(=O)-$ eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest R_2^A steht, und R_3 für Niederalkyl oder für gegebenenfalls substituiertes α -Phenylniederalkyl steht, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer 3-Cephem-3-ol-4-carbonsäureverbindung die 3-Hydroxy veräthert.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von O-substituierten 7β-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 darstellen, R_2 für Hydroxy oder einen, zusammen mit der Carbonylgruppierung $-C(=O)-$ eine geschützte Carboxylgruppe bildenden den Rest R_2^A steht, und R_3 für Niederalkyl oder für gegebenenfalls substituiertes α -Phenylniederalkyl steht, oder Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer 3-Cephem-3-ol-Verbindung der Formel



worin R_1^a , R_1^b und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, die 3-Hydroxygruppe durch Verätherung mittels Behandeln mit einem reaktionsfähigen Ester eines Alkohols der Formel R_3-OH , worin R_3 für Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes α -Phenylniederalkyl steht, in eine verätherte Hydroxygruppe $-O-R_3$ überführt und die Reaktion in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators mittels Phasentransfer-Katalyse durchführt, und, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung mit salzbildender Gruppe in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Phasentransfer-Katalysator quartäre Phosphoniumsalze und insbesondere quartäre Ammoniumsalze, wie gegebenenfalls substituierte Tetraalkylammoniumhalogenide, in katalytischen oder bis zu äquimolaren Mengen verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Phasentransfer-Katalysator Tetrabutylammoniumchlorid, -bromid oder -jodid, oder Benzyl-triäthylammoniumchlorid verwendet.

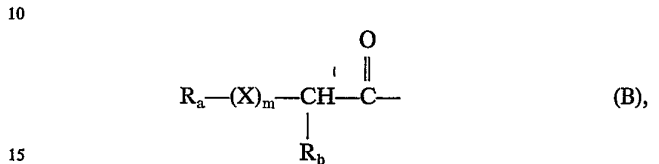
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart von Alkalimetallcarbonaten oder -hydrogencarbonaten, Alkalimetallphosphaten oder Alkalimetallhydroxiden durchführt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 3-Cephem-3-ol-Verbindung der Formel II mit einem Diniederalkylsulfat, wie Dimethylsulfat, in Gegenwart

von Tetrabutylammoniumbromid und Kaliumbikarbonat umsetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung die geschützte Carboxylgruppe $-C(=O)-R_2^A$ durch Solvolyse, Reduktion oder Photolyse in eine freie Carboxylgruppe überführt.

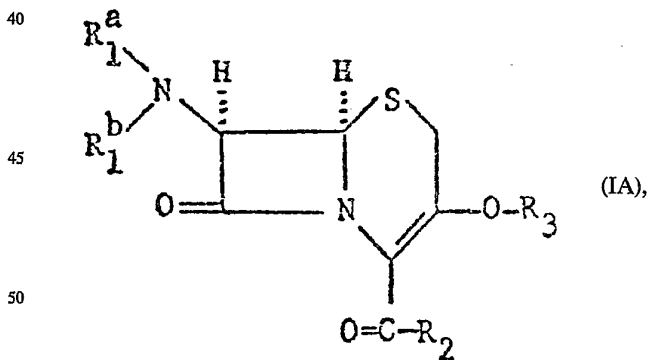
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IA, worin R_1^b Wasserstoff bedeutet, R_1^a Wasserstoff, eine Acylgruppe der Formel



worin R_a Phenyl, Hydroxyphenyl, Hydroxy-chlorphenyl, Thienyl, Pyridyl, 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'-Diniederalkylphosphono 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 gegebenen Bedeutungen haben, herstellt.

8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die 7β-Phenoxyacetamido-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure herstellt.

35 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Enoläther-Verbindungen, insbesondere von O-substituierten 7β-Amino-3-cephem-3-ol-4-carbonsäure-Verbindungen 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 darstellen, R_2 für Hydroxy oder einen, zusammen mit der Carbonylgruppierung $-C(=O)-$ eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest R_2^A steht, und R_3 für Niederalkyl oder für gegebenenfalls substituiertes α -Phenylniederalkyl steht, oder Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen.

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,

65

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 $-C(=O)-R_2^A$ 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 $-C(=O)$ -Gruppierung eine veresterte Carboxylgruppe bildet. Solche organische 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_2^A 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 Chlor-substituierten Silyloxy- oder Stannyloxygruppe, stehen.

Ein mit einer $-C(=O)$ -Gruppierung eine, in erster Linie gemischte, Anhydridgruppe bildender Rest R_2^A 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_2^A 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 veräthernden bzw. veresternden Reste z.B. die oben gegebenen Bedeutungen haben und vorzugsweise bis zu 18 Kohlenstoffatome enthalten, sowie Acylreste, in erster Linie von organi-

schen Carbonsäuren und von Kohlensäurehalbderivaten, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, darstellen.

In einer substituierten Hydrazinocarboxylgruppe der Formel $-C(=O)-R_2^A$ kann eines oder beide 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 substituiertes 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, Niederalkenyloxy, Niederalkylenoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenylxy oder Phenylniederalkoxy, Niederalkylthio oder gegebenenfalls substituiertes Phenylthio, Phenylniederalkylthio, Heterocyclylthio oder Heterocyclniederalkylthio, gegebenenfalls substituiertes Niederalkoxycarbonyloxy oder Niederalkanoyloxy, oder Halogen, ferner durch Oxo, Nitro, gegebenenfalls substituiertes Amino, z.B. Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkylenamino, Oxaniederalkylenamino oder Azaniederalkylenamino, sowie Acylamino, wie Niederalkanoylamino, Niederalkoxy-carbonylamino, Halogenniederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxycarbonylamino, 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 Niederalkoxycarbonyl, 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 gegebenen-

falls 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 Cycloalkenyl-niederalkyliden, 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-niederalkyl 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 Kohlensäurehalbderivates 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 Kohlensäure, sowie eines gegebenenfalls im organischen Rest substituierten Nieder-

alkenyl-, Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenylniederalkyl-halbesters der Kohlensäure. Acylreste eines Kohlensäurehalbesters sind ferner entsprechende Reste von Niederalkylhalbestern der Kohlensäure, 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 Kohlensäurehalbderivats 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-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl-, sowie Heterocycl- oder Heterocyclniederalkoxy, insbesondere auch gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxy.

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

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

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-Methyl- 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 Cycloalkenylniederalkyl 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-Cyclohexenylmethylen.

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 Pyreryl, z.B. 2-Pyreryl oder 3-Pyreryl, Pyridyl, z.B. 2-, 3- oder 4-Pyridyl, ferner Pyridinium, Thienyl, z.B. 2- oder 3-Thienyl, oder Furyl, z.B. 2-Furyl, bicyclische monoaza-, monooxa- oder monothiacyclische Reste, wie Indolyl, z.B. 2- oder 3-Indolyl, Chinolinyl, z.B. 2- oder 4-Chinolinyl, Isochinolinyl, z.B. 1-Isochinolinyl, Benzofuranlyl, z.B. 2- oder 3-Benzofuranlyl, oder Benzothienyl, z.B. 2- oder 3-Benzothienyl, monocyclische diaza-, triaza-, tetraza-, oxaza-, thiaza- oder thiadiazacyclische 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 Heterocyclreste 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-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy, sek.-Butyloxy, tert.-Butyloxy, n-Pentyloxy oder tert.-Pentyloxy. 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. Niederalkenyl-oxyl ist z.B. Vinyloxy oder Allyloxy, Niederalkylendioxy z.B. Methylendioxy, Äthylendioxy oder Isopropylendioxy, Cycloalkoxy, z.B. Cyclopentyl- oder Cyclohexyl- oder Adamantyl-oxyl, Phenyl-niederalkoxy, z.B. Benzyl-oxyl, 1- oder 2-Phenyläthoxy, Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy, oder Heterocycl-oxyl oder Heterocyclniederalkoxy, z.B. Pyridylniederalkoxy, wie 2-Pyridylmethoxy, Furyl-niederalkoxy, wie Furfuryloxy, oder Thienyl-niederalkoxy, wie 2-Thienyl-oxyl.

Niederalkylthio ist z.B. Methylthio, Äthylthio oder n-Butylthio, Niederalkenylthio z.B. Allylthio, und Phenylniederalkylthio z.B. Benzylthio, während durch Heterocyclreste oder heterocyclaliphatische Reste verätherte Mercaptogruppen insbesondere Pyridylthio, z.B. 4-Pyridylthio, 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 Niederalkoxycarbonyloxy, z.B. Methoxycarbonyloxy, Äthoxycarbonyloxy oder tert.-Butyloxycarbonyloxy, 2-Halogenniederalkoxycarbonyloxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy, 2-Bromäthoxycarbonyloxy oder 2-Jodäthoxycarbonyloxy, oder Arylcarbonylmethoxycarbonyloxy, z.B. Phenacyloxycarbonyloxy.

Niederalkoxycarbonyl ist z.B. Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, 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-Nieder-

alkylsulfamoyl 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, Guanidincarbonylamino, 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.

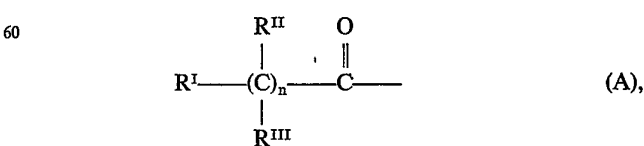
O-Niederalkyl-phosphono ist z.B. O-Methyl- oder O-Äthyl-phosphono, O,O'-Diniederalkyl-phosphono, z.B. O,O'-Dimethyl-phosphono oder O,O'-Diäthylphosphono, O-Phenylniederalkyl-phosphono, z.B. O-Benzyl-phosphono, und O-Niederalkyl-O'-phenyl-niederalkyl-phosphono, z.B. O-Benzyl-O'-methyl-phosphono.

Niederalkenyl-oxycarbonyl ist z.B. Vinyloxycarbonyl, während Cycloalkoxycarbonyl und Phenylniederalkoxycarbonyl, z.B. Adamantyl-oxycarbonyl, Benzyl-oxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 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-Thienyl-oxycarbonyl.

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 totalsynthetisch 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 abspaltbaren 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 0 steht und R^I Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffrest, oder einen gegebenenfalls substituier-

ten 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 und/oder ein quaternäres Stickstoffatom 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 Sulfogruppe, 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} u. 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 0 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 Tetrahydro-

naphthylgruppe, 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-carboxy-propylrest mit gegebenenfalls geschützter Amino- und/oder Carboxygruppe, z.B. silylierte, wie triniederalkylsilylierter, z.B. trimethylsilylierter, Amino- oder Acylamino-, wie Niederalkanoylamino-, Halogenniederalkanoylamino- oder Phthaloylamino- oder Phthaloylaminogruppe, 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 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.-Butyl-oxycarbonylamino, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino, 4-Methoxybenzyloxycarbonylamino oder Diphenylmethyl-oxycarbonylamino, Arylsulfonylamino, z.B. 4-Methylphenyl-sulfonylamino, 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-Äthoxycarbonyl-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 Sulfogruppe, eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte Hydroxygruppe, wobei funktionell abgewandeltes Hydroxy insbesondere Acyloxy, wie 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 Phenylloxy darstellt, eine O-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^I 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 Gruppen 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-cyclohexylcarbonyl (mit gegebenenfalls substituierter 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-Halogen-niederalkylcarbonyl, z.B. 2,2,2-Trichloräthylloxycarbonyl, 2-Bromäthoxycarbonyl oder 2-Jodäthoxycarbonyl, Arylcarbonylmethoxycarbonyl, z.B. Phenacyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes, wie Niederalkoxy, z.B. Methoxy, oder Nitro enthaltendes Phenylniederalkoxycarbonyl, z.B. 4-Methoxybenzyloxycarbonyl oder Diphenylmethoxycarbonyl, oder eines Kohlensäurehalbamids, wie Carbamoyl oder N-substituiertes, wie N-Niederalkyl-, z.B. N-Methylcarbamoyl, sowie durch Trityl, ferner durch Arylthio, z.B. 2-Nitrophenylthio, Arylsulfonyl, z.B. 4-Methylphenylsulfonyl oder 1-Niederalkoxycarbonyl-2-propyliden, z.B. 1-Äthoxycarbonyl-2-propyliden, substituierter Aminogruppe), 2,6-Dimethoxybenzoyl, 5,6,7,8-Tetrahydro-naphthoyl, 2-Methoxy-1-naphthoyl, 2-Äthoxy-1-naphthoyl, Benzyloxycarbonyl, Hexahydrobenzyloxycarbonyl, 5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolylcarbonyl, 3-(2-Chlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl-, 3-(2,6-Dichlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl, 2-Chloräthylaminocarbonyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pivaloyl, Hexanoyl, Octanoyl, Acrylyl, Crotonoyl, 3-Butenoyl, 2-Pentenoyl, Methoxyacetyl, Butylthioacetyl, Allylthioacetyl, Methylthioacetyl, Chloracetyl, Bromacetyl, Di-

bromacetyl, 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, substituierter 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. Diphenylmethylesterform, vorliegender Carboxylgruppe), 10 Azidoacetyl, Carboxyacetyl, Methoxycarbonylacetyl, Äthoxycarbonylacetyl, Bis-methoxy-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, substituierter Aminogruppe), Phenacylcarbonyl, Phenylloxycetyl, 4-Trifluormethylphenylloxycetyl, Benzyloxycetyl, Phenylthioacetyl, Bromphenylthioacetyl, 2-Phenylxypropionyl, α -Phenylxyphenylacetyl, α -Methoxyphenylacetyl, α -Äthoxy-phenylacetyl, 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 -Aminomethyl- 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-Dimethylphosphono-phenylacetyl, ferner Benzylthioacetyl, Benzylthiopropionyl, α -Carboxyphenylacetyl (mit gegebenenfalls, 35 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, substituierter Aminogruppe), 2-Thienylacetyl, 3-Thienylacetyl, 40 2-Tetrahydrothienylacetyl, 2-Furylacetyl, 1-Iminazolylacetyl, 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, substituierter Aminogruppe), α -Sulfophenylacetyl (gegebenenfalls mit, z.B. wie die Carboxylgruppe, funktionell abgewandelter Sulfogruppe), 3-Methyl-2-imidazolylthioacetyl, 1,2,4-Triazol-3-ylthio-50 acetyl, 1,3,4-Triazol-2-ylthioacetyl, 5-Methyl-1,2,4-thiadiazol-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 Niederalkoxycarbonylgruppe oder eine durch Arylcarbonyl-, insbesondere Benzoylreste substituierte Methoxycarbonylgruppe, oder in β -Stellung durch Halogenatome substituierter Niederalkoxycarbonylrest, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, tert.-Pentylloxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl oder 2-Jodäthoxycarbonyl oder ein in letzteren überführbarer Rest, wie 2-Chlor- oder 2-Bromäthoxycarbonyl, ferner, vorzugsweise polycyclisches, Cycloalkoxycarbonyl, z.B. Adamantylloxycarbonyl, gegebenen-

falls substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyl, in erster Linie α -Phenylniederalkoxycarbonyl, worin die α -Stellung vorzugsweise mehrfach substituiert ist, z.B. Diphenylmethoxycarbonyl oder α -4-Biphenyl- α -methyl-äthylloxycarbonyl, oder Furylniederalkoxycarbonyl, in erster Linie α -Furylniederalkoxycarbonyl, z.B. Furfuryloxycarbonyl.

Eine durch die beiden Reste R_1^A und R_1^B gebildete bivalente Acylgruppe ist z.B. der Acylrest einer Niederalkan- oder Niederalcandicarbonsäure, wie Succinyl, oder einer o-Arylendicarbonsäure, wie Phthaloyl.

Ein weiterer, durch die Gruppen R_1^A und R_1^B gebildeter bivalenter Rest ist z.B. ein, insbesondere in 2-Stellung, substituierter, 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-butyl.

Eine verätherte Hydroxygruppe R_2^A bildet zusammen mit der Carbonylgruppierung eine, vorzugsweise leicht spaltbare oder leicht in eine andere funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, wie in eine Carbamoyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe umwandelbare, veresterte Carboxylgruppe. Eine solche Gruppe R_2^A 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_2^A , welche zusammen mit einer $-C(=O)$ -Gruppierung eine besonders leicht spaltbare veresterte Carboxylgruppe bildet, steht z.B. für 2-Halogenniederalkoxy, 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_2^A , 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 Arylcarbonylmethoxygruppe, 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 Nitro-benzyloxy, in erster Linie 3- oder 4-Methoxybenzyloxy, 3,5-Dimethoxybenzyloxy, 2-Nitrobenzyloxy oder 4,5-Dimethoxy-2-nitro-benzyloxy.

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 darstellende Ringglied bedeutet.

Bevorzugte polysubstituierte Methoxygruppen dieser Art sind tert.-Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy oder tert.-Pentyloxy, gegebenenfalls substituiertes Diphenylmethoxy, z.B. Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy, ferner 2-(4-Biphenyl)-2-propyloxy, während eine 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-Thianiederalkylen oder -niederalkenylen mit 5-7 Ringatomen, wie 2-Tetrahydrofuryl, 2-Tetrahydropyranyl oder 2,3-Dihydro-2-pyranyl oder entsprechende Schwefelanaloge.

Der Rest R_2^A kann auch eine verätherte Hydroxygruppe 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 bildende verätherte Hydroxygruppe darstellen, und ist z.B. gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkoxy oder Nitro, substituiertes α -Phenylniederalkoxy, wie Benzyloxy, 4-Methoxybenzyloxy 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 Acyloxy-methoxygruppe, worin Acyl z.B. den Rest einer organischen Carbonsäure, in erster Linie einer gegebenenfalls substituierten Niederalcancarbonsäure bedeutet, oder worin Acyloxy-methyl den Rest eines Lactons bildet. So verätherte Hydroxygruppen sind Niederalkanoyloxy-methoxy, z.B. Acetyloxy-methoxy oder Pivaloyloxymethoxy, Amino-niederalkanoyloxymethoxy, insbesondere α -Amino-niederalkanoyloxymethoxy, z.B. Glycyloxymethoxy, 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 Triniederalkylstannyloxy, 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 Niederalkoxy-carbonyloxy, z.B. Methoxy-carbonyloxy oder Äthoxycarbonyloxy.

Ein, zusammen mit einer $-C(=O)$ -Gruppierung eine gegebenenfalls substituierte Carbamoyl- oder Hydrazinocarboxylgruppe bildender Rest R_2^A ist z.B. Amino, Niederalkyl-amino oder Diniederalkylamino, wie Methylamino, Äthylamino, Dimethylamino oder Diäthylamino, Niederalkylen-amino, z.B. Pyrrolidino oder Piperidino, Oxaniederalkylen-amino, 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 Formel IA 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. 4-Aminobenzoessäure-2-diäthylamino-äthylester, Niederalkylenamine, z.B. 1-Äthylpiperidin, Cycloalkylamine, z.B. Bicyclohexylamin, oder Benzylamine, z.B. N,N'-Dibenzyläthylendiamin, ferner Basen vom Pyridintyp, z.B. Pyridin, Collidin oder Chinolin, Verbindungen der Formel IA, 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.

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_1^a für einen in pharmakologisch wirksamen N-Acylderivaten von

6 β -Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindungen vorkommenden Acylrest Ac und R_1^b für Wasserstoff stehen, oder worin R_1^a und R_1^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-butylrest darstellen, R_2 Hydroxy oder eine zusammen mit der Carbonylgruppe eine unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbare veresterte Carboxylgruppe bildende verätherte Hydroxygruppe R_2^A bedeutet, und R_3 Niederalkyl bedeutet, wobei in einem Acylrest R_1^a 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 IA, worin R_3 die oben gegebene Bedeutung hat, die Reste R_1^a und R_1^b für Wasserstoff stehen, oder R_1^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_1^b Wasserstoff bedeuten, oder R_1^a und R_1^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-butylrest verschiedene bivalente Aminoschutzgruppen darstellen, und R_2 für Hydroxy steht, oder R_1^a und R_1^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_2^A 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_1^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_1^b für Wasserstoff steht, oder worin R_1^a und R_1^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-butylrest 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.

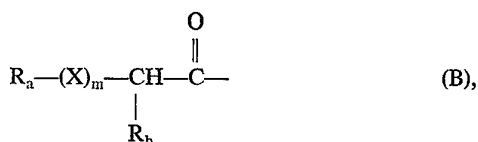
Glycyloxy, L-Valyloxy oder L-Leucyloxy, Arylcarbonyl, z.B. Benzoyl, oder gegebenenfalls substituiertes Aryl, wie Phenyl, Niederalkoxyphenyl, z.B. 4-Methoxyphenyl, Nitrophenyl, z.B. 4-Nitrophenyl, oder Biphenyl, z.B. 4-Biphenyl, oder in β -Stellung durch Halogen, z.B. Chlor, Brom oder Jod, mono- oder 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. Glycyloxymethoxy, 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-Methoxy-benzoyloxy, 2-Biphenyl-2-propyloxy, 4-Nitro-benzoyloxy, Diphenylmethoxy, 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy oder Trityloxy, 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 Niederalkyl, insbesondere Methyl, oder gegebenenfalls, z.B. durch Halogen oder Niederalkoxy, substituiertes Benzyl oder Diphenylmethyl darstellt, oder Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen.

In erster Linie steht in einer 3-Cephem-Verbindung der Formel IA, oder in einem Salz einer solchen Verbindung mit salzbildenden Gruppen R_1^a für Wasserstoff oder einen in fermentativ (d.h. natürlich vorkommenden) oder biosynthetisch herstellbaren N-Acylderivaten von 6β -Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7β -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 Phenoxyacetylrest, 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-Butylthioacetyl, 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 Phenoxyacetyl, oder einen in hochwirksamen N-Acylderivaten von 6β -Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7β -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-Halogenäthylcarbamoyl, 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

Niederalkoxycarbonyloxy 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 Sulfaminogruppe 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'-Trichlor-methylureidocarbonyl, 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 einen 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.-Butyloxy-carbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxy-carbonyl, 2-Chlor-äthoxy-carbonyl, 2-Bromäthoxy-carbonyl, 2-Jodäthoxy-carbonyl, oder Phenacyloxy-carbonyl, gegebenenfalls Niederalkoxy- oder Nitrosubstituiertes Phenylniederalkoxy-carbonyl, z.B. 4-Methoxybenzyloxy-carbonyl oder Diphenylmethoxy-carbonyl, oder eines Kohlensäurehalbesters, wie Carbamoyl oder N-Methylcarbamoyl, ferner einen mit einem nucleophilen Reagens, wie Cyanwasserstoffsäure, schwefliger Säure oder Thioessigsäureamid, abspaltbaren Arylthio- oder Arylniederalkylthio-rest, 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-Niederalkoxycarbonyl- oder 1-Niederalkanoyl-2-propylidenrest, z.B. 1-Äthoxycarbonyl-2-propyliden, enthält, ferner α -(1,4-Cyclohexadienyl)-glycyl, α -(1-Cyclohexenyl)-glycyl, α -Thienylglycyl, wie α -2- oder α -3-Thienylglycyl, α -Furylglycyl, wie α -2-Furylglycyl, α -Isothiazolylglycyl, wie α -4-Isothiazolylglycyl, 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. Diphenylmethylesterform, vorliegender Carboxylgruppe), α -Sulfo-phenylacetyl (gegebenenfalls auch mit, z.B. wie die Carboxylgruppe, funktionell abgewandelter Sulfogruppe), 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 einen solchen überführbaren Acylrest, vorzugsweise einen geeigneten Acylrest eines Kohlensäurehalbesters, wie einen der obgenannten, z.B. gegebenenfalls durch Halogen oder Benzoyl substituierten Niederalkoxycarbonylrest, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy-carbonyl, 2-Chloräthoxy-carbonyl, 2-Bromäthoxy-carbonyl, 2-Jodäthoxy-carbonyl, tert.-Butyloxy-carbonyl oder Phenacyloxy-carbonyl, ferner Formyl bedeutet), sowie 1-Amino-cyclohexyl-carbonyl, Aminomethylphenylacetyl, wie 2- oder 4-Aminomethylphenylacetyl, oder Amino-

pyridiniumacetyl, z.B. 4-Aminopyridiniumacetyl (gegebenenfalls auch mit, z.B. wie oben angegeben, substituierter Amino-Gruppe), oder Pyridylthioacetyl, z.B. 4-Pyridylthioacetyl, und R_1^b für Wasserstoff, oder R_1^a und R_1^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 Hydroxy-Gruppe) substituierten 1-Oxo-3-aza-1,4-butylrest stehen, der in 4-Stellung gegebenenfalls zwei Niederalkyl, wie Methyl enthält, und R_2 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, Niederalkanoyloxymethoxy, z.B. Acetyloxymethoxy oder Pivaloyloxymethoxy, α -Aminoniederalkanoyloxymethoxy, z.B. Glycyloxymethoxy, 2-Phthalidylloxymethoxy, Niederalkoxy-carbonyloxy, z.B. Äthoxycarbonyloxy, oder Niederalkanoyloxy, z.B. Acetyloxy, ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, dar, und R_3 steht für 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_1^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 Niederalkoxycarbonylreste, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl oder 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, 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 Tetrazolyl, z.B. 1-Tetrazolyl, oder auch 1,4-Cyclohexadienyl oder 1-Cyclohexenyl bedeutet, X Sauerstoff oder Schwefel darstellt, m für 0 oder 1 steht, und R_b für Wasserstoff oder, wenn m 0 darstellt, für Amino, sowie geschütztes Amino, wie Acylamino, z.B. α -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-Äthoxycarbonyl-2-propylidenamino, Carboxy oder in Salz-, z.B. Alkalimetall-, wie Natriumsalzform vorliegendes Carboxy, sowie geschütztes Carboxy, z.B. verestertes Carboxy, wie

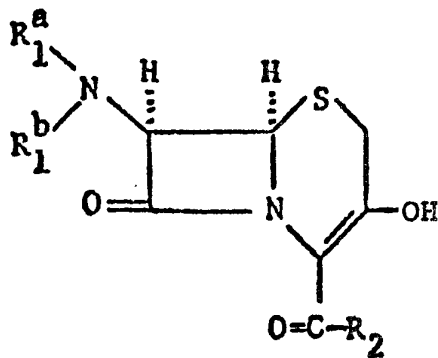
Phenylniederalkoxycarbonyl, z.B. Diphenylmethoxycarbonyl, Sulfo oder in Salz-, z.B. Alkalimetall-, wie Natriumsalzform vorliegendes Sulfo, sowie geschütztes Sulfo, Hydroxy, sowie geschütztes Hydroxy, wie Acyloxy, z.B. α -polyverzweigtes Niederalkoxycarbonyloxy, wie tert.-Butyloxycarbonyloxy, oder 2-Halogenniederalkoxycarbonyloxy, 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-carboxyvalerylrest 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, vorliegen, wobei vorzugsweise m 1 bedeutet, wenn R_a für Phenyl, Hydroxyphenyl, Hydroxychlorphenyl oder Pyridyl steht, und m 0 bedeutet und R_b , von Wasserstoff verschieden ist, wenn R_a Phenyl, Hydroxyphenyl, Hydroxy-chlorphenyl, Thienyl, Furyl, Isothiazolyl, 1,4-Cyclohexadienyl oder 1-Cyclohexenyl darstellt, R_1^b 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, z.B. Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxydiphenylmethoxy, ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, steht, und R_3 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 1-Oxyde von solchen 3-Cephem-Verbindungen der Formel IA, 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, 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_a Phenyl, sowie Hydroxyphenyl, z.B. 4-Hydroxy-phenyl, Thienyl, z.B. 2- oder 3-Thienyl, 4-Isothiazolyl, 1,4-Cyclohexadienyl oder 1-Cyclohexenyl, X Sauerstoff, m 0 oder 1, und R_b Wasserstoff oder, wenn m 0 darstellt, Amino, sowie geschütztes Amino, wie Acylamino, z.B. α -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 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 Phenylnieder-

alkoxycarbonyl, z.B. Diphenylmethoxycarbonyl, vorliegen, wobei vorzugsweise m 1 bedeutet, wenn R_a 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-Nitrobenzyloxy, ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, und R_3 bedeutet 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_a -acetylamino)-3-niederalkoxy-3-cephem-4-carbonsäuren, worin R_a 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 innerem Salz; in den oben erwähnten Konzentrationen, insbesondere bei oraler Verabreichung, weisen diese 3-Niederalkoxy-Verbindungen ausgezeichnete antibiotische Eigenschaften, sowohl gegen gram-positive und insbesondere gegen gram-negative Bakterien bei geringer Toxizität auf.

Nach dem erfindungsgemässen Verfahren werden Verbindungen der Formel IA, und Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen hergestellt, indem man in einer 3-Cephem-3-ol-Verbindung der Formel



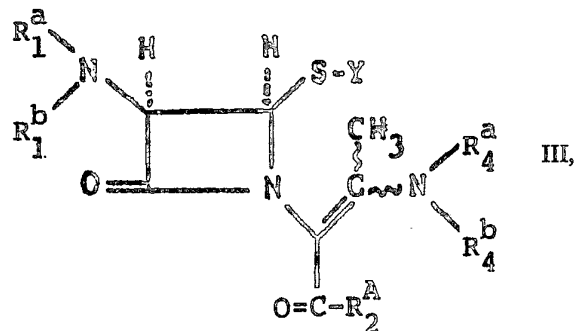
worin R_1^a , R_1^b und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, die 3-Hydroxygruppe durch Verätherung mittels Behandeln mit einem reaktionsfähigen Ester eines Alkohols der Formel R_3 -OH, worin R_3 für Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes α -Phenylniederalkyl steht, in eine verätherte Hydroxygruppe -O- R_3 überführt und die Reaktion in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators mittels Phasentransfer-Katalyse durchführt, und, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung mit salzbindender Gruppe in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt.

Geeignete reaktionsfähige Ester von Alkoholen der Formel R_3 -OH sind in erster Linie solche mit starken anorganischen oder organischen Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff- oder Jodwasserstoffsäure, ferner Schwefelsäure oder Halogenschwefelsäuren, 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-

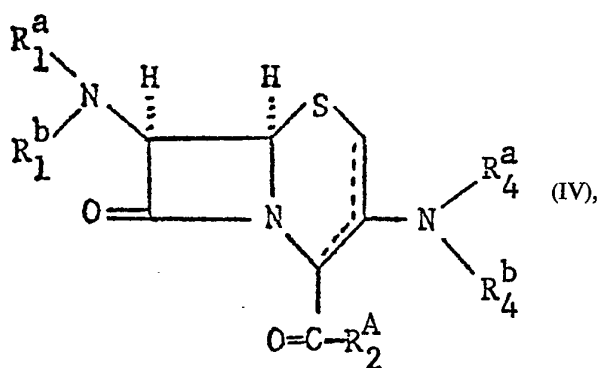
Trifluormethansulfon- oder p-Toluolsulfonsäure. Diese Reagentien, insbesondere Diniederalkylsulfate, wie Dimethylsulfat, ferner Niederalkylfluorsulfate, z.B. Methylfluorsulfat, oder gegebenenfalls Halogen-substituierte Methansulfonsäure-niederalkylester, z.B. Trifluormethansulfonsäuremethylester, werden üblicherweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie eines gegebenenfalls halogenierten, wie chlorierten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffs, z.B. Methylenchlorid, eines Äthers, wie Dioxan 10 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-Diisopropyl-N-äthylamin (vorzugsweise zusammen mit Niederalkylhalogensulfaten oder gegebenenfalls Halogen-substituierten Methansulfonsäure-niederalkylestern) an, wobei 20 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.

Durch Phasentransfer-Katalyse kann die Verätherungsreaktion wesentlich beschleunigt werden. Als Phasentransfer-Katalysatoren können quartäre Phosphoniumsalze und insbesondere quartäre Ammoniumsalze, wie gegebenenfalls substituierte Tetraalkylammoniumhalogenide, z.B. Tetrabutylammoniumchlorid, -bromid oder -jodid, oder auch Benzyltriäthylammoniumchlorid in katalytischen oder bis zu äquimolaren Mengen verwendet werden. Als organische Phase kann irgendeines der mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel dienen, beispielsweise einer der gegebenenfalls halogenierten, wie chlorierten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffe, wie Tri- oder Tetrachloräthylen, Di-, Tri- oder Tetrachloräthan, Chlorbenzol, insbesondere Tetrachlorkohlenstoff, oder auch Toluol oder Xylol. Die als Kondensationsmittel geeigneten Alkalimetallcarbonate oder -hydrogencarbonate, z.B. Kalium- oder Natriumcarbonat oder 30 -hydrogencarbonat, Alkalimetallphosphate, z.B. Kaliumphosphat und Alkalimetallhydroxide, z.B. Natriumhydroxid, können bei basenempfindlichen Verbindungen zu der Reaktionsmischung titriert werden, damit der pH-Wert während der Verätherung etwa zwischen 7 und 8,5 bleibt.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind bekannt oder können auf vorteilhafte Weise 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_4^a)(R_4^b) für eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe steht, und Y eine Gruppe -S- R_4 , eine mit Schwefelatom an die Thiogruppe -S- gebundene Gruppe -SO $_2$ - R_5 oder -S-SO $_2$ - R_5 ist, unter Abspaltung von H-Y, cyclisiert und in dem als Zwischenprodukt gebildeten Enamine der Formel



in dem die Doppelbindung in 2,3- oder 3,4-Stellung sein kann, die Aminogruppe $-N(R_4^b)$ (R_4^b) zur Gruppe $-OH$ solvolysiert, eine erhaltene Verbindung mit salzbildender Gruppe in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Gemisch von isomeren Verbindungen in die einzelnen Isomeren auftrennt.

In einer Verbindung der Formel III kann die Aminogruppe $-N(R_4^a)$ (R_4^a) in trans- (Crotonsäurekonfiguration) oder in cis-Stellung (Isocrotonsäurekonfiguration) zur Carboxylgruppe stehen.

In einer Ausgangsverbindung der Formel III ist eine Abgangsgruppe Y beispielsweise eine Gruppe $-S-R_4$, 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 $-S-R_4$ 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 thiadiazacyclische, thiatriazacyclische, oxadiazacyclische oder oxatriazacyclische Reste aromatischen Charakters, insbesondere aber monocyclische fünfgliedrige diazacyclische, oxazacyclische und thiazacyclische Reste aromatischen Charakters, und oder in erster Linie die entsprechenden benzdiazacyclischen, 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, Cycloalkanocarbonyl, z.B. Cyclohexanocarbonyl, Cycloalkanthiocarbonyl, z.B. Cyclohexanthiocarbonyl, Benzoyl, Thiobenzoyl, Naphthylcarbonyl, Naphthylthiocarbonyl, heterocyclisches Carbonyl oder Thiocarbonyl, wie 2-, 3- oder 4-Pyridylcarbonyl, 2- oder 3-Thenoyl, 2- oder 3-Furonyl, 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 Phenylloxy, 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 Phenylloxy, 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 Phenylloxy, 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-Phenoxyphenyl, p-Nitrophenyl oder 1- oder 2-Naphthyl.

In einem 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, verätherte Hydroxygruppe, wobei gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppe 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 -polyverzweigte 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 Benzoyloxy oder Diphenylmethoxy, z.B. Benzoyloxy, 4-Methoxybenzoyloxy, 4-Nitrobenzoyloxy, Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy, 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 Aminoschutzgruppe 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 Stannylgruppen, geschützt sein können, und R_1^b Wasserstoff.

In einer sekundären Aminogruppe $-N(R_4^a)$ (R_4^b) bedeutet einer der Substituenten R_4^a und R_4^b 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. Aliphatische Kohlenwasserstoffreste R_4^a oder R_4^b sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte, z.B. durch Niederalkoxy, wie Methoxy, Niederalkylthio, wie Methylthio, Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, Aryl, wie Phenyl oder Heterocyclyl, wie Thienyl, substituierte Alkyl-, insbesondere Niederalkylgruppen, z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, 2-Äthoxyäthyl, 2-Methylthioäthyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl oder Thienylmethyl. Cycloaliphatische Kohlenwasserstoffreste R_4^a oder R_4^b sind beispielsweise gegebenenfalls substi-

tuerte, 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 ange-
 5 gegeben substituiertes Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

In tertiären Aminogruppen $-N(R_4^a)(R_4^b)$ bedeutet jeder der Substituenten R_4^a und R_4^b einen der angegebenen aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffreste, wobei R_4^a und R_4^b gleich oder verschieden sein können, und wobei
 10 beide Substituenten R_4^a und R_4^b durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder über ein Sauerstoff-, Schwefel- oder gegebenenfalls substituiertes, wie nideralkyliertes, z.B. methyliertes Stickstoffatom miteinander verbunden sein können.

Geeignete tertiäre Aminogruppen $N(R_4^a)(R_4^b)$ 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-Methylbenzylamino, 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 III zu einer Verbindung der Formel IV wird in einem geeigneten 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 Diniederalkoxyniederalkan, 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 Feuchtigkeits absorbierenden Mittels, z.B. eines getrockneten Molekularsiebes, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen auf etwa 150°C, bevorzugt auf etwa 80 bis etwa 100°C, gewünschtenfalls in einer Inertgas-, wie Stickstoffatmosphäre.

Das durch die Ringschlussreaktion gebildete Enamin der Formel IV kann, gegebenenfalls als Rohprodukt, isoliert oder in der gleichen Reaktionslösung zu einer Verbindung der Formel II solvolysiert werden. In dem als Zwischenprodukt auftretenden Enamin der Formel IV kann die Doppelbindung in 2,3- oder in 3,4-Stellung sein. Es kann auch ein Gemisch der beiden Isomeren erhalten werden. Das erhaltene Rohprodukt kann auch bereits etwas Solvolyseprodukt der Formel II enthalten, falls bei der Ringschlussreaktion Wasser oder Alkohole der Formel R_3-OH nicht vollständig ausgeschlossen werden. Durch Arbeiten in Gegenwart von Feuchtigkeitsabsorbierenden Mitteln, wie trockenen Molekularsieben, kann die Solvolyse verhindert werden.

Die Solvolyse von erhaltenen Enaminen der Formel IV erfolgt durch Zugabe von Wasser oder einem Alkohol der Formel R_3-OH und gegebenenfalls einer katalytischen bis äquimolaren 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 Ringschluss- und Solvolysereaktion kann man je nach Ausgangsmaterial und Reaktionsbedingungen einheitliche Verbindungen der Formel II oder Gemische von Verbindungen der Formel II erhalten. Erhaltene Gemische kön-

nen in an sich bekannter Weise, z.B. mit Hilfe von geeigneten Trennmethode, 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, usw. aufgetrennt werden.

Im erfindungsgemässen Verfahren, sowie in gegebenenfalls durchzuführenden Zusatzmassnahmen, können, wenn
 10 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_1^A bzw. R_1^B z.B. in Form von Acylamino-, wie den obgenannten, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino-, 2-Bromäthoxycarbonylamino-, 4-Methoxybenzylloxycarbonylamino-, Diphenylmethoxycarbonylamino- oder tert.-Butyloxycarbonylamino-, von Aryl- oder Arylniederalkylthioamino-, z.B. 2-Nitrophenylthioamino-, oder Arylsulfonylamino-, z.B. 4-Methylphenylsulfonylamino-, oder von 1-Niederalkoxy-carbonyl-2-propylidenaminogruppen, bzw. von Acyloxy-, wie den obgenannten, z.B. tert.-Butyloxycarbonyloxy-, 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-Jodäthoxycarbonylgruppe, in an sich bekannter Weise und je nach der Art der Schutzgruppe, z.B. eine 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino- oder 2-Jodäthoxycarbonylaminogruppe durch Behandeln mit geeigneten Reduktionsmitteln, wie Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, eine Diphenylmethoxycarbonylamino- oder tert.-Butyloxycarbonylaminogruppe durch Behandeln mit Ameisen- oder Trifluoressigsäure, eine Aryl- oder Arylniederalkylthioamino-
 45 gruppe durch Behandeln mit einem nucleophilen Reagens, wie schwefeliger Säure, eine Arylsulfonylaminogruppe mittels elektrolytischer Reduktion, eine 1-Niederalkoxy-carbonyl-2-propylidenaminogruppe durch Behandeln mit wässriger Mineralsäure, bzw. eine tert.-Butyloxycarbonyloxygruppe durch
 50 Behandeln mit Ameisen- oder Trifluoressigsäure, oder eine 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxygruppe durch Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, bzw. eine Diphenylmethoxycarbonylgruppe 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 mit einer geschützten, insbesondere veresterten
 60 Carboxylgruppe der Formel $-C(=O)-R_2^A$ kann diese in an sich bekannter Weise, z.B. je nach Art der Gruppe R_2^A , in die freie Carboxylgruppe übergeführt werden. Eine veresterte, z.B. durch einen Niederalkylrest, insbesondere Methyl oder Äthyl, oder durch einen Benzylrest veresterte Carboxylgruppe, 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 können in an sich bekannter Weise in andere Verbindungen der Formel IA übergeführt werden.

In einer erhaltenen Verbindung kann z.B. eine Aminoschutzgruppe R₁^a bzw. R₁^b, insbesondere eine leicht abspaltbare Acylgruppe, in an sich bekannter Weise, z.B. eine α -polyverzweigte Niederalkoxycarbonylgruppe, wie tert.-Butyloxy-carbonyl, durch Behandeln mit Trifluoressigsäure und eine 2-Halogen-niederalkoxycarbonylgruppe, wie 2,2,2-Trichlor-äthoxycarbonyl oder 2-Jodäthoxycarbonyl, oder eine Phenacyloxy-carbonylgruppe 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, worin eine Carboxylgruppe der Formel -C(=O)-R₂ 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 R₁^a oder R₁^b, worin gegebenenfalls vorhandene freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, durch Behandeln mit einem Imidhalogenid-bindenden Mittel, Umsetzen des ent-

standenen 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 Triniederalkyl-amins, z.B. Trimethyl-, Triäthyl- oder N,N-Diisopropyl-N-äthylamin, ferner eines N,N,N',N'-Tetraniederalkyl-niederalkyldiamins, 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, Alkylen-, Azaalkylen- oder Oxaalkylenamins, z.B. N-Methylpiperidin oder N-Methylmorpholin, ferner 2,3,4,6,7,8-Hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin (Diazabicyclononon; 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 Kohlenwasserstoffes, 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 1facher Menge oder dann in einem etwa bis 10fachen, insbesondere einem etwa 3- bis 5fachen 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°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, insbesondere 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 100fachen, 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, worin beide Reste R_1^a und R_1^b Acylgruppen darstellen.

In einer Verbindung der Formel IA, worin beide Reste R_1^a und R_1^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 Formel IA, worin R_1^a und R_1^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_1^a einer Acylaminogruppierung in erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen, wie z.B. der 5-Amino-5-carboxy-valerylrest, 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-carboxy-valerylrest R_1^a die Aminogruppe substituiert und die Carboxygruppe z.B. durch Veresterung geschützt ist, und R_1^b vorzugsweise für einen Acylrest steht, aber auch Wasserstoff bedeuten kann, durch Stehenlassen in einem inerten Lösungsmittel, wie Dioxan oder einem halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid, und, wenn notwendig, Aufarbeiten der freien oder monoacylierten Aminoverbindung nach an sich bekannten Methoden, abgespalten werden.

Eine Formylgruppe R_1^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 Decarboxylierungsmittel, z.B. Tris-(triphenylphosphin)-rhodiumchlorid, abgespalten werden.

Eine Triarylmethyl-, wie die Tritylgruppe R_1^a kann z.B. durch Behandeln mit einem sauren Mittel, wie einer Mineralsäure, z.B. Chlorwasserstoffsäure, abgespalten werden.

In einer Verbindung der Formel IA, worin R_1^a und R_1^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 Carbonylverbindungen, beispielsweise Carbonyldiimidazol, oder Isoxazoliumsalze, beispielsweise N-Äthyl-5-phenylisoxazolium-3'-sulfonat und N-tert.-Butyl-5-methylisoxazoliumperchlorat, oder eine geeignete Acylaminoverbindung, z.B. 2-Äthoxy-1-äthoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin.

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-Carboxyamino-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-Dimethylchlorformiminoderivate 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 Formel IA 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 Niederalkoxy-phosphor-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, 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 schwachsaurem Medium, hydrolysiert.

Dabei kann eine Acylgruppe auch stufenweise eingeführt werden. So kann man z.B. in eine Verbindung der Formel IA mit einer freien Aminogruppe eine Halogen-niederalkanoyl-, z.B. Bromacetylgruppe, oder z.B. durch Behandeln mit einem Kohlensäuredihalogenid, 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-methyl-imidazol, oder Metallsalzen, z.B. Natriumazid, bzw. Alkoholen, wie Niederalkanolen, 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, 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 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, 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-dihalogensilan oder Triniederalkyl-silyl-halogenid, z.B. Dichlor-dimethylsilan, Methoxy-methyl-dichlor-silan, Trimethylsilylchlorid oder Dimethyl-tert.-butyl-silylchlorid, wobei man solche Silylhalogenid-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-(Tri-niederalkylsilyl)-amin (siehe z.B. britisches Patent Nr. 1 073 530), oder mit einem silylierten Carbonsäureamid, wie einem Bis-triniederalkylsilyl-acetamid, z.B. Bis-trimethylsilyl-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-zinnhydroxyd, einer Tri-niederalkyl-niederalkoxyzinn-, Tetra-niederalkoxy-zinn- oder Tetraniederalkyl-zinnverbindung, sowie einem Triniederalkylzinn-halogenid, z.B. Tri-n-butyl-zinnchlorid (siehe z.B. holländische Auslegeschrift 67/11107).

In einer verfahrensgemäss erhältlichen Verbindung der Formel IA, 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 anorganischen 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 Halogenameisensäureniederalkylestern, 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 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 Hydrazinocarbonylgruppe übergeführt werden, wobei man vorzugsweise reaktionsfähige funktionell abgewandelte Derivate, wie die obgenannten Säurehalogenide, allgemeine 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 Stannyllgruppe geschützte Carboxylgruppe kann in an sich bekannter Weise gebildet werden, z.B. indem man Verbindungen der Formel IA, 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 Carboxylgruppen 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-Guanylsemicarbazids mit Natriumnitrit, mit einer Verbindung der Formel IA oder IB, worin z.B. die Aminoschutzgruppe 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, umset-

zen und so zu entsprechenden Phosphonoverbindungen gelangen.

Salze von Verbindungen der Formel IA 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 -Äthylcapronsäure, 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 Anionenaustauschreagens. Innere Salze von Verbindungen der Formel IA, 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 (Kolonnen- 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.

In den Ausgangsverbindungen der Formel III ist die Abgangsgruppe Y bevorzugt eine Gruppe $-SO_2-R_5$, worin R_5 die angegebene, insbesondere aber die angegebene bevorzugte Bedeutung hat.

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 R₃ abgespalten werden muss.

Die Ausgangsstoffe der Formel III können beispielsweise nach dem in der DOS 2 606 196 angegebenen Verfahren hergestellt werden.

Die pharmakologisch verwendbaren Verbindungen 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 Gelatine-kapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Laktose, Dextran, 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 Lyophilisierungsverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 0,1% bis 100%, insbesondere von etwa 1% bis etwa 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 Kohlenstoffatome.

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 Azetidinverbindungen in 3- und 4-Stellung die R-Konfiguration.

Beispiel 1

Eine Lösung von 160 mg (0,23 mMol) eines Gemisches, bestehend aus dem 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-pyrrolidyl)-crotonsäure-p-nitrobenzylester und dem entsprechenden Isocrotonsäureester in 3 ml trockenem Acetonitril wird unter Stickstoff etwa 4 Stunden bei 80°C erhitzt, bis dünnschichtchromatographisch (Silikagel; Toluol/Äthylacetat 1:1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Das Heizbad wird entfernt, die Reaktionsmischung, enthaltend den 7β-Phenoxyacetamido-3-pyrrolidino-cephem-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester, mit p-Toluolsulfonsäure (ca. 0,23 mMol) und 0,2 ml Wasser versetzt und

2 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Benzol verdünnt, mit Wasser gewaschen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird bei 0°C mit Diäthyläther trituriert und ergibt den schwach gelben 7β-Phenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester. IR-Spektrum (Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 2,95; 3,3; 5,6; 5,75 (sh); 5,9; 5,95 (sh); 6,55; 7,45; 8,15 und 8,3 μ; NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): δ in ppm: 3,4 (2H, q, J = 17 Hz); 4,57 (2H, s); 5,06 (1H, d; J = 5 Hz); 5,35 (2H, q, J = 14 Hz); 5,7 (1H, dd, J = 5,10 Hz); 6,8-8,4 (10H, c) und 11,4 (1H, br. s.).

Die Ausgangsmaterialien können wie folgt erhalten werden:

15 a) Eine Lösung von 36,6 g (0,1 M) 6-Phenoxyacetamidopenicillansäure-1β-oxid, 11,1 ml (0,11 M) Triäthylamin und 23,8 g (0,11 M) p-Nitrobenzylbromid in 200 ml Dimethylformamid wird während 4 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Die Reaktionslösung wird darauf in 1,5 l 20 Eiswasser eingetragen, der Niederschlag abfiltriert, getrocknet und zweimal aus Essigester-Methylenchlorid umkristallisiert. Das farblose, kristalline 6-Phenoxyacetamidopenicillansäure-p-nitrobenzylester-1β-oxid schmilzt bei 179-180°C.

b) Eine Lösung von 5,01 g (10 mMol) 6-Phenoxyacetamidopenicillansäure-p-nitrobenzylester-1β-oxid und 1,67 g (10 mMol) 2-Mercaptobenzthiazol in 110 ml trockenem Toluol wird während 4 Stunden unter Rückfluss in Stickstoffatmosphäre gekocht. Die Lösung wird durch Abdestillieren auf ca. 25 ml eingengt und mit ca. 100 ml Äther ver- 30 dünt. Das ausgeschiedene Produkt wird aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert und man erhält den 2-[4-(Benzthiazol-2-ylidithio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester vom Schmelzpunkt 138 bis 141°C.

35 c) Zu einer Lösung von 3,25 g (5,0 mMol) 2-[4-(Benzthiazol-2-ylidithio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester in 200 ml Aceton/Wasser 9:1 (v/v) wird 1,06 g fein gepulvertes Silbernitrat gegeben. Gleich anschließend wird die Lösung von 890 mg 40 (5 mMol) Natrium-p-toluolsulfonat in 100 ml desselben Lösungsmittelgemisches eingetragen (innerhalb von zehn Minuten). Ein hellgelber Niederschlag bildet sich sofort. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird unter Zusatz von Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt und 45 zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und liefern nach dem Einengen den blassgelben festen 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester. Dünnschichtchromatogramm auf 50 Silikagel (Toluol/Äthylacetat 2:1): Rf-Wert = 0,24; IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): charakteristische Banden bei 3,90, 5,56, 5,70, 5,87, 6,23, 6,53, 6,66, 7,40, 7,50, 8,10, 8,72, 9,25, 10,95 μ. Das Produkt kann ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt werden.

55 Die gleiche Verbindung kann auch nach folgenden Methoden erhalten werden:

ci) Zu einer Lösung von 3,25 g (5,0 mMol) 2-[4-(Benzthiazol-2-ylidithio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester in 200 ml Aceton/Wasser 9:1 (v/v) wird 1,58 g (1,2 Äquivalente) Silber-p-toluolsulfonat in Portionen während 10 Minuten zugegeben. Die Suspension wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und weiter verarbeitet wie in Beispiel 1c) beschrieben. Der 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester wird 65 in quantitativer Ausbeute erhalten.

Silber-p-toluolsulfonat wird durch Vereinigen wässriger Lösungen äquimolarer Mengen Silbernitrat und Natrium-p-

-toluolsulfonat als farbloser Niederschlag erhalten. Das Produkt wird im Vakuum während 24 Stunden getrocknet.

cii) Der 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester kann auch analog Beispiel 1ci) aus 3,25 g 2-[4-(Benzthiazol-2-ylidithio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester und 1,87 g (2 Äquivalente) Kupfer-II-di-p-toluolsulfonat in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

Das Kupfer-II-di-p-toluolsulfonat wird durch Umsetzen von Kupfersulfat und Natrium-p-toluolsulfonat (2 Äq.) in Wasser erhalten. Nach dem Abfiltrieren wird das Salz im Vakuum 12 Stunden bei 60°C getrocknet.

ciii) Der 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester kann auch analog Beispiel 1ci) aus 130 mg 2-[4-(Benzthiazol-2-ylidithio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester und 85 mg (2 Äquivalente) Zinn-II-di-p-toluolsulfonat erhalten werden.

Das Zinn-II-di-p-toluolsulfonat wird durch Umsetzen von Zinn-II-chlorid (2H₂O) und Natrium-p-toluolsulfonat in Wasser erhalten. Nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Wasser wird das Salz im Vakuum etwa 12 Stunden bei 50-60°C getrocknet.

civ) Der 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester kann auch analog Beispiel 1ci) aus 130 mg 2-[4-(Benzthiazol-2-ylidithio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester und 102 mg (2 Äquivalente) Quecksilber-II-di-p-toluolsulfonat erhalten werden.

Das Quecksilber-II-di-p-toluolsulfonat wird durch Umsetzen von Quecksilber-II-di-acetat und Natrium-p-toluolsulfonat in Wasser erhalten. Nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Wasser wird das Salz im Vakuum etwa 12 Stunden bei 50 bis 60°C getrocknet.

cv) Eine Lösung von 517 mg (1,02 mMol) 6-Phenoxyacetamido-penicillansäure-p-nitrobenzylester-1 β -oxid und 187 mg (1,2 mMol) p-Toluolsulfonsäure in 10 ml 1,2-Dimethoxyäthan (oder Dioxan) wird 4,5 Stunden in Gegenwart von 3,5 g eines Molekularsiebes 3A und in einer Stickstoffatmosphäre am Rückfluss erhitzt, worauf weitere 308 mg (1,98 mMol) p-Toluolsulfonsäure gelöst in 2 ml 1,2-Dimethoxyäthan in fünf Portionen in 45minütigen Intervallen zugegeben werden. Nach 4,5 Stunden wird die Reaktionsmischung in 100 ml 5%ige wässrige Natriumbicarbonatlösung gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel-Dickschichtplatten mit Toluol/Äthylacetat 2:1 chromatographiert und ergibt den 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester.

cvi) Eine Mischung von 250 mg (0,5 mMol) 6-Phenoxyacetamidopenicillansäure-p-nitrobenzylester-1 β -oxid, 110 mg (0,61 mMol) p-Toluolsulphonylcyanid und 5 mg (0,022 mMol) Benzyl-triäthylammoniumchlorid in 2 ml trockenem, peroxidfreiem Dioxan wird unter Argon 4,5 Stunden bei 110°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und das zurückbleibende gelbe Öl an säuregewaschenem Silikagel chromatographiert. Elution mit 30% Äthylacetat in Toluol ergibt den 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester.

cvii) Eine Mischung von 110 mg (0,61 mMol) p-Toluolsulphonylcyanid und 4,5 mg (0,021 mMol) Tetraäthylammoniumbromid in 1 ml reinem Dioxan wird bei 110°C unter Argon für 30 Minuten gerührt. Hierauf wird eine Suspension

von 250 mg (0,5 mMol) 6-Phenoxyacetamidopenicillansäure-p-nitrobenzylester-1 β -oxid in 1 ml Dioxan zugefügt und die resultierende Lösung 4 Stunden bei 110°C unter Argon gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, das Rohprodukt in Äthylacetat gelöst und mit Wasser und gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und ergibt rohen 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester.

d) In eine Lösung von 1,92 g (3,0 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester in 30 ml trockenem Methylacetat werden bei -78°C innerhalb 33 Minuten 1,1 Äquivalente Ozon eingeleitet. Gleich anschließend wird überschüssiges Ozon mittels eines Stickstoffstroms (15 Min. bei -78°C) entfernt. 2,2 ml Dimethylsulfid (10 Äquivalente) werden hinzugefügt und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 5 Stunden Stehenlassen wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das zurückbleibende farblose Öl in 100 ml Benzol aufgenommen. Die benzolische Lösung wird mit dreimal 50 ml Portionen gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Nach dem Umkristallisieren des Rückstands aus Toluol wird der 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-hydroxycrotonsäure-p-nitrobenzylester vom Schmelzpunkt 159-160°C erhalten.

di) Der gemäss Beispiel 1.cvii) erhaltene rohe 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester wird in 20 ml Methylacetat gelöst und bei -70°C ozonisiert, bis nach Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden ist. Hierauf wird ein Stickstoffstrom durch die Lösung geleitet und diese auf 0-5°C erwärmt. Man fügt eine Lösung von 300 mg Natriumbisulfid in 5 ml Wasser hinzu und rührt etwa 5 Minuten bis mit Kaliumjodid-Stärke-Papier kein Ozonid mehr nachweisbar ist. Die Mischung wird mit Äthylacetat verdünnt, die wässrige Phase separiert, und die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird in 3 ml Methylchlorid gelöst und 15 ml Toluol zugefügt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert und gibt den 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-hydroxycrotonsäure-p-nitrobenzylester vom Schmelzpunkt 159 bis 160°C.

e) Eine Lösung von 641 mg (1 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-hydroxycrotonsäure-p-nitrobenzylester in 5 ml trockenem Pyridin wird in einem Aceton-Eis-Bad auf -10°C gekühlt, mit 285 mg (1,5 mMol) p-Toluolsulfonylchlorid versetzt und unter einer Stickstoffatmosphäre etwa 5 Stunden gerührt, bis dünn-schichtchromatographisch (Silikagel: Toluol/Äthylacetat 1:1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Die Reaktionslösung wird mit 50 ml Benzol verdünnt, mit Wasser, eiskalter 10%iger wässriger Zitronensäurelösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält den 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-p-toluolsulfonyloxy-crotonsäure-p-nitrobenzylester von schwach gelber Farbe, der für die Weiterverarbeitung genügend rein ist. IR-Spektrum (Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5,6; 5,8; 5,9; 6,55; 7,45; 8,55 und 8,75 μ ; NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): δ in ppm: 2,4 (6H, s); 2,45 (3H, s); 4,4 (2H, q, J = 15 Hz); 5,3 (2H, s); 5,3 (1H, dd, J = 5,10 Hz); 5,8 (1H, d; J = 5 Hz) 6,6-8,4 (18 H, c).

f) Eine Lösung von 80 mg (0,1 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-p-toluolsulfonyloxy-crotonsäure-p-nitrobenzylester und 0,0175 ml Pyrrolidin (0,21 mMol) in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran wird während etwa 1 Stunde unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt, bis dünnschichtchromatographisch (Silikagel: Toluol/Äthylacetat 1:1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Die Reaktionsmischung wird mit 10 ml Benzol verdünnt, mit zweimal 5 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Silikagel-Dickschichtplatten mit Toluol/Äthylacetat 1:1 chromatographiert und ergibt ein Gemisch bestehend aus dem farblosen 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-pyrrolidyl)-crotonsäure-p-nitrobenzylester und dem entsprechenden Isocrotonsäureester. IR-Spektrum (Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5,6; 5,95; 6,55; 7,45 und 8,75 μ ; NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): δ in ppm: 1,6-2,2 und 3,0-3,8 (8 H, c); 2,08 und 2,27 (3H, s); 2,38 und 2,39 (3H, s); 4,42 (2H, q, J = 15 Hz) 4,8-6,0 (4H, c); 6,6-8,4 (14 H, c).

Die gleichen Verbindungen können auch wie folgt erhalten werden:

fi) Eine auf -10°C gekühlte Lösung von 256 mg (0,4 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-hydroxycrotonsäure-p-nitrobenzylester in 5 ml trockenem Methylenchlorid wird unter Stickstoff mit 0,1115 ml (0,8 mMol) Triäthylamin und anschliessend mit 0,062 ml (0,8 mMol) Methansulfonylchlorid versetzt. Nach einer Stunde wird 0,104 ml (1,24 mMol) frisch destilliertes Pyrrolidin zugefügt und weitere 2 Stunden bei -10°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt, mit dreimal 15 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther trituriert und ergibt eine Mischung bestehend aus dem leicht gelben 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-pyrrolidyl)-crotonsäure-p-nitrobenzylester und dem entsprechenden Isocrotonsäure-p-nitrobenzylester, die in dieser Form in der nächsten Stufe eingesetzt werden kann.

Der als Zwischenprodukt entstehende Methansulfonsäureester kann auch isoliert bzw. wie folgt hergestellt werden:

fii) Eine auf -10°C gekühlte Lösung von 128 mg (0,2 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-hydroxy-crotonsäure-p-nitrobenzylester in 1 ml trockenem Methylenchlorid wird unter Stickstoff mit 0,042 ml (0,3 mMol) Triäthylamin und 0,017 ml (0,22 mMol) Methansulfonylchlorid versetzt und 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 10 ml Methylenchlorid verdünnt, mit 3mal 10 ml gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand enthaltend den 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methansulfonyloxy-crotonsäure-p-nitrobenzylester und den entsprechenden Isocrotonsäureester lässt sich chromatographisch wegen Instabilität nicht gut reinigen, ist aber rein genug, um [z.B. gemäss Beispiel 1fi)] weiterverarbeitet werden zu können.

IR-Spektrum (Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5,55; 5,7; 5,8; 6,55; 7,45; 8,55; 8,75 μ ; NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): δ in ppm: 2,37 (3H, s); 2,39 und 2,5 (3H, s); 3,12 und 3,27 (3H, s); 4,39 und 4,41 (2H, s); 5,2 (1H dd, J = 5,10 Hz); 5,25 (2H, s); 5,88 und 5,95 (1H, d, J = 5 Hz); 6,6-8,4 (15H, c).

Beispiel 2

Eine Lösung von 148 mg (0,2 mMol) eines Gemisches bestehend aus dem 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxy-

acetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(N-methyl-cyclohexylamino)-crotonsäure-p-nitrobenzylester und dem entsprechenden Isocrotonsäureester, in 3 ml trockenem Acetonitril wird unter Stickstoff etwa 4 Stunden bei 80°C erhitzt, bis dünnschichtchromatographisch (Silikagel; Toluol/Äthylacetat 1:1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Das Heizbad wird entfernt, die Reaktionsmischung mit 38 mg (0,2 mMol) p-Toluolsulfonsäure und etwa 0,2 ml Wasser versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Benzol verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird bei 0°C mit Diäthyläther trituriert und ergibt den schwach gelben 7 β -Phenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester. IR-Spektrum (Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 2,95; 3,3; 5,6; 5,75 (sh); 5,9; 5,95 (sh); 6,55; 7,45; 8,15 und 8,3 μ ; NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): δ in ppm: 3,4 zH, q, J = 17 Hz); 4,57 (2H, s); 5,06 (1H, d; J = 5 Hz); 5,35 (2H, q, J = 14 Hz); 5,7 (1H dd, J = 5,10 Hz); 6,8-8,4 (10H, c) 20 und 11,4 (1H, br. s.).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

Eine Lösung von 160 mg (0,2 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-p-toluolsulfonyloxy-crotonsäure-p-nitrobenzylester in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran wird in einer Stickstoffatmosphäre und unter Rühren mit 0,056 ml (0,42 mMol) N-Methyl-N-cyclohexylamin versetzt und während etwa 2 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt, bis dünnschichtchromatographisch (Silikagel: Toluol/Äthylacetat 1:1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Die Reaktionslösung wird mit Benzol verdünnt, einigemal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an 10 g säuregewaschenem Silikagel mit Benzol/Äthylacetat 3:1 chromatographiert. Man erhält ein Gemisch bestehend aus dem 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(N-methyl-cyclohexylamino)-crotonsäure-p-nitrobenzylester und dem entsprechenden Isocrotonsäureester als schwach gelbes Öl. IR-Spektrum (Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 2,95; 40 3,4; 5,6; 5,8; 6,55; 7,4 und 8,75 μ .

Beispiel 3

Analog Beispiel 1 kann ausgehend von einem Gemisch bestehend aus dem 2-[4-p-(Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-cyclohexylamino-crotonsäure-p-nitrobenzylester und dem entsprechenden Isocrotonsäureester der 7 β -Phenoxyacetamido-3-cyclohexylamino-cephem-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester (Mischung von 2- und 3-Cephem-derivat) und daraus der 7 β -Phenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester hergestellt werden.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

a) Eine Lösung von 160 mg (0,2 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-p-toluolsulfonyloxy-crotonsäure-p-nitrobenzylester in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff mit 0,0577 ml (0,5 mMol) Cyclohexylamin versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Benzol verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, enthaltend ein Gemisch bestehend aus dem 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-cyclohexylamino-crotonsäure-p-nitrobenzylester und dem entsprechenden Isocrotonsäureester, kann ohne Reinigung weiterverarbeitet werden. IR-Spektrum (Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 2,9; 3,4; 5,6; 5,9; 6,0; 6,25; 6,55; 7,45; 8,10 und 8,75 μ ; NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): δ in ppm: 1,8-2,0 (11H, c) 2,02 (3H, s); 2,35 (3H, s); 4,43 (2H, s);

4,95 (1H dd, $J = 5,10$ Hz); 5,17 (2H, s); 5,80 (1H, d, $J = 5$ Hz); 6,6-9,2 (15H, c).

Beispiel 4

a) Eine Suspension von 4,85 g 7 β -Phenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester in 25 ml Tetrachlorkohlenstoff und 27 ml Wasser wird bei 20° unter kräftigem Rühren nacheinander mit 3,0 g Kaliumbikarbonat, 3,8 ml Dimethylsulfat und 1,93 g Tetrabutylammoniumbromid versetzt. Man rührt kräftig während 4 Stunden bei 20°. Nach Verdünnen mit 50 ml Wasser wird das Gemisch zweimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Durch Eindampfen der über Natriumsulfat getrockneten Auszüge und Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchloridäther erhält man den 7 β -Phenoxyacetamido-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester.

b) Eine Lösung von 250 mg (0,5 mMol) 7 β -Phenoxyacetamido-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester in 2 ml Methanol/Tetrahydrofuran 1:1 wird zu einer während einer Stunde unter Atmosphärendruck vorhydrierten Mischung von 5% Palladium/Kohle in 2 ml des gleichen Lösungsmittels gegeben und während 3 Stunden bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach dieser Zeit sind etwa 90% der berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 2mal 10 ml 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten Bicarbonatauszüge werden bei 0°C mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und mit 3mal 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand ergibt nach Kristallisation aus Chloroform/Pentan die 7 β -Phenoxyacetamido-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 173-174°C.

c) Zu einer Suspension von 2,55 g (7 mMol) 7 β -Phenoxyacetamido-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure und 2,9 ml (22,4 mMol) N,N-Dimethylanilin in 11 ml absolutem Methylenchlorid wird unter Stickstoff bei 20°C 0,7 ml (5,7 mMol) Dimethyl-dichlor-silan gegeben und anschliessend 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Die entstehende klare Lösung wird auf -20°C abgekühlt, mit 1,6 g (7,7 mMol) festem Phosphorpentachlorid versetzt und 30 Minuten gerührt. Bei der gleichen Temperatur wird innerhalb 2 bis 3 Minuten ein vorgekühltes (-20°C) Gemisch von 0,9 ml (7 mMol) N,N-Dimethylanilin und 0,9 ml n-Butanol zugefügt, anschliessend rasch 10 ml vorgekühltes (-20°C) n-Butanol zugegeben und hierauf 20 Minuten bei -20°C sowie 10 Minuten ohne Kühlung gerührt. Bei etwa -10°C wird 0,4 ml Wasser zugefügt, etwa 10 Minuten im Eisbad (0°C) gerührt, dann 11 ml Dioxan zugegeben und nach weiteren 10 Minuten Rühren bei 0°C ca. 4,5 ml Tri-n-butylamin portionenweise zugegeben, bis die mit Wasser verdünnten Proben den konstanten pH-Wert 3,5 annehmen. Nach 1 Stunde Rühren bei 0°C wird der Niederschlag abfiltriert, mit Dioxan gewaschen und aus Wasser/Dioxan umkristallisiert. Das erhaltene 7 β -Amino-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure-hydrochlorid-dioxanat hat einen Schmelzpunkt von über 300°C. Dünnschichtchromatogramm: Rf-Wert 0,17 (Silikagel; System n-Butanol/Tetrachlorkohlenstoff/Methanol/Ameisensäure/Wasser 30:40:20:5:5).

ci) Eine Suspension von 11,75 g 93prozentiger (entspr. 10,93 g 100%iger) 7 β -Phenoxyacetamido-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure und 13,4 ml (12,73 g) N,N-Dimethylanilin in 47 ml abs. Methylenchlorid (über P₂O₅ destilliert) wird bei +20°C unter Stickstoff mit 3,6 ml (3,87 g) Dimethyldichlorsilan versetzt und anschliessend 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Die nunmehr klare Lösung

wird auf -18°/-19° abgekühlt und mit 7,8 g festem Phosphorpentachlorid versetzt, wobei die Innentemperatur auf -10° ansteigt. Nach 30 Minuten Rühren im -20°-Bad wird die klare Lösung innerhalb ca. 7 Minuten, zu einem auf -20° gekühlten Gemisch von 47 ml n-Butanol (wasserfrei, über Sikkan getrocknet) und 4,4 ml (4,18 g) Dimethylanilin getropft. Dabei steigt die Innentemperatur auf -8°. Man rührt 30 Minuten nach, anfänglich im -20°-Bad, später im Eisbad (0°), so dass eine End-Innentemperatur von -10° erreicht wird. Bei dieser Temperatur wird ein Gemisch von 47 ml Dioxan und 1,6 ml Wasser zugetropft (Dauer ca. 5 Minuten). Dabei kristallisiert das Produkt langsam aus. Nach weiteren 10 Minuten Rühren wird das Gemisch im Eisbad durch portionenweises Versetzen mit ca. 9,5 ml tri-n-Butylamin innerhalb ca. 1 Stunde (erste 3 ml in den ersten 5 Minuten zugegeben) auf einen pH-Wert zwischen 2,2 und 2,4 gebracht und gehalten. Anschliessend filtriert man ab, wäscht in Portionen mit ca. 30 ml Dioxan, dann ca. 15 ml Methylenchlorid und erhält so das kristalline 7 β -Amino-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure-hydrochlorid-dioxanat; Schmelzpunkt über 300°C; UV-Spektrum (in 0,1 N Natriumbicarbonatlösung): $\lambda_{\max} = 270$ m μ ($\epsilon = 7600$); IR-Spektrum (Nujol): charakteristische Banden bei 5,62; 5,80; 5,88; 6,26; 6,55; 7,03; 7,45; 7,72; 7,96; 8,14; 8,26; 8,45; 8,64; 8,97, 9,29, 10,40; 11,47 m μ ; $[\alpha]_D^{20} = +134^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1; 0,5 N Natriumbicarbonatlösung).

Aus dem erhaltenen Hydrochlorid-dioxanat kann durch Versetzen einer 20%igen wässrigen Lösung davon mit 2 N Natronlauge bis zum pH-Wert von 4,1 (isoelektrischer Punkt) das Zwitterion der 7 β -Amino-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure erhalten werden, das abfiltriert und getrocknet, einen Schmelzpunkt von über 300°C hat. UV-Spektrum (in 0,1 N Natriumbicarbonatlösung) $\lambda_{\max} = 270$ nm ($\epsilon = 7600$). Dünnschichtchromatogramm: Rf-Wert identisch mit demjenigen des Hydrochlorids (Silikagel, gleiches System); $[\alpha]_D^{20} = +232^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1; 0,5 N Natriumbicarbonatlösung).

d) Eine Suspension von 1 g (2,82 mMol) 7 β -Amino-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure-hydrochlorid-dioxanat in 20 ml trockenem Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre mit 1,65 ml Bis-(trimethylsilyl)-acetamid versetzt. Nach 40 Minuten wird die klare Lösung auf 0°C gekühlt und mit 900 mg (4,37 mMol) festem D- α -Phenylglycylsäurechlorid-hydrochlorid versetzt. Fünf Minuten später werden 0,7 ml (10 mMol) Propylenoxid zugegeben. Die Suspension wird anschliessend 1 Stunde bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt, hierauf mit 0,5 ml Methanol versetzt, wobei das 7 β -(D- α -Phenylglycylamino)-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure-hydrochlorid in kristalliner Form ausfällt. Das Hydrochlorid wird abfiltriert, in 9 ml Wasser gelöst und die Lösung mit 1N Natronlauge auf pH 4,6 gestellt. Das ausfallende Dihydrat des inneren Salzes der 7 β -(D- α -Phenylglycylamino)-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure wird abfiltriert, mit Aceton und Diäthyläther gewaschen und getrocknet, Schmelzpunkt 174-176° (Zersetzung); $[\alpha]_D^{20} = +132^\circ$ (c = 0,714; in 0,1 N Salzsäure); Dünnschichtchromatogramm (Silikagel): Rf-Wert $\sim 0,18$ (System: n-Butanol/Essigsäure/Wasser 67:10:23). UV-Spektrum (in 0,1 N wässriger Natriumbicarbonatlösung) $\lambda_{\max} = 269$ m μ ($\epsilon = 7000$); IR-Spektrum (in Mineralöl): charakteristische Banden bei 5,72, 5,94, 6,23 und 6,60 m μ .

di) Eine Suspension von 993 mg (4,32 mMol) 7 β -Amino-3-Methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure (inneres Salz) in 10 ml Methylenchlorid wird mit 1,37 ml (5,6 mMol) N,N-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid versetzt und 45 Minuten bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Die klare Lösung wird auf 0°C gekühlt und mit 1,11 g (5,4 mMol) D- α -Phenylglycylsäurechlorid-hydrochlorid versetzt. Nach

5 Minuten wird 0,4 ml (5,6 mMol) Propylenoxid zugefügt. Die Suspension wird hierauf 1 Stunde bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und anschliessend mit 0,6 ml Methanol versetzt. Das auskristallisierende 7 β -(D- α -Phenylglycylamido)-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure-hydrochlorid wird abfiltriert, bei 0°C in 15 ml Wasser gelöst und die Lösung mit 5 ml 1N Natronlauge auf etwa pH 4 gestellt. Die auf Raumtemperatur erwärmte Lösung wird mit Triäthylamin auf etwa pH 4,8 gebracht, worauf die 7 β -(D- α -Phenylglycylamido)-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure in Form des Dihydrates auskristallisiert.

Beispiel 5

Eine Lösung von 158,2 g (0,2 Mol) eines Gemisches, bestehend aus dem 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-pyrrolidyl)-crotonsäure-diphenylmethylester und dem entsprechenden Isocrotonsäureester in 1500 ml trockenem Acetonitril wird unter Stickstoff etwa 5 Stunden bei 80°C erhitzt, bis dünnschichtchromatographisch (Silikagel; Toluol/Äthylacetat 1:1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Das Heizbad wird entfernt, die Reaktionsmischung, enthaltend den 7 β -Phenoxyacetamido-3-pyrrolidino-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester wird mit 200 ml 0,1 N HCl versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingedampft.

Der Rückstand wird in Äthylacetat aufgenommen, nacheinander mit verdünnter Schwefelsäure, Wasser, gesättigter, wässriger Natriumbicarbonat und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und der rohe 7 β -Phenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester mittels Säulenchromatographie (Silikagel; Toluol/Äthylacetat 4:1) gereinigt; Dünnschichtchromatogramm: Rf-Wert 0,24 (Silikagel; Toluol/Äthylacetat 1:1).

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

ii) 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 eingeengt 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:

a) Aus 100 g (27,3 mMol) 6-Phenoxyacetamido-penicillansäure-1 β -oxid, 500 ml Dioxan und 58,4 g (30 mMol) Diphenylmethyldiazomethan wird nach etwa 2 Stunden das 6-Phenoxyacetamidopenicillansäure-diphenylmethylester-1 β -oxid erhalten; Schmelzpunkt 144-146°C (Äthylacetat/Petroläther).

b) Analog Beispiel 1b) wird aus 292 g (55 mMol) 6-Phenoxyacetamido-penicillansäure-diphenylmethylester-1 β -oxid und 99 g (59,5 mMol) 2-Mercaptobenzthiazol der 2-[4-(Benzthiazol-2-ylidithio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-diphenylmethylester erhalten; Schmelzpunkt 140-141°C (aus Toluol/Äther).

c) Analog Beispiel 1c) wird aus 10 g (14,7 mMol) 2-[4-(Benzthiazol-2-ylidithio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-diphenylmethylester in 50 ml Äthylacetat, 4,92 g (24,98 mMol) fein gepulvertem Silber-p-

-toluolsulfonat und 7stündigem Rühren bei Raumtemperatur der 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-diphenylmethylester erhalten. Rf-Wert = 0,28 (Silikagel, Toluol/Äthylacetat 3:1); IR-Spektrum (CHCl₃): 1782, 1740, 1695, 1340, 1150 cm⁻¹.

d) Analog Beispiel 1d) wird aus 10,8 g (16,2 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-diphenylmethylester in 1 l Methylenchlorid und 1,1 Äquivalenten Ozon der 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-hydroxycrotonsäure-diphenylmethylester erhalten; Schmelzpunkt 142-143°C (aus Äther/Pentan).

e) Eine auf -10°C gekühlte Lösung von 134,4 g (0,2 Mol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-hydroxycrotonsäure-diphenylmethylester in 500 ml trockenem Methylenchlorid wird unter Stickstoff mit 34,8 ml (0,25 Mol) Triäthylamin und anschliessend mit 24,5 ml (0,25 Mol) Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 20 Minuten wird 47 ml (0,55 Mol) frisch destilliertes Pyrrolidin zugefügt und weitere 2½ Stunden bei -10°C gerührt. Die Reaktionslösung wird dreimal mit 150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zu einem Schaum getrocknet und ergibt eine Mischung bestehend aus dem leicht gelben 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-pyrrolidyl)-crotonsäure-diphenylmethylester und dem entsprechenden Isocrotonsäure-diphenylmethylester, die in dieser Form in der nächsten Stufe eingesetzt werden kann.

Beispiel 6

Analog Beispiel 4d) kann durch Umsatz von 1,16 g (3 mMol) erfindungsgemäss erhältlichem 7 β -Amino-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure-hydrochlorid-dioxan mit 1,5 ml (6,2 mMol) Bis-(trimethylsilyl)-acetamid und anschliessend

a) mit 765 mg (3,6 mMol) D- α -Amino-(2-thienyl)-essigsäurechlorid-hydrochlorid die 7 β -[D- α -Amino- α -(2-thienyl)-acetylamino]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure in der Form des inneren Salzes, F. 140° (mit Zersetzen); Dünnschichtchromatogramm (Silikagel; Identifikation mit Jod): Rf ~ 0,22 (System: n-Butanol/Essigsäure/Wasser 67:10:23) und Rf ~ 0,53 (System: Isopropanol/Ameisensäure/Wasser 77:4:19); Ultravioletabsorptionsspektrum: λ_{\max} = 235 m μ (ϵ = 11400) und $\lambda_{\text{Schulter}}$ = 272 m μ (ϵ = 6100) in 0,1-n. Salzsäure, und λ_{\max} = 238 m μ (ϵ = 11800) und $\lambda_{\text{Schulter}}$ = 267 m μ (ϵ = 6500) in 0,1-n. wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung,

b) mit 940 mg (4,5 mMol) D- α -Amino-(1,4-cyclohexadienyl)-essigsäurechlorid-hydrochlorid, die 7 β -[D- α -Amino- α -(1,4-cyclohexadienyl)-acetylamino]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure in der Form des inneren Salzes, F. 170° (mit Zersetzen); Dünnschichtchromatogramm (Silikagel; Identifikation mit Jod): Rf ~ 0,19 (System: n-Butanol/Essigsäure/Wasser 67:10:23) und Rf ~ 0,58 (System: Isopropanol/Ameisensäure/Wasser 77:4:19); Ultravioletabsorptionsspektrum: λ_{\max} = 267 m μ (ϵ = 6300) in 0,1-n. Salzsäure, und λ_{\max} = 268 m μ (ϵ = 6600) in 0,1-n. wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, $[\alpha]_D^{20}$ = + 88° \pm 1° (c = 1,06; 0,1 N Salzsäure), und

c) mit 800 mg (3,6 mMol) D- α -Amino-4-hydroxyphenyl-essigsäurechlorid-hydrochlorid, die 7 β -[D- α -Amino- α -(4-hydroxyphenyl)-acetylamino]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure in der Form des inneren Salzes, F = 243-244,5°C (ab 231° Sinterbeginn) (mit Zersetzen); Dünnschichtchromatogramm (Silikagel; Identifikation mit Jod): Rf ~ 0,24 (System: n-Butanol/Essigsäure/Wasser 67:10:23) und Rf ~ 0,57 (System: Isopropanol/Ameisensäure/Wasser 77:4:19); Ultravioletabsorptionsspektrum: λ_{\max} = 228 m μ (ϵ = 12000) und 271 m μ (ϵ = 6900) in 0,1-n. Salzsäure, und λ_{\max} = 227 m μ

($\epsilon = 10500$) und $\lambda_{\text{Schulter}} = 262 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 8000$) in 0,1-n. wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +165^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,3; 0,1 \text{ N Salzsäure}$), erhalten werden.

Beispiel 7

Analog dem Beispiel 4 können aus geeigneten erfindungsgemäss erhältlichen Zwischenprodukten die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

3-Methoxy-7 β -phenylacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH_2Cl_2): 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 -phenylacetylamino-3-cephem-4-carbonsäure (oder Salze davon); IR-Spektrum (in CH_2Cl_2): Banden bei 3,03; 5,60; 5,74; 5,92; 6,24; 6,67 μ ;

3-Methoxy-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenylacetylamino)-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 -phenylacetylamino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, Fp. 168-170°C (aus CH_2Cl_2 /Diäthyläther);

3-n-Butyloxy-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenylacetylamino)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH_2Cl_2): 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 -phenylacetylamino-3-cephem-4-carbonsäuremethylester, Fp. 171-174°C (aus CH_2Cl_2 /Hexan);

3-Äthoxy-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenylacetylamino)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH_2Cl_2): 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 NaHCO_3 -Lösung): $\lambda_{\text{max}} = 263 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5500$);

3-Benzoyloxy-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenylacetylamino)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (CH_2Cl_2): Banden bei 2,96; 5,63; 5,88; 6,26; 6,72 μ ;

5 3-Benzoyloxy-7 β -(D- α -phenylglycyl-amino)-3-cephem-4-carbonsäure (oder Salze davon); UV-Spektrum (in 0,1 N NaHCO_3 -Lösung): $\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6500$);

7 β -(5-Benzoylamino-5-diphenylmethoxycarbonyl-valeryl-amino)-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH_2Cl_2): 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 CH_2Cl_2): Banden bei 3,00; 5,64; 5,92; 6,25; 6,72 μ ;

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(2-thienyl)-acetyl-amino]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH_2Cl_2): Banden bei 2,94; 5,62; 5,85; 6,26; 6,72 μ ;

20 7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(1,4-cyclohexadienyl)-acetylamino]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, 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)-acetylamino]-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);

35 7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(4-isothiazolyl)-acetylamino]-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 Isomerengemische bestehend aus den Ceph-3-em und den Ceph-2-em-Verbindungen, sowie die 1-Oxyde der entsprechenden Ceph-3-em-Verbindungen.